



기계환기관련 폐렴치료 시 Aerosolized Colistin의 효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

백민우¹, 정경혜², 김은영^{1,2,3*}

¹중앙대학교 약학대학, 사회보건임상약학대학원, 근거기반 약물치료학 연구실, ²중앙대학교 약학대학, ³중앙대학교 제약산업특성화대학원
(2017년 8월 19일 접수 · 2017년 12월 14일 수정 · 2017년 12월 15일 승인)

Efficacy and Safety of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis

Minwoo Paik¹, Kyeonghye Jeung², and Eun Young Kim^{1,2,3*}

¹Evidence based research Lab, Social, health, and clinical pharmacy department, College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

³The Graduate School of Pharmaceutical Industry Management, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

(Received August 19, 2017 · Revised December 14, 2017 · Accepted December 15, 2017)

ABSTRACT

Background: It is recommended to use aerosolized (AS) colistin in patients undergoing mechanical ventilation therapy as an adjunctive in the latest guidelines, in spite of high nephrotoxicity and limited studies. In this study, systematic reviews and meta-analyses were conducted to evaluate the safety and efficacy of AS colistin in patients with ventilator-associated pneumonia. **Methods:** Two authors independently searched related literature published from Pubmed and EMBASE until July 2016 and included a study comparing adjunctive AS colistin with intravenous (IV) colistin monotherapy. The primary outcome was the clinical response rate, the secondary outcome was the overall mortality, and nephrotoxicity. The publication bias was evaluated using the Egger's test. **Results:** Of the total 279 articles, nine were finally included in the final analysis. There was a significant difference between the adjunctive AS colistin group and the IV colistin monotherapy group for the treatment-response rate (odds ratio (OR), 1.56; 95% CI, 1.14-2.14; $p = 0.005$; $I^2 = 36\%$), although there was no significant difference in overall mortality (OR, 0.77; 95% CI, 0.57-1.04; $p = 0.09$; $I^2 = 20\%$). However, there was no significant difference between the two groups in nephrotoxicity (OR, 1.13; 95% CI, 0.74-1.74; $p = 0.57$; $I^2 = 4\%$). **Conclusion:** The addition of aerosolized colistin to IV colistin monotherapy showed better results in terms of efficacy than IV colistin monotherapy and did not show any significant difference in terms of total mortality and nephrotoxicity. Additional large-scale studies of this need to be verified.

KEY WORDS: Aerosolized colistin, ventilator-associated pneumonia, a systematic review, meta-analysis

Ventilator-associated pneumonia (VAP)는 기계적 인공호흡을 받는 환자에게서 대략 10-20% 정도 발생하는 흔하고 심각한 감염이다.^{1,2)} 항생제 치료와 지지요법(supportive care)에도 불구하고 의료비용의 증가와 높은 이환율 및 사망률을 기록하고 있다.¹⁻⁵⁾

VAP의 원인균을 조사한 미국자료에 의하면 *Staphylococcus aureus* (20-30%), *Pseudomonas aeruginosa* (10-20%), Enteric

gram-negative bacilli (20-40%), *Acinetobacter baumannii* (5-10%)가 각각 해당분포를 나타내었고 국제조사프로그램(international surveillance programs)에서도 *P.aeruginosa*와 *A.baumannii*가 VAP에서 높은 비중을 차지하고 있었다.^{6,7)} 또한, 이러한 균주들은 methicillin, cefepime, piperacillin-tazobactam, carbapenems 등에 내성을 보이는 것으로 나타났다.^{6,7)} 전반적인 항생제 내성이 발현된 상황에서 1987년 이후

*Correspondence to: Eunyoung Kim, College of Pharmacy, Evidence based research Lab, Social, health, and clinical pharmacy department, The Graduate School of Pharmaceutical Industry Management, Chung-Ang University, 84 Heulseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06974, Republic of Korea

Tel: +82-2-820-5791, Fax: +82-2-816-7338

E-mail: eykimjcb777@cau.ac.kr

최근 새로운 항생제가 개발되었으나, 그람(Gram) 양성균에만 효과가 있고 그람(Gram) 음성균에는 효과가 없는 것으로 알려졌다.^{8,9)} 이러한 다제내성균(Multidrug resistant pathogens, MDR)에 대한 효과적인 항생제가 부족한 상황으로 현재 신독성 유발이라는 단점에도 불구하고 이전에 개발된 약제 중 colistin이 MDR균주에 의한 VAP 치료제로 사용되고 있다.¹⁰⁾

VAP 환자에게 있어서 정맥주사용 (intravenous, IV) colistin의 치료효과는 폐실질로의 매우 낮은 침투력으로 인해 다소 논란이 되고 있다.¹¹⁾ 이러한 colistin의 낮은 폐실질 침투력은 aerosolized (AS) colistin을 이용함으로써 전신독성을 최소화하고 감염부위에서 적절한 치료 농도를 얻을 수 있다고 보고되고 있다.^{12,13)} 또한, 미국감염학회/미국흉부학회(Infectious Disease of Society of America, IDSA/ American Thoracic Society, ATS)에서 2016년에 발표된 VAP 가이드라인에 따르면 aminoglycoside 나 colistin에만 감수성을 가지는 VAP 환자의 치료에 흡입용 항생제를 병용하여 사용할 것을 권고하고 있다.¹⁴⁾ 하지만 가이드라인에서의 근거수준은 low-quality로, 권고수준도 weak로 명시하고 있다.¹⁴⁾ 최근 2015년도 meta분석에서도 비록 근거수준은 낮으나 흡입 colistin이 VAP 치료에 있어서 임상적 치료반응률(clinical response rate)을 향상시키는 것으로 보고하였다.¹⁵⁾ 하지만 이 연구에서는 2013년 상반기까지 출판된 연구들을 포함하여, 3년이 지난 시점에서 추가적인 연구들에 대한 검색을 통한 최근의 연구들을 포함하여 이러한 제한점을 극복하고 VAP환자에서의 AS colistin의 효과 및 안전성을 평가하고자 최근까지 출판된 논문을 모두 포함하여 체계적인 고찰 및 메타분석을 수행하였다.

연구 방법

Search strategy

관련 논문을 검색하기 위하여 Pubmed, EMBASE, 2가지 electronic database를 사용하여 2016년 7월까지 출판된 논문을 검색하였다. Aerosolized에 대한 다양한 표현을 모두 고려하여 inhal*, nebul*, aerosol* 을 검색용어에 포함시켰으며, colistin은 polymyxin으로 표현하는 경우가 있기에 polymyxin도 검색용어에 포함을 하였다. 그리고 ventilator associated pneumonia와 약어 표현인 ‘VAP’를 모두 고려해 주었다. 위의 언급한 내용을 모두 종합하여 (inhal* OR nebul* OR aerosol*) AND (colistin OR polymyxin) AND (VAP OR ‘ventilator associated pneumonia’) 검색어를 입력하여 문헌을 조사하였다.

연구디자인(study design) 혹은 연구 질(study quality)에 대해 제한은 없으나, 영어로 작성된 문헌만을 조사하였다. 추가적으로 가능한 많은 연구들을 포함하기 위해 선택된 문헌들의 참고문헌 등을 검색하였고, 수작업(hand searching)을 통해 문

헌들을 연구에 포함하고자 하였다. 제외기준으로는 single-arm 연구, 비 임상연구(Non-human trial) 및 연구대상자가 5명 미만인 연구로 하였다.

Data Extraction and Quality Assessment

1명의 연구자가 data extraction 작업을 하였으며 추출한 data를 또 다른 한 명의 연구자가 개별검토하였으며, 각 study마다 수집한 자료는 다음과 같다.

제1저자의 성(First author's last name), 출판연도(year of publication), 연구디자인(type of study), VAP 정의(definition of VAP), 사용한 colistin 용량(dose of colistin used), 병용 항생제(coadministration of other antimicrobials), 치료기간(length of therapy), 원인균 종류(type of causative microorganism), 기저질환(underlying conditions), 질병 중증도(severity of illness; Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score), 결과 변수(outcome), 결과변수의 정의(definition of outcomes), 부작용(toxicities) 질적평가(Quality assessment)는 코호트 연구 또는 환자 대조군 연구에 대해 Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale(NOS)을, 무작위 대조임상연구에 대해서는 Cochrane risk-of bias tool assessment를 사용하여 논문의 질(quality)을 평가하였다.^{16,17)}

Outcome

1차 결과변수(Primary outcome)는 임상적 치료반응률(clinical response rate)로 설정하였다. 임상적 치료반응(Clinical response)은 임상적 완치(clinical cure)와 임상적 향상(clinical improvement)을 포함하는 것으로 정의하였다.¹⁵⁾ 임상적 완치의 정의는 치료종료 시 감염 증상과 징후가 완전 치료된 것으로 정의하였으며, 임상적 향상(clinical improvement)은 치료 종료 시 증상과 징후가 부분적으로 치료된 경우로 하였다. 2차 결과변수(Secundary outcome)로는 전반적인 사망률(overall mortality)과 신독성(nephrotoxicity)을 설정하였다.¹⁵⁾

Dose Standardization of Colistin

문헌들마다 사용한 colistin의 용량(dose)이 다양하고 이러한 용량에 따라 clinical outcome에 영향을 미칠 수 있기 때문에 각각의 사용한 colistin의 양을 표준화하여 제공하기로 하였다. 현재 IV 제제로 사용 가능한 colistin은 colistin sulfate, colistin sulfomethate sodium (CMS) 2가지가 있으며 모두 흡입용으로 사용할 수 있다.¹⁸⁾ Universal dose unit 측정의 부재로 인해 colistin base activity를 기준으로 변환하였다.¹⁹⁾ 변환을 위해 사용한 기준은 다음의 방법으로 산정하여 연구들간의 치료용량에 대한 표를 작성하였다. 12,500 IU CMS = 1 mg CMS, 2.67 mg CMS = 1 mg colistin base¹⁸⁾

Statistical analysis

모든 이분형 data에 대한 값은 95% 신뢰구간에서 오즈비(Odds ratio)로 계산하였다. 연구들 간에 이질성(heterogeneity)는 I² statistic을 이용하여 평가하였다. I² 값 25%, 50%, 75%를 넘으면 low, medium, high로 정의하였다.²⁰⁾ 자료들을 종합하여 오즈비(Odds ratio)를 계산할 때 The Mantel-Haenszel method, 고정효과모형(fixed-effects model)을 이용하였다. 출판편향(Publication bias)의 유무를 평가하기 위하여 Egger's linear regression test를 이용하였다. P값이 0.05보다 작은 경우는 출판편향이 있다고 볼 수 있다.²¹⁾ 모든 메타분석은 Revman software v5.3을 이용하여 진행하였다.

연구 결과

Searching results

PubMed에서 사전에 정의한 검색어로 검색한 결과 61건, EMBASE에서는 218건으로 총 279건의 관련 문헌을 찾을 수 있었다. 이중 58건이 중복된(duplicate) 문헌으로 제외되었다. 또 title과 abstract을 살펴보면 199건의 문헌을 제외하였다. 제외 사유로는 letter, review, expert opinion, 연구주제와 무관함 등이 있었다. 남은 22개의 문헌을 full-text review를 통하여 15건을 제외하였고 추가적으로 hand searching하여 2건의 문헌을 추가하여, 총 9건의 문헌이 선택되었다.²²⁻³⁰⁾ (Figure 1)

Eligible studies in the Meta-Analysis and Quality Assessment

본 메타분석에 적합한 연구들은 모두 the criteria of the American Thoracic Society 에 따른 VAP 정의를 사용하였다.³¹⁾ 총 9개의 문헌 (randomized controlled trial 1개²⁷⁾, cohort 5개²²⁻²⁶⁾, case-control 3개^{24,28,30)} 중 8개 문헌에 대해서는 Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale을 1개의 문헌에 대해서는 Cochrane risk-of-bias tool을 사용하여 quality를 평가하였고 그 결과는 Table 1에 제시하였다. 각 문헌의 quality assessment 결과 한 연구³⁰⁾에서 NOS 5점으로 다른 문헌들과 비교하여 낮은 점수를 나타내어 해당연구를 메타분석에서 제

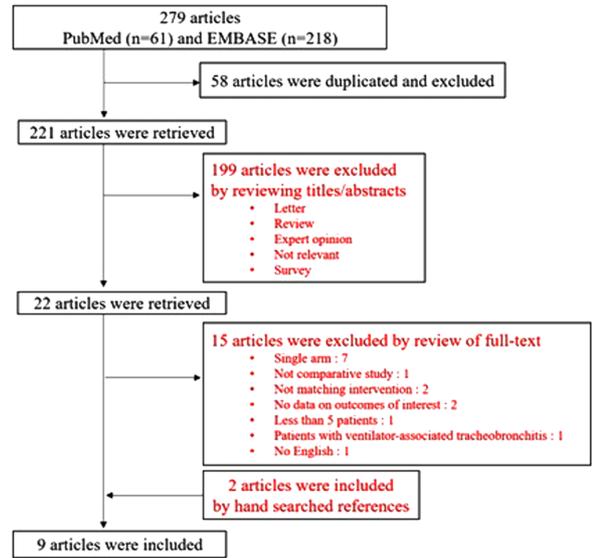


Fig. 1. Flow of research design and literature selection.

외하고 최종 8개의 문헌으로 분석을 진행하였다.

Primary Outcome

본 연구에 포함된 최종 8개 문헌을 모두 통합 시 VAP 치료에 aerosolized colistin을 보조적 치료(adjuvant therapy)로 사용한 환자는 376명, IV colistin만 단독으로 사용한 환자는 342명이었다. 연구에 포함된 문헌들의 임상적 치료반응에 대한 정의는 모든 연구들에서 일관성 있게 설정되어 있었다.

Aerosolized colistin을 IV colistin에 추가적으로 사용한 군은 IV colistin만을 사용한 군과 비교하였을 때 임상적 치료반응에서 Fig. 2와 같이 유의한 차이를 보였다(Odds ratio(OR), 1.56; 95% CI, 1.14-2.14; p=0.005; I²=36%). 문헌 간의 이질성은 I² 값이 36%로 낮은 것(low)으로 간주할 수 있다(Figure 2). 출판편향을 평가한 Egger's test 결과는 유의한 차이를 나타내지 않아(p=0.35) 출판편향을 크지 않은 것으로 나타났다.

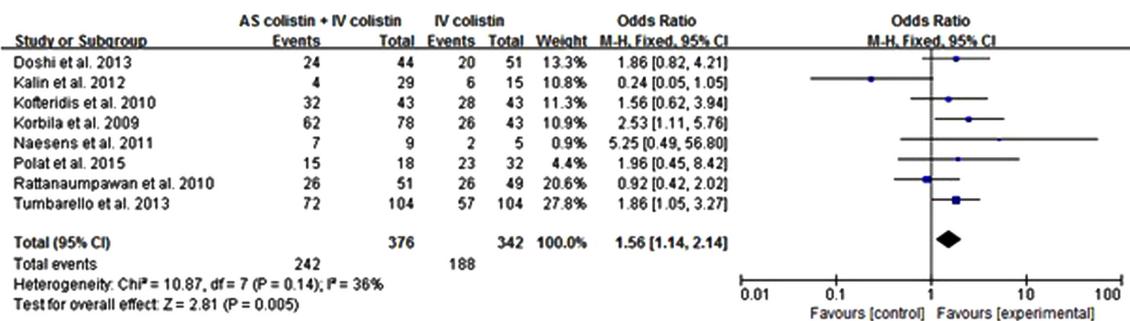


Fig. 2. Forest plot for clinical response : Aerosolized + intravenous colistin group verse intravenous colistin group.

Table 1. The characteristics and quality assessment of the literature to be included in the meta-analysis [Experimental arm : aerosolized colistin + intravenous colistin, Standard arm: intravenous colistin]

Author	Type of study	No of patients (experimental Vs. standard)	APACHE score (experimental vs. standard)	Pathogen	Type of aerosolized colistin dosage : duration	Converted dose to colistin base activity	Method of delivery	Outcome measures AS vs IV	Definition of nephrotoxicity	Quality assessment
Demitida et al ²⁰ (2016)	Case-control	43 vs 80	NR	<i>A. baumannii</i>	NR : 7.5mg x 2	75 mg x 2	Nebulizer	CR : AS : 17 vs IV : 45 Mortality : AS : 23 vs IV : 38 Nephrotoxicity : AS : 21 vs IV : 43	RIFLE criteria (≥1.5 x baseline Scr)	5 (NOS)
M. Polat et al ²¹ (2015)	Retrospective cohort	18 vs 32	NR PRISM 3 score : AS : 13.5±9.5 vs IV : 12±6.8	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CMS : >1 year : 180 mg x 2 ≤ 1year : 9.6 mg/kg x 2	>1 year : 75 mg x 2 ≤ 1year : 4 mg/kg x 2	vibrating-mesh nebulizer (Aeroneb Pro®)	CR : AS : 15 vs IV : 23 Mortality : AS : 8 vs IV : 12 Nephrotoxicity : AS : 0 vs IV : 1	≥1.5 x baseline Scr and/or elevation of Scr beyond the estimated normal range for the patient's age group	8 (NOS)
Doshi et al ²² (2013)	Retrospective cohort	44 vs. 51	22.4 vs. 24 (mean)	<i>A. baumannii</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	75 mg x 2 in two hospitals, 150 mg x 2 in one hospital	75 mg x 2 (two hospitals), 150 mg x 2 (one hospital)	Jet nebulizer (two hospitals), vibrating mesh (one hospital)	CR : AS : 44 vs IV : 51 Mortality : AS : 16 vs IV : 27	NR	8 (NOS)
Kalin et al ²³ (2012)	Retrospective cohort	29 vs. 15	22 vs. 22 (median)	<i>A. baumannii</i>	CMS 150 mg x 2 : NR	57 mg x 2	NR	CR : AS : 4 vs IV : 6 Mortality : AS : 16 vs IV : 7 Nephrotoxicity : AS : 12 vs IV : 3	RIFLE criteria	9 (NOS)
Kafferi et al ²⁴ (2010)	Case-control	43 vs. 43	17.74 vs. 16.95 (mean)	<i>A. baumannii</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CMS 2 MIU x 2 : 13 days (median)	60 mg x 2	NR	CR : AS : 32 vs IV : 26 Mortality : AS : 10 vs IV : 18 Nephrotoxicity : AS : 8 vs IV : 8	Rise of 2 mg/dl in Scr or reduction in CrCl> 50% or need for RRT or increase of >50% of the Scr(preexisting renal dysfunction)	8 (NOS)
Korbila et al ²⁵ (2010)	Retrospective cohort	78 vs. 43	17.4 vs. 19.2 (mean)	<i>A. baumannii</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CMS Mean daily dose 2.1 MIU ± 0.9 : NR	Mean daily dose 63 mg ± 27 mg	Siemens Servo Ventilator 300	CR : AS : 62 vs IV : 26 Mortality : AS : 31 vs IV : 19	NR	8 (NOS)
Naessers et al ²⁶ (2011)	Retrospective cohort	9 vs. 5	NR	<i>P. aeruginosa</i>	CMS 2MIU x 2 ; 19.3 days (mean)	60 mg x 2	Servo Ultra Nebulizer or Citrus drug nebulizer	CR : AS : 7 vs IV : 2 Mortality : AS : 3 vs IV : 5 Nephrotoxicity : AS : 1 vs IV : 3	RIFLE criteria	8 (NOS)
Rattanaumpawan et al ²⁷ (2010)	Randomized controlled	51 vs. 49	19.1 vs. 18.5 (mean)	<i>A. baumannii</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CMS 4 ml x2 : 9.5 days (mean) ±4.6	75 mg x 2	NR	CR:AS : 26 vs IV : 26 Mortality:AS : 20 vs IV : 22 Nephrotoxicity:AS : 11 vs IV : 13	Rise of 2 mg/dL in Scr or increased Scr X 2 from blinding (high risk of bias)	8 (NOS)
Tumbar et al ²⁸ (2013)	Case-control	104 vs. 104	NR	<i>A. baumannii</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	CMS 1 MIU x 3 : 11 days	30 mg x 3	Jet or ultrasonic nebulizers	CR : AS : 72 vs IV : 57 Mortality : AS : 45 vs IV : 48 Nephrotoxicity : AS : 26 vs IV : 23	Increased Scr X 2 creatinine or reduction in CrCl > 50% or oliguria	8 (NOS)

* Experimental arm : aerosolized colistin + intravenous colistin Standard arm : intravenous colistin
Abbreviations: *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; AS, aerosolized; IV, intravenous; CMS, colistin methanesulfonate; CR, Clinical response; NA, Not Applicable; NR, Not reported; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney; No, number; NOS, NewcastleOttawa Scale; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; Scr, serum creatinine; MIU, Million International Units; CrCl, creatinine clearance; RRT, Renal Replacement Therapy

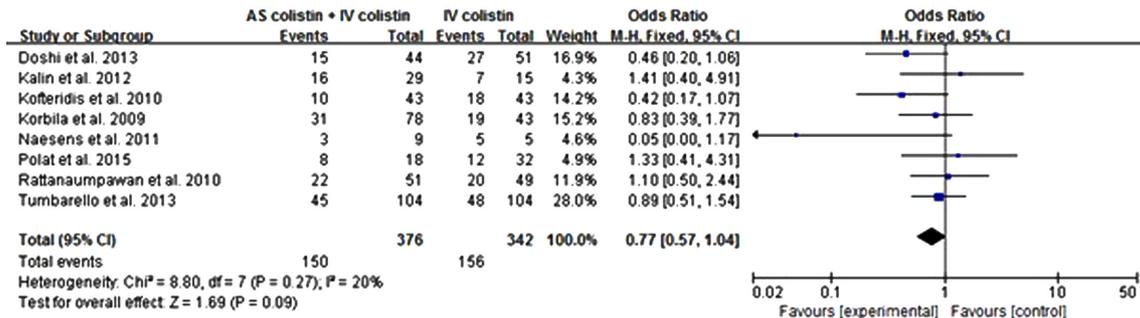


Fig. 3. Forest plot for overall mortality: Aerosolized + intravenous colistin group verse intravenous colistin group.

Secondary Outcome

본 연구에 적합한 9개의 문헌자료(data)를 모두 종합하면 VAP 치료에 aerosolized colistin을 보조적 치료(adjunct therapy)로 사용한 환자는 376명, IV colistin만 단독으로 사용한 환자는 342명이었다.

Aerosolized colistin을 IV colistin에 추가적으로 사용한 군은 IV colistin만을 사용한 군과 비교하였을 때 overall mortality 측면에서 유의한 차이는 없었다(OR, 0.77; 95% CI, 0.57-1.04; p=0.09; I²=20%) (Figure 3).

신독성에 대해 분석한 연구는 포함된 전체 8개 연구들 중 6개 연구에서 수행되었다.^{23,24,26-30} 신독성에서 제외된 2개의 문헌^{22,25}에서는 신독성에 관한 outcome 측정치를 얻을 수 없었다. VAP 치료에 aerosolized colistin을 보조적 치료(adjunct therapy)로 사용한 환자는 254명, IV colistin만 단독으로 사용한 환자는 248명이었다. Aerosolized colistin을 IV colistin에 추가적으로 사용한 군은 IV colistin만을 사용한 군과 비교하였을 때 신독성 측면에서 유의한 차이는 없었다(OR, 1.13; 95% CI, 0.74-1.74; p=0.57; I²=4%).

고찰

본 연구에서는 MDR 균에 의한 VAP 환자의 치료에서 aerosolized colistin을 IV colistin에 보조적치료로 사용하는 것에 대한 체계적 메타분석을 수행하였으며, aerosolized colistin을 IV colistin에 보조적 치료로 사용 시 유의한 임상적 치료반응을 보였으나 overall mortality나 신독성에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이전 meta-analysis에서도 본 연구와 유사하게 VAP 환자에게 있어 aerosolized colistin의 보조적 치료법이 유의하게 임상적 치료반응을 증가시킴을 확인할 수 있었다.¹⁵ 본 연구에서는 이전에 수행된 메타연구 이후에 추가된 연구를 검색하여 2개의 새로운 문헌을 추가하였다.^{29,30} 새로운 2개의 문헌 중 quality assessment결과 낮은 NOS 점수를 보인 연구³⁰

를 제외하였고, 기존 메타연구에서 포함된 1개의 문헌³²이 사전에 정의한 inclusion criteria에 어긋나 제외하여 연구를 수행하였으나, 본 연구에서의 전반적인 사망률과 신독성에서 기존 메타연구와의 차이를 나타내지 않았다. 다만, 유의하지는 않았지만 aerosolized colistin을 사용한 군에서 좀 더 전반적인 사망률이 줄어드는 경향성을 확인할 수 있어 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 메타분석에서는 2016년 IDSA/ATS 병원성폐렴의 가이드에서 근거로 사용한 다제내성균을 가진 VAP 환자의 치료시 aerosolized colistin사용에 대한 메타연구의 근거수준을 고려해 이후 추가된 연구들의 확장을 통한 검증을 위해 수행되었다. 하지만 중환자를 대상으로 진행한 관련 연구들의 최신 출판이 제한적으로 본 연구에서 추가적인 근거수준의 차이를 주장하는 데는 한계가 있었다.

하지만 본 연구에서 각 연구의 질적 수준을 재평가하고, 검색을 통해 추가된 2개의 연구 중 질적 수준이 낮은 연구를 최종 분석에서 제외함을 통해 이러한 한계를 조정하고자 하였다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재하는데 우선, 소아를 대상으로 한 연구를 포함하여 분석하여, 기존의 성인만을 대상으로 한 메타연구와 차이가 있으나 실제 해당 연구의 95% 신뢰구간을 고려 시 유의한 차이를 보이지 않았다.^{15,29} 두 번째로는 한 개의 무작위대조연구이외에는 cohort, case-control 연구로 연구 자체의 특성상 내포하는 편향을 배제할 수 없으나, 기존 메타연구에서도 출판된 연구들의 제한으로 인해 동일한 한계점을 내포하고 있어, 근거수준이 높은 결과들을 제안하기 위해서는 향후 잘 디자인된 전향적인 무작위 임상연구들이 많이 진행되는 것이 필요하다. 또한 본 메타분석에 포함된 실험연구들은 일차평가변수로 임상적인 치료반응률을 선정하였으나 향후 연구들을 수행 시 평가변수로, 치료에 소요되는 시간을 고려한 생존분석에 대한 평가도 이루어진다면 중환자실에서의 재원기간 등에 대한 실제적인 치료법의 이익을 대변할 수 있으므로 보인다.

결 론

본 연구결과 IV colistin 단독요법에 aerosolized colistin을 추가하는 것은 IV colistin 단독 요법에 비해 임상적인 치료효과 측면에서 더 나은 결과를 보여주었으며 전체사망률 및 신독성 측면에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 향후 VAP에서의 aerosolized colistin 추가요법에 대한 더 명확한 근거를 제시를 위한 추가적인 무작위임상연구들의 수행이 요구된다.

참고문헌

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274(8):639-44.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, *et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *CHEST* 2002;122(6):2115-21.
- Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, *et al.* Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *CHEST* 2008;134(2):281-7.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13(8):665-71.
- Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, *et al.* Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock (Augusta, Ga)* 2010;33(6):590-601.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, *et al.* Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51 Suppl 1:S81-7.
- Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, *et al.* A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015;517(7535):455-59.
- Chemical Sciences R, Board on Chemical S, Technology, *et al.* The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Technological Challenges in Antibiotic Discovery and Development: A Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2014 by the National Academy of Sciences. All rights reserved. 2014.
- Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64 (suppl 1):i29-36.
- Imberti R, Cusato M, Villani P, *et al.* Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *CHEST* 2010;138(6):1333-9.
- Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, *et al.* Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;7(2):306-11.
- Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, *et al.* Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998;26(1):31-9.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;63(5):e61-e111.
- Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015;43(3):527-33.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011] 2011: Oxford: The Cochrane Collaboration, 2015.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, *et al.* Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):589-601.
- Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases* 2009;22(6):535-43.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;327(7414):557-60.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;315(7109):629-34.
- Doshi NM, Cook CH, Mount KL, *et al.* Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC anesthesiology* 2013;13(1):45.
- Kalin G, Alp E, Coskun R, *et al.* Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2012;18(6):872-7.
- Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, *et al.* Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;51(11):1238-44.
- Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, *et al.* Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;16(8):1230-6.
- Naesens R, Vlieghe E, Verbrugghe W, *et al.* A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC infectious diseases* 2011;11:317.
- Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, *et al.* Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2645-9.
- Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, *et al.* Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *CHEST* 2013;144(6):1768-75.

29. Polat M, Kara SS, Tapisiz A, *et al.* Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Using Intravenous Colistin Alone or in Combination with Inhaled Colistin in Critically Ill Children. *Paediatr Drugs* 2015; 17(4):323-30.
30. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:11.
31. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416.
32. Pérez-Pedrero M, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Nebulized colistin treatment of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection in critical ill patients. *Med Intensiva (English Edition)* 2011;35(4):226-31.