

# Anvendelse af aminoglykosider på danske intensivafdelinger

Cand.pharm. Mette Thorvaldsen, cand.pharm. Lona L. Christrup & overlæge Jan Bonde

Danmarks Farmaceutiske Universitet, Institut for Farmaci, og Amtssygehuset i Herlev, Intensiv Afdeling I 104

## Resumé

**Introduktion:** Formålet med denne undersøgelse var at undersøge, på hvor mange af landets intensivafdelinger, der anvendes aminoglykosider. Herudover ønskede vi at få et overblik over doseringsregimener samt over, om der blev anvendt skriftlige behandlingsvejledninger og terapistyring, dvs. dosering vejledt af serumkoncentrationsbestemmelser.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen blev gennemført som en spørgeskemaundersøgelse. Spørgeskemaer, der indeholdt 19 spørgsmål om anvendelse af aminoglykosider, blev rundsendt til alle landets anæstesiaafdelinger (58) i maj 2001.

**Resultater:** Syvoghalvtreds afdelinger besvarede spørgeskemaet, heraf havde 12 afdelinger intet intensivafsnit. På 41 ud af 45 intensivafdelinger (91%) blev der anvendt aminoglykosider. På et hospital var det den medicinske afdeling, der forestod aminoglykosidbehandlingen. Opgørelsen omfattede således 40 afdelinger. På 35 af disse blev gentamicin anvendt som førstevalgspræparat. På 27 (68%) af afdelingerne blev der anvendt et fast doseringsregimen, og på 25 ud af disse afdelinger forefandt der en skriftlig vejledning. Tolv af de tilbagesendte vejledninger kunne klassificeres som doseringsanvisninger. På 26 afdelinger bestemtes startdosis af patientens vægt (3-5 mg/kg legemsvægt). På ni afdelinger anvendte man samme startdosis til alle patienter. Vedligeholdelsesdosis blev på 30 afdelinger fastlagt ud fra serumkoncentrationsbestemmelser og aktuel måling af patientens nyrefunktion; på ti afdelinger blev vedligeholdelsesdosering foretaget udelukkende på baggrund af serumkoncentrationsmålinger. På 29 (73%) afdelinger fandtes der ikke begrænsninger på behandlingstider, og på ti afdelinger var der begrænsninger i den samlede behandlingstid.

**Diskussion:** Aminoglykosider indgår fortsat som en del af antibiotikabehandlingen på danske intensivafdelinger. Gentamicin er det hyppigst anvendte aminoglykosid. Resultaterne fra denne spørgeskemaundersøgelse viser, at der er en stor variation i doserings- og monitoringsregimenerne af aminoglykosider, hvilket understreger behovet for, at der udarbejdes nationale retningslinjer for anvendelsen af disse lægemidler.

Aminoglykosider er effektive baktericide antibiotika, som har været anvendt i mere end 50 år. De er specielt anvendelige i forbindelse med behandling af infektioner med gramnegative bakterier og anvendes på mange afdelinger som en del af den antibiotiske behandling i forbindelse med en påvist eller formodet gramnegativ sepsis. Deres baktericide effekt, den rela-

tivt lave pris og den beskedne risiko for resistensudvikling har været hovedårsagerne til den omfattende anvendelse. I de senere år har man på en række intensivafdelinger imidlertid indført alternative antibiotikaregimener på grund af de kendte bivirkninger (nyre- og ototoksicitet) og en forventning om begrænset effektivitet hos patienter, hvor optimal kirurgisk drænage ikke er mulig.

Formålet med denne undersøgelse var at kortlægge anvendelsen af aminoglykosider på danske intensivafdelinger.

## Materiale og metoder

Undersøgelsen blev gennemført som en spørgeskemaundersøgelse (Figur 1). Spørgeskemaerne blev rundsendt til alle (58) administrerende overlæger på danske anæstesiaafdelinger i maj 2001 og adresseret til enten den administrerende overlæge eller den specialeansvarlige overlæge på intensivafdelingen, hvis forfatterne var bekendt med, at en sådan fandtes. Spørgeskemaet indeholdt 19 spørgsmål, og der blev fokuseret på følgende problemstillinger: 1) På hvor mange danske intensivafdelinger anvender man aminoglykosider? 2) Hvilket aminoglykosid anvendes som førstevalgspræparat? 3) Hvilket doseringsregimen anvendes (start- og vedligeholdelsesdoseringsregimen)? 4) Forefindes der retningslinjer vedrørende maksimale behandlingsvarigheder? 5) Hvordan, og i hvilket omfang, monitoreres behandlingen?

Spørgeskemaerne blev udarbejdet af forfattergruppen, og forståeligheden af disse skemaer blev valideret af fire speciallæger i anæstesiologi, som ikke var en del af forfattergruppen. Ved litteraturgennemgangen er der anvendt artikler fundet ved litteratursøgning på PubMed og MEDLINE, med søgeordene: *aminoglycosides, critical care, ICU, intensive care unit, gentamicin, TDM, once-daily, sepsis, pharmacokinetic* og *pharmacodynamic*. Herudover er der gennemgået relevante artikler, som er fundet i referencelister. Ved usikkerhed omkring fortolkning af besvarelserne blev disse diskuteret i forfattergruppen. Der blev ikke foretaget opfølgende interview.

Afdelingerne blev anmodet om at vedlægge eventuelle doseringsvejledninger. Disse blev inddelt i to hovedgrupper: doseringsvejledninger og håndteringsvejledninger. Spørgeskemaerne indeholdt ikke spørgsmål, som skulle belyse, om de anvendte referenceintervaller var tilpasset de doseringsregimener, der blev anvendt de pågældende steder, og der blev ikke stillet spørgsmål til anvendelsen af topkoncentrationsbestemmelser.

## Resultater

Syvoghalvtreds afdelinger besvarede spørgeskemaet, hvilket giver en svarprocent på 98. I syv tilfælde blev besvarelsen

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

1. Anvendes der aminoglykosider på afdelingen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	10. Hvornår måles serumkoncentrationen af aminoglykosid første gang i et behandlingsforløb? <input type="checkbox"/> Efter ____ timer <input type="checkbox"/> Der er ingen faste retningslinjer for dette
Hvis nej:	11. Afhænger dette tidspunkt af patientens nyrefunktion? <input type="checkbox"/> Ja, ved påvirket nyrefunktion måles efter ____ timer <input type="checkbox"/> Nej
2. Hvad lægger I til grund for at fravælge aminoglykosidbehandling? <input type="checkbox"/> Risikoen for nyretoksicitet <input type="checkbox"/> Risikoen for ototoksicitet <input type="checkbox"/> Andet: _____	12. Hvor tit måles serumkoncentrationen af aminoglykosid? <input type="checkbox"/> Hver dag <input type="checkbox"/> Hver 2. dag <input type="checkbox"/> Hver ____ dag <input type="checkbox"/> Efter hver dosering <input type="checkbox"/> Andet: _____
Hvis ja:	13. Afhænger målehyppigheden af patientens nyrefunktion? <input type="checkbox"/> Ja, ved påvirket nyrefunktion måles: _____ <input type="checkbox"/> Nej
3. Hvad er afdelingens førstevalg blandt aminoglykosiderne? <input type="checkbox"/> Gentamicin <input type="checkbox"/> Netilmicin <input type="checkbox"/> Tobramycin	14. Hvordan foretages eventuelle dosisjusteringer ved ændring i patientens nyrefunktion? <input type="checkbox"/> Ved justering af dosisstørrelse <input type="checkbox"/> Ved justering af doseringsinterval <input type="checkbox"/> Andet: _____
4. Anvendes der et fastsat doseringsregimen for aminoglykosider på afdelingen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej	15. I hvor mange dage tillades aminoglykosidbehandling af en patient? <input type="checkbox"/> Maks. ____ dage <input type="checkbox"/> Der findes ingen faste retningslinjer for dette
5. Hvilke faktorer tages i betragtning ved bestemmelse af startdosis? <input type="checkbox"/> Der anvendes samme startdosis til alle patienter; angiv dosis: _____ mg <input type="checkbox"/> Patientens vægt; der anvendes ____ mg/kg <input type="checkbox"/> Andet: _____	16. Hvordan indgives aminoglykosider på afdelingen? <input type="checkbox"/> Som bolusinjektion (< 3 min) <input type="checkbox"/> Som infusion over ____ min
6. Hvilke faktorer tages i betragtning ved bestemmelse af vedligeholdelsesdosis? <input type="checkbox"/> Der anvendes samme vedligeholdelsesdosis til alle patienter <input type="checkbox"/> Nyrefunktion <input type="checkbox"/> Serumkoncentration af aminoglykosid <input type="checkbox"/> Andet: _____	17. Findes der en skriftlig håndteringsvejledning for dosering/indgift af aminoglykosider på afdelingen? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
7. Hvilket doseringsinterval anvender I til en patient med normal nyrefunktion? <input type="checkbox"/> 1 x dgl. <input type="checkbox"/> 3 x dgl. <input type="checkbox"/> Andet: _____	<i>Hvis ja, ville vi være taknemmelige, hvis De vedlægger en kopi af denne.</i>
8. Hvilke faktorer tages i betragtning ved bestemmelse af doseringsinterval? <input type="checkbox"/> Der anvendes det samme doseringsinterval til alle patienter <input type="checkbox"/> Patientens nyrefunktion <input type="checkbox"/> Andet: _____	18. Yderligere oplysninger og kommentarer: _____ _____ _____
9. Hos hvilke patienter måles serumkoncentrationen af aminoglykosid? <input type="checkbox"/> Hos alle patienter, der får aminoglykosid <input type="checkbox"/> Kun hos udvalgte patienter <input type="checkbox"/> Serumkoncentrationen af aminoglykosid måles slet ikke	19. Udfyldt af: Navn: _____ Stilling: _____ Sygehus: _____

Figur 1. Dosering af aminoglykosider på intensivafdelinger i Danmark.

foretaget af en anden overlæge end den, som spørgeskemaet var sendt til. På 12 sygehuse fandtes ingen intensivafdeling, og afdelingerne fordelte sig på følgende måde: 11 niveau I-afdelinger (Universitetssygehuse), 18 niveau II-afdelinger (store centralsygehuse) og 17 niveau III-afdelinger (firedelte sygehuse). En intensivafdeling har ikke besvaret henvendelsen, og der indgår således 45 afdelinger i databearbejdningen. Af de 45 afdelinger blev fem ekskluderet, idet der ikke anvendtes aminoglykosider på de fire afdelinger, og for en afdeling var det medicinsk afdeling, som forestod behandlingen. Materialet omfatter således 40 afdelinger.

### Præparatvalg

På de fire afdelinger, hvor man ikke anvendte aminoglykosider, blev følgende årsager angivet: ototoksicitet, interaktioner, dårlig vævspenetrations, vanskelig styrbar behandling og

ligeværdige behandlingsmuligheder med færre bivirkninger. På 35 af de 40 afdelinger, hvor man anvendte aminoglykosider, blev gentamicin anvendt som førstevalgspræparat. På to afdelinger blev netilmicin og gentamicin anvendt på lige fod, og på tre afdelinger blev netilmicin anvendt som førstevalgspræparat. På syv afdelinger blev aminoglykosider ikke anvendt til patienter, som ved indlæggelsen havde en akut nyrefunktionspåvirkning eller fik en sådan under opholdet på intensivafdelingen.

### Behandlingsregimener

På 27 (68%) af afdelingerne blev der anvendt et fast doseringsregimen (Tabel 1). I alt har 25 afdelinger angivet, at de har en skriftlig behandlingsvejledning, men kun 18 af disse afdelinger har vedlagt vejledningen med besvarelsen. Tolv af de fremsendte vejledninger kunne klassificeres som egentlige

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Tilgængelighed af behandlingsvejledninger og holdninger til startdoser og behandlingstider.

	Antal afdelinger	%
Behandlingsvejledning tilgængelig	25	60
Startdosis afhænger af patientens legemsvægt	26	65
Fikseret startdosis	9	23
Maksimal behandlingstid	10	25

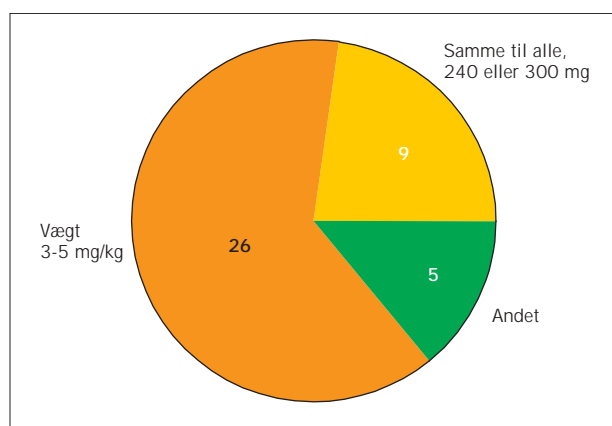
doseringsanvisninger, da de indeholdt information om beregning af både start- og vedligeholdelsesdosering samt information om monitorering af behandlingen.

### Terapistyring

På 26 afdelinger bestemtes startdosis af patientens vægt (3-5 mg pr. kg legemsvægt). På ni afdelinger anvendtes samme startdosis til alle patienter; 240 mg gentamicin og 300 mg gentamicin på henholdsvis otte afdelinger og en afdeling (Figur 2). På fem afdelinger blev der også taget andre forhold i betragtning, f.eks. serumkreatinniveau og patientens almentilstand (herunder nyrefunktion). På to afdelinger blev der givet 4 mg pr. kg, men maksimalt 240 mg.

På de tre afdelinger, hvor netilmicin blev anvendt som førstvalgspræparat, var startdosis på 4-6 mg pr. kg. På 35 (88%) afdelinger monitoreredes serumkoncentrationen under behandlingen af alle patienter, der fik aminoglykosid. På fire afdelinger målte serumkoncentrationer kun på udvalgte patienter, og en afdeling besvarede spørgsmålet uklart. Tidspunkt for første serumkoncentrationsbestemmelse er angivet i Figur 3. På ni ud af de 40 afdelinger havde patientens nyrefunktion betydning for tidspunktet for første serumkoncentrationsbestemmelse. På 25 afdelinger var målehyppighederne uafhængig af patientens nyrefunktion. Målehyppighederne fremgår af Figur 4.

Vedligeholdelsesdosis blev på 30 afdelinger fastlagt ud fra serumkoncentrationsbestemmelser og aktuel måling af patientens nyrefunktion; på ti afdelinger blev vedligeholdelsesdosis udelukkende fastlagt på baggrund af serumkoncen-



Figur 2. Startdosis (n = 40).

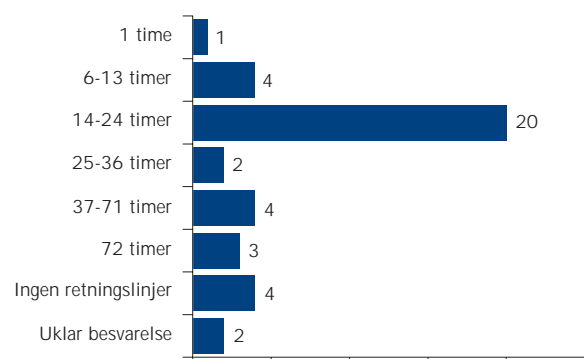
trationsmålinger. På alle 40 afdelinger blev der anvendt et doseringsinterval på 24 timer hos patienter med normal nyrefunktion. På 12 afdelinger blev der anvendt et doseringsinterval på 24 timer uanset graden af nyrefunktionsnedsættelse. På 20 afdelinger fastlagdes doseringsintervallets længde ud fra patientens aktuelle nyrefunktion, på fem afdelinger fastlagdes det ud fra en kombination af nyrefunktion og koncentrationsbestemmelse og på tre afdelinger udelukkende på baggrund af serumkoncentrationsbestemmelse (Tabel 2). Hvis der i forbindelse med en aminoglykosidbehandling var behov for en dosisjustering blev denne foretaget på 20 (50%) afdelinger udelukkende ved at ændre dosis; på 13 (33%) afdelinger blev der både foretaget en justering af dosis og doseringsinterval, og på fem afdelinger blev dosisjusteringer udelukkende foretaget ved at ændre doseringsintervallet. Spørgeskemaerne indeholdt ikke spørgsmål, der skulle afdække prøvetagningstidspunkter for aminoglykosider til vedligeholdelsesdosering (tredje dosis og fremefter).

### Behandlingsvarighed

På 29 (73%) afdelinger var der ikke begrænsninger i behandlingstiden; på ti afdelinger var der begrænsninger i den samlede behandlingstid; fire afdelinger angav tre dage, tre afdelinger angav 3-5 dage, og tre afdelinger angav 6-10 dage. En afdeling besvarede dette spørgsmål uklart.

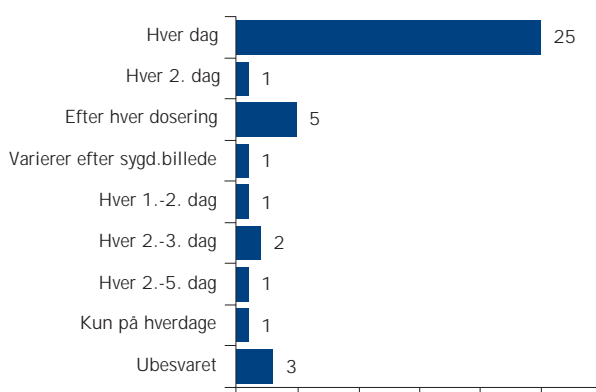
### Diskussion

Denne undersøgelse viser, at aminoglykosider anvendes til behandling af kritisk syge patienter på 91% af de danske intensivafdelinger. Undersøgelsen giver derimod ingen oplysninger om det aktuelle, kvantitative forbrug og giver heller ikke oplysninger om eventuelle ændringer i forbrugsmønstre. Forbruget af aminoglykosider, angivet som defineret daglig dosis (DDD) pr. 1.000 indbyggere pr. døgn i perioden 1997-2001 (inkl.) har ligget relativt konstant, i perioden 1997-2000 var forbruget således på 0,06 DDD og i 2001 på 0,054 DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn [1]. Gentamicin er i denne undersøgelse det hyppigst anvendte aminoglykosid, hvilket er i over-



Figur 3. Tidspunkt for første serumkoncentrationsmåling (n = 40).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 4. Målehyppighed af aminoglykosid.

ensstemmelse med resultaterne i undersøgelser fra udlandet [2, 3] og i tidligere danske undersøgelser [4]. På 65% af afdelingerne, hvor der anvendes aminoglykosider, bliver der ved beregning af startdosis taget hensyn til patientens vægt. På 23% gives en fast startdosis uden hensyntagen til patientens vægt. Ved fastlæggelse af en optimal startdosis skal der indgå en række farmakokinetiske og farmakodynamiske overvejelser. Den baktericide effekt af aminoglykosider er korreleret til peakkoncentrationen ( $C_{peak}$ ), dvs. den koncentration, der opnås umiddelbart efter intravenøs indgift af lægemidlet. Under normale omstændigheder tilstræbes en  $C_{peak}$  på 5-10 gange den minimale inhibitoriske koncentration (MIC). Størrelsen af  $C_{peak}$  afhænger bl.a. af lægemiddelstoffets fordelingsvolumen. Hos kritisk syge patienter vil fordelingsvolumenet af polære, vandopløselige lægemiddelstoffer, som f.eks. aminoglykosider ofte være øget. Dette har i en række kliniske undersøgelser også vist sig at være tilfældet for gentamicins vedkommende [5-8]. Startdosis af aminoglykosider hos patienter med normal nyrefunktion bør således ud fra farmakokinetiske overvejelser være højere hos septiske patienter. I en amerikansk undersøgelse [9], der omfattede 2.184 patienter med normal og moderat påvirket nyrefunktion, kunne der kun konstateres nefro- og ototoksicitet hos henholdsvis 1,2% og 0,14% af patienterne, når der blev anvendt en startdosis på 7 mg pr. kg, en dosis, der er væsentlig større end den, der anvendes i Danmark. Der synes således at være god teoretisk og klinisk evidens for at øge startdosis af aminoglykosider hos patienter, der ikke har påvirket nyrefunktion. Denne strategi (med en startdosis på >5 mg pr. kg) er allerede indført på mange amerikanske hospitalsafdelinger [2].

På samtlige danske intensivafdelinger blev aminoglykosiderne givet en gang i døgnet. Denne strategi er i god overensstemmelse anbefalinger fra flere metaanalyser [10-17], som samlet set har vist en forbedret klinisk effekt og reduceret forekomst af bivirkninger ved, at man anvender en dosering på en gang i døgnet frem for tre gange i døgnet.

I litteraturen er der god evidens for, at vedligeholdelsesdosering af aminoglykosider bør foretages på baggrund af serumkoncentrationsmålinger (*therapeutic drug monitoring*,

TDM). Denne terapistyring kan foretages på flere forskellige måder. Nicolau *et al* [9] har anvist en, i vore øjne, operationel og let anvendelig metode, hvor vedligeholdelsesdoseringen af gentamicin reguleres ved, at man ændrer doseringsintervallet. Længden af doseringsintervallet bestemmes ud fra en serumkoncentrationsbestemmelse foretaget 6-14 timer efter infusion af gentamicin.

På ti afdelinger forelå der en øvre grænse for den samlede behandlingstid med aminoglykosider, mens der på hovedparten (73%) af afdelingerne ikke var fastsat en øvre grænse for behandlingstiden. Det er beskrevet, at forekomsten af bivirkninger er korreleret til den samlede behandlingstid [9]. Dette kombineret med risikoen for akkumulation af aminoglykosider hos patienter med nedsat nyrefunktion og dermed nedsat *clearance* samt den ringe penetrationsevne medfører i vore øjne, at behandlingen med aminoglykosider til patienter med en gramnegativ sepsis bør være kortvarig (3-5 dage). Hvis der er behov for antibiotika ud over fem dage, bør der vælges en alternativ strategi.

På syv ud af 40 afdelinger anvendes der ikke aminoglykosider til patienter, som har eller får en akut nyrefunktionspåvirkning. Vor viden om anvendelse af aminoglykosider til kritisk syge patienter med påvirket nyrefunktion er begrænset. I Nicolau *et al's* arbejde indgik der patienter med moderat påvirket nyrefunktion. Ved svær akut påvirket nyrefunktion er det vores opfattelse, at aminoglykosider bør undgås, dette indbefatter også patienter, som er i dialysebehandling på grund af akut nyreskade.

Undersøgelsen har vist, at aminoglykosider anvendes på de fleste intensivafdelinger i Danmark. Den muliggør ikke en vurdering af det nuværende kvantitative forbrug eller af, om forbruget er stigende eller faldende på intensivafdelingerne. Hensigten med denne undersøgelse har ikke været at definere, hvilken plads aminoglykosider har i behandlingen af kritisk syge patienter med varierende grad af organdysfunktion. Aminoglykosider har en række åbenlyse fordele: De er effektive, prisgunstige, baktericide antibiotika med en koncentrationsafhængig og postantibiotisk effekt, dvs. en farmakologisk effekt, som ligger ud over det tidspunkt, hvor serumkoncentrationen er under den mindste inhibitoriske koncentration (MIC). Herudover er der en beskedent risiko for resistensudvikling, og de har en synergistisk effekt med f.eks. betalaktamantibiotika. Der er imidlertid, specielt blandt intensivlæger, en stigende bekymring for de kendte bivirkninger, og de teoretiske begrænsninger i aminoglykosidernes

Tabel 2. Faktorer, der har betydning for bestemmelse af doseringsinterval.

Antal afdelinger	Doseringskriterium
12	Samme interval til alle patienter
20	Patientens nyrefunktion
5	Patientens nyrefunktion og serumkoncentrationsbestemmelse
3	Serumkoncentrationsbestemmelse

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

farmakodyamiske egenskaber (f.eks. dårlig penetration i isk-æmisk væv).

I litteraturen gives ikke et entydigt svar på, hvilken rolle aminoglykosider bør have i behandlingen af den kritisk syge patient. En sådan bør bygges på en samlet vurdering af aminoglykosidernes teoretiske og dokumenterede effekter og bivirkninger, ikke blot i forhold til den enkelte patient, men også i forhold til mulige økologiske og økonomiske konsekvenser af forskellige antibiotikastrategier.

Resultaterne af undersøgelsen viser, at der i Danmark er en betydelig variation i anvendelsen af aminoglykosider til kritisk syge patienter. På baggrund af spørgeskemaundersøgelsen og den tilgængelige litteratur vil vi foreslå, at: 1) øge startdosis til udvalgte patienter, 2) indføre øvre grænser for behandlingstidspunkter og 3) indføre en doseringsstrategi, der anvender operationelle doseringsanvisninger, f.eks. som foreslået af *Nicolau et al* [9].

### Konklusion

Aminoglykosider anvendes på de fleste intensivafdelinger i Danmark, men der findes ikke ensartede doserings- og monitoreringsregimener. Der synes derfor at eksistere et behov for udarbejdelse af nationale retningslinjer for dosering af aminoglykosider til kritisk syge patienter.

Korrespondance: Jan Bønde, Intensiv Afdeling I 104, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: jabo@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 16. januar 2004  
Interessekonflikt: Ingen angivet

### Litteratur

1. Lægemedelstatistik 1997-2001, Danmark. København: Lægemedelstyrelsen.
2. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA et al. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* 2000;30:433-9.
3. Bellomo R, Bersten AD, Boots RJ et al. The use of antimicrobials in ten Australian and New Zealand intensive care units. *Anaesth Int Care* 1998;26:648-53.
4. Lund ES, Eliassen P, Wandall EP et al. Aminoglykosid behandling II. Dosisregimener på intern-medicinske afdelinger i Danmark. *Ugeskr Læger* 1998;160:50-2.
5. Dorman T, Swoboda S, Zarfeshenfarid F et al. Impact of altered aminoglycoside volume of distribution on the adequacy of a three milligram per kilogram loading dose. *Surgery* 1998;124:73-8.
6. Beckhouse MJ, Whyte IM, Byth PL et al. Altered aminoglycoside pharmacokinetics in the critically ill. *Anaesth Intens Care* 1988;16:418-22.
7. Tang GJ, Tang JJ, Lin BS et al. Factors affecting gentamycin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:726-30.
8. Triginer C, Izquierdo I, Fernández R et al. Gentamycin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990;16:303-6.
9. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
10. Galløe AM, Graudal N, Christensen HR et al. Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:39-43.
11. Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides. *BMJ* 1996;312:338-45.
12. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults: a systematic review. *Clin Infect Dis* 1997;24: 810-5.
13. Munchhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once-daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:645-63.
14. Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;53:1141-50.
15. Bailey TC, Little JR, Littenberg B et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:786-95.
16. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:796-809.
17. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Single daily dosing of aminoglycosides in immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:810-5.