항균제의 TDM

우 준 희

TDM of Antimicrobial Agents

Jun-Hee Woo M.D.

Department of Internal Medicine, Soon-Chun-Hyang University Hospital, Seoul, Korea

서 론

고열의 감염환자에게 적절한 항균제를 투여하고 환자의 체온을 측정하는 것처럼 질병을 치료 하기위 하여 약물을 투여하고 반응을 관찰하는 것은 임상환자진료의 기본적 업무이다.

적정 항균제를 이용한 치료는 혈장 농도를 측정함으로써 비롯될 수 있다. 제거 속도에서 유전적 변이나, 다른 약제와 상호 작용등은 동량의 항균제를 투약한 환자들에서도 혈장 농도의 상당한 차이를 야기할 수 있다^{1,2)}. 게다가 환자가 정확히 투약하지 않을 경우는 더욱 그러하며 흔히 범하는 오류의 원인이다. 약물 농도의 측정이 항균제 치료에 대한 주의 깊은 관찰을 대치할 수는 없으며 치료효과와 부작용이 모든 항균제에 대해 정밀하게 정량화 될수 없다. 특히 복잡한 질환이 가미되는 임상질환의 경우는 항균제에 대한 평가를 오도할 수도 있다. 청소술, 반감기, 체내 축적, 항정상태의 혈장농도는 실제 예측이 무척 어렵기 때문에 혈장농도의 측정이 종종 치료의 지표로 이용되곤 한다. 항균제 가운데 치료효과의 혈장농도 폭이 좁은 aminoglycoside등은 더욱 그러하다^{1,3)}. 용량의 적정화는 약력학적 원리에 기본을 둔 표준용량의 변용을 포함시켜야 한다. 소수의 환자에서 이미 획득한 혈장농도를 측정농도와 예측농도의 차 및 환자에서의 변수, 전체 집단에서의 변수와의 차이의 합을 최소화하여 1회 혈장농도를 측정된 뒤부터 적정 변수의 예측이 가능하고, 농도 측정횟수가 증가할수록 신빙순천향대학교 의과대학 내과학교실

도가 증가하며 항균제 전체 집단변수의 분포정도와 컴퓨터의 사용만으로 쉽게 응용할 수 있는 Bayesian feedback체계가 현재 정확하게 이용되는 방법이다^{2,4)}. 치료적 약물농도 검사(TDM : Therapeutic Drug Monitoring)를 하여 항균제의 적정 치료에 접근하는 방법이 모든 환자에서 필요한 것으로 생각되지만^{2,4)} 의료보험의 제한적 적용, 치료효과와 부작용의 폭이 넓은 약물의 등장등은 임상 의들이 TDM의 절실함을 느끼기에는 모자람이 많다. 그럼에도 불구하고, 임상에서 비교적 자주 투약되는 항균제 가운데 aminoglycoside를 위시해서 carbenicillin, chloramphenicol, penicillin G, vancomycin, amphotericin B는 TDM을 이용하면 적정 치료(optimal therapy)에 접근할 수 있을 것이다.

이 심포지움에서는 항균제의 투약후 효과를 관찰하는 경우에 항균제 농도를 측정 감시하는 임상적 의의와 항균제 가운데 우리의 주의를 요하는 aminoglycoside와 vancomycin에서 혈청 약물 농도의 측정과 해석이 치료 효과 판정에 어떠한 영향을 주는가에 대해 논의해 보고자 한다.

항균제 TDM의 임상적 의의

TDM은 이미 여러저자들이 정의한 것처럼 반복적으로 투여하는 약제의 혈중 약제 농도를 환자의 진료에 필요한 약제의 적정 농도로 유지하기 위한 처방의 지침을 결정하는 응용약력학이다^{5,6)}. 모든 약물 치료의 목적은 환자를 회복시키는 것이고, 이러한 목적은 두가지 의미를 내포하는데 이는 치료효과를

최대한 증폭시키는 것과 약제간 상호작용과 부작용을 극소화시키는 것이다. 약물 투여후 혈장 농도 측정은 부작용을 발견하는데 중요한 역할을 하고 있다. 많은 수의 환자에서 정확한 약제의 용량은 단지 초기 투약 시도, 뒤이은 측정 감시, 결과적인 용량 처방의 확정으로만 결정될 수 있다. 약제 용량의 조정은 용량 처방이 약제의 양, 투여 경로와 빈도, 치료의 기간까지도 포함한다는 사실의 중요함을 인식하여야 한다^{4,5,6)}.

인체내 투여된 약물의 양을 측정하는 것은 약물 치료효과 관찰에 있어서 최후의 수단이며, 이는 보통 약물의 혈중 농도를 측정함으로써 인지될 수 있다. 가능하면 치료결과는 직접적으로 판단해야 하는데 그렇지 못한 경우 임상적으로 연관된 효과 가령, 폐렴 구균에 의한 폐렴환자를 페니실린으로 치료하고, 발열이 수그러든다든지 또는 항응고제를 투여하는 환자에서 혈액응고 검사가 연장되는 약리학적 효과를 측정하여 판단하고 있다.

임상적으로 환자를 진료하는 경우에 약제의 용량을 확정하기 위하여 혈청 농도를 측정하는 경우에는 다음과 같은 조건을 충족시켜야 할 필요가 있다^{7,8)}.

1) 약제의 농도와 임상 효과 또는 약제 혈청 농도와 약제 독성간의 연관성이 밝혀져야 한다. 만일 연관성이 없다면 아무도 혈청 약제 농도 측정을 해석할 수 없기 때문에 이는 결정적인 요소로 간주된다.

2) 약제의 혈청농도와 이상 효과사이에 뚜렷한 연관성이 존재한다면 약제의 약리학에 환자간 변이가 존재할 수 밖에 없다. 그렇지 않다면 바람직한 약제의 농도는 경험적 용량 설정에 따라 결정될 수 있기 때문이다.

3) 약제의 임상효과 또는 약제 독성은 측정하기 어렵거나 발현하는데 시간이 요하는 상태여야 한다. 왜냐하면 혈압 상승제나 혈관 확장제를 임상에서 응용할때 치료의 목적이 맥박수나 혈압 등으로 쉽게 측정되거나 관찰될 수 있으므로 이러한 경우에 혈청 농도를 측정 감시하는 것은 합리적이지 못하기 때문이다. 그럼에도 불구하고 항균제의 치료 경우에는 약제의 치료에 대한 반응이 종종 지연되거나 즉시 판단하기 어려운 상태가 되므로 항균제의 혈청농도 측정이 필요하게 된다.

4) 민감도와 특이도를 지닌 약제의 혈청농도를 측정하는 방법이 있어야 한다.

그렇지만 이러한 경우가 항상 가능하지는 않기 때문에 약제의 혈중농도 측정이 치료 처방의 유효성이나 또는 독성 부작용의 발현에 대한 유익한 지표를 제공할 수 있는 것이다.

만일, 모든 환자에서 일정 항균제의 일정 용량을 투여하면 동일한 혈중농도를 유지한다면 환자들에서 약물 혈중 농도를 측정할 필요는 없다. 그러나 인체가 항균제를 흡수, 분포, 배설하는 능력은 제각각 모든 환자에서 다를수 있기 때문에 혈중농도 측정의 필요성이 제기되는 것이다⁵⁾. 항균제를 투여하였을 경우, 각 환자마다 약제에 대한 유전적 변이, 항균제의 조제 형태(formulation, 정제나, 시럽이나), 환경의 차이(음주, 흡연 유무), 감염 질환의 영향, 항균제와 타 약물과 상호 작용등으로 인하여 항균제의 흡수, 분포, 배설등 약리학적 반응에 상당한 차이를 유발할 수 있다⁶⁾. 이러한 과정에서 볼 때, 몇가지 항균제를 예를 들어 보면, aminoglycoside, vancomycin, chloramphenicol, amphotericin B 등은 독성/치료 농도의 비율이 감소되어 있을 뿐 아니라, 개인 마다 약력학적 변수가 상당한 차이를 보이기 때문에 초기 용량을 정확하게 예측하는 것은 쉽지 않다. 이러한 변이의 원인으로는 신장기능과 조직에 대한 약물 분포에 상당한 차이가 있기 때문이다⁷⁾.

Aminoglycoside와 TDM

Aminoglycoside 항균제는 인체에서 거의 대사되지 않고, 신장으로 배설되는데, 신 기능에 따라 청소율은 결정된다. 신 기능은 중증 패혈증 환자에서 상당히 손상을 받는데, 패혈증에 대해 aminoglycoside 항균제가 투여될 경우가 많고, 패혈증이 회복되면서 신 기능도 개선되면 이에 따라 aminoglycoside 약력학 상태도 또한 변화한다. Aminoglycoside 자체가 신독성을 지니고 있어서 aminoglycoside의 인체내 정상 분포를 방해할 수도 있고, 비정상 분포는 또 신기능을 저하시키는 악순환을 발생시킬수 있다. 신독성은 보통 가역적인 경우가 많으나, aminoglycoside 항균제 축적으로 발생되는 이 독성은 비가역적일 수 있다^{1,7)}.

Aminoglycoside 항균제는 연령, 발열, 체중, 빈혈, 약제간 상호작용, 감염증의 중증도에 영향을 받아 조직적으로 분배가 변화되기도 한다. 예를 들면, gentamicin의 청소율과 분포 용적의 변화는 정상 신기능 환자에서도 초기 반감기를 0.4시간에서 7.6시간까지 변할 수 있는 결과를 초래할 수 있다^{1,3,7)}.

Aminoglycoside 항균제의 치료효과는 수일이 지나야 임상적으로 관찰될 수 있다. 따라서 치료 초기에 결국에는 치료효과를 보일 수 있는 용량을 투여하였는지 인식하는 것이 중요하고, 이를 위해 혈청농도를 측정할 필요가 있는데 용량과 혈청 농도 사이의 관련성은 상관관계가 저하된 반면, 혈청 농도와 치료 효과의 상관관계는 높다. 치료 반응이 관찰되기 시작했더라도 이것이 적정한지 파악하는 것도 어렵다. 신독성에 관한 신기능 저하가 감염증에 의해 발생한 것인지 또 aminoglycoside 항균제의 부차적 효과로 발생한 것인지 감별하는 것은 임상적으로는 불가능한 경우가 상당히 많지만 혈청 aminoglycoside 농도 측

정은 쉽게 할 수 있고, 또 혈청 농도 측정은 항균제에 의한 신독성을 진단하기 보다 예방할 수 있다는 것은 임상적인 흥미도 유발할 수 있다.

항균제의 치료효과는 보통 시험관에서 원인 미생물(세균, 진균, 바이러스등)에 대한 항균제의 최소 억제 농도(MIC, minimal inhibitory concentration)를 측정하여 평가할 수 있다. 유효혈청 항균제 농도는 시험관내 MIC보다 높아 졌을때 도달했다고 생각되지만 항균제가 감염 조직내로 투과하는 것에도 환자와 감염증에 따라 변할수 있어 항상 효과적인 조직 농도를 의미하는 것은 아니다. 여러가지 난제 때문에 치료 효과에 이르기 위한 목표 혈청 농도의 선정은 gentamicin을 정맥 주사후 15분 지난 경우에 5µg/ml에 도달한 경우라고 보고된 임상 연구에 근거를 두고 있다(Table 1). 신독성이나 이독성은 실제 임상에서 gentamicin최고 혈청 농도가 10µg/ml 이하이고, 최저 혈청 농도가 2µg/ml이하인 경우에 위험성이 감소된다^{4,7)}.

Table 1. Aminoglycoside serum concentration recommended

Minimum peak concentration for a therapeutic response		
Gentamicin, tobramycin, netilmicin		5µg/ml
Amikacin, kanamycin		20µg/ml
Minimum peak concentration to avoid toxicity		
Gentamicin, tobramycin, netilmicin		10µg/ml
Amikacin, kanamycin		30µg/ml
Minimum trough concentrations to avoid toxicity		
Gentamicin, tobramycin, netilmicin		2µg/ml
Amikacin, kanamycin		10µg/ml

Table 2. Empirical dosing of vancomycin

Subjects	Tegimen	Serum concentration(µmL)	
		Peak	Trough
Patients(P) with severe infection	0.5-1 g q 12h(boody weight)	22-42	2-13
Healthy volunteers	500mg q 6h	15-27	6-15
	1g q12h	27-41	5-10
Infants	10-15mg/kg q 6-8h	18-57	3-19
P with endocarditis a/o sepsis	8mg/kg, interval based	19-40	5-12
	on renal function		
Adult patients	8mg/kg, interval based	16-34	3-18
	on renal function		
Neonates	10-15mg q 8-24h,	14-40	<17
	based on age, renal function		

혈청 aminoglycoside 농도에 영향을 주는 중요 인자에는 신기능이 포함되므로 gentamicin의 용량을 신기능 저하에 따라 감소되어야 하는데 혈청 농도를 지침으로 하는 것이 보통이다. 연령 인자는 노년층에서는 신기능 저하가 발생하는 것이 보통이므로 영향을 미치는 주요 요소라 아니할 수 없다. 이뇨제 furosemide가 혈청 gentamicin 농도를 증가시키기도 하는데, 이는 신장으로의 배설을 저하시킴으로 해서 발생하지만, furosemide와 aminoglycoside는 모두 이독성을 지니고 있어 상호작용은 복잡한 측면을 지니고 있다. 따라서 이러한 병합 요법은 가능한 피하는 것이 좋은데, 꼭 이뇨제(loop diuretics)를 투여해야 할 경우에는 bumetanide를 furosemide 대신 투여할 수 있다.

혈청 aminoglycoside 농도와 독성 효과는 치료의 기간에 의해 영향을 받는데 치료가 길어질수록 aminoglycoside 항균제는 최고 농도와 최저 농도가 상용하게 증가함이 없이 체내조직에 축적되는 경향이 있으므로 독성효과가 흔하게 나타날 수 있다. 이는 치료 초기에는 동일한 혈청 농도가 독성 효과와는 무관하였으나 장기간 치료시에는 독성이 발현될 수 있다는 것을 의미하는 것이다⁷⁾. 임상적으로 일주일 이상 지속적인 aminoglycoside 항균제의 투여는 독성 증가의 위험이 있다.

Aminoglycoside 일회 용법

동물실험에서 rat 경우 경구 calcium 투여는 aminoglycoside 항균제의 신독성 위험을 감소시켜 주지만 신석(nephrocalcinosis) 증상의 합병이 관찰되고, 또 실험적 당뇨병은 기전은 아직 잘 모르지만 aminoglycoside 항균제의 신독성을 저하시키며, ticarcillin을 aminoglycoside와 동시에 투여하면 신독성 위험이 낮아지는 것이 관찰되었는데 반하여, vancomycin, amphotericinB, cyclosporine 등은 오히려 aminoglycoside의 신독성을 증가시키는 결과를 초래하고 있다. Aminoglycoside 항균제의 투여 간격을 늘려 투약하는 경우에는 항균활성도(antibacterial activity)는 유지하는 한편 신독성과 이 독성은 저하시키는 것이 동물실험 결과 관찰되었다⁹⁾.

피하농양이 발생한 rat에 gentamicin 등 aminoglyco-

side를 1일 1회 투여하는데, 이는 4시간 간격으로 투여한 rat와 효과는 유사하고 독성은 감소된 결과가 보고되었다¹⁰⁾. 그러나 호중구 감소 guinea pig에서 녹농균 폐렴의 경우 tobramycin 1일 1회 용법은 항균효과가 떨어지는 것이 관찰되었다⁹⁾. Aminoglycoside 항균제는 동물감염증에서 혈청 최고 농도가 높을수록 항균효과는 증폭되는데 이러한 결과는 aminoglycoside가 혈청농도가 MIC보다 높게 유지되도록 자주 투약할 필요가 있는 것은 아니라는 것을 시사하고 있다¹⁰⁾. 호중구 감소증이 아닌 환자에서 netilmicin을 1일 1회 투여한 경우에는 혈청최고 농도가 상승되었음에도 불구하고 독성에는 자주 투여한 대조군과 차이가 없었다^{10,11)}. 1일 1회 투여군과 보통의 대조군 사이에 임상적, 세균학적 효과에 차이는 통계적으로 관찰되지 않았으나 환자의 수가 적었던 것이 일반화시키기에는 아쉬운 점이 있다¹¹⁾.

외국의 병원에서는 gentamicin의 경우 호중구 감소증이 없고 $C_{cr} > 90 \text{ ml/min}$ 인 환자를 대상으로 1일 5mg/kg를 60분간 정맥투여하고 이러한 환자 100여명을 관찰한 결과 임상반응이나 독성에 문제점이 발견되지 않아서, 1일 1회 투여를 시행하고 있다¹⁰⁾. 자주 투여하는 경우보다 인체의 조직결합 부위와 항균제의 접촉시간을 감소시킴으로 인해 독성 부작용을 감소시킬 수 있고, 항균제후 효과(PAE : postantibiotic effect) 등으로 MIC보다 혈청농도가 낮아진 경우에도 항균효과에는 변화없는 것으로 설명할 수 있기 때문이다¹²⁾.

Vancomycin와 TDM

우리나라보다는 외국에서 비교적 더 많이 관찰되었던 vancomycin의 독성 부작용으로 인하여 혈청 vancomycin의 농도 측정이 활발히 진행되어 여러 연구 결과가 보고되었다¹³⁻¹⁵⁾.

Vancomycin 1g을 12시간 간격으로 또는 7.5mg/kg을 6시간 간격으로 투여하여 최고 혈청 농도 $18 \mu\text{g/mL} \sim 47 \mu\text{g/mL}$, 최저 혈청농도가 $2 \sim 13 \mu\text{g/mL}$ 으로 측정되고, 치료 효과가 양호한 것이 관찰되었다⁸⁾.

Vancomycin의 항균효과를 보기 위해서는 이론적으로 최저혈청 농도가 $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ 보다는 높게 유지

되어야 하지만 PAE나 여러가지 영향 요소를 고려하면 반드시 그런 것은 아니다.

이독성은 17 μ g/mL에서 62 μ g/mL의 혈중농도가 관찰된 vancomycin 투여 환자에서 보고되었지만 이는 17~62 μ g/mL의 농도가 이독성을 유발시키는 것을 의미하지는 않는다. 즉 치료효과가 있는 치료 농도의 범위와 중복되기 때문이다. 이독성과 혈청 농도사이의 연관성은 더 연구하여야 하겠지만 상관관계는 높지 않다. 또 한가지는 vancomycin이 aminoglycoside같은 다른 약물의 이독성을 증폭시키는가 하는 문제도 풀어야 할 과제이다¹³⁾.

최저 혈청 vancomycin 농도가 30~65 μ g/mL인 경우 신독성이 발현되었다는 연구가 보고되었으나 몇몇 연구자는 최저 혈청 농도가 >10 μ g/mL인 경우에 신기능 저하가 합병된다고 주장하고 있다. 최저 혈청 vancomycin 농도가 >10 μ g/mL인 경우에 신독성이 유발되는지 연구가 충분하지 않고, 이 농도를 피하면 신독성을 예방할 수 있다는 증거가 없다^{8,13)}. 실제로는 치료 범위를 유지하는 경우에 신독성이 병발되는 현상이 관찰되고 있다. 동물실험에서 vancomycin의 tobramycin 또는 gentamicin 유발신독성을 증가시키는 것이 관찰되었고, 인체에서도 일부에서는 이러한 현상이 관찰되었으나 다른 연구자들은 관찰하지 못하였다^{13,14)}.

과거에는 vancomycin이 이독성과 신독성을 지니고 있다고 생각되었으나 vancomycin 단일제제를 투약한 경우에는 최근 동물실험에서 독성이 관찰되지 않았다^{14,15)}. 이러한 상치되는 결과들을 살펴본다면 몇가지의 경우를 제외한 임상적 여건하에서는 vancomycin 혈중농도를 측정할 필요가 있는 것은 아니다. 즉 vancomycin과 aminoglycoside를 병합투약하는 경우, 혈액 투석 요법을 받는 환자가 중증감염증의 치료로 vancomycin을 가끔 투약받을 때¹⁶⁾, 고용량의 vancomycin을 투약받는 경우, 신기능이 빠르게 변하는 환자들에서는 혈청 vancomycin 농도를 측정하는 것이 치료효과를 유지하고 독성을 극소화하는 방법이 될 것이다¹⁷⁾.

요 약

임상 환자 진료에 있어서 혈중 항균제 농도 측정이

유익한 항균제로 되기 위해서는 첫째, 치료 효과나 독성 효과의 임상 증거를 포착하기 어렵거나, 둘째, 혈중 농도와 치료 효과 또는 독성 효과 간에 유의한 연관성이 있어야 하고, 셋째, 독성 농도와 치료 농도의 비율이 극소화 되어야 하며, 넷째, 약제가 활성화 대사 산물로 대사 되지 않아야 하는 요건을 갖추는 경우에만 가능하다.

그러나, 목표로하는 혈중 항균제 농도에 다다른 경우에는 환자의 치료결과를 향상시킨다는 증거는 충분하지 않고, 약동학적 변수가 많고 변이가 큰 경우는 치료효과농도를 정의하는 것도 어려우므로 TDM의 효과가 반감될 수 있으며 왕왕 혈중 항균제 농도에 의지하다가 보면 환자를 치료한다기 보다는 숫자에 더 집착하게되는 수도 많아 TDM의 임상적 용에 이론(controversy)의 여지가 있을 수 있다.

감염증 치료의 개별화와 적정 치료를 시행하기 위한 방편으로 임상에 도입된 항균제의 치료적약물농도검사의 임상적 특성과 aminoglycoside의 TDM, aminoglycoside 일회용법, vancomycin의 TDM에 대하여 약술하였다.

References

- 1) 강문원. 항생제의 치료적 약물농도 검사. 대한의학 협회지 1988 ; 31 : 388-391
- 2) 신상구. TDM을 이용한 적정 Aminoglycoside용법. 대한화학요법학회지 1988 ; 6 : 1-8
- 3) 정희영. 항생제의 길잡이. 수문사 서울 1983 ; 238-265
- 4) 장인진. 치료적 약물 농도 모니터링. 서울대학교의 과대학편 '임상약리학' 중, 서울대학교 출판부 서울 1995
- 5) Spector R, ParKGD, Johnson GF, Vesell ES. Therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacol Ther 1988 ; 43 : 345-353
- 6) Brown GR, Miyata M, McCormak KJP. Drug concentration monitoring. An approach to rational use. Clin Pharmacokinet. 1993 ; 34 : 187-194
- 7) Aronson JK, Reynolds DJM. Aminoglycoside antibiotics. ABC of monitoring drug therapy. Brit Med J 1992 ; 305 : 1421-1424
- 8) Cantu' TG, Yamanaka-Yunen NA, Lietman PS. Serum

- vancomycin concentrations : Reappraisal of their clinical value. Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 533-543
- 9) Powel SH, Thompson WL, Luthe MA, Stern RC, Grossniklaus DA, Bloxham DD, Groden DL, Jacobs MR, Di Scenna AO, Cash HA, Klinger JD. *Once daily vs. Continuous aminoglycoside dosing : Efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. J Infect Dis* 1983 ; 147 : 918-932
 - 10) Gilbert DN. *Once-daily aminoglycoside therapy. Antimicrob Agent Chemother* 1991 ; 35 : 399-405
 - 11) Ter Braak EW, DeVries PJ, Bouter KP, van der Vegt SG, Dorrestein GC, Nortier JW, Van Dijk A, Verkooijen RP, Verbrugh HA. *Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus beta-lactam combination therapy of serious infections : Comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. Am J Med* 1990 ; 89 : 58-66
 - 12) Vogelmeier BS, Craig WA. *Postantibiotic effects. J Antimicrob Chemother* 1985 ; 15(suppl A)37-46
 - 13) Goren MP, Baker DK Jr, Shenep JL. *Vancomycin does not enhance amikacin-induced tubular nephrotoxicity in children. Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 278-282
 - 14) Anonoff Gr, Sloan RS, Dinwiddie CB Jr, Glant MD, Fineberg NS, Luft FC. *Effects of vancomycin on renal function in rats. Antimicrob Agents Chemother* 1981 ; 19 : 306-308
 - 15) Polk RE, Israel D, Wang J, Venitz J, Miller J, Stotka J. *Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 2139-2143
 - 16) Quale JM, O'Halloran JJ, De Vincenzo N, Barth RH. *Removal of vancomycin by high-flux hemodialysis membrane. Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36 : 1424-1426
 - 17) Moellering RC, Jr. *Editorial : Monitoring serum vancomycin levels : Climbing the mountain because it is there ? Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 544-546