

## 抗菌薬の適正使用

### 1 ICUの特殊性

2007年に世界75カ国のICUから得られた疫学研究では、ある決められた日にICUに入室していた患者の51%が何らかの感染症に罹患しており、71%が何らかの抗菌薬投与を受けていた<sup>1)</sup>。また、2002年の米国の報告では、院内感染のうち24%がICUで発生した感染症であった<sup>2)</sup>。2011年度の日本での52施設のICUを対象にした報告でも、49.9%の患者が何らかの感染症に罹患し、72.9%が何らかの抗菌薬投与を受けていた。

ICUでは感染症患者が多くなる理由として以下のものがある。

- (1) 患者が重篤である
- (2) 糖尿病、慢性腎不全、肝硬変など基礎疾患が多様な患者が多い
- (3) 病態が重篤な結果、侵襲的デバイス（中心静脈ラインを含めた血管内デバイス、人工呼吸器、体外式心肺補助装置（ECMO：Extracorporeal membrane oxygenation, VAD：Ventricular assist device）、持続血液透析など）の装着が多くなり、感染源侵入の機会が増す

ICUでは抗菌薬の処方が多く、また、耐性菌による感染症が問題となることが多い<sup>3), 4)</sup>。耐性菌の発生にはいろいろな要素が関与しているが、中でも抗菌薬の不適切な使用が一番のリスクである。耐性菌発生の問題点としては、治療薬が限定され入院の期間や医療コストが上昇すること<sup>5)</sup>、耐性菌による感染症の初期治療は失敗する可能性が高く、死亡率上昇につながることもある<sup>6)</sup>。さらに、MRSAなどの多剤耐性菌は医療従事者の手を介して患者に伝播することが多いが、ICUに入室している患者は医療従事者との接触が他の病棟よりも多い。

このような状況においては、抗菌薬の適正使用は急務である。というのも、現代医療は耐性菌増加に対し抗菌薬の開発スピードが追いつかない、「Bad Bugs, No Drugs」の時代になっているからである<sup>7)</sup>。一方で、高齢化、移植手術の増加、手術そのものを受ける患者の増加などで免疫抑制状態の患者が増加してきていることも事実である<sup>8)</sup>。したがって、ICUでの感染症診療では、耐性菌を発生させないように抗菌薬を適正使用することが

とりわけ重要である。

## 2 抗菌薬の適正使用

抗菌薬を適正に使用するための方法として、個人レベルと病院レベルの2つのアプローチがある。個人レベルのアプローチとは、個人の感染症の知識を生かした基本的な診療の実践である。すなわち、感染臓器を絞り、適切な細菌培養検査を行い、予想される起因菌に対して抗菌薬を選択する。そして、培養結果に基づいてデエスカレーションし、適切なパラメータを用いて経過を追う。また、適応のない疾患に抗菌薬を使わない、耐性菌を誘導するような広域の抗菌薬を使わないことである。しかし、診療科として感染症内科が普及していない現状では、その努力にも限界がある。医師の感染症や抗菌薬に対する知識不足や誤解は、不適切な抗菌薬使用の一因であり<sup>9)</sup>、抗菌薬スチュワードシップのような病院全体として抗菌薬の不適切な使用を防いで、耐性菌の発生を予防する試みが必要となる。抗菌薬スチュワードシップには、表1に示すようにさまざまな要素が組み込まれており<sup>10)</sup>、多くの病院で取り入れるべきものと考えられている<sup>11)</sup>。その基本は、抗菌薬を処方する前の介入と、処方後の介入の2つである<sup>10)</sup>。

表1 抗菌薬スチュワードシップの目標

- 不適切な抗菌薬使用の削減
- 抗菌薬の投与量の適正化（これには投与期間や投与経路の選択も含まれる）
- 耐性菌発生の抑制
- 耐性菌の伝播を抑制
- 医療コストの抑制
- 患者ケアと予後の向上

## 3 抗菌薬スチュワードシップに基づく適正使用

- ① 抗菌薬の処方量や医療コストの削減を目的に抗菌薬の事前許可制の導入を検討する。A-II
- ② 抗菌薬処方後にICU診療チームに適正な抗菌薬使用をフィードバックできるシステムを構築する。A-I
- ③ 広域抗菌薬の曝露を減らし、医療コストを削減するために、培養結果に基づくデエスカレーションを行う。A-II
- ④ 呼吸器感染症ではプロカルシトニンを指標として投与期間を決定してもよい。B-I 他の感染症に関しては未解決問題である。C-I

- 5 患者の状態が落ち着いており、経腸栄養や食事を開始している場合には、経口抗菌薬への移行を検討してもよい。 B-III

## 解説

### 1) 抗菌薬処方前の介入

抗菌薬処方前の介入とは、一般的には抗菌薬の許可制を指し、抗菌薬使用にあたり感染制御のスタッフに連絡し許可をもらう制度のことである。対象となる抗菌薬として、耐性菌を発生しやすい抗菌薬、効果に比べて高価な抗菌薬が選ばれることが多い。

この方法により、抗菌薬の使用量の減少と抗菌薬のコスト削減が可能となる<sup>12), 13)</sup>。しかし、このような介入が耐性菌の発生を減少させるかどうかに関しては、評価が定まっていない<sup>13)-15)</sup>。あるクラスの抗菌薬の使用量が減少しても他のクラスの抗菌薬の使用量が増え、感受性パターン異なる耐性菌が発生する、という指摘もある<sup>16)</sup>。利点として、処方された抗菌薬の情報があらかじめ手に入ること、コスト削減効果が早期に実現できることがあげられるが、許可がおきるまで時間がかかり抗菌薬投与の開始が遅れる危険性もある<sup>13)</sup>。そのため、初回投与は許可がなくても可能とするなど、重症患者を管理するICUという特殊性を配慮したシステムの構築が必要である。

### 2) 抗菌薬処方後の介入

抗菌薬処方後の介入とは、感染症診療のフィードバックのことである。これには、不適切な抗菌薬の中止、デエスカレーション、抗菌薬の投与期間の短縮、抗菌薬投与の適正化、静注薬から経口薬への変更などが含まれ、このアプローチの有効性はさまざまな研究で示されている<sup>17)-19)</sup>。強制力はないものの、抗菌薬の処方の遅れの回避、教育による感染症診療の質の向上などの利点がある。

デエスカレーションとは、経験的に投与された広域抗菌薬を培養結果に基づいて狭域の抗菌薬に変更すること、もしくは培養結果や臨床経過に基づいて中止する方法である。これにより、耐性菌を誘導する可能性がある広域抗菌薬の曝露を減少させ、医療コストの削減も期待できる。この手法は、ICUのような初期治療に広域抗菌薬が処方されるような状況では有益であり、不必要な抗菌薬の削減、医療コストの削減、患者の予後の改善につながる<sup>20)-22)</sup>。一方、ICUでデエスカレーションを実践するのは困難であり、感染症内科が診療に関与していてもデエスカレーションの割合は50%以下という報告がある<sup>23)</sup>。デエスカレーションを妨げる要因の一つに、判断材料となる適切な培養検体を採取していないことがあるため<sup>22)</sup>、抗菌薬開始前の培養検体採取は必須である。

抗菌薬の投与期間を短縮させ総投与量を減少させることも、処方後の介入では重要である。しかし、ICUの患者を対象に抗菌薬の投与期間の短縮を検討したRCTはわずかであり、VAPの治療期間が安全に短縮できることが示されているだけである<sup>21), 24), 25)</sup>。また、プロカルシトニンを利用する方法では、患者の予後を悪化させることなく安全に抗菌薬の

投与期間を短縮させることが示されている<sup>26), 27)</sup>。一方で、この方法が死亡率を悪化させ<sup>28)</sup>、ICUの滞在期間と人工呼吸器の装着期間を延長させることも指摘されており<sup>29)</sup>、プロカルシトニンのみを指標に抗菌薬を中止することは現時点では勧められない。ただし、呼吸器感染症のみに限ってみると、プロカルシトニンガイドにより安全に抗菌薬を中止することは可能かもしれない<sup>30)</sup>。

抗菌薬投与の適正化とは、患者の背景に応じた投与量の調節（例えば腎機能に応じた投与量の変更）、疾患に応じた投与量の調節（例えば、感染性心内膜炎、髄膜炎、骨髄炎に対する治療）、薬物のPK/PD（pharmacokinetics/pharmacodynamics；薬物動態学/薬力学）に応じた投与量の調節を指す。PK/PD理論を応用して、重症例にはβラクタムの持続投与や1回投与時間の延長などを行うことがある<sup>31), 32)</sup>。

ICUの患者に抗菌薬を投与する場合、初めは静注薬を使うことが多いが、患者が安定している場合には生物学的利用能の高い内服抗菌薬、例えば、フルオロキノロン、クリンダマイシン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール、リネゾリドへの移行は理論上可能である。抗菌薬の静注薬から経口薬への変更は市中肺炎でよく調べられており、入院期間の短縮や医療コストの削減をもたらす<sup>33), 34)</sup>。また、静注薬中止により、不必要な点滴ラインを抜去することができれば、ライン感染の機会は減少する。経腸栄養開始が内服抗菌薬移行への条件になると考えられるが、ICU患者を対象に静注薬から経口薬への移行が安全にできることを示した研究はない。

## 4 抗菌薬スチュワードシップ：その他の介入

抗菌薬スチュワードシップで行われる「その他の介入」としては表2の項目がある。これらは、抗菌薬を適正使用するための院内環境の整備と言い換えてもよい。

### 1) 教育

- 1 院内カンファレンスを導入し、適切な抗菌薬使用に関するレクチャーを行う。 A-III

#### 解説

医師の抗菌薬の処方が不適切となる原因の一つに教育不足がある<sup>9)</sup>。教育は医療従事者の行動パターンに変化をもたらす重要な要素である。教育するために講義形式で院内カンファレンスなどを開くことは、感染症診療の理解に一定の効果があると考えられる。しかし、受動的な教育の効果は短期的で緩やかなものになりがちである<sup>35), 36)</sup>。感染症内科へのコンサルトなどを通じて、症例ごとに抗菌薬の使用方法について、直接フィードバックしてもらうことも効果的である<sup>37)</sup>。

表2 抗菌薬スチュワードシップの代表的な内容

<p><b>2つの柱</b></p> <p>1) 抗菌薬処方前の介入</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗菌薬の許可制</li> </ul> <p>2) 抗菌薬処方後の介入</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 不適切な抗菌薬の中止</li> <li>• 適切な抗菌薬への変更 (デエスカレーション)</li> <li>• 抗菌薬投与の適正化</li> </ul> <p><b>その他の介入</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 教育</li> <li>• ガイドライン</li> <li>• コンピュータ支援システム</li> <li>• アンチバイオグラム</li> </ul> <p><b>効果が疑問視されている介入</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗菌薬のサイクリング</li> <li>• 抗菌薬の併用</li> </ul>
--

## 2) ガイドライン

- ① 抗菌薬の適切な使用を促すための病院独自のマニュアルを作成し導入するほうがよい。 **B-I**

### 解説

院内マニュアルを導入したり、それを順守することで抗菌薬の適切な使用を促すことが可能である。感染症診療に従事している医療従事者以外は感染症関連のガイドラインの存在を知らなかったり<sup>38)</sup>、また、ガイドラインは時間が経過すると古くなることもあるので、病院内でマニュアルを作成するのがよい。マニュアルは、学会が発表しているガイドラインを軸に、その病院の採用薬やアンチバイオグラムを参考に作成する。この際、各診療科の意見を取り入れコンセンサスを得ることで、自主的な遵守を促すことが可能となる。マニュアルの導入により医療コストを削減したとする報告や<sup>39)</sup>、抗菌薬の投与期間が短縮したとする報告がある<sup>40)</sup>。

## 3) コンピュータ支援システム

- ① コンピュータによる診療支援システムを導入するほうがよい。 **B-II**

## 解説

抗菌薬スチュワードシップの一貫としてコンピュータによる診療支援システムの導入が可能である。これは、感染部位、起因菌、病院のアンチバイオグラムに応じて選択する抗菌薬を推奨するシステムであり、患者のアレルギー歴や薬物相互作用の確認、腎機能に応じた投与量の変更なども含まれる。このようなシステムの導入により、抗菌薬使用量の減少、不適切な抗菌薬処方への減少、医療コストの削減、投与期間の短縮、副作用の減少が達成される<sup>41), 42)</sup>。また、周術期抗菌薬の予防投与に関する研究では、このようなシステムの導入により、適切な予防投与の順守率が上昇することが示されている<sup>43)</sup>。問題点は、このようなシステムの導入には費用がかかること、また有効性を示すスタディの多くが米国ユタ州の特定の病院で行われており、普遍化されていないことである。

## 4) アンチバイオグラム

1 適切な抗菌薬の選択のために病院内のアンチバイオグラムを作成し利用する。

A-III

2 ICU独自のアンチバイオグラムを作成するほうがよい。 B-II

## 解説

アンチバイオグラムとは、特定の施設における微生物の感受性データを集めたものである。アンチバイオグラムは経験的な抗菌薬の選択に役立つ<sup>44)</sup>、細菌の耐性パターンのモニターの役割も果たす<sup>45)</sup>。病院全体のアンチバイオグラムとユニットごとのアンチバイオグラムが異なる場合があり、その場合にはユニット独自のアンチバイオグラムを作成したほうが有用である<sup>46)</sup>。

## 5) 抗菌薬サイクリング

1 耐性菌出現の減少や伝播抑制を目的にサイクリングを行わなくてもよい。 C-II

## 解説

抗菌薬サイクリングとは、特定の抗菌薬や特定のクラスの抗菌薬をある一定期間で計画的に変更する手法である。理論的には抗菌薬サイクリングにより、耐性菌の感受性を回復させたり、耐性菌選択の防止が期待される。しかし、サイクルの期間の長さや選択する抗菌薬のクラスに定まったものはない。抗菌薬サイクリングでは、投与を中止している期間はその抗菌薬に対する耐性菌は減少するが、投与を再開すると再びその抗菌薬に対する耐性菌は増加することも示されている<sup>47), 48)</sup>。現時点では抗菌薬スチュワードシップの一環としての抗菌薬サイクリングは推奨できない。



## 6) 抗菌薬の併用

- 1 耐性菌を減少させる目的で抗菌薬の併用を行わないほうがよい。 **B-II**
- 2 初期治療の失敗を回避するために、敗血症性ショックであれば、経験的治療として抗菌薬の併用療法を行ってもよい。 **C-II**

### 解説

耐性を獲得しやすい微生物（結核やHIV）に対しては、複数の抗菌薬を投与することで耐性獲得を防ぐことができる。しかし、グラム陰性桿菌に対して併用療法が耐性菌を減らすというエビデンスはない<sup>49), 50)</sup>。逆に、併用療法が耐性菌による二次感染症を発生させるとするメタアナリシスが存在する<sup>50)</sup>。一方、ICUでの重症感染症治療では、初期の抗菌薬が不適切な場合、死亡率が上昇することが示されている<sup>51), 52)</sup>。特に敗血症性ショック患者での初期の抗菌薬の併用療法は死亡率を改善する可能性がある<sup>53), 54)</sup>。

## 5 抗菌薬スチュワードシップの問題点

効果的な抗菌薬スチュワードシップの運営には、感染制御を専門とする部門以外に感染症内科の協力が必須であり、わが国のように感染症内科医の絶対数が少ない状況では、海外で支持される推奨事項の実行は難しい。米国の報告でもICUで取り入れられている推奨項目は病院によりさまざまである<sup>55)</sup>。感染症診療のフィードバックに重点をおきながら（診断は正しいのか、本当に抗菌薬は必要なのか、他の抗菌薬に変更可能か、などの検討）、一部の抗菌薬（例えばリネゾリドやカルバペネム）は許可制にするなど、それぞれの病院の規模やマンパワーに応じた形態を作り上げることが考慮されてよい。

### 参考文献

- 1) Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al : EPIC II Group of Investigators : International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009, 302(21) : 2323-2329.
- 2) Kleven RM, Edwards JR, Richards CL, et al : Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Rep 2007, 122 : 160-166.
- 3) Monroe S, Polk R : Antimicrobial use and bacterial resistance. Curr Opin Microbiol 2000, 3(5) : 496-501.
- 4) Barsanti MC, Woeltje KF : Infection Prevention in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin North Am 2009, 23 : 703-725.
- 5) Siegel JD, Rhinehart E, et al : Management of Multidrug-Resistant Organisms In Health care Settings, 2006. Am J Infect Control 2007, 35(10 Suppl 2) : S165-193.
- 6) Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, et al : Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae : variability by site of infection. Arch Intern Med 2005, 165(12) : 1375-1380.
- 7) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al : Bad bugs, no drugs : no ESKAPE! An update from the

- Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48(1) : 1-12
- 8) Paterson DL, Lipman J : Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill : the XDR problem. *Crit Care Med* 2007, 35(7) : 1789-1791.
  - 9) Melmon KL, Blaschke TF : The undereducated physician's therapeutic decisions. *N Engl J Med* 1983, 308(24) : 1473-1474.
  - 10) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al : 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 : 159-177.
  - 11) Owens RC Jr : Antimicrobial stewardship : application in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009, 23(3) : 683-702.
  - 12) Coleman RW, Rodondi LC, Kaubisch S, et al : Cost-effectiveness of prospective and continuous parenteral antibiotic control : experience at the Palo Alto Veterans Affairs Medical Center from 1987 to 1989. *Am J Med* 1991, 90(4) : 439-444.
  - 13) White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, et al : Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials : expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997, 25(2) : 230-239.
  - 14) de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, et al : An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000, 355(9208) : 973-978.
  - 15) Quale J, Landman D, Saurina G, et al : Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996, 23(5) : 1020-1025.
  - 16) Burke JP : Antibiotic resistance : squeezing the balloon ? *JAMA* 1998, 280(14) : 1270-1271.
  - 17) Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD Jr, et al. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997, 157(15) : 1689-1694.
  - 18) Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, et al : Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001, 161(15) : 1897-1902.
  - 19) LaRocco A Jr : Concurrent antibiotic review programs : a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2003, 37(5) : 742-743.
  - 20) Kollef MH, Kollef KE : Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005, 128(4) : 2706-2713.
  - 21) Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al : Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit : a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162 : 505-511.
  - 22) De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, et al : De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit : fiction or reality ? *J Crit Care* 2010, 25(4) : 641-646.
  - 23) Heenen S, Jacobs F, Vincent JL : Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis : why do we not de-escalate more often ? *Crit Care Med* 2012, 40(5) : 1404-1409.
  - 24) Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al : Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA* 2003, 290(19) : 2588-2598.
  - 25) Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al : A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004, 125(5) : 1791-1799.
  - 26) Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al : Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients : a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 177(5) : 498-505.
  - 27) Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al : Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients : a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009, 13(3) : R83.
  - 28) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al : Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 375(9713) : 463-474.
  - 29) Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al : Procalcitonin-guided interventions against infections to increase



- early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit ; a randomized trial. *Crit Care Med* 2011, 39(9) : 2048-2058.
- 30) Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al : Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections ; an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012, 55(5) : 651-662.
  - 31) Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL : Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection : clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007, 44(3) : 357-363.
  - 32) Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, et al : Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002, 22(4) : 471-483.
  - 33) Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, et al : Early transition to oral antibiotic therapy for community acquired pneumonia : duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998, 92 : 1032-1039.
  - 34) Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al : Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge : a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999, 159(20) : 2449-2454.
  - 35) Bantar C, Sartori B, Vesco E, et al : 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(2) : 180-186.
  - 36) Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, et al : Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 2005, 11(6) : 912-920.
  - 37) Yates RR : New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999, 115(3 Suppl) : 24S-27S.
  - 38) Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, et al : Do practice guidelines guide practice ? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989, 321(19) : 1306-1311.
  - 39) Price J, Ekleberry A, Grover A, et al : Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999, 27(10) : 2118-2124.
  - 40) Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al : Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001, 29(6) : 1109-1115.
  - 41) Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al : A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998, 338(4) : 232-238.
  - 42) Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, et al : Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support : clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996, 124(10) : 884-890.
  - 43) Burke JP : Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients ; an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001, 33(Suppl 2) : S78-83.
  - 44) Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, et al : Detection and treatment of bloodstream infection : laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol* 2003, 41(1) : 495-497.
  - 45) Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ, et al : Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. *Clin Infect Dis* 2001, 32(4) : 605-611.
  - 46) Binkley S, Fishman NO, LaRosa LA, et al : Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms ; potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, 27(7) : 682-687.
  - 47) Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al : Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage ; ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35(7) : 1284-1290.
  - 48) Young EJ, Sewell CM, Koza MA, et al : Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am J Med Sci* 1985, 290(6) : 223-227.
  - 49) Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al : Beta-lactam monotherapy versus beta-lactamaminoglycoside

- combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004, 328 : 668-681.
- 50) Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al : Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005, 41 (2) : 149-158.
- 51) Kollef MH : Inadequate antimicrobial treatment : an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000, 31 (Suppl 4) : S131-S138.
- 52) Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al : Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003, 115(7) : 529-535.
- 53) Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al : A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death : a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010, 38(8) : 1651-1664.
- 54) Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al : Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock : a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010, 38(9) : 1773-1785.
- 55) Pogorzelska M, Stone PW, Larson EL : Wide variation in adoption of screening and infection control interventions for multidrug-resistant organisms : A national study. *Am J Infect Control* 2012, 40(8) : 696-700.