



침습성 아스페르길루스증의 치료 목적으로 voriconazole을 단독으로 투여받는 폐이식 환자에서 voriconazole 약물혈중농도 모니터링의 유효성 검증

손유정¹ · 이경아¹ · 조주희¹ · 김재송¹ · 손은선^{1*} · 박무석^{2*}

¹연세대학교 의과대학 세브란스병원 약무국, ²연세대학교 의과대학 내과학교실
(2019년 2월 22일 접수 · 2019년 4월 30일 수정 · 2019년 5월 7일 승인)

Validation of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Lung Transplant Recipients Receiving Voriconazole alone for Treatment of Invasive Aspergillosis

Yu Jeong Son¹, Kyung A Lee¹, Ju Hee Jo¹, Jae Song Kim¹, Eun Sun Son^{1*}, and Moo Suk Park^{2*}

¹Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
(Received February 22, 2019 · Revised April 30, 2019 · Accepted May 7, 2019)

ABSTRACT

Background: Invasive aspergillosis (IA) is associated with high morbidity and mortality, particularly among immunocompromised patients, such as lung transplant recipients. Voriconazole, the first-line therapy for IA, shows a non-linear pharmacokinetic profile and has a narrow therapeutic range. Careful and appropriate administration is necessary, primarily because it is used for critically ill patients; however, the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring (TDM) has not been sufficiently verified. Therefore, in this study, we validated the safety and efficacy of voriconazole TDM in lung transplant recipients receiving only voriconazole for IA treatment. **Methods:** The electronic medical records of lung transplant recipients (≥ 19 years of age) administered only voriconazole for > 7 days for treatment of IA from June 1, 2013 to May 31, 2018 were analyzed retrospectively. **Results:** Among the 54 patients, 27 each were allocated to TDM and non-TDM groups, respectively. There were no significant differences in patient characteristics between the two groups except for ICU-hospitalization status. Of the TDM group patients, 81.5% needed adjustment of voriconazole dosage because the levels were out of target range. Comparison of two groups showed that treatment response was higher throughout treatment and switching rates of second-line agents were significantly lower in the TDM group, but it was insufficient to confirm safety improvements through voriconazole TDM. **Conclusions:** Considering that the treatment response tended to be higher and the rates of switching to second-line antifungal agents were lower in the TDM group, voriconazole TDM may increase the therapeutic effect on IA in lung transplant patients.

KEY WORDS: Voriconazole, invasive aspergillosis, lung transplantation, therapeutic drug monitoring

침습성 진균감염(invasive fungal infections, IFIs)은 주로 면역기능이 저하된 환자에서 발생하는 기회감염증으로, 항암요법이나 조혈모세포이식을 받는 환자와 면역억제제, 스테로이드를 사용하는 환자, 인간면역결핍 바이러스(human immuno-

deficiency virus, HIV) 감염 등 면역결핍증 환자에게 주로 발생하며 최근 그 발생 빈도가 증가하고 있다.¹⁾ 그 중 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)은 면역저하환자에서 생명을 위협하는 주요 질환으로 치료 실패율이 절반에 이르고,

*Correspondence to: Eun Sun Son, Department of Pharmacy, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1, Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-6888, Fax: +82-2-2227-7983
E-mail: sespharm@yuhs.ac

Moo Suk Park, Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Republic of Korea
Tel: +82-2-2228-1940, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: PMS70@yuhs.ac

진단 후 12주 이내에 사망할 확률이 30%에 이를 정도로 치명적이다.²⁾ 특히 고형 장기이식 중 폐이식을 받은 환자에게서 침습성 아스페르길루스증의 발현율은 15-35%이며 사망률은 약 60%에 육박한다.³⁻⁶⁾ Voriconazole은 미국 감염질환학회(Infectious Diseases Society of America, IDSA) 가이드라인 및 유럽 임상미생물감염학회(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) 가이드라인에서 권고되는 침습성 아스페르길루스증의 1차 치료제로,^{7,8)} 2002년 amphotericin B deoxycholate와 비교하는 대규모 임상 시험에서 voriconazole군이 더 우월하다는 치료 결과를 입증한 이후 모든 치료 지침과 교과서에서 1차 치료제로 인정받고 있다.⁹⁾

Triazole 계열의 voriconazole은 진균의 lanosterol 14- α -demethylase를 방해하여 세포막 내의 ergosterol 합성을 억제하여 항진균 효과를 나타낸다.¹⁰⁾ 2006년 국내에 도입된 이후 사용량의 증가와 함께 전체 항진균제 중 차지하는 비율이 매년 증가하고 있다.¹¹⁾ 그러나 voriconazole은 비선형적 약동학을 보일 뿐 아니라, 연령, 병용약제, CYP2C19 유전형에 따라 대사를 차이가 크게 나타난다.^{10,12)} 심지어 동일 환자에서 동일 용량을 투여함에도 voriconazole의 혈중농도가 넓게 분포되는 intraindividual variability를 보여 투여 용량과 혈중 약물농도 간 관계가 예측 불가능하다는 특징을 가지고 있다.^{10,12,13)} 또한 voriconazole은 좁은 치료역(therapeutic range)을 가지는 약물로, 최근 voriconazole의 혈중 약물농도는 침습성 아스페르길루스증에 대한 voriconazole의 임상적 효과 및 부작용과 상관관계가 있다고 보고되고 있다.^{4,14-17)} Voriconazole의 약동학을 기반으로 한 메타분석 연구에 의하면, voriconazole의 혈중농도가 1.0 mg/L 이하일 경우 치료 효과가 현저히 떨어지며, 혈중농도가 1.5 mg/L 이상일 경우 IFIs가 치료될 확률이 85%이지만, 4.5 mg/L 이상일 경우 15%에서 신경독성이 발생한다고 보고된 바 있다.^{18,19)} 이러한 voriconazole의 약동학, 약력학적 특징과 함께 면역저하환자 등 중증 질환자들에게 주로 사용되고 있음을 고려하면 신중하고 적절한 투여가 필요하지만 침습성 아스페르길루스증에 취약한 폐이식 환자에서 voriconazole 치료 약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)의 임상적 유용성에 대해서는 연구가 부족한 실정이다. 폐이식 환자의 IFIs 예방 목적으로 voriconazole을 투여한 Mitsani D. 등의 연구에서는 주기적인 TDM을 통해 voriconazole 용량 조절을 시행하였으며, 그 결과 폐이식 환자에서 voriconazole 혈중농도와 IFIs 예방 효과의 상관성을 입증하였다. 또한 IFIs 고위험군인 폐이식 환자에서 voriconazole TDM의 필요성을 언급하였다. 하지만 Mitsani D. 등의 연구는 IFIs 치료가 아닌 예방에 국한된 연구였으며, 이식 후 초기 단기간 관찰에 그쳐 장기적인 이익에 대한 분석이 불가능하였다.^{4,19)} 따라서 본 연구에서는 침습성 아스페르길루스증의 치료 목적으로 voriconazole을 단독으로 투여 받는 폐이식 환자에서 voriconazole TDM의 유효성과 안전성을 검증해 보고자 한다.

연구방법

자료수집

선정기준

본 연구는 한 상급 종합병원에서 voriconazole TDM을 본격적으로 시행하기 시작한 2016년도를 기점으로 하여 전·후 추적 기간을 고려해 연구기간을 2013년 6월 1일부터 2018년 5월 31일까지로 설정하였고 해당 연구기관에서 침습성 아스페르길루스증의 치료를 위해 voriconazole (Vfend inj[®] 또는 Vfend tab[®])을 투여 받은 폐이식 이력 {한국표준질병사인분류(KCD7) 코드 Z94.2}이 있는 만 19세 이상의 성인 환자를 대상으로 시행하였다. 침습성 아스페르길루스증은 2008년 Mycology Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC/MSG) 기준에 따라 분류하였고, 의무기록 상 ‘거의 틀림없는(probable)’ 또는 ‘확진된(proven)’ 침습성 아스페르길루스증으로 평가된 환자만을 연구대상으로 포함하였다.²⁰⁾

제외기준

침습성 아스페르길루스증에 대한 voriconazole 연속 투여기간이 7일 미만인 환자,²¹⁾ voriconazole 외 다른 항진균제를 3일 이상 병용한 환자는 연구대상에서 제외하였다. 단, nystatin 가글, fluconazole 가글, terbinafine 연고 등과 같은 국소 작용 목적의 항진균제 병용은 제외기준에 포함시키지 않았다.

Voriconazole TDM 기준

Voriconazole은 경구 투여 시 90% 이상의 높은 생체이용률(bioavailability)을 나타내 주사제와 경구제의 호환이 가능하며, voriconazole의 항정상태는 부하용량을 투여한 경우 voriconazole 투여 시작 3일 후, 부하용량 없이 유지용량으로 시작한 경우 voriconazole 투여 시작 7일 후로 알려져 있다.^{12,21)} 따라서 본 연구에서는 항정상태 도달 후인 voriconazole 투여 시작 7일 이후 시행된 TDM 결과만을 수집하였고²¹⁾ voriconazole의 유효 혈중농도 범위는 해당 연구기관의 기준에 따라 1.0-5.5 mg/L로 정의하였다.

데이터 수집 항목

I. 환자의 특성

환자의 기본 특성을 확인하기 위하여 나이, 성별, 신장, 체중, body mass index (BMI), 면역억제제 및 항생제 병용 정보, 중

환자실(intensive care unit, ICU) 입실 여부, voriconazole 투여 중 패혈성 쇼크(septic shock) 발생 여부, 이전 IFIs 감염력, 2008년 EORTC/MSG 진균감염 진단 기준에 따른 진균감염 분류 데이터를 수집하였다.²⁰⁾ 또한 처방의 적절성을 확인하기 위하여 voriconazole 사용량, 투여기간, TDM 시행 여부 및 그 결과에 대한 자료를 수집하였다.

II. 임상 반응 평가

임상 반응 평가는 투여 종료 시점과 치료 시작 2주, 6주, 12주 시점에 시행하였으며 이는 IDSA 가이드라인에서 권고하는 항진균제 최소 투여기간인 6-12주와 항진균제 초기 반응 평가 시점을 고려하여 설정하였다.^{7,17)}

임상 반응 평가는 EORTC/MSG에서 제안한 치료 반응의 정의에 근거하여 임상 증상{procalcitonin²²⁾, c-reactive protein (CRP), 백혈구(white blood cell, WBC), 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC) 수치 및 기침, 객담, 체온, PaO₂/FiO₂}, 방사선학적 소견{컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT), chest X-ray}, 미생물학적 소견{Aspergillus 종에 대한 조직검사, 배양검사, 혈청 또는 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid, BALF) galactomannan assay}, 생존 여부를 종합하여 판단하였다.^{23,24)} 평가 항목들이 모두 호전된 경우는 완전 반응(complete response, CR), 진균감염의 미생물학적 소견이 호전되었으며 그 외 평가 항목들이 부분적으로 개선된 경우는 부분 반응(partial response, PR), 호전 소견은 없으나 진행이 멈춘 상태는 안정상태(stable disease, SD), 증상이나 방사선학적 소견, 미생물학적 소견이 악화된 경우는 질환의 진행(progression of disease, PD) 그리고 사망으로 구분하였고, CR과 PR을 양호한 반응(success)으로 SD, PD 그리고 사망을 불량한 반응(failure)으로 분류하였다(Table 1).²⁴⁾ 각 임상 반응 평가 시점 이전에 CR, 약제 전환, 사망 등의

이유로 voriconazole 투여를 종료한 경우, 해당 환자의 임상 반응 평가는 제외하였다.

2차 평가 지표로써 voriconazole 치료 실패로 인한 타 항진균제로의 약제 전환율, 항진균제 총 사용기간, IFIs로 인한 재입원율, 3개월 내 사망률, 총 재원기간, ICU 재원기간, ventilator 사용기간에 대한 자료를 추가적으로 수집하였다.

III. 안전성 평가

안전성 평가를 위하여 혈구 수치{WBC, ANC, 적혈구(red blood cell, RBC), 헤모글로빈(hemoglobin, Hb), 혈소판(platelet, PLT)}, 간기능{alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (T.bil)}, 신기능{blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr)}, 전해질(sodium, potassium, calcium) 그리고 기타(부정맥 여부, 심전도 상 QTc 연장 여부, 시각장애 여부, 발진 여부) 자료를 수집하였다.

부작용 평가 시, 약제와 해당 부작용 간의 시간적 인과성을 확보하기 위해 voriconazole 투여 이후 새롭게 발생한 부작용 사건만을 수집하였다. 또한 간기능, 신기능, 전해질 항목의 경우, 기저 상태의 차이에 의한 bias를 감소시키기 위해 치료 1일차와 투여기간 내 최고 및 최저 수치와의 차이를 비교하였다. 각 부작용의 발생 여부는 해당 연구기관의 지침과 Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 5.0 (CTCAE 5.0)에 지시된 수치 범위를 근거로 하여 평가하였으며 그 기준은 CTCAE 5.0 grade3 이상에 해당하는 수치로 백혈구 감소증은 WBC <2.0×10³/μL, 호중구 감소증은 ANC <1.0×10³/μL, 빈혈은 Hb <8.0 g/dL, 혈소판 감소증은 PLT <50.0×10³/μL로 정의하였다.

해당 임상 자료는 전자의무기록(electronic medical record, EMR)을 이용하여 후향적으로 수집하였다.

Table 1. General criteria for global responses to antifungal therapy

Outcomes, response	Criteria
Treatment success	
Complete response	Survival within the prespecified period of all attributable symptoms and signs of disease and radiological abnormalities, and mycological evidence of eradication of disease
Partial response	Survival within the prespecified period of observation, improvement in attributable symptoms and signs of disease and radiological abnormalities, and evidence of clearance of cultures or reduction of fungal burden, as assessed by a quantitative and validated laboratory marker
Lack of response	
Stable disease ^{a)}	Survival within the prespecified period of observation and minor or no improvement in fungal disease, but no evidence of progression, as determined on the basis of a composite of clinical, radiological, and mycological criteria
Progression of fungal disease	Evidence of progressive fungal disease based on a composite of clinical, radiological, and mycological criteria
Death	Death during the prespecified period of evaluation, regardless of attribution

^{a)}In certain invasive fungal diseases(e.g., invasive mold diseases), stabilization of fungal disease during periods of severe immunocompromise provides evidence of efficacy of treatment and may be a reasonable short-term therapeutic goal until immune recovery occurs.

자료분석 및 통계

수집한 자료에 대하여 연속형 변수와 범주형 변수로 나누어 각각 통계적 분석을 시행하였다. 연속형 변수 중 정규분포를 따르는 자료는 Independent t-test를 시행하였고, 평균과 표준편차로 표현하였다. 연속형 변수 중 비정규분포를 따르는 자료는 Mann-Whitney U test를 시행하였고, 중앙값과 범위로 표현하였다. 범주형 변수는 기대빈도가 5보다 작은 셀이 20% 미만인 경우 Chi-square test를, 20% 이상인 경우 Fisher's exact test를 시행하였으며 절대값과 백분율로 나타내었다.

자료 분석은 Microsoft office Excel 2016과 IBM SPSS statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 정의하였다.

피험자 보호

본 연구는 국내 한 상급종합병원에서 수행된 단일기관 후향적 연구로, 해당 병원의 기관윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받아 절차대로 진행하였다(IRB number: 4-2018-0915).

연구결과

환자군의 특성

연구기간(2013년 6월 1일-2018년 5월 31일) 동안 단일 상급종합병원에서 침습성 아스페르길루스증의 치료 목적으로 voriconazole을 경구 또는 정맥 투여한 폐이식 이력이 있는 선

정 대상 환자는 67명이었으며 이 중 voriconazole 연속 투여기간이 7일 미만인 5명, 타 항진균제를 병용 투여한 8명을 제외하여, 총 54명을 대상으로 연구를 진행하였다. 약제 투여기간 내 voriconazole 항정상태 도달 후 1회 이상 voriconazole TDM을 시행한 환자군(TDM 시행군)은 27명, voriconazole TDM을 시행하지 않은 환자군(TDM 비시행군)은 27명으로 조사되었다(Fig. 1). 총 54명 환자의 평균 나이는 55.2 ± 10.9 세이고, 남성이 34명(63.0%)였다. Voriconazole TDM 시행 여부에 따라 분류한 환자군의 특성을 비교하기 위해 나이, 성별, 신장, 체중, BMI, 이전 IFIs 감염력, 병용약제(면역억제제, 항생제)에 대하여 통계 분석을 시행한 결과 모든 항목에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2, 3). 그러나 ICU 입실 비율은 TDM 시행군이 17명(63.0%), TDM 비시행군이 9명(33.3%) ($p = 0.029$)으로 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높은 비율을 보였고 voriconazole 투여 중 세균에 의한 패혈성 쇼크 여부 또한 TDM 시행군이 12명(44.4%), TDM 비시행군이 5명(18.5%) ($p = 0.040$)으로 TDM 시행군에서 유의하게 높았다. 침습성 아스페르길루스증은 EORTC/MSG 분류상 TDM 시행군과 비시행군에서 각각 proven 10명(37.0%), 11명(40.7%), probable 17명(63.0%), 16명(59.3%)으로 관찰되었다(Table 2).

Voriconazole 사용 및 TDM 현황

Voriconazole 투여와 관련된 항목을 살펴보면, 초기 투여 시 voriconazole의 부하용량은 TDM 시행군과 비시행군에서 각각 9.0 ± 2.2 , 9.4 ± 3.1 mg/kg/day ($p = 0.633$)였고, 유지용량

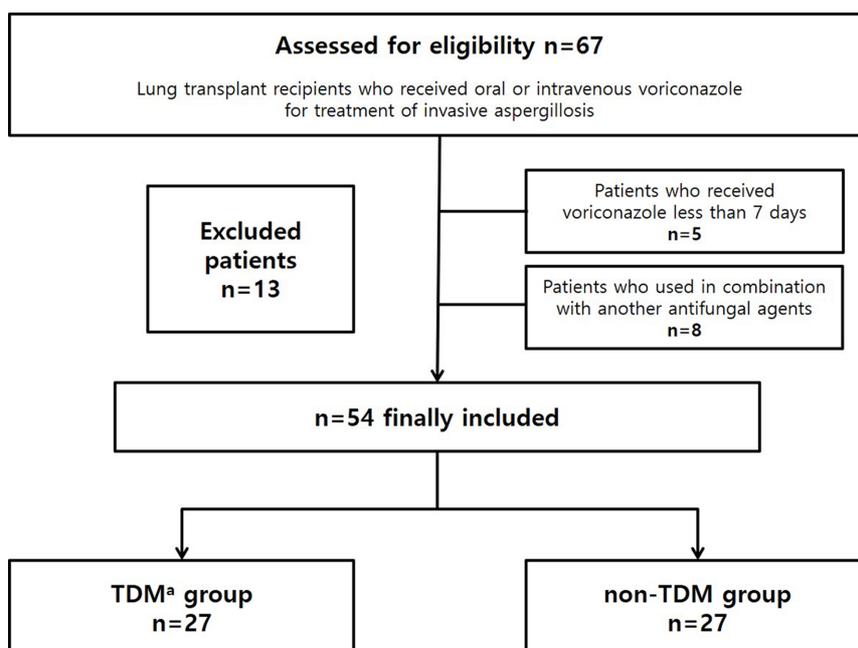


Fig. 1. Study flow diagram: screening and enrollment of patients. ^aVoriconazole TDM was performed more than once after reaching of voriconazole steady state during the voriconazole administration. TDM, therapeutic drug monitoring

Table 2. Baseline patient characteristics

	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	Total (n = 54)	p-value
Age, years	55.1 ± 11.1	55.3 ± 11.2	55.2 ± 10.9	0.800 ^a
Gender				
Male, N(%)	16 (59.3)	18 (66.7)	34 (63.0)	0.573 ^b
Female, N(%)	11 (40.7)	9 (33.3)	20 (37.0)	
Height, cm	165.3 ± 8.0	164.9 ± 7.1	165.1 ± 7.4	0.540 ^a
Weight, kg	53.8 ± 11.5	52.3 ± 10.6	53.1 ± 10.9	0.870 ^a
BMI, kg/m ²	19.6 ± 3.6	19.2 ± 3.6	19.4 ± 3.5	0.830 ^a
Immunosuppressive drug				
Triple regimen ^c	21 (77.8)	19 (70.4)	40 (74.1)	0.535 ^b
Double regimen ^d	2 (7.4)	4 (14.8)	6 (11.1)	0.669 ^b
Triple regimen included basiliximab ^e	4 (14.8)	4 (14.8)	8 (14.8)	1.000 ^b
ICU care, N(%)	17 (63.0)	9 (33.3)	26 (48.1)	0.029 ^b
Septic shock, N(%)	12 (44.4)	5 (18.5)	17 (31.5)	0.040 ^b
History of IFIs, N(%)	3 (11.1)	2 (7.4)	5 (9.2)	1.000 ^b
Invasive fungal infection				
Proven, N(%)	10 (37.0)	11 (40.7)	21 (38.9)	0.780 ^b
Probable, N(%)	17 (63.0)	16 (59.3)	33 (61.1)	

Data are the mean ± SD or No. (%)

^aFrom the Independent t-test

^bFrom the Chi-square test or Fisher's exact test

^cTriple regimen; tacrolimus, mycophenolate mofetil plus steroid

^dDouble regimen; tacrolimus plus steroid

^eTriple regimen included basiliximab; basiliximab, mycophenolate mofetil plus steroid

BMI, body mass index; ICU, intensive care unit

Table 3. Antibiotics use between therapeutic drug monitoring (TDM) and non-TDM groups

	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	Total (n = 54)	p-value
Penicillins, N(%)	4 (14.8)	3 (11.1)	7 (13.0)	1.000
Pip/Tazo, N(%)	14 (51.9)	10 (37.0)	24 (44.4)	0.273
Cephalosporins, N(%)				
2 nd generation	1 (3.7)	2 (7.4)	3 (5.6)	1.000
3 rd generation	19 (70.4)	14 (51.9)	33 (61.1)	0.163
4 th generation	11 (40.7)	8 (29.6)	19 (35.2)	0.393
Carbapenems, N(%)	21 (77.8)	19 (70.4)	40 (74.1)	0.535
Fluoroquinolones, N(%)	25 (92.6)	20 (74.1)	45 (83.3)	0.142
Aminoglycosides, N(%)	17 (63.0)	11 (40.7)	28 (51.9)	0.102
Macrolides, N(%)	9 (33.3)	7 (25.9)	16 (29.6)	0.551
Tetracyclines, N(%)	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (5.6)	1.000
Glycopeptides, N(%)	21 (77.8)	18 (66.7)	39 (72.2)	0.362
Oxazolidinones, N(%)	5 (18.5)	2 (7.4)	7 (13.0)	0.420
Polymyxins, N(%)	14 (51.9)	8 (29.6)	22 (40.7)	0.097
Metronidazole, N(%)	10 (37.0)	6 (22.2)	16 (29.6)	0.233
TMP/SMX, N(%)	26 (96.3)	23 (85.2)	49 (90.7)	0.159

Data are the No. (%)

From the Chi-square test or Fisher's exact test

Pip/Tazo, piperacillin/tazobactam; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole

Table 4. Voriconazole use between therapeutic drug monitoring (TDM) and non-TDM groups

	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	Total (n = 54)	p-value
Baseline				
Loading dose, mg/kg/day	9.0 ± 2.2	9.4 ± 3.1	9.2 ± 2.7	0.633
Maintenance dose, mg/kg/day	7.7 ± 1.5	7.8 ± 1.4	7.7 ± 1.5	0.750
Duration of voriconazole use, days	164 [32-937]	69 [10-571]	120 [10-937]	0.004

Data are the mean ± SD or median [min-max]
From the Independent t-test or Mann-Whitney U test

은 각각 7.7 ± 1.5 , 7.8 ± 1.4 mg/kg/day ($p = 0.750$)로 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 voriconazole의 투여기간은 TDM 시행군에서 164[32-937]일, TDM 비시행군에서 69[10-571]일로 TDM 시행군에서 voriconazole의 투여기간이 더 길었다($p = 0.004$) (Table 4).

Voriconazole TDM 시행의 적절성을 판단하기 위해 TDM 시행군에서 각 환자의 약제 투여기간 내 voriconazole TDM 횟수를 조사하였고 평균 주당 0.5 ± 0.3 회 시행됨을 알 수 있었다. TDM 시행 결과, 초기 voriconazole trough level은 3.1 ± 2.2 mg/L, 투여기간 내 평균 voriconazole trough level은 2.4 ± 1.5 mg/L로 측정되어 목표 혈중농도인 1.0-5.5 mg/L 내로 유지되었다(Table 5). TDM 시행군 27명 중 약제 투여기간 내

Table 5. Voriconazole therapeutic drug monitoring (TDM) results in TDM group

	TDM (n = 27)
Number of voriconazole TDM ^a , N/week	0.5 ± 0.3
Initial voriconazole trough level, mg/L	3.1 ± 2.2
Average of voriconazole trough level, mg/L	2.4 ± 1.5

Data are the mean ± SD

^aTDM results which were performed after reaching of voriconazole steady state (7 days after starting voriconazole administration) were included

voriconazole 목표 혈중농도를 1회 이상 이탈한 환자는 22명으로, TDM 시행군 중 81.5%에 해당하는 환자가 TDM 결과에 따른 용량 조절이 필요한 것으로 나타났다. 그러나, 이 중 68.2%에 해당하는 15명만 실제 용량 조절이 시행되었고 나머지 7명(31.8%)은 용량 조절 없이 투여가 지속되었다(Fig. 2).

치료 효과

EORTC/MSG 기준에 의거하여 TDM 시행 여부에 따른 치료 반응을 투여시점 별로 분석한 결과 TDM 시행군과 비시행군의 양호한 반응의 비율은 각각 투여 2주 시점(40.7% vs. 22.2%; $p = 0.143$), 6주 시점(44.0% vs. 36.8%; $p = 0.632$), 12주 시점(47.8% vs. 30.8%; $p = 0.319$), 투여 종료시점(48.1% vs. 40.7%; $p = 0.584$)으로 나타나 모든 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 TDM 시행군에서 모두 양호한 반응의 비율이 높은 경향을 보였다(Fig. 3).

2차 평가 지표를 TDM 시행 여부에 따라 분석한 결과, TDM 시행군과 비시행군에서 IFIs로 인한 재입원율(37.0% vs. 48.1%; $p = 0.410$), 3개월 사망률(7.4% vs. 14.8%; $p = 0.390$), ICU 재원기간(7[0-149]일 vs. 0[0-163]일; $p = 0.288$), ventilator 사용기간(4[0-177]일 vs. 0[0-152]일; $p = 0.236$)에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나, voriconazole 치료 실패로 인한 2차 항진균제로의 약제 전환은 TDM 시행군에

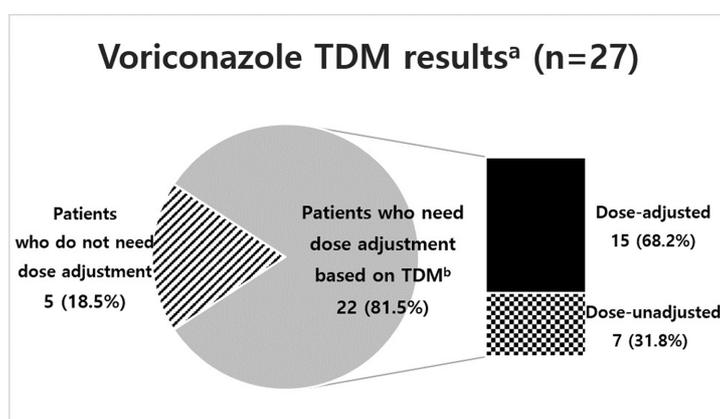


Fig. 2. Voriconazole therapeutic drug monitoring (TDM) results and the application ratio in TDM group. Data are No. (%). ^aTDM results performed after reaching of voriconazole steady state(7 days after starting voriconazole administration) were included. ^bVoriconazole trough levels < 1.0 mg/L or > 5.5 mg/L

Treatment responses in TDM vs. non-TDM groups

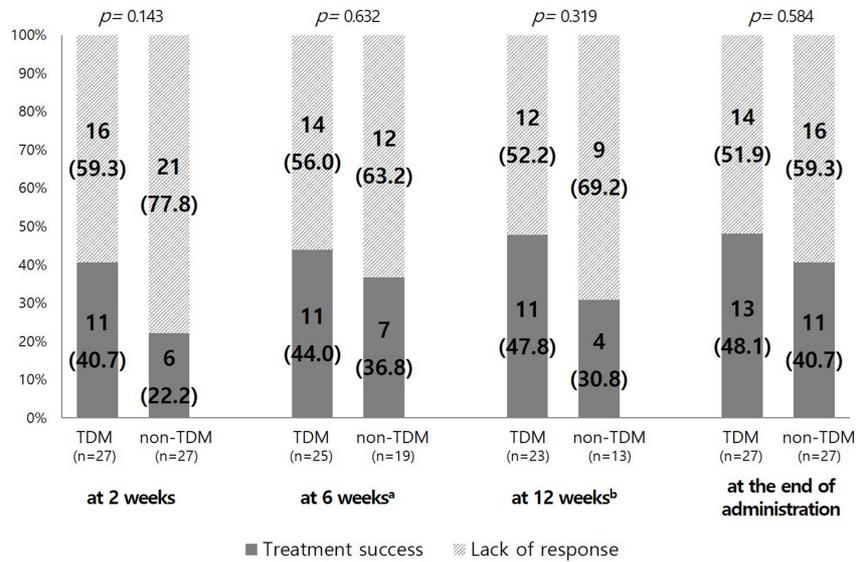


Fig. 3. Treatment responses in therapeutic drug monitoring (TDM) vs. non-TDM groups at 2, 6, 12 weeks, and the end of voriconazole administration. Data are No. (%). From the Chi-square test or Fisher's exact test. ^aPatients who completed voriconazole within 6 weeks were excluded from the analysis; 2 patients in TDM group, 8 patients in non-TDM group. ^bPatients who completed voriconazole within 12 weeks were excluded from the analysis; 4 patients in TDM group, 14 patients in non-TDM group

비해 TDM 비시행군에서 더 높은 전환율을 보이며 통계적으로 유의한 차이를 보였다(25.9% vs. 55.6%; $p = 0.027$) (Table 6). 2차 항진균제의 경우, TDM 시행군과 비시행군 모두에서 liposomal amphotericin B로의 전환이 가장 빈번하였고 그 종류 및 비율은 두 군간 유의한 차이가 없었다(Table 7).

반면 TDM 시행군과 비시행군에서 항진균제 총 사용기간 (166[32-937]일 vs. 93[16-734]일; $p = 0.012$)과 총 재원기간 (66[6-473]일 vs. 27[0-163]일; $p = 0.049$)은 통계적으로 유의하게 TDM 시행군에서 더 길었다(Table 6). 하지만 voriconazole 투여 종료 시점에서 양호한 반응을 보인 환자를 대상으로 voriconazole 투여기간을 추가 분석한 결과, TDM 시행군에서

170.9 ± 67.3일, TDM 비시행군에서 137.1 ± 97.4일로 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.327$) (Table 8).

TDM 시행 환자를 대상으로 voriconazole TDM 농도가 치료 성공에 미치는 영향을 알아보기 위하여 TDM 시행군 중 투여 종료시점의 임상 반응 평가에서 양호한 반응을 보인 군 (treatment success group)과 불량한 반응을 보인 군(lack of response group)의 평균 voriconazole trough level을 분석하였다. Voriconazole 투여기간 내 시행된 TDM 총 횟수는 양호한 반응군 118회, 불량한 반응군 174회였으며, 평균 voriconazole trough level은 양호한 반응군에서 2.6[0.4-8.0] mg/L, 불량한 반응군에서 1.7[0.4-10.0] mg/L로 측정되어 양호한 반응군에

Table 6. Comparisons of efficacy in therapeutic drug monitoring (TDM) vs. non-TDM groups

	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	Total (n = 54)	p-value
Switching rates to 2 nd line antifungal agents, N(%)	7 (25.9)	15 (55.6)	22 (40.7)	0.027 ^a
Total duration of antifungal agents use, days	166 [32-937]	93 [16-734]	126 [16-937]	0.012 ^b
Readmission to hospital for IFIs, N(%)	10 (37.0)	13 (48.1)	23 (42.6)	0.410 ^a
3-month mortality, N(%)	2 (7.4)	4 (14.8)	6 (11.1)	0.390 ^a
LOS, days	66 [6-473]	27 [0-163]	59 [0-473]	0.049 ^b
ICU LOS, days	7 [0-149]	0 [0-163]	1.5 [0-163]	0.288 ^b
Duration of ventilator, days	4 [0-177]	0 [0-152]	2.5 [0-177]	0.236 ^b

Data are the No. (%) or median [min-max]

^aFrom the Chi-square test

^bFrom the Mann-Whitney U test

IFIs, invasive fungal infections; LOS, hospital length of stay; ICU LOS, intensive care unit length of stay

Table 7. Comparisons of 2nd line antifungal agents in therapeutic drug monitoring (TDM) vs. non-TDM groups

	TDM (n = 7)	non-TDM (n = 15)	Total (n = 22)	p-value
Liposomal amphotericin B, N(%)	4 (57.1)	10 (66.7)	14 (63.6)	1.000
Caspofungin, N(%)	2 (28.6)	2 (13.3)	4 (18.2)	0.565
Combined treatment, N(%)	1 (14.3)	3 (20.0)	4 (18.2)	1.000

Data are the No. (%)
From the Fisher's exact test

Table 8. Duration of voriconazole use between therapeutic drug monitoring (TDM) and non-TDM groups

	Total			Treatment success group		
	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	p-value	TDM (n = 13)	non-TDM (n = 11)	p-value
Duration of voriconazole use, days	164 [32-937]	69 [10-571]	0.004	170.9 ± 67.3	137.1 ± 97.4	0.327

Data are the mean ± SD or median [min-max]
From the Independent t-test or Mann-Whitney U test

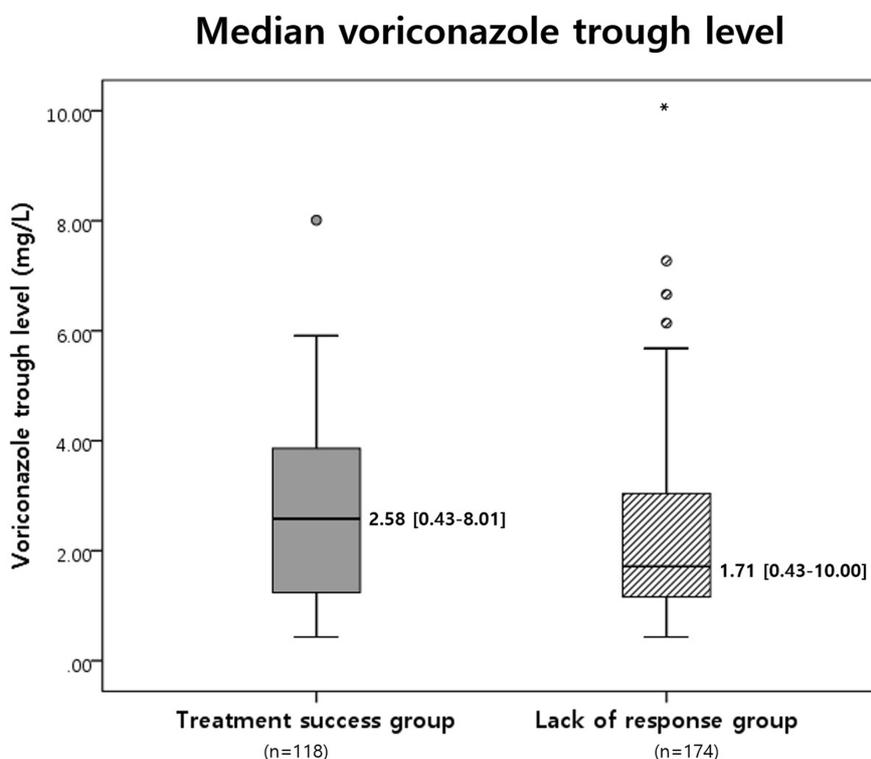


Fig. 4. Comparisons of median voriconazole trough levels between treatment success group and lack of response group in TDM group. Median voriconazole trough levels were significantly different between treatment success group and lack of response group among patients who received voriconazole therapeutic drug monitoring ($p = 0.008$). Data are median [min-max]. From the Mann-Whitney U test

서 통계적으로 유의하게 더 높음을 확인하였다($p = 0.008$) (Fig. 4).

치료역(1.0-5.5 mg/L)을 벗어난 voriconazole의 혈중농도가 치료 실패에 미치는 영향을 분석하기 위하여 양호한 반응군과 불량한 반응군의 voriconazole trough level을 추가 분석한 결과, 목표 혈중농도 미만 측정률(16.1% vs. 20.7%; $p = 0.325$), 목표 혈중농도 초과 측정률(7.6% vs. 3.4%; $p = 0.112$)로 두 항

목 모두에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 9).

안전성

Voriconazole TDM 여부에 따른 TDM 시행군과 비시행군의 안전성을 분석한 결과, 백혈구 감소증 발생률(25.9% vs. 22.2%; $p = 0.750$), 호중구 감소증 발생률(3.7% vs. 14.8%;

Table 9. Comparisons of voriconazole trough level between treatment success group and lack of response group in TDM group

	Treatment success group (n = 118)	Lack of response group (n = 174)	Total (n = 292)	p-value
Median voriconazole trough level, mg/L	2.6 [0.4-8.0]	1.7 [0.4-10.0]	2.0 [0.4-10.0]	0.008 ^a
Voriconazole trough level < 1.0 mg/L, N(%)	19 (16.1)	36 (20.7)	55 (18.8)	0.325 ^b
Voriconazole trough level ≥ 5.5 mg/L, N(%)	9 (7.6)	6 (3.4)	15 (5.1)	0.112 ^b

Data are median [min-max] or No. (%)

^aFrom the Mann-Whitney U test

^bFrom the Chi-square test

Table 10. Comparisons of safety in therapeutic drug monitoring (TDM) vs. non-TDM groups

	TDM (n = 27)	non-TDM (n = 27)	Total (n = 54)	p-value
Cytopenia, N(%)				
Leukopenia	7 (25.9)	6 (22.2)	13 (24.1)	0.750 ^a
Neutropenia	1 (3.7)	4 (14.8)	5 (9.3)	0.351 ^a
Anemia	2 (7.4)	3 (11.1)	5 (9.3)	1.000 ^a
Thrombocytopenia	2 (7.4)	7 (25.9)	9 (16.7)	0.142 ^a
Liver function				
ΔAST, IU/L	77.0 [11.0-2192.0]	30.0 [2.0-817.0]	60.0 [2.0-2192.0]	0.046 ^b
ΔALT, IU/L	58.0 [1.0-1293.0]	26.0 [0.0-165.0]	44.0 [0.0-1293.0]	0.077 ^b
ΔT.bil, mg/dL	0.3 [0.0-21.3]	0.1 [0.0-21.3]	0.2 [0.0-21.3]	0.394 ^b
Renal function				
ΔBUN, mg/dL	24.7 [3.5-67.6]	14.2 [0.0-99.1]	19.4 [0.0-99.1]	0.026 ^b
ΔsCr, g/dL	0.6 [0.0-3.6]	0.2 [0.0-3.1]	0.4 [0.0-3.6]	0.002 ^b
Heart dysfunction, N(%)				
Tachycardia	3 (11.1)	4 (14.8)	7 (13.0)	1.000 ^a
Bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000 ^a
Prolonged QT interval	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	1.000 ^a
Electrolyte imbalance, mEq/L				
ΔSerum Na increase	7.7 ± 4.4	6.1 ± 4.9	6.9 ± 4.6	0.204 ^b
ΔSerum Na decrease	7.7 ± 5.8	6.1 ± 5.5	6.8 ± 5.6	0.378 ^b
ΔSerum K increase	1.5 [0.5-4.8]	1.1 [0.0-3.3]	1.3 [0.0-4.8]	0.021 ^b
ΔSerum K decrease	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.7	0.935 ^b
ΔSerum Ca increase	1.2 [0.0-2.8]	0.7 [0.0-2.8]	1.1 [0.0-2.8]	0.076 ^b
ΔSerum Ca decrease	0.9 ± 0.7	1.0 ± 1.0	0.9 ± 0.8	0.709 ^b
Skin rash, N(%)	1 (3.7)	3 (11.1)	4 (7.4)	0.610 ^a
Visual disturbance, N(%)	2 (7.4)	2 (7.4)	4 (7.4)	1.000 ^a

Data are No. (%), mean ± SD or median [min-max]

^aFrom the Chi-square test or Fisher's exact test

^bFrom the Independent t-test or Mann-Whitney U test

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T.bil, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen; sCr, serum creatinine

$p = 0.351$), 빈혈 발생률(7.4% vs. 11.1%; $p = 1.000$), 혈소판 감소증 발생률(7.4% vs. 25.9%; $p = 0.142$)로 나타나 모든 항목에서 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

TDM 시행군과 비시행군의 간기능 분석 결과, AST 증가폭(77.0[11.0-2192.0] IU/L vs. 30.0[2.0-817.0] IU/L; $p = 0.046$)은 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높았으나, ALT 증가폭(58.0[1.0-1293.0] IU/L vs. 26.0[0.0-165.0] IU/L; $p =$

0.077)과 T.bil 증가폭(0.3[0.0-21.3] mg/dL vs. 0.1[0.0-21.3] mg/dL; $p = 0.394$)은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

신기능 평가를 위해 BUN 증가폭(24.7[3.5-67.6] mg/dL vs. 14.2[0.0-99.1] mg/dL; $p = 0.026$) 및 sCr 증가폭(0.6[0.0-3.6] g/dL vs. 0.2[0.0-3.1] g/dL; $p = 0.002$)을 분석하였고 두 항목 모두 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높았다.

심기능과 관련된 빈맥 발생 여부(11.1% vs. 14.8%; $p =$

1.000), 서맥 발생 여부(0.0% vs. 0.0%; $p = 1.000$), QTc 연장 여부(3.7% vs. 0.0%; $p = 1.000$)는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다.

전해질 불균형 측면에서 혈청 potassium 증가폭(1.5[0.5-4.8] mEq/L vs. 1.1 [0.0-3.3] mEq/L; $p = 0.021$)은 TDM 시행군에서 유의하게 높게 나타났으나, 그 외 다른 전해질 항목에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

기타 안전성 평가를 위한 발진 발생 여부(3.7% vs. 11.1%; $p = 0.610$), 시각장애 발생 여부(7.4% vs. 7.4%; $p = 1.000$)는 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 10).

고 찰

폐이식 환자의 5년 생존율은 50% 미만으로 고형 장기이식 환자 중 감염에 가장 취약하다고 알려져 있는데 이는 장기 특성상 폐는 지속적으로 외부 환경에 노출되어 있고, 감기나 독감 등 1차 감염에 의해 호흡기 점막 전체의 면역력이 저하되어 2차 감염의 위험이 높아지기 때문이다.²⁵⁾ 특히 침습성 아스페르길루스증의 발병률이 가장 높는데, 침습성 아스페르길루스증은 평균 치사율이 높아 그에 대한 관리는 매우 중요하다.^{5,6)} 침습성 아스페르길루스증의 1차 치료제인 voriconazole은 적응증 및 급여 등의 문제로 해당 연구기관에서 제한 항생제로 분류되어 감염내과에 협진을 의뢰하여 철저한 관리 하에 사용되고 있다. 그 중 특히 폐이식 환자는 주 1회 TDM을 시행하여 목표 혈중농도(1.0-5.5 mg/L)를 유지하도록 관리하고 있다. 2016 IDSA guideline과 EQUAL Aspergillosis Score 2018 guideline에서도 침습성 아스페르길루스증의 치료를 위해 voriconazole을 투여할 경우 TDM 시행을 권고하고 있다.^{7,26)} 그러나 폐이식 환자를 대상으로 한 voriconazole TDM 연구의 경우, 약물 치료 효과 및 안전성에 관한 연구가 지속적으로 진행되고 있으나 예방적 요법으로 사용한 경우에만 국한되어 치료 효과에 대한 전반적인 연구가 부족한 실정이다.^{4,19)} 따라서 본 연구는 침습성 아스페르길루스증에 취약한 폐이식 환자를 대상으로 그 임상적 효과와 안전성을 확인하고자 시행되었다.

본 연구결과에 따르면 TDM 시행군과 비시행군의 voriconazole 투여 용량은 유의한 차이가 없었다. TDM 시행군에서 voriconazole 투여기간 중 1회 이상 목표 혈중농도를 벗어난 환자는 81.5%로 조사되어 voriconazole은 치료역 이탈률이 높은 약제임을 확인하였다. 그 중 68.2%에 해당하는 환자는 TDM 결과를 기반으로 하여 voriconazole 용량 조절을 시행하였으나 31.8%의 환자는 기존의 투여 용량을 그대로 유지하였다. 용량 비조절의 경우, 임상주의 판단에 따라 경과 관찰 및 follow up TDM 시행 후 추후 용량 조절 예정 등의 사유로 사료된다.

Voriconazole 투여 시작 후 2주, 6주, 12주, 그리고 투여 종료

시점에서 침습성 아스페르길루스증에 대한 치료 효과를 분석한 결과, 본 연구에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나, TDM 시행군에서 TDM 비시행군에 비해 치료 효과가 상승하는 경향성을 보였다. 또한 voriconazole 치료 실패에 따른 2차 약제로의 전환율은 TDM 시행군에서 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다($p = 0.027$). Voriconazole 투여 종료 사유를 추가적으로 분석해본 결과, TDM 시행군의 경우 질환의 호전이 27명 중 13명(48.1%)으로 가장 높은 비율을 차지하였고, 2차 약제로의 전환(6명, 22.2%)이 그 뒤를 이었다. TDM 비시행군은 2차 약제로의 전환(15명, 55.6%), 혹은 질환의 호전(11명, 40.7%)에 의해 voriconazole 투여를 종료한 경우가 대부분이었다. 2차 약제로의 전환은 곧 voriconazole 치료 실패를 의미하므로 이러한 결과를 통해 voriconazole 투여 시 TDM을 시행함으로써 치료 실패율이 감소하였음을 간접적으로 확인할 수 있다.

간이식 환자를 대상으로 한 Hashemizadeh 등의 선행연구에서는 측정된 voriconazole trough level에 따른 IFIs의 치료 효과와 voriconazole-related 부작용의 발현 빈도를 비교 분석하였다. 선행연구에서는 목표 혈중농도에 도달하지 못한 34명의 환자에서 통계적으로 유의하게 IFIs의 치료 효과가 더 낮았고 목표 혈중농도를 상회한 군에서 voriconazole에 의한 부작용 발현 빈도가 높게 나타나 간이식 환자에서 IFIs 치료 시 voriconazole TDM을 통한 용량 조절이 필요함을 확인하였다.¹⁴⁾ 본 연구에서도 TDM을 시행한 환자를 양호한 반응군과 불량한 반응군으로 나누어 추가 분석을 시행한 결과, 불량한 반응군에서 voriconazole 목표 혈중농도에 도달하지 못한 빈도가 높은 경향을 보였고, 반면 양호한 반응군에서는 불량한 반응군보다 목표 혈중농도를 초과한 빈도가 더 높은 경향을 보였다. 하지만 통계적으로 유의한 값을 나타내지는 않았는데 이는 선행연구에 비해 본 연구의 대상 환자수가 더 적었기 때문인 것으로 사료된다. 또한 양호한 반응군에 비해 불량한 반응군에서 평균 voriconazole trough level이 유의하게 더 낮았는데($p = 0.008$), 이는 voriconazole의 혈중농도와 치료 효과의 상관성을 간접적으로 나타낸다. 따라서 voriconazole TDM 시행은 침습성 아스페르길루스증의 치료 효과를 높여 궁극적으로 폐이식 환자의 생존 및 예후에 기여할 수 있을 것으로 보인다.¹⁴⁾

TDM 시행군과 비시행군의 환자 특성을 분석한 결과, 환자의 기저 상태를 반영하는 ICU 입실 여부(63.0% vs. 33.3%; $p = 0.029$)가 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높았으며 voriconazole 투여 중 세균감염에 의한 패혈성 쇼크 여부(44.4% vs. 18.5%; $p = 0.040$) 또한 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높았다. 이처럼 TDM 시행군에서 기저 상태가 나빴음에도 불구하고 모든 임상반응 평가시점에서 침습성 아스페르길루스증에 대한 치료 효과가 TDM 시행군이 TDM 비

시행군 보다 높은 경향성을 보였다. 또한 항생제 사용에 따라 임상 증상이 개선되었을 가능성을 배제하기 위해 voriconazole 과 병용 투여된 항생제의 종류를 추가 분석하였으나 모든 계열에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 본 연구를 바탕으로 페이식 환자에서 voriconazole TDM을 시행할 경우, 침습성 아스페르길루스증에 대한 치료 효과를 상승시킬 수 있을 것으로 사료된다.

Voriconazole의 투여기간을 분석한 결과, TDM 시행군에서 164[32-937]일, TDM 비시행군에서 69[10-571]일로 TDM 시행군에서 더 길었으나($p = 0.004$) voriconazole 투여 종료 시점에서 양호한 반응을 보인 환자를 대상으로 TDM 시행 여부에 따른 voriconazole 투여기간을 추가 분석한 결과, 두 군간 유의한 차이가 없었다($p = 0.327$). 그 이유를 분석해보면, TDM 비시행군에서는 voriconazole 치료 실패로 인한 2차 약제로의 전환이 통계적으로 유의하게 높았으므로 TDM 시행군에서 voriconazole 투여기간이 더 길었을 것으로 추정된다.

항진균제 총 투여기간도 TDM 시행군에서 166[32-937]일, TDM 비시행군에서 93[16-734]일로 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 더 길었으며($p = 0.012$), 총 재원기간 또한 TDM 시행군에서 66[6-473]일, TDM 비시행군에서 27[0-163]일로 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 더 길었다($p = 0.049$). 이는 TDM 비시행군에서 3개월 내 사망률(TDM 시행군 7.4%, TDM 비시행군 14.8%; $p = 0.390$)이 통계적으로 유의하지는 않았으나 TDM 시행군에 비해 더 높은 결과를 보여 투여기간 및 재원기간 단축에 영향을 준 것으로 사료된다.

2012년 국내에서 시행된 박완범 등의 연구에 따르면, voriconazole에 의해 발생한 부작용은 TDM 시행군과 비시행군간에 유의한 차이가 없었으나 TDM 시행군에서 voriconazole 약물 부작용으로 약물을 중단하는 환자의 수가 유의하게 적었다($p = 0.022$). 따라서 voriconazole TDM 시행이 voriconazole에 의한 심각한 부작용의 발생을 줄일 수 있음을 보여주었다.¹⁵⁾ 이러한 선행연구를 기반으로 본 연구에서는 TDM 시행이 페이식 환자에서 voriconazole 사용 시 안전성 증진에 기여할 것이라는 가정 하에 안전성 평가를 시행하였다. 하지만 TDM 시행 여부에 따른 안전성을 비교 분석한 결과, TDM 시행군에서 AST, BUN, sCr, 혈청 potassium 증가폭이 유의하게 높게 나타났다. 또한 통계적으로 유의하지는 않았으나, ALT, T.bil, 혈청 sodium 및 calcium 증가폭과 혈청 sodium 감소폭 또한 TDM 시행군에서 높은 경향을 보였다. 이는 TDM 자체가 환자에게 침습적인 위해가 없는 절차임에도 불구하고, voriconazole 투여 중 세균에 의한 패혈성 쇼크 발생률(44.4% vs. 18.5%; $p = 0.040$)이 TDM 시행군에서 통계적으로 유의하게 높았던 점을 고려해본다면, 패혈성 쇼크에 의한 2차적 다장기부전의 발생에 따른 영향으로 사료된다. 따라서 단순히 본 연구 결과만으로 페이식 환자에서 voriconazole TDM 시행이 안전성 향

상에 기여했다는 근거를 확인하기에는 부족하였다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 단일기관에서 진행된 소규모 연구로 모든 항목에서 유의한 결과를 나타낼 만한 표본수를 확보하지 못하였으므로 연구 결과가 전체 의료기관의 특성을 반영하지 못할 수 있다. 둘째, 후향적 연구이므로 검사 시행의 부재로 대상 환자의 유전자 다형(*CYP2C19*)에 대한 분석이 불가능하였고, 기록 미비로 누락된 자료가 있었다. 셋째, TDM 비시행군의 경우, voriconazole 혈중농도에 관한 정보가 없었기 때문에 voriconazole 혈중농도와 치료효과의 상관성을 비교하기 어려웠다. 넷째, 안전성 확인 측면에서 TDM 시행군과 비시행군의 기저 상태가 달라서 약제에 의한 부작용 여부를 명확히 확인할 수 없었다. 하지만 이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 페이식 환자에서 voriconazole TDM 시행 여부에 따른 침습성 아스페르길루스증 치료 효과와 안전성을 분석함으로써 안전하고 효과적인 약물 사용을 뒷받침하는 기초 자료로서 활용이 가능하다는 의의를 지닌다.

결론

본 연구는 페이식 환자에서 voriconazole TDM 시행 여부에 따른 침습성 아스페르길루스증 치료 효과 및 안전성을 비교 분석하여 voriconazole TDM의 임상적 유효성을 확인하고, 궁극적으로 약제의 적절한 사용과 환자 안전에 기여하고자 시행되었다. 본 연구를 통해 voriconazole TDM 시행군에서 81.5%에 달하는 높은 목표 혈중농도 이탈률을 확인하였다. 치료 효과 분석 결과, TDM 시행군에서 voriconazole 치료 실패로 인한 2차 약제로의 전환율이 유의하게 낮았고, 2주, 6주, 12주 및 투여 종료시점에서 치료 반응률이 높은 경향을 보였다. 또한 투여 종료시점에서 양호한 반응을 보인 환자들의 평균 voriconazole trough level이 불량한 반응군에 비해 유의하게 더 높았다. 이는 voriconazole 혈중농도와 치료 효과 간의 상관성과 함께 voriconazole TDM 시행으로 치료 효과가 상승했을 가능성을 시사한다. 다만 소규모 후향적 연구라는 한계점을 지니기 때문에 추후 본 연구를 보완한 대규모, 다기관 연구가 시행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Badiee P and Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res* 2014;139(2):195-204.
2. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67(11):1567-601.
3. Gavalda J, Meije Y, Fortun J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:27-48.

4. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, *et al.* Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(5):2371-7.
5. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, *et al.* Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;43Suppl 1:S49-58.
6. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32(3):358-66.
7. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1-e60.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24Suppl 1:e1-e38.
9. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al.* Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
10. Lat A and Thompson GR, 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2011;4:43-53.
11. Kim SI and Kang MWJL. Current usage and prospect of new antifungal agents in Korea. *Infect Chemother* 2010;42(4):209-15.
12. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):649-63.
13. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(1):24-34.
14. Hashemizadeh Z, Badiie P, Malekhoseini SA, *et al.* Observational Study of Associations between Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring, Toxicity, and Outcome in Liver Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(12).
15. Park WB, Kim NH, Kim KH, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1080-7.
16. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34(5):563-71.
17. Chu HY, Jain R, Xie H, *et al.* Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infectious Diseases* 2013;13(1):105.
18. Pascual A, Csajka C, Buclin T, *et al.* Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012;55(3):381-90.
19. Han K, Capitano B, Bies R, *et al.* Bioavailability and population pharmacokinetics of voriconazole in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(10):4424-31.
20. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
21. Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, *et al.* Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013;19(3):381-92.
22. Dou YH, Du JK, Liu HL, *et al.* The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection—a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(4):464-9.
23. Zhou W, Li H, Zhang Y, *et al.* Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2017;55(7):2153-61.
24. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, *et al.* Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47(5):674-83.
25. Snyder LD and Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(5):534-43.
26. Cornely OA, Koehler P, Arenz D, *et al.* EQUAL Aspergillosis Score 2018: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2018;61(11):833-6.