

Reprinted from
15 May 2016
Volume 62
e51-77



抗菌薬適正使用プログラムの実施： 米国感染症学会 および米国医療疫学学会 によるガイドライン

Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America

ガイドライン翻訳者 (Guideline Translators)

早川佳代子¹ (Kayoko HAYAKAWA, MD, PhD)

山元佳¹ (Kei YAMAMOTO, MD)

忽那賢志¹ (Satoshi KUTSUNA, MD, PhD)

石金正裕¹ (Masahiro ISHIKANE, MD)

片浪雄一¹ (Yuichi KATANAMI, MD)

高谷紗帆¹ (Saho TAKAYA, MD, MSc, DTM&H)

赤沢翼² (Tsubasa AKAZAWA, B.Pharm., M.Pharm.)

大曲貴夫¹ (Norio OHMAGARI, MD, MSc, PhD)

¹ Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, JAPAN

² Department of Pharmacy, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, JAPAN

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

cid.oxfordjournals.org

Copyright:

© Infectious Diseases Society of America (2016) - All Rights Reserved.

This publication comprises a translation of Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America ("IDSA Guidelines") originally published in Clinical Infectious Diseases by Oxford University Press under licence from the Infectious Diseases Society of America ("IDSA"). This publication is for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of this publication or the original IDSA Guidelines from which it is derived may be translated or reproduced in any form without written permission from the IDSA. Permission may be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of Clinical Infectious Diseases and the party authorized to handle such permissions by the IDSA. The National Center for Global Health and Medicine has obtained permission to produce this translation.

For permissions, please contact journals.permissions@oup.com

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without the prior written permission of Oxford University Press or its licensee Oxford Publishing Limited ("OPL").

Disclaimers:

The original IDSA Guidelines represent the views of the IDSA and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them into account when exercising their clinical judgment. The IDSA Guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer, including without limitation in relation to the use and dosage of drugs mentioned in the IDSA Guidelines. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription. Oxford University Press, OPL and the IDSA cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom.

OPL and the IDSA are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefore. IDSA guideline translation team at National Center for Global Health and Medicine is solely responsible for the translation published in this reprint.

著作権 (Copyright) :

© 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America) (2016) - All Rights Reserved (著作権所有)。

本出版物は、Infectious Diseases Society of America (米国感染症学会) ("IDSA") のライセンスのもと、Oxford University Press の Clinical Infectious Diseases に掲載された、“Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America ("IDSA ガイドライン")” の翻訳である。本出版物の使用は個人もしくは教育のために限られ、営利的な使用は許可されない。

本出版物もしくはオリジナルの IDSA ガイドラインのいずれも、部分的であっても IDSA からの許可なしに翻訳や複製はできない。許可は Oxford University Press (Clinical Infectious Diseases の出版社) と IDSA から認められた団体への書面での申請を要する。National Center for Global Health and Medicine (国立国際医療研究センター) は本翻訳の作成にあたり、許可を得た。許可のコンタクト先: journals.permissions@oup.com

版權は所有されており、本出版物の一部であっても複製や 検索システムへの保存、いかなる手段による (電子的、機械的、コピー、記録など) 送付も Oxford University Press もしくはその実施権者である Oxford Publishing Limited ("OPL") の許可なしに行うことはできない。

免責条項 (Disclaimers)

オリジナルの IDSA ガイドラインは IDSA の見解を示すものであり、記載の時点で入手可能なエビデンスを注意深く考慮した上で作成されたものである。医療従事者は臨床的な判断を行う際にこれらを考慮することが勧められる。しかし、この IDSA ガイドラインは、ガイドラインで触れられている薬剤の使用や使用量を含め、それぞれの患者 (適切または必要な場合にはその保護者や介護者) と相談の上でそれぞれの状況に合わせて適切な判断を行うべき医療従事者の責任に優先するものではない。加えて、処方時に薬剤やデバイスに適用される規定を確認するのは医療従事者の責任である。Oxford University Press、OPL、IDSA はそれから生じる損害の請求に対し、いかなる法的責任も負うことはできない。

OPL と IDSA は翻訳の正確さ、エラー、記載の欠落やそれによって生じる結果に関し、いかなる責任も負わない。National Center for Global Health and Medicine の IDSA ガイドライン翻訳チームのみがこの再版の翻訳に関しての責任を負う。

抗菌薬適正使用プログラムの実施： 米国感染症学会および米国医療疫学学会によるガイドライン

Tamar F. Barlam,¹ Sara E. Cosgrove,² Lilian M. Abbo,³ Conan MacDougall,⁴ Audrey N. Schuetz,⁵ Edward J. Septimus,⁶ Arjun Srinivasan,⁷ Timothy H. Dellit,⁸ Yngve T. Falck-Ytter,⁹ Neil O. Fishman,¹⁰ Cindy W. Hamilton,¹¹ Timothy C. Jenkins,¹² Pamela A. Lipsett,¹³ Preeti N. Malani,¹⁴ Larissa S. May,¹⁵ Gregory J. Moran,¹⁶ Melinda M. Neuhauser,¹⁷ Jason G. Newland,¹⁸ Christopher A. Ohi,¹⁹ Matthew H. Samore,²⁰ Susan K. Seo,²¹ and Kavita K. Trivedi²²

¹Section of Infectious Diseases, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ²Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ³Division of Infectious Diseases, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; ⁴Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco; ⁵Department of Medicine, Weill Cornell Medical Center/New York–Presbyterian Hospital, New York, New York; ⁶Department of Internal Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Houston; ⁷Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ⁸Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle; ⁹Department of Medicine, Case Western Reserve University and Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; ¹⁰Department of Medicine, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia; ¹¹Hamilton House, Virginia Beach, Virginia; ¹²Division of Infectious Diseases, Denver Health, Denver, Colorado; ¹³Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University Schools of Medicine and Nursing, Baltimore, Maryland; ¹⁴Division of Infectious Diseases, University of Michigan Health System, Ann Arbor; ¹⁵Department of Emergency Medicine, University of California, Davis; ¹⁶Department of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles Medical Center, Sylmar; ¹⁷Department of Veterans Affairs, Hines, Illinois; ¹⁸Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri; ¹⁹Section on Infectious Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; ²⁰Department of Veterans Affairs and University of Utah, Salt Lake City; ²¹Infectious Diseases, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; and ²²Trivedi Consults, LLC, Berkeley, California

The IDSA wishes to express its gratitude to Dr. Hiroo Toyoda for his careful review of this translation.

長期の介護施設入居者を含む入院患者における抗菌薬適正使用介入の実施と計測のためのエビデンスに基づく本ガイドラインは、米国感染症学会および米国医療疫学学会の多くの分野の専門家委員会により作成された。本委員会は内科、救急医学、微生物学、集中治療、外科、疫学、薬学の各分野を代表する臨床医や研究者、成人および小児の感染症専門医よりなる。本ガイドラインでの推奨は抗菌薬適正使用プログラムによる抗菌薬の最適な使用を促すための最良のアプローチに関するものである。

キーワード．抗菌薬適正使用（antibiotic stewardship）；抗菌薬適正使用プログラム（antibiotic stewardship programs）；抗菌薬（antibiotics）；実施（implementation）。

EXECUTIVE SUMMARY

抗菌薬適正使用は米国感染症学会（IDSA）、米国医療疫学学会（SHEA）、米国小児感染症学会（PIDS）の合意に基づき、“用量、治療期間、投与ルートを含む抗菌薬の最適な投薬計画の選択を促すことにより、適切な抗菌薬使用の改善と計測を行うためにデザインされた協調的介入”と定義されている [1]。抗菌薬適正使用の利点としては患者アウトカムの改善、*Clostridium difficile* 感染症（CDI）を含む有害事象の低減、目標とする抗菌薬の薬剤感受性率の

改善、一連のケアを通じたリソース（資金・設備など）利用の最適化があげられる。IDSA と SHEA では適正使用のトレーニングを受けた感染症医が抗菌薬適正使用プログラム（antibiotic stewardship programs: ASPs）を指揮するのが最良であると考えている。

以下に ASP の実施のための IDSA/SHEA の推奨の要点を示した。専門家委員会は他の IDSA ガイドラインを作成する際と同様な過程を踏み、GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム (Figure 1) を用い、推奨の強さとエビデンスの質を体系的に重さ付けした [2–5]。詳細な方法の記述や背景、各推奨を支持するエビデンスの要約はガイドラインの全文としてオンラインで見ることができる。本ガイドラインにおいては、“antibiotic（抗菌薬）”という言葉を“antimicrobial（抗微生物薬）”に替えて使用しており、同義語として扱った。

Received 22 February 2016; accepted 23 February 2016.

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant clinician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the clinician in the light of each patient's individual circumstances.

Correspondence: T. F. Barlam, Boston Medical Center, One Boston Medical Center Place, Boston, MA 02118 (tamar.barlam@bmc.org).

Clinical Infectious Diseases®

© The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciw118

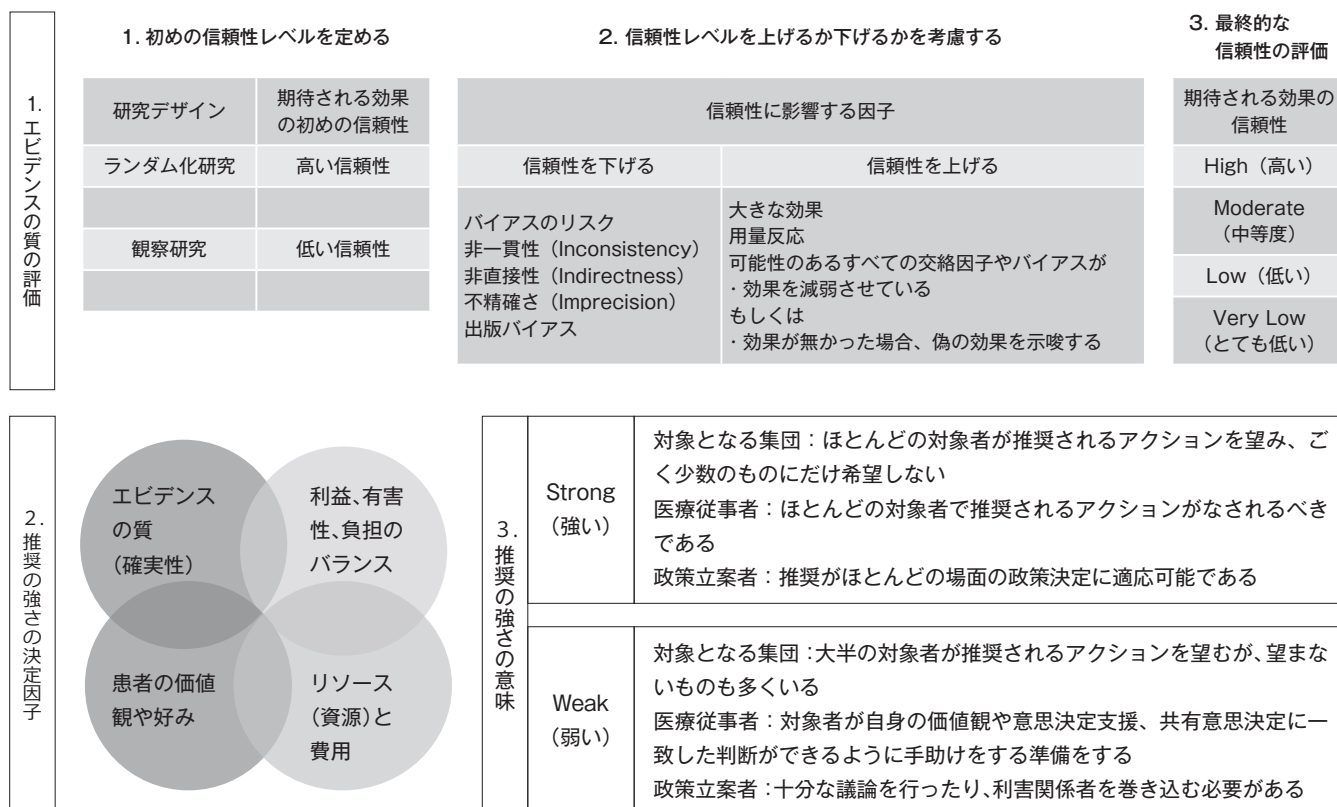


Figure 1. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを用いたエビデンスの質と推奨の強さの評価のアプローチと意味

抗菌薬適正使用プログラムの実施のための推奨事項

介入 (Interventions)

I. 抗菌薬適正使用プログラムによる抗菌薬事前許可制 (Preauthorization) や前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback: PAF) による介入は抗菌薬利用や患者のアウトカムを改善させるか？

推奨

1. 介入をしないよりは、抗菌薬事前許可制や前向き監査とフィードバックによる介入を推奨する (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

抗菌薬事前許可制や前向き監査とフィードバックは抗菌薬使用を改善し、いずれの適正使用プログラムにおいても核となる要素である。プログラムとして一つの方法にするか両方の方法を採用するかについては、各施設において実施継続可能なリソースを考えて選択すべきであるが、なんらかの実践は必須である。

II. 講義による一方向的な教育 (didactic education) は

抗菌薬適正使用の介入として不適切な抗菌薬使用を減らすのに役立つか？

推奨

2. 適正使用のために講義による一方向的な教育のみを行うのは望ましくない (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

講義や情報パンフレットなどの受動的な教育は、他の適正使用の取り組みとともに補助的に使用すべきである。アカデミックな医療施設や教育病院では抗菌薬適正使用の原則について教育プログラムとの統合を図り、臨床前教育や臨床カリキュラムに組み込んでいくべきである。

III. 抗菌薬使用の適正化や患者アウトカムの改善のために、抗菌薬適正使用プログラムによって日常的に頻度の高い感染症に対する施設ごとの臨床ガイドラインを作成・実践すべきか？

推奨

3. 抗菌薬適正使用プログラムは、施設ごとの臨床ガイドラインを、その周知・実践を行う戦略とともに作成すべきである (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

施設ごとの臨床ガイドラインやアルゴリズムは地域の疫学に基づいて処方内容を標準化するために効果的な方法となりうる。抗菌薬適正使用プログラムは、できれば日常的に頻度の高い感染症に対するこうしたガイドラインを作成すべきである。更に、抗菌薬適正使用プログラムは抗菌薬使用に対するものであれば、施設内の他の部署により作成されるクリニカルパス、ガイドライン、オーダーセットにも関わるべきである。

IV. 抗菌薬適正使用プログラムでは特定の感染症の患者における抗菌薬使用や臨床的アウトカムを改善するための介入を実施すべきか？

推奨

4. 抗菌薬適正使用プログラムでは、特定の感染症の患者における抗菌薬使用や臨床的アウトカムを改善するための介入を実施するべきである（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

特定の感染症の患者に対する抗菌薬適正使用プログラムの介入は、焦点を絞ったメッセージを伝え、臨床ガイドラインやアルゴリズムを強固なものにし、より持続可能なものにできるため、処方の改善につながりうる。抗菌薬適正使用プログラムでは定期的に介入のターゲットにすべき領域の評価を行い、取り組みを適合させる必要がある。このアプローチは、抗菌薬適正使用プログラムにおいて検討に適した患者を特定する信頼性の高い方法がある場合に最も効果的に働く。

V. 抗菌薬適正使用プログラムは *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) のハイリスクとなる抗菌薬の使用量を減らすための介入を実施すべきか？

推奨

5. CDI のハイリスクとなる抗菌薬の使用量を減らすために、抗菌薬適正使用のための介入の実践が推奨される（強い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

CDI の減少は抗菌薬適正使用プログラムにおいて最優先課題であり、介入を検討する際に必ず考慮に入れるべきである。

VI. 抗菌薬適正使用チームからの直接の介入なしに、抗菌薬の選択が適切かどうかを処方医自身に再検討を促すこ

とは、抗菌薬の処方内容を改善するか？

推奨

6. 処方医に抗菌薬の処方内容の改善のために、日常的に抗菌薬の選択について再検討を促す方法（例：抗菌薬の一時中止 [time-outs]、オーダー中止 [stop-orders]）を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

処方医自身に抗菌薬の再検討を促す方法に関する報告データは限られているが、成功するプログラムには説得力や強制力のある方法が必要だと思われる。そのような仕組みがなければ、こういった介入を行ったとしてもわずかな効果しか見込めない可能性が高い。

VII. 抗菌薬処方の改善のために抗菌薬適正使用の一部としてコンピューターによる処方時の臨床判断支援システムを電子カルテに導入すべきか？

推奨

7. 処方時の臨床判断支援システムを電子カルテに導入することを推奨する（弱い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

処方医に対するコンピューターによる臨床判断支援システムは、情報技術的なリソースが容易に利用できる場合のみ施行すべきである。しかし、コンピューター化されたサーベイランスシステムでは、電子カルテと他の情報源からの情報を統合し、介入の機会を同定することで、抗菌薬適正使用の業務を能率化することができる。

VIII. 抗菌薬適正使用として薬剤耐性を減らすために抗菌薬のサイクリング療法やミキシング療法を推進すべきか？

推奨

8. 適正使用の戦略として抗菌薬のサイクリング療法は行うべきでない（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

現在利用できるデータからは抗菌薬適正使用の戦略として抗菌薬のサイクリング療法の有効性は支持されておらず、今後の研究によってもこの結論が変わる可能性は低い。ミキシング療法に関しては臨床的データが乏しく、その有用性に関するいかなる推奨もできない。

最適化 (Optimization)

IX. 入院患者に対する静注抗菌薬において、特化した薬物動態 (PK) のモニタリングと投与量調整プログラムは臨床的アウトカムの改善や費用の削減につながるか？

推奨

9. 病院でアミノグリコシドの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムを行うことを推奨する (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。
10. 病院でバンコマイシンの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムを行うことを提案する (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムは、費用や副反応を減らしうる。抗菌薬適正使用プログラムはその実施を推進し、トレーニングや能力評価を支援すべきである。これらのプログラムは、薬剤部の日々の業務の一部として組み込まれるべきである。

X. 抗菌薬適正使用プログラムではアウトカムの改善と費用削減のために入院患者における広域 β -ラクタム剤とバンコマイシンの PK/PD (薬力学) 理論に基づく用量調節を推奨すべきか？

推奨

11. 抗菌薬適正使用プログラムでは、費用削減のために入院患者における広域 β -ラクタム剤の PK/PD 理論に基づく用量調節を従来の用量よりも推奨するべきである (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

広域 β -ラクタム剤における PK/PD 理論に基づく用量調節がアウトカムを改善するというデータはまだ限られているが、これらの介入は抗菌薬の費用削減につながる。抗菌薬適正使用プログラムでは実施を考慮すべきであるが、看護部や薬剤部の教育や静脈アクセスの必要性など、実施する上での問題も鑑みるべきである。バンコマイシンに関してはデータが限られており、有用性に関するいかなる推奨もできない。

XI. 抗菌薬適正使用プログラムではアウトカムの改善と費用削減のために経口抗菌薬の使用を増やすための介入を実施すべきか？

推奨

12. 抗菌薬適正使用プログラムは、初期治療に用いる内服抗菌薬の適正使用および静注抗菌薬から内服抗菌薬への適切なタイミングでの切り替えの両方を推進するためのプログラムを実施すべきである (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

適切な内服抗菌薬の使用を促すプログラムは費用と入院期間を削減させることができる。静注抗菌薬から同じ内服抗菌薬に変更することは他の方法よりも複雑でなく、多くの医療現場で受け入れ可能である。これらのプログラムは、薬剤部の日常業務の一部として取り入れるべきである。抗菌薬適正使用プログラムでは静脈留置カテーテルの必要性や外来での静注抗菌薬の投与を減らすために、どのような患者が内服抗菌薬で治療を安全に完遂できるかを評価するための戦略を実施するべきである。

XII. 抗菌薬適正使用プログラムでは β -ラクタム剤へのアレルギー歴のある患者における第1推奨の抗菌薬の使用の改善を目的とした、アレルギー評価の実施を主導すべきか？

推奨

13. 抗菌薬適正使用プログラムでは β -ラクタム剤へのアレルギー歴のある患者における、アレルギー評価と適切な状況下でのペニシリン (PCN) 皮膚テストを推進すべきである (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

アレルギー評価と PCN 皮膚テストは第1推奨薬の使用を促進しうるが、抗菌薬適正使用プログラムの主要な介入としては殆ど調べられていない。しかし、抗菌薬適正使用プログラムではそういった評価を処方医に勧めていくべきである。皮膚テストのために十分なりソースのある施設であれば、抗菌薬適正使用プログラムはアレルギー専門家とともに検査と治療の戦略を作成するために積極的に働くべきである。

XIII. 抗菌薬適正使用プログラムは抗菌薬治療期間を最短の有効期間に減らすために介入するべきか？

推奨

14. 抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬使用期間を短くするためのガイドラインや戦略を導入すべきである (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

患者特有の要因に基づき、抗菌薬治療期間を推奨することとは抗菌薬適正使用プログラムの重要な取り組みの1つである。治療期間の提案を明記したガイドラインの作成、抗菌薬事前許可制や前向き監査・フィードバック（PAF）プロセスの一端として治療期間の推奨を行うこと、抗菌薬処方時に治療期間を明確にすること（例：電子カルテのオーダー画面）などが適切なアプローチである。

微生物検査診断

XIV. 抗菌薬適正使用プログラムでは微生物検査室と協力し、非層別化よりも層別化されたアンチバイオグラムを作成すべきか？

推奨

15. 抗菌薬適正使用プログラムによるエンピリック（経験的）治療のガイドライン作成のために、非層別化アンチバイオグラムのみを使用するよりも、層別化されたアンチバイオグラムを作成することを推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

層別化アンチバイオグラム（例：場所や年齢）が抗菌薬のエンピリック治療を改善するというエビデンスは今のところ限られているが、層別化により重要な感受性の違いが明らかになり、抗菌薬適正使用プログラムによる治療推奨の最適化やガイドラインの作成に役立てることができる。

XV. 抗菌薬適正使用プログラムでは微生物検査室と協力して、選択的もしくは多段階的な抗菌薬感受性検査結果の報告に関して取り組むべきか？

推奨

16. 全ての検査された抗菌薬検査結果を報告するよりも、抗菌薬感受性検査結果の選択的もしくは多段階的な報告を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

こういった戦略が処方に直接与える影響についてのデータは限られているが、選択的もしくは多段階的な報告方法の中には理にかなったものもある。施行後は、抗菌薬適正使用プログラムは意図しない結果につながっていないかを確認するための処方の見直しを行うべきである。

XVI. 抗菌薬適正使用プログラムでは不適切な抗菌薬使用を減らすために呼吸器系の病原体の迅速ウイルス検査を推

奨すべきか？

推奨

17. 不適切な抗菌薬使用を減らすために呼吸器系の病原体の迅速ウイルス検査の施行を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

迅速ウイルス検査は不適切な抗菌薬使用を減らす可能性があるが、結果は一貫していない。積極的な抗菌薬適正使用プログラムの介入がこれらの結果を改善するかどうかについて評価した研究はほとんどない。

XVII. 抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬治療を最適化し臨床的アウトカムを改善するために血液検体の迅速診断検査を推奨すべきか？

推奨

18. 抗菌薬適正使用プログラムによる積極的な支援と結果の解釈が行われるのであれば、血液検体の迅速診断検査を従来法での血液検体の培養結果報告に加えることを推奨する（弱い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

迅速診断検査は今後ますます利用可能になると考えられている。それゆえ、抗菌薬適正使用プログラムでは臨床医が適切に結果を解釈し対応できるように支援するためのプロセスの作成や介入を行わなければならない。

XVIII. 抗菌薬適正使用プログラムではICUで感染症を疑う成人に対して、抗菌薬使用を減らすための介入としてプロカルシトニンの測定を推奨すべきか？

推奨

19. ICUで感染症を疑う成人に対して抗菌薬使用を減少させるための抗菌薬適正使用の介入として、経時的なプロカルシトニンの測定を推奨する（弱い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

主にヨーロッパにおけるランダム化試験ではICUでのプロカルシトニンを用いたアルゴリズムの実施により抗菌薬の使用が減少することが示されたが、抗菌薬の処方パターンや適正使用へのアプローチが異なる可能性のある米国を含む他地域では、同様のデータは得られていない。もしも実施するのであれば、抗菌薬適正使用プログラムでは、臨床医が結果を適切に解釈し対応するための支援を行うた

めのプロセスやガイドラインの作成を行うべきである。また、この介入により時間や資源が最大限に生かしているかを判断すべきである。

XIX. 抗菌薬適正使用プログラムは血液悪性腫瘍の患者において、抗真菌薬の使用を最適化するための介入に非培養ベースの真菌マーカーを取り入れることを推奨すべきか？

推奨

20. 侵襲性真菌症のリスクがある血液悪性腫瘍患者では、抗真菌薬の使用を最適化するための抗菌薬適正使用の介入に非培養ベースの真菌マーカーを取り入れることを推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

血液悪性腫瘍患者での抗真菌薬使用を最適化するための既存の介入がある抗菌薬適正使用プログラムでは非培養ベースの真菌マーカーを取り入れたアルゴリズムを考慮してもよい。これらの介入は主診療科チーム（例：血液内科・腫瘍内科）と密接に協力して行わなければならない。抗菌薬適正使用を行う者はプログラムを成功させるために抗真菌薬治療や真菌の診断学についての専門的知識を高めなければならない。血液悪性腫瘍患者以外での介入におけるこれらのマーカーの有用性については証明されていない。

測定 (Measurement)

XX. 抗菌薬適正使用プログラムとその介入の効果を測定するのに、最も適した方法は何か？

推奨

21. 抗菌薬使用のモニタリングには defined daily dose (DDD) より days of therapy (DOTs) が適している（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬ごとにその使用をモニターすべきである。DOTs が望ましいが、患者レベルの抗菌薬使用のデータが得られない施設においてはDDDも代替となる。特に、ターゲットを絞った介入の結果を評価する場合には、地域または国のガイドラインが遵守されているかを確認することで各施設内での抗菌薬適正使用を評価することを検討すべきであり、そのデータを臨床医と共有することで彼ら自身のプラクティスを認識する手助けをすべきである。CDI や抗菌薬耐性の発生率は、抗菌薬適正使用の効果を反映しないかもしれないが（これら

のアウトカムは患者層や感染管理、その他の因子に影響されるため）、これらはターゲットを絞った介入の評価には有用かもしれない。

XXI. 抗菌薬適正使用プログラムとその介入の効果を測定するために、最も適した抗菌薬コストの測定方法はなにか？

推奨

22. 購入記録ではなく、処方および投与記録に基づいた抗菌薬の支出を測定することを推奨する（good practice recommendation）。

XXII. 特定の感染症の患者群において、抗菌薬使用と臨床的アウトカム改善のための介入の影響を評価するのに最も適した測定方法はなにか？

推奨

23. 疾患特異的な介入のゴールやサイズを考慮した測定方法を用いるべきである（good practice recommendation）。

特別な患者層

XXIII. 不必要な抗菌薬使用を減らし臨床的アウトカムを改善するため、抗菌薬適正使用プログラムは血液内科・腫瘍内科患者の発熱性好中球減少症のマネージメントに関する施設ごとのガイドラインを作成すべきか？

推奨

24. 血液内科・腫瘍内科患者の発熱性好中球減少症のマネージメントに関して、抗菌薬適正使用プログラムが施設ごとのガイドラインを作成することを提案する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

発熱性好中球減少症の担癌患者の診療において、実行や周知するための戦略も伴った臨床ガイドラインは有用であり、強く推奨される。

XXIV. 抗真菌薬投与を受ける免疫不全患者において、抗菌薬適正使用プログラムの介入は抗菌薬の使用法とアウトカムを改善するか？

推奨

25. 免疫不全患者における適切な抗真菌薬処方のため、抗菌薬適正使用プログラムの介入を提案する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

免疫不全患者の多い施設においては、抗真菌薬治療をターゲットとする抗菌薬適正使用の介入が有益になりうる。その介入は、主治医チーム（例：血液内科、腫瘍内科、臓器移植チーム）との十分な協力のもと行われなくてはならない。プログラムを成功させるために、抗菌薬適正使用の介入を行う者は、真菌感染症の診断・治療に習熟しなくてはならない。

XXV. 老人ホームや介護施設の入居者において、抗菌薬適正使用プログラムは不必要な抗菌薬使用を減らし、臨床的アウトカムを改善するか？

推奨

26. 老人ホームや介護施設において、不必要な抗菌薬の使用を減らすために抗菌薬適正使用の戦略の実施を推奨する（good practice recommendation）。

コメント

老人ホームや介護施設における抗菌薬適正使用プログラムの実施は重要であり、成功のためには現場における医療従事者と協力する必要がある。抗菌薬使用をモニターし指導する医師と薬剤師のチームが施設に存在しない可能性もあり、その場合にはテレメディシン（遠隔医療）による感染症専門医へのコンサルトといった代替方法を各施設が模索する必要がある。

XXVI. NICU において、抗菌薬適正使用プログラムの介入は不適切な抗菌薬使用や薬剤耐性を減少させるか？

推奨

27. 不適切な抗菌薬使用と薬剤耐性を減らすため、NICU において抗菌薬適正使用の介入の実施を推奨する（good practice recommendation）。

XXVII. 抗菌薬適正使用プログラムでは終末期患者に対する抗菌薬治療を減らすための介入をすべきか？

推奨

28. 終末期患者において、抗菌薬適正使用プログラムが抗菌薬治療に関する判断をサポートすることを推奨する（good practice recommendation）。

緒言

20 世紀初頭の抗菌薬の発見は医療現場に劇的な死亡率および有病率の低下をもたらし、感染症分野の発展につな

がった。しかし、薬剤耐性菌は増加する一方で、新規抗菌薬の開発は遅々として進まず、その発展を阻害している。既にある抗菌薬や新規抗菌薬の使用の最適化を目指す試みは、我々がこれからも抗菌薬の恩恵を受け、患者に最良の治療を提供していくために非常に重要である。

医療分野の抗菌薬適正使用の必要性については、すでに 2015 年 3 月にホワイトハウスから提唱された薬剤耐性菌に対する国の活動計画（National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria）でも認識されている [6]。この計画書では、2020 年までにすべての急性期病院において抗菌薬適正使用プログラムを設立し、CDC の病院での抗菌薬適正使用プログラムのコアエレメント（CDC Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs）の推奨に則ったプログラムをメディケアやメディケイドサービス参加病院が作成することが求められている [7]。また、適正使用を緊急外科センター、透析センター、介護施設、療養型病棟、救急外来、一般外来にも広げていくことも推奨されている。

本ガイドラインの目的は、救急外来、急性疾患入院診療、長期療養のセッティングにおいて抗菌薬適正使用プログラムにより実施しうる幅広い介入を包括的に評価することである。なぜならば、こういった介入が、それぞれの施設内での抗菌薬の適正使用に影響を及ぼすための最適なアプローチを決定づけるからである。加えて、本ガイドラインではこれらの介入の成果を評価する測定方法についても言及した。本ガイドラインは抗菌薬適正使用プログラムの構造について、つまり以前のガイドライン [8] や CDC の病院での抗菌薬適正使用プログラムのコアエレメント [7]、介護施設での抗菌薬適正使用プログラムのコアエレメント（Core Elements of Antibiotic Stewardship for Nursing Homes）[9] において詳細に記載されていたような内容には特に言及していない。これらの文書では、抗菌薬適正使用プログラムにおける医師と薬剤師のリーダーシップの重要性、感染症専門家の必要性、評価とフィードバックの役割が抗菌薬適正使用プログラムの中核として強調されている。本ガイドラインでは外来患者における抗菌薬適正使用については言及していない。

本ガイドラインに記載された抗菌薬適正使用に関わる全ての介入、治療適正化の方法、診断方法、プログラムの評価法はあらゆる臨床現場や患者において実施されたわけではないが、大半は急性期病院に限らず小児病棟、癌患者、市中病院、小病院、介護施設、療養型病棟などの現場における使用を検討することができる。どのような抗菌薬適正使用に関する介入もその地域の要望、処方医の振る舞い、障壁、資源に合わせていかねばならない。他のガイドラインと異なり、本ガイドラインでは抗菌薬適正使用プログラムが介入の可否を決定する際により役立つように、公式な

推奨のあとに補足的なコメントを入れ、専門家集団から提唱された実践的な内容を盛り込んだ。

方法

パネリスト構成

主任である Tamar Barlam と Sara Cosgrove によって、抗菌薬適正使用プログラムに関する多職種の専門家 18 名が 2012 年の IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development [10] の作成の折に召集された。IDSA、SHEA のメンバーに加えて様々な地域、小児と成人の臨床医、様々な専門学会（American College of Emergency Physicians [ACEP], American Society of Health-System Pharmacists [ASHP], American Society for Microbiology [ASM], PIDS, Society for Academic Emergency Medicine [SAEM], Society of Infectious Diseases Pharmacists [SIDP], and the Surgical Infection Society [SIS]）から代表者がパネリストとして召集された。ガイドライン策定方法検討者と GRADE Working Group のメンバー、医療記者がさらに加えられた。

文献的考察と解析

Medline（1946 年から検索時まで）を含む PubMed から抗菌薬適正使用ガイドラインに関連した PICO（population/patient, intervention/indicator, comparator/control, outcome）を検索した。検索方法は、Health Sciences Library System（ピッツバーグ大学）の医療図書館員 2 名がそれぞれ独立して作成した。PICO に関する検索を行うために、図書館員は PubMed のコマンド言語や適切な検索領域指定を用いた。PICO 検索の際に、医学用語の見出し語やキーワードを主要な検索対象として使用した。検索文字列を含む補足データは IDSA の Web サイトで参照することができる [11]。使用文献はあらゆる言語、あらゆる年を含めている。初回の検索は、2013 年 2 月から 7 月中旬にかけてガイドライン作成委員会の主任とグループリーダーによって実施された。最終的な検索は 2013 年 7 月から 9 月にかけて行われた。文献検索が終了した後、著者は文献的検索を継続し、関連のある文献を加えた。

過程の全貌

エビデンスの評価に際し、パネリストは他の IDSA のガイドラインと同様の方法をとった。エビデンス評価のプロセスは IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline

Development [10] に準じて行い、エビデンスの質については GRADE システムで推奨される方法で重み付けを行った（Figure 1）[2-5]。特に明記をしない限り、PICO の比較項目は通常の診療とした。

“good practice” としている推奨については、公表されている GRADE ワーキンググループが掲げる原則に則って、どのような理由で推奨しているかを明らかにし、適切な表現を用いた。この推奨については、GRADE 形式による重み付けは行われなかった [12]。

パネリストは以下の 5 つの担当グループに分けられた；（1）介入、（2）抗菌薬投与の最適化、（3）微生物検査および検査による診断、（4）評価と解析、（5）特別な集団における抗菌薬適正使用。各著者は文献をレビューし、エビデンスを評価し、最初の推奨度を決め、その推奨のエビデンスを要約した。エビデンスは抗菌薬使用適正化のための介入の有効性に基づいて順位付けされており、その介入の下地となった基礎データに基づいて順位付けされているのではない。パネリストは、それらの推奨とエビデンスの質を含めて全ての推奨をレビューした。意見の相違がある点については議論して解決し、最終的には全ての推奨は全パネリストの合意を得た。

エビデンスに基づく合意の作成

パネリストは 3 回の直接対面に加え、数回のテレカンファレンスをガイドライン完成のために行った。ミーティングとテレカンファレンスは、取り上げるべき臨床的な疑問を決め、議論を行い、初回ドラフト版のためのトピックの割り振りや推奨を作る目的で行われた。全パネリストは全てのセクションをレビューした。ガイドラインは IDSA Standards and Practice Guidelines Committee (SPGC)、IDSA Board of Directors、SHEA Guidelines Committee、SHEA Board of Directors によって承認され、ACEP、ASHP、ASM、PIDS、SAEM、SIDP、SIS によって支持された。

ガイドラインと利益相反

専門家パネリストは IDSA の利益相反についての方針に従い、経済的支援、利権のうち、実質的、潜在的、あるいは明確な利益相反につながるものを全て開示することとした。パネリストは IDSA の利益相反の開示を行い、ガイドライン策定に関わり得る製品を開発する企業とのつながりを明らかにした。雇用やコンサルト依頼、持ち株、謝金、研究資金、専門的提言、企業諮問委員会のメンバーであるかどうかの情報も求められた。

利益相反がある場合に個人の役割を制限すべきかについ

てケースバイケースで決定された。潜在的な利益相反はガイドラインの最後の備考に列挙した。

改訂時期

毎年、パネリスト主任、SPGC リエゾンアドバイザー、SPGC 主任はガイドラインがその時点での文献によって改編をすべきかどうかを判断することになっている。もし、必要であるならば、全パネリストを再集合し、可能性のある変更事項について議論する予定である。適切なときにパネリストは IDSA SPGC と SHEA ガイドライン委員会に改編について推奨をすることが可能である。

抗菌薬適正使用プログラムの実施のための推奨事項

介入 (Interventions)

I. 抗菌薬適正使用プログラムによる抗菌薬事前許可制 (Preauthorization) や前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback: PAF) による介入は抗菌薬利用や患者のアウトカムを改善させるか？

推奨

1. 介入をしないよりは、抗菌薬事前許可制や前向き監査とフィードバックによる介入を推奨する（強い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

抗菌薬事前許可制や前向き監査とフィードバックは抗菌薬使用を改善し、いずれの適正使用プログラムにおいても核となる要素である。プログラムとして一つの方法にするか両方の方法を採用するかについては、各施設において実施継続可能なリソースを考えて選択すべきであるが、なんらかの実践は必須である。

エビデンスの要約

事前許可制は、処方前に抗菌薬使用の許可を得ることで抗菌薬使用状況を改善する戦略である。前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback: PAF) は抗菌薬が処方された後に処方医に対して行う介入である。どちらの方法も独自の利点欠点がある (Table 1)。事前許可制では、有意な制限抗菌薬使用量の減少とコストの削減効果が認められている [13–16]。

事前許可制に関する検討においては、抗菌薬使用量の減少と薬剤耐性菌、とくにグラム陰性菌の耐性菌の減少が認められた [13–15, 17]。患者には特に不利益な事象は生じな

Table 1. 抗菌薬適正使用における抗菌薬事前許可制 (Preauthorization) と前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback: PAF) の比較

抗菌薬事前許可制 (Preauthorization)	前向き監査とフィードバック (Prospective Audit and Feedback)
利点 ・ 不必要・不適切な抗菌薬開始を減らす ・ エンピリックな抗菌薬の選択を最適化し、その後の治療に影響を与える ・ 治療開始時の臨床データや培養結果の見直しを促す ・ 薬価の高い薬剤を含めて抗菌薬費用の削減につながる ・ 抗菌薬の不足に迅速に反応する体制が作られる ・ 抗菌薬使用の直接的なコントロールが行える	利点 ・ 抗菌薬適正プログラムの内容が見えやすくなり、同僚間で共同的関係を築くことができる ・ 推奨を出す際により多くの臨床情報を利用でき、処方医の受け入れを得やすくなる ・ 推奨のタイミングが柔軟に決定できる ・ リソースに限りがあれば毎日行わなくてもよい ・ 臨床医に教育的な利益がもたらされる ・ 処方医の自主性が保たれる ・ 抗菌薬の狭域化 (de-escalation) や投与期間に関して介入ができる
欠点 ・ 限られた抗菌薬のみに効果がある ・ エンピリックな抗菌薬使用に主なフォーカスをあてており、その後の抗菌薬使用にはフォーカスが向けにくい ・ 処方医の自主性がなくなる ・ 治療の遅れにつながるかもしれない ・ 許可を行うもののスキルに効果が依存する ・ リアルタイムに反応できる体制の強化 ・ 潜在的なシステム操作が加わる可能性 (例えば、承認を得るために偏った方法で申請を行うなど) ・ 単に他の抗菌薬の使用が増加し、別の抗菌薬耐性パターンが選択されるだけかもしれない	欠点 ・ 処方医の協力が必要 ・ 多くの場合、労働負荷が高い ・ 処方医にフィードバックを伝える方法が成功のカギを握る ・ もし患者の経過がよい場合には処方医が抗菌薬変更を嫌がるかもしれない ・ 介入の対象を見つけ出すのに、情報テクノロジーのサポートを要したり、コンピューターサーベイランスシステムの購入が必要になるかもしれない ・ ターゲットとする抗菌薬の使用を減らすのに時間がかかるかもしれない

かった [13, 14]。White たちの報告 [13] では国の教育病院でいくつかの抗菌薬の事前許可制を開始することで非経口抗菌薬投与の総支出が 32% 減少し ($P<.01$)、グラム陰性菌の薬剤感受性が改善した。一方で、入院日数や死亡率は変化を認めなかった。例えば、*Pseudomonas aeruginosa* のイミペネムへの感受性は ICU 検出株において改善を認め (イミペネム感受性株は事前許可制の前後で 65% から 83% に改善、 $P\leq.01$)、他の入院部署でも改善を認めた (83% から 95% に改善、 $P\leq.01$)。グラム陰性菌菌血症の全 30 日生存率は前後で変化を認めなかった (介入前 79%、介入後 75%、 $P=.49$) [13]。加えて、許可制のような厳格な方針は説得する方法 (persuasive strategies) と比べて CDI を有意に減少したことが、抗菌薬適正使用プログラムと CDI に関するメタ解析で報告された [18]。

事前許可制を実施するにあたり、いくつかの因子を考慮する必要がある。許可者のスキルは重要である。薬剤師と感染症科指導医からなる抗菌薬適正使用チームが抗菌薬の事前許可を出すことが、感染症科のフェローが時間外に許

可を出すことに比べて推奨の適正度 (87% vs 47%; $P<.001$)、治癒率 (64% vs 42%; $P=.007$)、治療失敗 (15% vs 28%; $P=.03$) で有意に良好な成績を得た [19]。処方者が抗菌薬使用適正プログラムに対して不正確な臨床情報を与えることにより不適切な推奨につながることも知られている [20]。直接診療録をレビューすることも許可制の最適化につながる。使用制限の結果、臨床医が選択する可能性のある代替治療についても検討をすること、またその使用パターンをモニタリングすることも重要である。Rahal たちの報告 [21] では、セファロスポリン系抗菌薬の事前許可制を実施した。セフトジジム耐性 *Klebsiella* の検出頻度の減少をもたらしたが、同時にイミペネムの使用が増加し、イミペネム耐性 *P. aeruginosa* が 69% 増加した。抗菌薬事前許可制ではリアルタイムに許可を行うことができる人員確保が必要である。抗菌薬事前許可制を行う施設ではしばしば制限抗菌薬の時間外での投与について、翌日許可を得るまでは使用可能としている。許可制を 24 時間実施可能にし、臨床医の仕事上の負担にならないようなコミュニケーションを促進するため、Buising たち [14] は制限抗菌薬の使用用途をあらかじめ定義した電子化許可制システムを開発した。結果として、抗菌薬使用量の減少と *Pseudomonas* の薬剤感受性率の改善が 2 年間にわたって認められた。

PAF 介入においても抗菌薬使用の改善、耐性菌の減少、CDI の減少が認められ [22-27]、患者には有害な結果をもたらさなかった [26, 28-30]。例えば、臨床薬剤師と感染症医が市中病院において実施した PAF により、静注広域抗菌薬の使用量が 22% 削減され、CDI の発生率と抗菌薬耐性腸内細菌による院内感染が 7 年間にわたって低下した [22]。PAF は ICU においても有効であった [24, 25]。例えば、PAF 介入は大規模教育病院の多施設の ICU において、生存率を減らすことなく、メロペネム耐性菌や CDI ($P=.04$) を減少させることができた [25]。PAF は小児病院においても有効であり、抗菌薬投与や用量エラーを有意に減少させ、耐性菌発生も抑制した [26, 27]。PAF は血液腫瘍固形癌患者においても、抗菌薬使用改善に寄与し得た。ある研究では、PAF の開始によって制限抗菌薬使用量が有意に減少し、介入時に 1000 patient-days (在院患者延べ数) あたりの制限抗菌薬使用日数は 574.4 日から 533.8 日に減少した (発生率比 0.93; 95% 信頼区間 [CI] 0.88-0.97, $P=.002$)。ただし好中球減少患者と血液幹細胞移植中の患者は除外されている [31]。

PAF の効果は各施設で利用可能な資源にも依存する。既存の抗菌薬適正使用プログラムに PAF プログラムを追加した多施設試験では、27.3% の抗菌薬処方是不適切とされたが、臨床医が推奨を受け入れて抗菌薬を変更あるいは中止したのはこのうち 66.7% に留まった。抗菌薬適正使用

プログラムが確立し専従者のいる 2 施設においては PAF 開始により有意に抗菌薬使用量が減少したものの、資源が不足していた 3 施設では介入による効果を認めなかった [31]。

PAF は非常に労働負担が大きく、また介入が必要な患者の選定は難しく、コンピューターを用いたサーベイランスシステムも必要となる。しかし、毎日のレビューや許可制システムが難しい場合でも、限定的にであっても PAF を導入することが有益であることが示されている [32]。253 床の市中病院で薬剤師主導の PAF 介入が週 3 回実施されることで、100 patient-days 当たりの DOT が 64% 減少し、抗菌薬関連支出が 37% 減少し、カルバペネム、バンコマイシン、レボフロキサシンの使用量が減少したことも報告されている [33]。

PAF と比べた事前許可制の優位性についての研究は数少ない。Cochrane review の 52 の時系列 (interrupted time series) のメタ解析において、事前許可制のような制限的介入と PAF のような説得的介入の比較が行われた [34]。ここでの説得的介入とは、PAF、教育資料の配布、リマインダー、教育的援助 (educational outreach) を示している。12 カ月と 24 カ月時点では説得的介入と同等であったが、事前許可制では 1 カ月時点で処方結果に統計学的に有意な効果が認められ、(+32%; 95% CI, 2%-61%, $P=.03$)、6 カ月時点の *C. difficile* や薬剤耐性菌の定着や感染が減少した (+53%; 95% CI, 31%-75%; $P=.001$)。結果を急ぐ場合には事前許可制が望ましいと結論づけられている [34]。教育医療施設で実施された他の研究 [35] では、許可制から PAF に切り替えたことで全抗菌薬使用量が上昇し (許可制 vs PAF: -9.75 vs +9.65 DOTs per 1000 patient-days/月; $P<.001$)、入院日数が増加した (-1.57 vs +1.94 日/1000 patient-days, $P=.016$)。

許可制、PAF、両方の施行のいずれを選んだとしても、その実施は包括的な抗菌薬適正使用プログラムの核となる。有効なプログラムを実践するためには、病院運営側のサポート、献身的で経験を積んだスタッフの活動を支えるための適切な資源の振り分け、臨床医との継続的なコミュニケーションが必要となる。

II. 講義による一方向的な教育 (didactic education) は抗菌薬適正使用の介入として不適切な抗菌薬使用を減らすのに役立つか?

推奨

2. 適正使用のために講義による一方向的な教育のみを行うのは望ましくない (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

講義や情報パンフレットなどの受動的な教育は、他の適正使用の取り組みとともに補助的に使用すべきである。アカデミックな医療施設や教育病院では抗菌薬適正使用の原則について教育プログラムとの統合を図り、臨床前教育や臨床カリキュラムに組み込んでいくべきである。

エビデンスの要約

教育は抗菌薬適正使用プログラムではよく用いられる方法である。一方向性の講義や資料を用いた教育的ミーティングもその戦略に含まれる。どのような教育戦略が最も効果的であるかについての比較試験はない。

教育資料の配布は、適正使用のゴールを設定している場合には有効になりうる。例えば、2013年のCochrane review [34]では、印刷物あるいはミーティングを通じた教育資料の配布により抗菌薬使用の改善が6つの研究のうち5つで認められた。研究の種類による効果量（effect size）の中央値は10.6%から42.5%であった。しかし、教育のみでは抗菌薬使用に対する効果は持続しない。Landgren たち [36]は術前の予防的抗菌薬についての、教育的なマーケティングキャンペーンを行うクロスオーバー試験を実施した。その結果、介入期間中に抗菌薬処方改善したものの、介入終了からの12か月間にはその効果は持続しなかった。教育戦略はPAFのような他の戦略と合わせて実施することによって最も効果が得られる可能性が高い [34]。

教育戦略は医師や薬剤師、医師助手（physician assistant）、特定看護師（nurse practitioner）、看護学生や実習生を対象に広く実施されるべきである。アメリカ合衆国の3大学の医学生4年生における検討では [37]、回答者の90%がもっと抗菌薬適正使用についての教育を受けることを望んでいた。加えて、彼らの抗菌薬適正使用の知識は不足しており、根本的な抗菌薬適正使用の原則についての教育の必要性が示唆されている。卒後医学教育評議会（Accreditation Council for Graduate Medical Education: ACGME）は2015年に抗菌薬適正使用への貢献を宣言し、卒後教育病院などへリソースや資料を提供するとしている [38]。

III. 抗菌薬使用の適正化や患者アウトカムの改善のために、抗菌薬適正使用プログラムによって日常的に頻度の高い感染症に対する施設ごとの臨床ガイドラインを作成・実践すべきか？

推奨

3. 抗菌薬適正使用プログラムは、施設ごとの臨床ガイド

ラインを、その周知・実践を行う戦略とともに作成すべきである（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

施設ごとの臨床ガイドラインやアルゴリズムは地域の疫学に基づいて処方内容を標準化するために効果的な方法となりうる。抗菌薬適正使用プログラムは、できれば日常的に頻度の高い感染症に対するこうしたガイドラインを作成すべきである。更に、抗菌薬適正使用プログラムは抗菌薬使用に対するものであれば、施設内の他の部署により作成されるクリニカルパス、ガイドライン、オーダーセットにも関わるべきである。

エビデンスの要約

施設固有の臨床実践ガイドライン策定は、よくある感染症の治療における抗菌薬使用に実質的な変化をもたらす。最も多く報告されているのは、成人 [39–41] や小児 [42] での市中肺炎（CAP）や医療関連肺炎を含む肺炎 [43–46] に関わる施設固有のガイドライン作成についてである。蜂窩織炎と皮下膿瘍についての診療指針に関するものも報告されている [47]。これらの検討のいくつかは、ガイドライン普及・認識のために行った多面的な告知や実施戦略を伴う総合的なガイドラインの作成過程についても記載している [40, 43, 45, 47]。そのような戦略には、電子媒体や紙媒体によるガイドライン普及啓発、医療者教育、支援者（peer champion advocates）の関与、抗菌薬処方におけるPAF、チェックリスト、推奨を含めたオーダーセット作成が含まれている。

施設固有のガイドラインの策定により、適切な抗菌薬選択の有意な増加 [40, 46]、より狭いスペクトラムの抗菌薬の使用 [41, 42, 47]、早期の経口抗菌薬への切り替え [39]、そして治療期間の短縮 [39, 41, 45–47] などが抗菌薬使用に関する改善成果として報告されている。なお、全てで特記すべき他の臨床的アウトカムに影響するような有害事象は起きなかった。臨床的アウトカムの差を検出するために行われた研究としては、死亡率の低下 [40] や入院日数の短縮化 [39–41, 43, 44]、有害事象 [39, 48]、再発・再燃 [46]、治療に関わる費用 [40, 44] について検討された。

ガイドラインの実践により得られる効果の持続性は明らかになっていない。ある検討においては、処方とアウトカムの変化がガイドライン策定から3年間維持できた [43]。一方で、ガイドライン遵守率の評価を止め、1年後に再度遵守率を評価したところ低下を認めた報告もある [49]。それゆえ、ガイドラインのアドヒアランスを保つための介入が長きにわたって必要であり、意図していたアウトカムについて評価をしていくべきである。

IV. 抗菌薬適正使用プログラムでは特定の感染症の患者における抗菌薬使用や臨床的アウトカムを改善するための介入を実施すべきか？

推奨

4. 抗菌薬適正使用プログラムでは、特定の感染症の患者における抗菌薬使用や臨床的アウトカムを改善するための介入を実施するべきである（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

特定の感染症の患者に対する抗菌薬適正使用プログラムの介入は、焦点を絞ったメッセージを伝え、臨床ガイドラインやアルゴリズムを強固なものにし、より持続可能なものにできるため、処方改善の改善につながりうる。抗菌薬適正使用プログラムでは定期的に介入のターゲットにすべき領域の評価を行い、取り組みを適合させる必要がある。このアプローチは、抗菌薬適正使用プログラムにおいて検討に適した患者を特定する信頼性の高い方法がある場合に最も効果的に働く。

エビデンスの要約

使用許可制や診療ガイドライン策定のような病院規模の活動に加えて、特定の感染症患者における抗菌薬使用量や臨床的アウトカム改善のために標準化した戦略を行うことが効果的である。皮膚軟部組織感染（SSTIs）、無症候性細菌尿（ASB）、CAPなどで研究がおこなわれてきた。

介入の例として、成人の非複雑性 SSTIs において広域抗菌薬治療を減らし、抗菌薬治療期間を短縮するため、治療アルゴリズムの拡充、電子カルテのオーダーセット、リーダーとなる医師（physician champions）の採用、年4回のガイドライン遵守に関する医療者へのフィードバックを行った。169名の成人を対象にしたこの研究では、抗菌薬投与期間を3日間短縮し、30%の広域抗菌薬処方を減らし、治療失敗を0.3%減少させた[47]。

老人ホームや長期療養型病棟での ASB の不適切治療を減らす介入では、有意に抗菌薬使用量が減少した[50, 51]。例えば、Zabarsky ら[50]は、看護師が無症候の患者から尿培養を採取すること、及びプライマリケア医に ASB を治療することの両方を止めさせる介入を行った。介入後には尿培養採取は 1000 patient-days あたり 2.6 回から 0.9 回に低下し（ $P<.0001$ ）、ASB 治療例は 1000 patient-days あたり 1.7 回から 0.6 回に低下し（ $P=.0017$ ）、抗菌薬治療日数は 1000 patient-days あたり 167.7 日から 117.4 日に減少した（ $P<.001$ ）。この改善は 30 カ月後のフォローでも維持されていた。

抗菌薬適正使用プログラムの CAP に対する介入では、適切な抗菌薬治療を受ける人数が増加した（1つの病院で 54.9% から 93.4%、2 つ目の病院で 64.6% から 91.3% に増加）[52]。小児患者においては CAP に対する介入ではアンピシリンによる経験的治療を行う患者の割合が 13% から 63% に増え、セフトリアキソンを使用する患者の割合が 72% から 21% に減り、治療失敗の割合も増えなかった[42]。抗菌薬使用の最適化についての他の検討では、経口抗菌薬への切り替えを 1-2 日早めた報告や[39, 53]、治療期間を中央値 10 日から 7 日に短縮し、6 カ月の研究期間内に 148 日の抗菌薬治療日数が削減でき、適切な狭域スペクトラムの抗菌薬使用が 19% から 67% に増加した報告[54]がある。介入前後の期間において 30 日以内の再入院率は変わらず（14.5% vs 7.7%； $P=.22$ ）、CDI の発症率も変わらなかった（4.8% vs 1.5%； $P=.28$ ）。5 つの病院での検討において、経口抗菌薬への変更や退院の基準を含んだガイドラインを実行することで入院日数は 7.3 日から 5.7 日に減少したが（ $P<.001$ ）、30 日以内の再入院率は変わらなかった（1.9% vs 2.4%； $P=.6$ ）[53]。

他のアプローチとして血液培養で特定の病原体が発育した患者を評価する方法がある。血液培養で細菌や真菌が発育した患者は検査室との情報共有や電子化サーベイランスシステムにおける警告を通じて把握することができる。例えば、Antworth らは電子カルテの記録と細菌検査室の報告によって特定されたカンジダ血症の患者のケアバンドルの効果について報告している[55]。このバンドルの施行は診療の改善につながり、薬剤治療（適切な抗真菌薬選択率 [vs 今までのデータ]：100% vs 86.5%、 $P<.05$ ）と非薬剤治療（眼科検査率 [vs 今までのデータ]：97.6% vs 75.7%、 $P=.01$ ）の両方を改善させた。同様に、Borde らは黄色ブドウ球菌菌血症において、抗菌薬適正使用バンドルを策定したのちに薬剤治療（適切な抗菌薬使用率の改善 85% vs 4%； $P<.001$ ）と非薬剤治療（血液培養フォロー率の改善 65% vs 33%； $P<.001$ ）の改善を認め、同様に致死率の改善を認めた（10% vs 44%； $P<.001$ ）[56]。グラム陰性菌を対象とした検討において、Pogue らは抗菌薬適正使用プログラムの介入と血液培養陽性結果の迅速なアラートを組み合わせた[57]。血培陽性時に適切な抗菌薬を使用していなかったサブグループにおいて、この介入は致死率低下（オッズ比 [OR], 0.24; 95% CI, .08-.76）と入院日数減少（OR, 0.76; 95% CI, .66-.86）に寄与した。全患者において介入をしたグループでは適切な抗菌薬が開始されるまでの時間が短く（8 vs 14 時間； $P=.01$ ）、入院日数も短縮された（7 vs 8 日； $P<.001$ ）。

V. 抗菌薬適正使用プログラムは Clostridium difficile 感染症（CDI）のハイリスクとなる抗菌薬の使用量を減らす

ための介入を実施すべきか？

推奨

5. CDI のハイリスクとなる抗菌薬の使用量を減らすために、抗菌薬適正使用のための介入の実践が推奨される（強い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

CDI の減少は抗菌薬適正使用プログラムにおいて最優先課題であり、介入を検討する際に必ず考慮に入れるべきである。

エビデンスの要約

抗菌薬適正プログラムによって院内発症 CDI を減少させることができる。抗菌薬適正使用の主な介入は、クリンダマイシン [58–61] や広域抗菌薬、とくにセファロスポリン [59–64] やフルオロキノロン [59–63, 65] の使用制限である。Climo らはクリンダマイシンの使用制限と使用量の低下が CDI の低下に関連し、クリンダマイシンの感受性改善、CDI が減少したことによるコスト削減につながることを初めて報告した [58]。より最近の報告では、様々な場面でこのような検討が報告されている。アウトブレイク時の報告もあれば [59, 65]、蔓延している状況下での報告もある [22, 63]。

抗菌薬適正プログラムの実施により、院内発症 CDI は統計学的に有意に、急激にあるいは経時的に減少することが知られており [22, 58–61, 63–65]、またその状態が 7 年間維持されたという報告もある [22]。メタアナリシスでも CDI 予防に関する抗菌薬適正使用の効果とその介入戦略の要点が述べられている [18]。その他の研究でも、従来の感染防止策に加えて、抗菌薬の制限によってさらに CDI の罹患率を減らすことが示されている [58, 59]。実際に、Valiquette らは単に基本的な感染防止策を強化させるだけでは CDI の罹患率を減らすことはできなかったと報告している [59]。しかし、地域の治療ガイドラインを普及させ、PAF を導入し、治療期間を減少させるといった抗菌薬適正使用によって第 2 世代、第 3 世代セファロスポリンやクリンダマイシン、マクロライド、フルオロキノロンの投与量を減らし、CDI の罹患率は減少した ($p<.007$)。

VI. 抗菌薬適正使用チームからの直接の介入なしに、抗菌薬の選択が適切かどうかを処方医自身に再検討を促すことは、抗菌薬の処方内容を改善するか？

推奨

6. 処方医に抗菌薬の処方内容の改善のために、日常的に

抗菌薬の選択について再検討を促す方法（例：抗菌薬の一時中止 [time-outs]、オーダー中止 [stop-orders]）を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

処方医自身に抗菌薬の再検討を促す方法に関する報告データは限られているが、成功するプログラムには説得力や強制力のある方法が必要だと思われる。そのような仕組みがなければ、こういった介入を行ったとしてもわずかな効果しか見込めない可能性が高い。

エビデンスの要約

抗菌薬適正使用プログラムの正式な介入なしに処方医自身が、抗菌薬療法の評価を行う戦略についての研究はデータが限られている。Lee らは、抗菌薬の一時中止監査 (time-out audit)（訳者注：抗菌薬処方の見直しが目的）を、医療ケアチームのシニアレジデントが週 2 回行うために、構造化された電子的チェックリストを作成した（この方法は「自己抗菌薬適正使用 (self-stewardship)」と呼ばれた）[66]。病棟の薬剤師がレジデントにチェックリストをつけるようにリマインドを行い、達成率は 80% であった。当初はこの方法によって全症例の 15% が抗菌薬治療を変更したが、18 ヶ月間の研究期間を通してみるとこの変化の規模は縮小した。CDI の発生率は 19% 減少し、年間の抗菌薬の費用は 46% 削減された (149743 ドルから 80319 ドル) が、全体の抗菌薬使用量は減らなかった [66]。内科 ICU における治療の過程を指導するためのチェックリストに関する研究も行われている [67, 68]。ある研究では、医師がチェックリストでの抗菌薬の評価を見落としていたら、面と向かって指導をされるという方法が試みられた。この介入によって、医師のチェックリストの達成率が向上し、抗菌薬の治療期間も減少した。また非介入群においてエンピリックな抗菌薬を投与されている患者と比較してリスク調整致死率が低かった（オッズ比, 0.41; 95% CI, .18–.92; $P=.03$) [67]。このような戦略を行っても、処方医自身が自己抗菌薬適正使用を行うことは難しいかもしれない。例えば、Lesprit らの研究では、臨床医は静注抗菌薬の治療を 72 時間の時点で見直すよう求められた。抗菌薬処方の見直しを促す質問票のみでは抗菌薬レジメンの修正が行われた頻度はコントロール群と有意差はなかったが、感染症医によるアドバイスも追加した群では抗菌薬修正の頻度は増加した [69]*（* 訳者注：引用文献の結果に対しより忠実な訳とした）。

抗菌薬の中止オーダー (stop order) は医師が自身の抗菌薬使用を評価するもう一つのアプローチである。これに関してはバンコマイシンのオーダーを 3 日目まで中止する研

究が最も行われている [70, 71]。Guglielmo らの報告では、中止オーダーによって、グラム陽性菌による感染症の証拠がない症例におけるバンコマイシンの継続が減少し (33/133 [25%] vs 15/142 [11%]; $P=0.002$)、発熱性好中球減少症におけるバンコマイシン使用が減少した (37/133 [28%] vs 22/142 [15%]; $P<0.013$)。病院全体のバンコマイシンの使用量も減少した (160g vs 100–120g/1000 patient-days; P 値の記載なし)。意図しない中止を避け、処方医が抗菌薬適正使用の介入を疎んじることを防ぐためには、中止オーダーは安全機構と対になっていなければならない。

これらの知見をまとめると、処方医自身による抗菌薬評価は、適切なリマインダーや催促があれば抗菌薬適正使用として重要なインパクトを持ちうるが、これまでに利用できるデータからは実現可能性や継続可能性が担保されていない。

VII. 抗菌薬処方の改善のために抗菌薬適正使用の一部としてコンピューターによる処方時の臨床判断支援システムを電子カルテに導入すべきか？

推奨

7. 処方時の臨床判断支援システムを電子カルテに導入することを推奨する (弱い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

処方医に対するコンピューターによる臨床判断支援システムは、情報技術的なリソースが容易に利用できる場合のみ施行すべきである。しかし、コンピューター化されたサーベイランスシステムでは、電子カルテと他の情報源からの情報を統合し、介入の機会を同定することで、抗菌薬適正使用の業務を能率化することができる。

エビデンスの要約

コンピューター化された臨床判断支援システムは、医師が処方する際に治療の推奨を行うことで抗菌薬処方を改善するようデザインされたものである [72-77]。

処方医のためのコンピューター化された臨床判断支援システムの導入によって、広域スペクトラム抗菌薬の減少 [73, 74]、抗菌薬投与量の最適化 [75]、薬剤耐性菌の減少 [74]、より適切な抗菌薬選択の増加 [73, 77]、処方ミスの減少 [72, 73, 75, 76]、入院日数の短縮 [72]、死亡率の減少 [76] など示されている。コンピューター化されたサーベイランスシステムは PAF の介入を容易にし、そのような介入に要する時間を短縮することでより抗菌薬適正使用を効率的に

行うことができるかもしれない [79-81]。抗菌薬適正使用のためのこれらのシステムの使用によって、広域スペクトラム抗菌薬の使用量の減少 [81] や抗菌薬のコスト削減 [79] に繋がったと報告されている。

コンピューター化された臨床判断支援およびサーベイランスシステムの潜在的な欠点としては、開始および維持のために時間と経済的資源を要するということであり、実用的ではないアラートばかりが出ることによる「アラート疲れ」が生じる恐れもある [80, 81]。

VIII. 抗菌薬適正使用として薬剤耐性を減らすために抗菌薬のサイクリング療法やミキシング療法を推進すべきか？

推奨

8. 適正使用の戦略として抗菌薬のサイクリング療法は行うべきでない (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

現在利用できるデータからは抗菌薬適正使用の戦略として抗菌薬のサイクリング療法の有効性は支持されておらず、今後の研究によってもこの結論が変わる可能性は低い。ミキシング療法に関しては臨床的データが乏しく、その有用性に関するいかなる推奨もできない。

エビデンスの要約

抗菌薬のサイクリング療法は、ある抗菌薬あるいは特定のクラスの抗菌薬の一般的な使用 (病棟内または施設内) を中止し、一定期間は細菌に対して同等のスペクトラムを持つが耐性機序が異なる代替薬となる抗菌薬を使用するという戦略である。抗菌薬のサイクリング療法は実行が難しく、大きな労働力を要するため、多くの入院施設において行うことは現実的ではない。

多くの研究が行われているが、それらは抗菌薬のサイクリング療法を行う利点について説得力のあるエビデンスを提供することができなかった。これは部分的には方法論上の欠陥によるものである。共通する欠点としては、単施設のセッティング (通常 ICU) であること、介入の前後をみた解析であること、処方プロトコルへの遵守率が低いこと、他の介入 (感染防止策やガイドラインの実行など) も同時に行われていること、長期間フォローアップされていないこと、などが挙げられる。Brown と Nathwani らは 2005 年に抗菌薬サイクリング療法の系統的レビューを行い、現在利用できる研究結果からはサイクリング療法の有効性を証明することはできないと結論づけた。

抗菌薬のサイクリング療法が医療施設ごと、または病棟

ごとのレベルで行われる戦略であるのに対して、抗菌薬のミキシングは患者個人のレベルで行われるものであり、同じ診断の連続する患者がローテーションで異なるクラスの抗菌薬の処方を受けるというものである。数理学的モデルでは、抗菌薬のミキシングはサイクリング療法よりも耐性菌の出現を抑制できる戦略である可能性が示唆されているが、これらのモデルを実証できた臨床研究はほとんどない[83, 84]。包括的なレビューが2010年に発表され[85, 86]、抗菌薬のミキシングの有用性を証明するためにはさらなる研究が必要であると結論づけられている。

最適化 (Optimization)

IX. 入院患者に対する静注抗菌薬において、特化した薬物動態 (PK) のモニタリングと投与量調整プログラムは臨床的アウトカムの改善や費用の削減につながるか？

推奨

9. 病院でアミノグリコシドの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムを行うことを推奨する(強い推奨、中等度の質のエビデンス)。
10. 病院でバンコマイシンの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムを行うことを提案する(弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムは、費用や副反応を減らしうる。抗菌薬適正使用プログラムはその実施を推進し、トレーニングや能力評価を支援すべきである。これらのプログラムは、薬剤部の日々の業務の一部として組み込まれるべきである。

エビデンスの要約

ランダム化比較試験で、アミノグリコシドの薬物動態を患者個人レベルでモニタリングすることは、標準的な投与方法と比較して、治療に必要な血中濃度を満たすことや[87, 88]、施設での費用の減少[87, 89]と関連があるようであった。いくつかの研究では、腎毒性、入院期間、死亡率の減少[87, 90-92]が観察された。Leehey らは[88]、アミノグリコシドを投与された患者を、(1) 薬剤師から情報を得て、医師が薬物動態のモニタリングを行う群 (2) 医師と薬剤師のチームでモニタリングを行う群、(3) モニタリングなし (コントロール群) の3グループにランダムに割り当てた。薬物動態をモニタリングした群は、高いピーク値とわずかに低いトラフ値に達したが、腎毒性は3群で統

計学的有意差を認めなかった (27%, 16%, 16%, ; P=.31)。全患者において薬物動態をモニタリングした2群で臨床的失敗は少なかったが (1%, 0%, 11%, ; P=.004)、微生物学的に感染症が確認された患者間においては差を認めなかった。Bartal らは[90]、高用量のゲンタマイシンを投与された患者において、一般的な管理を行う群と、薬物動態モニタリングを高頻度に行う群で、アウトカムを比較した。腎毒性は、薬物動態をモニタリングした群で少なく (5% vs 21% ; P=.03)、同様の結果が、感染症の治癒の割合や28日間死亡の割合においても認められた。

バンコマイシンの薬物動態モニタリングと投与量調整プログラムの評価を行ったランダム化比較試験は一つしかない[93]。血中濃度のモニターによる有効性の違いは示されなかったが、腎毒性の軽減を認め (調整オッズ比, 0.04 ; 95% 信頼区間, .006-.30)、腎毒性の患者あたりの費用を\$435削減することができた。個別にバンコマイシンの投与量を調整した観察研究でも[93-96] 同等もしくは安い費用で、同様の効果を示した。

医師のオーダーシステムに用量設定のサポートを組みこむような、抗菌薬の用量調整に対するより広い介入によって、ガイドラインの用量の遵守の改善や、副反応の減少が示されている。しかし、効果 (例: 臨床的治癒、院内死亡率、在院日数) には差を認めなかった[97-99]。薬物動態モニタリング・投与量調整プログラムと施設の耐性菌の頻度の関係を調べた研究はない。

X. 抗菌薬適正使用プログラムではアウトカムの改善と費用削減のために入院患者における広域β-ラクタム剤とバンコマイシンのPK/PD (薬力学) 理論に基づく用量調節を推奨すべきか？

推奨

11. 抗菌薬適正使用プログラムでは、費用削減のために入院患者における広域β-ラクタム剤のPK/PD 理論に基づく用量調節を従来の用量よりも推奨するべきである (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

広域β-ラクタム剤におけるPK/PD 理論に基づく用量調節がアウトカムを改善するというデータはまだ限られているが、これらの介入は抗菌薬の費用削減につながる。抗菌薬適正使用プログラムでは実施を考慮すべきであるが、看護部や薬剤部の教育や静脈アクセスの必要性など、実施する上での問題も鑑みるべきである。バンコマイシンに関してはデータが限られており、有用性に関するいかなる推奨もできない。

エビデンスの要約

アミノグリコシドの PK/PD 理論に基づいた 1 日 1 回投与といった投与方法は、いくつかの研究で、腎毒性の減少や臨床的アウトカムの改善に効果的であったことが示されている [100, 101]。β-ラクタム系抗菌薬やバンコマイシンの PK/PD 理論に基づいた投与方法の効果は不明である。

β-ラクタム系抗菌薬に関しては、1 つのメタ解析においてカルバペネムやピペラシリンタゾバクタムの持続投与は標準的な投与方法と比べて死亡率が低くなることが示された (リスク比, 0.59 ; 95% 信頼区間 .41-.83)。このメタ解析は、患者アウトカムが 25% しかわかっていない 3 つのランダム化比較試験を含んでいた [102]。一方で、14 のランダム化比較試験を含むメタ解析では、広域スペクトラムの β-ラクタム系抗菌薬の長期投与 (延長投与もしくは持続投与) はアウトカムの改善を示さなかった [103]。コクランレビューと [104] 最近のランダム化比較試験 [105] おいても、重症患者における β-ラクタム系抗菌薬の持続投与は、標準化された投与方法と比べて良好なアウトカムにはつながらなかったとされる。

成人におけるバンコマイシンの持続投与では、臨床的アウトカムの改善が示されていないが、メタ解析で腎毒性軽減との関連が示されている [106]。同様に、小児においてもバンコマイシンの持続投与は、副作用減少と腎毒性軽減と関連があるとされる [107]。

β-ラクタム系抗菌薬 [108] やバンコマイシン [109] の持続投与方法は、ランダム化比較試験で従来の分割投与方法と比較して、費用の有意な低下と関連があるとされている。これらの費用削減は、病院全体の支出ではなく β-ラクタム系抗菌薬の購入費用削減や [108]、バンコマイシンの購入費用やモニタリング費用の削減によるものである [109]。

XI. 抗菌薬適正使用プログラムではアウトカムの改善と費用削減のために経口抗菌薬の使用を増やすための介入を実施すべきか？

推奨

12. 抗菌薬適正使用プログラムは、初期治療に用いる内服抗菌薬の適正使用および静注抗菌薬から内服抗菌薬への適切なタイミングでの切り替えの両方を推進するためのプログラムを実施すべきである (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

適切な内服抗菌薬の使用を促すプログラムは費用と入院期間を削減させることができる。静注抗菌薬から同じ内服抗菌薬に変更することは他の方法よりも複雑でなく、多く

の医療現場で受け入れ可能である。これらのプログラムは、薬剤部の日常業務の一部として取り入れるべきである。抗菌薬適正使用プログラムでは静脈留置カテーテルの必要性や外来での静注抗菌薬の投与を減らすために、どのような患者が内服抗菌薬で治療を安全に完遂できるかを評価するための戦略を実施するべきである。

エビデンスの要約

多くの研究において [110-116]、内服抗菌薬の使用増加を目的としたプログラムは、効果や安全性を損なうことなし薬剤費用削減や入院期間減少と関連したとされている。例えば、Omidvari らは [115]、市中肺炎のランダム化比較試験で、セファロスポリンによる静注治療後に内服のセファロスポリンに変更した患者において、静注治療を継続した患者と比較して、全医療費の削減 (\$5002 vs \$2953 ; $P<.05$)、入院期間の短縮 (10 日 vs 7 日 ; $P=.01$) を認めたと報告した。これら 2 群において、臨床経過、治癒率、生存の有無、胸部レントゲン写真の改善には違いはなかった [115]。Laing らは [116]、内服抗菌薬に変更した患者は、静注抗菌薬のままであった患者と比較して、静脈留置カテーテルに伴う合併症の罹患率が低い傾向にあった (17/81 vs 26/81) と報告したが、これらには統計学的有意差はなかった ($P=.077$)。

同じ抗菌薬の静注から内服への単純な変更とは異なり、静注抗菌薬から経口抗菌薬へ変更する際に同等の内服抗菌薬がない場合、より多くの支援が必要となる。Mertz らは [114]、内科病棟における早期の内服抗菌薬への変更は静注抗菌薬療法の期間の短縮 (使用日数中央値の減少, 19% ; 95% 信頼区間, 9%-29% ; $P=.001$)、総抗菌薬治療期間減少と費用削減の傾向を認めたと報告した。この報告で死亡率や再入院に統計学的変化はなかった。しかし、この報告では対象となった 246 人中、経口抗菌薬に変更したのは 151 人 (61.1%) のみであり、これは同等の内服抗菌薬がなく内服抗菌薬に変更しにくい場合 (例 : ピペラシリンタゾバクタムやメロペネム) において変更の推奨がなかったことが原因の一部であったかもしれない。一方で Sevinç らは [112]、抗菌薬変更のガイドラインの実施の後に、適応のある患者における静注抗菌薬から内服抗菌薬への変更の割合の増加を報告した (52/97 [54%] vs 66/80 [83%] ; 差, 29% ; 95% CI, 16%-42% ; $P<.001$)。彼らは、同等の内服抗菌薬がない場合、静注抗菌薬療法を受けている患者に感染症科コンサルテーションを行うように医療従事者に指導した。抗菌薬適正使用は、複雑な静注抗菌薬療法から内服抗菌薬療法へ変更する場合、重要な役割を果たす。

その他の静注抗菌薬から内服抗菌薬への変更における利点は、外来静注抗菌薬療法 (outpatient parenteral

antibiotic therapy: OPAT) の必要性の減少である。例えば Conant らは [117]、OPAT に感染症科の承認が必須の条件のもとで、内服抗菌薬での治療を行った患者 (n=50) と、抗菌薬の追加投与が不要と判断された患者 (n=6) の、計 56 人のアウトカムについて報告している。OPAT が承認されなかった 56 人のうち、1 人だけが真の臨床的失敗に関連しており、患者あたりの費用を \$3847 抑えることができた。

XII. 抗菌薬適正使用プログラムでは β -ラクタム剤へのアレルギー歴のある患者における第 1 推奨の抗菌薬の使用の改善を目的とした、アレルギー評価の実施を主導すべきか？

推奨

13. 抗菌薬適正使用プログラムでは β -ラクタム剤へのアレルギー歴のある患者における、アレルギー評価と適切な状況下でのペニシリン (PCN) 皮膚テストを推進すべきである (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

アレルギー評価と PCN 皮膚テストは第 1 推奨薬の使用を促進しうが、抗菌薬適正使用プログラムの主要な介入としては殆ど調べられていない。しかし、抗菌薬適正使用プログラムではそういった評価を処方医に勧めていくべきである。皮膚テストのために十分なリソースのある施設であれば、抗菌薬適正使用プログラムはアレルギー専門家とともに検査と治療の戦略を作成するために積極的に働くべきである。

エビデンスの要約

ペニシリン系抗菌薬は入院時に“アレルギー”として報告される最も一般的な薬剤で、入院患者の 10-15%、抗菌薬治療が必要な患者の 15-24% に認めるとの報告がある [118, 119]。アレルギーがない患者と比較して、ペニシリンアレルギーがある患者は、より多くの代替抗菌薬に曝露され、C. difficile 感染症、MRSA、VRE の感染率が上がり、入院期間も長くなる [118]。

ペニシリン系抗菌薬の major および minor determinant を使用して適切に皮内反応検査を行うと、陰性的中率は 97-99% で、陽性的中率は 50% であった。この研究では、ペニシリンアレルギー疑いの患者で、アレルギーの評価が行われ、皮内反応検査陰性であった場合、ペニシリン系抗菌薬や他の β -ラクタム系抗菌薬を安全に投与できることを証明した [119, 120]。Rimawi らは [121]、ペニシリンアレルギー歴があり皮内反応検査陰性の 146 人のうち 1 人を

除いて全員が、 β -ラクタム系抗菌薬を使用でき、その結果、陰性的率は 99% 以上であったと報告した。抗菌薬治療のための皮内反応検査を行うことで、大学の教育病院で年間 \$82,000 を抑えることも判明した。

アレルギーの評価を構築することは、抗菌薬の選択、代替療法の減少、入院期間や費用の減少、ガイドラインの遵守の増加などで証明されているように、抗菌薬適正使用の改善と関連がある [119, 120]。例えば Park らは [122]、訓練された薬剤師やアレルギー専門家の協力は、ペニシリンアレルギー歴がある患者における β -ラクタム系抗菌薬使用の増加と関連があると報告した。抗菌薬適正使用は、アレルギー評価を行う仕組み作りを促すべきである。

XIII. 抗菌薬適正使用プログラムは抗菌薬治療期間を最短の有効期間に減らすために介入すべきか？

推奨

14. 抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬使用期間を短くするためのガイドラインや戦略を導入すべきである (強い推奨、中等度の質のエビデンス)。

コメント

患者特有の要因に基づき、抗菌薬治療期間を推奨することは抗菌薬適正使用プログラムの重要な取り組みの 1 つである。治療期間の提案を明記したガイドラインの作成、抗菌薬事前許可制や前向き監査・フィードバック (PAF) プロセスの一端として治療期間の推奨を行うこと、抗菌薬処方時に治療期間を明確にすること (例: 電子カルテのオーダー画面) などが適切なアプローチである。

エビデンスの要約

抗菌薬治療期間の短縮を目標とした 2 つの抗菌薬適正使用の介入前後試験では、2 つとも介入により同様の臨床的アウトカムがもたらされた。特に、市中肺炎での成人の入院患者に対する教育と PAF は、入院期間や 30 日以内の再入院率を有意に変化させることなく抗菌薬使用期間の中央値を 10 日から 7 日 ($P<.001$) に減少させた [54]。

別の研究では [47]、皮膚軟部組織感染症の入院患者に対するガイドラインを実行後、抗菌薬の投与期間が減少した (13 日から 10 日; $P<.001$)。抗菌薬治療期間を減少させるための抗菌薬適正使用の介入の臨床的アウトカムへの影響を明確に評価した研究は限られている。しかし、システマティックレビュー [123-126] や RCT [127-136] のエビデンスは様々な種類の感染症 (Table 2) で、短期間の抗菌薬治療では成人・小児のいずれでも長期間の抗菌薬治療と同等のアウトカムが得られ、有害事象も少ないことを示してい

Table 2. 短期間と長期間の抗菌薬投与期間を比較したメタアナリシスとランダム化臨床研究の例

参考文献	臨床的病状 / 患者層	治療期間 (日)	臨床的アウトカム ^a
メタアナリシス			
Dimopoulos ら、2008 [123]	成人と小児の CAP	3-7 vs 5-10	臨床的成功、再燃、死亡、有害事象
Pugh ら、2011 [124]	成人の VAP	7-8 vs 10-15	抗菌薬不使用日数 ^b 、再発 ^b
Dimopoulos ら、2013 [125]	成人の VAP	7-8 vs 10-15	再燃、死亡、抗菌薬不使用日数 ^c
ランダム化臨床研究			
Chastre ら、2003 [127]	成人の VAP	8 vs 15	死亡、感染の再発 ^d
El Moussaoui ら、2006 [128]	成人の CAP	3 vs 5	臨床的、放射線学的成功
Greenberg ら、2014 [129]	小児の CAP	5 vs 10	治療失敗 ^e
Hepburn ら、2004 [130]	成人の蜂窩織炎	5 vs 10	臨床的成功
Sandberg ら、2012 [131]	成人女性の急性腎盂腎炎	7 vs 14	臨床的効果、有害事象
Talan ら、2000 [132]	女性の急性非複雑性腎盂腎炎	7 vs 14	細菌学的・臨床的治癒 ^f
Runyon ら、1991 [133]	成人の特発性細菌性腹膜炎	5 vs 10	死亡、細菌学的治癒、再発
Saini ら、2011 [134]	新生児の敗血症	2-4 (培養陰性確認) * vs 7	治療失敗
Sawyer ら、2015 [135]	成人の腹腔内感染症	4 vs ≤10	手術部位感染症、腹腔内感染症の再発、もしくは死亡の複合
Bernard ら、2015 [136]	成人の化膿性脊椎炎	42 vs 84	第三者委員会による 1 年後の治癒と副次評価項目

略語：CAP、市中肺炎；VAP、人工呼吸器関連肺炎。

a 注意書きがない場合は統計学的にはグループ間での有意な差はなかった。

b 短期コースは他のアウトカムへの悪影響はなく、より抗菌薬不使用日数が長く（平均差、4.02；95% 信頼区間、2.26-5.78）、多剤耐性微生物による人工呼吸器関連肺炎の再発がより少なかった（オッズ比、0.44；95% 信頼区間、.21-.95）。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による人工呼吸器関連肺炎では、短期コースはより高い再発率と関連があった（オッズ比、2.18；95% 信頼区間、1.14-4.16）。

c 短期コースは抗菌薬不使用日数がより長かった（平均差、3.40 日；95% 信頼区間、1.43-5.37）。

d 短期コースは抗菌薬不使用日数がより長く（13.1 対 8.7 日；P<.001）、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を除いて再感染を増加させなかった。

e 3 日間ではなく 5 日間のコースは 10 日間のコースに非劣性であった。

f より短期コースは細菌学的（99% 対 89%；95% 信頼区間、.04-.16；P=.004）そして臨床的治癒率が高かった（96% 対 83%；95% 信頼区間、.06-.22；P=.002）。

* 訳者注：より引用文献に忠実に訳した。

る。

微生物検査診断

XIV. 抗菌薬適正使用プログラムでは微生物検査室と協力し、非層別化よりも層別化されたアンチバイオグラムを作成すべきか？

推奨

15. 抗菌薬適正使用プログラムによるエンピリック（経験的）治療のガイドライン作成のために、非層別化アンチバイオグラムのみを使用するよりも、層別化されたアンチバイオグラムを作成することを推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

層別化アンチバイオグラム（例：場所や年齢）が抗菌薬のエンピリック治療を改善するというエビデンスは今のところ限られているが、層別化により重要な感受性の違いが明らかになり、抗菌薬適正使用プログラムによる治療推奨の最適化やガイドラインの作成に役立てることができる。

エビデンスの要約

施設のアンチバイオグラムは、経験的治療のためのガイドラインの策定に関して抗菌薬適正使用プログラムに役立つ。Clinical and Laboratory Standards Institute [137] は、通常の累積的アンチバイオグラム（cumulative antibiograms）と強調的アンチバイオグラム（enhanced antibiograms）、つまり場所や患者層を含む様々なパラメータを用いて層別化したアンチバイオグラムの両方の作成と報告についてのガイドラインを提供している。なお、それぞれの微生物が少なくとも 30 株以上利用できれば層別化は可能である。一つの施設や病院全体でのアンチバイオグラムは、施設内でのユニット間での重要な感受性の違いを隠してしまうかもしれない。例えば、ある薬剤耐性菌が非 ICU よりも ICU で著明に多いことがしばしばある。ある医療施設では薬剤耐性菌の割合が病院全体のアンチバイオグラムで予想されるよりも内科・外科 ICU で著明に多かったが、一方で抗菌薬に感受性の株は病院全体よりも非 ICU のユニットで多かった [138]。同様に、アンチバイオグラムは年齢グループ（例：小児科）[139]、感染部位（例：血液もしくは呼吸器 vs 全部位）[140, 141]、患者の併存症

(例: 嚢胞性線維症) [142]、市中対医療の環境での獲得 [143] によって階層化することができる。

ある施設 [144] では小児科特有の *Escherichia coli* のアンチバイオグラムを作成し、成人と小児科からの株を合計したデータから作成したアンチバイオグラムと比較した。小児科の患者と病院全体のアンチバイオグラムのデータでの *E. coli* の感受性には大きな違いがあった [144]。小児科特有のデータを用意することで、アンチバイオグラムを利用しない場合や病院全体のアンチバイオグラムの使用時と比較して最適な処方の選択がなされた。他の施設 [139] でも小児では *E. coli* や *S. aureus* の耐性を過大評価し、高齢者では過小評価する年齢特有の違いが報告されている。

XV. 抗菌薬適正使用プログラムでは微生物検査室と協力して、選択的もしくは多段階的な抗菌薬感受性検査結果の報告に関して取り組むべきか？

推奨

16. 全ての検査された抗菌薬検査結果を報告するよりも、抗菌薬感受性検査結果の選択的もしくは多段階的な報告を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

こういった戦略が処方に直接与える影響についてのデータは限られているが、選択的もしくは多段階的な報告方法の中には理にかなったものもある。施行後は、抗菌薬適正使用プログラムは意図しない結果につながっていないかを確認するための処方の見直しを行うべきである。

エビデンスの要約

選択的報告は、全ての検査をした抗菌薬の代わりに限定した数の感受性結果を報告する方法である。例えば、選択的報告を行っている検査室は、通常は腸球菌がアンピシリンやバンコマイシンに非感受性である場合のみ、リネゾリドとダブトマイシンの結果を報告する。尿路感染症のランダム化試験では、Coupat ら [145] はケースごとのフォーマットを用い、無作為にレジデントを 24 種類の抗菌薬の感受性結果を受け取る介入群と 25 種類の抗菌薬全ての結果を受け取るコントロール群に割り当てた。選択的報告を用いることで抗菌薬処方の妥当性はクリニカルシナリオに応じて、7% から 41% へと増加した。同様の結果がいくつかの前向き研究でも認めている [146, 147]。

多段階的報告は選択的報告の一つで 2 番目の抗菌薬（より高価もしくは広域のいずれか）は、もし特定の抗菌薬のクラスの中の主要な抗菌薬に耐性である場合のみ報告する（例：もし微生物がセファゾリンに感受性であれば、セ

フトリアキソンは報告されない）。多段階的な抗菌薬報告について公表されたガイドラインはない。Clinical and Laboratory Standards Institute [148] はある微生物の感受性検査と報告についてのガイダンスを提供しているが、全ての微生物 - 抗菌薬の組み合わせをカバーはしていない。抗菌薬適正使用プログラムは微生物検査室と共にこれらの戦略がアンチバイオグラムの作成に与える影響について評価するために活動するべきである（例：公表しない結果の感受性データは含めない）。

XVI. 抗菌薬適正使用プログラムでは不適切な抗菌薬使用を減らすために呼吸器系の病原体の迅速ウイルス検査を推奨すべきか？

推奨

17. 不適切な抗菌薬使用を減らすために呼吸器系の病原体の迅速ウイルス検査の施行を推奨する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

迅速ウイルス検査は不適切な抗菌薬使用を減らす可能性があるが、結果は一貫していない。積極的な抗菌薬適正使用プログラムの介入がこれらの結果を改善するかどうかについて評価した研究はほとんどない。

エビデンスの要約

呼吸器系ウイルスの迅速検査に基づいた抗菌薬適正使用の介入の価値の研究は不足している。しかし、迅速ウイルス検査で不適切な抗菌薬使用が減少したとするいくつかのデータはある。これらの研究は主として医院や救急部門を受診した小児や入院が必要な小児を対象に行われている。1 つの研究は特に免疫不全の小児、2 つは成人を対象としていた。

迅速抗原、迅速イムノアッセイ、直接蛍光抗原を用いた呼吸器系ウイルスの迅速診断検査は補助的な検査のオーダー（例：胸部レントゲン、尿検査）[150, 157] や、抗菌薬使用を減少させ [149, 150, 153, 156, 157]、抗ウイルス剤の使用を増加させた [149, 150, 157]。たとえば、Bonner らの報告によると [150]、医師が迅速イムノアッセイによるインフルエンザ陽性の結果を知ること、検体検査の依頼数 ($P=0.01$) やレントゲン依頼数 ($P<0.001$) が減少し、それらに関連した費用も減少した ($P<0.001$)。また、抗菌薬の使用 ($P<0.001$) は減少し、抗ウイルス薬の処方が増加した ($P<0.001$)。迅速検査結果が陰性であった患者では、これらのアウトカムに影響はなかった。

Kadmon らは [154]、PCR 検査結果が特定の抗ウイルス

療法の開始を促進し、50 例中 17 例（34%）で不必要な抗菌薬が避けられたことを最近報告した。しかし他の研究では [152, 155]、PCR や直接蛍光抗原の結果が報告された場合に抗菌薬の使用や病院滞在や入院に統計学的に有意な効果を示すことはできなかった。明らかな効果がなかった原因の一つは PCR の結果が報告されるまでの時間にあり、1 つの研究では結果が得られるまでに 12 から 24 時間 [152]、もう一つの研究は平均 30 時間かかった [155]。

XVII. 抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬治療を最適化し臨床的アウトカムを改善するために血液検体の迅速診断検査を推奨すべきか？

推奨

18. 抗菌薬適正使用プログラムによる積極的な支援と結果の解釈が行われるのであれば、血液検体の迅速診断検査を従来法での血液検体の培養結果報告に加えることを推奨する（弱い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

迅速診断検査は今後ますます利用可能になると考えられている。それゆえ、抗菌薬適正使用プログラムでは臨床医が適切に結果を解釈し対応できるように支援するためのプロセスの作成や介入を行わなければならない。

エビデンスの要約

血液培養の菌種と感受性を特定するための迅速分子学的検査と質量分析法の利用は、適切な抗菌薬治療の開始までの時間 [158-162]、再感染率 [159]、死亡率 [159, 163]、滞在期間 [159, 161]、そして入院費 [160, 161] を統計学的に有意に改善させる。例えば、Forrest ら [163] は腸球菌に対する peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization (PNA-FISH) の使用について記載した。使用前に比べ、迅速検査と抗菌薬適正使用チームのサポートの組み合わせはより迅速に *Enterococcus faecalis* (1.1 vs 4.1 日) と *E. faecium* (1.1 vs 3.4 日) を同定し、より早く効果的な治療を行い (1.3 vs 3.1 日)、*E. faecium* による 30 日死亡率を減少 (26% vs 45%) させた (全て $P<0.05$) [163]。Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) 質量分析法は、通常は臨床的に感染を起こすことが稀な菌種、もしくは培養や菌種レベルまで同定することが困難な病原体を含めて、細菌を迅速に同定することができる [164]。Huang らの研究では [159]、適正使用チームは血液培養のグラム染色、MALDI-TOF での識別、そして感受性結果を即座に受け取り、推奨を出した。MALDI-TOF の使用は微生物のより迅速な同定と関連し

た (55.9 vs 84.0 時間; $P<0.001$)。MALDI-TOF での微生物の同定と real-time な抗菌薬適正使用のレビューと介入の組み合わせは、効果的な治療 (20.4 vs 30.1 時間; $P=0.021$) 及び最適な治療 (47.3 vs 90.3 時間; $P<0.001$) の両方の開始時間を早めることと関連していた。最近の RCT [162] では、テンプレートのコメント付きの迅速マルチプレックス PCR (rmPCR) を用いた通常の血液培養の過程 (MALDI-TOF での微生物の同定を含む) と、テンプレートのコメント付きの rmPCR とリアルタイムな抗菌薬適正使用の介入 (審査とフィードバック [rmPCR/AS]) を行うことを比較した。抗菌薬適正使用の介入はより迅速で適切な de-escalation と関連していた (21 時間 vs コントロールの 34 時間と rmPCR の 38 時間; $P<0.0001$)。しかしこれらの介入は死亡率の改善、入院期間の長さ、コストとは関連しなかったが、これはもしかすると施設で他の迅速検査が使用されており、抗菌薬適正使用プログラムのサポートがあったことが原因かもしれない。

これらの研究はアウトカムに好影響を与える可能性やその効果を最大限にするために、迅速検査と、次に述べる 2 つの戦略を組み合わせる使用することの重要性を強調している。第一に、抗菌薬適正使用のサポート [159-163] や結果の迅速な通知 [158, 162] は、迅速検査と予後の間に統計学的に有意な関連を示す研究の一貫した特徴である。反対に、これらの特徴を欠いている研究では、多くの場合、病原体の同定までの時間の短縮にもかかわらず、迅速検査と抗菌薬使用の改善 [165]、適切な抗菌薬投与開始までの時間 [166]、入院期間への効果 [165] についての関連のエビデンスを示すことができていない。第 2 に、迅速検査は継続的に (1 日 24 時間、週 7 日)、もしくは少なくとも頻回に [167, 168] 行われるべきである。最適な迅速検査の実施には検査室のリソースの増加や追加のコストが必要である。

XVIII. 抗菌薬適正使用プログラムでは ICU で感染症を疑う成人に対して、抗菌薬使用を減らすための介入としてプロカルシトニンの測定を推奨すべきか？

推奨

19. ICU で感染症を疑う成人に対して抗菌薬使用を減少させるための抗菌薬適正使用の介入として、経時的なプロカルシトニンの測定を推奨する（弱い推奨、中等度の質のエビデンス）。

コメント

主にヨーロッパにおけるランダム化試験では ICU でのプロカルシトニンを用いたアルゴリズムの実施により抗菌薬の使用が減少することが示されたが、抗菌薬の処方パターンや適正使用へのアプローチが異なる可能性のある米

国を含む他地域では、同様のデータは得られていない。もしも実施するのであれば、抗菌薬適正使用プログラムでは、臨床医が結果を適切に解釈し対応するための支援を行うためのプロセスやガイドラインの作成を行うべきである。また、この介入により時間や資源が最大限に生かしているかを判断すべきである。

エビデンスの要約

プロカルシトニンとは (1) 一連のプロカルシトニンレベルの測定に基づいて細菌感染症に対する抗菌薬使用期間を短縮する、そして (2) プロカルシトニンレベルが低値であった時には抗菌薬治療の開始を回避することにおいてその役割が評価された。いくつかの前向きランダム化比較試験では ICU の重症患者における抗菌薬治療の中止についての決定にプロカルシトニンを使用することを支持している [169-172]。一般的に、プロカルシトニンに基づく抗菌薬治療中止を評価した試験では、プロカルシトニン群で死亡率には悪影響がなく、有意に抗菌薬不使用日数 (antibiotic-free days) (24 日) が長かった。ICU での重症敗血症や敗血症性ショックの重症患者を対象としたメタアナリシス (7つの研究と 1075 人の患者を含む) では、プロカルシトニンのガイダンスによって 28 日死亡率や院内死亡率には有意差はなく、抗菌薬治療期間を中央値で約 2 日減少させることを示した [173]。ヨーロッパの多施設研究では、Bouadma らは [172]、621 人の敗血症患者の治療で de-escalation を行い、プロカルシトニングループで 2.7 日の抗菌薬不使用日数を増加させた ($P < .001$)、しかし 1000 patient-days あたりの抗菌薬曝露日数は両方のグループで高かった (PCT 653 vs コントロール 812) [172]。ICU の重症患者において、プロカルシトニンの結果が陰性であったときに抗菌薬の開始を回避するための判断材料としてプロカルシトニンを使用することを支持するエビデンスはない [174, 175]。

XIX. 抗菌薬適正使用プログラムは血液悪性腫瘍の患者において、抗真菌薬の使用を最適化するための介入に非培養ベースの真菌マーカーを取り入れることを推奨すべきか？

推奨

20. 侵襲性真菌症のリスクがある血液悪性腫瘍患者では、抗真菌薬の使用を最適化するための抗菌薬適正使用の介入に非培養ベースの真菌マーカーを取り入れることを推奨する (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

血液悪性腫瘍患者での抗真菌薬使用を最適化するための既存の介入がある抗菌薬適正使用プログラムでは非培養ベースの真菌マーカーを取り入れたアルゴリズムを考慮してもよい。これらの介入は主診療科チーム (例: 血液内科・腫瘍内科) と密接に協力して行わなければならない。抗菌薬適正使用を行う者はプログラムを成功させるために抗真菌薬治療や真菌の診断学についての専門的知識を高めなければならない。血液悪性腫瘍患者以外での介入におけるこれらのマーカーの有用性については証明されていない。

エビデンスの要約

いくつかの研究では非培養ベースの真菌マーカーの使用は、侵襲性真菌症の高リスクである血液悪性腫瘍患者の抗真菌治療を安全に減少させることができることを証明している。抗菌薬適正使用の介入の一環として明確に研究されていないが、血液悪性腫瘍患者において既存の抗菌薬適正使用プログラムに組み入れることは有用かもしれない。ガラクトマンナン (GM)、(1,3) - β -D-glucan (BDG)、単一もしくは複数の真菌病原体 PCR といった様々な真菌検査が研究されている。例えば、Cordonnier らは [176] 先制的 (preemptive) アプローチ (侵襲性真菌症の臨床的そして GM でのエビデンスの両方を用いて抗真菌治療を開始する) と経験的戦略 (高リスク患者で侵襲性真菌症の臨床徴候に基づいて抗真菌治療を行う) を比較した。先制アプローチは抗真菌治療の減少 (39.2% vs 61.3%; $P < .001$) と関連し、死亡率には悪影響はなかった。

BDG や PCR を標的治療に利用することを評価した研究はほとんどない。アスペルギルスとカンジダの PCR の RCT [177] は、経験的な抗真菌治療を受けた同種幹細胞移植患者と経験的治療と PCR の結果に基づいた抗真菌治療を受けた同種幹細胞移植患者の生存率について比較した。著者は一部を PCR の結果に基づいて治療を決定したグループで 30 日生存率は改善したが、100 日生存率では差がなかったと説明している。

他の患者の母集団では真菌マーカーの価値について評価したデータは限られている。小児のデータは限られているが、しかし血液悪性腫瘍で発熱のある入院している小児で GM アッセイを週 2 回モニターすることが有用な補助となることを示した研究がある [178]。

測定 (Measurement)

XX. 抗菌薬適正使用プログラムとその介入の効果を測定するのに、最も適した方法は何か？

推奨

21. 抗菌薬使用のモニタリングには defined daily dose (DDD) より days of therapy (DOTs) が適している (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

抗菌薬適正使用プログラムでは抗菌薬ごとにその使用をモニターすべきである。DOTs が望ましいが、患者レベルの抗菌薬使用のデータが得られない施設においては DDD も代替となる。特に、ターゲットを絞った介入の結果を評価する場合には、地域または国のガイドラインが遵守されているかを確認することで各施設内での抗菌薬適正使用を評価することを検討すべきであり、そのデータを臨床医と共有することで彼ら自身のプラクティスを認識する手助けをすべきである。CDI や抗菌薬耐性の発生率は、抗菌薬適正使用の効果を反映しないかもしれないが (これらのアウトカムは患者層や感染管理、その他の因子に影響されるため)、これらはターゲットを絞った介入の評価には有用かもしれない。

エビデンスの要約

DOTs と DDD は標準的な抗菌薬使用の評価方法である。いずれも施設レベルのモニタリングや施設間の比較に有用である。DOTs にはいくつか重要な利点がある。DOTs は用量調整の影響を受けず、成人および小児のいずれでも使用可能であるが、DDD は体重による用量調整のため小児での使用はより限定的である。CDC の National Healthcare Safety Network (NHSN) の抗菌薬使用と薬剤耐性モジュール (Antimicrobial Use and Resistance [AUR] Module) では、DOTs による抗菌薬使用報告を求めている [179]。しかし、DOTs は患者レベルでの抗菌薬使用データを必要とし、これはすべての施設で使用可能ではないだろう [180-182]。いずれの方法でも、施設全体の使用や部門・医療者・サービスごとの使用を評価できる。抗菌薬使用の評価に加え、施設独自の抗菌薬使用ガイドラインが遵守されているかによって処方の適正さを評価可能である。これは、ターゲットを絞った介入の効果を評価するのに特に有用である。

抗菌薬適正使用が患者のアウトカムに与える影響の評価は重要であるが、抗菌薬使用やガイドライン遵守の評価よりさらに困難である。例えば、抗菌薬適正使用の介入効果を評価する目的で CDI 発生率を使用することには重大な欠点がある。抗菌薬適正使用プログラムは、準実験的 (quasi-experimental) 研究では CDI 発生率を低下させることが示されてきたが [18]、抗菌薬使用量と CDI 発生率との定量的な関連はほとんど分かっていない。CDI 発生率は抗菌薬使用以外にもインфекションコントロー

ルの遵守といった様々なプラクティスに影響を受けるため、抗菌薬適正使用プログラムの効果の評価方法としては比較的感度が低いかもしれない。さらに、CDI のように様々な因子の影響を受けるイベントに対しては、古典的な統計学的手法には重大な欠点がある。それでも、CDI 発生リスクが高いとされる抗菌薬 (セファロスポリン、クリンダマイシン、フルオロキノロンなど) 使用の減少を目指した抗菌薬適正使用の介入を行う時には、医療機関内での CDI の発生率を二次評価項目に含むことが推奨される。

薬剤耐性は CDI よりさらに複雑な評価方法である。なぜなら、耐性の発生と拡散は複数の因子に影響されるためである。抗菌薬適正使用プログラム実施はグラム陽性および陰性菌のいずれでも耐性減少と関連しているとされるが [34]、薬剤耐性への効果は様々な交絡因子、多数の病原体、宿主因子のため予測不可能である。それでもなお、特定の細菌やターゲットを絞った介入を受ける患者群においては薬剤耐性の評価は有用になりうる。

抗菌薬適正使用プログラムは入院期間を短縮しうる。これは主に抗菌薬を適切なタイミングで経静脈投与から内服投与へ切り替えたり、不必要な経静脈投与を終了したりすることによる。しかし、そのインパクトは、すでに長期間経静脈的に投与された抗菌薬の影響を受ける。入院せずに済んだ期間 (days of hospitalization avoided) は抗菌薬適正使用プログラムの効果測定により有用である。経静脈投与や中心静脈カテーテルを入れずに済んだ期間 (days of central venous access avoided) も有用な測定方法になりうる。

XXI. 抗菌薬適正使用プログラムとその介入の効果を測定するために、最も適した抗菌薬コストの測定方法はなにか？

推奨

22. 購入記録ではなく、処方および投与記録に基づいた抗菌薬の支出を測定することを推奨する (good practice recommendation)。

エビデンスの要約

抗菌薬適正使用プログラムは各施設でのコスト削減につながる [183]。抗菌薬使用の評価に加えて、それに伴うコストをモニターすることは、抗菌薬適正使用の活動へのサポートを正当化する一つの手立てとして重要である。抗菌薬への支出は、薬剤の購入ではなく、処方および投与に基づいて計測すべきである [184]。また、患者数調査 (patient census) (例: patient-day での補正) に基づいて標準化すべきである [184]。プログラムのコスト (例: 適正使用スタッ

フの給与) [19, 185]、インフレによる補正、年余にわたるコストの標準化 (standardizing costs across years) [185] も考慮すべきである。介入の効果の経年的評価に際しては、介入開始後の実際のコストと介入なしの場合に見込まれるコストとを比較すべきである。これは、コスト削減額はプラトーに達する傾向にあるためである [185, 186]。より大規模な分析にあたっては、抗菌薬の購入だけでなく、抗菌薬投与、モニタリング、副作用などによる費用も考慮される [187]。資源が許す場合には、総入院費といったより広範な費用対効果を分析すべきである [58, 160, 188]。

XXII. 特定の感染症の患者群において、抗菌薬使用と臨床的アウトカム改善のための介入の影響を評価するのに最も適した測定方法はなにか？

推奨

23. 疾患特異的な介入のゴールやサイズを考慮した測定方法を用いるべきである (good practice recommendation)。

エビデンスの要約

疾患特異的な介入 (Section IV 参照) の評価においては、そのプロセスやアウトカムを測定することができる (Table 3) [39, 50-57, 189-191]。例えば、ガイドライン遵守を高める介入においては、ガイドラインを遵守した治療が行われた患者の比率を期間ごとに評価すべきである。再入院や院内 CDI の発生率上昇といった、意図しない有害事象もモニターすべきである。これらの測定項目の主な問題点は信頼に足る情報を得にくいことである。

Table 3. 特定の感染症患者での抗菌薬使用と臨床的アウトカムを改善するための介入の評価方法

プロセス指標 (Process measures)	アウトカム指標 (Outcome measures)
・ 余分な治療日数 (広く受け入れられている目標点や基準点に基づいて計算された、不要と考えられる治療日数)^a ・ 治療期間 ・ 各施設のガイドラインまたは治療アルゴリズムが遵守された患者の比率^a ・ 微生物学的検査に基づいて抗菌薬が再検討された患者の比率 ・ 経口抗菌薬への切り替えが行われた患者の比率	・ 入院期間 ・ 30 日死亡率 ・ 30 日以内の意図しない再入院 ・ 院内発症 CDI や抗菌薬投与による有害事象と診断された患者の比率^a ・ 臨床的治療失敗 (例: 広域抗菌薬への変更、感染症の再燃) の患者の比率

[39, 50-57, 189-191]

a これらの測定項目は、多くの場合治療を要しない無症候性細菌尿への抗菌薬治療を減らすための抗菌薬適正使用の介入に使用できる。本来治療適応がないことから、他の項目は使用できない。

特別な患者層

XXIII. 不必要な抗菌薬使用を減らし臨床的アウトカムを改善するため、抗菌薬適正使用プログラムは血液内科・腫瘍内科患者の発熱性好中球減少症のマネージメントに関する施設ごとのガイドラインを作成するべきか？

推奨

24. 血液内科・腫瘍内科患者の発熱性好中球減少症のマネージメントに関して、抗菌薬適正使用プログラムが施設ごとのガイドラインを作成することを提案する (弱い推奨、質の低いエビデンス)。

コメント

発熱性好中球減少症の担癌患者の診療において、実行や周知するための戦略も伴った臨床ガイドラインは有用であり、強く推奨される。

エビデンスの要約

データは限られているが、発熱性好中球減少症のマネージメントについての臨床的パスウェイ導入は、血液内科・腫瘍内科において有害事象を起こさず不必要な抗菌薬の使用を減らすことができる。Nucci らによると [192]、血液腫瘍患者や造血幹細胞移植が行われた患者に対して 1997 年版 IDSA ガイドラインを適応したところ、エンピリックなグリコペプチド系抗菌薬の使用減少につながった (ガイドライン前後: 発熱性好中球減少症エピソードの 33% vs 7%, $P < 0.0001$)。また、グリコペプチド系抗菌薬の総使用量も減少した (ガイドライン前後: 発熱性好中球減少症エピソードの 73% vs 43%, $P = 0.0008$)。ガイドライン適応の前後で、エンピリックな治療の成功率、解熱までの時間、抗菌薬治療期間、死亡率に差はなかった。グラム陽性菌感染症が原因と考えられる死亡はなかった [192]。

治療ガイドラインの遵守は、重要な臨床的アウトカムを改善することが知られている。例えば、Pakakasama らは [193]、小児悪性腫瘍患者における臨床ガイドラインの導入によって敗血症性ショック (介入群 vs コントロール群: 3.5% vs 10.9%, $P = 0.011$)、ICU 入室 (2.9% vs 9.4%, $P = 0.016$) および死亡 (0% vs 6.5%, $P = 0.001$) が統計学的に有意に減少することを示した。169 人の成人患者 (79% が血液悪性腫瘍) の発熱性好中球減少症 307 エピソードにおいて、IDSA ガイドラインに基づく初期治療の抗菌薬適正使用プログラムの遵守が、死亡率を低下させる (ハザード比 0.36, 95% 信頼区間 0.14-0.92) ことも示されている [194]。

XXIV. 抗真菌薬投与を受ける免疫不全患者において、抗菌薬適正使用プログラムの介入は抗菌薬の使用法とアウトカムを改善するか？

推奨

25. 免疫不全患者における適切な抗真菌薬処方のため、抗菌薬適正使用プログラムの介入を提案する（弱い推奨、質の低いエビデンス）。

コメント

免疫不全患者の多い施設においては、抗真菌薬治療をターゲットとする抗菌薬適正使用の介入が有益になりうる。その介入は、主治医チーム（例：血液内科、腫瘍内科、臓器移植チーム）との十分な協力のもと行われなくてはならない。プログラムを成功させるために、抗菌薬適正使用の介入を行う者は、真菌感染症の診断・治療に習熟しなくてはならない。

エビデンスの要約

真菌感染症に対する抗菌薬適正使用の介入を成功させるためには、PAF、教育、臨床ガイドラインの作成といった多角的な取り組みが必要とされてきた [195-198]。これまで発表された研究は免疫抑制患者に特化してはいないが、多くの研究において免疫抑制患者が最大の患者群であり、ICU 患者がそれに続いた。真菌感染症に対する抗菌薬適正使用プログラム導入後 6 年間の抗真菌薬処方 636 件を追った研究では [196]、72% が成人および小児の血液内科による処方だった。この研究の抗菌薬適正使用プログラムでは、真菌感染症の診断、血清および放射線検査、抗真菌薬モニタリング、抗真菌治療の開始・中止・変更について主治医チームにフィードバックを行った。主治医チームはその推奨に対して高い遵守率（88%）を示した。カンジダ血症やアスペルギルス症のマネージメントにおけるプロセス指標（例：ポリコナゾールの至適血中濃度モニタリング、推奨第一選択薬の使用）の改善を認めた。患者のアウトカムはアスペルギルス症の 75%（47/63 例）、カンジダ血症の 87%（52/60 例）で良好であり、観察期間中に有意な変化はなかった。しかし、この研究は有意差を示すだけの検出力がなかった。抗真菌薬の総コストに変化はなかったが、研究が終了した翌年には実際に減少した。

また、12 か月にわたって三次医療機関の 173 人の患者での高額な抗真菌薬使用に特化した研究も行われた [197]。リボソーマルアムホテリシン B（52/125 例、41%）、キャスポファンギン（8/11 例、73%）、ミカファンギン（33/51 例、65%）、併用療法（5/10 例、50%）は成功のうちに中止または変更された。対照的に、ポリコナゾールはわずか

18%（16/89 例）の患者でしか中止または変更されなかった。前述の 4 剤の抗真菌薬の年間総コストは、抗菌薬適正使用介入の以前の 183.5 万ポンドから、介入中には 165.6 万ポンドに減少し、17.9 万ポンドのコスト削減につながった。

XXV. 老人ホームや介護施設の入居者において、抗菌薬適正使用プログラムは不必要な抗菌薬使用を減らし、臨床的アウトカムを改善するか？

推奨

26. 老人ホームや介護施設において、不必要な抗菌薬の使用を減らすために抗菌薬適正使用の戦略の実施を推奨する（good practice recommendation）。

コメント

老人ホームや介護施設における抗菌薬適正使用プログラムの実施は重要であり、成功のためには現場における医療従事者と協力する必要がある。抗菌薬使用をモニターし指導する医師と薬剤師のチームが施設に存在しない可能性もあり、その場合にはテレメディシン（遠隔医療）による感染症専門医へのコンサルトといった代替方法を各施設が模索する必要がある。

エビデンスの要約

老人ホームは薬剤耐性菌の重要な感染源である [199]。抗菌薬使用を改善するアプローチは重要であるが、臨床的アウトカムへの影響を示した研究はほとんどない。

Jump らは [200]、退役軍人のための長期療養施設 1 か所で感染症コンサルテーションを行った結果、抗菌薬の全身投与が 30.1% 減少し（ $P < 0.001$ ）、*C. difficile* 陽性件数も減少した（ $P = 0.04$ ）と報告している。彼らの介入は、年中無休の電話でのコンサルテーションと週 1 回の感染症専門医及び特定看護師（Nurse practitioner）による症例のレビューであった。しかし、財源、感染症専門医、関心の不足から、このモデルは米国内の多くの老人ホームにおいて実現可能性が低いと考えられる。

Schwartz らは [201]、内科医への教育、ガイドライン導入、施設での抗菌薬使用データの提示などを含む介入を 20 人の内科医を擁する公立の長期療養型施設において行った。抗菌薬開始は 25.9%、抗菌薬 DOTs は 29.7% 減少し、これらの変化は 2 年間のフォローアップ中にも継続して認められた。しかし、多くの施設でこれだけの人数の内科医をそろえることは通常困難である。

抗菌薬適正使用に看護スタッフも介入することは抗菌薬の使用を減少させるのに有効とされてきたが、臨床的アウトカムに与える影響は通常報告されない。Fleet らはイギ

リスの老人ホーム 30 施設において入居者の抗菌薬使用プラン (Resident antimicrobial management plan : RAMP) の効果を評価した [202]。看護スタッフは教材を受け取り、これを使って抗菌薬開始時と 48-72 時間後での RAMP の good practice points へのコンプライアンスを記録した。12 週間での抗菌薬使用量は介入群で 4.9% 減少 (95% 信頼区間 1.0-8.6%, $P=0.02$)、コントロール群で 5.1% 増加 (95% 信頼区間 0.2-10.2%, $P=0.04$) した。Loeb らはオンタリオとアイダホの老人ホーム 24 施設において、診断および治療アルゴリズムを含む尿路感染症に対する多角的な教育プログラムを実施した。尿路感染症疑いに対する抗菌薬使用は、介入した施設において他施設よりも少なかった (1,000 resident-days [入居日数] あたり 1.17 vs 1.59 回、加重平均の差 (weighted mean difference) -0.49、95% 信頼区間 -0.93- -0.06)。Zimmerman らはノースカロライナの老人ホーム 12 施設で質の改善プログラムの評価を行った [203]。この多角的プログラムでは、医療者へのガイドライン教育、看護スタッフや家族への抗菌薬使用に関する啓蒙、医療者への抗菌薬使用についてのフィードバックが行われた。開始時と開始 9 か月後を比べると、介入した老人ホーム (1,000 resident-days あたり 13.16 vs 9.51) では対照老人ホーム (12.70 vs 11.80 ; pooled difference in difference -2.75, $P=0.05$) より抗菌薬処方が減少していた。

XXVI. NICU において、抗菌薬適正使用プログラムの介入は不適切な抗菌薬使用や薬剤耐性を減少させるか？

推奨

27. 不適切な抗菌薬使用と薬剤耐性を減らすため、NICU において抗菌薬適正使用の介入の実施を推奨する (good practice recommendation)。

エビデンスの要約

NICU においてどのような抗菌薬適正使用介入を行うべきかのエビデンスは限られているが、一般的な原則は適応できるはずである [204]。

抗菌薬の使用方針とガイドラインは NICU においても有用であることが示されている [205]。Chiu らによると [206]、バンコマイシンのガイドラインを導入すると、導入以前と比べて、バンコマイシン開始は 35% 減少し、バンコマイシンによる治療を受ける患者は 65% 減少した。Zingg らは [205]、敗血症やコアグラゼ陰性ブドウ球菌感染症に対する抗菌薬治療の治療期間を短縮し、血液培養陰性の場合には初期治療を控える使用方針を開始してから抗菌薬使用を調査した。その結果、死亡率を上昇させることなく、抗菌薬使用は毎年 2.8% 減少 ($P<0.001$) した。

抗菌薬使用制限は NICU においても成功しうる。例えば、Murki らはすべてのセファロsporin 系抗菌薬を制限することは、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生性グラム陰性菌感染症を前年比 22% 減少させることと関連していることを示した ($P=0.03$) [207]。介入後、アンピシリン使用率は 12.8% から 25.7% に増加し ($P<0.001$)、セファロsporin 使用率は 15.8% から 3.0% に減少した ($P<0.001$)。

XXVII. 抗菌薬適正使用プログラムでは終末期患者に対する抗菌薬治療を減らすための介入をすべきか？

推奨

28. 終末期患者において、抗菌薬適正使用プログラムが抗菌薬治療に関する判断をサポートすることを推奨する (good practice recommendation)。

エビデンスの要約

終末期はホスピスケアを受けている患者の最期の数日から数週間と定義される。その治療目標は症状に対応し、苦痛を和らげ QOL を改善することであり、延命ではない。対照的に、緩和医療はより広義であり、根治的治療とともに行われることがある。

終末期悪性腫瘍の患者に対する抗菌薬使用は一般的であり、多剤併用も少なくない。多くの場合、終末期ケアに移行しても抗菌薬治療が続けられ、中止されるのは死亡から 1 日以内である [208]。認知症が進行している患者もまた、特に死亡前の数週間に多くの抗菌薬投与を受ける [209]。よって、進行性認知症のため介護施設に入居中の高齢者 [209] や ICU で終末期医療を受ける患者 [210] は、薬剤耐性菌の感染源になりうる。例えば、ICU における終末期の抗菌薬治療は薬剤耐性菌獲得と独立して関連していることがロジスティック回帰分析において示されている [210]。

ホスピスケアを受ける患者において、抗菌薬治療が症状緩和につながるかについては感染症ごとに検討するべきである [208, 211]。例えば、尿路感染の治療は排尿障害を改善し、口腔カンジダ症の治療は嚥下困難を改善しうるが [211, 212]、抗菌薬治療が気道感染症の症状緩和につながるかは明らかでない [213-216]。Givens らの報告によると [213]、認知症が進行している患者の肺炎疑いへの抗菌薬治療は、投与経路にかかわらず、抗菌薬を使用しない場合と比べて、生存率を改善したものの、Symptom Management at End of Life Dementia scale による評価で快適度に劣った (すべての比較で $P<0.001$)。一方、オランダでの 2 つの研究では、老人ホーム入居者への肺炎抗菌薬治療は症状緩和に関連していた。Van der Steen らは [214]、抗菌薬投与を差し控え

た非生存患者群では、抗菌薬投与が行われた生存患者群より苦痛が強かったと報告したが、非生存患者では肺炎の発症前からより強い苦痛を訴えていた。Van der Steen らの別の研究では [215]、たとえ死期がせまっていても、認知症患者への肺炎抗菌薬治療は補液のみに比べ症状緩和につながるとした。彼らの研究では、ほとんどの患者が経口抗菌薬の投与をうけた。延命が第一目標でないならば、抗菌薬治療を差し控えることを考慮すべきであり、治療を行う場合には、可能な限り経口抗菌薬を使用すべきである。

終末期に抗菌薬治療を行うかを決める際には、患者やその家族の考えにも耳を傾けるべきである。Stiel らによれば [217]、抗菌薬の中止については終末期悪性腫瘍患者の家族と話し合われることが多いが、抗菌薬の開始については十分な相談なく臨床医によって決められることが多い。同様に、Givens らは [218]、老人ホームの進行認知症患者の感染症治療の多くは、その治療方針決定の過程で医療委任状 (healthcare proxy) を考慮していないと報告している。

著しい治療の負担、CDI のような有害事象の可能性、公衆衛生上のリスクなどを鑑みると、抗菌薬投与は終末期においては侵襲的な治療と捉えるべきである。

結語

このガイドラインでは抗菌薬適正使用プログラムが実施しうる様々な介入について論じた。重要なのは、それぞれの施設におけるニーズや利用可能な資源を評価し、それを基に独自の抗菌薬適正使用プログラムを発展させることである。

抗菌薬適正使用を推進するためには、その介入について科学的根拠を積み重ねていくことが重要である。Section XIII にあるように、抗菌薬適正使用プログラムは多くの感染症の治療期間を短縮しうるが、これは無作為比較試験で臨床的アウトカムが同様であると示されているためである。次善の策であるにも関わらず広く行われているプラクティスを変更するよう臨床医を説得するためには、膨大なエビデンスが必要である。例えば、単純性の憩室炎 [219] や無症候性細菌尿 (例: 60 歳以下の女性、糖尿病患者、高齢者) [220] への不必要な抗菌薬使用を減らすため、質の高いエビデンスを示すことは可能である。研究デザインに抗菌薬適正使用プログラムを含んだ臨床研究が求められている。

もう一つの重要なのは、この分野で実践研究が少ないことである [28]。薬剤耐性菌に対する国の活動計画 (National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria) [6] は複数の医療機関にわたる抗菌薬適正使用プログラムの設立を求めているが、いかに大規模な抗菌薬適正使用プ

ログラムを行うかについての研究に対しては、十分な労力や資金が割かれていないのが現状である。医療施設の文化、抗菌薬処方への考え方、抗菌薬適正使用プログラムのスタッフのそれぞれの自己評価 (すなわち、それぞれのスタッフによる、目標達成度の自己評価) といった要素のインパクトを質的に評価する方法はないが、抗菌薬適正使用プログラムを導入する過程では重要である [221, 222]。抗菌薬適正使用プログラムの至適モデルについては十分な情報がない。例えば、人工呼吸器関連肺炎 [223] や中心静脈カテーテル関連血流感染症 [224] で導入され成功を取めた ‘バンドル’ アプローチを抗菌薬適正使用プログラムでも採用すべきなのか? 抗菌薬適正使用プログラムでも複数の介入を組み合わせることは研究されてきたが、現存するバンドルは解釈、専門知識、説得を必要とするため単純に比較することはできない [225]。抗菌薬適正使用プログラムのために新たな、または改良したモデルがおそらく必要であり、それは厳密な実践研究の中で発展させていくべきである。

より一層多くの研究が必要であることが明らかではあるものの、このガイドラインではすべての抗菌薬適正使用プログラムの核となる介入とそれぞれの施設のニーズと資源に基づき行われるべきその他の介入について論じた。それぞれの医療施設で適正使用プログラムを実践できる。抗菌薬適正使用プログラムの確立は実現可能であり、公衆衛生上大変重要である。

Notes

Acknowledgments. The expert panel expresses its gratitude to Drs Elizabeth Dodds Ashley, Annie Wong-Beringer, and Stan Deresinski for their thoughtful reviews of earlier drafts of the guideline. The panel greatly appreciates the work of Charles B. Wessels and Michele Klein Fedyshin of the Health Sciences Library System of the University of Pittsburgh for the development and execution of the systematic literature searches for this guideline, and Jennifer J. Padberg, MPH, for her administrative assistance throughout the guideline development process.

Financial support. Support for these guidelines was provided by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the Society for Healthcare Epidemiology of America.

Potential conflicts of interest. The following list is a reflection of what has been reported to IDSA. To provide thorough transparency, IDSA requires full disclosure of all relationships, regardless of relevancy to the guideline topic. Evaluation of such relationships as potential conflicts of interest is determined by a review process that includes assessment by the Standards and Practice Guidelines Committee (SPGC) chair, the SPGC liaison to the development panel, and the board of directors liaison to the SPGC, and, if necessary, the Conflicts of Interest (COI) Task Force of the Board. This assessment of disclosed relationships for possible COI will be based on the relative weight of the financial relationship (ie, monetary amount) and the relevance of the relationship (ie, the degree to which an association might reasonably be interpreted by an independent observer as related to the topic or recommendation of consideration). The reader of these guidelines should be mindful of this when the list of disclosures is reviewed. S. E. C. has received grants from Pfizer Grants for Learning and Change, and personal fees from Novartis, outside the submitted work. C. M. has received personal fees from Actavis Pharmaceuticals and grants from Cubist Pharmaceuticals, outside the

submitted work. A. N. S. has received nonfinancial support from Bruker Diagnostics, outside the submitted work. C. W. H. has received payments for manuscript preparation from IDSA, during the conduct of the work, and payments from Cardeas, Johnson & Johnson, and Sanofi Aventis, outside the submitted work. T. C. J. has been a member of an advisory committee for Durata Therapeutics, outside the submitted work. P. A. L. has received personal fees from JAMA Surgery and Oakstone General Surgery, outside the submitted work. L. S. M. has received grants and nonfinancial support from, and has served on advisory boards for, Cepheid and Durata, and has received honoraria from Alere, outside the submitted work. G. J. M. has received grants from Cemptra Pharmaceuticals, Cerexa, and AstraZeneca, and has participated as coauthor on a manuscript for Cubist Pharmaceuticals, outside the submitted work. J. G. N. has served as a consultant for RPS Diagnostics and has received grants from Pfizer, outside the submitted work. C. A. O. has received personal fees from Astellas and Bayer Pharmaceuticals, outside the submitted work. K. K. T. has received personal fees from Premier, Diatherix, the American Institutes of Research, University of Rochester, and Dignity Health, and has received grants from Pew Charitable Trusts, the CDC Foundation, and the Association of State and Territorial Health Officials, outside the submitted work. All other authors report no potential conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Fishman N. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:322–7.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* **2008**; 336:1049–51.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* **2008**; 336:1170–3.
4. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* **2008**; 337:a744.
5. US GRADE Network. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology, **2015**. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed 17 July 2015.
6. The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria, **2015**. Available at: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf. Accessed 14 May 2015.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs, **2014**. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>. Accessed 8 May 2014.
8. 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**; 44:159–77.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The core elements of antibiotic stewardship for nursing homes, **2015**. Available at: <http://www.cdc.gov/longtermcare/index.html>. Accessed 22 September 2015.
10. Infectious Diseases Society of America. Handbook on clinical practice guideline development, **2015**. Available at: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/IDSA%20Handbook%20on%20CPG%20Development%2010.15.pdf. Accessed 5 January 2015.
11. Infectious Diseases Society of America. Data supplement for “Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America,” **2016**. Available at: http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/#ImplementinganAntibioticStewardshipProgram. Accessed 6 January 2016.
12. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* **2015**; 68:597–600.
13. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* **1997**; 25:230–9.
14. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 62:608–16.
15. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:1983–6.
16. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* **2008**; 27:106–11.
17. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital’s intensive care and intermediate care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:368–73.
18. 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.
19. 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.
20. Linkin DR, Fishman NO, Landis JR, et al. Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:1374–81.
21. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* **1998**; 280:1233–7.
22. 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.
23. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* **2002**; 8:702–7.
24. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. *Am J Infect Control* **2012**; 40:526–9.
25. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, et al. 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.
26. Newland JG, Stach LM, DeLurgio SA, et al. Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children’s hospital. *J Pediatr Infect Dis* **2012**; 1:179–86.
27. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stew-

- ardship program at a children's hospital. *Pediatrics* **2011**; 128:1062–70.
28. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2014**; 35:1209–28.
29. van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56:1094–102.
30. Yeo CL, Chan DS, Earnest A, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2012**; 31:583–90.
31. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multi-center intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:374–80.
32. LaRocco A Jr. Concurrent antibiotic review programs—a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:742–3.
33. 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.
34. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 4: CD003543.
35. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2014**; 35:1092–9.
36. 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.
37. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, et al. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis* **2013**; 57:631–8.
38. Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME invited to White House Forum; commits to antibiotic stewardship efforts, **2015**. Available at: <http://www.acgme.org/acgmeweb/tabid/478/About/ACGMECommitstoAntibioticStewardshipEfforts.aspx>. Accessed 9 June 2015.
39. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* **2012**; 172:922–8.
40. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol* **2004**; 14:669–75.
41. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG, CAPITAL Study Investigators. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* **2000**; 283:749–55.
42. Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, Williams AR, Newland JG. Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Pediatrics* **2012**; 129:e597–604.
43. Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad Emerg Med* **1999**; 6:1243–8.
44. Worrall CL, Anger BP, Simpson KN, Leon SM. Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients. *J Trauma* **2010**; 68:382–6.
45. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29:525–33.
46. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* **2001**; 29:1109–15.
47. Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Arch Intern Med* **2011**; 171:1072–9.
48. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* **2003**; 115:343–51.
49. Wilde AM, Nailor MD, Nicolau DP, Kuti JL. Inappropriate antibiotic use due to decreased compliance with a ventilator-associated pneumonia computerized clinical pathway: implications for continuing education and prospective feedback. *Pharmacotherapy* **2012**; 32:755–63.
50. 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.
51. Bonnal C, Baune B, Mion M, et al. Bacteriuria in a geriatric hospital: impact of an antibiotic improvement program. *J Am Med Dir Assoc* **2008**; 9:605–9.
52. Ostrowsky B, Sharma S, DeFino M, et al. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2013**; 34:566–72.
53. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:955–63.
54. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1581–7.
55. Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy* **2013**; 33:137–43.
56. Borde JP, Batin N, Rieg S, et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection* **2014**; 42:713–9.
57. Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2014**; 35:132–8.
58. 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(12 pt 1):989–95.
59. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin 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.
60. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, et al. 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.

61. 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.
62. 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 beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* **2013**; 41:137–42.
63. Price J, Cheek E, Lippett S, et al. 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.
64. Fowler S, Webber A, Cooper BS, et al. 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.
65. Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, et al. 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.
66. 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(suppl 10):S53–8.
67. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, Baker DW. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* **2012**; 12:198–204.
68. Weiss CH, Dibardino D, Rho J, Sung N, Collander B, Wunderink RG. A clinical trial comparing physician prompting with an unprompted automated electronic checklist to reduce empirical antibiotic utilization. *Crit Care Med* **2013**; 41:2563–9.
69. Lesprit P, Landelle C, Girou E, Brun-Buisson C. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:789–95.
70. Guglielmo B, Dudas V, Maewal I, et al. Impact of a series of interventions in vancomycin prescribing on use and prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *Jt Comm Qual Patient Saf* **2005**; 31:469–75.
71. Connor DM, Binkley S, Fishman NO, Gasink LB, Linkin D, Lautenbach E. Impact of automatic orders to discontinue vancomycin therapy on vancomycin use in an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:1408–10.
72. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med* **1998**; 338:232–8.
73. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* **2006**; 58:1238–45.
74. Yong MK, Buisling KL, Cheng AC, Thursky 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.
75. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric anti-infective decision support program. *Pediatrics* **2001**; 108:E75.
76. 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.
77. Filice GA, Drekonja DM, Thurn JR, et al. Use of a computer decision support system and antimicrobial therapy appropriateness. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2013**; 34:558–65.
78. 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.
79. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, et al. 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.
80. Hermesen ED, Van Schooneveld TC, Sayles H, Rupp ME. Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:412–5.
81. Patel J, Esterly JS, Scheetz MH, Bolon MK, Postelnick MJ. Effective use of a clinical decision-support system to advance antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* **2012**; 69:1543–4.
82. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 55:6–9.
83. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**; 101:13285–90.
84. Beardmore RE, Pena-Miller R. Antibiotic cycling versus mixing: the difficulty of using mathematical models to definitively quantify their relative merits. *Math Biosci Eng* **2010**; 7:923–33.
85. Bal AM, Kumar A, Gould IM. Antibiotic heterogeneity: from concept to practice. *Ann N Y Acad Sci* **2010**; 1213:81–91.
86. Masterton RG. Antibiotic heterogeneity. *Int J Antimicrob Agents* **2010**; 36(suppl 3):S15–8.
87. Kemme DJ, Daniel CI. Aminoglycoside dosing: a randomized prospective study. *South Med J* **1993**; 86:46–51.
88. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* **1993**; 4:81–90.
89. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS Jr. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* **2001**; 21:443–51.
90. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* **2003**; 114:194–8.
91. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm* **2005**; 62:1596–605.
92. Whipple JK, Ausman RK, Franson T, Quebbeman EJ. Effect of individualized pharmacokinetic dosing on patient outcome. *Crit Care Med* **1991**; 19:1480–5.
93. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* **1996**; 60:332–40.
94. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* **2003**; 26:876–9.
95. Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy* **1999**; 19:257–66.
96. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother* **1994**; 28:1335–9.
97. Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicro-

- bial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis* **2013**; 45:891–9.
98. Wang HY, Lu CL, Wu MP, Huang MH, Huang YB. Effectiveness of an integrated CPOE decision-supporting system with clinical pharmacist monitoring practice in preventing antibiotic dosing errors. *Int J Clin Pharmacol Ther* **2012**; 50:375–82.
99. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Ann Pharmacother* **1999**; 33:1026–31.
100. 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.
101. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* **1996**; 312:338–45.
102. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2013**; 56:272–82.
103. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* **2011**; 11:181–93.
104. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 3:CD008481.
105. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* **2015**; 192:1298–305.
106. 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.
107. McKamy S, Chen T, Lee M, Ambrose PJ. Evaluation of a pediatric continuous infusion vancomycin therapy guideline. *Am J Health Syst Pharm* **2012**; 69:2066–71.
108. McNabb JJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy* **2001**; 21:549–55.
109. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45:2460–7.
110. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the “low-hanging fruit” worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis* **2012**; 55:587–92.
111. Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, et al. Parenteral to oral conversion of fluoroquinolones: low-hanging fruit for antimicrobial stewardship programs? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:362–7.
112. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* **1999**; 43:601–6.
113. Davis SL, Delgado G Jr, McKinnon PS. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* **2005**; 41(suppl 2):S136–43.
114. Mertz D, Koller M, Haller P, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* **2009**; 64:188–99.
115. 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.
116. 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**; 42:107–11.
117. Conant MM, Erdman SM, Osterholzer D. Mandatory infectious diseases approval of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): clinical and economic outcomes of averted cases. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69:1695–700.
118. 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.
119. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* **2013**; 33:856–67.
120. 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.
121. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. *J Hosp Med* **2013**; 8:341–5.
122. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases β -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol* **2011**; 154:57–62.
123. Dimopoulos G, Matthaïou 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.
124. 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* **2011**:CD007577.
125. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaïou DK. Short-versus long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* **2013**; 144:1759–67.
126. Abbo LM, Hooton TM. Antimicrobial stewardship and urinary tract infections. *Antibiotics* **2014**; 3:174–92.
127. 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**; 290:2588–98.
128. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate/severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* **2006**; 332:1355–62.
129. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Shortcourse antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33:136–42.
130. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* **2004**; 164:1669–74.
131. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and doubleblind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **2012**; 380:484–90.
132. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7

- days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* **2000**; 283:1583–90.
133. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Shortcourse versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* **1991**; 100:1737–42.
 134. Saini SS, Dutta S, Ray P, Narang A. Short course versus 7-day course of intravenous antibiotics for probable neonatal septicemia: a pilot, open-label, randomized controlled trial. *Indian Pediatr* **2011**; 48:19–24.
 135. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* **2015**; 372:1996–2005.
 136. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, noninferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* **2015**; 385:875–82.
 137. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline. 4th ed. CLSI document M39-A4, 2014. Wayne, PA: CLSI, **2014**.
 138. 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**; 27:682–7.
 139. 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**; 2:63–7.
 140. Green DL. Selection of an empiric antibiotic regimen for hospital-acquired pneumonia using a unit and culture-type specific antibiogram. *J Intensive Care Med* **2005**; 20:296–301.
 141. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R, et al. 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. Boggan JC, Navar-Boggan AM, Jhaveri R. Pediatric-specific antimicrobial susceptibility data and empiric antibiotic selection. *Pediatrics* **2012**; 130:e615–22.
 145. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hoffliger 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.
 146. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother* **2003**; 51:379–84.
 147. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* **2011**; 66:1396–404.
 148. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 23rd informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: CLSI, **2014**.
 149. Jennings LC, Skopnik H, Burckhardt I, Hribar I, Del Piero L, Deichmann KA. Effect of rapid influenza testing on the clinical management of paediatric influenza. *Influenza Other Respir Viruses* **2009**; 3:91–8.
 150. 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.
 151. Doan QH, Kissoon N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr* **2009**; 154:91–5.
 152. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics* **2011**; 128:e1113–20.
 153. Byington CL, Castillo H, Gerber K, et al. The effect of rapid respiratory viral diagnostic testing on antibiotic use in a children's hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156:1230–4.
 154. Kadmon G, Levy I, Mandelboim M, et al. Polymerase-chain-reaction-based diagnosis of viral pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Paediatr* **2013**; 102:e263–8.
 155. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* **2005**; 41: 1438–44.
 156. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* **2007**; 167:354–60.
 157. Petrozzino JJ, Smith C, Atkinson MJ. Rapid diagnostic testing for seasonal influenza: an evidence-based review and comparison with unaided clinical diagnosis. *J Emerg Med* **2010**; 39:476–90 e1.
 158. Parta M, Goebel M, Thomas J, Matloobi M, Stager C, Musher DM. Impact of an assay that enables rapid determination of *Staphylococcus* species and their drug susceptibility on the treatment of patients with positive blood culture results. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2010**; 31:1043–8.
 159. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, et al. 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.
 160. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/*S. aureus* blood culture test in patients with *S. aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* **2010**; 51:1074–80.
 161. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med* **2013**; 137:1247–54.
 162. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* **2015**; 61:1071–80.
 163. Forrest GN, Roghmann MC, Toombs LS, et al. Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization for hospital-acquired enterococcal bacteremia: delivering earlier effective antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:3558–63.
 164. Seng P, Abat C, Rolain JM, et al. Identification of rare pathogenic bacteria in a clinical microbiology laboratory: impact of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* **2013**; 51:2182–94.
 165. 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.
166. Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, et al. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *J Clin Microbiol* **2012**; 50:127–33.
 167. Schneiderhan W, Grundt A, Worner S, Findeisen P, Neumaier M. Workflow analysis of around-the-clock processing of blood culture samples and integrated MALDI-TOF mass spectrometry analysis for the diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem* **2013**; 59:1649–56.
 168. Bloos F, Sachse S, Kortgen A, et al. Evaluation of a polymerase chain reaction assay for pathogen detection in septic patients under routine condition: an observational study. *PLoS One* **2012**; 7:e46003.
 169. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 177:498–505.
 170. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* **2009**; 394:221–6.
 171. Hochreiter M, Kohler 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:R83–9.
 172. 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**; 375:463–74.
 173. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* **2013**; 17:R291–301.
 174. 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**; 39:2048–58.
 175. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* **2012**; 40:2304–9.
 176. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1042–51.
 177. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* **2009**; 43:553–61.
 178. Jha AK, Bansal D, Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Trehan A, Marwaha RK. Serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with haematological malignancies. *Mycoses* **2013**; 56:442–8.
 179. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). Surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance options. Protocols: Antimicrobial use and resistance (AUR) module, **2015**. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/aur/index.html>. Accessed 17 June 2015.
 180. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:664–70.
 181. Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis* **2011**; 53:1100–10.
 182. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* **2014**; 28:195–214.
 183. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:338–45.
 184. 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.
 185. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:398–400.
 186. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* **2002**; 27:299–309.
 187. Kerr JR, Barr JG, Smyth ET, O'Hare J, Bell PM, Callender ME. Antibiotic pharmacoeconomics: an attempt to find the real cost of hospital antibiotic prescribing. *Ulster Med J* **1993**; 62:50–7.
 188. Gums JG, Yancey RW Jr, Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* **1999**; 19:1369–77.
 189. Loeb M, Brazil K, Lohfeld L, et al. Effect of a multifaceted intervention on number of antimicrobial prescriptions for suspected urinary tract infections in residents of nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* **2005**; 331:669.
 190. Pavese P, Saurel N, Labarere J, et al. Does an educational session with an infectious diseases physician reduce the use of inappropriate antibiotic therapy for inpatients with positive urine culture results? A controlled before-and-after study. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2009**; 30:596–9.
 191. Polgreen PM, Chen YY, Cavanaugh JE, et al. An outbreak of severe *Clostridium difficile*-associated disease possibly related to inappropriate antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2007**; 28:212–4.
 192. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2001**; 22:651–3.
 193. Pakakasama S, Surayuthprecha K, Pandee U, et al. Clinical practice guidelines for children with cancer presenting with fever to the emergency room. *Pediatr Int* **2011**; 53:902–5.
 194. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* **2014**; 14:286–93.
 195. Lopez-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect* **2013**; 19:56–61.
 196. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection* **2013**; 41:621–8.
 197. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother* **2015**; 70:1908–11.
 198. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: implementation

- in a French teaching hospital. *Med Mal Infect* **2014**; 44:154–8.
199. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multi-drug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med* **2014**; 174:1660–7.
 200. Jump RL, Olds DM, Seifi N, et al. Effective antimicrobial stewardship in a long-term care facility through an infectious disease consultation service: keeping a LID on antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2012**; 33:1185–92.
 201. Schwartz DN, Abiad H, DeMarais PL, et al. An educational intervention to improve antimicrobial use in a hospital-based long-term care facility. *J Am Geriatr Soc* **2007**; 55:1236–42.
 202. Fleet E, Gopal Rao G, Patel B, et al. Impact of implementation of a novel antimicrobial stewardship tool on antibiotic use in nursing homes: a prospective cluster randomized control pilot study. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69:2265–73.
 203. Zimmerman S, Sloane PD, Bertrand R, et al. Successfully reducing antibiotic prescribing in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* **2014**; 62:907–12.
 204. Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* **2012**; 36:431–6.
 205. Zingg W, Pfister R, Posfay-Barbe KM, Huttner B, Touveneau S, Pittet D. Secular trends in antibiotic use among neonates: 2001–2008. *Pediatr Infect Dis J* **2011**; 30:365–70.
 206. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG, Puopolo KM. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* **2011**; 30:273–8.
 207. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A. Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr* **2010**; 47:785–8.
 208. Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, Malani PN. Antimicrobial use at the end of life among hospitalized patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* **2012**; 29:599–603.
 209. D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med* **2008**; 168:357–62.
 210. Levin PD, Simor AE, Moses AE, Sprung CL. End-of-life treatment and bacterial antibiotic resistance: a potential association. *Chest* **2010**; 138:588–94.
 211. Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* **2005**; 30:175–82.
 212. Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J, Webb D, Chye R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. *Palliat Med* **2003**; 17:44–8.
 213. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med* **2010**; 170:1102–7.
 214. van der Steen JT, Ooms ME, van der Wal G, Ribbe MW. Pneumonia: the demented patient's best friend? Discomfort after starting or withholding antibiotic treatment. *J Am Geriatr Soc* **2002**; 50:1681–8.
 215. Van Der Steen JT, Pasman HR, Ribbe MW, Van Der Wal G, Onwuteaka-Philipsen BD. Discomfort in dementia patients dying from pneumonia and its relief by antibiotics. *Scand J Infect Dis* **2009**; 41:143–51.
 216. van der Steen JT. Prolonged life and increased symptoms vs prolonged dying and increased comfort after antibiotic treatment in patients with dementia and pneumonia. *Arch Intern Med* **2011**; 171:93–4; author reply 94.
 217. Stiel S, Krumm N, Pestinger M, et al. Antibiotics in palliative medicine—results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer* **2012**; 20:325–33.
 218. Givens JL, Spinella S, Ankuda CK, et al. Healthcare proxy awareness of suspected infections in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* **2015**; 63:1084–90.
 219. Chabok A, Pahlman L, Hjerm F, Haapaniemi S, Smedh K, Group AS. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* **2012**; 99:532–9.
 220. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**; 4:CD009534.
 221. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, et al. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of “prescribing etiquette.” *Clin Infect Dis* **2013**; 57:188–96.
 222. Pakyz AL, Moczygemba LR, VanderWielen LM, Edmond MB, Stevens MP, Kuzel AJ. Facilitators and barriers to implementing antimicrobial stewardship strategies: results from a qualitative study. *Am J Infect Control* **2014**; 42(suppl 10): S257–63.
 223. Berenholtz SM, Pham JC, Thompson DA, et al. Collaborative cohort study of an intervention to reduce ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2011**; 32:305–14.
 224. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* **2006**; 355:2725–32.
 225. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* **2010**; 67:746–9.