



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2015년 2월
석사학위 논문

2015년 2월

석사학위논문

국내 3차 병원 비만 암환자에서 Piperacillin/Tazobactam의 용량 적절성 분석

Piperacillin/Tazobactam의 용량 적절성 분석
국내 3차 병원 비만 암환자에서

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 지 현

김 지 현

국내 3차 병원 비만 암환자에서
Piperacillin/Tazobactam의 용량
적절성 분석

An Analysis of the Appropriateness of
Piperacillin/Tazobactam Dosing in Obese Cancer
Patients in a Tertiary Hospital

2015년 2월 25일

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 지 현

국내 3차 병원 비만 암환자에서
Piperacillin/Tazobactam의
용량 적절성 분석

지도교수 최 은 주

이 논문을 임상약학 석사학위신청 논문으로 제출함

2014년 11월

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

김 지 현

김지현의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 홍준희 (인)

위원 조선대학교 교수 지준필 (인)

위원 조선대학교 교수 최은주 (인)

2014년 12월

조선대학교 임상약학대학원

목 차

ABSTRACT

I. 서론	1
A. 연구 배경 및 연구 목적	1
II. 연구 방법	12
A. 연구 대상	12
B. 연구 범위	12
C. 자료 수집	14
D. 분석 항목	16
E. 분석 방법	17
F. 통계 방법	19
III. 연구 결과	20
A. 연구 대상에 대한 기본 배경	20
B. Piperacillin/Tazobactam의 원내 사용 분석	26
C. 여러 체중보정 공식에 따른 CrCl 분석	32
D. Piperacillin/Tazobactam의 원내 용량 적절성 분석 ..	33
IV. 고찰	45
V. 결론	49
VI. 참고문헌	50

표 목 차

Table 1. Piperacillin/tazobactam dosage regimen(Adult, CrCl>40mL/min)	2
Table 2. Piperacillin/tazobactam dosage regimen(Adult, renal impairment)	4
Table 3. 신장으로 배설되는 약물들의 용량 조절을 위한 CrCl 범위 ..	8
Table 4. The international classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI	13
Table 5. Body size descriptor equations	18
Table 6. Demographic characteristics	20
Table 7. Estimated BMI and CrCl	21
Table 8. Baseline clinical & laboratory parameters based on genders	22
Table 9. Baseline clinical & laboratory parameters based on ages	23
Table 10. Comorbidities	24
Table 11. Underlying cancers	25
Table 12. Indications for piperacillin/tazobactam therapy	27
Table 13. Microbiological documentation in blood cultures	29
Table 14. Concomitant antibiotics and antifungals	30
Table 15. Reasons for discontinuation of TZP therapy	31
Table 16. Weight-adjusted Cockcroft-Gault creatinine clearance ..	32
Table 17. Initial piperacillin/tazobactam once daily dose	34
Table 18. Initial piperacillin/tazobactam daily dose	36
Table 19. Piperacillin/tazobactam once daily dose during treatment	38
Table 20. Piperacillin/tazobactam daily dose during treatment	39
Table 21. CrCl related dose reduction	40

Table 22. Dose adjustments based on kidney functions 42
Table 23. Piperacillin/tazobactam indications & use 44

도 목 차

Figure 1. (a) 12g/일 및 (b) 16g/일 또는 18g/일의 용량을 볼루스 (bolus), 지속적(extended) 또는 연속적(continuous) 방법으로 투여했을 경우, MIC에 따른 piperacillin의 목표치 도달 확률 (probability of target attainment, PTA) 6

Figure 2. 고도비만 환자에게 TZP 4.5g을 6시간 간격으로 30분간 정맥 투여했을 경우 TZP의 항정상태 혈청 농도 (steady-state piperacillin serum concentration) 7

Figure 3. 광범위 항생제 투여 후에 측정된 사구체 여과율(glomerular filtration rate, eGFR)의 변화 9

Figure 4. 50kg, 176cm인 대상을 기준으로 실제 체중이 50kg에서 250kg 사이인 남성의 대체 체중(alternate body size descriptors, ABSD)의 단편적 변화 11

Figure 5. 연구 대상 모식도 14

ABSTRACT

An Analysis of the Appropriateness of Piperacillin/Tazobactam Dosing in Obese Cancer Patients in a Tertiary Hospital

Ji Hyun Kim

Advisor : Eun Joo Choi, Pharm.D., MSPharm

Department of Clinical Pharmacy,

Graduate School of Clinical Pharmacy,

Chosun University

Abstract: Piperacillin/tazobactam (TZP) is one of antibiotics against a broad spectrum of gram-positive, gram-negative, and aerobic and anaerobic strains of bacteria. It is indicated to treat principally pneumonia, peritonitis, febrile neutropenia, intra-abdominal infection, or to use prophylactic treatment. Studies have shown that it can cause the high risk of serious nephrotoxicity in patients with $\text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$. Additionally, due to leading to changes in its pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters by TZP-treated patients' renal functions and obesity, it is important to administrate as well as to monitor TZP based on the consideration of their renal functions and Body Mass Index (BMI) levels in the process of TZP-treatment. However, studies related to these points, especially in cancer patients, have been rarely performed in Korea. The purposes of this study were to determine the appropriateness of initial administration dose of TZP and examine its dosing appropriateness based on renal functions of obese cancer patients in a tertiary hospital. This study was retrospectively conducted through Electronic Medical Record (EMR) which contained laboratory data and TZP dosing of each patient. Out of 7058 patients during the study period, 102 were selected based on inclusion and exclusion criteria and classified by their renal functions. As a result, although TZP should be used based on patients' renal functions to

adjust its dose, its initial dose and dosing interval were consistently used without considering patients' renal functions on a regular basis. Especially, in the comparison with FDA dosing standard of TZP, approximately twice patients with $20\text{mL}/\text{min} \leq \text{CrCl} \leq 40\text{mL}/\text{min}$ received domestically 4.5g instead of 2.25g as the TZP starting dose, which indicated that twice TZP doses were administered. Therefore, Further related studies are required to confirm the results from this study as well as to better optimize TZP dosing for more effective and safer TZP use in the infected patients treatment process, decreasing its adverse effects.

Keywords: piperacillin/tazobactam, dosing, appropriateness, obesity, cancer, renal function, BMI

I. 서론

A. 연구 배경 및 연구 목적

Piperacillin/tazobactam(TZP)은 그람 양성균과 그람 음성균 및 혐기성균에 살균 작용을 갖는 광범위 항생제로 복강 내 감염, 피부 감염, 하기도 감염, 비뇨기 감염, 세균성 패혈증, 호중구 감소로 인한 발열 및 감염증 등에 사용되는 항생제이다.¹⁻³ 특히, TZP는 다수의 항생제에 내성을 보이는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)에 대해 우수한 항균력을 갖는 항생제로 중증 감염 환자 치료에 중요한 역할을 한다.⁴⁻⁷ Infectious Diseases Society of America (IDSA)와 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)의 치료지침에서는 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) 위험지수에 따라 고위험군에 속하는 암환자에서 호중구 감소로 인한 발열이 발생했을 경우 경험적 항생제로 TZP를 1차 선택 약물로 권고하고 있다.^{5,6}

TZP의 투여방법은 환자의 적응증과 신기능에 따라 차이가 있을 수 있으나, TZP 3.375g을 6시간 또는 4.5g을 6-8시간 간격으로 30분간 점적 정맥 주사하는 것이 일반적이다.^{1,2} 하지만, TZP의 용법·용량은 나라마다 조금씩 다를 수 있는데, 이러한 용법·용량의 차이를 Table 1과 2에 제시하였다.^{1,2,8-10} 또한, TZP의 임상적인 효과를 향상시키기 위해, 투여방법과 관련된 다양한 임상시험들이 활발히 진행되어 오고 있다(Figure 1).^{7,11-13}

Table 1. Piperacillin/tazobactam dosage regimen (Adult, CrCl>40mL/min)

Indications	국외 약품 설명서 및 의약품 database		국내 약품 설명서
	Daily Dose and Dosing interval	Duration	
FDA Labeled indication	Appendicitis (Moderate to Severe), complicated by rupture or abscess	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Community acquired pneumonia (Moderate)	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Infection of skin AND/OR subcutaneous tissue (Moderate to Severe), uncomplicated or complicated	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Puerperal endometritis (Moderate to Severe)	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Pelvic inflammatory disease (Moderate to Severe)	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Peritonitis (Moderate to Severe)	3.375g IV every 6 hours	7-10 days
	Nosocomial pneumonia (Moderate to Severe)	4.5g IV every 6 hours, with an aminoglycoside	7-14 days
			4.5g IV every 8 hours (Max. 18g/day)

Table 1 (continued)

Indications	국외 약품 설명서 및 의약품 database		국내 약품 설명서	
	Daily Dose and Dosing interval	Duration		
	Bacteremia, Septicemia	3.375g IV every 6 hours (Max. 4.5g IV every 6 hours)	7-10 days	
Non-FDA Labeled indication	Intra-abdominal infection, complicated	3.375g IV every 6 hours, if P.aeruginosa is suspected 3.375g IV every 4 hours or 4.5g every 6 hours	4-7 days 4.5g IV every 8 hours (Max. 18g/day)	
	Pyelonephritis and complicated urinary tract infection (UTI)	3.375g IV every 6 hours	-	
	Surgical (perioperative) prophylaxis	3.375g IV within 60 minutes prior to surgery. Doses may be repeated in 2 hours if procedure is lengthy	-	
	Empiric anti-infective management of febrile neutropenia	4.5g IV every 8 hours, with(P. aeruginosa is isolated) or without(P. aeruginosa is not isolated) an aminoglycoside	-	4.5g IV every 6 hours, with an aminoglycoside

Table 2. Piperacillin/tazobactam dosage regimen (Adult, renal impairment)

Indication	Renal Function (CrCl (mL/min))	국외 약품 설명서 및 의약품 database	국내 약품 설명서
	> 40	no dose adjustment necessary	
	20 - 40	2.25g every 6 hours	4.5g every 8 hours
	< 20	2.25g every 8 hours	4.5g every 12 hours
All indications (EXCEPT nosocomial pneumonia)	Hemodialysis	2.25g every 12 hours; 0.75g after each dialysis session	4.5g every 12 hours, 혈액투석이 끝난 후 2.25g을 보충투여
	CAPD	2.25g every 12 hours; no additional dosage necessary	-
	CRRT	CVVH : 2.25-3.375g every 6-8 hours CVVHD : 2.25-3.375g every 6 hours CVVHDF : 3.375g every 6 hours	-

Table 2 (continued)

Indication	Renal Function (CrCl (mL/min))	국외 약품 설명서 및 의약품 database	국내 약품 설명서
	> 40	no dose adjustment necessary	
	20 - 40	3.375g every 6 hours	4.5g every 8 hours
	< 20	2.25g every 6 hours	4.5g every 12 hours
Nosocomial pneumonia	Hemodialysis	2.25g every 8 hours; 0.75 g after each dialysis session	4.5g every 12 hours, 혈액투석이 끝난 후 2.25g을 보충투여
	CAPD	2.25g every 8 hours; no additional dosage necessary	-
	CRRT	CVVH : 2.25-3.375g every 6-8 hours CVVHD : 2.25-3.375g every 6 hours CVVHDF : 3.375g every 6 hours	-

IV, intravenous; Max, maximum daily dose; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration.

This table was adapted and summarized from reference 1,2,8-10.

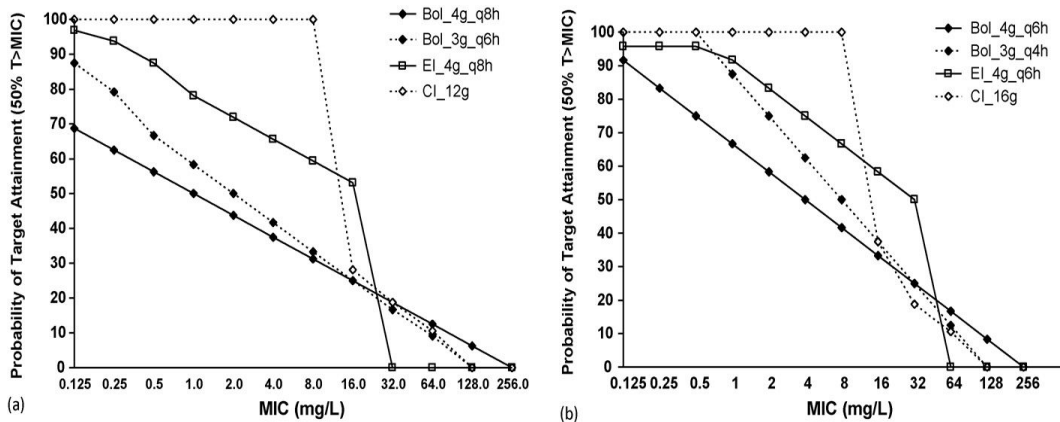


Figure 1. (a) 12g/일 및 (b) 16g/일 또는 18g/일의 용량을 볼루스(bolus), 지속적(extended) 또는 연속적(continuous) 방법으로 투여했을 경우, MIC에 따른 piperacillin의 목표치 도달 확률(probability of target attainment, PTA).

분석을 위해 선택한 목표치는 piperacillin의 혈장농도가 최소생육억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 초과하는 시간이 투여 간격의 50% 이상을 차지할 때였다. Bol, 볼루스(bolus); q8h, 8시간마다; q6h, 6시간마다; EI, 지속 투여(extended infusion); CI, 연속 투여(continuous infusion). This figure was adapted from reference 13.

세계보건기구(The World Health Organization, WHO)에서는 체질량지수(body mass index, BMI)가 30kg/m^2 이상일 경우 비만으로 정의하고 있으나,¹⁴ 국내에서는 대한비만학회 지침에 따라 25kg/m^2 이상을 비만으로 정의하고 있다.¹⁵ 하지만, 국내의 이러한 기준은 제한된 연구 결과들에 근거해 정의되었으므로 논란의 여지가 있을 수 있다.¹⁶ 특히, BMI가 30kg/m^2 이상인 비만 환자의 경우에 수술 후 감염 및 원내 감염의 발생률이 높아,¹⁷ 이러한 환자에서 광범위 항생제인 TZP의 효과에 대한 다수의 연구가 수행되었다.^{3,18-20} 최근 Cheatham et al.의 연구결과는 TZP를 비만 환자에게 투여할 경우 분포용적(volume of distribution, V_d)과 청소율(clearance, CL_s)이 증가하는 등에 약동학적 파라미터의 변화로 인해, 비만 환자에게 보다 많은 용량이 필요하다고 보여주었다(Figure 2).^{3,18} Deman et al.의 연구에서는 BMI가 55kg/m^2 이상인 고도비만 환자에게 TZP를 투여할 경우, 약동학/약력학적 목표치를 향상시키기 위하여 지속적 투여방법(extended infusion)을 제안하였

다.¹⁹ 또한, Zakrison et al.의 연구에서는 복강 내 감염으로 수술을 받은 환자를 BMI 30kg/m² 이상과 미만으로 나누어 TZP 상용량의 치료율을 비교하였는데, 통계적 유의성은 없었으나 BMI가 30kg/m² 이상인 환자군의 치료율이 BMI가 30kg/m² 미만인 환자군보다 낮은 것으로 나타났다.²⁰

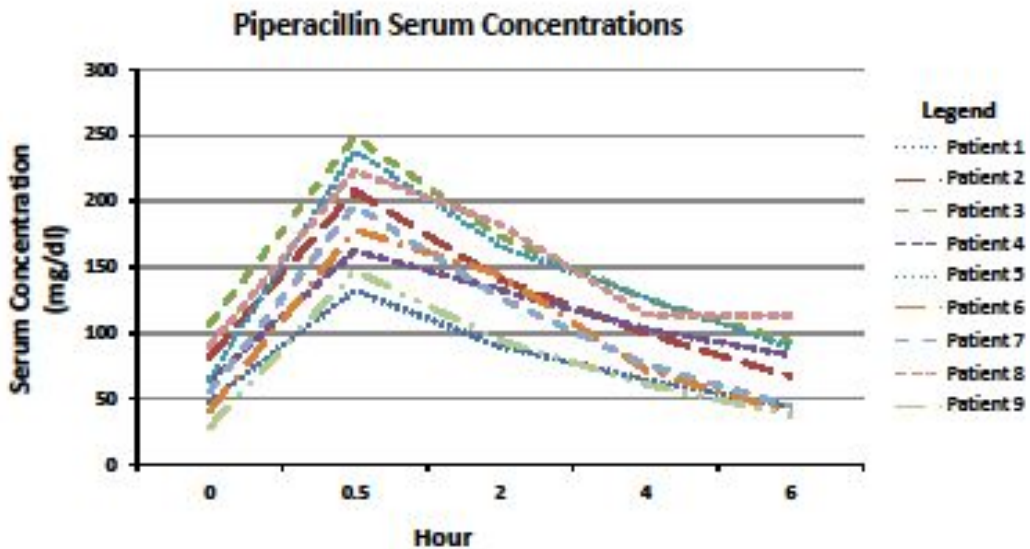


Figure 2. 고도비만 환자에게 TZP 4.5g을 6시간 간격으로 30분간 정맥 투여했을 경우 TZP의 항정상태 혈청 농도 (steady-state piperacillin serum concentration). This figure was adapted from reference 3.

Table 3. 신장으로 배설되는 약물들의 용량 조절을 위한 CrCl 범위

Drug	CrCl			
	Highest Dosing Level	Second Dosing Level	Third Dosing Level	Lowest Dosing Level
Reported as mL/min				
Amoxicillin	> 30	10-30	NA	< 10
Cefazolin	≥ 55	35-54	11-34	≤ 10
Gabapentin	≥ 60	30-59	15-29	< 15
Lisinopril	> 30	10-30	NA	< 10
Piperacillin/tazobactam	> 40	20-40	NA	< 20
Trimethoprim/sulfamethoxazole	> 30	15-30	NA	< 15
Reported as mL/min/1.73m ²				
Acyclovir	> 25	10-25	NA	< 10
Amantadine	> 50	30-50	15-29	< 15
Ampicillin/sulbactam	≥ 30	15-29	NA	5-14
Atenolol	> 35	15-35	NA	< 15
Aztreonam	> 30	10-30	NA	< 10
Imipenem/cilastatin	≥ 71	41-70	21-40	6-20

CrCl, creatinine clearance; NA, not applicable. This table was adapted from reference 22.

한편, TZP를 투여 받는 대부분의 환자들은 상당한 정도의 신장 손상이 있으므로, 신기능에 따른 용량 조절이 필요하다고 할 수 있다.²¹ 신기능에 따라 3 또는 4 단계로 용량 조절이 필요한 약물들을 Table 3에 제시하였다.²² 환자의 신기능이 정상일 경우에 TZP의 반감기는 약 0.7-1.2시간으로 비교적 짧지만, 신기능이 저하될 경우 반감기가 증가하며, 특히 creatinine clearance(CrCl)가 20mL/min 미만일 경우 약 2-4배로 증가한다고 보고되었다.^{1,2} 최근 연구에서는 TZP가 노인환자의 병원성 폐렴에 효과적인 약물로 밝혀졌지만, CrCl이 40mL/min 미만일 경우에 심각한 신독성을 유발할 수 있어 신중한 투여와 모니터링이 필요하다는 것을 보여주었다.²³ Bauer et al.의 연구에서는 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 받는 환자에서 TZP의 약동학/약력학적 특성이 환자 간에 다양하게 나타났으며, 다수의 환자가 약력학적 목표치에 도달하지 못하였으므로 치료를 최적화하기 위해 치료약물모니터링이 필요하다고 제안하였다.²⁴ 1,200명의 중환자를

대상으로 광범위 항생제들과 관련된 신부전에 대한 Jensen et al.의 연구에 의하면, TZP를 투여할 경우 환자의 신기능 회복이 가장 느린 것으로 나타났다(Figure 3).²⁵ 또한, 2014년에 발표된 연구에서는 vancomycin 단독 투여군과 TZP를 병용 투여한 군을 비교하였을 경우, TZP 병용군에서 신독성의 발생률이 더 높은 것으로 보고되었으며,²⁶ vancomycin에 TZP 또는 cefepime을 병용하였을 경우 TZP 병용군에서 급성 신장 손상의 발생률이 더 높은 것으로 나타났다.²⁷

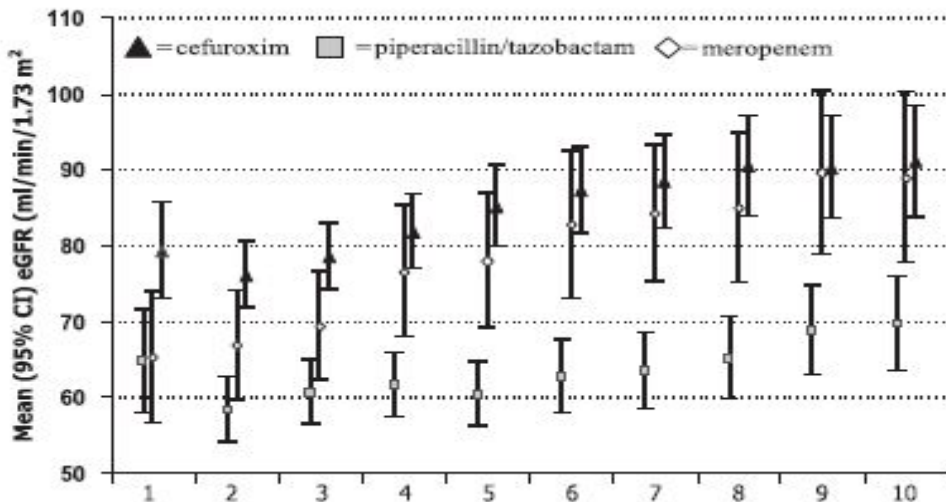


Figure 3. 광범위 항생제 투여 후에 측정된 사구체 여과율(glomerular filtration rate, eGFR)의 변화. TZP와 meropenem 투여 후 eGFR 차이: day 1 (p=0.78), day 2 (p=0.18), day 3 (p=0.09), day 4 (p=0.008), day 5 (p=0.001), day 6 (p=0.001), day 7 (p=0.0004), day 8 (p=0.005), day 9 (p=0.006) and day 10 (p=0.02). This figure was adapted from reference 25.

환자의 정확한 신기능을 측정하는 것은 TZP 용량을 적절하게 조절할 뿐만 아니라, TZP로 인한 부작용을 최소화하는데 필요하다고 할 수 있다. 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 사용하여 신기능을 측정할 수 있으나, 실제 임상에서는 기술적, 시간적인 제약으로 인해 흔히 신기능 측정 계산식을 사용한다.²⁸

CrCl을 계산하기 위해 Cockcroft-Gault(CG) 공식이 흔히 사용되어 왔으며, 또한 Food and Drug Administration(FDA)에서 허가된 약물의 신기능에 따른 용량조절을 위해 CG 공식이 활용되고 있다.²⁹ CG 공식에는 serum creatinine(SCr)이 사용되는데, SCr의 수치는 근육량과 관련이 있으며, 근육량은 total body weight(TBW)가 아닌 lean body weight(LBW)와 비례해 증가하는 것으로 알려져 있다.³⁰ 특히, 비만 환자에 CG 공식을 적용할 때는 환자들의 실제 신기능 측정치와 오차를 줄이기 위해 체중을 보정하는 것이 필요한데, 아직까지 체중을 보정하기 위한 적절한 공식이 성립되지 않았다.^{22,28,30-33}

1976년에 발표된 LBW(LBW₁₉₇₆)는 TBW가 125kg을 초과할 경우에 LBW가 감소하는 경향을 보이므로, TBW가 125kg 이상 또는 BMI가 50kg/m² 이상인 비만 환자에게 유용하지 않은 것으로 나타났으며, 이러한 비만 환자에게는 2005년에 발표된 LBW(LBW₂₀₀₅)를 적용하는 것이 더 적절하다는 연구가 있었다(Figure 4).^{30,34} 또한, 고도비만(morbidly obese) 환자를 대상으로 한 Demirovic et al.의 연구에서 다양한 신체 계측치를 활용하여 계산한 CrCl 값을 실제 24시간 동안 측정된 CrCl 값과 비교하였는데, LBW₂₀₀₅을 CG 공식에 대입하여 구한 CrCl 값이 비교적 정확했다고 한다.³¹

한편, Winter et al.의 연구에 의하면, 과체중, 비만, 고도비만 환자들의 CrCl 값을 측정하기 위해 CG 공식에 40% actual body weight(ABW_{0.4})를 대입하였을 경우 정확성이 높았다고 한다.²⁸ 또한, 2012년에 발표된 연구에서는 환자들의 BMI에 따라 일관성 있는 CrCl 값을 구하기 어려우므로, BMI가 30kg/m² 미만일 경우는 TBW, 30kg/m²에서 40kg/m² 미만일 경우는 ABW, 40kg/m² 이상일 경우는 LBW를 CG 공식에 대입하여 CrCl 값을 구하는 것이 실제 측정치와의 편차를 줄일 수 있는 것으로 나타났다.³²

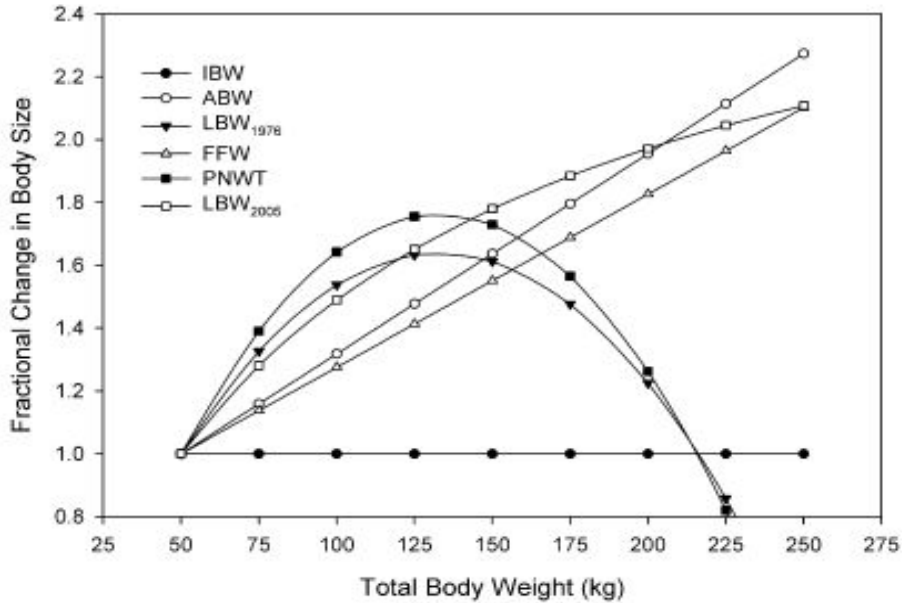


Figure 4. 50kg, 176cm인 대상을 기준으로 실제 체중이 50kg에서 250kg 사이인 남성의 대체 체중(alternate body size descriptors, ABSD)의 단편적 변화. IBW, ideal body weight; ABW, adjusted body weight; LBW₁₉₇₆, lean body weight published in 1976; FFW, fat free weight; PNWT, predicted normal weight; LBW₂₀₀₅, lean body weight published in 2005. This figure was adapted from reference 30.

국의 및 국내에서 암환자와 관련된 TZP 사용에 대한 대부분의 연구는 다른 항생제 또는 병용요법의 효과를 비교한 연구들이었다.^{35,36} 국내외에서 비만 암환자들 중 신기능에 따른 TZP의 용량 적절성에 대한 연구는 극히 미비한 실정이다. 따라서, 본 연구에서는 3차 병원에서 비만 암환자들 중, TZP를 투여 받은 환자를 대상으로 투여 용량의 적절성 및 신기능에 따른 용량 적절성의 여부를 후향적으로 분석·평가하고자 한다.

II. 연구 방법

A. 연구 대상

2004년 9월 1일부터 2014년 8월 31일까지 10년간 화순전남대학교병원에 입원한 암환자들 중 TZP(상품명 : Tazocin, Tabaxin)를 투여 받은 BMI가 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 이상인 비만 환자들을 대상으로 연구하였으며, 연구 기관 내에서 처방되는 TZP의 용량은 2.25g과 4.5g 두 가지 제형이었으며, 수액 100ml에 희석하여 30분에서 1시간 동안 간헐적으로 점적 정맥주사(intermitent infusion) 하였다. 연구 기간 내에 TZP를 투여 받은 환자는 총 7058명이었다.

B. 연구 범위

1. 포함 기준

TZP를 72시간 이상 연속 투여 받은 18세 이상의 성인 암환자들 중에서 WHO 비만 기준(Table 4)^{14,37,38} 및 TZP의 비만 환자 관련 논문에 근거하여 BMI가 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 이상인 환자를 대상으로 하였다.^{3,18,20,39} 또한, 연구 기간 내에 동일 환자가 재입원하여 TZP를 다시 투여 받은 경우, 동일 연도에 다른 적응증으로 TZP를 투여 받았거나 동일 연도가 아닌 경우에만 연구 대상에 포함하였다.²³

Table 4. The international classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI

Classification	BMI (kg/m ²)
Underweight	< 18.5
Severe thinness	< 16
Moderate thinness	16 to < 17
Mild thinness	17 to < 18.5
Normal weight	18.5 to < 25
Overweight	≥ 25
Pre-obese	25 to < 30
Obese	≥ 30
Obese (obesity class I)	30 to < 35
Severely obese (obesity class II)	35 to < 40
Morbidly obese (obesity class III)	≥ 40
Super obese	≥ 50
Super-super obese	≥ 60

BMI, body mass index. This table was adapted and summarized from reference 14,37,38.

2. 제외 기준

18세 미만의 소아 환자, 비만 여부를 판단하기 위한 BMI를 산출할 수 있는 키 또는 몸무게가 기록되어 있지 않은 환자, BMI가 30kg/m² 미만인 환자, 암환자가 아닌 경우, 환자의 진단명, 약물 투약 목적, 투여 용량 및 용법, 투여 기간을 알 수 없는 처방, 임상수치가 기록되어 있지 않은 처방, TZP를 72시간 미만 동안 투여하여 용량 적절성 평가가 어려운 환자,³⁵ 연구 기간 내에 동일 환자가 재입원하여 TZP를 재투여 받은 경우, 동일 연도에 같은 적응증으로 TZP를 투여 받은 경우는 연구 대상에서 제외하였다.²³ Penicillins, cephalosporins, beta-lactamase inhibitors 에 과민증 병력이 있는 환자도 제외하였다(Figure 5).^{3,18,24}

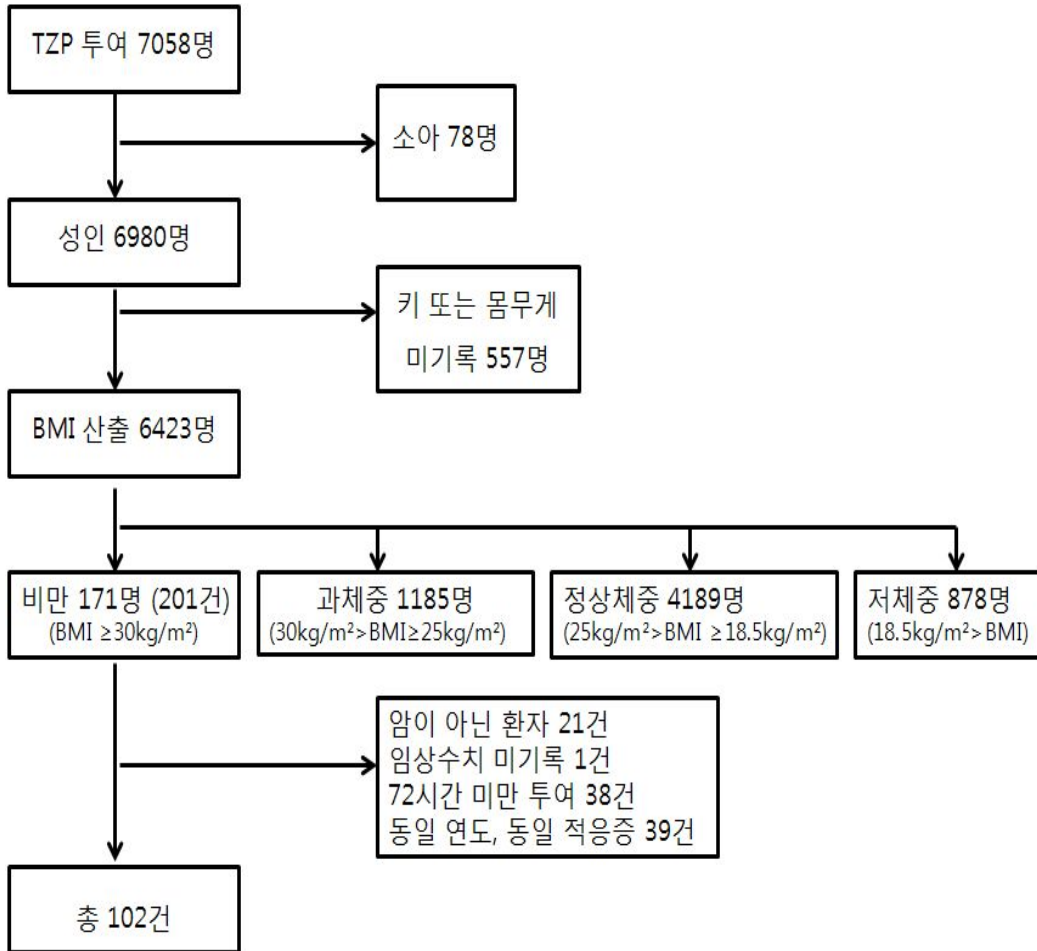


Figure 5. 연구 대상 모식도

C. 자료 수집

국내 3차 단일병원 내의 전자 의무기록지를 이용하여 환자의 기본 배경, TZP의 적응증과 투여 용량 및 빈도, 투여 기간, 초기 투여 목적, 균 동정 결과, TZP 투여 중단 시 중단 이유, 병용 항생제 및 항진균제, 상호작용 약물, TZP 투여 전과 투여

중(TZP 투여 후 24시간 이후부터 72시간 이내)의 혈액학적 수치 및 임상수치, 용량 변화가 있는 경우 용량 변화 직전의 SCr 수치, 투석 종류 및 시행 여부를 포함한 자료를 수집하였다.^{4,23,36,39,40} 본 연구는 본원의 임상연구심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과하였다(CNUHH-2014-127).

1. 환자 배경

환자의 나이, 성별, 몸무게, 키, BMI, 기저 암 질환 및 동반 질환, TZP 투여 전의 백혈구 수치, 적혈구 수치, 헤모글로빈 수치, 혈소판 수치, C-reactive protein(CRP), 체온 등 혈액학적 수치와 임상수치, 투석 종류 및 시행 여부를 조사하였다.^{4,7,24,35,36,40}

2. 적응증 및 원내 약물 사용

TZP의 오리지널 및 제네릭의 국내 약품 설명서와 국외 의약품 데이터베이스(database)인 Micromedex, Clinical Key, UpToDate를 참고하여^{1,2,8-10} 지역사회획득 폐렴(communitary acquired pneumonia, CAP), 병원획득 폐렴(hospital acquired pneumonia, HAP), 복막염(peritonitis), 피부 감염(skin and soft tissue infection)과 같은 FDA 승인을 받은 적응증과 호중구 감소성 발열에 경험적 항생제 사용(febrile neutropenia, empiric therapy), 비뇨기 감염(pyelonephritis/complicated urinary tract infection), 복강 내 감염(intra-abdominal infection), 패혈증(sepsis), 균혈증(bacteremia), 불명열(fever of unknown origin)과 같은 FDA 미승인 적응증을 조사하였다.^{4,23,39,41} 그리고 TZP의 초기 투여 목적을 경험적 항생제 사용과 치료적 항생제 사용으로 구분하여 조사하였다.^{4,23,35,36,41}

원내에서 TZP 사용 시 검사하는 균 동정 결과와 TZP와 같이 병용한 항생제 및 항진균제, 병용 시 상호작용을 일으킬 수 있는 약물의 투여 여부를 조사하였다.^{23,35,36} 또한, TZP 투여 중단 이유를 조사하였다. 치료가 완료되어 중단한 경우 또는 치료가 완료되지 않았으나 환자 사정상 퇴원이나 전원을 희망하여 중단한 경

우, 감수성이 있는 균이 동정되었으나 환자의 임상상태에 따라 다른 항생제로 변경한 경우 또는 감수성이 없는 균이거나 내성균이 동정되어 다른 항생제로 변경한 경우, 균이 검출되지 않아 다른 항생제로 변경한 경우, 그리고 사망으로 인해 중단한 경우 등으로 나누어 조사하였다.^{23,41}

3. 용량 모니터링 파라미터

TZP 초기 용량과 투여 중 용량을 모니터링하기 위해 TZP 투여 1일째와 투여 중의 1회 투여 용량과 투여 빈도, 하루(24시간) 총 투여 용량, 총 투여 기간을 조사하였다.

신기능에 따라 용량을 조절해야 하는 약물이므로 SCr을 조사하였으며 혈액검사 빈도가 환자 임상상태에 따라 다르므로 최소 TZP 투여 기간인 3일을 기준으로 하여 TZP 투여 1일째, 2일째, 3일째 투여 직전의 SCr을 조사하였고, TZP 투여 2일째에서 3일째를 투여 중으로 정의하였다. 2일째, 3일째의 TZP 투여 직전 SCr 수치가 모두 있는 경우 2일째 수치를, 이들 중 하루에만 수치가 있는 경우 그날의 수치를 투여 중 SCr 수치로 기록하였으며, 이들 모두 수치가 없는 경우 결측값으로 처리하였다.

총 투여 기간 동안 TZP의 용량 변화가 있는 환자의 경우 용량 변화 직전의 SCr을 조사하였고 수치가 없는 경우 결측값으로 처리하였다.

D. 분석 항목

연구 대상의 기본 배경과 성별과 나이(65세 기준)에 따른 임상적 특성을 비교분석하였다. 원내 TZP 사용 시 주로 검출되는 균주와 병용 투여하는 항생제 및 항진균제, 높은 빈도의 적응증, 초기 투여 목적, 투여 중단 이유를 분석하였다.^{23,35,36} 비만 압환자에서 TZP의 처방 용량 적절성 평가를 위해 TZP를 초기 용량과 투여 중 용량으로 나누어 신기능에 따라 분석하고, 적응증별로 분류하여 실제 약물 사용과 국내와 국외의 TZP 투여 기준 차이를 비교하고 용량의 적절여부를 분석하였다. 투

여 전과 투여 중 사이에 신기능으로 인한 TZP 용량이 증가하거나 감소한 변화를 분석하였다. 총 투여 기간 동안 TZP의 용량 변화가 있는 환자의 경우 용량 변화 직전의 신기능을 조사하여 분석하였다. 혈액투석(hemodialysis) 환자의 경우 신기능에 따라 용량을 조절하지 않고 투석 시행 여부가 용량을 결정하므로 초기 용량의 적절성만 분석하였다.

TZP의 오리지널 및 제네릭의 국내 약품 설명서와 국외 의약품 데이터베이스(database)인 Micromedex, Clinical Key, UpToDate에 근거하여 TZP 투여 시 신기능을 4단계($CrCl > 40\text{mL}/\text{min}$, $20\text{mL}/\text{min} \leq CrCl \leq 40\text{mL}/\text{min}$, $CrCl < 20\text{mL}/\text{min}$, Hemodialysis)로 나누어 용량 적절성을 분석하였다.^{1,2,8-10} 비만 환자의 CrCl을 계산하는 여러 공식들 중 IBW, LBW (1976), LBW (2005)를 CG 공식에 대입(CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005))하여 산출된 값으로 신기능을 4단계로 분류하고,^{30,31,34} 산출된 CrCl 값의 차이를 분석하였다.

E. 분석 방법

연구 대상의 기본 특성 및 원내 TZP 사용 분석은 항목에 대한 빈도와 백분율을 조사하고 CrCl 값은 평균±표준편차를 조사하여 분석하였다.

임상적, 혈액학적 수치가 없을 경우 결측값으로 처리하였으며 동반 질환, 검출된 균주, TZP와 같이 병용한 항생제 또는 항진균제는 다중선택이 가능하였다.

TZP의 용량 적절성은 초기(투여 1일째)와 투여 중(투여 2 또는 3일째)으로 나누어 연구하였다. TZP의 용량 적절성을 분석하기 위하여 TZP의 1회 투여 용량 및 하루(24시간) 총 투여 용량, 투여 빈도, 투여 기간을 조사하였고 TZP의 오리지널 및 제네릭의 국내 약품 설명서와 국외 의약품 데이터베이스(database)인 Micromedex, Clinical Key, UpToDate의 권장 투여기준을 정리하여(Table 1, 2)^{1,2,8-10} 국내와 국외의 TZP 투여 기준 차이를 평가하고 원내 TZP 사용 용량 및 용법, 투여기간과 비교 분석하였다.

TZP의 신기능에 따른 용량 적절성 분석을 위하여 IBW, LBW (1976), LBW (2005) (Table 5)를 CG 공식에 대입하여 구한 각각의 CrCl 값을 4단계($CrCl > 40\text{mL}/\text{min}$, $20\text{mL}/\text{min} \leq CrCl \leq 40\text{mL}/\text{min}$, $CrCl < 20\text{mL}/\text{min}$, Hemodialysis)로

구분하여 TZP 용량의 분포를 조사하고 적절성 여부를 평가하였다.^{30,31,34} 또한, 산출된 CrCl 값의 평균±표준편차와 p-value로 CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005) 사이에 유의한 차이가 있는지 분석하였다. 65세 이상 노인의 경우 SCr 수치가 1mg/dL 미만인 경우 1mg/dL로 보정하여 CG 공식에 대입하였고 SCr 수치가 결측값일 경우 용량 적절성 평가를 하지 못하였다.

Table 5. Body size descriptor equations

Measure	Formula
BMI	$BMI = TBW / [Ht(m) \times Ht(m)]$
IBW (Devine)	Males : $50 + 2.3 \times (Ht \text{ per inch over } 5 \text{ ft})$ Females : $45.5 + 2.3 \times (Ht \text{ per inch over } 5 \text{ ft})$
LBW (1976)	Males : $(1.1 \times TBW) - (0.0128 \times BMI \times TBW)$ Females : $(1.07 \times TBW) - (0.0148 \times BMI \times TBW)$
LBW (2005)	Males : $LBW = (9270 \times TBW) / (6680 + 216 \times BMI)$ Females : $LBW = (9270 \times TBW) / (8780 + 244 \times BMI)$

BMI, body Mass Index; TBW, total body weight; Ht, height; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005. This table was adapted and summarized from reference 30,31,37.

< Cockcroft-Gault (CG) Equation >

$$CrCl(mL/min) = \frac{(140 - \text{age (y)}) \times \text{weight (kg)}}{72 \times SCr (mg/dL)} \quad (\times 0.85 \text{ for female})$$

투여 전과 투여 중(투여 2일째 또는 3일째) 사이에 신기능으로 인한 TZP 용량이 증가하거나 감소한 변화를 알아보기 위하여 CrCl 값의 평균±표준편차와 p-value로 유의한 차이가 있는지 분석하였다. TZP의 적응증에 따른 용량 적절성 분석을 위하

여 적응증별 TZP의 1회 투여 용량 및 하루(24시간) 총 투여 용량, 투여 빈도, 투여 기간의 분포를 조사하고 적절성 여부를 평가하였다.^{4,23,39,41}

F. 통계 방법

SPSS 20.0을 사용하여 연구 대상의 나이, 성별, 키, 몸무게, BMI, 동반 질환, 기저 암 질환, 혈액학적 수치 및 임상수치, CrCl 등 자료가 불연속변수(범주형 변수)는 빈도(백분율)로 나타내었고, 연속변수는 평균±표준편차로 나타내었다. 혈액학적, 임상적 수치, IBW, LBW (1976), LBW (2005) 등의 연속변수는 Student's T-test, 불연속변수는 Chi-square test를 사용하여 신기능 또는 적응증에 따른 용량을 비교 분석하였다. ANOVA 분산분석을 사용하여 CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005) 세 군을 비교 분석하였다. 모든 분석은 $p < 0.05$ 일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

Ⅲ. 연구 결과

A. 연구 대상에 대한 기본 배경

연구 기간 동안 Piperacillin/Tazobactam(TZP)을 투여 받은 비만 암환자에서 포함기준에 해당하는 102건의 처방을 연구 대상으로 하였다. 환자의 평균나이는 약 56세로 60-69세에 해당하는 환자 처방이 28건(27.5%)으로 가장 많았다. 남자가 38건(37.3%), 여자가 64건(62.7%)이었으며, TZP 투여 전 SCr의 평균은 1.3mg/dL였다 (Table 6).

Table 6. Demographic characteristics

특성	연구 대상 (n=102)
나이 (세)	56.2±16.2
< 30세	10 (9.8)
30 - 39세	12 (11.8)
40 - 49세	8 (7.8)
50 - 59세	21 (20.6)
60 - 69세	28 (27.5)
≥ 70세	23 (22.5)
남자	38 (37.3)
여자	64 (62.7)
몸무게 (kg)	81.6±9.6
키 (cm)	160.5±9.7
SCr (mg/dL)	1.3±1.2
WBC (10 ³ /mm ³)	10.4±11.3
RBC (10 ³ /mm ³)	3.3±0.6
Hgb (g/dL)	10.0±1.8
PLT (10 ³ /mm ³)	157.5±125.8
CRP (mg/dL)	11.4±9.2
Temp (°C)	37.5±0.9

BMI, body mass index; SCr, serum creatinine; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; PLT, platelet; CRP, C-reactive protein; Temp, temperature.

TZP 투여 전 수치이며 연속변수는 평균±표준편차로, 범주형 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

환자의 평균 BMI는 $31.6\text{kg}/\text{m}^2$ 로 WHO 기준의 고도비만에 해당하는 환자(BMI $\geq 40\text{kg}/\text{m}^2$)는 연구 대상에 없었다. IBW의 평균은 $54.5\pm 10.5\text{kg}$, LBW (1976)의 평균은 $53.1\pm 10.5\text{kg}$, LBW (2005)의 평균은 $50.1\pm 10.3\text{kg}$ 이었고, 비만 환자들의 CrCl을 보정하기 위하여 이를 CG식에 대입한 CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005)의 평균은 각각 $63.0\pm 38.7\text{mL}/\text{min}$, $61.2\pm 37.8\text{mL}/\text{min}$, $57.8\pm 35.9\text{mL}/\text{min}$ 로 나타났다(Table 7).

Table 7. Estimated BMI and CrCl

특성	연구 대상 (n=102)
BMI (kg/m^2)	31.6 ± 1.5
IBW (kg)	54.5 ± 10.5
LBW (1976) (kg)	53.1 ± 10.5
LBW (2005) (kg)	50.1 ± 10.3
CrCl (mL/min)	
CG IBW	63.0 ± 38.7
CG LBW (1976)	61.2 ± 37.8
CG LBW (2005)	57.8 ± 35.9

BMI, body mass index; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005; CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter.

TZP 투여 전 수치이며 연속변수는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다.

TZP 투여 전의 혈액학적, 임상적 수치를 성별과 나이(65세 기준)에 따라 비교하였다(Table 8, 9). 연구 대상이 암환자이며 TZP를 사용해야 할 감염 환자이므로 대부분 WBC, RBC, Hgb, PLT, CRP가 비정상 범위에 속하였으며 SCr의 경우 정상 범위에 속하는 환자가 많았다.

Table 8. Baseline clinical & laboratory parameters based on genders (n=102)

임상 수치	정상 수치	정상 범위		비정상 범위		p-value
		n(%)		n(%)		
		남	여	남	여	
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	4-10.8	9 (8.8)	17 (16.7)	29 (28.4)	47 (46.1)	0.817
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	4.2-6.1	7 (6.9)	3 (2.9)	31 (30.4)	61 (59.8)	0.037
Hgb (g/dL)	(남) 14-18 (여) 12-16	2 (2.0)	7 (6.9)	36 (35.3)	57 (55.9)	0.478
PLT($10^3/\text{mm}^3$)	130-450	12 (11.8)	31 (30.4)	26 (25.5)	33 (32.4)	0.103
CRP (mg/dL)	0-0.9	1 (1.0)	5 (5.0)	33 (32.4)	58 (56.9)	0.662
Temp (°C)	36-37	19 (18.6)	38 (37.3)	18 (17.6)	26 (25.5)	0.533
SCr (mg/dL)	(남) <1.4 (여) <1.3	28 (27.5)	48 (47.1)	10 (9.8)	16 (15.7)	1.000

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; PLT, platelet; CRP, C-reactive protein; Temp, temperature; SCr, serum creatinine.

TZP 투여 전 수치이며 결측값이 있다. 모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

Table 9. Baseline clinical & laboratory parameters based on ages (n=102)

임상 수치	정상 수치	정상 범위		비정상 범위		p-value
		n(%)		n(%)		
		65세 미만	65세 이상	65세 미만	65세 이상	
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	4-10.8	17 (16.7)	9 (8.8)	51 (50.0)	25 (24.5)	1.000
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	4.2-6.1	9 (8.8)	1 (0.9)	59 (57.8)	33 (32.3)	0.159
Hgb (g/dL)	(남) 14-18 (여) 12-16	5 (4.9)	4 (3.9)	63 (61.8)	30 (29.4)	0.477
PLT($10^3/\text{mm}^3$)	130-450	20 (19.6)	23 (22.5)	48 (47.1)	11 (10.8)	<0.001
CRP (mg/dL)	0-0.9	4 (3.9)	2 (2.0)	59 (57.8)	32 (31.4)	1.000
Temp (°C)	36-37	34 (33.3)	23 (22.5)	33 (32.4)	11 (10.8)	0.138
SCr (mg/dL)	(남) <1.4 (여) <1.3	53 (52.0)	23 (22.5)	15 (14.7)	11 (10.8)	0.336

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; PLT, platelet; CRP, C-reactive protein; Temp, temperature; SCr, serum creatinine.

TZP 투여 전 수치이며 결측값이 있다. 모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

또한, 연구 대상 총 102건 중 28건을 제외한 74건에 해당하는 환자들은 동반 질환을 가지고 있었으며, 고혈압이 50%로 가장 많았고 다음으로는 당뇨병(25.5%), 심장질환(10.8%) 순으로 위험인자가 비만인 만성질환이 대부분이었다. 동반 질환을 두 가지 이상 가진 환자는 32.4%였다(Table 10).

Table 10. Comorbidities

동반 질환	연구 대상 (n=102)
고혈압	51 (50.0)
당뇨병	26 (25.5)
심장질환	11 (10.8)
만성폐쇄성폐질환	6 (5.9)
만성신질환	5 (4.9)
지질대사이상	1 (1.0)
우울증	5 (4.9)
담관결석	1 (1.0)
결핵	2 (2.0)
간질	3 (2.9)
강직성척추염	1 (1.0)
공황장애	4 (3.9)
녹내장	4 (3.9)
천식	3 (2.9)
양극성장애	2 (2.0)
치주농양	4 (3.9)
비인두염	1 (1.0)
역류성 위식도염	1 (1.0)
급성 신부전	1 (1.0)
류마티스관절염	1 (1.0)
급성신우신염	1 (1.0)
용혈성 요독성 증후군	1 (1.0)
만성 B형 간염	2 (2.0)
모야모야병	1 (1.0)
위궤양	3 (2.9)
조현병	1 (1.0)
양성전립선비대증	1 (1.0)

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었으며, 각 항목에 대하여 다중선택이 가능하다.

연구 대상의 기저 암 질환으로 고형암이 55건(53.9%), 혈액암(백혈병, 림프종, 기타 혈액암)이 47건(46.1%)으로 나타났다. 고형암은 폐암이 11건(10.8%)으로 가장 많았으며 혈액암은 다발성 골수종이 12건(11.8%)로 가장 많았다(Table 11).

Table 11. Underlying cancers

기저 암 질환	연구 대상 (n=102)
고형암	55 (53.9)
유방암	6 (5.9)
직장암, 대장암	4 (3.9)
췌장암	1 (1.0)
폐암	11 (10.8)
담도암, 담관암	5 (4.9)
자궁암	3 (2.9)
난소암	3 (2.9)
간암	6 (5.9)
위암	2 (2.0)
뇌암	5 (4.9)
평활근육종	1 (1.0)
갑상선암	2 (2.0)
방광암	2 (2.0)
생식세포종	1 (1.0)
Primary site unknown malignant neoplasm	3 (2.9)
백혈병	12 (11.8)
급성 골수성 백혈병	9 (8.8)
급성 림프구성 백혈병	3 (2.9)
림프종	12 (11.8)
미만성 거대 B세포 림프종	4 (3.9)
NK / T-cell lymphoma	5 (4.9)
혈관면역모세포형T세포림프종	1 (1.0)
버킷 림프종	2 (2.0)
기타 혈액암	23 (22.5)
다발성 골수종	12 (11.8)
림프증식성 질병	1 (1.0)
골수이형성증후군	9 (8.8)
혈구 탐식성 림프조직구증	1 (1.0)

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

B. Piperacillin/Tazobactam의 원내 사용 분석

TZP가 원내에서 사용되는 적응증과 초기 투여 목적, 균 동정 결과, 병용 항생제 및 항진균제, TZP와 같이 투여할 경우 상호작용이 있는 약물 사용 여부, 그리고 TZP 투여를 중단하게 되는 이유를 조사하였다.

연구 기간 동안 TZP의 초기 투여 목적은 경험적 항생제로 사용한 경우가 전체 건수 102건 중 84건(82.4%), 치료적 항생제로 사용한 경우가 18건(17.6%)으로 경험적으로 사용된 비율이 높았다. FDA 승인 적응증으로 TZP를 투여한 경우는 34건(33.3%), FDA 미승인 적응증으로 투여한 경우는 68건(66.7%)으로 TZP를 FDA 미승인 적응증으로 사용한 경우가 대부분이었으며 이 중 호중구 감소성 발열에 경험적으로 사용(febrile neutropenia, empiric therapy)한 경우가 27건(26.5%)으로 가장 많았다. FDA 승인 적응증 중에는 지역사회획득 폐렴(community acquired pneumonia, CAP)이 23건(22.5%)으로 가장 많았다. 병원획득 폐렴(hospital acquired pneumonia, HAP)은 2건(2.0%)으로 상대적으로 적었다(Table 12).

Table 12. Indications for piperacillin/tazobactam therapy

적응증	초기 투여 목적		연구 대상 (n=102)	
	경험적 (n=84)	치료적 (n=18)		
FDA Labeled indication	Community acquired pneumonia(CAP)	19 (18.6)	4 (3.9)	23 (22.5)
	Peritonitis(복막염)	5 (4.9)	1 (1.0)	6 (5.9)
	Skin and soft tissue infection(피부 감염)	3 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.9)
	Hospital acquired pneumonia(HAP)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
Non-FDA Labeled indication	Febrile neutropenia, Empiric therapy(호중구 감소성 발열에 경험적 사용)	27 (26.5)	0 (0.0)	27 (26.5)
	Pyelonephritis/complicated urinary tract infection(비뇨기 감염)	8 (7.8)	4 (3.9)	12 (11.8)
	Sepsis(패혈증)	7 (6.9)	3 (2.9)	10 (9.8)
	Intra-abdominal infection(복강 내 감염)	5 (4.9)	3 (2.9)	8 (7.8)
	Fever of unknown origin(불명열)	7 (6.9)	0 (0.0)	7 (6.9)
	Bacteremia(균혈증)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

모든 연구 대상에서 균 동정 결과를 확인할 수 있었으며, 균이 미검출된 경우는 37건(36.3%)이었고 1종의 균이 검출된 경우가 61건(59.8%)으로 가장 많았다. 균 배양 검사 후 균 동정 결과는 특정 균주가 아닌 some gram positive cocci and gram negative bacilli가 18건(17.6%)로 가장 많았으며, TZP에 감수성이 있는 균으로는 *Klebsiella pneumoniae*가 7건(6.9%)로 가장 많았다. *Citrobacter freundii*, *Enterobacter asburiae*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*(MSSA)는 TZP에 감수성이 있었으며, Vancomycin-resistant enterococci(VRE), Methicillin-resistant *staphylococcus aureus*(MRSA)은 TZP에 감수성이 없어 약물의 변경이 있었다(Table 13).

Table 13. Microbiological documentation in blood cultures

균주	연구 대상 (n=102)
Escherichia coli	6 (5.9)
Enterobacter cloacae	1 (1.0)
Pseudomonas aeruginosa	6 (5.9)
Klebsiella pneumoniae	7 (6.9)
Some gram positive cocci & gram negative bacilli	18 (17.6)
Citrobacter freundii	1 (1.0)
Enterobacter asburiae	1 (1.0)
Methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA)	5 (4.9)
Burkholderia cepacia	2 (2.0)
Acinetobacter baumannii	2 (2.0)
Vancomycin-resistant enterococci(VRE)	5 (5.9)
Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus(MSSA)	2 (2.0)
Enterobacter aerogenes	3 (2.9)
Nontuberculous Mycobacteria (NTM formerly "MOTT")	1 (1.0)
Citrobacter braakii	1 (1.0)
Mycobacterium tuberculosis complex	1 (1.0)
Bacteroides distasonis	1 (1.0)
Viridans streptococcus	1 (1.0)
Coagulase negative staphylococcus	1 (1.0)
Proteus mirabilis	1 (1.0)
Staphylococcus hominis	1 (1.0)
Streptococcus agalactiae	1 (1.0)
Clostridium difficile	1 (1.0)

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었으며, 각 항목에 대하여 다중선택이 가능하다.

TZP 투여 시 병용한 항생제 또는 항진균제가 있었던 처방은 50건(49%)이었으며, 52건(51%)은 TZP 단독 처방이었다. Azole계 항진균제와 병용한 건수가 28건(27.5%)으로 가장 많았으며, 해당 약물로는 metronidazole이 대부분이었다. 에치노칸딘 계(Echinocandins)는 micafungin이 5건, caspofungin이 1건이었으며 3세대 세팔로스포린 계(3rd cephalosporins)는 cefixime 1건, cefodizime 1건이었다(Table 14). TZP와 병용 시 상호작용이 있다고 알려진 약물과 병용한 건수는 총 7건으로 warfarin이 3건(2.9%), methotrexate가 3건(2.9%), vecuronium이 1건(1.0%)이었다.

Table 14. Concomitant antibiotics and antifungals

항생제 및 항진균제	연구 대상 (n=102)
Aminoglycoside	4 (3.9)
Fluoroquinolone	4 (3.9)
Macrolide	3 (2.9)
Vancomycin	7 (6.9)
Amphotericin B	2 (2.0)
Azole계 항진균제	28 (27.5)
Sulfonimides(trimethoprim+sulfamethoxazole)	5 (4.9)
Echinocandins(micafungin, caspofungin)	6 (5.9)
Glycopeptide(teicoplanin)	7 (6.9)
Lincosamide(clindamycin)	1 (1.0)
3rd cephalosporins(cefixime, cefodizime)	2 (2.0)

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었으며, 각 항목에 대하여 다중선택이 가능하다.

48건(47.1%)의 처방이 치료가 완료되어 TZP 투여를 중단하였고 26건(25.5%)의 처방이 감수성이 없는 균이 동정되거나 내성균이 동정되어 다른 항생제로 바꾸기 위해 TZP 투여를 중단하였다. 세 번째로는 TZP를 사용한 주 증상이 해결되지 않았으나 환자의 개인사정으로 퇴원 또는 전원을 희망하여 투여를 중단한 경우로 10건(9.8%)이 있었다(Table 15).

Table 15. Reasons for discontinuation of TZP therapy

투여 중단 이유	연구 대상 (n=102)
치료 완료	48 (47.1)
감수성이 있는 균이 동정되었으나 다른 항생제로 전환	7 (6.9)
균이 미검출되어 다른 항생제로 전환	8 (7.8)
감수성이 없는 균이거나 내성균으로 동정되어 다른 항생제로 전환	26 (25.5)
치료가 완료되지 않았으나 퇴원 또는 전원 희망	10 (9.8)
사망	3 (2.9)

TZP, piperacillin/tazobactam.

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

C. 여러 체중보정 공식에 따른 CrCl 분석

TZP는 신기능 4단계($CrCl > 40 \text{ mL/min}$, $20 \text{ mL/min} \leq CrCl \leq 40 \text{ mL/min}$, $CrCl < 20 \text{ mL/min}$, Hemodialysis)에 따라 용량 조절이 필요한 약물이므로 비만 환자의 CrCl을 산출하는 여러 공식 중 IBW, LBW (1976), LBW (2005)를 Cockcroft-Gault (CG) 공식에 대입하여 CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005)을 계산하고 산출된 CrCl 값을 용량 조절을 위한 CrCl 4단계로 구분하여 평균±표준편차와 p-value를 구하였다.

CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW (2005) 순으로 CrCl 값이 감소 경향을 보였으나 모두 p-value 0.05 이상으로 유의한 차이가 없었다(Table 16).

Table 16. Weight-adjusted Cockcroft-Gault creatinine clearance

CrCl (mL/min)	Cockcroft-Gault			p-value
	CG IBW	CG LBW (1976)	CG LBW (2005)	
> 40	81.9±34.3	80.9±33.5	78.3±31.6	0.711
20 - 40	31.0±5.1	31.2±5.1	30.6±5.3	0.975
< 20	18.0±0.0	18.1±1.4	17.6±1.8	0.098
Hemodialysis	10.0±4.4	10.0±4.3	9.5±4.4	0.993

CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

모든 변수는 평균±표준편차로 나타내었다.

D. Piperacillin/Tazobactam의 원내 용량 적절성 분석

1. 신기능에 따른 용량 적절성

a. TZP 초기 용량 적절성

TZP의 초기 용량 적절성을 분석하기 위하여 용량 조절을 위한 CrCl 4단계에 따른 TZP 초기 1회 용량과 하루(24시간) 총 투여 용량을 조사하였다.

국내 및 국외 약품설명서와 의약품 데이터베이스(database)에서 국내의 경우 CrCl 단계와 상관없이 혈액투석(hemodialysis)의 경우까지 모두 1회 투여 용량이 4.5g이었으나 국외의 경우 CrCl>40mL/min일 때 1회 투여 용량이 3.375g 또는 4.5g이었으며 CrCl이 20-40mL/min일 때 2.25g 또는 3.375g이었다. CrCl<20mL/min 및 혈액투석(hemodialysis)의 경우 2.25g이었다.

총 연구 대상 102건 중 TZP 초기 1회 용량이 2.25g의 경우는 20건이었고 4.5g은 82건으로 4.5g 투여가 많았다. CrCl>40mL/min에서 국내와 국외 투여 기준에 맞게 1회 투여 용량은 4.5g이 대부분이었으나 투여 기준에 맞지 않게 2.25g을 투여한 경우가 2건 있었다. CrCl이 20-40mL/min일 때 국내 투여기준인 4.5g 투여가 더 많았다. 반대로 CrCl<20mL/min에서는 국외 투여 기준에 따라 2.25g 투여가 더 많았다. 혈액투석(hemodialysis)의 경우 모든 대상 환자가 국외 투여 기준에 따라 2.25g을 투여하였다(Table 17).

Table 17. Initial piperacillin/tazobactam once daily dose

CrCl (mL/min)	TZP 초기 1회 용량 (n=102)		p-value
	2.25g (n=20)	4.5g (n=82)	
CG IBW			
> 40	2 (10.0)	65 (79.3)	< 0.001
20 - 40	11 (55.0)	16 (19.5)	
< 20	1 (5.0)	1 (1.2)	
Hemodialysis	6 (30.0)	0 (0.0)	
CG LBW (1976)			
> 40	2 (10.0)	63 (76.8)	< 0.001
20 - 40	10 (50.0)	18 (22.0)	
< 20	2 (10.0)	1 (1.2)	
Hemodialysis	6 (30.0)	0 (0.0)	
CG LBW (2005)			
> 40	2 (10.0)	60 (73.2)	< 0.001
20 - 40	9 (45.0)	21 (25.6)	
< 20	3 (15.0)	1 (1.2)	
Hemodialysis	6 (30.0)	0 (0.0)	

CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

하루(24시간) 총 투여 용량은 CrCl>40mL/min의 경우 국내와 국외 모두 13.5g 또는 18g이었다. CrCl이 20-40mL/min인 경우 국내는 13.5g, 국외는 9g 또는 13.5g이었다. CrCl<20mL/min의 경우 국내는 9g, 국외는 9g 또는 6.75g이었으며, 혈액투석(hemodialysis)의 경우 투석 후 보충 투여하는 용량을 제외하고 국내는 9g, 국외는 6.75g 또는 4.5g이었다.

총 연구 대상 102건 중 TZP 초기 하루(24시간) 총 투여 용량이 13.5g인 경우가 81건으로 가장 많았다. CrCl>40mL/min에서 국내와 국외 모두 18g까지 투여 가능하나 1건 있었고, 투여 기준에 맞지 않게 9g과 6.75g을 투여한 경우가 각각 1건씩 있었다. CrCl이 20-40mL/min에서 국내와 국외 투여 기준인 13.5g이 9g을 투여하는 경우 보다 많았다. 하지만 투여 기준에 맞지 않게 6.75g을 투여한 경우가 2건 있었다. CrCl<20mL/min의 경우 투여 기준에 맞지 않게 13.5g을 투여한 경우가 1건 있었다. 혈액투석(hemodialysis)의 경우 국내 투여 기준인 9g을 투여한 경우가 1건 있었으며, 국외 투여 기준인 6.75g을 투여한 경우가 4건, 4.5g을 투여한 경우가 1건으로 국외 기준으로 투여한 경우가 많았다. 국내, 국외 투여 기준보다 고용량인 20mL/min≤CrCl≤40mL/min에 18g을 투여, 혈액투석(hemodialysis) 상태에 13.5g 또는 18g을 투여한 경우는 없었다(Table 18).

Table 18. Initial piperacillin/tazobactam daily dose

CrCl (mL/min)	TZP 초기 24시간 용량 (n=102)					p-value
	4.5g (n=1)	6.75g (n=8)	9g (n=11)	13.5g (n=81)	18g (n=1)	
CG IBW						
> 40	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (9.1)	64 (79.0)	1 (100.0)	< 0.001
20 - 40	0 (0.0)	2 (25.0)	9 (81.8)	16 (19.8)	0 (0.0)	
< 20	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Hemodialysis	1 (100.0)	4 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CG LBW (1976)						
> 40	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (9.1)	62 (76.5)	1 (100.0)	< 0.001
20 - 40	0 (0.0)	2 (25.0)	8 (72.7)	18 (22.2)	0 (0.0)	
< 20	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (9.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Hemodialysis	1 (100.0)	4 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CG LBW (2005)						
> 40	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (9.1)	59 (72.8)	1 (100.0)	< 0.001
20 - 40	0 (0.0)	2 (25.0)	7 (63.6)	21 (25.9)	0 (0.0)	
< 20	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (18.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Hemodialysis	1 (100.0)	4 (50.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

b. TZP 투여 중 용량 적절성

TZP의 투여 중 용량 적절성을 분석하기 위하여 용량 조절을 위한 CrCl 4 단계에 따른 TZP 투여 중 1회 용량과 하루(24시간) 총 투여 용량을 조사하였다. TZP 투여 2일째에서 3일째를 투여 중으로 정의하였고 투여 직전에 측정된 SCr이 없거나 혈액투석 대상은 총 23건으로 79건만을 가지고 신기능에 따른 투여 중 용량 적절성을 분석할 수 있었다.

총 연구 대상 79건 중 TZP 투여 중 1회 용량이 2.25g의 경우는 14건이었고 4.5g은 65건으로 4.5g 투여가 많았다. CrCl>40mL/min에서 국내와 국외 투여 기준에 맞게 1회 투여 용량은 4.5g이 대부분이었으나 투여 기준에 맞지 않게 2.25g을 투여한 경우가 2건 있었다. CrCl이 20-40mL/min일 때 국내 투여기준인 4.5g 투여가 더 많았다. 반대로, CrCl<20mL/min에서는 모두 국외 투여 기준에 따라 2.25g을 투여하였다(Table 19).

Table 19. Piperacillin/tazobactam once daily dose during treatment

CrCl (mL/min)	TZP 투여 중 1회 용량 (n=79)		p-value
	2.25g (n=14)	4.5g (n=65)	
CG IBW			
> 40	2 (14.3)	48 (73.8)	< 0.001
20 - 40	10 (71.4)	17 (26.2)	
< 20	2 (14.3)	0 (0.0)	
CG LBW (1976)			
> 40	2 (14.3)	47 (72.3)	< 0.001
20 - 40	10 (71.4)	18 (27.7)	
< 20	2 (14.3)	0 (0.0)	
CG LBW (2005)			
> 40	2 (14.3)	44 (67.7)	< 0.001
20 - 40	10 (71.4)	21 (32.3)	
< 20	2 (14.3)	0 (0.0)	

CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

총 연구 대상 79건 중 TZP 투여 중 하루(24시간) 총 투여 용량이 13.5g인 경우가 64건으로 가장 많았다. CrCl>40mL/min에서 국내와 국외 모두 18g까지 투여 가능하나 1건 있었고 투여 기준에 맞지 않게 9g, 6.75g을 투여한 경우가 각각 1건씩 있었다. CrCl 20-40mL/min에서 국내, 국외 투여 기준인 13.5g이 9g 투여보다 많았다. 하지만 투여 기준에 맞지 않게 6.75g을 투여한 경우가 1건 있었다. CrCl<20mL/min의 경우 모두 국내, 국외 투여 기준에 맞게 9g 또는 6.75g을 투여하였다. 국내, 국외 투여 기준보다 고용량인 CrCl≤40mL/min에 18g을 투여, CrCl<20mL/min에서 13.5g 또는 18g을 투여한 경우는 없었다(Table 20).

Table 20. Piperacillin/tazobactam daily dose during treatment

CrCl (mL/min)	TZP 투여 중 24시간 용량 (n=79)				p-value
	6.75g (n=3)	9g (n=11)	13.5g (n=64)	18g (n=1)	
CG IBW					
> 40	1 (33.3)	1 (9.1)	47 (73.4)	1 (100.0)	
20 - 40	1 (33.3)	9 (81.8)	17 (26.6)	0 (0.0)	< 0.001
< 20	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CG LBW (1976)					
> 40	1 (33.3)	1 (9.1)	46 (71.9)	1 (100.0)	
20 - 40	1 (33.3)	9 (81.8)	18 (28.1)	0 (0.0)	< 0.001
< 20	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CG LBW (2005)					
> 40	1 (33.3)	1 (9.1)	43 (67.2)	1 (100.0)	
20 - 40	1 (33.3)	9 (81.8)	21 (32.8)	0 (0.0)	< 0.001
< 20	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

TZP 투여 전과 투여 중(투여 2일째 또는 3일째) 사이에 TZP 1회 용량이 증가하거나 감소한 경우의 신기능을 분석하였다.

총 연구 대상 79건 중 투여 전과 투여 중 사이에 TZP의 용량 변화 없이 지속 투여한 환자는 74건이었고, 투여 전보다 투여 중에 용량이 감소한 환자는 4건, 용량이 증가한 환자는 1건이었다.

용량이 감소했던 환자군의 경우 통계학적으로 CrCl의 유의한 차이는 없었으나 SCr은 상승하고 CG IBW, CG LBW (1976), CG LBW(2005)에서 산출한 모든 CrCl 수치가 감소 경향을 보였다(Table 21).

Table 21. CrCl related dose reduction

신기능	투여 전 (n=4)	투여 중 (n=4)	p-value
SCr (mg/dL)	1.3±0.2	1.9±0.1	0.788
CrCl (mL/min)			
CG IBW	48.1±8.2	36.5±7.6	0.066
CG LBW (1976)	47.4±8.0	35.8±7.0	0.068
CG LBW (2005)	44.8±8.1	33.9±6.8	0.069

TZP, piperacillin/tazobactam; SCr, serum creatinine; CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

투여 전은 TZP 초회 투여 직전의 임상수치이며 투여 중은 TZP 투여 2일째 또는 3일째 투여 직전의 임상수치이다. 모든 변수는 평균±표준편차로 나타내었다.

TZP 총 투여 기간 동안 하루(24시간) 용량이 변화한 환자군은 총 9건이었다. 2건은 투여 전 SCr 수치가 없어 7건에 대하여 TZP 투여 전의 신기능과 용량 변경 전 신기능을 조사하여 용량 변화를 분석하였다(Table 22).

처방 1, 2, 3, 4, 5의 경우 CrCl 수치가 TZP 투여 중 모두 감소한 경우로 이후 용량은 13.5g에서 9g으로 감소하였다. 국내 및 국외의 신기능에 따른 TZP 투여기준은 13.5g과 9g 모두 가능하다.

처방 6의 경우 혈액투석(hemodialysis) 환자로 4.5g에서 9g으로 용량이 오히려 증가하였다. 국내 투여 기준은 혈액투석(hemodialysis) 후 보충 투여 용량을 제외하고 하루 9g 투여가 가능하나 국외 기준은 4.5g 또는 6.75g 투여이다.

처방 7의 경우 CrCl 수치가 TZP 투여 중 증가한 경우로 이후 용량은 9g에서 13.5g으로 증가하였다. 국내 및 국외의 신기능에 따른 TZP 투여기준은 9g과 13.5g 모두 가능하다.

Table 22. Dose adjustments based on kidney functions

	처방 1		처방 2		처방 3		처방 4		처방 5		처방 6		처방 7	
	투여전	변경전	투여전	변경전	투여전	변경전	투여전	변경전	투여전	변경전	투여전	변경전	투여전	변경전
신기능														
SCr (mg/dL)	1	1.3	1.2	2.1	1.5	1.7	1.6	2.3	1.2	1.3	5.9	6.2	1.6	1.2
CrCl (mL/min)														
CG IBW	36.1	27.7	52.1	29.8	41.7	36.79	54.0	37.5	36.4	33.6	7.2	6.9	26.7	35.6
CG LBW (1976)	35.5	27.3	51.8	29.6	41.4	36.56	52.1	36.2	35.6	32.9	7.0	6.6	25.7	34.2
CG LBW (2005)	32.7	25.2	49.3	28.2	39.5	34.81	49.6	34.5	33.8	31.2	6.6	6.2	23.6	31.5
TZP 용량 변화														
변경전->변경후	13.5g->9g		13.5g->9g		13.5g->9g		13.5g->9g		13.5g->9g		4.5g->9g		9g->13.5g	

TZP, piperacillin/tazobactam; SCr, serum creatinine; CrCl, creatinine clearance; CG IBW, Cockcroft-Gault equation with IBW as the weight parameter; CG LBW (1976), Cockcroft-Gault equation with LBW (1976) as the weight parameter; CG LBW (2005), Cockcroft-Gault equation with LBW (2005) as the weight parameter; IBW, ideal body weight; LBW (1976), lean body weight published in 1976; LBW (2005), lean body weight published in 2005.

2. 적응증에 따른 용량 적절성

TZP의 적응증에 따른 용량 적절성 분석을 위하여 적응증별 TZP의 1회 투여 용량 및 하루(24시간) 총 투여 용량, 투여 빈도, 투여 기간을 조사하였다 (Table 23).

대부분의 적응증에서 TZP 초기 1회 용량은 4.5g이었고 투여 중에 4.5g을 지속한 처방이 많았으며 투여 빈도는 q 8hr, 투여기간은 4-7일이었다.

병원획득 폐렴(hospital acquired pneumonia, HAP)은 모두 2건이었고 모든 연구 대상이 TZP 초기 1회 용량 2.5g을 지속 투여 하였다. CrCl<20mL/min 또는 혈액투석(hemodialysis)이 아닐 경우 병원획득 폐렴(hospital acquired pneumonia, HAP)에서 TZP 용량은 다른 적응증보다 고용량 투여한다.

호중구 감소성 발열에 경험적으로 사용(febrile neutropenia, empiric therapy)시 4.5g을 q 8hr으로 4-7일 동안 지속 투여한 처방이 많았다. 비뇨기계 감염(pyelonephritis/complicated urinary tract infection)에는 2.25g q 6hr 지속 투여한 처방이 많았다.

환자의 임상 상태에 따라 투여 기간이 달라질 수 있지만 국외 투여 기준에 따르면 대부분 7-10일이다. 연구 대상의 투여기간은 4-7일이 41건(40.2%)로 가장 빈도가 높았고, 다음으로는 3일이 19건(15.8%), 8-10일이 16건(13.3%)이었으며 14일을 초과한 처방도 13건(12.7%)이나 되었다.

Table 23. Piperacillin/tazobactam indications & use

TZP 용법, 용량	적응증 (n=102)										p-value
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
TZP 초기 1회 용량											
2.25g	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	9 (8.8)	3 (2.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
4.5g	21 (20.6)	6 (5.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	25 (24.5)	3 (2.9)	7 (6.9)	7 (6.9)	7 (6.9)	4 (3.9)	
투여 중 1회 용량											
2.25g 지속	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	9 (8.8)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	< 0.001
4.5g 지속	19 (18.6)	6 (5.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	25 (24.5)	3 (2.9)	7 (6.9)	7 (6.9)	6 (5.9)	3 (2.9)	
2.25g->4.5g 변경	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
4.5g->2.25g 변경	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	
TZP 투여빈도											
q 6hr 지속	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (5.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0.014
q 8hr 지속	20 (19.6)	6 (5.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	25 (24.5)	5 (4.9)	9 (8.8)	7 (6.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	
q 8hr->q 6hr 변경	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	
q 12hr->q 6hr 변경	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
q 6hr->q 8hr 변경	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
TZP 투여기간											
3일	4 (3.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	8 (7.8)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.110
4-7일	9 (8.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (13.7)	5 (4.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (1.0)	
8-10일	3 (2.9)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	1 (1.0)	
11-14일	5 (4.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
14일 초과	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	
총계	23 (22.5)	6 (5.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	27 (26.5)	12 (11.8)	10 (9.8)	8 (7.8)	7 (6.9)	4 (3.9)	

A, community acquired pneumonia(CAP); B, peritonitis(복막염); C, skin and soft tissue infection(피부 감염); D, hospital acquired pneumonia(HAP); E, febrile neutropenia, empiric therapy(호중구 감소성 발열에 경험적 사용); F, pyelonephritis/complicated urinary tract infection(비뇨기 감염); G, sepsis(패혈증); H, intra-abdominal infection(복강 내 감염); I, fever of unknown origin(불명열); J, bacteremia(균혈증).

모든 변수는 빈도(백분율)로 나타내었다.

IV. 고찰

일반적으로 비만 환자에게 TZP를 투여할 경우에, TZP의 약동학적 특성에서 분포용적과 청소율이 증가하는 등에 약동학적 파라미터에 변화가 있을 수 있어, TZP를 상용량 보다 많이 투여해야할 필요가 있다.^{3,18} 또한, 비만 환자들에서 신기능이 저하된 경우에, 비만 환자들의 신기능에 맞는 적절한 TZP 용량을 투여하는 것은 환자들의 치료 효과를 높이면서 부작용을 최소화하는데 중요하다고 할 수 있다.²¹ 현재까지 국내의 비만 암환자를 대상으로 TZP의 투여 용량의 적절성을 분석한 연구가 미비한 시점에서, 본 연구는 이러한 점을 분석하였다는데 그 의의가 있다고 할 수 있다.

본 연구에서는 아직까지 비만 환자들에서 효과적이며 안전성이 확보된 적정 약물의 투약을 위한 최적의 체중 보정공식이 확립되지 않은 시점에서,^{22,28,30-33} 여러 연구들에서 제시된 각기 다른 3종류의 체중 보정 공식(IBW, LBW₁₉₇₆, LBW₂₀₀₅)을 활용하여 환자들의 CrCl을 계산한 후, 4개의 군(CrCl>40mL/min, 20mL/min≤CrCl≤40mL/min, CrCl<20mL/min, Hemodialysis)으로 분류하여, 각각의 평균을 비교하였는데, 통계적 유의성은 발견할 수 없었다. 특히, LBW₂₀₀₅ 공식을 적용하여 CrCl을 구하였을 때, 다른 공식을 활용하였을 경우보다 CrCl 값의 평균이 상대적으로 낮게 나타났다. 하지만, Demirovic et al.의 연구에서는 LBW₂₀₀₅를 사용하였을 경우의 CrCl 평균이 IBW를 적용할 때보다 높게 나타나 서로 상반된 결과를 보여주었다.³¹ 이러한 결과는 아마도 연구 대상 (BMI≥30kg/m² vs. BMI≥40kg/m²)의 차이에서 기인한 것으로 사료된다.

비만 환자의 신기능을 보다 정확하게 측정하는 것은 TZP를 포함해 신장으로 배설되는 약물들의 용량을 조절하는데 중요하다고 할 수 있다. 고도비만 환자(BMI≥40kg/m²)를 대상으로 수행된 한 연구에 의하면, LBW₂₀₀₅를 CG 공식에 대입해 구한 CrCl 값이 상대적으로 정확하고, 임상적으로 실제적인 예측치를 보여주는 것으로 나타났으나, 연구 대상이 고도비만 환자들로 제한되어 있어, 다른 환자군에 적용하는데 한계가 있다고 할 수 있다.³¹ 또한, 2012년에 발표된 연구에서는 환자들의 BMI에 따라, 다른 체중 보정 공식을

적용하여 CrCl 값을 구하는 것이 실제 측정치와의 편차를 줄일 수 있다는 결과를 보여주었다.³² 따라서, 향후 전향적 임상 연구에서 환자의 실제 CrCl 측정치와 각각의 체중 보정 공식을 통해 계산한 CrCl 예측치의 오차를 비교하여 더욱더 정확한 체중보정 공식을 찾으려는 노력이 필요할 것으로 사료된다.

한편, TZP의 용법·용량은 환자의 적응증과 신기능에 따라 차이가 있으나, 일반적으로 3.375g을 6시간 또는 4.5g을 6-8시간 간격으로 30분간 점적 정맥 주사한다.^{1,2} 하지만, 국내 TZP의 용법·용량은 미국 및 유럽과 조금씩 다르다고 할 수 있다.^{1,2,8-10} 특히, CrCl이 40mL/min 이상인 환자에게 사용되는 국내와 국외의 TZP 하루 권장용량은 호중구 감소성 발열의 경험적 치료를 위해 사용되는 경우를 제외하고 큰 차이가 없었다.^{2,8} 호중구 감소성 발열의 치료를 위해 국외의 경우에, 하루에 TZP 13.5g을 권장하고 있으나, 국내에서는 하루에 TZP 18g을 권장하고 있었다. 또한, TZP의 하루 권장용량의 차이는 환자의 신기능이 저하된 경우에 두드러졌는데, 원내 폐렴(nosocomial pneumonia)을 제외한 모든 적응증에서 국내의 TZP 권장용량은 국외의 용량에 비해 상대적으로 높은 것으로 나타났다.^{1,2,8-10} 예를 들어, 환자의 신기능이 20-40mL/min인 경우에 하루 TZP 용량을 국내의 약품설명서는 FDA 기준에 비교하여, TZP 4.5g을 더 권장하고 있다. 특히, 혈액투석(hemodialysis)의 경우에 혈액투석 후 보충 투여 용량을 제외하고 국내는 9g, 국외는 4.5g으로 2배의 차이를 보였다. 따라서, 향후 미국 및 유럽을 포함한 다른 나라들에서 사용되는 TZP의 용법·용량을 국내의 기준과 서로 비교하여 적응증 또는 신기능에 따라 분류되어 사용되고 있는 국내 TZP의 권장용량을 개선할 필요가 있을 것으로 사료된다. 특히, TZP와 같은 β -lactam계 약물들은 적절한 약력학적 효과를 나타내기 위해 혈장농도가 최소생육억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 초과하는 시간이 투여 간격의 50%이상을 차지해야 하는 시간 의존적 약물이기 때문에 국내 약품설명서에서 권장하는 8시간 투여 간격 보다는 국외에서 권장하는 6시간 투여 간격이 TZP의 효과를 최적화하는데 더 타당할 것으로 사료된다.⁴⁰

본 연구에서는 비만 압환자들에게 사용한 TZP의 초기 용량의 적절성 여부

를 판단하기 위해 국내외의 TZP 약품설명서와 의약품 데이터베이스에 근거해 CrCl 값을 4개의 군($CrCl > 40\text{mL/min}$, $20\text{mL/min} \leq CrCl \leq 40\text{mL/min}$, $CrCl < 20\text{mL/min}$, Hemodialysis)으로 분류하여 분석하였다.^{1,2,8-10} 국내에서는 TZP 2.25g과 4.5g의 2가지 제형만이 시판되고 있으나, 국외에서는 TZP 3.375g도 시판되고 있어 TZP의 1회 투여 용량에 차이가 있었다. 국내의 경우에는 혈액투석을 포함해 CrCl 값에 관계없이 1회 투여 용량으로 4.5g을 권장하고 있으나, 국외의 경우는 $CrCl > 40\text{mL/min}$ 일 때 1회 투여 용량이 3.375g 또는 4.5g이었으며, $CrCl$ 이 $20-40\text{mL/min}$ 일 때 2.25g 또는 3.375g이었다. 또한, $CrCl < 20\text{mL/min}$ 및 혈액투석(hemodialysis)에서는 2.25g을 권장하는 것으로 나타났다.

TZP의 1회 초기용량 적절성 분석에 의하면, $CrCl > 40\text{mL/min}$ 일 경우에 2명을 제외한 환자들에게 투여된 TZP의 1회 초기용량이 4.5g으로 나타나, 대부분의 환자들이 적절한 초기용량을 투여 받고 있는 것으로 나타났다. $20\text{mL/min} \leq CrCl \leq 40\text{mL/min}$ 일 경우에 국내에서는 4.5g, 국외에서는 2.25g을 TZP 1회 초기용량으로 권장하고 있어, 환자들에게 TZP 초기용량을 국내 기준에 근거해 투여했을 경우, 국내 환자들이 외국 환자들에 비해 2배 정도의 용량을 더 복용하게 된다.^{1,2,8-10} 이 군에 속하는 환자들의 TZP 1회 초기 투여 용량을 분석한 결과, 약 2배 정도의 환자들이 1회 초기용량으로 2.25g이 아닌 4.5g을 복용했던 것으로 나타났다. 하지만, 본 연구에서는 TZP의 이러한 용량의 차이가 환자들에게 어떠한 영향을 미쳤는지에 대한 분석은 이루어지지 않아, 향후 연구에서는 TZP를 복용한 환자들 중 신기능이 저하된 환자를 대상으로 부작용의 발생 정도를 분석해야할 것으로 사료된다. 또한, TZP의 투여 중 1회 용량 적절성을 분석한 결과는 1회 초기용량 적절성 분석과 비슷한 결과가 도출되었다.

환자의 신기능에 따른 TZP의 24시간 용량의 변화를 분석한 결과, 신기능이 변화하였을 경우에 용량이 조절된 경우는 모두 7건으로 나타났으며, 대부분이 환자의 신기능이 저하되어 용량을 감량시킨 경우였다. 하지만, 혈액투석을 받는 1명의 환자에서 신기능이 저하되었으나, TZP의 24시간 용량을 4.5g에서 9g으로 2배 증량시켰는데, 이는 아마도 TZP의 약품설명서에서 언급하

는 것처럼,^{1,2,8-10} 혈액투석 중에 제거되는 TZP를 보충해 주기 위해서 증량했을 것으로 사료된다.

본 연구가 갖는 몇 가지 제한점은 환자의 전자의무기록지를 활용하여 후향적으로 분석을 시행하였기 때문에 일부 환자들의 자료에 통일성이 부족하다는 점이다. 환자가 투여 받은 TZP의 투여 중 용량 적절성을 평가하기 위해 환자들의 2일 또는 3일째 SCr 존재 유무에 따라 TZP의 용량을 선택하였는데, 이는 환자의 투여 중 용량 적절성 평가에 영향을 미쳤을 것이다. 또한, 연구 기간 내에 TZP를 투여 받은 암환자들의 비만여부를 판단하기 위해 WHO의 비만기준을 적용하였는데, 이는 국내 대한비만학회 지침에 따른 분류와 차이가 있을 수 있어, 실제 연구에 참여한 환자들의 비만율과는 다소 차이가 있을 것으로 사료된다. 마지막으로, 본 연구에서는 CrCl 값을 계산할 때, 65세 이상의 노인환자에서 SCr<1mg/dL일 경우 SCr 값을 1mg/dL로 보정하여 CG 공식에 대입하였다. 하지만, 환자들의 낮은 SCr 값을 1mg/dL로 보정하여 계산한 CrCl 값이 그렇지 않은 경우와 비교해 정확성이 향상되지 않았다는 연구결과가 있어,²⁸ 이 점에 대해 향후 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구는 현재까지 국내의 비만 암환자를 대상으로 TZP의 투여 용량의 적절성을 분석한 연구가 미비한 시점에서, TZP 투여 용량의 적절성 및 신기능에 따른 용량 적절성을 후향적으로 분석하였다는데, 그 의의가 있다고 할 수 있다. 비만 환자들의 체중을 보정하기 위해, 여러 연구들에서 제시된 3종류(IBW, LBW₁₉₇₆, LBW₂₀₀₅)의 체중보정공식을 활용하여 CrCl을 구하였으나, 통계적인 유의성은 발견할 수 없었다. 또한, CrCl 값을 4개의 군(CrCl>40mL/min, 20mL/min≤CrCl≤40mL/min, CrCl<20mL/min, Hemodialysis)으로 분류하여, TZP의 1회 초기용량의 적절성을 분석한 결과, 대부분의 환자들이 적절한 용량을 투여 받은 것으로 나타났다. 하지만, 20mL/min≤CrCl≤40mL/min일 경우에 국외와 국내의 권장용량이 2배 정도의 차이가 있어, 이 군에 속하는 TZP 투여 환자들의 신중한 모니터링이 필요하다고 할 수 있다. 본 연구는 국내 단일 3차 병원에서 실시하였기 때문에, 타기관에 적용하는데 다소 어려움이 있을 수 있으므로, 본 연구에서 도출된 결과를 뒷받침하기 위해 관련된 대규모의 관련 연구 및 TZP 사용 과정에서 보다 효과적이고, 부작용이 줄이는 안전성이 확보된 약물치료를 위하여, 최적화된 TZP dosing과 관련된 후속 연구들이 요청된다.

VI. 참고문헌

- 1) Piperacillin/tazobactam. In : Micromedex 2.0, Truven Health Analytics Inc. <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>. Accessed 23 September (2014).
- 2) Monograph, Piperacillin/tazobactam. In : ClinicalKey, Elsevier, Inc. <https://www.clinicalkey.com/>. Accessed 30 September (2014).
- 3) Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, Waibel B. : Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. Jan;34(1):28-35 (2014).
- 4) Shah PJ, Ryzner KL. : Evaluating the appropriate use of piperacillin/tazobactam in a community health system: a retrospective chart review. *P T*. Aug;38(8):462-83 (2013).
- 5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. : Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. Feb 15;52(4):e56-93 (2011).
- 6) NCCN. : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN GuidelinesTMTM), Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections v1. 2013. Available at www.nccn.org. (Last accessed 28 September, 2014).
- 7) Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. : Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. Feb 1;44(3):357-63 (2007).
- 8) Pfizer korea Inc. Product Information, Tazocin (piperacillin/tazobactam) (2012).
- 9) Product Information: ZOSYN(R) IV injection, piperacillin and tazobactam

- IV injection. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA (2007).
- 10) Piperacillin and tazobactam sodium: Drug information : UpToDate®, Wolters Kluwer Health. <https://www.uptodate.com/>. Accessed 17 November (2014).
- 11) Felton TW, Goodwin J, O'Connor L, Sharp A, Gregson L, Livermore J, Howard SJ, Neely MN, Hope WW. : Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* Dec;57(12):5811-9 (2013).
- 12) Carlier M, Carrette S, Stove V, Verstraete AG, De Waele JJ. : Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? A longitudinal study over an entire antibiotic course. *Int J Antimicrob Agents.* May;43(5):470-3 (2014).
- 13) Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. : First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* Feb;35(2):156-63 (2010).
- 14) World Health Organisation. : Obesity and overweight Fact sheet N°311. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 23 September (2014).
- 15) 대한비만학회, 비만치료지침 (2012).
- 16) Oh SW, Shin SA, Yun YH, Yoo T, Huh BY. : Cut-off point of BMI and obesity-related comorbidities and mortality in middle-aged Koreans. *Obes Res.* Dec;12(12):2031-40 (2004).
- 17) Falagas, M. E., & Kompoti, M. Obesity and infection. *The Lancet infectious diseases*, 6(7), 438-446 (2006).
- 18) Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CE, Shea KM, Humphrey ML, Kays MB. : Steady-state pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents*. Jan;41(1):52-6 (2013).
- 19) Deman H, Verhaegen J, Willems L, Spriet I. : Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother*. Mar;67(3):782-3 (2012).
- 20) Zakrisson TL, Hille DA, Namias N. : Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)*. Feb;13(1):38-42 (2012).
- 21) Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. : Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. Jan;54(1):460-5 (2010).
- 22) Brown DL, Masselink AJ, Lalla CD. Functional range of creatinine clearance for renal drug dosing: a practical solution to the controversy of which weight to use in the Cockcroft-Gault equation. *Ann Pharmacother*. Jul-Aug;47(7-8):1039-44 (2013).
- 23) Zeenny R, Nasr Z, et al. : Retrospective evaluation of the appropriate use of piperacillin/tazobactam in a tertiary care teaching hospital in lebanon. *Acta Medica Mediterranea*;30:655 (2014).
- 24) Karino F, Nishimura N, Ishihara N, Moriyama H, Miura K, Hamaguchi S, Sutani A, Kuraki T, Ikawa K, Morikawa N, Naora K, Isobe T. : Nephrotoxicity induced by piperacillin-tazobactam in late elderly Japanese patients with nursing and healthcare associated pneumonia. *Biol Pharm Bull*. Oct 8 (2014).
- 25) Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr T, Andersen MH, Thornberg KJ, Løken J, Steensen M, Fox Z, Tousi H, Sør-Jensen P, Lauritsen AØ, Strange DG, Reiter N, Thormar K, Fjeldborg PC, Larsen KM, Drenck NE, Johansen ME, Nielsen LR, Ostergaard C, Kjær J, Grarup

- J, Lundgren JD; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open*. Mar 11;2(2):e000635 (2012).
- 26) Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. Jul;34(7):670-6 (2014).
- 27) Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia BJ, Kraemer DF, Jankowski CA. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy*. Jul;34(7):662-9 (2014).
- 28) Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*. Jul;32(7):604-12 (2012).
- 29) Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH 3rd. Estimating glomerular filtration rate with a modification of diet in renal disease equation: implications for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Mar 15;64(6):652-60. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. May 1;64(9):916 (2007).
- 30) Pai MP. : Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis*. Sep;17(5):e53-62 (2010).
- 31) Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. : Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm*; 66:642 - 648 (2009).
- 32) Park EJ, Pai MP, Dong T, Zhang J, Ko CW, Lawrence J, Crentsil V, Zhang L, Xu NN. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother*. Mar;46(3):317-28 (2012).
- 33) Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Estimating creatinine clearance: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. Jul;31(7):658-64 (2011).

- 34) Janmahasatian S, Duffull SB, Chagnac A, Kirkpatrick CM, Green B. : Lean body mass normalizes the effect of obesity on renal function. *Br J Clin Pharmacol.* Jun;65(6):964-5 (2008).
- 35) Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, Seymour JF, Szer J, Sanche S. : A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* Aug 15;43(4):447-59 (2006).
- 36) Hamidah A, Rizal AM, Nordiah AJ, Jamal R. : Piperacillin-tazobactam plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J.* Jan;49(1):26-30 (2008).
- 37) Janson B, Thursky K. : Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis.* Dec;25(6):634-49 (2012).
- 38) Leykin Y, Miotto L, Pellis T. : Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Mar;25(1):27-36. Review (2011).
- 39) Nichols KR, Knoderer CA, Cox EG, Kays MB. : System-wide implementation of the use of an extended-infusion piperacillin/tazobactam dosing strategy: feasibility of utilization from a children's hospital perspective. *Clin Ther.* Jun;34(6):1459-65 (2012).
- 40) Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. : Outcomes of extended-infusion piperacillin-tazobactam: a retrospective analysis of critically ill patients. *Clin Ther.* Dec;34(12):2297-300 (2012).
- 41) Khan FY, Elhiday A, Khudair IF, Yousef H, Omran AH, Alsamman SH, Elhamid M. Evaluation of the use of piperacillin/tazobactam (Tazocin) at Hamad General Hospital, Qatar: are there unjustified prescriptions? *Infect Drug Resist.*;5:17-21 (2012).