다제내성 *Pseudomonas aeruginosa* 균주의 항균제 병합효과

윤정숙[1], 문희원[2], 이미애[2]

랩지노믹스 임상병리과 의원[1], 이화대학교 부속 목동병원 진단검사의학교실[2]

배 경 : *Pseudomonas aeruginosa*는 흔히 병원 감염을 일으킨다. 최근 cefepime이나 carbapenem까지 내성을 나타내는 다약제 내성균주가 출현하고 있다. 저자들은 다약제 내성 *P. aeruginosa* 균주의 항균제 감수성 양상과 감염 치료에 사용할 수 있는 항균제 병합효과를 알아보고자 하였다.

방 법 : 이화대학교 부속 목동병원에 의뢰된 검체 중 cefepime이나 carbapenem을 포함하여 대부분의 항균제에 내성인 *P. aeruginosa* 20균주를 대상으로 하였다. Checkerboard 법을 이용해 ceftazidime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, cefepime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, colistin과 ceftazidime, rifampin 각각의 병합효과를 살펴보았다.

결 과 : 20 균주 모두 cefepime이나 carbapenem을 포함하여 12가지 이상의 항균제에 내성을 나타냈다. 그러나 colistin 내성인 균주는 없었다. Ceftazidime, cefepime 및 meropenem의 MIC_{90}은 128, 512와 64 μg/mL로 고도 내성을 나타냈다. Colistin의 MIC_{90}은 2 μg/mL로 감수성 범위내에 있었다. Checkerboard 검사 결과 상승효과를 나타내는 항균제의 조합은 관찰되지 않았다. 그러나 부분상승 효과는 관찰되어 ceftazidime과 amikacin의 조합에서 40%, ceftazidime과 gentamicin의 조합에서 65%, cefepime과 amikacin의 조합에서 45%, cefepime과 gentamicin의 조합에서 75%의 부분상승 효과를 나타냈다. 나머지 균주들은 무관하였고, 길항작용을 나타내는 균주는 없었다.

결 론 : 다약제 내성 *P. aeruginosa*균주는 colistin에 모두 감수성을 보였고, ceftazidime과 amikacin이나 gentamicin, cefepime과 amikacin이나 gentamicin병합시 40-75%의 부분상승을 보였다.

서 론

*Pseudomonas aeruginosa*는 중환자실 등에서 분리되는 주요 병원균으로서 흔히 항균제에 내성을 나타낸다[1]. *P. aeruginosa* 균주는 몇가지 항균제에는 고유의 내성을 지니고 있지만 항녹농균 beta-lactam 계열의 항균제인 ceftazidime, cefepime 및 carbapenem 등의 약제에는 감수성을 보여 이들 항균제가 *P. aeruginosa*에 의한 감염의 치료제로 사용되고 있다. 그러나 이런 약제에 대한 획득 내성이 증가하고 있고, 최근에는 cefepime이나 carbapenem에도 내성을 보이는 다제내성 균주가 증가하고 있다[1].

Cefepime과 carbapenem 내성인 다제내성 균주의 경우 사용 가능한 항균제가 없어 항균제 선택시 어려움이 있다. Higgins 등[2]에 의하면 imipenem 내성 *P. aeruginosa* 균주의 항균제 감수성 검사 결과 amikacin이 27.9%로 가장 낮은 내성률을 나타냈고, Gunderson 등[3]은 colistin이 효과적이었다고 보고하였다. 생체외 실험의 임상적 연관성이 아직 확실히 규명되지는 않았으나, 많은 동물 실험과 임상 시험을 통하여 시험관내 상승 효과를 나타내는 항균제의 조합이 더 효과적인 것으로 사료된다[4]. 항균제 내성 *P. aeruginosa* 감염균의 치료에 beta-lactam과 aminoglycoside 병합 요법이 주로 사용되어 왔으며, 체외 실험과 동물 실험을 통한 논문들에서 3세대나 4세대 cephalosporin과 aminoglycoside 간의 상승 효과가 보고되고 있다[5, 6]. 이와 같은 생체외 항균제 병합 효과를 관찰하기 위한 방법으로 checkerboard titration 법이나 time kill 법, E-test가 사용된다[7].

본 연구에서는 checkerboard 법을 이용해 ceftazidime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, cefepime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, colistin과 ceftazidime, rifampin 각각의 병합에 따른 효과를 봄으로써 다제내성 *P. aeruginosa* 감염의 치료에 도움이 되는 항균제를 찾아보고자 하였다.

접 수 일 : 05 / 7 / 27 게재승인일 : 05 / 10 / 28
교신저자 : 윤정숙
(137-874) 서울시 서초구 서초3동 1571-17
랩지노믹스 임상병리과 의원
TEL : 02)522-5646 FAX : 02)522-5479
E-mail : js1345@hitel.net

재료 및 방법

재료

2001년 6월부터 2004년 2월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 진단검사의학과에 의뢰된 검체 중 cefepime과 imipenem을 포함한 대부분의 항균제에 내성을 나타내는 다제내성 *P. aeruginosa* 20균주를 대상으로 하였다.

최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)

동정은 Vitek GNI+ card (BioMérieux VITEK, Marcy l'Eltoile, France)를 사용하였고 항균제 감수성 검사는 미량액체배지희석법(Vitek GNS 433 card, BioMérieux VITEK, Marcy l'Etoile, France)으로 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 지침에 따라 실시하였다[8]. NCCLS M7-A6에서 제시한 한천희석법에 따라 최소억제농도를 구하였다. 사용한 항균제로는 ceftazidime(한미약품, 서울, 한국), cefepime(보령제약, 서울, 한국), ciprofloxacin (ICN Biomedicals Inc, Aurora, Ohio, USA), rifampin (Sigma, St. Louis, Mo., USA), amikacin(보령제약, 서울, 한국), aztreonam (ICN Biomedicals Inc, Costa Mesa, CA, USA), gentamicin (Sigma, St. Louis, Mo., USA), colistin (Sigma, St. Louis, Mo., USA), meropenem(유한양행, 서울, 한국)이었다. 정도관리를 위해서 *Escherichia coli* ATCC 25922와 *P. aeruginosa* ATCC 27853을 동시에 시험하여 허용범위에 드는지 확인하였다. 감수성 기준은 NCCLS M7-A6을 따랐는데[8], NCCLS에는 기준이 없는 항균제인 colistin 감수성 기준은 MIC 4 μg/mL[9], rifampin의 감수성 기준은 MIC 2 μg/mL로 하였다[10].

항균제 병합효과 분석

Checkerboard 법을 이용해 ceftazidime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, cefepime과 amikacin, gentamicin, aztreonam 각각의 병합, colistin과 ceftazidime, rifampin 각각의 병합에 따른 효과를 관찰하였다. Checkerboard 검사는 96 well microtiter plate (Greiner, Frickenhausen, Germany)에 양이온 첨가 Mueller-Hinton 배지(Difco, Detroit, Mich., USA) 140 μL와 시험할 두가지 항균제를 25 μL씩 첨가하였고 0.5 McFarland 탁도의 균액을 1:10 희석한 후 10 μL씩 접종하여 최종 농도가 5×10^5 CFU/mL이 되게 하였다. 각 항균제 농도는 MIC의 0.06배에서 2배정도 범위에서 2배씩 희석하여 시행하였다. 35℃ 내지 37℃에서 16-20 시간 배양한 후 각 well의 자란 정도를 육안판독하였다. 병합효과는 Fractional inhibitory concentration (FIC) index를 다음과 같이 계산하였다.

$$FIC_A = \frac{\text{MIC of drug A in combination}}{\text{MIC of drug A alone}}$$

$$FIC_B = \frac{\text{MIC of drug B in combination}}{\text{MIC of drug B alone}}$$

$$\text{FIC index} = FIC_A + FIC_B$$

판독은 FIC index 0.5 이하일 경우 상승(synergistic), 0.5에서 1 사이일 경우 부분상승(partially synergistic), 1에서 4 사이일 경우 무관(indifferent), 4 이상일 경우 길항(antagonistic)으로 해석하였다[11].

결 과

*P. aeruginosa*의 최소억제농도(Minimal inhibitory concentration, MIC)

대부분의 균주가 12가지 이상의 항균제에 내성을 나타냈으나 colistin 내성균은 없었다(Table 1).

*P. aeruginosa*의 각 항균제별 MIC_{50}은 ceftazidime 64 μg/mL, cefepime 64 μg/mL, aztreonam 32 μg/mL, amikacin 32 μg/mL, gentamicin 256 μg/mL, rifampin 32 μg/mL, meropenem 32 μg/mL, ciprofloxacin 32 μg/mL이었고, MIC_{90}은 ceftazidime 128 μg/mL, cefepime 512 μg/mL, aztreonam 64 μg/mL, amikacin 32 μg/mL, gentamicin 4,096 μg/mL, rifampin 32 μg/mL, meropenem 64 μg/mL, ciprofloxacin 128 μg/mL

Table 1. *In vitro* activities of antimicrobial agents against *P. aeruginosa* strains

Antimicrobial agents	No. (%) of strains		
	Resistant	Intermediate	Susceptible
Ceftazidime	18 (90)	2 (10)	0 (0)
Cefepime	9 (45)	1 (5)	10 (50)
Aztreonam	18 (90)	2 (10)	0 (0)
Amikacin	12 (60)	1 (5)	7 (35)
Tobramycin	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Gentamicin	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Meropenem	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Ciprofloxacin	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Rifampin	20 (100)	0 (0)	0 (0)
SXT	20 (100)	0 (0)	0 (0)
PIP/TZP	18 (90)	0 (0)	2 (10)
TIC/CLA	20 (100)	0 (0)	0 (0)
Colistin	0 (0)	0 (0)	20 (100)

Abbreviations: SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole; PIP/TZP, piperacillin/ tazobactam; TIC/CLA, ticarcillin/clavulanate

Table 2. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobial agents against multidrug-resistant *P. aeruginosa*

Antimicrobial agents	MICs (μg/mL) of antimicrobial agents		
	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Ceftazidime	16 - 256	64	128
Cefepime	32 - 1,024	64	512
Aztreonam	16 - 256	32	64
Amikacin	4 - >32	32	32
Gentamicin	2 - >4,096	254	4,096
Rifampin*	16 - 256	32	32
Meropenem	8 - 256	32	64
Colistin†	0.25 - 2	1	2
Ciprofloxacin	32 - 128	32	128

* resistant breakpoint of rifampin; 2μg/mL

† resistant breakpoint of colistin; 4μg/mL

로 대부분 고도내성을 나타냈으며, colistin의 MIC_{50}은 1 μg/mL, MIC_{90}은 2 μg/mL로 감수성 범위 내에 있었다(Table 2).

*P. aeruginosa*의 항균제 병합효과 분석

Checkerboard 법을 통한 항균제 병합효과를 분석한 결과 *P. aeruginosa* 20 균주 중 상승 효과를 나타낸 균주는 없었다. 그러나 부분상승의 결과는 ceftazidime과 amikacin을 병합하였을 때 20 균주 중 8 균주(40%), ceftazidime과 gentamicin을 병합하였을 때 13 균주(65%), ceftazidime과 aztreonam을 병합하였을 때 4 균주(20%), cefepime과 amikacin을 병합하였을 때 9 균주(45%), cefepime과 gentamicin을 병합하였을 때 15 균주(75%), cefepime과 aztreonam을 병합하였을 때 2 균주(10%), colistin과 rifampin을 병합하였을 때 1 균주(5%)에서 관찰되었다. 나머지는 무관하였고, 길항작용을 나타낸 균주는 없었다(Table 3). Gentamicin과 다른 항균제 병합시 부분상승을 보인 경우에서도 gentamicin MIC가 감수성 수준까지 낮아진 균주는 없었다. Ceftazidime이나 cefepime과 amikacin의 병합시 부분 상승을 보인 경우 중 ceftazidime이나 cefepime MIC는 감수성 수준까지 낮아진 균주는 없었지만 중간으로 낮아진 균주는 ceftazidime 20%와 cefepime 35%이었고, amikacin과 cefepime병합시 amikacin MIC가 10% (2/20) 균주에서 감수성 수준으로 낮아졌다.

고 찰

백혈구가 감소되었거나 면역이 억제된 환자에서 *P. aeruginosa*가 중증 감염을 일으킬 수 있고, 이 균종은 흔히 항균제에 내성을 나타내므로 치료에 어려움이 있다. KONSAR (Korean national survey of antimicrobial resistance)에 의하면 2002년 ceftazidime 내성 21%, cefepime 내성 22%, imipenem 내성은 22%이었다[12]. 2004년 국내 12개 대학병원에서의 결과도 비슷하여 ceftazidime 내성 21%, cefepime 내성 22% 및 imipenem 내성 26%로 보고되었다[13].

이런 다제 내성 *P. aeruginosa* 균주의 선택 약제로 과거에는 신장 및 신경 독성 등으로 잘 사용되지 않았던 colistin이 최근에 균혈증, 폐렴 및 요로감염 등에 단독으로 또는 beta-lactam 제제와 병합하여 효과적으로 치료되었다고 한다[14, 15]. 또한 생체외 실험으로 colistin 단독이나 ceftazidime과 병합요법이 효과적이었다고 했으며[3] colistin과 rifampin 병합요법시 상승효과가 있고, colistin과 ceftazidime, aztreonam, meropenem 및 ciprofloxacin 병합시 단독요법보다 더 효과적이라는 보고들이 있다[16, 17]. 본 연구에서는 12가지 이상의 약제에 다제내성 *P. aeruginosa* 모든 균주에서 colistin에 감수성을 나타냈으며 colistin과 ceftazidime이나 rifampin과 병합시 대부분 무관한 것으로 나타났고 1균주에서만 rifampin과 병합시 부분상승을 나타내었다. 이러한 차이는 항균제 병합효과를 관찰하는 방법에 따른 차이일 수도 있고, 균주에 따른 차이로 나타날 수 있다고 생각된다. Colistin은 상승효과를 보이는 항균제병합이 없었으므로 내성균주의 치료에 단독으로 투여하는 것이 효과적일 것이다.

또한 다제내성 *P. aeruginosa*에 대한 선택약제로 beta-lactam과 aminoglycoside 제제의 항균제 병합 요법이 효과적이었다는 보고가 있다[5, 6]. Mintz와 Drew[6]에 의하면

Table 3. Activity of antimicrobial combination on multidrug-resistant *P. aeruginosa* by checkerboard method (N=20)

Conbination effect	% of isolates							
	CAZ			FEP			COL	
	AN	GM	ATM	AN	GM	ATM	CAZ	RIF
Synergy (FIC index $\leq$0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Partial Synergy (0.5< FIC index $\leq$1)	40	65	20	45	75	10	0	5
Indifferent (1< FIC index $\leq$4)	60	35	80	55	25	90	100	95
Antagonistic (FIC index >4)	0	0	0	0	0	0	0	0

FIC index $\leq$0.5, synergy; 0.5< and $\leq$1, partial synergy; 1< and $\leq$4, indifferent; >4, antagonistic

Abbreviations: CAZ, ceftazidime; FEP, cefepime; COL, colistin; AN, amikacin; GM, gentamicin; ATM, aztreonam; RIF, rifampin.

cefoperazone, cefotaxime, monobactam, carbenicillin과 tobramycin을 각각 병합했을 때 cefotaxime 병합이 63% 상승효과를 보여 가장 좋다고 하였고, 다른 연구에 의하면 ceftriaxone과 tobramycin이나 netilmicin 등과의 병합효과가 ceftazidime과의 병합보다 상승효과가 크다고 하였다[5]. 또한 ceftazidime 및 cefepime과 aztreonam의 상승효과, beta-lactam과 aminoglycoside 제제의 상승효과가 보고되었다[1]. 드물게 imipenem과 aminoglycoside 간의 상승효과[18]와 ciprofloxacin과 ceftazidime과의 병합시 상승효과가 있으며 ciprofloxacin과 amikacin 병합시 부가적 효과가 있다고 하였다[19, 20]. 그러나 Haller[21]는 checkerboard 법과 time-kill 법, 백혈구가 감소된 쥐의 대퇴 근육 감염 모델을 통해 ciprofloxacin과 5가지 aminoglycoside 병합 시험에서 상승이나 부분 상승의 효과를 관찰할 수 없음을 보고하였다. 본 연구에서 checkerboard 법을 통하여 주로 cephalosporin과 aminoglycoside계 항균제의 병합 효과를 관찰해본 결과 상승효과를 나타낸 균주는 없었다. 그러나 부분 상승효과는 관찰되어 ceftazidime과 amikacin을 병합하였을 때 40% 균주, ceftazidime과 gentamicin을 병합하였을 때 65% 균주, cefepime과 amikacin을 병합하였을 때 45% 균주 및 cefepime과 gentamicin을 병합하였을 때 75% 균주가 부분상승의 효과를 나타내었다. 상승작용을 보인다고 알려진 병합들이 균주에 따라 효과가 다르기 때문에 경험적인 병합요법이 일관적인 효과를 발휘하지 못할 것으로 추정된다. 항균제 병합시 부분 상승을 보인 병합 중 gentamicin MIC는 감수성 수준까지 낮아진 균주는 없었고, ceftazidime이나 cefepime과 amikacin 병합시 부분상승을 보인 균주 중 일부에서만 항균제 MIC가 감수성 수준으로 낮아져서 체내에서 어떤 항균제 병합이 더 효과적인지 임상실험이 필요하다. 본 연구에서 최소억제농도는 gentamicin이 amikacin보다 높았으나, ceftazidime이나 cefepime과 병합하였을 때 gentamicin과의 병합이 amikacin과의 병합보다 더 높은 비율에서 부분상승 효과를 나타내었는데, 이는 다른 연구에서도 ceftazidime 감수성 89%, ceftriaxone 감수성 15%인 균주에서 tobramycin과 병합했을 때 상승효과는 ceftriaxone 병합시 72%로 ceftazidime과 병합시 44%에 비해 높게 나타났다고 하였다[5]. 일반적으로 *Pseudomonas* 균주에는 gentamicin보다 tobramycin이 효과가 있다고 알려져 있으나, Kocazeybek 등[18]은 gentamicin 또는 tobramycin과 ceftazidime을 병합하였을 때, 상승효과를 나타낸 균주가 각각 19.3% 및 13.8 %로 gentamicin과 ceftazidime을 병합하였을 때가 더 높은 상승효과를 나타냈다고 보고하였다. 따라서 MIC가 상승작용이 있는지를 결정지을 수 없기 때문에 병합효과를 예측하기 위한 실험실 검사를 하는 것이 유용할 것이다.

결론적으로 다약제 내성 *P. aeruginosa* 균주들 중 일부 균주들이 특정 β-lactam과 aminoglycoside 약제들의 조합에 대해 부분상승 효과를 보여 병합요법을 실시할 항균제들에 대해 실험실적으로 상승작용 여부를 검사하는 것이 병합요법의 효과를 높일 수 있을 것으로 생각된다. 향후 상승작용을 보이는 항균제 조합이 상승작용이 없는 조합에 비해 치료 성공률이 높은지, 상승작용이 있을 때 항균제의 MIC가 치료효과에 어떤 영향을 줄 것인지 임상연구가 필요하다. Colistin은 내성인 균주가 없고, 다른 항균제들과 병합했을 때 상승작용도 없어서 단독요법이 적합한 항균제였다.

참 고 문 헌

1. Song W, Woo HJ, Kim JS, Lee KM. In vitro activity of β-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents 2003;21:8-12.
2. Higgins PG, Fluit AC, Milatovic D, Verhoef J, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2002;50:299-301.
3. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic resistant *P. aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:905-9.
4. Scott RE and Robson HG. Synergistic activity of carbenicillin and gentamicin in experimental *Pseudomonas* bacteremia in neutropenic rats. Antimicrob Agents Chemother 1976;10:646-51.
5. Laverdiere M, Gallimore B, Restieri C, Poonia K, Chow AW. In vitro synergism of ceftriaxone combined with aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa*. Diag Microbiol Infect Dis 1994;19:39-46.
6. Mintz L and Drew WL. Comparative synergistic activity of cefoperazone, cefotaxime, moxalactam, carbenicillin, combined with tobramycin against *P. aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1981:19;332-4.
7. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:1914-8.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth informational supplement, M100-S14. Wayne, Pa; National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
9. Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;41:494-5.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou

H. Interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis 2001;40:117-20.

11. Isenberg HD. Synergism testing: Broth microdilution checkerboard and broth macrodilution methods. In: Clin Microbiol procedure manual, vol. 1. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992:5.18.1-28.
12. Lee K, Kim YA, Park YJ, Lee HS, Kim MY, Kim EC, et al. Increasing prevalence of vancomycin-resistant enterococci, and cefoxitin-, imipenem- and fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli: a KONSAR study in 2002. Yonsei Med J 2004;45:598-608.
13. Lee HK, Yong DE, Lee KW, Hong SG, Kim EC, Jeong SK, et al. Antimicrobial resistance of clinically important bacteria isolated from 12 hospitals in Korea in 2004. Korean J Clin Microbiol 2005;8:66-73.
14. Falagas ME and Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40:1333-4.
15. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. BMC Infect Dis 2005;5:24.
16. Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Chemother 2003;15:235-8.
17. Rynn C, Wootton M, Bowker KE, Alan Holt H, Reeves DS. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. Clin Microbiol Infect 1999;5:32-6.
18. Kocazeybek B, Arabaci U, Erentuk S, Akdur H. Investigation of various antibiotic combination using the E-test method in multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Chemother 2002;48:31-5.
19. Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Colombo A, Guerra A, Gismondo MR. Activity of levofloxacin and ciprofloxacin in combination with cefepime, ceftazidime, imipenem, piperacillin-tazobactam and amikacin against different *Pseudomonas aeruginosa* phenotypes and *Acinetobacter* spp. Chemotherapy 2004;50:202-10.
20. Gerceker AA and Gurler B. In-vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1995;36:707-11.
21. Haller I. Comprehensive evaluation of ciprofloxacin-aminoglycoside combinations against *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* strains. Antimicrob Agents Chemother 1985;28:663-6.

In Vitro Activity of Antimicrobial Combination against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Jeongsook Yoon[1], Heewon Moon[2], and Miae Lee[2]

Labgenomics Clinical Laboratories[1]; and Department of Clinical Pathology[2], Mokdong Hospital, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Background: *Pseudomonas aeruginosa* frequently causes nosocomial infection. Recently, there have been reports of infection with multidrug-resistant *P. aeruginosa*. The purpose of this study was to evaluate the *in vitro* effect of antimicrobial combination against multidrug-resistant *P. aeruginosa*.

Methods: Twenty isolates of imipenem and/or cefepime resistant *P. aeruginosa* were collected from the microbiology laboratory of Ewha Womans Unversity Mokdong Hospital. Checkerboard titration method was used to assess the activity of ceftazidime or cefepime in combination with amikacin, gentamicin or aztreonam, and colistin in combination with ceftazidime or rifampin.

Results: All isolates were resistant to more than 12 antimicrobial agents including imipenem and/or cefepime by broth microdilution method; however, no isolates were resistant to colistin. Most of the isolates showed high level resistance to ceftazidime, cefepime and meropenem, with MIC_{90} of 128, 512 and 64 μg/mL, respectively. The MIC_{90} of colistin was 2 μg/mL, which is within the susceptible range. Synergistic effect was not detected by the checkerboard titration method with any antimicrobial combinations. However, a partial synergy was observed in 40% of the isolates with the combination of ceftazidime and amikacin, 65% with ceftazidime and gentamicin, 45% with cefepime and amikacin, and 75% with cefepime and gentamicin. Other antimicrobial combinations showed indifference against most strains, and antagonism was not observed.

Conclusion: Multidrug-resistant *P. aeruginosa* isolates were all susceptible to colistin. The combined regimens of ceftazidime with amikacin or gentamicin and cefepime with amikacin or gentamicin revealed a partially synergistic effect in 40-75% of the isolates.

(Korean J Clin Microbiol 2006;9(1):1-6)

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrobial combination, Synergy

Address reprint requests to : Jeongsook Yoon, M.D., Labgenomics Clinical Laboratories, 1571-17, Seocho 3-dong, Seocho-gu, Seoul 137-874, Korea.
TEL. +82-2-522-5646 FAX. +82-2-522-5479 E-mail: js1345@hitel.net