

## Special Article

Check for updates

# 한국에서의 항생제 스튜어드십 프로그램 적용 지침

## OPEN ACCESS

Received: Sep 8, 2021

Accepted: Sep 17, 2021

### Corresponding Author:

Shin-Woo Kim, MD, PhD

Korean Society for Antimicrobial Therapy;  
23 Seocho-daero, 74-gil, Seocho-gu, Seoul.  
Seochotown Trapalace #806, Korea.

Tel: +82-2-557-1755

Fax: +82-2-6499-1755

E-mail: ksc@ksac.or.kr

Department of Internal Medicine, School of  
Medicine, Kyungpook National University, 130  
Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea  
Tel: +82-53-200-6525  
E-mail: ksw2kms@knu.ac.kr

Copyright © 2021 by The Korean Society  
of Infectious Diseases, Korean Society for  
Antimicrobial Therapy, and The Korean Society  
for AIDS

This is an Open Access article distributed  
under the terms of the Creative Commons  
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)  
which permits unrestricted non-commercial  
use, distribution, and reproduction in any  
medium, provided the original work is properly  
cited.

### ORCID iDs

Young Kyung Yoon

<https://orcid.org/0000-0001-8435-935X>

Ki Tae Kwon

<https://orcid.org/0000-0003-4666-0672>

Su Jin Jeong

<https://orcid.org/0000-0003-4025-4542>

Chisook Moon

<https://orcid.org/0000-0002-9063-9312>

윤영경 ,<sup>1,2</sup> 권기태 ,<sup>2,3</sup> 정수진 ,<sup>4,5</sup> 문치숙 ,<sup>5,6</sup> 김봉영 ,<sup>5,7</sup> 김성민 ,<sup>2,8</sup>  
김형숙 ,<sup>9,10</sup> 허은정 ,<sup>9,10</sup> 김신우 ,<sup>2,11</sup>, 대한항균요법학회, 대한감염학회,  
한국병원약사회

<sup>1</sup>고려대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

<sup>2</sup>대한항균요법학회

<sup>3</sup>경북대학교 의과대학 내과학교실 감염내과, 경북대학교 칠곡병원

<sup>4</sup>연세대학교 의과대학 내과학교실

<sup>5</sup>대한감염학회

<sup>6</sup>인제대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

<sup>7</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실

<sup>8</sup>충남대학교 의과대학 내과학교실 감염내과

<sup>9</sup>분당서울대학교병원 약제부

<sup>10</sup>한국병원약사회

<sup>11</sup>경북대학교 의과대학 내과학교실

## ABSTRACT

본 지침은 국내 의료환경의 특성을 반영한 항생제 스튜어드십 프로그램 (ASP: antimicrobial stewardship program) 필요성의 의료현장의 요구에 따라, 2021년 질병관리본부의 학술연구개발용역과제의 일부로 개발되었다. 지침개발을 위해 체계적 문헌 고찰과 최신 문헌들을 정리하여, 적절한 항생제 사용과 ASP 확대를 위한 핵심 질문에 대해 근거 기반의 중재 방법을 제시하였다. 이 지침을 통해 ASP의 효과에 관한 근거를 제시하고, 국내에서 시행 가능한 중재 방법을 제안하고자 한다.

**Keywords:** 항생제 스튜어드십 프로그램 (antimicrobial stewardship program)

## I. 머리말

### 1. 배경 및 목적

항생제 내성을 줄이거나 예방하기 위한 중요한 방법으로 항생제 스튜어드십 프로그램 (ASP: antimicrobial stewardship program)이 필요함을 이 분야 전문가들이 오랫동안 강조하여 왔다 [1, 2]. 전세계적 항생제 내성에 대한 위기감이 고조되는 현재, ASP 활성화는 항생제 내성의 위기를 극복하기 위한 가장 중요한 대책 중 하나이다 [2].

일반적으로 ASP는 투약, 치료 기간 및 투여 경로를 포함한 최적의 항생제 사용을 증진함으로써 적절한 항생제 사용을 지원하는 프로그램으로 정의된다 [1, 3].

Bongyoung Kim   
<https://orcid.org/0000-0002-5029-6597>  
Sungmin Kiem   
<https://orcid.org/0000-0003-3518-966X>  
Hyung-sook Kim   
<https://orcid.org/0000-0002-6385-9619>  
Eunjeong Heo   
<https://orcid.org/0000-0002-9244-3145>  
Shin-Woo Kim   
<https://orcid.org/0000-0002-3755-8249>

#### Funding

본 연구는 질병관리청 연구용역사업 연구비를 지원받아 수행되었습니다(연구사업 번호 2019-ER5408-02).

#### \*항생제 스튜어드십 지침 발위원회

##### 위원장

최준용(연세대학교 세브란스병원 감염내과)

##### 위원

위원장: 김신우 (경북대학교 의과대학)  
위원: 윤영경 (고려대학교 의과대학)  
권기태 (경북대학교 의과대학)  
정수진 (연세대학교 의과대학)  
문치숙 (인제대학교 의과대학)  
김봉영 (한양대학교 의과대학)  
김성민 (충남대학교 의과대학)  
김형숙 (한국병원약사회)  
허은정 (한국병원약사회)

#### 지침의 사용 안내

본 지침을 통해 한국에서의 항생제

스튜어드십 프로그램 (ASP: antimicrobial stewardship program) 적용에 대한 기본 원칙을 제시하고자 한다. 본 지침은 국내 의료기관들이 ASP를 적용할 때 참고할 수 있는 내용을 담고 있다. 본 지침 내용이 모든 의료기관에서 동일하게 적용되어야만 하는 것은 아니며, 개별 의료기관의 여건에 따라 적용할 내용들을 선택할 수 있다. 본 지침 제정의 주된 목적은 국내 의료기관을 대상으로 항생제의 올바른 사용을 권장하고 교육하기 위한 것으로, 상업적 목적이나 의료기관의 평가 목적 등으로 사용될 수 없다.

#### Abbreviations

ASP	Antimicrobial stewardship program
CAP	Community-acquired pneumonia
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i>
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infection
DOT	Days of therapy
ED	Emergency department
ICU	Intensive care unit
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser

의료기관에서 ASP를 체계적으로 적용하기 위한 지침이 미국에서 2007년 제안된 후 2016년에 개정되는데 [1, 4], 국가별로 의료제도와 환경이 다르기 때문에 여타 국가들은 자국의 상황에 맞추어 이 지침을 적용하고 있다.

ASP를 시행하면 환자의 치료 결과 개선, *Clostridioides difficile* 감염 (*C. difficile* Infection, CDI)의 감소, 약물 이상반응의 감소, 의료비용의 감소 등의 효과를 거둘 수 있다 [1, 5]. 또한 ASP가 항생제 내성을 감소시킨다는 보고가 이어지는 가운데 체계적 문헌 분석도 이를 지지하는 결과를 보여주었다 [5, 6].

전문 인력 부족과 적절한 보상의 부재 등으로 국내 의료기관에서 효과적인 ASP를 지속적으로 운영하는 것은 쉽지 않다 [7, 8]. 그럼에도 불구하고 최근 국내 의료기관 평가에서는 의료 기관의 적절한 ASP 활동을 요구하고 있다. 따라서 국내 의료환경에서, 근거 기반의 효율적인 ASP 활동을 제시할 수 있는 지침이 필요한 상황이다. 이에 대한 항균요법학회, 대한감염학회 및 한국병원약사회가 협력하여 한국에서의 ASP 적용지침을 제정하고자 하였다.

## 2. 범위

본 지침은 체계적 문헌 고찰을 기반으로 올바른 항생제 사용을 위한 ASP 필요의 근거를 제시하였다. 또한, 2021년 1월 현재 국내 상황을 고려하여 각 의료기관에서 수행 가능한 ASP 종재 방법을 중심으로 기술하였다. 이 지침은 추후 국내 상황의 변화에 따라 개정될 필요가 있다.

## 3. 임상진료지침 개발위원회 구성

2020년 1월 항생제 스튜어드십 지침 개발위원회를 구성하였다. 근거 중심 및 다학제 접근을 기반으로 하는 지침 개발을 위해, 대한항균요법학회, 대한감염학회의에서 추천된 전문가 9명이 참여하였다.

## 4. 문헌 검색 방법

ASP 관련 문헌을 체계적 문헌검색을 통해 조사하고 기존 임상진료지침도 검토하였다. 본 임상 진료 지침 제정을 위한 주요 검색 데이터베이스로 국외 문헌은 PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/)), Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)) 및 EMBASE ([www.embase.com](http://www.embase.com))을 이용하였고, 국내 문헌 검색은 한국의학논문데이터베이스 (KMBASE, kmbase.medric.or.kr)와 RISS (Research Information Sharing Service 학술연구정보서비스)를 활용하였다 (부록 1). 문헌 검색은 6명의 정보검색전문가가 체계적인 문헌 검색을 수행하였으며, 각 핵심질문별로 통제어 (PubMed와 Cochrane Library는 MeSH 용어, Embase는 Emtree 용어)와 자연어를 조합하여 민감도 높은 검색전략으로 검색을 진행하였다. 선별한 참고 문헌을 검토하였고, 본 임상 진료 지침에 총 235개의 참고 문헌을 인용하였다 (부록 2).

## 5. 핵심 질문 (key question) 설정 및 합의 도출 과정

본 임상 진료 지침은 각 의료기관이 항생제 스튜어드십의 적용을 위해 필요한 주요 질문들에 대한 답을 찾을 수 있도록 핵심 질문을 중심으로 개발되었다. 국내 상황을 고려하여, 총 9개의 핵심 질문을 지침 개발위원회 의견 조율을 통해 최종적으로 선정하였다. 공동의 합의점을 찾기 위한 합의안 도출은 명목집단기법을 주로 사용하였다.

desorption/ionization time-of-flight

*P. aeruginosa* *Pseudomonas aeruginosa*

PCR Polymerase chain reaction

PD Pharmacodynamics

PK Pharmacokinetics

*S. aureus* *Staphylococcus aureus*

TDM Therapeutic drug monitoring

US United States of America

UTI Urinary tract infection

VRE Vancomycin-resistant

enterococcus

#### Conflict of Interest

No conflicts of interest

#### Author Contributions

Conceptualization: SWK. Data curation: YKY, KTK, SJ, CM, BK, SWK. Formal analysis: YKY, SWK. Funding acquisition: SWK. Investigation:

YKY, SWK. Methodology: YKY, SWK. Project administration: YKY, SWK. Resources: YKY, KTK, SJ, CM, BK, SWK. Software: YKY, KTK, SJ, CM, BK, SWK. Supervision: SWK. Validation: SK, HK, EH. Visualization: YKY, KTK, SWK. Writing - original draft: YKY, KTK, SJ, CM, BK, SWK. Writing - review &amp; editing: SK, HK, EH, YKY, SWK.

## 6. 권고 강도 및 근거 수준

전문가 패널은 근거 수준 및 권고의 강도는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org>) 방법을 이용하여, 근거 수준은 높음 (high), 보통 (moderate), 낮음 (low), 매우 낮음 (very low)로 분류하였고, 권고의 강도는 강함 (strong), 약함 (weak)으로 분류하여 표시하였다 [9](표 1, 그림 1).

## 7. 외부 전문가 평가

지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 지침 권고안을 근거로 전문가 그룹의 2차 평가의견을 수렴하였으며, 논의된 내용은 추가적인 지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정 및 보완하였다. 추가적으로 기타 전문가 그룹의 의견을 수렴하였으며, 이를 바탕으로 지침을 완성하였다.

대한항균요법학회, 대한감염학회, 한국병원약사회 및 대한의료관련감염관리학회는 이 지침을 발간하기 전에 검토 및 승인하였다.

## 8. 용어 및 약어 정리

본 지침에서는 의학용어집 제6판 (대한의사협회 발행, 2020년 3월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였으며, 한글로 의미 전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문 표기를 병기하였다. 병원체 이름, 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다.

**표 1. 권유의 강도 및 권유의 수준 (GRADE 체계)**

연구 설계	초기 근거수준	근거수준의 평가			권고의 강도
		등급 낮춤	등급 높임	근거수준	
무작위 연구	높음	빼돌림 위험 심각: -1 매우 심각: -2	효과크기 큼: +1 매우 큈: +2	높음: 4점 중등도: 3점 낮음: 2점 매우 낮음: 1점	강함 (strong): 명확히 위해 (harm)보다 이득 (benefit)이 더 클 것으로 혹은 작을 것으로 생각됨, 약함 (weak); 강함이 아닌 모든 경우
관찰 연구	낮음	비직접성 심각: -1 매우 심각: -2 비정밀성 심각: -1 매우 심각: -2 출판비뚤림 강하게 의심: -1	교란변수 효과추정의 확신도를 높임: +1		

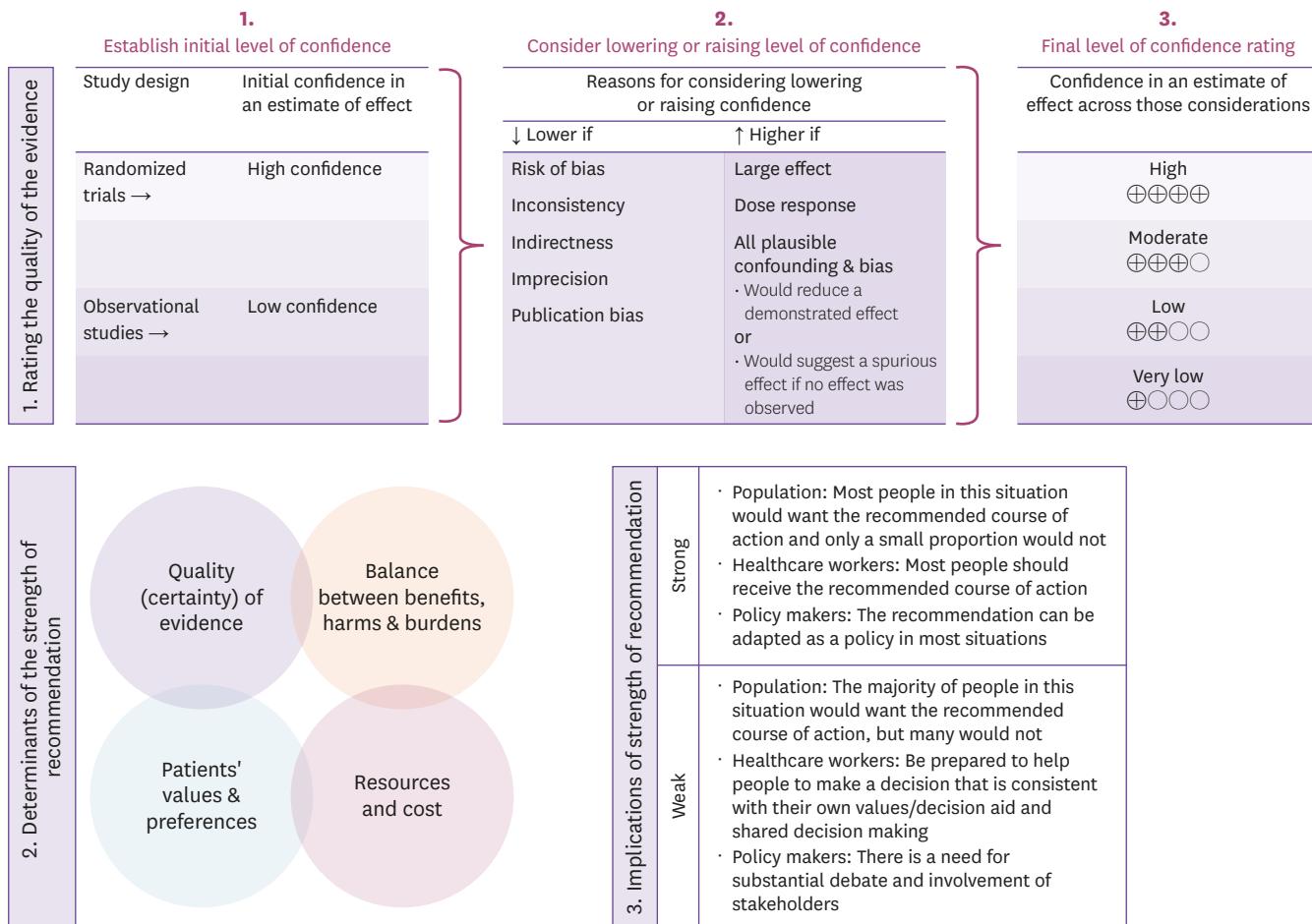


그림 1. GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org>) 방법을 이용한 근거 수준 및 권고의 강도 결정

## II. 권고안

### 1. 핵심 질문 요약

- 1) 항생제 스튜어드십의 적용을 위한 방법 (전략, 프로그램)으로 어떤 것들이 활용되고 있는가? 국외 및 국내
  - a) 항생제 스튜어드십 적용을 위한 영향력 높은 핵심 중재 방법은 무엇인가?
  - b) 항생제 스튜어드십 적용을 위한 부가적 중재 방법은 무엇인가?
- 2) 효과적인 항생제 스튜어드십 시행을 위한 핵심 요소는 무엇인가?
- 3) 항생제 스튜어드십의 수행 조직은 어떻게 구성하고 운영하는 것이 권장되나?
- 4) 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 사용량 및 비용의 감소를 가져오는가?
- 5) 항생제 스튜어드십의 적용은 환자의 임상적 예후에 어떤 영향을 끼치는가?
- 6) 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 사용으로 인한 이상반응(독성, 알레르기)을 감소시키는가?
- 7) 항생제 스튜어드십의 적용은 *Clostridiooides difficile* 감염 (장염)을 감소시키는가?
- 8) 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 내성을 감소시키는가?
- 9) 작은 규모의 지역사회 의료기관 및 장기요양병원에 적용할 수 있는 항생제 스튜어드십의 방법 (전략, 프로그램)은 무엇인가?

## 2. 핵심 질문 별 권고 지침

**핵심질문 1:** 항생제 스토어드십의 적용을 위한 방법 (전략, 프로그램)들은 어떤 것들이 활용되고 있는가?

1. ASP 핵심전략은 항생제 제한과 사전 승인 (restriction and preauthorization) 혹은 전향적 감사와 피드백 (prospective audit with feedback)을 선별적으로 혼합하여 시행할 수 있다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 교육을 통한 항생제 관리는 전향적 감사와 피드백의 능동적 중재와 함께 시행해야 한다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 clinical pathways를 개발하여 증후군 기반 항생제 관리에 활용해야 한다 (근거수준 낮음, 권고강도 강함).
4. 항생제 관리를 위해 전산화된 항생제 처방 시스템 내에서 임상 의사결정 지원 시스템을 활용해야 한다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
5. 항생제관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하여, 의료기관 고유의 항생제 감수성 결과를 주기적으로 공유하고 감염 질환의 조기 진단 및 검사 결과의 체계적인 보고 시스템을 수립해야 한다 (근거수준 낮음, 권고강도 강함).

### a) 항생제 스토어드십 적용을 위한 영향력 높은 핵심 중재 방법은 무엇인가?

ASP의 개발을 위한 주요 체계 (framework)는 항생제관리 핵심 전략 (core strategies) 및 부가 전략 (supplementary strategies)을 포함한다 (**표 2**) [4]. 적극적인 근거기반의 항생제관리 핵심 전략 (tactics)은 크게 두 가지로서, 처방 항생제 제한과 사전 승인 (restriction and preauthorization) 및 전향적 감사와 피드백 (prospective audit with feedback)이다. 항생제 제한과 사전 승인은 의료진이 환자에게 항생제를 처방하기 전에 특정 항생제에 대한 승인을 받아 사용함으로써 항생제 사용을 개선하는 전략인 반면, 전향적 감사와 피드백은 항생제가 처방된 후 일정 시간이 지나서 관리자가 항생제 종류, 용량, 용법 등의 적정성을 평가하는 전략이다. 항생제관리 전략은 병원의 고유 문화, 의료진들의 태도, 사용 가능한 자원에 대한 특성과 핵심 전략 각각의 장점과 단점을 고려하여 선택되어야 한다.

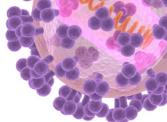
**표 2.** Important strategies for antimicrobial stewardship program

Core strategies

- Restriction and preauthorization
- Prospective audit with feedback

Supplementary strategies

- Handshake stewardship
- Education
- Guidelines and clinical pathways
- Duration optimization for infectious syndromes
- Targeted review of patients with specific infectious syndromes
- Conversion from parenteral to oral therapy
- Dosage optimization and therapeutic drug monitoring (with feedback)
- Combination therapy
- Streamlining or de-escalation of therapy
- Clinical decision support systems/computerized physician order entry
- Monitoring antimicrobial resistance and drug usage
- Selective antibiotic susceptibility reporting
- Microbiological alerts and rapid diagnostic testing



항생제 제한과 사전 승인 (restriction and preauthorization; front-end program)의 장점은 환자에게 항생제 투약이 필요한지 여부를 처음부터 평가하여 불필요한 항생제 사용을 줄임으로써 항생제관련 비용을 경감시킬 수 있으며, 초기부터 올바른 경험적 항생제가 시작될 가능성 을 높일 수 있다는 것이다. 또한 빠른 시간에 처방 양상의 변화를 일으킬 수 있다. 단점은 결정하는 시점에 완전한 배양 검사 결과가 없다는 것과, 처방의 자율성이 상실되기 때문에 프로그램과 처방하는 의사 사이의 상호 대립관계에서 기인하는 부정적 상호 작용이 클 수 있다는 것이다. 또한, 프로그램 시행에 많은 인력이 요구되고, ASP 팀의 근무 외 시간에 발생하는 사전 승인 요청에 대한 처리가 어려우며, 필요한 항생제 투약이 지연될 수도 있다. 사전승인 대상 항생제에 대해서만 관리 효과가 있어 다른 항생제 사용량이 늘어나는 풍선 효과를 유발할 수 있다. 그리고, 관리자의 숙련도에 따라 효과가 차이를 보인다.

항생제 제한과 사전 승인 (restriction and preauthorization)은 일반적으로 특정 항생제를 대상으로 시행되는데, 한 무작위대조시험 결과에 따르면, 사망률이나 재원 기간에 영향을 주지 않지만, 대상 항생제의 사용량과 투약 기간을 유의하게 감소시켰다 [10]. 또한 한 메타분석에서는 항생제 제한과 사전승인이 올바른 항생제 사용을 위해 설득하는 전략보다 CDI를 줄이는데 더 효과적이라고 제시하였다 [11]. 하지만, 승인을 하는 의료진의 숙련도는 매우 중요하다. 항생제 제한 및 사전승인 업무를 수행하는 주체로, 감염내과 전문의와 임상 약사로 구성된 항생제관리팀이 감염내과 전임의보다 항생제 권고의 적정성이나 치료 성공 비율을 높일 수 있다고 보고되었다 [12]. 특정 항생제를 제한하면 다른 항생제 사용량이 증가하는 풍선 효과를 주의해야 하는데, 이전 연구 결과에 따르면 3세대 cephalosporins에 대한 사전 승인 프로그램을 적용한 결과 ceftazidime 내성 *Klebsiella*는 감소하였지만, imipenem의 사용량이 증가하여 imipenem 내성 *P. aeruginosa*가 증가하였다는 보고가 있다 [13]. 최근 국내에서 수행된 한 연구에서는 병원 내에서 항생제 제한과 사전 승인을 중단한 경우 항생제 사용량과 처방 패턴이 해당 정책 수행 이전 상태로 회귀함을 보고하였는데, 해당 연구 결과를 고려하였을 때 항생제 제한과 사전 승인은 처방의 스스로 적절한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 교육적인 효과는 크지 않을 것으로 예상된다 [14].

한편 항생제 제한과 사전 승인 전략은 충분한 인력을 기반으로 24시간 운영되어야 하지만 현실에서는 어렵다. 따라서, 항생제 처방의 제한에 따른 처방의들의 불편 및 저항을 줄이기 위해 기초적인 미생물 검사 결과가 나오고 임상적 평가가 가능한 시기 (예, 처방 후 3~5일)에 제한을 시작하는 형태의 항생제 사용 제한과, 처음부터 대상 항생제를 제한하는 방법 등 다양한 형태의 중재가 특정 약제 및 의료기관별로 국내에서 운용되는 것으로 조사되었다 [15].

전향적 감사와 피드백 (prospective audit with feedback; back-end program)의 장점은 평가 시점에서 상대적으로 더 많은 임상 정보가 있기 때문에 항생제 단계적 축소치료와 항생제 투약 기간에 대한 의견을 제시할 수 있다. 의료진들 사이에 긍정적인 관계를 형성하고 상호작용으로 관리자가 임상의들이 항생제를 사용하는 이유를 이해하기 쉽다. 항생제 관리 시점을 다양하게 설정할 수 있기 때문에, 상대적으로 관리자의 부담이 항생제 제한과 사전승인 프로그램보다는 적다. 단점은 부적절한 항생제 사용을 미리 방지할 수 없을 뿐 아니라, 필요한 항생제 투약이 지연될 수 있다는 것이다 [16]. 대상 의료진과 피드백 방법에 따라 수용 여부에 차이가 날 수 있고, 업무 부담을 줄이기 위해서는 항생제 처방 프로그램이나 전산화된 항생제 관리 프로그램이 요구된다. 항생제 제한과 사전승인 프로그램보다 관리 효과가 늦게 나타날 수 있다 [1].

전향적 감사와 피드백 (prospective audit with feedback) 역시 치료 결과에 유의한으면서 항생제 사용의 적정성을 향상시키고, 항생제 내성과 CDI를 감소시킬 수 있다 [17-21]. 세 개의 무작위대조시험에서, 모두 중재 후 항생제 유지 기간을 단축시키는 결과를 보였다 [22-24]. 그 중 한 연구에서는 60일 이내 감염의 재발로 인한 재입원율도 유의하게 감소시켰고 [22], 다른 한 연구에서는 적절한 항생제 사용의 빈도 역시 증가시켰다 [23]. 전향적 감사와 피드백 또한 매우 노동 집약적이기 때문에 전산화된 감사 시스템을 활용하는 것이 유용하다. 의료 자원이 부족한 상황에서는 매일 프로그램을 지속하는 대신, 간헐적인 중재 혹은 약사가 주도하는 전향적 감사와 피드백도 항생제 사용량을 줄일 수 있다고 보고되었다 [25]. 일반적으로 항생제 처방 후 72시간 내외의 시점에서 처방에 대한 검토가 이루어지지만, 처방 48시간 이내에 경험적으로 처방된 항생제에 대한 항생제 스튜어드십이 시행되면 사망률을 개선시키고 항생제 투약 기간도 유의하게 줄일 수 있다는 보고가 있다 [26].

항생제 제한 및 사전 승인과, 전향적 감사와 피드백의 효과를 비교한 연구는 매우 제한적이다 [27, 28]. 메타분석에 따르면, 항생제 제한과 사전 승인은 전향적 감사와 피드백과 같이 설득을 통한 중재보다 중재 1개월 후 항생제 사용량이나 중재 6개월 후 *C. difficile* 감염 및 항생제 내성균에 의한 감염을 줄이는데 더 큰 효과가 있다고 보고했다 [27]. 한 연구에서는 항생제 제한과 사전 승인을 전향적 감사와 피드백으로 전환한 결과, 항생제 사용량과 환자들의 입원 기간이 유의하게 증가했다고 보고하였다 [28]. 항생제 제한 및 사전 승인과, 전향적 감사와 피드백은 한 의료 기관이 둘 중 하나만을 선택해야 하는 서로 배타적인 방법이 아니며, 병원 특성과 인력 및 자원과 구조에 따라, 대상 항생제나 환자 그룹에 따라 선별적으로 혼합하여 시행하는 것이 합리적일 수 있다.

#### b) 항생제 스튜어드십 적용을 위한 부가적 중재 방법은 무엇인가?

다양한 부가적인 중재 방법 중, 최근 알려진 또 하나의 총체적이고 독특한 전략은 Hurst 등에 의해 처음 제안된 약수 스튜어드십 (핸드쉐이크 스튜어드십, Handshake stewardship)으로 회진 기반의 개별적인 접근을 통한 신뢰를 형성하고 소통하는 것을 특징으로 한다 [29]. 약수 스튜어드십은 전향적 감사와 피드백을 포함하고 있으며, 항생제를 제한하거나 사전 승인하지 않고, 약사·의사로 구성된 ASP팀이 처방된 모든 항생제를 검토하며, 회진을 통해 직접적이고 개별적인 피드백을 즉시 제공하는 방식이다. 주로 소아 환자들을 대상으로 연구가 진행되었는데, 그 결과 vancomycin과 meropenem 사용량을 각각 감소시키고, 항생제 전체 사용량도 전반적으로 감소시킬 수 있었다 [29]. 약수 스튜어드십을 전산화된 처방 시스템과 함께 활용하여 회진을 통해 모든 항생제를 관리하면 의료진의 수용률과 지침 순응도가 향상될 수 있다 [30].

**교육 (prescriber education)**은 ASP의 핵심적인 요소로, 항생제 처방 행위에 직접적인 영향을 줄 수 있다. 교육은 강의, 지침 관련 인쇄물 배포, 이메일을 통한 경보 (alert) 제공 등의 수동적인 활동에 해당하며, 능동적 중재를 함께 시행하지 않으면 그 효과가 크지 않은 것으로 알려져 있다 [31, 32]. 한 메타 분석 결과를 보면, 캠페인 등을 통해 교육 책자를 배포하거나 강의를 하는 형태의 교육은 일부 효과를 보일 수 있으나 [17], 중재 기간 중에 나타나는 일시적인 효과일 뿐 1년이상 그 효과가 지속되지 못하였다 [33]. 교육의 대상은 의료진, 약사, 의사 보조인력 (physician assistant), 임상 간호사, 간호 학생이나 수련의 등 다양한 의료 인력을 포함해야 한다. 특히, 의과대학 학생에 대한 교육의 필요성이 강조되고 있다 [34].

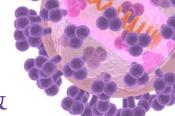
의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 clinical pathways를 개발하고 적용하는 것은 항생제 처방 양상에 변화를 일으킬 수 있다. 지역사회폐렴이나 의료관련감염폐렴에 관한 임상 진료 지침을 다면적으로 배포하여 중재를 시행한 결과, 치료 행위를 지침에 맞게 개선하여 초기 경험적 항생제 투약의 적절성을 높이고 항생제 투약기간을 최적화하여 사망률을 줄이고 재원 기간을 단축시켜 치료 비용을 감소시킬 수 있었다 [35, 36]. 임상 진료 지침이나 clinical pathway를 항생제 관리 프로그램에 적용할 때는 의료진들에게 피드백을 함께 제공하는 것이 권고된다. 폐렴환자들을 대상으로 하는 두 개의 무작위대조시험 결과, 피드백을 동반한 임상 진료 지침이나 clinical pathway를 이용한 중재는 사망률이나 재원 기간에 유의한 영향을 주지는 않았으나 부적절한 항생제 사용을 줄이거나 치료 지침의 순응도를 높이고, 올바른 용량과 용법의 항생제 사용 빈도를 높였다 [37, 38]. 이러한 치료 지침이나 치료 방법을 처방 과정에 반영하기 위해서, 처방세트 (order set)와 모범사례경보 (best practice alert)에 대한 체크리스트 등을 활용해 볼 수 있다 [39].

최근 근거기반 임상 진료 지침이나 다양한 연구 결과들을 바탕으로, 다양한 감염 질환들에 대해 항생제 투약 기간을 최적화 (duration optimization for infectious syndromes)하는 항생제 관리 중재가 강조되고 있다 [40]. 폐렴 환자에서 항생제 투약 기간의 최적화를 통한 항생제 관리 중재에 관한 연구들이 수행되었으며 [36, 41], 메타분석 연구에서는 지역사회획득폐렴, 원내폐렴 및 인공호흡기관련폐렴에 대해 단기간 항생제 치료가 장기치료와 비교하여 치료 효과에 차이를 보이지 않았다고 보고하였다 [42-44]. 무작위대조시험에서도 유사한 결과가 확인되었다 [41].

최근에는 증후군기반 (syndrome-based)의 항생제 관리가 전향적 감사와 피드백을 통한 중재보다 효과적일 수 있다는 보고가 있다 [45]. 요로감염이나 지역사회획득폐렴 환자를 대상으로 하는 증후군기반 항생제 관리를 통해 항생제 사용량과 불필요한 검사 혹은 CDI의 발생을 줄일 수 있었다 [46, 47].

Clinical pathway를 적용하는 중재 방법에 주사항생제를 경구항생제로 전환하는 것을 포함할 수 있다 [48-50]. 지역사회획득 폐렴환자들을 대상으로 하는 무작위대조시험에서, 경구항생제로의 전환이 치료 결과에 영향을 주지 않으면서 재원 기간과 항생제 투약 기간을 줄이고, 의료 비용과 주사제로 인한 합병증을 감소시켰다 [51, 52]. 국내 한 연구에서는 카테터관련 요로감염에서 fluoroquinolones 주사제를 경구제로 전환하는 중재를 통해 주사제 사용과 재원 기간을 유의하게 줄일 수 있었다 [53]. 한편, ertapenem을 도입하거나, imipenem이나 meropenem 대신 ertapenem의 사용을 장려하는 clinical pathway를 적용하는 중재가 carbapenem 내성률을 감소시킬 수 있다는 보고가 있다 [54].

치료 효과를 극대화하고 이상반응을 최소화할 수 있는 최적화된 용량의 항생제를 투약하는 것은 치료 결과에 매우 중요하다. 최적화된 용량의  $\beta$ -lactam 계열 항생제를 투약하기 위하여 치료지침에 근거한 투약, 항생제의 치료적 약물농도 모니터링 (therapeutic drug monitoring, TDM), 용량 최적화 소프트웨어의 활용, 그리고 지속적 혹은 일정 시간 동안 연장하여 정주하는 방법 등을 적용해볼 수 있다 [55]. 전통적으로 항생제의 TDM은 치료 효과를 보이는 혈중 농도가 좁은 항생제 (vancomycin이나 aminoglycosides)를 대상으로 주로 독성의 위험을 최소화하기 위해 적용해왔다. 한 무작위대조시험에서 aminoglycoside를 투약 받는 환자들에서 TDM을



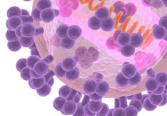
시행함으로써 신독성을 줄이고 의료 비용을 감소시킬 수 있다는 보고가 있으며 [56], vancomycin 역시 무작위대조시험에서 유사한 결과를 보여주었다 [57]. 최근에는 다제내성균 감염증에 의한 중증 환자들이 증가하면서, 중증 환자일수록  $\beta$ -lactam 계열 항생제를 지속적 혹은 일정 시간동안 연장하여 정주하는 것이 치료 효과를 개선할 수 있다는 메타분석들이 보고되고 있다 [58, 59]. 프랑스 약사회와 중환자의학회에서는 가능하다면 중증 환자 혹은 신대체요법 (renal replacement therapy)을 받는 환자들에서는  $\beta$ -lactam 계열 항생제에 대한 TDM 시행을 권고하였고, non-fermenting 그람음성균 감염증 환자들에서는  $\beta$ -lactam 계열 항생제를 지속적 혹은 일정 시간 동안 연장하여 정주하는 것을 권고하였다 [60]. 개개인에게 적합한 항생제의 경험적 용량을 신중하게 결정하여 임상 현장에서 실행 가능한 접근 방식을 기반으로 권고되어야 하며, 경우에 따라서는 개별화된 접근 방식이 요구된다. 하지만, 이러한 접근 방식을 뒷받침할 수 있는, 국내 환자 대상의 최적화된 항생제 농도에 관한 연구 결과들은 매우 제한적이다.

**항생제 병용요법**은 각각의 항생제의 상승 작용과 내성 발현을 감소시키는 효과를 기대할 수 있고, 원인균과 항생제 감수성이 확인되기 전에 항균 범위를 넓히기 위해서 사용되며, 독성이 높은 약물의 용량을 줄이거나, 투약 기간을 단축시키는데 유용하다 [61]. 특히, 중증 감염증에서 항생제 병용요법을 사용하였을 때 조기에 적절한 항생제가 투여될 가능성이 높아져 치료 결과가 향상되었다 [62]. 감염성 심내막염의 경우 동정된 미생물의 항생제 감수성 검사 결과에 따라 필요시 항생제 병용요법이 권고되고 있다 [63, 64]. 최근에는 효과적인 치료제가 없는 다제내성균 감염증 치료에 부작용 등의 문제로 잘 사용하지 않던 기존의 항생제를 병용요법에 이용하지만, 단일요법 대비 이들 병용요법의 치료 실패율 개선 효과에 대해서는 논란이 있다 [65, 66].

**항생제 간소화 (streamlining)** 혹은 **항생제 단계적 축소치료 (antimicrobial de-escalation)**는 항생제 병용요법에서 하나 이상의 항생제를 중단하거나, 더 좁은 항균 범위의 항생제로 변경하는 것이다. 하지만 대부분의 병용요법의 경우는 중증 감염증 환자를 대상으로 시작되기 때문에 항생제를 근거 없이 간소화하는 것은 쉽지 않다. 따라서 원인균과 항생제 감수성 결과를 빨리 확인하는 것이 도움이 된다 [67]. 그럼에도 불구하고, 이전 연구 결과들을 보면 이러한 전략은 의료 비용을 감소시킬 수 있다 [68, 69].

**전산화된 항생제 처방 시스템** 내에서 임상 의사결정 지원 시스템은 광범위 항생제들의 사용량을 줄이고 [70, 71], 올바른 용량을 처방하도록 돋고 [72], 항생제 내성의 발생을 줄이며 [71], 적절한 종류의 항생제 선택을 지원하고 [70], 처방 오류 [73], 부작용, 사망률과 재원 기간을 감소시키면서 [74], 항생제 비용을 줄인다 [72]. 의무기록을 전산화하여 의료진이 컴퓨터를 통해 항생제 처방을 입력하게 되면, 특정 항생제 처방의 적절성을 더 효과적으로 평가할 수 있고, 관리에 소요되는 시간을 단축시킨다 [30, 75]. 최근에는 모바일 기기가 항생제관리에 활용되어 [76], 맞춤형 스마트폰 임상결정지원 소프트웨어가 개발되고 인트라넷 기반의 지침으로 접근성이 높아졌다 [77].

항생제관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하는 것이 필요하다. 특히, 특정 **의료기관의 기간별 항생제 감수성 자료는** 경험적 항생제 치료를 위한 지침을 개발하는데 필수적이다. 항생제 감수성 자료는 환자 병상의 위치 (중환자실과 일반 병실) [78], 나이 [79], 검체 유형 (혈액, 비뇨기, 호흡기 및 기타 검체) [80], 환자의 기저질환 [81], 감염 발생 유형 (지역사회 vs. 의료기관)에 [82] 따라 계층화하여, 항생제 사용량과 함께 주기적으로 공유되어야 한다.



특정 환자의 항생제 감수성이 보고될 때는 적절한 항생제를 선택하는 것을 돋기 위해, 검사가 시행된 모든 항생제 감수성 결과를 한꺼번에 보고하는 것보다 **특정 항생제 감수성을 선택적으로 보고하는 것이 항생제 관리를 도울 수 있는데** [83, 84], 특히 비복잡성 요로감염 환자들에게 적용해 볼 만하다 [85]. 혹은 일차 항생제에 내성이 있는 경우 이차 항생제의 감수성 결과를 보고하는 순차적 보고를 활용해 볼 수 있다 [1].

**신속 진단 방법 (특히 호흡기 바이러스에 대한 신속진단법)**은 추가적인 검사 처방을 피할 수 있고, 불필요한 항생제 사용을 줄이며, 항바이러스제 등의 적절한 치료제 선택을 돋는다 [86]. 호흡기바이러스 중합효소연쇄반응법 역시 항바이러스제의 조기 투약과 불필요한 항생제 사용을 줄였다 [87]. 최근에는 인공호흡기관련폐렴 환자의 호흡기 검체를 대상으로 다중 중합효소연쇄반응법으로 21개의 세균과 19개의 내성 유전자를 5시간 이내에 진단하는 검사를 도입함으로써 광범위 항생제 사용량을 줄이고 경험적 항생제의 적정성을 개선시킨 연구가 공유되었다 [88].

**혈액 배양 검사에 대한 신속 진단법**을 고전적 배양 검사와 함께 활용하게 되면, 조기에 적절한 항생제를 처방할 수 있고, 재발률과 사망률을 줄이며, 재원기간과 의료 비용을 감소시킨다 [89]. 특히, 항생제관리를 위한 의료 자원이 부족한 환경에서 그람양성구균에 의한 균형증을 GeneXpert MRSA/SA (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) 혹은 Verigene nucleic acid microarray assay (Nanosphere, Northbrook, IL, USA) 등으로 신속하고 간편하게 활용한다면 적절한 항생제를 조기에 투약하면서 재원 기간을 줄일 수 있다 [90, 91]. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry의 사용은 병원체에 대한 조기 동정을 가능하게 하기 때문에 항생제 관리에 활용하면 올바른 항생제의 조기 투약이 가능하다 [89]. 균형증 환자를 대상으로 다중효소연쇄반응법을 MALDI-TOF mass spectrometry와 함께 사용하면 광범위 항생제 사용을 줄이고 적절한 항생제 사용을 증가시킨다 [92]. 하지만, 일부 연구결과는 조기 검사법이 항생제 사용 개선이나 적정 항생제의 조기 투약 혹은 재원 기간에 대한 유의한 이익을 보이지 못했다고 보고하였다 [93, 94].

그 밖에 항생제 중지를 위한 바이오마커 (*procalcitonin* 등)를 호흡기바이러스 진단 중합효소연쇄반응법 결과와 함께 활용하여, 전산화된 의무기록의 경보를 기반으로 하는 전산화된 항생제 관리로 항생제 사용량을 감소시킨 보고가 있다 [95].

기타 서술하지 않은 추가적 전략이 있으며 개별 의료기관이 적용 여부 및 방법을 자신의 의료기관에 맞게 적용하는 것이 필요하다 (**표 1**).

#### 핵심질문 2: 효과적인 항생제 스튜어드십 시행을 위한 핵심요소는 무엇인가?

1. ASP의 실행을 위한 핵심요소는 리더십의 의지 (Leadership Commitment), 책임자 임명 (Accountability), 항생제 전문 약사 임명 (Pharmacy expertise), 중재의 실행 (Action), 추적 조사 (Tracking), 보고 (Reporting), 교육 (Education)이고, 우리나라 실정에 맞는 핵심요소를 개발할 필요가 있다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. ASP 실행을 위한 핵심요소는 의료기관의 규모와 기능에 따라 다르게 적용할 필요가 있다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).

미국질병통제센터 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 의료기관 내 항생제 사용 개선의 긴급한 필요성과 ASP의 혜택을 고려하여 모든 급성기 치료 병원에서 ASP를 구현할 것을 권장하고, ASP를 효과적으로 구현하기 위해 2014년에 병원 ASP의 핵심 요소 (core elements)를 발표하였다 [96]. 의료기관들의 크기 (size), 인력 규모 (staffing), 진료 유형 (type of care)에 따라 핵심요소를 병원, 외래 시설, 요양원 또는 요양병원, 규모가 작은 급성기 의료기관, 자원이 부족한 시설로 구분하여 각각의 상황에 맞추어 제시하였으며, 공통의 핵심 요소는 리더십의 의지 (leadership commitment), 책임자 임명 (accountability), 전문 약사 임명 (pharmacy expertise), 중재의 실행 (Action), 추적 조사 (tracking), 보고 (reporting), 교육 (education)이다. 미국에서는 병원 협회, 질 향상 기구, 인증평가 기구 등과 협력하여 핵심요소를 실행하고 있는 병원이 2014년에는 41%이었으나, 2018년에는 85%까지 상승하였다 [97]. 핵심 요소를 도입한 이후 *C. difficile* 감염율과 항생제 사용량이 감소하였다 [98, 99].

### 리더십의 의지 (Leadership commitment)

리더십의 지원은 ASP의 성공에 매우 중요하다. ASP 업무에 종사할 인력과 함께 필요한 재정이 지원되어야 한다. ASP에 종사하는 직원의 직무기술서에 ASP 관련 업무가 공식적으로 포함되어야 하고 관련 업무에 종사할 충분한 시간이 보장되어야 한다. 경영진은 ASP 활동의 내용과 결과를 주기적으로 보고받아야 하고 시스템을 개선할 수 있도록 지원하여야 한다. 의료 기관의 리더십이 ASP에 인력과 재정을 투입할 수 있도록 ASP 활동에 대한 의료보험 수가 책정 등으로 의료기관에 보상이 따라야 한다. ASP는 항생제 사용을 최적화하고, 항생제 내성과 *C. difficile* 감염을 최소화하는 효과가 있다 [6, 100]. 또한, 경제적으로 병원과 의료자원의 사용을 감소시켜 궁극적으로 의료 비용을 절감하게 하는데, 이렇게 절약한 재원은 ASP에 종사하는 직원과 필요한 재정을 지원하는 데에 사용되어야 한다 [101].

### 책임자 임명 (Accountability)

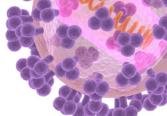
ASP는 프로그램을 관리하고 결과를 책임지는 지정된 리더 또는 공동 리더가 있어야 한다. 2019년 국가 의료기관 안전 네트워크 (National Healthcare Safety Network, NHSN) 병원 조사에 따르면, 미국 내 병원의 59%가 의사와 약사가 공동으로 주도하는 ASP를 운영하고 있다 [102]. 이러한 공동 리더들에 의한 규칙적인 스튜어드십 회진과 항생제를 처방하는 의료진과의 논의는 항생제 사용을 개선하는 효과가 있었으며, 효과적인 ASP 수행의 좋은 방법이다 [29].

### 전문 약사 임명 (Pharmacy expertise)

약사들이 프로그램의 리더 또는 공동 리더로서 적극적으로 참여함으로써 병원에서 ASP를 매우 효과적으로 운영할 수 있다 [103]. 항생제 사용을 개선하기 위해 선도적인 역할을 할 수 있는 약사를 선별하는 것이 중요하다. 감염병 교육을 받은 약사는 항생제 사용 개선에 매우 효과적이며 종종 대형 병원 및 의료 시스템의 프로그램을 주도하는데 도움이 된다. 현재 우리나라에서는 ‘감염약료’ 전문 약사가 중심이 되어 ASP 업무를 하고 있으며, ASP의 성과향상을 위하여 ASP 담당약사 확대와 인력양성에 대한 지원방안이 절실하다.

### 중재의 실행 (Action)

항생제 사용을 개선하기 위한 가장 효과적인 중재 방법 2가지는 전향적 감사 및 피드백과, 사전 승인이다 [1]. 전향적 감사 및 피드백은 항생제 사용에 대한 외부 전문가에 의해 실행



되고 전문가의 수준에 따라 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 감염병 전문가가 부족한 경우 흔하게 발생하는 감염인 지역사회 폐렴, 요로감염, 피부연부조직 감염의 치료 지침과 실제 처방을 비교하는 데에 검토의 초점을 맞추어 진행할 수 있다. 악수 스튜어드십을 통해 피드백을 제공하면 전향적 감사 및 피드백의 효과를 더 높일 수 있다. 사전승인은 항생제를 사용하기 전에 승인을 받도록 하는 중재 방법이다. 이 중재 방법은 초기 경험적 항생제의 적절성을 높이는 데에 도움이 된다. 의료기관 자체의 치료 지침을 제정하고 활용하면 전향적 감사와 사전승인 중재방법의 효과를 향상시킬 수 있다. 그 외에도 지역사회 폐렴, 요로감염, 피부연부조직 감염 등 흔한 감염병과 기타 감염병에 기반한 중재, 항생제 타임아웃 (timeout), penicillin 알레르기 평가와 같은 항생제 처방에 기반한 중재, 약제팀 기반의 중재, 미생물 검사 결과에 기반한 중재, 간호에 기반한 중재 등을 수행해 볼 수 있다.

### 추적 조사 (Tracking)

추적조사는 항생제 사용량 측정, 항생제 스튜어드십의 결과 측정, 질 향상을 위한 과정 측정으로 나누어 볼 수 있다. 항생제 사용량을 측정하는 방법으로 병원이나 약제팀의 전산정보 시스템을 활용할 필요가 있다. 미국에서는 다양한 종류의 건강정보기술회사들이 국가건강 관리안전네트워크 (National Healthcare Safety Network, NHSN)의 항생제 사용 옵션 (Antimicrobial Use Option)에 보고하는 것을 도와주고 있다 [104]. 이 정보를 수집하여 거의 모든 병원에 대해 항생제 사용 비율을 일당 치료 일수 (days of therapy, DOTs)로 제공한다. 또한, 다른 병원들과 항생제 사용을 비교할 수 있도록 표준화된 항생제 투여 비율인 Standardized Antimicrobial Administration Ratio (SAAR)를 제공한다. SAAR는 예상 항생제 사용과 실제 해당 기관의 항생제 사용을 비교할 수 있게 해준다. 병원들은 약제팀의 정보시스템으로부터 항생제 사용 정보를 일당 치료 일수 또는 일일 복용량 (daily defined dose, DDDs)의 형태로 구할 수 있다. DDD는 해당 기간 동안 구매, 주문, 조제 또는 투여된 각 항생제의 총 그램 수를 세계보건 기구가 할당한 DDD로 나눈 값을 집계하여 병원에서의 항생제 사용을 추정한다 [105]. CDI와 항생제 내성을 줄이는 것은 ASP의 중요한 목표이고, CDI와 항생제 내성 모니터링은 항생제 스튜어드십의 결과 측정에 중요하다. 비용 절감이 항생제 스튜어드십 성공의 중요한 결과 척도가 되어서는 안되지만 비용을 절감해서 스튜어드십을 수행하는 데에 필요한 자원으로 활용한다면 ASP에 도움이 된다. 질 향상을 위한 과정 측정은 병원에서 수행하는 특정한 중재에 초점을 맞출 수 있다. 전향적 감사 및 피드백의 유형과 수용 여부를 추적하여 더 많은 교육과 추가적인 중재가 유용할 수 있는 영역을 찾아낼 수 있다. 사전 승인으로 인해 치료가 지연되지 않는지 모니터링할 필요가 있다. 그 외에도 기관별 치료지침 순응도, 항생제 타임아웃 수행 여부, 주사용 항생제에서 경구용 항생제로 전환, 불필요한 항생제 병용 투여 여부를 추적 조사할 수 있다. 또한 항생제 투여 기간이 적절한지 검토할 수 있다.

### 보고 (Reporting)와 교육 (education)

ASP는 처방의, 약사, 간호사 및 관리자에게 항생제 내성을 포함하는 국가 또는 지역의 항생제 이슈를 다루는 과정과, 그 측정결과를 정기적으로 업데이트해서 제공해야 한다. 항생제 내성 정보는 병원 미생물학 연구실, 감염관리 및 의료 역학 부서와 협력하여 작성되어야 한다. 항생제 사용 및 내성에 대한 요약 정보는 ASP 업무와 함께 정기적으로 병원 집행부 및 병원 이사회와 공유되어야 한다. 의약품 사용 평가에서 얻은 결과와 중재를 검토하는 과정에서 발견되는 문제들을 처방의와 공유하여 항생제 처방을 향상시키는 동기를 유발할 수 있다.

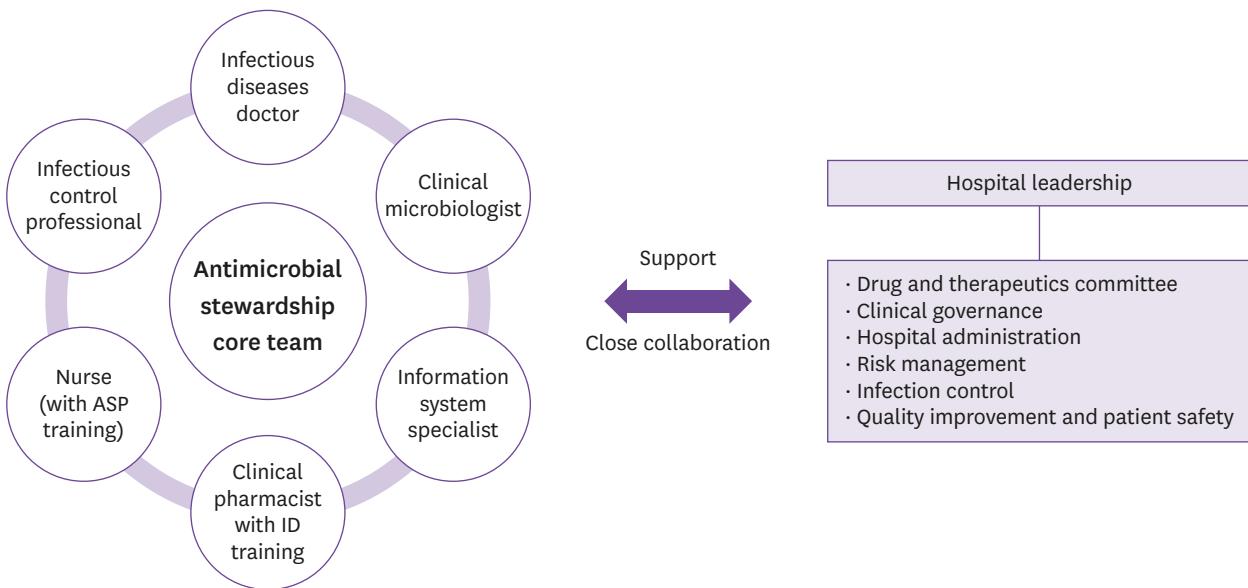
교육은 병원의 항생제 사용을 개선하기 위한 종합적인 노력의 핵심요소이지만, 교육만으로는 큰 효과를 낼 수 없다. 교육은 중재 시행 및 결과 측정과 병행할 때 가장 효과적이다. 사례 기반 교육은 특히 강력해서 전향적 감사 및 피드백과 사전 승인은 항생제 사용에 대한 교육을 제공하는 좋은 방법이며, 이러한 중재는 특히 개인적으로 제공될 때 효과가 뛰어나다. 환자 교육 또한 ASP에서 중요한데, 환자들은 어떤 항생제를 어떤 이유로 투여 받고 있는지 알고 있어야 한다. 또한 환자들은 항생제 투여로 나타날 수 있는 부작용과 이로 인한 징후/증상에 대해 교육받아야 하고, 이를 처방의 의사와 공유해야 한다. 환자를 위한 교육자료 개발 및 검토 과정에 환자를 참여시키는 것도 좋은 방법이며, 환자 교육에 있어서 간호사의 역할도 중요하다.

### 핵심질문 3: 항생제 스튜어드십의 수행 조직은 어떻게 구성하고 운영하는 것이 권장되나?

1. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물 학자 및 감염 예방 전문가, 정보기술 전문가들이 협업해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 임상 경험, 리더십 경험, 폭넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과와 소아청소년감염 분과전문의는 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 ASP의 목표를 달성하는 데에 중요한 역할을 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
4. 환자치료의 업무 흐름과 의사소통에서 중요한 역할을 수행하는 간호사는 ASP 팀에 참여할 필요가 있다(근거수준 낮음, 권고강도 중등도).

ASP는 의료 시스템 인프라 내의 여러 분야 및 외부 파트너와의 협업을 기반으로 구축된다. 약제팀, 미생물학, 임상 서비스 및 감염 예방 부서와의 일상적인 협력은 항생제 스튜어드십의 핵심 활동이다. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물 학자 및 감염 예방 전문가의 다양한 전문적인 지식을 활용해야 한다(그림 2) [106, 107].

감염내과 의사와 소아청소년감염 분과전문의는 복잡한 감염질환의 진단과, 치료, 항생제 처방, 항생제 사용의 영향을 관리하는 데에 최전선을 구성한다. 감염내과 의사의 임상적인 업무는 팀 기반 치료를 촉진하기 위해 의료기관의 리더 및 많은 전문분야의 의사들과 강력한 관계를 구축할 필요가 있다. 많은 감염내과 의사의 리더십 기술은 이미 많은 기관에서 병원 역학자, 감염 예방 전문가, 질 향상 및 환자안전 책임자로서의 역할을 통해 인정받고 있다. ASP는 지역의 항생제 감수성 및 미생물학 데이터를 기반으로 항생제 처방에 대한 보건 시스템 기반 지침을 개발하고 의사에게 항생제 선택에 대한 직접적인 피드백을 제공하는 중재를 수행한다. 임상 경험, 리더십 경험, 폭넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 많은 감염내과 의사들은 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다 [106]. 그러나, 우리나라에서 활동하고 있는 감염내과 의사의 숫자는 총 242명으로, 131개 의료기관에서 372병상당 1명의 비율로 근무하고 있다 [108]. 그마저도 3분의 2는 수도권에 근무하고 있으므로 감염내과 의사가 ASP를 이끌 수 없는 의료기관이 많은 실정이다. 감염내과 의사의 양성화는 정책이 시급하며, 교육을 통해 감염내과 의사의 대신하여 ASP를 이끌 수 있는 전문가를 양성할 필요도 있다.



**그림 2.** ASP 팀을 구성하는 중요한 다학제전문가 [106, 107].

ASP, antimicrobial stewardship program; ID, infectious diseases.

약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 중재 및 피드백을 통한 전향적 감사, 교육, 항생제 사용에 대한 매트릭스 개발 및 추적, 신속한 진단 검사, 항생제 및 감염병 관련 정책 및 프로토콜 수립을 포함하는 적절한 항생제 사용을 지원한다 [109]. ASP에서 약사의 역할은 점차 확대되어 왔으며, 입원, 외래 및 장기 치료 부문을 포함한 지속적인 치료 전반에 걸쳐 ASP의 목표를 달성하는 데 중요하다. 또, 약사는 매일 요구되는 빈번한 다학제 협력을 감안할 때, ASP를 위한 규제 요건을 충족하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 약제팀에서 모든 항생제 처방을 검토하고 약사가 항생제 처방에 대해 자문함으로써 항생제 사용량을 줄일 수 있으므로, ASP 팀에 약사가 참여할 수 있도록 정책적 지원이 있어야 하겠다 [110]. 병원에 근무하는 약사인력이 부족한 국내에서는 ASP 팀 내 약사의 활동이 아직 활발하지 않은 실정이며, 약사가 전산프로그램을 활용한 ASP 활동을 수행하여 효과적으로 항생제 사용을 향상시킨 연구결과가 있다 [111, 112].

ASP가 성공적으로 실행되기 위해서는 다학제 전문가들의 협업을 위한 노력이 중요한데, 여기에 간호사들이 중요한 공헌을 하고 있으며, 출판물에서도 그 역할의 중요성이 점점 더 두드러지고 있다 [113]. 환자 치료 업무의 흐름을 살펴보면 ASP의 개념을 적용하는데 있어서 간호사가 중심역할을 하고 있음을 알 수 있다. 항생제 내성 및 ASP에 대한 교육은 간호사에게 중요하다. 간호사는 ASP에 참여하기 전에 항생제 내성 및 ASP에 대한 교육을 수료하여야 한다. 환자의 일상적인 치료에서 가장 큰 의료서비스 제공자의 역할을 하는 간호사를 모든 ASP 실행에 통합하는 것은 매우 중요하다. 특히 환자들이 오래 입원하는 요양병원에서 ASP의 성공적인 실행에 간호사의 역할이 크다 [114].

임상 미생물 검사실은 ASP 팀의 필수적인 부분이며 적절한 항생제 사용 촉진, 내성 병원체 감시, 의료관련 감염 예방에 중요한 역할을 한다 [115]. 신속 진단 기술은 치료 시간을 단축하고 환자 치료를 개선할 수 있는 잠재력이 있으며, 임상의, 임상 미생물학자, ASP 팀과 협의해 시행해야 한다. ASP 팀은 임상의가 미생물학 검사 시행 및 항생제 감수성 결과를 해석하는 데

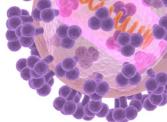
도움을 준다. 감염 예방과 ASP 간의 협업 노력은 항생제 내성을 예방하는 전략에서 효율성과 영향을 극대화한다. ASP와 감염 예방은 공통의 목표를 가지고 있으며, 해결해야 할 과제들도 공유한다. ASP와 감염예방 프로그램은 다제내성균 감소, 수술부위 감염 감소, CDI 예방, 무증상 세균뇨에 대한 교육에서 성과를 거두어 왔다 [116]. ASP에 정보 기술을 통합하면 효율성을 개선하고 ASP 중재를 확장할 수 있다. 정보 기술은 항생제 사용 데이터 및 기타 지표를 추적, 보고하는 것을 포함하여 ASP 관리 작업을 촉진한다 [117]. 정보 기술은 임상적 의사결정 지원과 예측 분석을 사용하여 치료 시점에서 처방의의에게 지침을 제공할 수 있다.

#### 핵심질문 4: 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 사용량 및 비용의 감소를 가져오는가?

1. ASP는 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 항생제 처방 중재 활동인 전향적 감사와 피드백 활동 혹은 특정 항생제 처방 제한 프로그램의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 처방의의 스스로가 적절한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동 (체크리스트 사용, antibiotic time-out, 항생제 전용 처방 시스템 도입 등)의 도입은 항생제 사용량과 비용을 감소시킨다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).

항생제 처방 중재 활동에 따른 항생제 사용량 및 비용 감소는 북미, 유럽 등의 선진국을 포함한 여러 나라에서 보고되었다 [118-123]. 대표적인 중재 활동인 전향적 감사와 피드백에 의한 항생제 사용량 감소는 병상 규모와 병동 종류와 무관하게 꾸준히 보고되어 왔다. 스웨덴 소재의 약 1,100병상 규모의 대형 병원에서 수행한 한 연구에 따르면 내과 병동에 입원하여 항생제를 투여 중인 환자들의 의무기록을 감염전문의가 주 2회 리뷰하고 적정한 항생제를 권고하는 활동을 수행한 결과, 전체 항생제 사용량이 27% 감소하였다 [124]. 일 평균 재원 환자 수 100명 미만의 미국 지역사회 병원에서 해당 지역의 항생제 내성을 고려한 경험적 항생제 처방 가이드라인을 도입하는 동시에, 주요 항생제에 대한 전향적 감사와 의무기록 검토 후 적절한 항생제를 권고하는 활동을 시행한 결과, 전반적인 항생제 사용량이 약 10% 줄어들었고, 연간 약 \$280,000의 비용 절감 효과가 나타났다 [125]. 캐나다 소재 465병상 규모의 수련병원에서 수행한 연구에 따르면, 신경계 외상 중환자실에 입원하여 항생제를 처방 받은 환자들에 대해 의사와 감염 분야 수련을 받은 임상 약사가 매일 (월-금) 환자를 리뷰하고 적정 항생제를 권고하는 활동을 시행한 결과, 항생제 사용량이 약 28% 감소하였다 [126].

이러한 전향적 감사와 피드백 활동은 특정 항생제를 처방 받고 있는 환자들에 국한하여 시행 할 수 있는데, 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과는 중재 대상인 항생제에서 두드러지게 나타나는 경향을 보였다 [120, 127, 128]. 국내 일개 대학 병원에서는 vancomycin 사용 96시간 이 지난 시점의 환자 중  $\beta$ -lactam에 저항성을 보이는 그람양성균이 동정되지 않았을 경우 감염 전문의가 처방의에게 직접 연락하여 항생제를 중단하도록 요청하는 활동을 수행한 결과, vancomycin 사용량을 약 15% 감소시킬 수 있었다 [129]. 하지만 대부분의 경우에서 이러한 효과는 중재 대상에 포함되지 않는 항생제의 사용량과 비용 감소까지는 이어지지 않았다 [130],

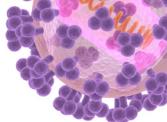


131]. 특정 항생제를 처방 받고 있는 환자를 설정하는 방법 이외에도 기관 상황에 맞게 다양한 방법으로 전향적 감사와 피드백 활동의 대상 환자군을 설정할 수 있으며, 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과가 공통적으로 관찰되었다. 싱가포르 소재 병원에서는 ASP 팀 소속 의료진이 환자의 경험적 항생제를 24시간 이내에 검토하여 항생제 사용 적응증이 되지 않는 경우 중단을 권고하였으며, 권고를 받아들였을 때 환자당 약 SGD 10,817 정도의 비용을 절감할 수 있었다 [121]. 국내 병원에서는 항협기균 항생제를 중복하여 사용 중인 환자를 임상 약사가 검토하여 불필요한 항협기균 항생제를 중단하게 하는 프로그램을 진행한 결과, metronidazole과 clindamycin의 처방량이 약 50% 감소하는 효과를 관찰할 수 있었다 [132]. Fluoroquinolone 주사제를 투여받는 입원 환자 중 특정 조건에 부합하는 환자에서 경구제로 전환을 권고하는 프로그램을 진행한 국내 연구에서는, 권고를 받아들인 환자군의 fluoroquinolone 약제 비용이 그렇지 않은 환자군에 비해 약 35% 낮았다는 것을 보고하였다 [53].

또 다른 대표적인 항생제 처방 중재 활동인 항생제 제한과 사전 승인은 특히 항생제 스튜어드십 활동을 위한 인력이 부족한 국내 의료현장에서 항생제 스튜어드십 활동의 핵심 전략으로 시행되어왔다 [7, 8]. 국내 소재 약 860 병상 규모의 대학병원에 입원한 성인 환자를 대상으로 특정 항생제 처방 제한 프로그램을 도입하였을 때, 도입 전에 비해 제한 대상에 포함되는 항생제인 carbapenem과 glycopeptide 사용량이 감소하였으며, 이는 특히 중환자실 환자에서 두드러지게 나타났다 [133]. 이 같은 현상은 대학 병원뿐만 아니라 상대적으로 규모가 작고 자원이 부족한 중형 병원에서도 관찰되었는데, 국내 소재의 약 400병상 규모의 병원에서 특정 항생제 처방 제한 프로그램을 도입한 이후 제한 대상인 carbapenem과 glycopeptide 사용량이 프로그램 도입 즉시 감소하는 효과가 나타났다 [134]. 국내뿐 아니라 해외에서도 항생제 제한과 사전 승인 프로그램에 따른 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과를 보고하였다. 사우디아라비아 소재 3차 병원 네 곳에서 수행한 연구에 따르면 프로그램 시행 직후 항생제 비용이 약 28% 감소하였으며 [123], 미국 소재의 대형 병원에서 fluoroquinolone 항생제 제한과 사전 승인 프로그램을 도입한 결과, 해당 항생제의 사용량이 173 DOT/1,000 patient-days에서 <60 DOT/1,000 patient-days로 감소한 것으로 나타났다 [135].

항생제 관리를 담당하는 인력에 의한 중재 활동이 아닌, 처방의 스스로가 적절한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동을 수행하였을 때에도 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과를 확인할 수 있었다. 네덜란드에서 수행한 연구에 따르면 총 9개 병원에 항생제 체크리스트를 도입하고 처방의들에게 항생제 처방 시 이를 확인하게 한 결과, 항생제 적정성과 입원 기간을 단축시킬 뿐 아니라 매 환자 당 약 12유로의 비용 절감 효과를 가져왔고 [118], 캐나다 소재의 대학병원에서 수행한 연구에 따르면 antibiotic time-out 정책을 도입하여 주 2 회 환자를 담당하는 전공의들에게 항생제 처방을 재평가하게 한 결과, 병동 전체 항생제 비용을 약 46% 절감하는 효과가 있었다 [136]. 국내의 한 대형 병원에서는 적절한 항생제 처방을 유도하는 항생제 전용 처방 시스템을 환자 처방 전산 프로그램에 도입한 결과, 특히 3세대 cephalosporin과 aminoglycoside 사용량이 감소된 것을 확인할 수 있었다 [137]. 그 외에도, 적절한 항생제 사용에 대한 가이드라인을 제작, 배포하고, 적절한 항생제 처방에 대한 교육을 집중적으로 수행하는 활동을 통해서도 항생제 사용량 감소 효과를 관찰할 수 있었다 [138].

최근 도입된 비교적 새로운 방법의 항생제 중재 활동을 수행할 경우에도 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과가 관찰되었다. 미국의 지역사회 병원을 대상으로 한 연구에 따르면, 임상



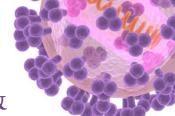
약사들이 항생제를 투여받고 있는 입원 환자들에 대한 리뷰를 주 2-3회 수행하고, 이를 원격 시스템을 이용하여 감염전문의가 검토 후 권고안을 전달하였을 때, 중재 대상인 광범위 항생제의 사용량이 약 24% 감소하였고, 연간 항생제 비용은 약 \$143,000이 절감되었다 [139]. 미국 소재의 한 대형 어린이 병원에서는 1인의 감염전문의와 1인의 임상 약사가 3-4시간 동안 특정 부서의 모든 항생제 처방을 리뷰하고 권고안을 전달하는 한편, 주 3회 진료팀에 속한 의료진과 함께 환자 회진을 수행하는 악수 스튜어드십을 수행한 결과 평균 월별 항생제 사용량이 약 27% 감소하였고, 항생제를 처방 받은 환아의 비율은 약 13% 감소하였다 [140].

#### 핵심질문 5: 항생제 스튜어드십 적용은 환자의 임상적 예후에 어떤 영향을 끼치는가?

1. ASP는 환자의 임상적 예후를 호전시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. ASP는 환자의 임상적 예후를 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량과 비용을 감소 시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백 활동 등의 ASP 도입이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
4. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 치료적 약물농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환 등 다양한 프로그램의 도입이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).

ASP의 주요 목표는 항생제의 적합한 사용을 촉진하여 항생제 내성균주의 획득이나 약물 부작용 등 의도하지 않은 결과를 최소화하여 결과적으로 환자의 임상 경과를 호전시키는 것이다 [1, 141]. 과거 여러 연구에서 항생제의 부적합한 사용, 특히 광범위 항생제의 오남용은 항생제 내성의 증가와 함께 임상적 결과에 부정적인 영향을 미치는 것으로 보고하였다 [142-144]. 특히 치료 초기에 부적합한 항생제를 사용하는 것은 중증감염증 환자의 예후를 악화시키는 중요한 인자로 알려져 있다 [145]. 부적합한 항생제의 초기 사용으로 인해 원내 감염의 발생 가능성이 더 높아지며, 재원 일수와 사망률에 영향을 미칠 수 있다 [146].

ASP의 적용으로 적합한 항생제를 사용하려는 다양한 시도를 하면서 항생제 내성의 감소와 함께 임상적 결과를 향상시켰다는 보고들이 있다 [27, 107, 147, 148]. 특히 패혈증과 같은 중증 감염 환자군에서 항생제 스튜어드십의 일환으로 감염내과 의사의 자문을 받을 경우 초기 항생제 선택의 적합성과 이후 단계적 축소치료 (de-escalation) 수행의 비율이 높아진다 [149, 150]. 일본의 972명상 규모 병원에서 균혈증 환자와 7일 이상 항생제를 투여한 환자를 대상으로 감염내과 의사와 약사로 구성된 항생제 스튜어드십 팀에서 매주 정기적으로 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하는 프로그램을 도입한 후 전체 균혈증 환자의 병원 내 사망률이 유의하게 감소하였으며, 특히 항생제내성 그람음성균 균혈증 환자에서 30일 및 병원 내 사망률이 감소하였다. 또한 그람음성균에 대한 광범위 항생제 투여 기간도 감소하였다 [151]. 싱가포르의 860명상 규모 병원에서 carbapenem 계열 항생제를 투여하는 환자를 대상으로 부적합한 항생제 처방 제한과 광범위 항생제의 단계적 축소치료 (de-escalation)을 시행하는 프로그램을 도입한 후, 처방조정 권고에 순응한 환자군에서 권고에 불응한 환자군에 비해 carbapenem 계열 항생제의 사용량 감소와 함께 30일 사망률의 유의한 감소를 확인할 수 있었으나, 재원기간과 30일 이내 재입원율에는 유의한 변화가 없었다 [152].

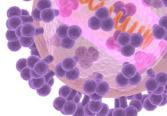


ASP에는 항생제 사용을 사전에 승인 심사하거나 전향적으로 사용을 감사하여 피드백을 주는 방법, 제한 항생제를 지정하여 사용을 제한하는 방법, 항생제 처방지침 개발, 항생제 처방 지원 프로그램 등 다양한 방법이 있다 [1, 15]. 이중 전향적으로 항생제 사용을 감사하는 과정에서 항생제 처방 관련 권고 외에도 원인 질환에 대한 검토를 통해 진단 및 치료를 위한 임상적 피드백을 제공하게 된다. 특히 감염전문가의 자문 과정에서 정확한 진단과 원인 균주를 찾는 과정이 강화되면서 임상적 결과의 향상에 도움을 주게 된다 [153-155]. 이전의 연구에 의하면 광범위 항생제의 처방 제한과 함께 치료적 약물농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환을 포함하는 ASP를 적용한 후에 환자 사망률이 감소하는 현상을 보였다 [156, 157]. 싱가포르의 1,500병상 규모의 병원에서 다학제 팀이 운영하는 항생제 관리 프로그램을 시행하면서 항생제 관련 조치 외에 스튜어드십 활동 중 행해지는 다양한 임상적 권고가 환자의 예후에 미치는 영향을 분석한 결과, 임상적 권고가 수용된 환자군의 30일 사망률이 권고를 수용하지 않은 환자군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 이는 프로그램을 적용하는 과정에서 단순히 항생제 사용을 제한하는 것 외에 환자의 상황에 적합한 항생제 처방을 유도하려는 노력으로 인한 현상일 수 있다 [158].

ASP 적용 후 수년에 걸친 장기적인 효과에 대해서도 평가가 필요하나, 이에 대한 잘 기획된 연구는 드물다. 호주의 3차 병원 성인 중환자실에서 2005년 11월부터 2015년 10월까지 중환자실 항생제 처방 지침 개발, 지정된 중환자실 처방 세트의 활용, 항생제 처방가능 목록 제한, 다학제 팀의 중환자실 정기 회진, 항생제 단계적 축소치료, gentamicin과 vancomycin의 처방 모니터링이 포함된 ASP를 시행하였고 이에 따른 임상적 예후 지표의 변화를 분석하였다. 연구기간 중 중증도를 보정한 중환자실 사망률은 12.9%에서 10.4%로 감소하였고, 균혈증 환자군의 30일 사망률은 37.9%에서 26.3%로 감소하였으나 통계적 유의성을 확인할 수는 없었다 [159].

ASP의 적용 전후 비교에서 항생제 내성이나 사용량에는 변화가 있었으나, 대상 환자들의 모든 원인 사망률이나 감염 관련 사망률에는 유의한 영향이 없었다는 보고도 있다. 특정 광범위 항생제 사용 제한의 효과에 대한 상당수의 연구에서 대상 항생제의 사용량이나 약제 비용 절감에는 효과가 있었으나 사망률의 유의한 감소를 확인하지 못하였다 [27, 100, 157, 160]. 최근 아시아 지역에서 행해진 ASP의 효과에 대한 체계적 고찰 및 메타분석 연구에서는 ASP 적용 후 항생제 사용량이 감소하였으나 입원 환자의 사망률에는 유의한 변화가 없었다 [156, 161]. 일부 연구에서 ASP 적용 후 재원기간이나 재입원율이 감소하거나 증가하였다는 보고가 있긴 하나 대부분 통계적 유의성을 확인할 수 없었다 [29, 50, 152, 160, 162, 163]. 이러한 결과는 ASP의 적용이 최소한 사망, 재원일수, 재입원율과 같은 임상적 예후 지표를 현저히 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량 감소 및 약제 비용을 감소하는 목표를 달성할 수 있음을 의미한다. 또한 ASP의 적용으로 인해 불충분한 항생제 치료를 유발하고 그로 인해 사망률과 같은 임상적 결과가 악화될 것이라는 우려를 줄여준다.

ASP의 효과를 평가하는 여러 연구에서 환자의 임상적 예후에 대한 영향을 평가하기 위해 사망률, 재원기간, 재입원율 등을 분석하고 있으나 많은 제한점이 있다. 특히 사망률이나 재원기간과 같은 지표는 대상 환자군의 동반 질환, 중증도와 같이 항생제 사용 외의 여러 인자에 영향을 받을 수 있다. 또한 짧은 연구기간과 의료기관에서 이미 시행하고 있던 감염관리지침이나 항생제 처방 관련 방침은 새로운 프로그램의 직접적인 효과를 평가하기 어렵게 하는 요



소이다. 연구기간 동안 대상 환자군의 특성이 달라지거나 관련 의료진 간의 의사소통 문제, 감염관리 활동의 변화와 같은 변수도 프로그램의 효과에 영향을 줄 수 있어 향후 ASP의 임상적 효과에 대한 연구의 계획과 결과 해석에는 주의가 필요하다 [5].

**핵심질문 6: 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 사용으로 인한 이상반응 (독성, 알레르기)을 감소시키는가?**

1. ASP는 치료적 약물 농도 모니터링을 통해 항생제 사용으로 인한 이상반응을 감소시킨다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. ASP는 항생제 사용으로 인한 알레르기를 감소시킬 수 있다 (근거수준 낮음, 권고강도 약함).

적절한 항생제 사용은 환자 안전을 위한 가장 중요한 부분중의 하나이며, ASP의 부가적 전략 중 항생제 용량과 투여기간의 최적화는 환자 치료 효과를 극대화하고 이상반응을 최소화할 수 있는 중요한 전략이다 [4]. 최적화된 용량의 항생제 사용을 위해서는 환자의 약동학 (pharmacokinetics, PK) 변화와, 투약하는 약제의 약력학 (pharmacodynamics, PD)을 이해해야 한다 [164, 165]. 이를 바탕으로 최적의  $\beta$ -lactam 계열 항생제 투여 용량을 결정하는 방법은 진료 지침을 기반으로 하는 용량, 항생제의 치료적 약물 농도 모니터링 (therapeutic drug monitoring, TDM), 용량 최적화 소프트웨어의 이용, 그리고 기존의 표준 용량과 비교하여 임상결과를 개선시킨 치료 약제 농도 투여 등이 있다 [55]. 실제, penicillin, imipenem 등을 신기능 저하자에서 감량하지 않고 투여하여 과량의 혈중농도에 이르면 신경 근육의 과흥분성, 경련, 혼수가 나타날 수 있으며, aminoglycoside 계열 약제나 vancomycin은 신독성이 강해 용량 조절과 TDM이 필요하다 [166]. Erythromycin, azithromycin, clindamycin 등은 주로 간에서 대사되므로 간기능 장애가 있는 환자에게 투여할 때에는 주의를 요한다 [166]. 세균 내성을 감소시키기 위한 목적으로 투여한 항생제를 주기적으로 순환하는 방법 (antimicrobial cycling) 연구에서 이 중재 결과로 항생제 관련 이상반응이 증가하지 않음을 증명한 연구가 있다 [167]. 신독성의 경우, 호주에서 시행한 조사에 따르면 크레아티닌이 120  $\mu\text{mol/L}$  이상일 때 투여된 항생제의 14%는 부적절한 용량으로 처방되었으며, 부적절한 처방의 교차비 (odds ratio)는 3.4였다고 보고하고 있다 [168]. 프랑스의 960 병상 규모의 대학병원에서, 감염 전문가로 구성된 팀이 ASP 지침서를 개발해 교육과 평가, 피드백을 통해 항생제 관련 이상반응을 중재한 결과, 신독성을 한 해 73%까지 감소시킨 연구도 있다 [169]. 국내에서 항생제 관련 이상반응 발현률을 살펴보기 위해 5곳의 상급종합병원을 대상으로 시행된 다기관 연구에 따르면, 약사가 포함된 다학제 ASP를 적용하는 병원이 그렇지 않은 병원보다 항생제 관련 이상반응 발현률이 낮았고(8.9% vs. 14.7%,  $P<0.001$ ), 약사가 포함된 다학제팀 ASP를 운영하는 것이 항생제 관련 이상반응 발현률을 38% 감소시키는 것으로 분석되었다 (교차비 0.62) [170].

Aminoglycoside 항생제의 경우, 표준 투여량에 비해 개인별 맞춤 치료적 약물농도 모니터링과 이를 근거로 용량을 조절하는 경우 치료 범위 내에 적절한 농도를 얻을 수 있고 비용이 절감되며 [56, 171], 신독성 및 입원기간과 사망률 감소를 보이기도 한다 [56, 172]. 또한 1일 1회 투여하는 방법과 같은 PK/PD에 기반한 용량 투여도 신독성을 감소시키는데 효과적이며, 일부 연구에서는 임상 결과도 개선시키는 것으로 나타났다 [173, 174]. 대표적인 이상반응으로

신독성을 가지고 있는 vancomycin의 경우에도, 메타분석에서 투여 방법을 달리 하거나 [175], TDM을 통해 혈중농도를 측정하면서 투여한 경우 [57] 신독성이 감소하는 소견을 보였다.

ASP로 인해 적절한 항생제 처방은 비용 효과 면에서 평가도 되지만, CDI를 포함한 항생제 이상반응 빈도의 감소로 인한 환자 안전 증진을 위해서도 중요한 역할을 한다. 주로 CDI를 일으키는 고위험 항생제로 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone, clindamycin을 포함하는 광범위 항생제가 있다 [176]. 여러 연구에서, clindamycin [177-180] 또는 광범위 항생제, 특히 cephalosporin과 [178-183] fluoroquinolone 사용에서 [178-182, 184] ASP 적용이 CDI를 감소시켰음을 보여주고 있어, ASP를 통해 이러한 항생제의 선택을 제한하는 것은 항생제 투여 이상반응의 하나인 CDI를 예방하는 효과적인 방법이라고 할 수 있겠다.

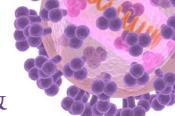
항생제는 여러 질병에서 많이 사용되는 약물 중 하나로, 특히 입원환자 치료 시 발생하는 약물 알레르기 반응의 가장 흔한 원인 약물이기도 하다 [185]. 그 중에서도 penicillin 과민반응은 입원하는 환자들에게서 확인되는 가장 일반적인 약물 알레르기로, 입원 환자의 10-15%, 항생제 치료가 필요한 환자의 15-24%에서 보고된다 [185, 186]. 알레르기가 없는 환자에 비해 penicillin 알레르기가 있는 것으로 알려진 환자는 더 많은 대체 항생제에 노출되며, CDI, methicillin 내성 *S. aureus*, vancomycin 내성 enterococcus (vancomycin-resistant enterococcus, VRE) 감염 유병률이 증가했으며 입원기간도 더 길었다 [185]. Penicillin 제제로 적절히 피부 반응 검사를 진행했을 경우 음성 예측도 (negative predictive value)는 97-99% 였고, 양성 예측도 (positive predictive value)는 50% 였다 [187]. 여러 연구들에서 penicillin 알레르기가 있을 것으로 추정되는 환자라 하더라도, 적절한 알레르기 병력 평가와 penicillin 피부 반응 검사 결과가 음성이면 penicillin과 다른  $\beta$ -lactam 계열 항생제를 안전하게 투여할 수 있다고 보고한다 [186, 188]. 항생제 알레르기가 없는 환자에 비해, penicillin 및  $\beta$ -lactam 항생제에 대한 알레르기가 있다고 알고 있는 환자의 상당수가 과거 정확한 평가 없이 진단되어 실제 해당 약물에 대한 알레르기를 가지고 있지 않는 경우가 있기 때문이다 [189]. Rimawi 등은 penicillin 알레르기 병력을 가지고 있지만, penicillin 피부 반응 검사에서 음성이 나온 146명의 환자에게  $\beta$ -lactam 항생제를 투여했을 때, 한 명을 제외한 145명에서는 항생제 이상반응이 없어, 99% 이상의 음성 예측도를 확인하였다 [190].

정형화된 (structured) 약물 알레르기 평가를 이용하는 것은 항생제 선택, 대체 항생제 사용의 감소, 입원 기간의 단축과 의료비용의 절감, 임상 지침 준수 향상으로 증명되는 개선된 ASP와 연관이 있다 [186, 188]. Park 등은 훈련된 약사와 알레르기 전문의 간 협업이 penicillin 알레르기 병력이 있는 환자의  $\beta$ -lactam 처방 증가와 관련이 있다고 보고했다 [191].

따라서, penicillin 및  $\beta$ -lactam 계 항생제에 알레르기가 있다고 알고 있는 환자에서는, 효과적이고 성공적으로 첫 항생제를 사용하기 위해 ASP를 잘 활용하여 penicillin 피부 반응검사 등 항생제 알레르기에 관한 평가를 강화할 것을 권고하고 있다 [1].

#### 핵심질문 7: 항생제 스튜어드십의 적용은 *C. difficile* 감염 (장염)을 감소시키는가?

1. *C. difficile* 감염 (장염)을 감소시키기 위해 ASP의 적용이 필요하다 (근거수준 중등도, 권고 강도 강함).



ASP의 적용 자체는 환자의 치료 및 환자 안전에 도움이 된다 [192, 193]. 여러 연구에서 ASP는 병원에서 기원한 CDI를 감소시키는 것으로 보고하고 있다. *C. difficile*은 항생제 치료 후 사람의 장에서 집락화되는 장내 병원체이다 [194]. 종종 감염인 경우 장 천공, 패혈증, 사망까지 이를 수 있으며 주로 노년층에 영향을 미치고, 이 경우 사망률이 10%에 이르기도 한다 [195].

항생제 노출력이 항상 CDI에 선행하며 [192] 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone, clindamycin을 포함하는 광범위 항생제가 주로 연관되어 있다 [176]. ASP를 통해, 이러한 고위험 항생제에 대한 노출을 제한하는 것이 CDI를 예방하는 효과적인 방법이며, 여러 연구에서 CDI 유발 고위험 약제인 clindamycin [177-180] 및 광범위 항생제, 특히 cephalosporin과 [178-183] fluoroquinolone 사용에서 [178-182, 184] ASP를 적용함으로써 CDI를 감소시켰음을 보여주고 있다. Climo 등의 연구에서는 clindamycin 제한이 clindamycin 투여 감소, CDI의 감소와 통계적으로 의미가 있었으며 ( $P<0.001$ ), clindamycin 감수성 향상과도 관계가 있었다 ( $P<0.001$ ). 그리고, CDI 감소로 인해 전체 의료 비용 절감에도 기여할 수 있다는 것을 보고한 첫 연구였다 [177]. CDI의 일시적 유행이 있거나 [178, 184] 또는 토착화된 감염이 있는 [17, 182] 상황에서도, ASP의 유지가 원내 CDI의 급격한 또는 순차적인 감소 감소와 통계적으로 의미성이 있었다 [17, 177-180, 182-184]. 그리고 이런 경향이 7년간 유지되는 경우도 있었다 [17].

다른 연구에서도 항생제를 제한하는 전략이 기존의 감염관리 방법에 추가되었을 때 CDI를 더욱 낮출 수 있음을 보여주고 있다 [177, 178]. Valiguette 등의 보고를 보면, 기본적인 감염관리 방법을 단순히 강화하는 것만으로는 CDI를 줄일 수 없었다 [178]. 그러나, 국소 치료 지침 이용, 전향적 감사와 피드백 (prospective audit with feedback), 항생제 투여 기간의 단축을 이용한, 2, 3세대 cephalosporin, clindamycin, macrolide, fluoroquinolone 항생제 사용을 줄이는 중재 방법을 통해 CDI를 줄일 수 있었다 ( $P<0.007$ ).

한편, CDI를 유발시키는 고위험 항생제를 제한하는 ASP 뿐만 아니라, 응급실에서 비 제한적인 ASP로 CDI 감소를 확인한 연구도 있었다 [196]. 응급실은 환자의 과밀화와 빠른 회전률 [197], 의료진의 빈번한 변동으로 인해 환자 진료의 연속성이 부족하고, 의미 있는 미생물학적인 정보를 기다리지 못한 채 빠른 의사결정을 내려야 하는 경우가 많아, 부적절한 항생제 처방을 줄일 수 있는 ASP를 적용하기 어려운 환경이다 [198, 199]. 그러나 응급실은 지역사회와 병원 사이에 위치하기 때문에, 응급실에서의 항생제 선택이 퇴원한 환자와 입원한 환자 모두의 항생제 사용에 영향을 미칠 수 있으므로 [198] 응급실에서도 적절한 ASP를 시행하는 것이 중요하다. Savoldi 등은 중재 시작 전 1년간 역학과 임상적 정보를 수집하였고, 이를 바탕으로 응급실에서 사용할 적절한 경험적 항생제 치료 지침을 개발, 보급한 뒤 매주 교육, 전향적 감사와 피드백, 적극적인 감염병 협진과, 무작위 감사 및 정기적인 피드백을 3년간 시행하였다. 그 결과, 전 병동의 항생제 사용과 의료 비용의 감소가 있었고, CDI 발생률이 의미 있게 감소한 것을 확인하였다 [196].

여러 체계적 문헌고찰과 메타 분석에서도 입원환자 CDI에 대한 ASP의 효과에 대해 정리하고 있다 [6, 11, 200]. 16개의 연구를 포함한 분석에서 CDI의 예방과 관리를 위한 항생제 중재의 효과를 강조하고, ASP 중재 전략의 개요를 설명하고 있다 [11]. 저자들은 ASP 시행으로 CDI 발생률의 52% 감소를 보였으며, CDI로 인한 사망률이 높으면서 취약한 노년층에서 ASP가 특히 효과적이었음을 보고하였다. Davey 등은 20개의 단절적 시계열 (interrupted time-series) 연구

들을 분석하였고, 결과적으로 ASP가 CDI 위험을 49% 감소시킨다고 보고하였으며 [200], 또한, 32개의 연구를 포함한 분석에서도 ASP 시행으로 CDI 발생률이 32% 감소하였음을 보고하였다 [6].

한편, CDI는 재원 기간이 길수록 장내 집락의 빈도가 증가하고 이로 인한 병원 내 전파 가능성이 높아진다. 따라서, CDI의 감소를 위해서는 항생제 관리와 함께 환자들의 재원 기간 단축 및 표준 주의 등을 포함한 감염 관리가 함께 시행되어야 한다 [201].

#### 핵심질문 8: 항생제 스튜어드십의 적용은 항생제 내성을 감소시키는가?

1. ASP는 항생제 내성을 감소시킨다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 항생제 내성의 감소를 위해 항생제 처방 제한과 함께 전향적 감사와 피드백 활동의 도입이 필요하다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 항생제 내성의 감소를 위해 ASP와 감염관리 활동을 함께 시행하는 것이 필요하다 (근거수준 중등도, 권고강도 강함).
4. ASP의 항생제 내성 감소 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다 (근거수준 낮음, 권고강도 강함).

다수의 연구에서 항생제 사용량의 증가는 다약제내성균의 집락 또는 감염의 중요한 위험 인자라고 보고하고 있다 [202-204]. ASP는 항생제가 반드시 필요한 환자에게 최적 항균범위의 항생제를 적합한 용량으로 적정 기간 동안 투여함으로써 불필요한 항생제의 사용량을 최소 한으로 줄이기 위한 활동이다 [1]. 의료기관 내 다약제내성균의 발생과 전파 차단을 위한 전략에 ASP를 통한 항생제 처방의 조직적 관리를 포함시키는 것이 필요하다.

광범위 항생제의 처방 제한을 중심으로 하는 ASP는 임상 현장에서 흔히 시행하고 있으며 의료기관의 역량에 따라 전향적 감사와 피드백, 의료진과 환자에 대한 교육, 항생제 처방 지침 제정, 항생제 처방 지원 프로그램 등의 다양한 방법을 함께 사용하고 있다 [1]. 특히 ASP의 일환으로 의료기관 내 항생제 사용 현황에 대한 분석과 항생제 감수성 자료를 작성하여 의료진에게 제공할 때 의료관련감염 예방 및 항생제 내성 감소에 상승 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. ASP의 효율적인 적용을 통해 항생제 내성 감소를 유도하기 위해서는 감염 전문가, 감염관리팀, 약제팀, 관련 임상과와 진단검사의학 검사실 등 여러 분야의 다학제적 협력이 필수적이다 [205].

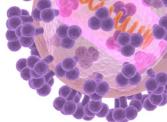
최근 발표된 여러 연구에서 ASP는 항생제의 사용량과 선택 압력(selection pressure)을 감소시키는 효과가 있으며, 특히 항생제 처방에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하거나 감염관리 활동을 함께 시행하는 경우 개별 의료기관에서 유의한 항생제 내성을 감소를 유도할 수 있음을 보여주고 있다. 스페인의 1,000병상 규모 3차 병원에서 시행한 연구에서 항생제 처방지침 개발과 적용, 항생제 사용의 전향적 감사, 감염 전문가의 협진, 항생제 처방에 대한 의료진 피드백, 항생제 처방 행태의 향상과 경제적 인센티브의 연계를 포함하는 프로그램을 시행하였다. 프로그램 시행 1년 후 항생제의 부적합 처방은 53%에서 25.4%로 감소하였고, 기관 내 전

체 항생제 사용이 감소하였다. 이런 경향은 프로그램 적용 후 5년 동안 지속되었으며, 다약제내성 그람음성균과 *Candida*의 원내 감염 발생률이 유의하게 감소하였다 [206, 207]. 국내 800병상 규모의 대학병원에서 수행한 연구에 의하면 감염 전문가가 주도하는 carbapenem, glycopeptide 계열을 포함한 광범위 항생제의 처방 제한 프로그램과 항협기균 항생제의 중복 처방 모니터링을 시행한 결과, 제한대상 항생제 사용량의 유의한 감소 외에도 3세대 cephalosporin,  $\beta$ -lactam / $\beta$ -lactamase inhibitors, fluoroquinolone의 사용량이 감소하였다. 그와 함께 중환자실에서 *S. aureus*의 ciprofloxacin, oxacillin 내성을과 *P. aeruginosa*의 carbapenem 내성을 감소하는 경향을 보였다 [133]. 미국 소재 병원의 한 혈액종양 병동에서는 호중구 감소성 발열 환자에 대한 초기 경험적 항생제 지정과 정기적 순환(cycling), VRE 감염의 임상예측 점수 (clinical prediction rule)에 따른 경험적 항 VRE 항생제 사용을 포함한 프로그램을 시행한 후 carbapenem과 daptomycin의 사용량이 감소하였고, 대상 환자군의 VRE 집락과 감염이 통계적으로 유의하게 감소하였음을 보고하였다 [208].

최근의 여러 메타분석 연구에 의하면 ASP를 적용한 후 다약제내성 그람음성균, methicillin 내성을 *S. aureus* (MRSA), *C. difficile*의 감염과 집락 발생이 감소하였으며, 특히 손위생 중재 등의 감염관리 활동을 함께 도입한 경우에 보다 효과적이었다 [6, 11, 100, 157]. 중환자실의 다약제내성균 예방관리에 대한 메타분석에서도 ASP와 함께 환경 소독이나 선택적 집락제거(selective decolonization)와 같은 감염관리 방침을 적용한 후 다약제내성 그람음성균, 특히 ESBL 생성균주의 발생이 현저히 감소하였다 [209].

한편 ASP의 항생제 내성 감소 효과에 대해 회의적인 연구 결과도 있다 [5, 107, 210]. 한 메타분석에서는 ASP를 적용한 후에 항생제 처방지침의 순응도가 증가하고 항생제 사용기간이 1일 이상 감소하는 점을 확인하였으나, 사망률 및 재원기간의 감소나 항생제 내성을의 유의한 감소를 확인할 수 없었다 [27]. 최근의 체계적 문헌 고찰에 의하면 3세대 cephalosporin, vancomycin과 clindamycin의 처방을 제한하는 프로그램을 적용한 후 원내 VRE 발생이 감소하였다는 연구들이 있으나, carbapenem 계열 항생제 처방 시 ertapenem을 우선 선택하게 하는 처방 제한 전략은 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)와 *P. aeruginosa*의 발생률을 유의하게 감소시키지는 못하였다 [211-214]. 특히 carbapenem 계열 항생제의 처방 제한 이후 CRAB 발생률의 유의한 변화를 확인한 연구는 비교적 드물어 특정 항생제의 처방 제한 프로그램만으로는 주요 내성균 주인 다약제내성 그람음성균의 발생을 억제하기 어려움을 시사한다 [54, 215, 216].

ASP를 의료기관에 적용한 후 항생제 내성에 미치는 효과를 입증하는 연구에는 다양한 제한점이 있다. 연구기간 중 의료기관의 항생제 내성률에 영향을 주는 여러 요인들, 특히 감염관리 정책의 변화, 만성 또는 중증 기저질환자의 증가, 외부에서 유입되는 항생제 내성균주를 통제하는 것이 현실적으로 어렵다는 점이 ASP의 효과 평가에 영향을 줄 수 있다. 항생제 처방제한을 중심으로 하는 프로그램을 시행한 후 일부 항생제 내성균주의 감소를 관찰한 연구들이 있긴 하나, 대부분 항생제 사용량이나 비용 측면의 효과 분석을 주 목표로 하여 연구를 시행하였고, 항생제 내성에 대한 영향 분석을 1차 목표로 계획한 연구는 드문 편이다. 항생제 내성 감소 효과의 근거가 되는 연구들도 단순 관찰을 바탕으로 한 기술 연구가 대부분이며, 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)나 유사실험 연구(quasi-experimental study)와 같이 프로그램의 효과를 평가하기에 적합한 방식으로 계획한 연구는 매우 부족하다 [210].



또한 특정 계열 항생제의 처방을 제한하는 프로그램을 적용한 후 그것을 대체하는 다른 항생제의 사용량이 증가하는 등 처방 행태에 다양한 변화가 있을 수 있으나, 이에 따른 항생제 내성의 변화나 부수적 피해(collateral damage)를 평가할 수 있는 장기간의 연구는 부족하여 항생제 스튜어드십과 항생제 내성 간의 관계에 대한 추가 연구가 필요하다.

**핵심질문 9: 작은 규모의 지역사회 의료기관 및 장기요양병원에 적용할 수 있는 항생제 스튜어드십의 방법 (전략, 프로그램)은 무엇인가?**

1. 작은 규모의 지역사회 병원도 ASP가 효과적이므로 도입을 하여야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 장기요양병원에서 ASP 활동을 권장한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 장기요양 병원에서 항생제의 사용은 매우 흔하며, 우선적으로 수행할 중요한 ASP 주제로 무증상 세균뇨의 치료 감소를 통해 *C. difficile* 감염을 줄이는 것을 제안한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
4. 작은 규모의 지역사회 병원 및 장기 요양병원에서는 ASP를 활성화하기 위해 제도의 변화 및 전문가 훈련 지원 등이 필요하다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).

ASP는 의료기관의 규모와 주요 역할에 관계없이 모든 의료 시설에 필요하다. 자원이 적은 지역사회 병원은 규모가 큰 급성기 3차병원의 상황과 다르게 ASP 수행이 업무의 우선 순위에서 밀릴 수 있다. 따라서, ASP 구현을 위한 또 다른 접근이 필요하다. 급성기 병원에서 수행하고 있는 ASP 핵심 요소들을 적용하기 위해 노력하고, 이에 더하여 작은 규모의 의료기관에서 만 적용 가능한 차별화된 ASP 활동을 해야 한다 [1, 217]. ASP 팀리더는 항생제를 처방하는 의료진들의 능동적인 참여를 유도하기 위해서, 의료기관 집행부로부터 적극적인 지원을 이끌어내야 한다 [217]. 또한 실행 가능한 ASP 지표를 추적, 관리하고 집행부에 주기적으로 보고하는 것이 필요하다 [217].

작은 규모의 병원에서도 ASP 활동을 통해 *C. difficile* 감염을 줄인 사례를 보고함으로써 ASP의 긍정적인 효과가 확인되었다 [125]. 그러나 이 연구는 전후 비교연구이며 지역사회 소규모 병원 및 장기요양시설에서의 무작위 비교연구는 실제 수행이 어렵기 때문에 근거 수준이 높은 자료는 거의 없다. 미국의 경우 지역사회에 있는 소규모 병원에서 약사가 주도적으로 ASP를 적용하여 긍정적인 효과를 보고하였다 [218]. 그러나 국내 환경에서 약사의 ASP 활동은 규모가 큰 일부 3차병원에서만 가능한 실정으로, 소규모 병원에서 약사의 ASP 활동은 장기적 방향성 및 권장 측면으로 할 수밖에 없다.

장기요양시설에 있는 고령의 환자의 경우 감염의 위험이 높다 [219, 220]. 사람들이 더 오래 살수록 장기요양시설에 대한 수요는 계속 증가한다. 여러 가지 이유로 항생제는 장기요양 시설에서 집중적으로 사용되는데, 이 중 약 50-75%가 부적절하거나 불필요하다고 간주된다 [220-223]. 항생제의 과다 사용은 장기요양시설 거주자에게 직접적인 악영향을 미칠 수 있으며 내성 세균의 발생과 확산을 촉진한다 [220, 221].

장기요양시설의 항생제 사용은 생애 말기 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고, 임종 과정을 연장하며, 거주자에게 도움이 되지 않는 불필요한 비용을 초래할 수 있다 [224].

유럽 국가들을 대상으로 한 연구에서 장기요양시설의 항생제 사용량 중 약 40%가 예방적 사용임이 보고된 바 있다 [220]. 요로감염이 이 중 70-75%, 호흡기감염이 12-18%, 피부 및 상처 감염 4%, 기타 감염증이 4%를 차지하고 있었다 [220].

장기요양시설은 항생제 선택 압력을 최소화하는 동시에 장기요양시설 거주자가 받는 치료의 질을 향상시키기 위한 ASP 프로그램에 참여할 수 있어야 한다 [221].

무증상 세균뇨는 장기요양시설 거주자에게 흔하며 항생제가 자주 처방된다 [225]. 항생제로 무증상 세균뇨를 치료하는데 임상적 이점이 없다는 증거가 뚜렷함에도 불구하고 관행적으로 항생제가 처방되는 경우가 많기 때문에, 이 영역에 대한 ASP 중재가 가장 우선적으로 필요하며, 이전 연구 결과들이 이미 명확한 효과를 제시하고 있다 [225-228].

지역사회병원 및 장기요양 시설은 일반 급성기 병원에 비하여 재정 및 인력의 제한이 있기 때문에 구현이 가능한 ASP 구조 및 인력 구성요소도 일반 급성기 병원과는 다르며, 이에 대한 연구가 필요하다 [217].

장기요양시설에 ASP를 안정적으로 도입하기 위해서는 제도적 장치가 중요하다. 2017년 미국 펜실베니아에 위치한 장기요양시설들을 대상으로 한 실제적 ASP 적용 실태에 관한 조사 결과에 따르면, 전체 장기요양시설들 중 47%에서 ASP를 수행하고 있었다 [229]. 이는 ASP 시행이 2017년 인증조사기준의 항목으로 추가된 것에 영향을 받아 공식적 ASP를 많은 의료기관이 도입한 것과 연관이 된다 [230]. 그러므로 국내에서도 일반 급성기 병원 내 ASP 도입이 제도적 지원을 바탕으로 안정화된 이후, 또는 동시에 지역사회병원 및 장기요양시설에도 ASP 도입을 위한 제도적 장치가 마련되어야 한다. 최근 국내 조사에 따르면, 지역사회 의료기관에 ASP를 도입하고 활성화하기 위해서는 ASP를 수행할 수 있는 인력 지원과 ASP 활동에 따른 비용을 보상할 수 있는 체계 마련이 시급한 것으로 나타났다 [231].

국내에서 2020년 급성기 의료기관을 대상으로 시행한 전국단위 조사에 따르면, 지역사회 의료기관에서는 ASP를 담당하고 있는 인력이 부재할 뿐 아니라 실질적인 ASP 활동 역시 수행되고 있지 않는 것으로 확인되었다 [231]. 앞선 미국 펜실베니아 연구에서는 장기요양시설의 약 80%에서 약사 주도의 ASP가 이루어지고 있었던 반면, 감염내과 협진에 의한 ASP는 12.7% 정도로 낮았다 [229]. 미국에서는 소규모의 지역병원 또한 약사가 주도하는 ASP가 흔하며 그 긍정적인 효과를 보고하였다 [218, 232]. 국내의 경우 약사의 ASP 참여가 급성기 3차병원에서도 제한적인 상황이며, 지역사회병원 및 장기요양시설에서의 약사 주도 ASP는 전무한 상황이다. 전문가 인력의 부족과 제도적 시스템이 없기 때문에 ASP에 대한 중소병원 협진은 이루어지고 있지 않다. 국내에서는 중소병원감염관리 자문시스템 (Infection Control Consulting Network, ICCON)을 구축하여 중소병원 (150병상 미만의 병원, 요양병원, 의원)을 대상으로 감염관리에 대한 전문가 자문을 촉진하고, 그 영향을 증가시키고 있지만 ASP 활동을 지원하고 있지는 않다.

최근 감염내과 의사가 원격진료를 통해 하기도감염 또는 피부 연조직감염에 사용하는 항생제를 검토하는 ASP 활동을 시행하여 광범위 항생제의 사용량 감소 및 비용 절감을 보고한 바 있다 [139, 233, 234]. 또한 이러한 중재를 통해 *C. difficile* 감염도 감소시킬 수 있다 [234, 235]. 국내에서 원격진료를 바탕으로 한 ASP를 시행하기 위해서는 원격진료의 제도적 정립과, 감염내과전문의 등 ASP를 효과적으로 수행할 수 있는 전문 인력의 절대적 부족 문제가 먼저 해결되어야 한다. 또한, 원격진료의 사회기반구조 및 의료 수가 등의 문제도 함께 정리되어야 한다.

### III. 맺음말

이 가이드라인은 핵심 및 추가 ASP 전략들, ASP의 중요 요소들 및 ASP의 영향에 대해 설명한다. 각 기관은 임상적 필요와 가용 자원을 평가하고 ASP를 개별화해야 한다.

#### 1. 본 임상 진료 지침 제한점 및 향후 추가되어야 할 내용

ASP 지침 개발에 있어 가장 어려운 점은 이 분야의 연구들이 근거 중심적 측면에서 우수한 연구가 매우 적다는 것이다. 또한 이 지침의 권고 근거가 되는 대부분의 임상 연구들은 국외에서 수행된 것으로서 국내 환자와 관련된 충분한 연구 결과가 없는 상황에서 국외의 연구 결과들을 토대로 마련되었으므로, 이를 임상에서 적용할 때 이러한 사항이 충분히 고려되어야 한다. 더욱이 외국의 연구자료도 좋은 근거 수준의 연구 결과를 내기 어려운 영역이었다. ASP 전략의 효과를 평가하기 위해, 주로 중재 전후의 비교 연구 등이 행해졌고 설문 조사 및 상황에 대한 실태 조사(survey) 내용인 점이 아쉽다. 그러나 영역의 특성상 좋은 무작위 맹검 연구는 수행하기 어려울 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고 적절한 국내 지침 개정을 위해서는, 국내 환자 대상의 연구를 통한 국내 자료의 축적이 반드시 필요하다.

그럼에도 불구하고 ASP 없이 항생제 내성 시대를 맞이할 수는 없다. ASP의 실제적 중재를 통한 항생제 내성의 감소 및 여러 좋은 임상 결과와 항생제 이상반응의 감소 등을 임상 현장에서 구현하는 것이 필요하다.

끝으로 본 임상 지침에 대한 의료기관의 순응도 평가를 통해 ASP 지침의 활용도를 가늠할 수 있고 순응 저해 요인을 분석하여 향후 지침 개정에 응용하는 것이 필요하다.

#### 2. 이해 관계의 상충 (conflict of interest)

질병관리청의 정책연구용역사업을 통해 본 지침을 제정하였으나, 질병관리청은 임상진료 지침 내용 개발에 관여하지 않았다. 지침 작업에 참여한 제정위원회는 개발 과정 중 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

#### 3. 지침 개정에 대한 계획

본 지침은 향후 국내외 주요 최근 연구 결과들을 반영하여 국내 실정에 적합한 지침이 되도록 주기적으로 개정할 예정이다.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

### 부록

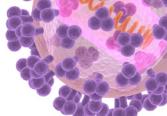
[Click here to view](#)

## REFERENCES

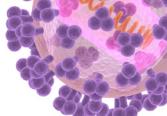
1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Available at: <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v/items>. Accessed 30 August 2021.
3. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:35.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:990-1001.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Kim B, Kim J, Kim SW, Pai H. A survey of antimicrobial stewardship rograms in Korea, 2015. *J Korean Med Sci* 2016;31:1553-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Kim B, Lee MJ, Moon SM, Park SY, Song KH, Lee H, Park JS, Lee MS, Choi SM, Yeom JS, Kim JY, Kim CJ, Chang HH, Kim ES, Kim TH, Kim HB; Korea study group for antimicrobial stewardship (KOSGAP). Current status of antimicrobial stewardship programmes in Korean hospitals: results of a 2018 nationwide survey. *J Hosp Infect* 2020;104:172-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control* 2010;38:38-43.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1748-54.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;33:289-95.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

13. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998;280:1233-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Jang W, Hwang H, Jo HU, Cha YH, Kim B. Effect of discontinuation of an antimicrobial stewardship programme on the antibiotic usage pattern. *Clin Microbiol Infect* 2021; [Epub ahead of print].  
[PUBMED](#)
15. Kim HI, Kim SW, Chang HH, Kim HB. A survey of antimicrobial stewardship programs in Korean hospitals. *Korean J Med* 2014;87:173-81.  
[CROSSREF](#)
16. Winters BD, Thiemann DR, Brotman DJ. Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration. *J Hosp Med* 2010;5:E41-5.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699-706.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* 2012;40:526-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Elligen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:354-61.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE. Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1:179-86.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics* 2011;128:1062-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E91-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:931-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Masiá M, Matoses C, Padilla S, Murcia A, Sánchez V, Romero I, Navarro A, Hernández I, Gutiérrez F. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:597-605.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:401-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Liew YX, Lee W, Tay D, Tang SS, Chua NG, Zhou Y, Kwa AL, Chlebicki MP. Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: is there value in early reviewing within 48 h of antibiotic prescription? *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:168-73.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003543.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, Binkley S, Fishman NO, Lautenbach E, Zaoutis T; Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1092-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1104-10.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

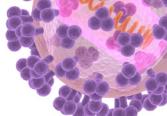
30. Doukas FF, Cheong E, McKew G, Gray T, McLachlan AJ, Gottlieb T. Antimicrobial Stewardship Audit and Feedback rounds: moving beyond the restricted antibiotic list and the impact of electronic systems. *Intern Med J* 2020; [Epub ahead of print].  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003;37:180-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005;11:912-20.  
[PUBMED](#)
33. Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Med J Aust* 1988;149:595-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, Webb DJ, Hooton TM. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis* 2013;57:631-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL study investigators. Community-acquired pneumonia intervention trial assessing levofloxacin. *JAMA* 2000;283:749-55.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Schnoor M, Meyer T, Suttorp N, Raspe H, Welte T, Schäfer T; CAPNETZ Study Group. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Qual Saf Health Care* 2010;19:498-502.  
[PUBMED](#)
38. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, van der Meer JW. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:931-41.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, Juszczak D, Soames J, McDermott L, Sultana K, Wright M, Fox R, Hay AD, Little P, Moore MV, Yardley L, Ashworth M. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ* 2019;364:l236.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Cole KA, Rivard KR, Dumkow LE. Antimicrobial stewardship interventions to combat antibiotic resistance: an update on targeted strategies. *Curr Infect Dis Rep* 2019;21:33.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68:1841-54.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
43. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD007577.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armanidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:1759-67.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Mediwalla KN, Kohn JE, Bookstaver PB, Justo JA, Rac H, Tucker K, Lashkova L, Dash S, Al-Hasan MN. Syndrome-specific versus prospective audit and feedback interventions for reducing use of broad-spectrum antimicrobial agents. *Am J Infect Control* 2019;47:1284-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



46. Patterson PP, Ellingson KD, Backus D, Schmitz E, Matesan M. A syndrome-based approach to antimicrobial stewardship in an Arizona skilled nursing facility-Moving the needle through quality improvement. *Am J Infect Control* 2020;48:1537-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
47. Haas MK, Dalton K, Knepper BC, Stella SA, Cervantes L, Price CS, Burman WJ, Mehler PS, Jenkins TC. Effects of a syndrome-specific antibiotic stewardship intervention for inpatient community-acquired pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw186.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
48. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998;92:1032-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
49. Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:1071.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
50. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, Koch G, Battegay M, Flückiger U, Bassetti S. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:188-99.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
51. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996;110:965-71.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
52. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, Kramer MH, Prins JM, Slee PH, Kaasjager K, Hoepelman AI. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006;333:1193.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
53. Park SM, Kim HS, Jeong YM, Lee JH, Lee E, Lee E, Song KH, Kim HB, Kim ES. Impact of intervention by an antimicrobial stewardship team on conversion from intravenous to oral fluoroquinolones. *Infect Chemother* 2017;49:317.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
54. Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. *PLoS One* 2014;9:e99101.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
55. Williams P, Cotta MO, Roberts JA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams and therapeutic drug monitoring: From theory to practical issues in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:476-87.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
56. Kemme DJ, Daniel CI. Aminoglycoside dosing: a randomized prospective study. *South Med J* 1993;86:46-51.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
57. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, Caballero D, San Miguel JF, Domínguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:332-40.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
58. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018;43:155-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaras A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108-20.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
60. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefevre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23:104.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



61. Coates ARM, Hu Y, Holt J, Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:5-15.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
62. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-35.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
63. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
64. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejó M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
65. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003038.  
[PUBMED](#)
66. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:15290.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
67. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions-a viewpoint of experts. *Intensive Care Med* 2020;46:236-44.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
68. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med* 1988;148:2019-22.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
69. Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszkowski P, Weinstein RA. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin Infect Dis* 2003;37:59-64.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
70. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, Cauda R, Leibovici L; TREAT Study Group. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1238-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
71. Yong MK, Busing KL, Cheng AC, Thrusky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1062-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
72. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. *Pediatrics* 2001;108:E75.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
73. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1409-16.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
74. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-90.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
75. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, Standiford HC, Perencevich EN, Furuno JP, Harris AD. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13:378-84.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



76. Bochicchio GV, Smit PA, Moore R, Bochicchio K, Auwaerter P, Johnson SB, Scalea T, Bartlett JG; POC-IT Group. Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. *J Am Coll Surg* 2006;202:459-67.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
77. Hoff BM, Ford DC, Ince D, Ernst EJ, Livorsi DJ, Heintz BH, Masse V, Brownlee MJ, Ford BA. Implementation of the core elements of antibiotic stewardship in long-term care facilities. *J Pathol Inform* 2018;9:10.  
[PUBMED](#)
78. Binkley S, Fishman NO, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Wordell D, Bilker WB, Lautenbach E. Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:682-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
79. Swami SK, Banerjee R. Comparison of hospital-wide and age and location - stratified antibiograms of *S. aureus*, *E. coli*, and *S. pneumoniae*: age- and location-stratified antibiograms. *Springerplus* 2013;2:63.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
80. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R, Gottschalk J, Ledergerber B, Neuber L, Weber R. Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1451-61.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
81. Bosso JA, Mauldin PD, Steed LL. Consequences of combining cystic fibrosis- and non-cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility results in hospital antibiograms. *Ann Pharmacother* 2006;40:1946-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
82. Anderson DJ, Miller B, Marfatia R, Drew R. Ability of an antibiogram to predict *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to targeted antimicrobials based on hospital day of isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:589-93.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
83. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hofliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:627-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
84. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, Thomas M. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1396-404.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
85. Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, Thilly N, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:251-62.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
86. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
87. Kadmon G, Levy I, Mandelboim M, Nahum E, Stein J, Dovrat S, Schonfeld T. Polymerase-chain-reaction-based diagnosis of viral pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Paediatr* 2013;102:e263-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
88. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, Montravers P, Timsit JF, Armand-Lefevre L. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* 2020;24:366.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
89. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, Collins CD, Nagel JL. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013;57:1237-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
90. Bukowski PM, Jacoby JS, Jameson AP, Dumkow LE. Implementation of rapid diagnostic testing without active stewardship team notification for Gram-positive blood cultures in a community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01334-18.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

91. Avdic E, Wang R, Li DX, Tamma PD, Shulder SE, Carroll KC, Cosgrove SE. Sustained impact of a rapid microarray-based assay with antimicrobial stewardship interventions on optimizing therapy in patients with Gram-positive bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3191-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
92. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, Shah ND, Mandrekar JN, Patel R. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2015;61:1071-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
93. Holtzman C, Whitney D, Barlam T, Miller NS. Assessment of impact of peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization for rapid identification of coagulase-negative staphylococci in the absence of antimicrobial stewardship intervention. *J Clin Microbiol* 2011;49:1581-2.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
94. Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, Heath KA, Hunt J, Leggett JE, Oethinger M. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *J Clin Microbiol* 2012;50:127-33.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
95. Moradi T, Bennett N, Shemanski S, Kennedy K, Schlachter A, Boyd S. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an electronic medical record alert. *Clin Infect Dis* 2020;71:1684-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
96. Roberts C, Buechel K, Tobey K, Evans C, Talley P, Kainer MA. Implementation of the core elements of antibiotic stewardship in long-term care facilities. *Am J Infect Control* 2018;46(Suppl):S18-9.  
[CROSSREF](#)
97. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC patient safety portal. Available at: <https://www.cdc.gov/patientsafety/index.html>. Accessed 30 August 2021.
98. Madaras-Kelly K, Hostler C, Townsend M, Potter EM, Spivak ES, Hall SK, Goetz MB, Nevers M, Ying J, Haaland B, Rovelsky SA, Pontefract B, Fleming-Dutra K, Hicks LA, Samore MH. Impact of implementation of the core elements of outpatient antibiotic stewardship within veterans health administration emergency departments and primary care clinics on antibiotic prescribing and patient outcomes. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1126-34.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
99. Bernard SR, Kuper KM, Lee KB, Stevens MP, Hohmann SF, Nguyen N, Pakyz AL. Association between meeting core elements for inpatient antimicrobial stewardship and antibiotic utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:1050-2.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
100. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4840-52.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
101. Cunha CB. The pharmacoeconomic aspects of antibiotic stewardship programs. *Med Clin North Am* 2018;102:937-46.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
102. Nhan D, Lentz EJM, Steinberg M, Bell CM, Morris AM. Structure of antimicrobial stewardship programs in leading US hospitals: Findings of a nationwide survey. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz104.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
103. Heil EL, Kuti JL, Bearden DT, Gallagher JC. The essential role of pharmacists in antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:753-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
104. Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). AUR vendors. Available at: <https://www.sidp.org/aurvendors>. Accessed 30 August 2021.
105. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index). Accessed 30 August 2021.
106. Ostrowsky B, Banerjee R, Bonomo RA, Cosgrove SE, Davidson L, Doron S, Gilbert DN, Jezek A, Lynch JB 3rd, Septimus EJ, Siddiqui J, Iovine NM; Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious diseases physicians: leading the way in antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2018;66:995-1003.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
107. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S62-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

108. Jang Y, Park SY, Kim B, Lee E, Lee S, Son HJ, Park JW, Yu SN, Kim T, Jeon MH, Choo EJ, Kim TH. Infectious diseases physician workforce in Korea. *J Korean Med Sci* 2020;35:e428.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
109. Parente DM, Morton J. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *Med Clin North Am* 2018;102:929-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
110. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;20:131-4.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
111. Kim H, Kim SY, Lee E, Lee E, Song KH, Kim ES, Kim HB. Implementation and expectation of pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Korea. *J Kor Soc Health-syst Pharm* 2018;35:30-8.
112. Choi JN, Sohn HK, Jeong EJ, Kim YH, Kang EJ. Effects of pharmacist's interventions in a trauma intensive care unit (TICU). *J Kor Soc Health-syst Pharm* 2021;38:65-74.
113. Olans RD, Hausman NB, Olans RN. Nurses and antimicrobial stewardship: Past, present, and future. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:67-82.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
114. Adre C, Jump RLP, Spires SS. Recommendations for improving antimicrobial stewardship in long-term care settings through collaboration. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:129-43.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
115. Palavecino EL, Williamson JC, Ohl CA. Collaborative antimicrobial stewardship: Working with microbiology. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:51-65.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
116. Gentry EM, Kester S, Fischer K, Davidson LE, Passaretti CL. Bugs and drugs: collaboration between infection prevention and antibiotic stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:17-30.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
117. Kuper KM, Hamilton KW. Collaborative antimicrobial stewardship: Working with information technology. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:31-49.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
118. van Daalen FV, Opmeer BC, Prins JM, Geerlings SE, Hulscher MEJL. The economic evaluation of an antibiotic checklist as antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3213-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
119. Suzuki H, Perencevich EN, Alexander B, Beck BF, Goto M, Lund BC, Nair R, Livorsi DJ. Inpatient fluoroquinolone stewardship improves the quantity and quality of fluoroquinolone prescribing at hospital discharge: a retrospective analysis among 122 veterans health administration hospitals. *Clin Infect Dis* 2020;71:1232-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
120. Singh S, Menon VP, Mohamed ZU, Kumar VA, Nampoothiri V, Sudhir S, Moni M, Dipu TS, Dutt A, Edathadathil F, Keerthivasan G, Kaye KS, Patel PK. Implementation and impact of an antimicrobial stewardship program at a tertiary care center in South India. *Open Forum Infect Dis* 2018;6:ofy290.  
[PUBMED](#)
121. Loo LW, Liew YX, Lee W, Lee LW, Chlebicki P, Kwa AL. Discontinuation of antibiotic therapy within 24 hours of treatment initiation for patients with no clinical evidence of bacterial infection: a 5-year safety and outcome study from Singapore general hospital antimicrobial stewardship program. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:606-11.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
122. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Peña-Rodríguez MF, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:161-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
123. Al-Omari A, Al Mutair A, Alhumaid S, Salih S, Alanazi A, Albarsan H, Abourayan M, Al Subaie M. The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: results of a five-years pre-post analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9:95.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
124. Nilholm H, Holmstrand L, Ahl J, Måansson F, Odenholz I, Tham J, Melander E, Resman F. An audit-based, infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship program profoundly reduced antibiotic use without negatively affecting patient outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv042.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

125. Libertin CR, Watson SH, Tillett WL, Peterson JH. Dramatic effects of a new antimicrobial stewardship program in a rural community hospital. *Am J Infect Control* 2017;45:979-82.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
126. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis* 2015;15:480.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
127. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, Hasegawa S, Tokuda Y. Efficacy of a postprescription review of broad-spectrum antimicrobial agents with feedback: A 4-year experience of antimicrobial stewardship at a tertiary care center. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy314.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
128. Akazawa T, Kusama Y, Fukuda H, Hayakawa K, Kutsuna S, Moriyama Y, Ohashi H, Tamura S, Yamamoto K, Hara R, Shigeno A, Ota M, Ishikane M, Tokita S, Terakado H, Ohmagari N. Eight-year experience of antimicrobial stewardship program and the trend of carbapenem use at a tertiary acute-care hospital in Japan-The impact of postprescription review and feedback. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz389.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
129. Choe PG, Koo HL, Yoon D, Bae JY, Lee E, Hwang JH, Song KH, Park WB, Bang JH, Kim ES, Kim HB, Park SW, Oh MD, Kim NJ. Effect of an intervention targeting inappropriate continued empirical parenteral vancomycin use: a quasi-experimental study in a region of high MRSA prevalence. *BMC Infect Dis* 2018;18:178.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
130. Palmay L, Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Walker S, Einarsen T, Simor A, Rachlis A, Mubareka S, Daneman N. Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: a stepped-wedge randomized trial. *Clin Infect Dis* 2014;59:867-74.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
131. Zhou H. PP207 evaluation on effects of antimicrobial stewardship in tertiary comprehensive public hospitals in Hainan, China. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;35(Suppl 1):74.  
[CROSSREF](#)
132. Kim M, Kim HS, Song YJ, Lee E, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim NJ, Oh MD, Kim HB. Redundant combinations of antianaerobic antimicrobials: impact of pharmacist-based prospective audit and feedback and prescription characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:75-83.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
133. Hwang H, Kim B. Impact of an infectious diseases specialist-led antimicrobial stewardship programmes on antibiotic use and antimicrobial resistance in a large Korean hospital. *Sci Rep* 2018;8:14757.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
134. Kim YC, Kim EJ, Heo JY, Choi YH, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Yeom JS, Kim HY. Impact of an infectious disease specialist on an antimicrobial stewardship program at a resource-limited, non-academic community hospital in Korea. *J Clin Med* 2019;8:1293.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
135. Lee RA, Scully MC, Camins BC, Griffin RL, Kunz DF, Moser SA, Hoesley CJ, McCarty TP, Pappas PG. Improvement of gram-negative susceptibility to fluoroquinolones after implementation of a pre-authorization policy for fluoroquinolone use: A decade-long experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1419-24.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
136. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med* 2014;161(10 Suppl):S53-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
137. Huh K, Chung DR, Park HJ, Kim MJ, Lee NY, Ha YE, Kang CI, Peck KR, Song JH. Impact of monitoring surgical prophylactic antibiotics and a computerized decision support system on antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 2016;44:e145-52.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
138. Fernández-Urrusuno R, Meseguer Barros CM, Benavente Cantalejo RS, Hevia E, Serrano Martino C, Irastorza Aldasoro A, Limón Mora J, López Navas A, Pascual de la Pisa B. Successful improvement of antibiotic prescribing at primary care in Andalusia following the implementation of an antimicrobial guide through multifaceted interventions: An interrupted time-series analysis. *PLoS One* 2020;15:e0233062.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
139. Shively NR, Moffa MA, Paul KT, Wodusky EJ, Schipani BA, Cuccaro SL, Harmanos MS, Cratty MS, Chamovitz BN, Walsh TL. Impact of a telehealth-based antimicrobial stewardship program in a community hospital health system. *Clin Infect Dis* 2020;71:539-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

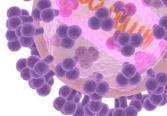
140. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, Todd JK, Hurst AL, Parker SK. Sustainability of handshake stewardship: extending a hand is effective years later. *Clin Infect Dis* 2020;70:2325-32.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
141. Dyrar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID study group for antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017;23:793-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
142. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; Centers for Disease Control and Prevention. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Emerg Med* 2001;37:720-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
143. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
144. Wang A, Daneman N, Tan C, Brownstein JS, MacFadden DR. Evaluating the relationship between hospital antibiotic use and antibiotic resistance in common nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:1457-63.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
145. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative antimicrobial therapy of septic shock database research group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
146. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med* 2011;39:46-51.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
147. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:209-22.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
148. Tamma PD, Holmes A, Ashley ED. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:348-55.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
149. Burston J, Adhikari S, Hayen A, Doolan H, Kelly ML, Fu K, Jensen TO, Konecny P. A role for antimicrobial stewardship in clinical sepsis pathways: a prospective interventional study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:1032-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
150. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. *Crit Care Clin* 2011;27:149-62.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
151. Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, Fujimoto H, Nakae K, Okada Y, Fujita A, Kawaguchi H, Shinoda Y, Nakamura Y, Kaneko Y, Yoshida H, Kakeya H. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother* 2019;25:1001-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
152. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e00736-17.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
153. Morrill HJ, Gaitanis MM, LaPlante KL. Antimicrobial stewardship program prompts increased and earlier infectious diseases consultation. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:12.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
154. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013;41:2099-107.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
155. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, Petrik R, Ritter JT, Chansolme D, Slama T, Drozd EM, Braithwaite SF, Johnsrud M, Hammelman E. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2014;58:22-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
156. Lee CF, Cowling BJ, Feng S, Aso H, Wu P, Fukuda K, Seto WH. Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:844-51.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

157. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JWTC, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:847-56.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
158. Ng TM, Phang VY, Young B, Tan SH, Tay HL, Tan MW, Ling LM, Ang BS, Teng CB, Lye DC. Clinical impact of non-antibiotic recommendations by a multi-disciplinary antimicrobial stewardship team. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:166-70.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
159. Adhikari S, Piza M, Taylor P, Deshpande K, Lam D, Konecny P. Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:620-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
160. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:1500-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
161. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64(suppl\_2):S119-26.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
162. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2004;38:348-56.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
163. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. *Am J Infect Control* 2013;41:145-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
164. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:412-20.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
165. Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2070-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
166. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
167. Bruno-Murtha LA, Brusch J, Bor D, Li W, Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:81-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
168. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern Med J* 2012;42:719-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
169. Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, Brun-Buisson C, Lesprit P. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:651-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
170. Suh Y, Ah YM, Chun HJ, Lee SM, Kim HS, Gu HJ, Kim AJ, Chung JE, Cho Y, Lee YH, Hwangbo SY, Kim J, Kim ES, Kim HB, Lee E, Lee JY. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:853.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
171. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, Lentino JR. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:81-90.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
172. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* 2003;114:194-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
173. Freeman CD, Strayer AH. Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. *Pharmacotherapy* 1996;16:1093-102.  
[PUBMED](#)

174. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312:338-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
175. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:17-24.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
176. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis* 2004;38:646-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
177. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989-95.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
178. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 2):S112-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
179. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, Magee FA, McElnay JC. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2988-96.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
180. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2168-74.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
181. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:137-42.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
182. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M, PPrice J. Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1297-302.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
183. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, Kibbler CC, Simpson AJ, Stone SP. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:990-5.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
184. Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, Chapman L, Nicholson A, Sim BT, Lessa F, Sharapov U, Fadden E, Boehler R, Gould C, Limbago B, Blythe D, McDonald LC. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:264-72.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
185. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
186. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013;33:856-67.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
187. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005;80:405-10.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
188. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:526-37.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
189. Krishna MT, Huissoon AP, Li M, Richter A, Pillay DG, Sambanthan D, Raman SC, Nasser S, Misbah SA. Enhancing antibiotic stewardship by tackling "spurious" penicillin allergy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1362-73.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

190. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, Gebregziabher M, Siraj DS. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *J Hosp Med* 2013;8:341-5.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
191. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, Kloos-Olson KE, Bjerke PF, Li JT. Collaboration between allergists and pharmacists increases  $\beta$ -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:57-62.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
192. Owens RC Jr, Shorr AF, Deschambeault AL. Antimicrobial stewardship: shepherding precious resources. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(2 Suppl 4):S15-22.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
193. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-84.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
194. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:526-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
195. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. 2012 Jan. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
196. Savoldi A, Foschi F, Kreth F, Gladstone BP, Carrara E, Eisenbeis S, Buhl M, Marasca G, Bovo C, Malek NP, Tacconelli E. Impact of implementing a non-restrictive antibiotic stewardship program in an emergency department: a four-year quasi-experimental prospective study. *Sci Rep* 2020;10:8194.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
197. Pulcini C. Antimicrobial stewardship in emergency departments: a neglected topic. *Emerg Med J* 2015;32:506.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
198. Trinh TD, Klinker KP. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Infect Dis Ther* 2015;4(Suppl 1):39-50.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
199. Mistry RD, Newland JG, Gerber JS, Hersh AL, May L, Perman SM, Kuppermann N, Dayan PS. Current state of antimicrobial stewardship in children's hospital emergency departments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:469-75.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
200. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD003543.  
[PUBMED](#)
201. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ* 2012;184:37-42.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
202. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzuoli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4264-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
203. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
204. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, Rossolini GM, Tacconelli E. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2982-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
205. Park SH. Management of multi-drug resistant organisms in healthcare settings. *J Korean Med Assoc* 2018;61:26-35.  
[CROSSREF](#)

206. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, Rodríguez-Hernández MJ, Amaya-Villar R, Cano J, Gutiérrez-Pizarraya A, García-Cabrera E, Molina J; PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:82-8.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
207. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Ferrández C, Aldabot T, Aguilar M, Olbrich P, Jiménez-Mejías ME, Gascón ML, Amaya-Villar R, Neth O, Rodríguez-Hernández MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, Garnacho-Montero J, Montero C, Cano J, Palomino J, Valencia R, Álvarez R, Cordero E, Herrero M, Cisneros JM; PRIOAM team. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: A quasi-experimental study of interrupted time-series analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1992-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
208. Webb BJ, Majers J, Healy R, Jones PB, Butler AM, Snow G, Forsyth S, Lopansri BK, Ford CD, Hoda D. Antimicrobial stewardship in a hematological malignancy unit: carbapenem reduction and decreased vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *Clin Infect Dis* 2020;71:960-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
209. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in adult intensive care units: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64(suppl\_2):S51-60.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
210. Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am J Infect Control* 2018;46:824-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
211. Chatzopoulou M, Reynolds L. Role of antimicrobial restrictions in bacterial resistance control: a systematic literature review. *J Hosp Infect* 2020;104:125-36.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
212. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003;36:440-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
213. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996;23:1020-5.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
214. Rodriguez-Osorio CA, Sanchez-Martinez CO, Araujo-Melendez J, Criollo E, Macias-Hernandez AE, Ponce-de-Leon A, Ponce-de-Leon S, Sifuentes-Osornio J. Impact of ertapenem on antimicrobial resistance in a sentinel group of Gram-negative bacilli: a 6 year antimicrobial resistance surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:914-21.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
215. Ma X, Xie J, Yang Y, Guo F, Gao Z, Shao H, Huang Y, Yang C, Qiu H. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center. *BMC Infect Dis* 2016;16:704.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
216. Lai CC, Shi ZY, Chen YH, Wang FD. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:74-82.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
217. Buckel WR, Veillette JJ, Vento TJ, Stenehjem E. Antimicrobial stewardship in community hospitals. *Med Clin North Am* 2018;102:913-28.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
218. Smith T, Philmon CL, Johnson GD, Ward WS, Rivers LL, Williamson SA, Goodman EL. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. *Hosp Pharm* 2014;49:839-46.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
219. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-66.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
220. Tandan M, O'Connor R, Burns K, Murphy H, Hennessy S, Roche F, Donlon S, Cormican M, Vellinga A. A comparative analysis of prophylactic antimicrobial use in long-term care facilities in Ireland, 2013 and 2016. *Euro Surveill* 2019;24:1800102.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)



221. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:10-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
222. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW; SHEA long-term-care committee. Antimicrobial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:537-45.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
223. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, van Benthem BH, Natsch S, Hertog CM. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:568.e1-13.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
224. Ford PJ, Fraser TG, Davis MP, Kodish E. Anti-infective therapy at the end of life: ethical decision-making in hospice-eligible patients. *Bioethics* 2005;19:379-92.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
225. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, Mody L, Nicolle L, Stevenson K; Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *Am J Infect Control* 2008;36:504-35.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
226. Chambers A, MacFarlane S, Zvonar R, Evans G, Moore JE, Langford BJ, Augustin A, Cooper S, Quirk J, McCreight L, Garber G. A recipe for antimicrobial stewardship success: Using intervention mapping to develop a program to reduce antibiotic overuse in long-term care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:24-31.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
227. Daneman N, Gruneir A, Newman A, Fischer HD, Bronskill SE, Rochon PA, Anderson GM, Bell CM. Antibiotic use in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2856-63.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
228. Zabarsky TF, Sethi AK, Donskey CJ. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention. *Am J Infect Control* 2008;36:476-80.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
229. M'ikanatha NM, Boktor SW, Seid A, Kunselman AR, Han JH. Implementation of antimicrobial stewardship and infection prevention and control practices in long-term care facilities-Pennsylvania, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:713-6.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
230. Stenehjem E, Hersh AL, Buckel WR, Jones P, Sheng X, Evans RS, Burke JP, Lopansri BK, Srivastava R, Greene T, Pavia AT. Impact of implementing antibiotic stewardship programs in 15 small hospitals: A cluster-randomized intervention. *Clin Infect Dis* 2018;67:525-32.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
231. Lee MJ, Moon SM, Kim B, Park SY, Park JY, Koo H, Lee H, Song KH, Lee H, Park JS, Lee MS, Choi SM, Kim CJ, Chang HH, Kim TH, Park SH, Kim ES, Kim HB; Korea Study Group for Antimicrobial Stewardship (KOSGAP). Status of antimicrobial stewardship programmes in Korean hospitals including small to medium-sized hospitals and the awareness and demands of physicians: a nationwide survey in 2020. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;26:180-7.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
232. Bartlett JM, Siola PL. Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:943-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
233. Stevenson LD, Banks RE, Stryczek KC, Crnich CJ, Ide EM, Wilson BM, Viau RA, Ball SL, Jump RLP. A pilot study using telehealth to implement antimicrobial stewardship at two rural Veterans Affairs medical centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39:1163-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
234. Beaulac K, Corcione S, Epstein L, Davidson LE, Doron S. Antimicrobial Stewardship in a Long-term acute care hospital using offsite electronic medical record audit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:433-9.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
235. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of Clostridium difficile infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:194-206.  
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)