

항생제의 Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

김 신 우

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Antimicrobial Agents

Shin-Woo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

Optimal exposure of certain antimicrobials and minimization of their toxicity can be achieved by therapeutic drug monitoring (TDM) of antimicrobial agents. Vancomycin and aminoglycosides are most frequently monitored because of narrow therapeutic index and potential adverse effects. The rationale of TDM based on the individual variability in pharmacokinetics (PK) and established correlation between the concentration of the drug and its therapeutic or toxic effects. Benefits of TDM are well established with many studies, the usefulness of antimicrobial TDM for the patients with risk factors of adverse effects (nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycoside and vancomycin) and with treatment failure or severe infection have to be emphasized. With the recent knowledge of PK and pharmacodynamics (PD), interpretation of TDM could be performed with individual PK/PD in regarding to minimal inhibitory concentration (MIC) of specific identified organism or MIC_{90} of suspected pathogen.

Key Words : Therapeutic drug monitoring, Antimicrobials, Vancomycin, Aminoglycosides, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

항생제 TDM(Therapeutic Drug Monitoring)의 의미와 TDM이 가능한 항생제

부적절한 항생제 치료는 환자의 사망률을 증가시키고(1-5) 의료비용을 증가시킨다(5). 이에 더하여 항생제의 균에 대한 노출이 적으면 내성을 유도하고(6) 노출이 지나치면 독성이 발생한다(7). 특히 치료농도(약물이 질병을 치료하기 위해 사용될 때 효과적인 혈중농도)와 독성농도(독성이 나타나는 농도)의 차이(치료지수, therapeutic index)가 적은 약물의 경우 이 독성은 쉽게 나타날 수 있다(Fig. 1) (7). 여기에 더하여 치료 농도 이하의 농도는 내성유도를 시킬 수 있다. 항생제의 미생물에 대한 최적의 노출(exposure)을 얻고, 환자에 대한 독성은 최소화 하기 위해 약물의 혈중 농도를 측정하고 이를 임상약리학적으로 해석하여 환자 개

개인에게 약제사용량과 방법의 유지 및 변경을 결정하게 도와주는 과정 전체를 therapeutic drug monitoring (TDM)이라 할 수 있다.

항생제 중 β -lactam, macrolide 및 quinolone 등의 약제

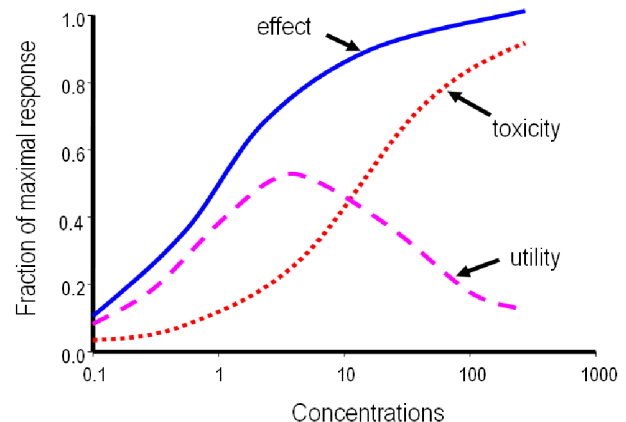


Fig. 1. Utility curve and concentration-effect/toxicity relationships for a theoretical drug according to Eq ($E = E_{max} \cdot C^s / (C^s + EC_{50}^s)$). EC_{50} for efficacy=10 mg/L, EC_{50} for toxicity=60 mg/L, thus the therapeutic index is 6; $s=1.0$ (7).

Submitted 21 May 2008, Accepted 26 May 2008

Correspondence : Shin-Woo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital
50, Samduk 2-Ga, Chung-Gu, Daegu, Korea 700-721

Tel : +82-053-420-6525, Fax : +82-053-424-5542

E-mail : ksw2kms@knu.ac.kr

는 TDM이 필요하지 않다. 항생제 영역의 TDM 대상약물은 aminoglycoside 계통(8-10)과 vancomycin (8, 9, 11)이 가장 중요하며(Table 1) (10, 11) 상용화되어 시행되고 있다. 그 외 chloramphenicol (9), teicoplanin (12), isoniazid (9), rifampin (9), antiretroviral agents 중 nonnucleoside reverse transcriptase (NNRTI) 및 단백분해효소억제제(9, 13), voriconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, flucytosine, echinocandins, amphotericin B 등의 항진균제들(14)에 대한 TDM이 가능하나 상용화되어 행해지고 있지는 않다. 약물 및 그 대사물의 측정방법의 발달과 임상약리학 지식의 발전과 함께 약물 노출의 최적화를 위해 더욱 발전할 수 있는 분야로 생각된다.

TDM의 이론적 배경과 PK/PD를 고려한 해석

약물의 임상효과는 투여용량(dose) 보다 혈장농도(plasma concentration)와 더 좋은 상관관계를 보인다. 약물투여 후 약물이 수용체 부위에 도달해 약효를 나타내는 데까지는 약동학(pharmacokinetic, PK) 단계(phase)와 약력학(pharmacodynamic, PD) 단계를 거쳐야 한다. 이 때 PK 단계의

Table 1. Therapeutic Ranges of Selected Antimicrobials

Drug	Recommended dose, adult	Therapeutic range
Amikacin OD	15 mg/kg q24h	55-65 μ g/mL (peak)
Kanamycin OD		<1 μ g/mL (trough)
Streptomycin OD		
Amikacin MDD	7.5 mg/kg q12h	15-30 μ g/mL (peak)
Kanamycin MDD		5-10 μ g/mL (trough)
Streptomycin MDD		
Gentamicin OD	5.1-7 mg/kg q24h	15-25 μ g/mL (peak)
Tobramycin OD		<1 μ g/mL (trough)
Gentamicin MDD	2 mg/kg q8h;	5-10 μ g/mL (peak)
Tobramycin MDD	then 1.7 mg/kg q8h	1-2 μ g/mL (trough)
Netilmicin OD	6.5 mg/kg q24h	15-25 μ g/mL (peak)
		<1 μ g/mL (trough)
Netilmicin MDD	2 mg/kg q8h	5-10 μ g/mL (peak)
		1-2 μ g/mL (trough)
Vancomycin	2g per day	20-40 μ g/mL (peak)
		5-15 μ g/mL (trough)
Isoniazid	5 mg/kg q24h	3-6 μ g/mL (2h post dose, 300 mg dose)
Rifampin	10-15 mg/kg q24h	2.6-41 μ g/mL (2h post dose)
Chloramphenicol	50-100 mg/kg q24h	15-25 μ g/mL (peak)
		<5 μ g/mL (trough)
Efavirenz	600 mg orally q24h	1,000 ng/mL (trough)
Lopinavir	400 mg orally q12h	700 ng/mL (trough)
Atazanavir	400 mg orally q24h	100 ng/mL (trough)

OD, once daily dosing; MDD, multiple daily dosing

약물에 대한 현저한 개인차로 인해 인구집단에서는 다양한 약물 농도가 개별 환자들에게서는 발생하게 된다. 용량-반응관계(dose-response relationship)는 혈장농도-반응 상관관계보다 인구집단 내에서 더 큰 차이를 보이게 된다. 실제 약물농도는 환자요인(나이, 체중, 간기능, 신장기능, 질병상태, 특이체질, 유전, 영양상태, 대사능력) 및 약물요인(약물의 물리화학적 성질, 제품의 약제학적 성질, 용량, 내성, 상호작용. 약물동태, 제형)에 영향을 받아 변이가 발생한다. 이런 다양성은 혈액 등에서 실제 약물의 측정이 필요할 수 있음을 시사한다. Aminoglycoside, vancomycin과 같이 비교적 좁은 치료지수를 가진 약물의 경우 독성의 가능성이 최소화되는 치료적 농도의 유지를 위해 개인에 대한 약물농도의 측정이 필요하며 치료농도의 기준이 제시되어 왔다(Table 1). 임상에서는 흔히 임상약리학을 전공한 약사 등으로부터 측정된 혈중 농도에 대한 해석을 보고받고 약제의 변경을 요청을 받을 때 이에 대해 수용할 지 말지를 결정하게 된다. 현재 임상약사에 의해 권유되는 바는 측정된 농도자체로 볼 때 예측되는 항생제의 최고약물농도(C_{max} 또는 peak)와 최저약물농도(C_{min} 또는 trough)가 적정치료농도에 해당하는지 아니면 이를 넘어 독성이 우려되는 지 또는 혈중농도가 권장농도에 못 미치는지를 그래프와 함께 제공받는다.

그러나 최근 항생제 PD에 대한 연구결과에 따르면, 단순한 농도보다 PK/PD 지표와 효과의 상관성이 동물실험에서 더 잘 증명되어 있고 사람에서의 연구결과들도 이를 지지한다(15). 그러므로 균의 MIC와 관계없이 해석하는 TDM 결과해석을 넘어서 환자의 치료 대상이 되는 균이 확인된 경우 균의 MIC에 대해 PK/PD 지표의 적정화를 시키는 약물농도의 PK/PD적 해석이 필요하다. 예를 들면 원인균인 *E. coli*의 amikacin에 대한 MIC가 0.5 mg/L (μ g/mL)라면 *E. coli*에 대한 aminoglycoside의 성공을 위한 C_{max}/MIC 는 10-12 정도를 요구한다(16, 17). 이 경우 C_{max} 가 5-6 μ g/mL이면 되므로 이 개인에게 있어서 최고 농도를 일반적인 권유보다 낮게함으로써 독성유도의 가능성을 줄여주는 것이 논리적으로 가능하다. Vancomycin의 경우 원인균의 AUC/MIC 또는 의심되는 원인균의 AUC/MIC₉₀의 노출을 최적화(>400)하는 것이 좋은 결과를 나타냄으로 알려져 있다(18-20). 이에 vancomycin 적정 농도의 기준을 개인화하여 개인의 질병을 일으킨 균에 적용할 수 있을 것이다. 즉 기존의 TDM은 개인에 대한 PK를 추론하고 측정된 농도를 사용하여 일반적으로 적절한 농도인지 부적절하여 조정해야 하는 농도인지를 해석하였다면 환자 개인에게서 검출된 균이나 또는 그 지역사회에서 원인균으로 의심되는 균의 MIC₉₀을 항생제 PK/PD와 동시에 고려한 용량

조절의 권유가 더 바람직하며 이 방향으로의 발전과 임상 의의 해석이 필요하다.

TDM 과정

약물의 PK를 결정하는 약물요인은 청소율(clearance, CL), 생체이용률(bioavailability), 약물농도 곡선 하 면적(The area under the concentration, AUC), 분포용적(Vd), 소실속도(k_e), 반감기($T_{1/2}$)와 같은 PK 지표들이 있다. 이런 PK 지표값들은 집단을 대상으로 한 PK 연구들로부터 얻어진다. 항생제 치료의 최적화를 위한 약물농도의 결과와 그 해석을 접할 때 의사에게 보고된 약물농도가 항정상태(steady state)에 도달한 상태인지 유무와 peak 및 trough를 비롯한 몇 가지 약물 동태변수들이 무엇을 말하는지를 이해하는 것이 필요하다.

TDM과정은 다음과 같은 요소를 포함한다: 1) 약물 측정시간 및 조건결정, 2) 약물농도 측정, 3) 약물 농도의 약물동태학적 평가, 4) 투약량의 재조정, 5) 약물 혈장농도 모니터링, 6) 의사에게 요구되는 해석, 7) 용량과 투여 간격의 조정, 8) 환자반응 평가. 이 중 임상가는 약물농도의 측정을 결정하고 채혈시간을 결정하며 해석된 TDM의 권유를 수용할 지 거부할 지를 결정하고 환자의 반응을 평가하는데 주로 관여한다.

이 중 적절한 채혈시간에 대한 일반적 고려사항은 다음과 같다: 1) 항정상태 혈장농도 검사를 위해 반감기의 4-5 배 이상 시간이 지난 후에 측정함이 반드시 필요하다(Fig. 2), 2) 일반적으로 고정적인 반복투여 시에는 대개 아침 투약직전을 trough 농도 측정시간으로 사용하다, 3) 가능한

적정하게 정해진 시각에 채혈하도록 하되 다소 차이가 나더라도 농도의 해석 및 용법 재조정을 위해서는 채혈이 필요하다. 4) 시간을 정확히 기록한다(정확한 시간에 채혈을 하는 것보다 실제 채혈한 시간을 정확히 기록하는 것이 해석에 중요하다)(21). 5) 독성 반응이 의심되면 즉시 채혈하도록 한다. 이 중에서 첫 번째 사항이 임상에서 지켜지지 않는 경우를 흔히 볼 수 있는데 반드시 권장 시점($4 \times t_{1/2}$ 이상의 시간: 항정상태에 도달)에 채혈하는 것이 필요하다(Fig. 2).

각 개인을 위한 적정치료농도의 설정에 소프트웨어의 발달은 필수적이었다. 베이시안 통계기법이 TDM의 약물농도 추정에 가장 많이 이용되고 있다. 이 방법은 이미 알려진 집단 약동학의 변수를 사용하여 환자의 기본정보(혈청크레아티닌, 몸무게 등)와 투여된 약물의 용량과 용법으로부터 환자가 속할만한 집단의 약동학적 변수(Vd, k_e 등)를 추정하고 시뮬레이션 그래프와 항정상태의 peak 및 trough 예측치를 만들 수 있게 해준다. 이를 실제 측정된 1-2개의 실측값과 비교하여 임상가에게 적정농도인지 그렇지 않은 지를 임상약사 등이 해석하여 알려준다. 그래프 모양과 함께 보고서를 만들어 제시하는 것이 임상가의 수용도를 증대시킨다고 알려져 있다.

약물을 측정하는 장비로는 Abbott 사의 TDx (FLx) 장비가 국내에서 많이 사용되고 있다(22, 23). 이 장비의 측정법은 fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 법이며 그와 함께 Abbott PK 프로그램을 PK 해석용으로 많이 사용한다. 그 밖에 CAPCIL 프로그램 등의 여러 프로그램이 이용된다(24, 25).

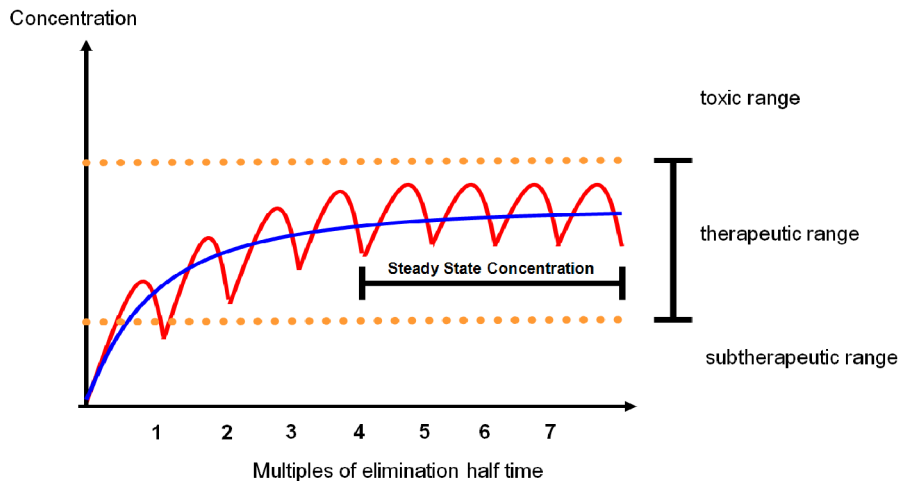


Fig. 2. Schematic diagram of attaining steady state concentration of a certain drug. The time required to reach steady state is approximately 4-5 half-lives. Time to steady state is independent of dosage.

임상적 측면에서 TDM의 유용성

이러한 TDM을 이용한 약물요법의 효과는 안전역이 좁은 약물의 많은 임상연구 결과를 통해 증명되어 왔다. 환자의 생존 및 치료 효과의 개선, 치료기간의 단축, 부작용의 감소, 환자순응도 개선, 치료비용의 절감, 그리고 신속한 경구투여 전환 등의 효과를 나타내 결과적으로 발생하는 경제적 이익이 TDM 비용을 훨씬 능가함이 보고된 바 있다(21, 26, 27).

Vancomycin PK와 TDM 그리고 그 해석

정상 신기능을 가진 성인에서의 정맥 내 주사 vancomycin 투여량은 30 mg/kg/일(약 2 g/일)을 2-4회(500 mg씩 6시간 또는 1 g씩 12시간 마다) 나누어 투여한다. 소아에서 vancomycin 투여량은 연령에 따른다. 신속주사와 관련된 부작용으로 Redman 증후군이 유명하며 이를 피하기 위하여 1회 투여량은 10 mg/분 속도를 넘지 않거나 또는 60분 이상 시간에 걸쳐 주입하여야 한다. Vancomycin은 적어도 1시간 이상 주사하여 투입하며 분포는 2분획 또는 3분획을 따른다. Vancomycin의 평균 소실 반감기는 5-6시간으로 80-90%가 신장을 통하여 배설된다. Vd는 0.4-1 L/kg이다. 단백결합율은 10-40%로 보고된다. Vancomycin은 거의 모두 사구체에서 걸러져 신장으로 배설되며, 세뇨관 분비 또는 재흡수는 없다. Vancomycin CL과 creatinine 청소율(C_{cr})과의 관계는 직선적으로 비례한다.

Vancomycin은 신기능 장애와 이독성(ototoxicity)을 나타낼 수 있다(28). 약제는 신기능에 따라 그 투여량이 반드시 조절되어야 하며 Matzke 등은 이를 위해 신기능 장애 환자에서 사용되는 nomogram을 제시한 바 있다(29). 이 경우에도 vancomycin의 혈중 농도를 항정상상태에 도달한 후에는 nomogram에만 의지 하여 반복투여하지 말고 TDM이 시행되어야만 한다.

Vancomycin TDM에 대해서는 아직 합의되지 않은 다양한 의견이 존재하므로 근거에 입각한 가이드라인이 제정되어야 한다는 의견이 제시되었다(30). 대한감염학회 및 화학요법학회에서 vancomycin TDM을 권장하는 지침은 1) 다른 신독성이 있는 약제치료를 같이 받는 경우, 2) high dose vancomycin 치료를 받는 경우, 3) 신장기능이 빠르게 변하는 경우, 4) 투석을 하는 경우, 5) 중추신경계 감염환자에서 사용하는 경우, 6) 중환 및 치료실패환자에서 적절하게 약을 사용하고 있는지 확인하고자 할 경우, 7) 신생아에

게 투여하는 경우 등이다(31). 정상적인 신기능을 가진 위험요소가 없는 사람에게서 일상적 모니터링은 필요하지 않다는 주장이 많다(32-34). 그러나 한국인에게서 vancomycin은 환자마다 개체 차이가 크고 약동학적 변수가 확립되어 있지 않으므로(24, 25) TDM을 통한 용량 조절이 대부분의 환자에서 필요함을 Lee 등(31)이 제안한 바 있다. 우선적으로 중증환자 및 치료실패 환자에서 적절한 농도가 얻어지는지를 vancomycin TDM 통해 확인하는 것이 필요하다.

전통적으로 치료적 농도를 위한 최고농도(주사 투여 종료 후 1-2시간에 측정)는 20-40 mg/L, 유효 최소혈중농도(약제 투여 바로 직전)는 5-10 mg/L가 권장된다(Table 1)(35). Vancomycin은 복잡하고 다양한 조직분포를 보이며, 혈중 약물농도가 미생물의 MIC 보다 4-5배 이상 도달된 이후에는 농도에 비의존적인(time dependant, concentration nondependent) 살균효과를 나타낸다(20). 시간의존성 약제의 노출의 적정화는 $T > MIC$ 의 증가를 목표로 하고 이 경우 $\%T > MIC = \ln(Dose/Vd \cdot MIC) \cdot (T_{1/2}/0.693) \cdot (100/DI)$ 로 추정된다(36). 이때 \ln 은 자연로그, Vd는 분포용적(volume of distribution, 단위 L), $T_{1/2}$ 은 배설 반감기(단위 h) 및 DI는 투여간격(dosing interval, 단위 h)이다(36). 그러나 최근 연구에서는 실제적으로는 $T > MIC$ 보다 AUC/MIC가 가장 효과를 잘 반영한 보고되었다(AUC/MIC > 400)(18, 19). 개별 환자에 대한 최적농도의 목표치를 병원균의 종류, 감염증의 중증도 및 부위에 따라 고려하고 여기에 PK/PD지표를 고려하면 더 좋을 것이다.

Aminoglycosides PK와 TDM 그리고 그 해석

Aminoglycoside 항균제는 친수성이며 낮은 단백결합율을 가지고 신장으로 대부분 배설된다. Aminoglycoside를 30분간 정주했을 때 혈중 약물농도는 3구획 모델 - 약물 투입 후 약 30분간 혈중농도가 급격히 감소하는 분포기(α phase), 혈중 농도와 혈관 밖 조직 내 농도가 서로 평형상태인 소실기(β phase), 신장여과를 통한 지속적인 약물제거로 인해 혈중농도보다 조직 내 농도가 상대적으로 더 높은 γ phase의 패턴 - 을 보인다. 약물투여 후 약 15시간 이후에 나타나는 γ phase는 소실기의 연장상태의 것과 큰 차이가 없어 무시되는 경우가 많다. 또한 실제 임상에서는 2구획으로도 하지 않고 1구획 모델을 더 많이 사용한다.

Aminoglycoside 항균제들은 농도의존(concentration dependent) 살균을 보이는 것으로 알려져 있다(37). 여러 연구에서 치료의 효과를 최대화하기 위해서는 C_{max}/MIC 가

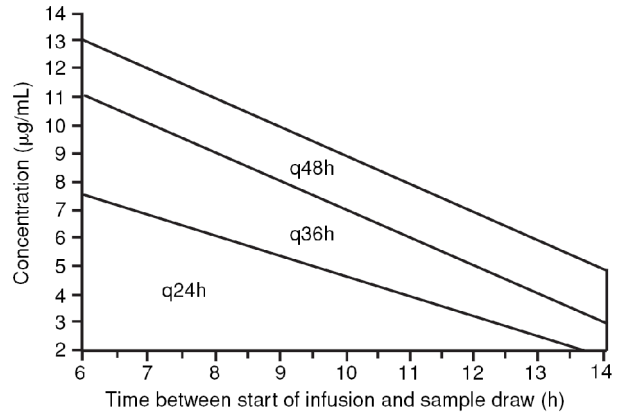
10-12가 되어야 한다고 하며(16, 17) 최근 20여 년 동안 세균의 aminoglycoside에 대한 MIC는 점점 높아져서 중증 감염의 치료에 단독으로 사용되지 못하게 되었다. Aminoglycoside의 잘 알려진 부작용은 신독성(8-26%, 기준에 따라 다양한 보고)과 청신경장애(25%, 기준에 따라 다양한 보고)가 있고 이는 aminoglycoside 사용기간과 노출량에 기본적으로 비례한다(38, 39). 신독성의 위험요소들은 고령, 쇼크 상태, 간질환이 있는 경우, amphotericin B, cisplatin, vancomycin과 병용한 경우 등이다.

이러한 위험 요소가 동반된 경우 TDM을 통하여 그 독성의 위험을 줄이려는 적극적인 노력이 요구된다. 약물의 축적을 의미하는 trough 농도의 증가가 있으면 혈청 크레아티닌의 증가가 있지 않음을 확인하고 용량조절을 하여야 한다. 그러나 신기능이 정상이며 위험요소가 없는 사람에게서 일상적인 모니터링은 필요하지 않다(21, 26, 27).

Aminoglycoside는 근육과 정맥 내 주사로 투여하지만 근육주사를 하는 경우 전신상태에 따라 개인차가 크고 흡수율에도 차이가 있으므로 일반적으로 30분간의 정맥 내 점적주사를 권한다. 다회투여법(Multiple Daily Dosing, MDD)과 하루 한번 투여(Once-daily Dosing, OD)의 방법이 있으며 최근 여러 메타분석(meta-analysis)이 OD가 MDD와 비교하여 그 효과가 적어도 같으면서, 신 독성은 비슷하거나 더 낮은 빈도로 나타난다고 보고되고 있다(40-42). 또한 1일 1회 투여는 약품 공급 가격, 약제 및 간호시간, 혈중농도 모니터링, 그리고 신 독성 치료비용과 관련하여 비용이 감소될 수 있어 OD 용법으로 많이 투여하고 있다. 그러나 임신 중인 환자, 소아, 신생아, 균혈증이 있는 감염, 심한 신기능장애 등에서는 OD에 대한 연구가 많지 않으므로 MDD를 권한다.

MDD의 경우 부하용량(loading dose)의 투여가 필요하며 이는 신기능에 무관하고 빨리 혈중 치료농도에 올리기 위함이다. MDD 용법 때와 OD 용법 때의 투여용량과 적정 치료농도는 Table 1에 요약되어 있다.

OD의 경우 peak 농도는 대개 MIC의 10배를 넘고 trough는 매우 낮게 측정되므로 TDM의 필요성이 매우 낮아지게 된다(26, 44). OD 요법에서 TDM을 하는 경우는 Table 1에 제안된 농도보다 1 시간 동안의 투여 후 6-14 시간이 후 한번의 혈액채취로 적절한 치료가 이루어지는지를 모니터링 하는 것이 좋을 것으로 Nicolau 등이 제안하였으며 2,184명에 대한 경험을 nomogram화 하였다(Fig. 3)(44, 45). 이 nomogram은 7 mg/kg의 용량으로 gentamicin이나 tobramycin을 사용한 경우에 적용할 수 있다(45).



1. Administer 7 mg/kg gentamicin with initial dosage interval:

Estimated CrCL (mL/min)	Initial dosage interval
60 < mL/min	q24h
40-59 mL/min	q36h
20-39 mL/min	q48h
<20 mL/min	Monitor serial concentrations and administer next dose when <1 µg/mL

2. Obtain timed serum concentration 6 to 14 hours after dose (ideally first dose)

3. Alter dosage interval to that indicated by the nomogram zone

Fig. 3. Once-daily aminoglycoside nomogram for the assessment of dosing interval using a 7 mg/kg dose of gentamicin or tobramycin (45).

결 론

항생제 TDM은 항생제 적정약물요법의 개인적용을 위한 것으로 치료지수가 낮은 aminoglycoside계 약물 및 vancomycin 등에서 흔히 이루어 진다. 독성의 가능성을 최소화하고 효과를 최대화하는 용량의 결정은 임상약리학 해석을 통해서 현재 사용하는 용량과 용법을 지속하거나 변경하는 결정에 도움이 되며 이는 비용효과적이다. 또한 약물독성의 고위험군과 신기능의 이상이 있는 군, 치료반응이 충분하지 않은 군 등에서 이를 적극 활용하는 것이 필요하다.

TDM의 해석에서 측정된 수치의 값을 단순히 약동학적으로 적절한 농도인가 아닌가를 판단하기보다 환자의 개별 발견된 균의 MIC나 의심되는 균의 MIC₉₀을 고려하여 약제 농도의 적정성을 파악할 수 있으면 최적의 약제노출을 목적으로 하는 항생제 치료와 TDM의 목적에 부합한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1) Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá

- MA: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123:1615-24, 2003
- 2) Rello J, Rodriguez A: Improving survival for sepsis: on the cutting edge. *Crit Care Med* 31:2807-8, 2003
 - 3) Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH: Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 49:1306-11, 2005
 - 4) Kuti EL, Patel AA, Coleman CI: Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* 23:91-100, 2008
 - 5) Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G: Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27:355-62, 2001
 - 6) Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM, Carmeli Y: Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in Enterobacter species. *Arch Intern Med* 162:185-90, 2002
 - 7) Benet LZ, Mancinelli L: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, In: Swarbrick J, C. Boylan J, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 1st ed. p572-90, 2006
 - 8) Schentag J, Meagher A, RW J: Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principle of Therapeutic Drug Monitoring, In: Burton ME, Shaw L, Schentag JJ, Evans E, eds. *Aminoglycosides*. 3rd ed. p285-327, Lippincott Williams and Wilkins, 2006
 - 9) Dasgupta A, Hammett-Stabler C, Broussard L: Therapeutic Drug Monitoring Data, A Concise Guide, In: Hammett-Stabler C, Dasgupta A, eds. *Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobial and Antiviral Agents*. 3rd ed, Washington DC, AACP Press, 2007
 - 10) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008, In: Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Sande M, eds. 38st ed. p93, Sperryville, VA, 2008
 - 11) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008, In: Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Sande M, eds. 38st ed. p88, Sperryville, VA, 2008
 - 12) Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, Gemma H, Nakamura H: Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother* 12:185-9, 2006
 - 13) Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanapah Y, Losina E: Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: a literature review. *HIV Clin Trials* 7:59-69, 2006
 - 14) Smith J, Andes D: Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 30:167-72, 2008
 - 15) Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 44:79-86, 2007
 - 16) Moore RD, Smith CR, Lietman PS: The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 149:443-8, 1984
 - 17) Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93-9, 1987
 - 18) Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ: Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by Staphylococcus aureus. *Am J Health Syst Pharm* 57 (Suppl 2):S4-9, 2000
 - 19) Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 43:925-42, 2004
 - 20) Rybak MJ: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 42 (Suppl 1):S35-9, 2006
 - 21) Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM: The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 52(Suppl 1):35S-43S, 2001
 - 22) Kim JH, Kim BK, Lee SY, Chun S, Kwon GC, Yoon Y, Lim JB, Shin DH, Song KE, Lee KR, Suh SP, Kim JQ: Annual Report on External Quality Assessment in Therapeutic Drug Monitoring in Korea (2005). *J Lab Med Qual Assur* 28:121-34, 2006
 - 23) Kim JH, Kim BK, Lee SY, Chun S, Kwon GC, Yoon Y, Lim JB, Shin DH, Song KE, Lee KR, Suh SP, Kim JQ: Annual Report on External Quality Assessment in Therapeutic Drug Monitoring in Korea (2004). *J Lab Med Qual Assur* 27:111-24, 2005
 - 24) Wie SH, Kim SI, Kim YR, Bae SM, Hong KJ, Ra HO, Kang MW: Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin. *Korean J Infect Dis* 32:141-7, 2000
 - 25) Song YG, Kim HK, Roe EK, Lee SY, Ahn BS, Kim JH, Park MS, Yoon HJ, Kim JM: Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Korean Patients. *Infect Chemother* 36:311-8, 2004
 - 26) Christensen S, Ladefoged K, Frimodt-Møller N:

- Experience with once daily dosing of gentamicin: considerations regarding dosing and monitoring. Chemotherapy 43:442-50, 1997*
- 27) Logsdon BA, Phelps SJ: *Routine monitoring of gentamicin serum concentrations in pediatric patients with normal renal function is unnecessary. Ann Pharmacother 31:1514-8, 1997*
 - 28) Duffull SB, Begg EJ: *Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency? Adverse Drug React Toxicol Rev 13:103-14, 1994*
 - 29) Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF: *Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 25:433-7, 1984*
 - 30) Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, Sweeney G, Wilson JF, MacGowan AP, White LO: *Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for Antibiotic Assays questionnaire. J Antimicrob Chemother 50: 713-8, 2002*
 - 31) Lee HJ, Kim YM, Choi HO, Sohn JW, Kim MJ: *The Usefulness of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin. J Kor Soc Health-Syst Pharm 23:323-9, 2006*
 - 32) Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH: *Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? Ann Pharmacother 27:594-8, 1993*
 - 33) Saunders NJ: *Why monitor peak vancomycin concentrations? Lancet 344:1748-50, 1994*
 - 34) Edwards DJ, Pancorbo S: *Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: waiting for proof of its value. Clin Pharm 6:652-4, 1987*
 - 35) Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr.: *Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrob Agents Chemother 21:575-80, 1982*
 - 36) Turnidge JD: *The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 27:10-22, 1998*
 - 37) Turnidge J: *Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. Infect Dis Clin North Am 17:503-28, 2003*
 - 38) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's Pharmacology, McGraw Hill's, 2006*
 - 39) Begg EJ, Barclay ML: *Aminoglycosides-50 years on. Br J Clin Pharmacol 39:597-603, 1995*
 - 40) Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R: *The pharmacodynamics of aminoglycosides. Clin Infect Dis 27:23-7, 1998*
 - 41) Smyth AR, Tan KH: *Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 3: CD002009, 2006*
 - 42) Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA: *Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. Intensive Care Med 28:936-42, 2002*
 - 43) Nicolau DP, Wu AH, Finocchiaro S, Udeh E, Chow MS, Quintiliani R, Nightingale CH: *Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 18: 263-6, 1996*
 - 44) Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB: *A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. Br J Clin Pharmacol 39:605-9, 1995*
 - 45) Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R: *Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 39: 650-5, 1995*