발간등록번호
11-1790387-000766-01

ISBN 979-11-6860-271-7(93510)

2023

항생제 사용관리 프로그램
(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)

통합 운영 가이드라인

질병관리청 대한항균요법학회 대한감염학회 한국병원약사회 KSPID

이 지침은 다음 학회 및 단체의 자문과 승인을 받았다.

- 대한항균요법학회
- 대한감염학회
- 한국병원약사회
- 대한의료관련감염관리학회
- 대한소아감염학회

목차

그림·표 목차

목차

PART II. 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소 가이드라인

표 목차

머리말

감염병 치료의 필수 의약품인 항생제에 대한 내성균 발생 및 유행은 치료법이 없는 '신종감염병' 이상의 파급력을 가진다. OECD 보건통계(OECD Health Statistics 2022)에 따르면, 2020년 기준 국내 항생제 사용량은 21.0(DDD/1,000명/일)으로 OECD 29개국 중 네번째로 여전히 높은 편이며, 국내 75개 병원 대상 항생제 처방에 대한 적정성 평가 결과 25% 이상이 부적정으로 평가되는 등 불필요한 항생제 처방이 많은 상황이다.

한편 미국, 영국 등 다른 국가의 경우, 항생제 사용관리 프로그램(ASP: Antimicrobial Stewardship Program)을 적극적으로 운영하여 주요 항생제 내성률을 감소시키는 성과를 달성(영국, '14년 대비 '17년 7.3% 감소)한 바 있다. ASP는 항생제의 적절한 투약결정, 치료기간 및 투여 경로를 포함한 최적의 항생제 사용을 지원하는 방법으로 항생제 내성 위기 극복을 위한 중요한 수단으로 제시되고 있다. 국내에서도 항생제 적정 사용 지원 및 내성균 확산 방지를 위해 국가 차원의 의료기관 항생제 사용관리를 위한 적극적인 ASP 도입·정착을 위한 정책적 지원이 필요하다.

질병관리청은 ASP 적용을 통한 항생제 내성 극복을 위해 연구용역을 추진하여 2021년 국내 의료환경의 특성을 반영한 ASP 운영 지침을 개발(주관연구기관: 대한감염학회)하였으며, 보다 실효성 있는 현장 적용을 위해 국내 실정에 맞는 ASP 핵심요소 가이드라인을 개발(주관연구기관: 대한항균요법학회)하여 의료기관에 제시하고자 하였다.

이번 지침은 질병관리청, 대한감염학회, 대한항균요법학회의 주도로 한국병원약사회, 대한의료관련감염관리학회 및 대한소아감염학회 등 다학제로 구성된 연구원과 자문위원들이 참여하였으며, PART Ⅱ 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소에는 정책적 분야에 대한 의견 조율을 위해 건강보험심사평가원과 의료기관평가인증원이 참여하여 의견을 제시하였다.

PART Ⅰ '항생제 사용관리 프로그램(ASP) 지침'에서는 체계적 문헌 고찰과 최신 문헌 정리를 통해 적정한 항생제 사용과 ASP 확대를 위한 9개 핵심 질문에 대해 근거 기반의 중재 방법을 제시하였으며, ASP 효과에 관한 근거 및 국내에서 시행 가능한 중재 방법을 제안하였다.

PART Ⅱ '항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소 가이드라인'에서는 보다 실효성 있는 현장 적용을 위해 국내 실정에 맞는 ASP 핵심요소 가이드라인을 개발하여 종합병원 이상 의료기관에 제시하고자 하였다. 특히 전문가 합의를 통한 핵심요소 선정을 위해 2차에 걸쳐 델파이 설문을 진행하였으며, 개발된 ASP 실행을 위한 핵심요소는 (1) 리더십의 책무(Leadership commitment), (2) 운영체계(Operating system), (3) 중재의 실행(Action), (4) 추적조사(Tracking), (5) 보고(Reporting), (6) 교육(Education)의 6개 항목이다.

위 항목 외에도 국내 실정에 맞는 각 핵심요소별 체크리스트 및 활용예시를 함께 수록하였으며, ASP 도입 및 적용을 계획하고 있는 의료기관에서 항생제 처방 시 참고할 수 있도록 하였다.

항생제 내성 문제를 해결하기 위해 소리없는 전쟁을 치르고 있는 의료 현장에 이번 지침이 적극적으로 활용되어 국내에서도 항생제 사용량 감소, 적정한 항생제 처방 및 항생제 내성균 전파 차단에 대한 토대가 마련될 수 있기를 기대한다.

가이드라인 사용안내

이 가이드라인은 **[PART Ⅰ] 항생제 사용관리 프로그램(ASP, Antimicrobial Stewardship Program) 적용지침과 [PART Ⅱ] 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소(Core Element) 가이드라인을 통합**하여, 국내 의료기관에 ASP 적용에 대한 기본 원칙 및 국내 종합병원 이상 의료기관 실정에 적용이 가능한 6개의 핵심요소를 개발하여 제시하고 있습니다.

[PART Ⅰ]은 ASP 전략, 시행, 조직의 구성·운영, 사용량 및 비용의 감소 등 **9개의 핵심 질문에 대한 권고 강도 및 근거 수준을 제시**하였고, **[PART Ⅱ]**는 국내 실정에 맞게 개발된 **6가지 ASP 핵심요소에 대한 체크리스트와 활용 예시를 참고하여 종합병원 이상 개별 의료기관이 적용할 내용을 선택**할 수 있도록 구성하였습니다.

또한 통합 운영 가이드라인 개발의 주된 목적은 기관별 적정한 항생제 처방에 대한 구체적인 방안을 제시하고 권장하여 현장에서의 실효성을 높이기 위한 것으로, **상업적 목적 등으로 사용될 수 없음**을 밝힙니다.

약어정리

약어

구분	영문명	한글명
AMR	Antimicrobial resistance	항생제 내성
AOF	Antimicrobial Order Forms	항생제 처방 서식
ASP	Antimicrobial stewardship program	항생제 사용관리(스튜어드십) 프로그램
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	미국 질병통제예방센터
CAUTI	Catheter-Associated Urinary Tract Infections	카테터 관련 요로감염
CLABSI	Central Line-Associated BloodStream Infections	중심정맥관관련 혈류감염
DDD	Daily defined dose	의약품 소비량 측정 표준단위, 성인이 하루동안 복용해야 하는 평균 용량
DOT	Days of therapy	항생제 사용 일수
FTE	Full time equivalent	전일제 등가(고용된 사람의 작업시간을 나타내는 단위)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	권고사항 등급평가, 개발 및 평가
ICCON	Infection Control Consulting Network	중소병원감염관리 자문시스템
IDSA	Infectious Disease Society of America	미국감염학회
IPC	Infection Prevention and Control	감염 예방 관리 활동
ISQua	The International Society for Quality in Health Care	국제의료질관리학회
JCI	Joint Commission International	국제의료기관평가위원회
KARMS	Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System	국가 항생제 내성균 감시 네트워크 시스템
KONAS	Korea National Antimicrobial Use Analysis System	의료기관 항생제 사용량 분석 및 환류시스템
Kor-GLASS	Korea-Global Antimicrobial Resistance Surveillance System	국제기준에 맞는 항생제 내성균 감시체계
KSAT	Korean Society for Antimicrobial Therapy	대한항균요법학회
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry	미생물 동정 질량분석시스템
MDRO	MultiDrug-Resistant Organisms	다제내성균
NHSN	National Healthcare Safety Network	국가 의료기관 안전 네트워크
NSQHS	National Safety and Quality Health Service	국가보건의료안전 및 질 향상(호주)
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	경제협력개발기구
PK	Pharmacokinetics	약물동태학
QALYs	Quality-Adjusted Life Years	질 보정 생활년수
SAAR	Standardized Antimicrobial Administration Ratio	표준화된 항생제 투여 비율
SSTI	Skin and Soft Tissue Infections	피부연조직 감염
TDM	Therapeutic drug monitoring	치료적 약물농도 모니터링
TJC	The Joint Commission	미국 의료기관 인증기구
WHO	World Health Organization	세계보건기구

병원체명

본문 기술	한글명	영문명	약어
A. baumannii	아시네토박터 바우마니균	*Acinetobacter baumannii*	ABA
Acinetobacter spp.	아시네토박터(속)	*Acinetobacter spp.*	-
Campylobater jejuni	캄필로박터 제주니균	*Campylobacter jejuni*	-
C. difficile	클로스트리디오이데스 디피실균	*Clostridioides difficile*	CDF
E. coli	대장균	*Escherichia coli*	-
E. cloacae	엔테로박터 클로아카균	*Enterobacter cloacae*	-
E. faecalis	엔테로코쿠스 파이칼리스균	*Enterococcus faecalis*	-
E. faecium	엔테로코쿠스 페슘균	*Enterococcus faecium*	-
Enterococci	장알균	Enterococci	-
K. pneumoniae	폐렴막대균	*Klebsiella pneumoniae*	KPN
N. gonorrhoeae	임균	*Neisseria gonorrhoeae*	-
Non-typhoidal salmonella	비장티푸스성 살모넬라균	*Non-typhoidal salmonella*	-
P. aeruginosa	녹농균	*Pseudomonas aeruginosa*	PAE
S. aureus	황색포도알균	*Staphylococcus aureus*	SAU
Salmonella spp.	살모렐라(속)	*Salmonella spp.*	-
Salmonella typhi	장티푸스균	*Salmonella typhi*	-
Shigella spp.	이질균(속)	*Shigella spp.*	-
S. Pneumoniae	폐렴구균	*Streptococcus pneumoniae*	-
CRAB	카바페넴 내성 아시네토박터 바우마니균	Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*	-
CRE	카바페넴 내성 장내세균속균종	Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*	-
MRAB	다제내성 아시네토박터 바우마니균	Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*	-
MRPA	다제내성 녹농균	Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*	-
MRSA	메티실린 내성 황색포도알균	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	-
VISA	중등도 내성 반코마이신 황색포도알균	Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*	-
VRSA	반코마이신 내성 황색포도알균	Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*	-
VRE	반코마이신 내성 장알균	Vancomycin-resistant enterococcus	-

항생제명

본문 기술(영문명)	한글명	약어
aminoglycosides	아미노글리코시드	AGs
azithromycin	아지트로마이신	AZM
β-lactam antibiotics	베타 락탐계 항생제	–
carbapenem	카바페넴	–
ceftazidime	세프타지딤	CAZ
cephalosporins	세팔로스포린	–
ciprofloxacin	시프로플록사신	CPFX
clindamycin	클린다마이신	CLI
daptomycin	댑토마이신	DAP
ertapenem	얼타페넴	ETP
erythromycin	에리트로마이신	EM
fluoroquinolones	플루오로퀴놀론	–
gentamicin	젠타마이신	GEN
glycopeptide	글리코펩티드	–
imipenem	이미페넴	IPM
linezolid	리네졸리드	LZD
macrolide	마크롤라이드	MKs
meropenem	메로페넴	MEPM
methicillin	메티실린	MET
metronidazole	메트로니다졸	MDZ
oxacillin	옥사실린	OXA
penicillin	페니실린	PEN
teicoplanin	테이코플라닌	TEC
vancomycin	반코마이신	VAN

2023

항생제 사용관리 프로그램(ASP)

통합 운영 가이드라인

PART 1

항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용 지침

1. 배경 및 목적

ASP는 항생제 내성을 줄이거나 예방하기 위한 중요한 방법으로, 그 필요성은 이 분야의 전문가들에 의해 오랫동안 강조되어 왔다[1,2]. 전세계적으로 항생제 내성에 대한 위기감이 고조되는 현재, ASP 활성화는 항생제 내성 위기 극복을 위한 가장 중요한 대책 중 하나이다[2].

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

2007년 미국에서 의료기관의 체계적인 ASP 적용을 위한 지침이 제안된 후 2016년에 개정이 이루어졌으며[1,4], 미국 외 다른 국가들은 자국의 의료제도와 환경에 맞추어 이 지침을 적용하고 있다.

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

전문 인력 부족과 적절한 보상의 부재 등으로 국내 의료기관에서 효과적인 ASP를 지속적으로 운영하는 것은 쉽지 않다[7,8]. 그럼에도 불구하고 최근 국내 의료기관평가에서는 의료기관의 적절한 ASP 활동을 요구하고 있다. 따라서 국내 의료환경에서, 근거 기반의 효율적인 ASP 활동을 제시할 수 있는 지침이 필요한 상황이다. 이에 국내에 적용할 수 있는 ASP 지침 초안을 마련하여 항생제 사용관리에 대한 기본 원칙을 제공하고, 의료기관의 적정한 항생제 사용을 지원하고자 한다.

2. 범위

본 지침은 체계적 문헌 고찰을 기반으로 올바른 항생제 사용을 위한 ASP 필요의 근거를 제시하고 있다. 또한, 2021년 국내 상황을 고려하여 각 의료기관에서 수행 가능한 ASP 중재 방법을 중심으로 기술하였으며, 이 지침은 추후 국내 상황의 변화에 따라 개정될 필요가 있다.

3. 임상진료지침 개발위원회 구성

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

집필위원(9명)
김신우(위원장, 경북대학교 의과대학), 윤영경(고려대학교 의과대학), 권기태(경북대학교 의과대학), 정수진(연세대학교 의과대학), 문치숙(인제대학교 의과대학), 김봉영(한양대학교 의과대학), 김성민(충남대학교 의과대학), 김형숙(한국병원약사회), 허은정(한국병원약사회)

4. 문헌 검색 방법

ASP 관련 문헌을 체계적 문헌검색을 통해 조사하고 기존 임상진료지침도 검토하였다. 본 임상 진료 지침 제정을 위한 주요 검색 데이터베이스로 국외문헌은 PubMed (www.pubmed.gov), Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) 및 EMBASE (www.embase.com)를, 국내 문헌은 한국의학논문데이터베이스 (KMBase, kmbase.medric.or.kr)와 RISS (Research Information Sharing Service 학술연구정보서비스)를 활용하였다(부록 1). 6명의 정보검색전문가가 체계적인 문헌 검색을 수행하였으며, 각 핵심 질문별로 통제어 (PubMed와 Cochrane Library는 MeSH 용어, Embase는 Emtree 용어)와 자연어를 조합하여 민감도 높은 검색전략으로 검색을 진행하였다. 선별한 참고 문헌을 검토하였고, 본 지침에 총 235개의 참고 문헌을 인용하였다(PART 2).

5. 핵심 질문(key question) 설정 및 합의 도출 과정

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

6. 권고 강도 및 근거 수준

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

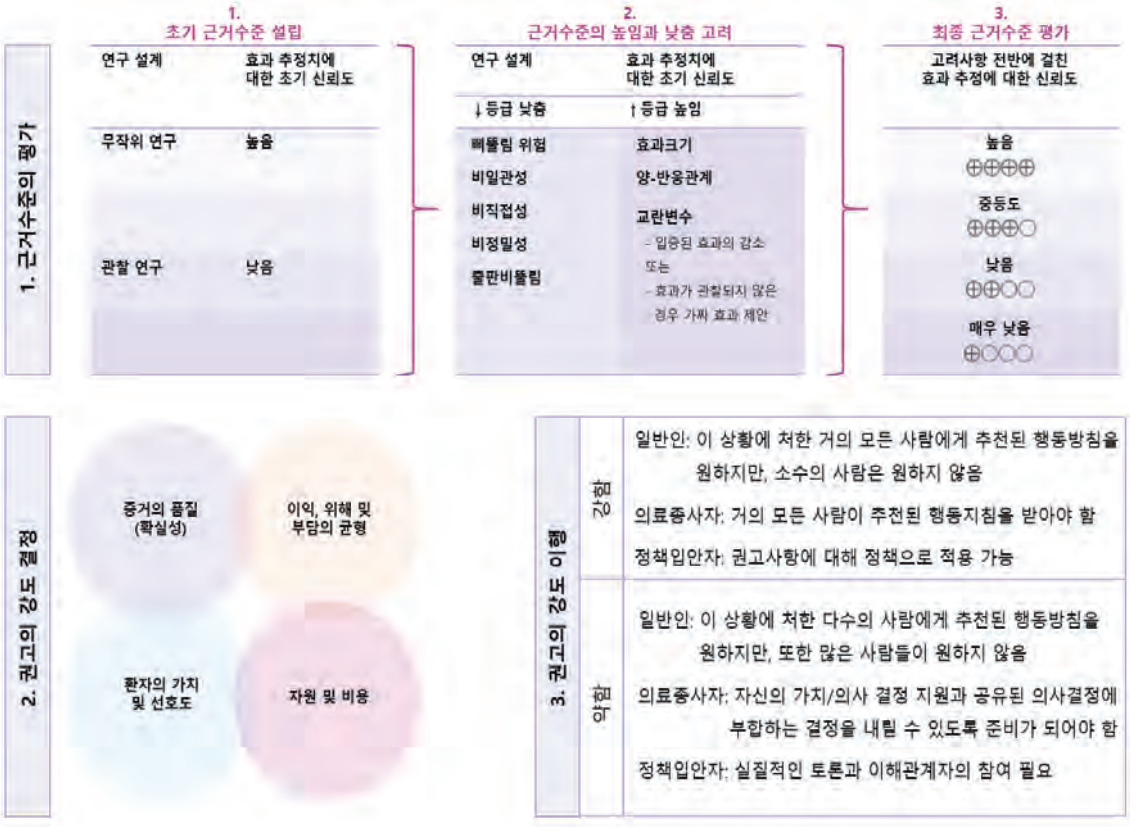
〈표 1〉 근거 수준 및 권고의 강도(GRADE 체계)

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

7. 외부 전문가 평가

지침 개발위원회는 내부 회의를 통하여 지침 권고안을 마련하였으며, 전문가 그룹의 평가의견을 수렴하고, 추가적인 논의를 통해 수정·보완하여 지침을 완성하였다.

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



[그림 1] GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation) 방법을 이용한 근거 수준 및 권고의 강도 결정

8. 용어 및 약어 정리

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

9. 지침의 제한점 및 향후 과제

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

ASP 없이 항생제 내성 시대를 맞이할 수는 없다. ASP의 실제적 중재를 통한 항생제 내성의 감소 및 여러 좋은 임상 결과와 항생제 이상반응의 감소 등이 임상 현장에서 반드시 구현되어야 할 것이다.

끝으로 본 지침에 대한 의료기관의 순응도 평가를 통해 ASP 지침의 활용도를 가늠할 수 있고 순응 저해 요인을 분석하여 향후 지침 개정에 응용하는 것이 필요하다. 본 지침은 향후 국내외 주요 연구 결과들을 반영하여 국내 실정에 적합한 지침이 되도록 주기적으로 개정할 예정이다.

10. 지원

질병관리청의 정책연구용역사업을 통해 본 지침을 마련하였으며, 지침 작업은 제정위원회를 통해 독립적으로 진행하였다. 또한 개발 과정 중 질병관리청을 비롯한 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용 지침 요약

권고사항		근거 수준	권고 강도
KQ 1.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용을 위한 방법으로 어떤 것들이 활용되고 있는가?		
1-1.	ASP 핵심전략은 항생제 제한과 사전 승인(restriction and preauthorization) 혹은 전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback)을 선별적으로 혼합하여 시행할 수 있다.	중등도	강함
1-2.	교육을 통한 항생제 관리는 전향적 감사와 피드백의 능동적 중재와 함께 시행해야 한다.	중등도	강함
1-3.	의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 임상 경로(clinical pathways)를 개발하여 증후군 기반 항생제 관리에 활용해야 한다.	낮음	강함
1-4.	항생제 관리를 위해 가능하면 전산화된 항생제 처방 시스템을 통한 임상 의사결정 지원 시스템을 활용하는 것이 권장된다.	중등도	강함
1-5.	항생제관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하여, 의료기관 고유의 항생제 감수성 결과를 주기적으로 공유하고 감염 질환의 조기 진단 및 검사 결과의 체계적인 보고 시스템을 수립해야 한다.	낮음	강함
KQ 2.	효과적인 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 시행을 위한 핵심요소는 무엇인가?		
2-1.	ASP의 실행을 위한 핵심요소는 리더십의 책무 (Leadership Commitment), 책임자 임명 (Accountability), 항생제 관리 전담약사* 임명 (Pharmacy expertise), 중재의 실행 (Action), 추적 조사 (Tracking), 보고 (Reporting), 교육 (Education)이고, 우리나라 실정에 맞는 핵심요소를 개발할 필요가 있다. * 주) 항생제 관리 전담약사는 감염 전문약사 또는 기관 내 항생제를 책임지고 관리하는 약사임	중등도	강함
2-2.	ASP 실행을 위한 핵심요소는 의료기관의 규모와 기능에 따라 다르게 적용할 필요가 있다.	중등도	강함
KQ 3.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 수행 조직은 어떻게 구성하고 운영하는 것이 권장되나?		
3-1.	ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물 학자 및 감염 관리 전문가, 정보기술 전문가들이 협업해야 한다.	중등도	강함
3-2.	임상 경험, 리더십 경험, 폭 넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과와 소아청소년 감염분과 전문의는 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다	중등도	강함
3-3.	약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 ASP의 목표를 달성하는 데에 중요한 역할을 한다.	중등도	강함
3-4.	환자치료의 업무 흐름과 의사소통에서 중요한 역할을 수행하는 간호사는 ASP 팀에 참여할 필요가 있다.	낮음	중등도
KQ 4.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 항생제 사용량 및 비용의 감소를 가져오는가?		
4-1.	ASP는 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	중등도	강함
4-2.	항생제 처방 중재 활동인 전향적 감사와 피드백 활동 혹은 특정 항생제 처방 제한 프로그램의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	중등도	강함

권고사항		근거 수준	권고 강도
4-3.	처방자 스스로가 적정한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동(체크리스트 사용, antibiotic time-out, 항생제 전용 처방 시스템 도입 등)의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다.	중등도	강함
KQ 5.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 환자의 임상적 예후에 어떤 영향을 끼치는가?		
5-1.	ASP는 환자의 임상적 예후를 호전시킨다.	중등도	강함
5-2.	ASP는 환자의 임상적 예후를 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량과 비용을 감소시킨다.	중등도	강함
5-3.	환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백 활동 등의 ASP 도입이 필요하다.	중등도	강함
5-4.	환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 치료적 약물농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환 등 다양한 프로그램의 도입이 필요하다.	중등도	강함
KQ 6.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 항생제 사용의 이상반응(독성, 알레르기)을 감소시키는가?		
6-1.	ASP는 치료적 약물 농도 모니터링을 통해 항생제 사용으로 인한 이상반응을 감소시킨다.	중등도	강함
6-2.	ASP는 항생제 사용으로 인한 알레르기를 감소시킬 수 있다.	낮음	약함
KQ 7.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 *C. difficile* 감염(장염)을 감소시키는가?		
7-1.	*C. difficile* 감염(장염)을 감소시키기 위해 ASP의 적용이 필요하다.	중등도	강함
KQ 8.	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 항생제 내성을 감소시키는가?		
8-1.	ASP는 항생제 내성을 감소시킨다.	중등도	강함
8-2.	항생제 내성의 감소를 위해 항생제 처방 제한과 함께 전향적 감사와 피드백 활동의 도입이 필요하다.	중등도	강함
8-3.	항생제 내성의 감소를 위해 ASP와 감염관리 활동을 함께 시행하는 것이 필요하다.	중등도	강함
8-4.	ASP의 항생제 내성 감소 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.	낮음	강함
KQ 9.	작은 규모의 지역사회 의료기관 및 장기요양병원에 적용할 수 있는 항생제 사용관리프로그램(ASP)의 방법(전략, 프로그램)은 무엇인가?		
9-1.	작은 규모의 지역사회 병원도 ASP가 효과적이므로 도입을 하여야 한다.	중등도	강함
9-2.	장기요양병원에서 ASP 활동을 권장한다.	중등도	강함
9-3.	장기요양병원에서 항생제의 사용은 매우 흔하며, 우선적으로 수행할 중요한 ASP 주제로 무증상 세균뇨의 치료 감소를 통해 *C. difficile* 감염을 줄이는 것을 제안한다.	중등도	강함
9-4.	작은 규모의 지역사회 병원 및 장기 요양병원에서는 ASP를 활성화하기 위해 제도의 변화 및 전문가 훈련 지원 등이 필요하다.	낮음	약함

※ KQ : Key Question

항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용지침

핵심질문 1 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용을 위한 방법으로 어떤 것들이 활용되고 있는가? (What kind of strategies are applied for the ASP?)**

권고 사항	1. ASP 핵심전략은 항생제 제한과 사전 승인(restriction and preauthorization) 혹은 전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback)을 선별적으로 혼합하여 시행할 수 있다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. 교육을 통한 항생제 관리는 전향적 감사와 피드백의 능동적 중재와 함께 시행해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 임상 경로(clinical pathways)를 개발하여 증후군 기반 항생제 관리에 활용해야 한다(근거수준 낮음, 권고강도 강함).
	4. 항생제 관리를 위해 전산화된 항생제 처방 시스템을 통한 컴퓨터 임상적 결정 지원 시스템을 활용해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	5. 항생제 관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하여, 의료기관 고유의 항생제 감수성 결과를 주기적으로 공유하고 감염 질환의 조기 진단 및 검사 결과의 체계적인 보고 시스템을 수립해야 한다(근거수준 낮음, 권고강도 강함).
요점	1. 항생제 제한과 사전 승인은 의료진이 환자에게 항생제를 처방하기 전에 특정 항생제에 대한 승인을 받아 사용함으로써 항생제 사용을 개선하는 전략인 반면, 전향적 감사와 피드백은 항생제가 처방된 후 일정 시간이 지나서 관리자가 항생제 종류, 용량, 용법 등의 적정성을 평가하는 전략이다. 항생제 관리 전략은 병원의 고유문화, 의료진들의 태도, 사용 가능한 자원에 대한 특성과 핵심 전략 각각의 장점과 단점을 고려하여 선택되어야 한다.
	2. 교육은 ASP의 핵심적인 요소로 항생제 처방 행위에 직접적인 영향을 줄 수 있으며, 능동적 중재를 함께 시행하지 않으면 그 효과가 크지 않은 것으로 알려져 있다.
	3. 의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 임상 경로(clinical pathways)를 개발하고 적용하는 것은 부적절한 항생제 사용을 줄이거나 진료 지침의 순응도를 높이고 올바른 용량과 용법의 사용 빈도를 높일 수 있다.
	4. 전산화된 항생제 처방 시스템을 통한 임상 의사결정 지원시스템은 광범위 항균력을 가진 항생제들의 사용량, 항생제 내성의 발생, 처방 오류, 사망률과 재원기간 및 항생제 비용을 감소시키며, 올바른 용량 처방을 돕고 적절한 종류의 항생제 선택을 지원한다.
	5. 항생제 관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하는 것이 필요하다. 특히, 특정 의료기관의 항생제 감수성 양상은 경험적 항생제 치료를 위한 지침을 개발하는데 필수적이다.

1) 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용을 위한 영향력 높은 핵심 중재 방법은 무엇인가? (What are the key high-impact interventions for applying antibiotic stewardship?)

ASP의 개발을 위한 주요 체계(framework)는 항생제 관리 핵심 전략(core strategies) 및 부가 전략(supplementary strategies)을 포함한다(표 2)[4]. 적극적인 근거 기반의 항생제 관리 핵심 전략 (tactics)은 크게 두 가지로서, 처방 항생제 제한과 사전 승인(restriction and preauthorization) 및 전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback)이다. 항생제 제한과 사전 승인은 의료진이 환자에게 항생제를 처방하기 전에 특정 항생제에 대한 승인을 받아 사용함으로써 항생제 사용을 개선하는 전략인 반면, 전향적 감사와 피드백은 항생제가 처방된 후 일정 시간이 지나서 관리자가 항생제 종류, 용량, 용법 등의 적정성을 평가하는 전략이다. 항생제 관리 전략은 병원의 고유문화, 의료진들의 태도, 사용 가능한 자원에 대한 특성과 핵심 전략 각각의 장점과 단점을 고려하여 선택되어야 한다. **권고 1-1**

〈표 2〉 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용을 위한 중요 전략

핵심 전략(Core strategies)
항생제 제한과 사전 승인(Restriction and preauthorization)
전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback)
부가 전략(Supplementary strategies)
악수 스튜어드십(Handshake stewardship)
교육(Education)
임상 진료 지침이나 임상 경로(Practical guidelines and clinical pathways)
감염증후군에 대한 항생제 투약 기간 최적화(Duration optimization for infectious syndromes)
특정 감염증후군을 가진 환자에 대한 표적 검토(Tageted review of patients with specific infectious syndromes)
주사항생제를 경구항생제로 전환(Conversion from parental to oral therapy)
최적화된 용량의 항생제를 투약 및 항생제의 치료적 약물농도 모니터링(Dosage optimization and therapeutic drug monitoring)
항생제 병용요법(Combination therapy)
항생제 간소화 혹은 항생제 단계적 축소치료(Streamlining or de-escalation fo therapy)
전산화된 항생제 처방 시스템 내에서 임상 의사결정 지원 시스템(Clinical decision support systems/computerized physician order entry)
항생제 내성과 항생제 사용에 대한 모니터링(Monitoring antimicrobial resistance and drug usage)
특정 항생제 감수성을 선택적으로 보고(Selective antibiotic susceptibility reporting)
미생물학적인 경고와 신속진단검사(Microbilogical alerts and rapid diagnostic testing)

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

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

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

전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback; back-end program)은 항생제가 처방되고 일정시간이 지난 후 관리자가 처방된 항생제의 적정성을 평가하여 처방한 의료진과 소통하는 전략으로, 장점은 평가 시점에 상대적으로 더 많은 임상 정보가 있기 때문에 항생제 단계적 축소치료와 항생제 투약 기간에 대한 의견을 제시할 수 있으며, 의료진들 사이에 긍정적인 관계를 형성하고 상호작용으로 관리자가 임상의들이 항생제를

사용하는 이유를 이해하기 쉽다는 것이다. 또한 항생제 관리 시점을 다양하게 설정할 수 있기 때문에, 상대적으로 관리자의 부담이 항생제 제한과 사전 승인 프로그램보다는 적다. 단점은 부적절한 항생제 사용을 미리 방지할 수 없을 뿐 아니라, 필요한 항생제 투약이 지연될 수 있다는 것이다[16]. 대상 의료진과 피드백 방법에 따라 수용 여부에 차이가 날 수 있고, 업무 부담을 줄이기 위해서는 항생제 처방 프로그램이나 전산화된 항생제 관리 프로그램이 요구된다. 항생제 제한과 사전 승인 프로그램보다 관리 효과가 늦게 나타날 수 있다[1].

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

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

2) 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 적용을 위한 부가적 중재 방법은 무엇인가? (What are the supplementary interventions for applying antibiotic stewardship?)

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

교육(prescriber education)은 ASP의 핵심적인 요소로 항생제 처방 행위에 직접적인 영향을 줄 수 있다. **권고 1-2** 교육 방법은 강의를 하거나 지침에 관한 인쇄물을 배포하거나 이메일을 통해 경보(alert)를 제공하는 수동적인 활동이 있지만, 능동적 중재를 함께 시행하지 않으면 그 효과가 크지 않은 것으로 알려져 있다[31,32]. 한 메타 분석 결과를 보면, 캠페인 등을 통해 교육 책자를 배포하거나 강의를 하는 형태의 교육은 일부 효과를 보일 수 있으나[17], 중재 기간 중에 나타나는 일시적인 효과일 뿐 1년이상 그 효과가 지속되지 못하였다[33]. 교육의 대상은 의료진, 약사, 의사 보조인력(physician assistant), 임상 간호사, 간호 학생이나 수련의 등 다양한 의료 인력을 포함해야 한다. 특히 의과대학 학생에 대한 교육의 필요성이 강조되고 있다[34].

의료기관 특성에 맞춘 질환별 **임상 진료 지침이나 임상 경로(practical guidelines and clinical pathways)**를 개발하고 적용하는 것은 항생제 처방 양상에 변화를 일으킬 수 있다. **권고 1-3**

지역사회 획득 폐렴이나 병원 획득 폐렴에 관한 임상 진료 지침을 다면적으로 배포하여 중재를 시행한 결과, 진료 행위를 지침에 맞게 개선하여 초기 경험적 항생제 투약의 적절성을 높이고 항생제 투약 기간을 최적화하여 사망률을 줄이고 재원 기간을 단축시켜 치료 비용을 감소시킬 수 있었다[35,36]. 임상 진료 지침이나 임상 경로를 항생제 관리 프로그램에 적용할 때는 의료진들에게 피드백을 함께 제공하는 것이 권고된다. 폐렴 환자들을 대상으로 하는 두 개의 무작위대조시험 결과에서 피드백을 동반한 임상 진료 지침이나 임상 경로를 이용한 중재는 사망률이나 재원 기간에 유의한 변화 없이 부적절한 항생제 사용을 줄이거나 진료 지침의 순응도를 높이고 올바른 용량과 용법의 사용 빈도를 높였다[37,38]. 이러한 진료 지침이나 치료 방법을 처방 과정에 반영하기 위해서, 처방세트(order set)와 모범사례경보(best practice alert)에 대한 체크리스트 등을 활용해 볼 수 있다[39].

최근 근거 기반 임상 진료 지침이나 다양한 연구 결과들을 바탕으로, 다양한 감염 질환들에 대해 **항생제 투약 기간을 최적화(duration optimization for infectious syndromes)**하는 항생제 관리 중재가 강조되고 있다[40]. 폐렴 환자를 대상으로 항생제 투약 기간 최적화를 통한 항생제 관리 중재에 관한 연구들과[36,41], 메타

분석 결과에 의하면 지역사회획득폐렴, 원내폐렴 및 인공호흡기 관련 폐렴에서 항생제 단기치료와 장기치료가 효과에 차이가 없었다고 보고하였으며[42-44], 무작위대조시험에서도 유사한 결과가 확인되었다[41].

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

임상 경로를 통한 중재 방법은 **주사항생제의 경구항생제 전환**과 **얼타페넴 사용 장려**를 포함할 수 있다[48-50]. 지역사회획득 폐렴 환자들을 대상으로 하는 무작위대조시험에서 경구항생제 전환이 치료 결과에 영향을 주지 않고, 재원 기간과 항생제 투약 기간을 줄이고 의료 비용과 주사제로 인한 합병증을 감소시켰다[51,52]. 국내 한 연구에서는 카테터 관련 요로감염에서 플루오로퀴놀론(fluoroquinolones)에 대하여 주사제를 경구제로 전환하는 중재를 통해 주사제 사용과 재원 기간을 유의하게 줄일 수 있었다[53]. 한편, 얼타페넴(ertapenem)을 도입하거나, 이미페넴이나 메로페넴 대신 얼타페넴의 사용을 장려하는 임상 경로를 적용하는 중재가 카바페넴(carbapenem) 내성률을 감소시킬 수 있다는 보고가 있다[54].

치료 효과를 극대화하고 이상반응을 최소화할 수 있는 **최적화된 용량의 항생제를 투약**하는 것은 치료 결과에 매우 중요하다. 베타 락탐(β-lactam) 계열 항생제의 경우, 최적화된 용량을 투약하기 위하여 진료지침에 근거한 투약, **항생제의 치료적 약물농도 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)**, 용량 최적화 소프트웨어의 활용, 그리고 지속적 혹은 일정 시간 동안 연장하여 정주하는 방법 등을 적용했다는 보고가 있다[55].

전통적으로 항생제의 TDM은 치료 효과를 보이는 혈중 농도가 낮은 항생제(반코마이신이나 아미노글리코시드(aminoglycosides))를 대상으로 주로 독성의 위험을 최소화하기 위해 적용되어 왔다. 한 무작위대조시험에서 아미노글리코시드를 투약받는 환자들의 TDM을 시행함으로써 신독성을 줄이고 의료 비용을 감소시킬 수 있다는 보고가 있으며[56], 반코마이신을 투약받는 환자들 역시 무작위대조시험에서 유사한 결과를 보여주었다[57]. 최근에는 다제내성균 감염증에 의한 중증 환자들이 증가하면서, 중증 환자일수록 베타 락탐 계열 항생제를 지속적 혹은 일정 시간동안 연장하여 정주하는 것이 치료 효과를 개선할 수 있다는 메타분석들이 보고되고 있다[58,59]. 프랑스 약사회와 중환자의학회에서는 가능하다면 중증 환자 혹은 신대체 요법(renal replacement therapy)을 받는 환자들의 베타 락탐 계열 항생제에 대한 TDM 시행을 권고하였고, non-fermenting 그람음성균 감염증 환자들에게는 베타 락탐 계열 항생제를 지속적 혹은 일정 시간 동안 연장하여 정주하는 것을 권고하였다[60]. 개개인에게 적합한 항생제의 경험적 용량은 신중하게 결정되어야 하고, 임상 현장에서 실행 가능한 접근 방식을 기반으로 권고되어야 하며, 경우에 따라서는 개별화된 접근 방식이 요구된다. 하지만, 이러한 접근 방식을 뒷받침할 수 있는 국내 환자들을 대상으로 하는 최적화된 항생제 농도에 관한 연구 결과들은 매우 제한적이다.

항생제 병용요법(Combination therapy)은 각각의 항생제의 상승 작용과 내성 발현을 감소시키는 효과를 기대할 수 있고, 원인균과 항생제 감수성이 확인되기 전에 항균 범위를 넓히기 위해서 사용되며, 독성이 높은

약물의 용량을 줄이거나, 투약 기간을 단축시키는데 유용하다[61]. 특히, 중증 감염증에서 항생제 병용요법을 사용하였을 때, 조기에 적정한 항생제가 투여될 가능성이 높아져 치료 결과가 향상되었다[62]. 감염성 심내막염의 경우 동정된 미생물의 항생제 감수성 검사 결과에 따라 필요시 항생제 병용요법이 권고되고 있다[63,64]. 최근에는 효과적인 치료제가 없는 다제내성균 감염증 치료에 부작용 등의 문제로 잘 사용하지 않던 기존의 항생제를 병용요법에 이용하지만, 단일요법 대비 이들 병용요법의 치료 실패율 개선 효과에 대해서는 논란이 있다[65,66]. 또한 항생제 병용요법 시에는 유사한 항균범위의 항생제들을 무분별하게 병합해서 사용하지 않도록 주의가 필요하다.

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

전산화된 항생제 처방 시스템 내에서 임상 의사결정 지원 시스템은 광범위 항생제들의 사용량을 줄이고[70,71], 올바른 용량을 처방하도록 돕고[72], 항생제 내성의 발생을 줄이며[71], 적절한 종류의 항생제 선택을 지원하고[70], 처방 오류[73], 부작용, 사망률과 재원 기간을 감소시키면서[74], 항생제 비용을 줄인다[72]. **권고 1-4** 의무기록을 전산화하여 의료진이 컴퓨터를 통해 항생제 처방을 입력하게 되면, 특정 항생제 처방의 적정성을 더 효과적으로 평가할 수 있고, 관리에 소요되는 시간을 단축시킨다[30,75]. 최근에는 모바일 기기가 항생제 관리에 활용되어[76], 맞춤형 스마트폰 임상결정지원 소프트웨어가 개발되고 인트라넷 기반의 지침으로 접근성이 높아졌다[77].

항생제관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하는 것이 필요하다. 특히, 특정 **의료기관의 기간별 항생제 감수성 자료**는 경험적 항생제 치료를 위한 지침을 개발하는데 필수적이다. 항생제 감수성 자료는 환자 병상의 위치(중환자실과 일반 병실)[78], 나이[79], 감염 부위(혈액 및 전체)[80], 환자의 기저질환[81], 감염 발생 유형(지역사회 versus 의료기관)에[82] 따라 계층화하여, 항생제 사용량과 함께 주기적으로 공유되어야 한다. **권고 1-5**

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

신속 진단 방법(특히 호흡기 바이러스에 대한 신속진단법)은 추가적인 검사 처방을 피할 수 있고, 불필요한 항생제 사용을 줄이며, 항바이러스제 등의 적절한 치료제 선택을 돕는다[86]. 호흡기바이러스 중합효소연쇄반응법 역시 항바이러스제의 조기 투약과 불필요한 항생제 사용을 줄였다[87]. 최근에는 인공호흡기관련폐렴 환자의

호흡기 검체를 대상으로 다중 중합효소연쇄반응법으로 21개의 세균과 19개의 내성 유전자를 5시간 이내에 진단하는 검사를 도입함으로써 광범위 항생제 사용량을 줄이고 경험적 항생제의 적정성을 개선시킨 연구가 공유되었다[88].

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

그 밖에 **항생제 중지를 위한 바이오마커(procalcitonin 등)**를 호흡기바이러스 진단 중합효소연쇄반응법 결과와 함께 활용하여, 전산화된 의무기록의 경보를 기반으로 하는 전산화된 항생제 관리로 항생제 사용량을 감소시킨 보고가 있다[95]. 기타 서술하지 않은 추가적 전략이 있으며 개별 의료기관이 적용 여부 및 방법을 자신의 의료기관에 맞게 적용하는 것이 필요하다(표 2).

핵심질문 2 **효과적인 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 시행을 위한 핵심요소는 무엇인가? (What are the core elements to assist healthcare facilities in effectively implementing antimicrobial stewardship?)**

권고 사항	1. ASP의 실행을 위한 핵심요소는 리더십의 책무(Leadership Commitment), 책임자 임명(Accountability), 항생제 관리 전담약사 임명(Pharmacy expertise), 중재의 실행(Action), 추적 조사(Tracking), 보고(Reporting), 교육(Education)이고, 우리나라 실정에 맞는 핵심요소를 개발할 필요가 있다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. ASP 실행을 위한 핵심요소는 의료기관의 규모와 기능에 따라 다르게 적용할 필요가 있다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
요점	1. 미국질병통제센터(CDC)는 병원에서 항생제 사용을 개선해야 하는 긴급한 필요성과 ASP의 혜택을 고려하여 모든 급성기 치료 병원에서 ASP를 구현할 것을 권장하고, 2014년에 병원 ASP의 핵심 요소(core elements)를 발표하였다. – **리더십의 책무**: ASP 업무 종사 인력과 재정 지원, 결과의 주기적 보고 및 시스템 개선, ASP 활동에 대한 의료보험 수가 책정 등 의료기관 보상이 따라야 한다. – **책임자 임명**: ASP는 프로그램을 관리하고 결과를 책임지는 지정된 리더 또는 의사와 약사로 구성된 공동 리더가 있어야 한다. – **항생제 관리 전담약사 임명**: 항생제 사용을 개선하기 위해 선도적인 역할을 할 수 있는 약사들이 프로그램의 리더 또는 공동 리더로서 적극적으로 참여함으로써 병원에서 ASP를 매우 효과적으로 운영할 수 있다. – **중재의 실행**: 항생제 사용을 개선하기 위한 가장 효과적인 중재 방법 2가지는 전향적 감사 및 피드백과 사전 승인이다. 전향적 감사 및 피드백은 항생제 사용에 대한 외부 전문가에 의해 실행되고 전문가의 수준에 따라 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 사전 승인은 항생제 사용 전 승인을 받도록 하는 중재 방법으로 초기 경험적 항생제의 적절성을 높이는 데에 도움이 된다. – **추적 조사**: 추적 조사는 항생제 사용량 측정, 항생제 스튜어드십의 결과 측정, 질 향상을 위한 과정 측정으로 나누어 볼 수 있다. 항생제 사용량을 측정하는 방법으로 병원이나 약제팀의 전산정보 시스템을 활용할 필요가 있다. – **보고와 교육**: ASP는 처방자, 약사, 간호사 및 리더십에 항생제 내성을 포함하는 국가적인 또는 지역의 이슈를 다루는 과정과 측정 결과를 정기적으로 업데이트해서 제공해야 한다. 교육은 병원의 항생제 사용을 개선하기 위한 종합적인 노력의 핵심요소이지만 교육만으로는 효과적인 중재를 할 수 없다. 교육은 중재 및 결과 측정과 병행할 때 가장 효과적이다.
	2. 미국의 경우, 의료기관들의 크기(size), 인력 규모(staffing), 진료 유형(type of care)에 따라 핵심요소를 병원, 외래 시설, 요양원 또는 요양병원, 규모가 작은 급성기 의료기관, 자원이 부족한 시설로 구분하여 각각의 상황에 맞추어 제시하였으며, 핵심요소를 도입한 이후 *C. difficile* 감염률과 항생제 사용량이 감소하였다.

미국질병통제센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 의료기관 내 항생제 사용 개선의 긴급한 필요성과 ASP의 혜택을 고려하여 모든 급성기 치료 병원에서 ASP를 구현할 것을 권장하였고, ASP의 효과적인 구현을 위해 2014년에 병원 ASP의 핵심 요소(core elements)를 발표하였다[96]. 의료기관들의 크기(size), 인력 규모(staffing), 진료 유형(type of care)에 따라 핵심요소를 병원, 외래 시설, 요양원 또는 요양병원, 규모가 작은 급성기 의료기관, 자원이 부족한 시설로 구분하여 각각의 상황에 맞추어 제시하였으며, 공통의 핵심요소는 리더십의 책무(leadership commitment), 책임자 임명(accountability), 전문 약사 임명(pharmacy expertise), 중재의 실행(Action), 추적 조사(tracking), 보고(reporting), 교육(education)이다. 미국에서는 병원 협회, 질 향상 기구, 인증평가 기구 등과 협력하여 핵심요소를 실행하고 있는 병원이 2014년에는 41% 이었으나, 2018년에는 85%까지 상승하였다[97]. 핵심요소를 도입한 이후 *C. difficile* 감염률과 항생제 사용량이 감소하였다[98,99]. **권고 2-1, 2-2**

리더십의 책무(Leadership Commitment)

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

책임자 임명(Accountability)

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

전문 약사 임명(Pharmacy expertise)

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

중재의 실행(Action)

항생제 사용을 개선하기 위한 가장 효과적인 중재 방법 2가지는 전향적 감사 및 피드백과 사전 승인이다[1]. 전향적 감사 및 피드백은 항생제 사용에 대한 외부 전문가에 의해 실행되고 전문가의 수준에 따라 다양한 방식으로 이루어질 수 있다. 감염병 전문가가 부족한 경우 흔하게 발생하는 감염인 지역사회 폐렴, 요로감염, 피부연부조직 감염(Skin and Soft Tissue Infection, SSTI) 치료를 위한 지침과 실제 처방을 비교하는 데에 검토의 초점을 맞추어 진행할 수 있다. 악수 스튜어드십을 통해 피드백을 제공하면 전향적 감사 및 피드백의 효과를 더 높일 수 있다. 사전승인은 항생제를 사용하기 전에 승인을 받도록 하는 중재 방법이다. 이 중재 방법은 초기 경험적 항생제의 적절성을 높이는 데에 도움이 된다. 의료기관 자체의 치료 지침을 제정하고 활용하면 전향적 감사와 사전승인 중재방법의 효과를 향상시킬 수 있다. 그 외에도 지역사회 폐렴, 요로감염, 피부연부조직 감염 등 흔한 감염병과 기타 감염병에 기반한 중재, 항생제 타임아웃 (timeout), 페니실린(penicillin) 알레르기 평가와 같은 항생제 처방에 기반한 중재, 약제팀 기반의 중재, 미생물 검사 결과에 기반한 중재, 간호에 기반한 중재 등을 수행해 볼 수 있다.

추적 조사(Tracking)

추적조사는 항생제 사용량 측정, 항생제 사용관리(스튜어드십)의 결과 측정, 질 향상을 위한 과정 측정으로 나누어 볼 수 있다. 항생제 사용량을 측정하는 방법으로 병원이나 약제팀의 전산정보 시스템을 활용할 필요가 있다. 미국에서는 다양한 종류의 건강정보기술회사들이 국가건강관리안전네트워크(Nation Healthcare Safety Network, NHSN)의 항생제 사용 옵션(Antimicrobial Use Option)에 보고하는 것을 도와주고 있다[104]. 이 정보를 수집하여 거의 모든 병원에 대해 항생제 사용 비율을 일당 치료 일수(days of therapy, DOTs)로 제공한다. 또, 다른 병원들과 항생제 사용을 비교할 수 있도록 표준화된 항생제 투여 비율인 SAAR (Standardized Antimicrobial Administration Ratio)를 제공한다. SAAR는 예상 항생제 사용과 실제 해당 기관의 항생제 사용을 비교할 수 있게 해준다. 병원들은 약제팀의 정보시스템으로부터 항생제 사용 정보를

일당 치료 일수 또는 일일 복용량(daily defined dose, DDDs)의 형태로 구할 수 있다. DDD는 해당 기간 동안 구매, 주문, 조제 또는 투여된 각 항생제의 총 그램 수를 세계보건기구가 할당 한 DDD로 나눈 값을 집계하여 병원에서의 항생제 사용을 추정한다[105]. CDI와 항생제 내성을 줄이는 것은 ASP의 중요한 목표이고, CDI와 항생제 내성 모니터링은 항생제 사용관리(스튜어드십)의 결과 측정에 중요하다. 비용절감이 항생제 사용관리(스튜어드십) 성공의 중요한 결과 척도가 되어서는 안되지만 비용을 절감해서 스튜어드십을 수행하는 데에 필요한 자원으로 활용한다면 ASP에 도움이 된다. 질 향상을 위한 과정 측정은 병원에서 수행하는 특정한 개입에 초점을 맞출 수 있다. 전향적 감사 및 피드백의 유형과 수용성을 추적하여 더 많은 교육과 추가적인 중재가 유용할 수 있는 영역을 찾아낼 수 있다. 사전 승인으로 인해 치료가 지연되지 않는지 모니터링할 필요가 있다. 그 외에도 기관별 치료지침 순응도, 항생제 타임아웃 수행 여부, 주사용 항생제에서 경구용 항생제로 전환, 불필요한 항생제 병용 투여 여부를 추적조사할 수 있다. 또한 항생제 투여 기간이 적절한지 검토할 수 있다.

보고(Reporting)와 교육(Education)

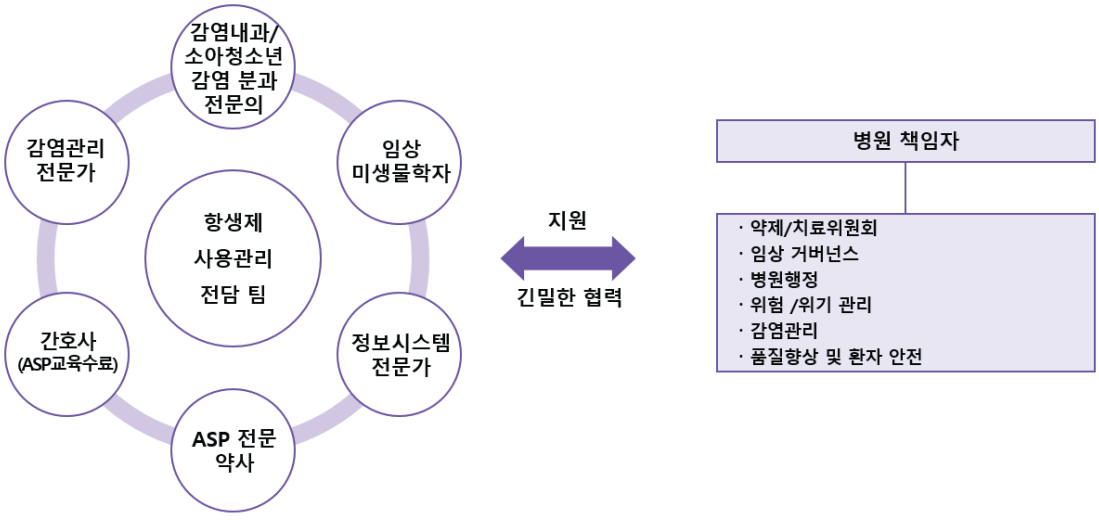
ASP는 처방의, 약사, 간호사 및 관리자에게 항생제 내성을 포함하는 국가 또는 지역의 항생제 이슈를 다루는 과정과, 그 측정결과를 정기적으로 업데이트해서 제공해야 한다. 항생제 내성 정보는 병원 미생물학 연구실, 감염관리 및 의료 역학 부서와 협력하여 작성되어야 한다. 항생제 사용 및 내성에 대한 요약 정보는 ASP 업무와 함께 정기적으로 병원 집행부 및 병원 이사회와 공유되어야 한다. 의약품 사용 평가에서 얻은 결과와 중재를 검토하는 과정에서 발견되는 문제들을 처방의와 공유하여 항생제 처방을 향상시키는 동기를 유발할 수 있다.

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

핵심질문 3 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 수행 조직은 어떻게 구성하고 운영하는 것이 권장되나? (How we operate the antimicrobial stewardship team for the antimicrobial stewardship?)**

권고 사항	1. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물 학자 및 감염 관리 전문가, 정보기술 전문가들이 협업해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. 임상 경험, 리더십 경험, 폭넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과와 소아청소년감염 분과전문의는 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 ASP의 목표를 달성하는 데에 중요한 역할을 한다(근거 수준 중등도, 권고강도 강함).
	4. 환자치료의 업무 흐름과 의사소통에서 중요한 역할을 수행하는 간호사는 ASP 팀에 참여할 필요가 있다(근거수준 낮음, 권고강도 중등도).
요점	1. ASP는 의료 시스템 인프라 내의 여러 분야 및 외부 파트너와의 협업을 기반으로 구축된다. 약제팀, 미생물학, 임상 서비스 및 감염 예방과의 일상적인 협력은 항생제 스튜어드십의 핵심 활동이다. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물학자 및 감염 관리 전문가의 다양한 전문적인 지식을 활용해야 한다.
	2. 감염내과 의사와 소아청소년감염 분과전문의는 복잡한 감염질환의 진단과, 치료, 항생제 처방, 항생제 사용의 영향을 관리하는 데에 최전선을 구성한다.
	3. 약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 중재 및 피드백을 통한 전향적 감사, 교육, 항생제 사용에 대한 매트릭스 개발 및 추적, 신속한 진단 검사, 항생제 및 감염병 관련 정책 및 프로토콜 수립을 포함하는 적정한 항생제 사용을 지원한다. ASP에서 약사의 역할이 확대되어 왔으며, 입원, 외래 및 장기 치료 부문을 포함한 지속적인 치료 전반에 걸쳐 ASP의 목표를 달성하는 데 중요하다.
	4. ASP가 성공적으로 실행되기 위해서는 환자의 일상적인 치료에서 가장 큰 의료서비스 제공자의 역할을 하는 간호사들이 ASP 참여 전 항생제 내성 및 ASP에 대한 교육을 수료하는 것이 중요하다.

ASP는 의료 시스템 인프라 내의 여러 분야 및 외부 파트너와의 협업을 기반으로 구축된다. 약제팀, 미생물학, 임상 서비스 및 감염 예방과의 일상적인 협력은 항생제 사용관리(스튜어드십)의 핵심 활동이다. ASP를 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 미생물학자 및 감염 관리 전문가의 다양한 전문적인 지식을 활용해야 한다(그림 2)[106,107]. **권고 3-1**



[그림 2] 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 다학제 팀

감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의는 복잡한 감염질환의 진단과 치료, 항생제 처방, 항생제 사용의 영향을 관리하는 데에 최전선을 구성한다. 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의의 임상적인 업무는 팀 기반 치료를 촉진하기 위해 의료기관의 리더가 전문분야 의사들과 강력한 관계를 구축하도록 하는 것이다. 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의의 리더십 기술은 이미 많은 기관에서 병원 역학자, 감염 관리 전문가, 질 향상 및 환자안전 책임자로서 역할을 통해 인정받고 있다. ASP는 지역의 항생제 감수성 및 미생물학 데이터를 기반으로 항생제 처방에 대한 보건 시스템 기반 지침을 개발하고 의사에게 항생제 선택에 대한 직접적인 피드백을 제공하는 중재를 수행한다. 임상 경험, 리더십 경험, 폭 넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 많은 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의는 다학제 ASP 팀을 이끌기에 적합하다 [106]. 권고 3-2 그러나, 우리나라에서 활동하고 있는 감염내과 의사의 숫자는 총 242명이고, 소아감염의사는 59명으로, 그나마 3분의 2는 수도권에 근무하고 있으므로 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의가 ASP를 이끌 수 없는 의료기관이 많은 실정이다. 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의를 양성하는 정책이 시급하며, 교육을 통해 이들을 대신하여 ASP를 이끌 수 있는 전문가를 양성할 필요도 있다.

약사는 ASP 팀의 핵심 구성원이며 중재 및 피드백을 통한 전향적 감사, 교육, 항생제 사용에 대한 매트릭스 개발 및 추적, 신속한 진단 검사, 항생제 및 감염병 관련 정책과 프로토콜 수립을 포함하는 적정한 항생제 사용을 지원한다[109]. ASP에서 약사의 역할은 점차 확대되어 왔으며 그 역할은 입원, 외래 및 장기 치료 부문을 포함한 지속적인 치료 전반에 걸쳐 ASP의 목표를 달성하는 데 중요하다. 권고 3-3 또, 약사는 매일 요구되는 빈번한 다학제 협력을 감안할 때, ASP를 위한 규제 요건을 충족하는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 약제팀에서 모든 항생제 처방을 검토하고 약사가 항생제 처방에 대해 자문함으로써 항생제 사용량을 줄일 수 있으므로,

ASP 팀에 약사가 참여할 수 있도록 정책적 지원이 있어야 하겠다[110]. 병원에 근무하는 약사인력이 부족한 국내에서는 ASP 팀 내 약사의 활동이 아직 활발하지 않은 실정이나, 약사가 전산프로그램을 활용한 ASP 활동을 수행하여 효과적으로 항생제 사용을 향상시킨 연구결과가 있다[111,112].

ASP가 성공적으로 실행되기 위해서는 다학제 전문가들의 협업을 위한 노력이 중요한데, 간호사들이 중요한 공헌을 하고 있으며, 출판물에서도 그 역할의 중요성이 점점 더 두드러지고 있다[113]. 환자 치료 업무의 흐름을 살펴보면 ASP의 개념을 적용하는데 있어서 간호사가 중심역할을 하고 있음을 알 수 있다. 항생제 내성 및 ASP에 대한 교육은 간호사에게 중요하다. 간호사는 ASP에 참여하기 전에 항생제 내성 및 ASP에 대한 교육을 수료하여야 한다. 환자의 일상적인 치료에서 가장 큰 의료서비스 제공자의 역할을 하는 간호사를 모든 ASP 실행에 통합하는 것은 매우 중요하다. 특히 환자들이 오래 입원하는 요양병원에서 ASP의 성공적인 실행에 간호사의 역할이 크다[114]. **권고 3-4**

임상 미생물 검사실은 ASP 팀의 필수적인 부분이며 적정한 항생제 사용 촉진, 내성 병원체 감시, 의료관련 감염 예방에 중요한 역할을 한다[115]. 신속 진단 기술은 적절한 치료 시간을 단축하고 환자치료를 개선할 수 있는 잠재력이 있으며 임상의, 임상 미생물학자, ASP 팀과 협의해 시행해야 한다. ASP 팀은 임상의가 미생물학 검사 시행 및 항생제 감수성 결과를 해석하는 데 도움을 준다. 감염 예방과 ASP 간의 협업 노력은 항생제 내성을 예방하는 전략에서 효율성과 영향을 극대화한다. ASP와 감염 예방은 공통의 목표를 가지고 있으며, 해결해야 할 과제들도 공유한다. ASP와 감염예방 프로그램은 다제내성균 감소, 수술부위 감염 감소, CDI 예방, 무증상 세균뇨에 대한 교육에서 성과를 거두어 왔다[116]. ASP에 정보 기술을 통합하면 효율성을 개선하고 ASP 중재를 확장할 수 있다. 정보 기술은 항생제 사용 데이터 및 기타 지표를 추적, 보고하는 것을 포함하여 ASP 관리 작업을 촉진한다[117]. 정보 기술은 임상적 의사결정 지원과 예측 분석을 사용하여 치료 시점에서 처방의에게 지침을 제공할 수 있다.

핵심질문 4 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 항생제 사용량 및 비용의 감소를 가져오는가?**
(Does the ASP decrease the amount and cost of antibiotic use?)

권고 사항	1. ASP는 적용은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. 항생제 처방 중재 활동인 전향적 감사와 피드백 활동 혹은 특정 항생제 처방 제한 프로그램의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 처방자 스스로가 적정한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동(체크리스트 사용, antibiotic time-out, 항생제 전용 처방 시스템 도입 등)의 도입은 항생제 사용량과 항생제 사용에 따른 비용 감소를 가져온다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
요점	1. 항생제 처방 중재 활동에 따른 항생제 사용량 및 비용 감소는 북미, 유럽 등 여러 선진국에서 보고되었다. 대표적인 중재 활동인 전향적 감사와 피드백에 의한 항생제 사용량 감소는 병상 규모 및 병동 종류와 무관하게 꾸준히 보고되어 왔다.
	2. 전향적 감사와 피드백 활동은 특정 항생제를 처방 받고 있는 환자들에 국한하여 시행할 수 있는데 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과는 중재 대상의 항생제에서 두드러지게 나타나는 경향을 보였으며, 국내 뿐 아니라 해외에서도 항생제 제한과 사전 승인 프로그램에 따른 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과를 보고하였다.
	3. 국내 및 해외에서도 적정한 항생제 처방을 유도하는 항생제 전용 처방 시스템을 환자 처방 전산 프로그램에 도입한 결과 사용량이 감소된 것을 확인할 수 있었으며, 적정한 항생제 사용에 대한 가이드라인의 제작·배포, 적정한 항생제 처방에 대한 교육을 통해서도 항생제 사용량 감소 효과를 관찰할 수 있었다.

항생제 처방 중재 활동에 따른 항생제 사용량 및 비용 감소는 북미, 유럽을 포함한 선진국을 포함한 여러 나라에서 보고되었다[118-123]. **권고 4-1** 대표적인 중재 활동인 전향적 감사와 피드백에 의한 항생제 사용량 감소는 병상 규모와 병동 종류와 무관하게 꾸준히 보고되어 왔다. 스웨덴 소재의 약 1,100병상 규모의 대형 병원에서 수행한 한 연구에 따르면 내과 병동에 입원하여 항생제를 투여 중인 환자들의 의무기록을 감염전문의가 주 2회 리뷰하고 적정한 항생제를 권고하는 활동을 수행한 결과 전체 항생제 사용량이 27% 감소하였다[124]. 일 평균 재원 환자수 100명 미만의 미국 지역사회 병원에서 지역 사회의 항생제 내성률을 고려한 경험적 항생제 처방 가이드라인을 도입하는 동시에 주요 항생제들에 대한 전향적 감사와 의무기록 검토 후 적정한 항생제를 권고하는 활동을 시행한 결과 전반적인 항생제 사용량이 약 10% 줄어들었고, 연간 약 $280,000의 비용 절감의 효과가 나타났다[125]. 캐나다 소재 465병상 규모의 수련병원에서 수행한 연구에 따르면 신경계 외상 중환자실에 입원하여 항생제를 처방받은 환자들에 대해 의사와 감염 분야 수련을 받은 임상 약사가 매일(월-금) 환자를 리뷰하고 적정 항생제를 권고하는 활동을 한 결과 항생제 사용량은 약 28% 감소하였다[126].

이러한 전향적 감사와 피드백 활동은 특정 항생제를 처방 받고 있는 환자들에 국한하여 시행할 수 있는데, 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과는 중재 대상의 항생제에서 두드러지게 나타나는 경향을 보였다[120,127,128]. 국내 일개 대학 병원에서는 반코마이신사용 96시간이 지난 시점의 환자 중 베타 락탐에 저항성을 보이는 그람양성균이 동정되지 않았을 경우 감염 전문의가 처방의에게 직접 연락하여 항생제를 중단하도록 요청하는 활동을 수행한 결과, 반코마이신 사용량을 약 15% 감소시킬 수 있었다[129]. 하지만 대부분의 경우에서 이러한 효과는 중재 대상에 포함되지 않는 항생제의 사용량과 비용 감소까지는 이어지지 않았다[130,131]. 특정 항생제를 처방받고 있는 환자를 설정하는 방법 이외에도 기관 상황에 맞게 다양한 방법으로 전향적 감사와 피드백 활동의 대상 환자 군을 설정할 수 있으며, 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과가 공통적으로 관찰되었다. 싱가포르 소재 병원에서는 ASP팀 소속 의료진이 환자의 경험적 항생제를 24시간 이내에 검토하여 항생제 사용 적응증이 되지 않는 경우 중단을 권고하였으며, 권고를 받아들였을 때 환자당 약 SGD 10,817 정도의 비용을 절감할 수 있었다[121]. 국내 병원에서는 항혐기균 항생제를 중복하여 사용 중인 환자를 임상약사가 검토하여 불필요한 항혐기균 항생제를 중단하게 하는 프로그램을 진행한 결과, 메트로니다졸(metronidazole)과 클린다마이신(clindamycin)의 처방량이 약 50% 감소하는 효과를 관찰할 수 있었다[132]. 플루오로퀴놀론 주사제를 투여받는 입원 환자 중 특정 조건에 부합하는 환자에서 경구제로 전환을 권고하는 프로그램을 진행한 국내 연구에서는, 권고를 받아들인 환자군의 플루오로퀴놀론 약제 비용이 그렇지 않은 환자군에 비해 약 35% 낮았다는 것을 보고하였다[53]. **권고 4-2**

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

항생제 관리를 담당하는 인력에 의한 중재 활동이 아닌, 처방의 스스로가 적정한 항생제 처방을 할 수 있도록 유도하는 중재 활동을 수행하였을 때에도 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과를 확인할 수 있었다. **권고 4-3**

네덜란드에서 수행한 연구에 따르면 총 9개 병원에 항생제 체크리스트를 도입하고 처방의들에게 항생제 처방 시 이를 확인하게 한 결과, 항생제 처방 적정성을 향상시키고, 입원 기간을 단축시킬 뿐 아니라 매 환자 당 약 12유로의 비용 절감 효과를 가져왔다[118]. 캐나다 소재의 대학병원에서 수행한 연구에 따르면 antibiotic time-out 정책을 도입하여 주 2회 환자를 담당하는 전공의들에게 항생제 처방을 재평가하게 한 결과, 병동 전체 항생제 비용을 약 46% 절감하는 효과가 있었다[136]. 국내의 한 대형 병원에서는 적정한 항생제 처방을 유도하는 항생제 전용 처방 시스템을 환자 처방 전산 프로그램에 도입한 결과, 특히 3세대 세팔로스포린과 아미노글리코시드사용량이 감소된 것을 확인할 수 있었다[137]. 그 외에도, 적정한 항생제 사용에 대한 가이드라인을 제작, 배포하고, 적정한 항생제 처방에 대한 교육을 집중적으로 수행하는 활동을 통해서도 항생제 사용량 감소 효과를 관찰할 수 있었다[138].

최근 도입된 비교적 새로운 방법의 항생제 중재 활동을 수행할 경우에도 항생제 사용량 감소와 비용 절감 효과가 관찰되었다. 미국의 지역사회 병원을 대상으로 한 연구에 따르면, 임상 약사들이 항생제를 투여받고 있는 입원 환자들에 대한 리뷰를 주 2-3회 수행하고, 이를 원격 시스템을 이용하여 감염전문의가 검토 후 권고안을 전달하였을 때, 중재 대상인 광범위 항생제의 사용량이 약 24% 감소하였고, 연간 항생제 비용은 약 $143,000이 절감되었다[139]. 미국 소재의 한 대형 어린이병원에서는 1인의 감염전문의와 1인의 임상 약사가 3-4시간 동안 특정 부서의 모든 항생제 처방을 리뷰하고 권고안을 전달하는 한편, 주 3회 진료팀에 속한 의료진과 함께 환자 회진을 수행하는 악수 스튜어드십을 수행한 결과 평균 월별 항생제 사용량이 약 27% 감소하였고, 항생제를 처방받은 환아의 비율은 약 13% 감소하였다[140].

핵심질문 5 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 환자의 임상적 예후에 어떤 영향을 끼치는가?**
(How are the effects of the ASP on the clinical outcome(prognosis) of patients?)

권고 사항	1. ASP는 환자의 임상적 예후를 호전시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. ASP는 환자의 임상적 예후를 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량과 비용을 감소시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백 활동 등의 ASP 도입이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	4. 환자의 임상적 예후를 호전시키기 위해 치료적 약물농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환 등 다양한 프로그램의 도입이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
요점	1. ASP의 적용으로 적합한 항생제 사용의 다양한 시도로 항생제 내성 감소와 임상적 결과 향상에 대한 보고들이 있다. 특히 패혈증에서 ASP의 일환으로 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의의 자문을 받을 경우, 초기 항생제 선택의 적합성과 이후 단계적 축소 수행 비율이 높아진다.
	2. ASP 적용 전후 비교에서 항생제 내성이나 사용량에는 변화가 있었으나 대상 환자들의 사망률에는 유의한 영향이 없었다. 특정 광범위 항생제 사용 제한의 효과에 대한 상당수의 연구에서 대상 항생제의 사용량이나 약제 비용 절감에는 효과가 있었으나 사망률의 유의한 감소를 확인하지 못했다.
	3. 전향적으로 항생제 사용을 감사하는 과정에서 항생제 처방 관련 권고 외에도 원인 질환에 대한 검토를 통해 진단 및 치료를 위한 임상적 피드백을 제공하게 된다. 특히 감염 전문가의 자문 과정에서 정확한 진단과 원인 균주를 찾는 과정이 강화되면서 임상적 결과 향상에 도움이 된다.
	4. 광범위 항생제의 처방 제한과 함께 치료적 약물 농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환을 포함하는 ASP를 적용한 후에 사망률이 감소하는 현상을 보였다. 이는 ASP 프로그램을 적용하는 과정에서 단순히 항생제 사용을 제한하는 것 외에 항생제를 환자의 상황에 따라 적합한 처방을 하려는 노력의 증가로 인한 현상일 수 있다.

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

ASP의 적용으로 적합한 항생제를 사용하려는 다양한 시도를 하면서 항생제 내성의 감소와 함께 임상적 결과를 향상시켰다는 보고들이 있다[27,107,147,148]. **권고 5-1** 특히 패혈증과 같은 중증감염 환자군에서 항생제

사용관리(스튜어드십)의 일환으로 감염내과 의사의 자문을 받을 경우 초기 항생제 선택의 적합성과 이후 단계적 축소 치료(de-escalation) 수행의 비율이 높아진다[149,150]. 일본의 972병상 규모 병원에서 균혈증 환자와 7일 이상 항생제를 투여한 환자를 대상으로 감염내과 의사와 약사로 구성된 항생제 사용관리(스튜어드십) 팀에서 매주 정기적으로 항생제 사용에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하는 프로그램을 도입한 후 전체 균혈증 환자의 병원 내 사망률이 유의하게 감소하였으며, 특히 항생제내성 그람음성균 균혈증 환자에서 30일 이내 및 병원 내 사망률이 감소하였다. 또한 그람음성균에 대한 광범위 항생제 투여 기간도 감소하였다[151]. 싱가포르의 860병상 규모 병원에서 카바페넴 계열 항생제를 투여하는 환자를 대상으로 부적합한 항생제 처방 제한과 광범위 항생제의 단계적 축소 치료(de-escalation)을 시행하는 프로그램을 도입한 후, 처방조정 권고에 순응한 환자군에서 권고에 불응한 환자군에 비해 카바페넴 계열 항생제의 사용량 감소와 함께 30일 이내 사망률의 유의한 감소를 확인할 수 있었으나 재원기간과 30일 이내 재입원율에는 유의한 변화가 없었다[152].

ASP에는 항생제 사용을 사전에 승인 심사하거나 전향적으로 사용을 감사하여 피드백을 주는 방법, 제한 항생제를 지정하여 사용을 제한하는 방법, 항생제 처방지침 개발, 항생제 처방 지원 프로그램 등 다양한 방법이 있다[1,15]. 이 중 전향적으로 항생제 사용을 감사하는 과정에서 항생제 처방 관련 권고 외에도 원인 질환에 대한 검토를 통해 진단 및 치료를 위한 임상적 피드백을 제공하게 된다. 특히 감염전문가의 자문 과정에서 정확한 진단과 원인 균주를 찾는 과정이 강화되면서 임상적 결과의 향상에 도움을 주게 된다[153-155]. **권고 5-3** 이전의 연구에 의하면 광범위 항생제의 처방 제한과 함께 치료적 약물 농도 모니터링 및 주사제의 경구 변환을 포함하는 ASP를 적용한 후에 환자 사망률이 감소하는 현상을 보였다[156,157]. **권고 5-4** 싱가포르의 1,500병상 규모의 병원에서 다학제 팀이 운영하는 항생제 관리 프로그램을 시행하면서 항생제 관련 조치 외에 스튜어드십 활동 중 행해지는 다양한 임상적 권고가 환자의 예후에 미치는 영향을 분석한 결과, 임상적 권고가 수용된 환자군의 30일 사망률이 권고를 수용하지 않은 환자군에 비해 유의하게 낮게 나타났다. 이는 프로그램을 적용하는 과정에서 단순히 항생제 사용을 제한하는 것 외에 환자의 상황에 적합한 항생제 처방을 유도하려는 노력으로 인한 현상일 수 있다[158].

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

ASP의 적용 전후 비교에서 항생제 내성이나 사용량에는 변화가 있었으나, 대상 환자들의 모든 원인 사망률이나 감염 관련 사망률에는 유의한 영향이 없었다는 보고도 있다. 특정 광범위 항생제 사용 제한의 효과에 대한 상당수의 연구에서 대상 항생제의 사용량이나 약제 비용 절감에는 효과가 있었으나 사망률의 유의한 감소를 확인하지 못하였다[27,100,157,160]. 최근 아시아 지역에서 행해진 ASP의 효과에 대한 체계적 고찰 및 메타분석 연구에서는 ASP 적용 후 항생제 사용량이 감소하였으나 입원 환자의 사망률에는 유의한 변화가 없었다[156,161]. 일부 연구에서 ASP 적용 후 재원 기간이나 재입원율이 감소하거나 증가하였다는 보고가 있긴 하나 대부분 통계적 유의성을 확인할 수 없었다[29,50,152,160,162,163]. 이러한 결과는 ASP의 적용이 최소한 사망, 재원일수, 재입원율과 같은 임상적 예후 지표를 현저히 악화시키지 않으면서 항생제의 사용량 감소 및 약제 비용을 감소하는 목표를 달성할 수 있음을 의미한다. 또한 ASP의 적용으로 인해 불충분한 항생제 치료를 유발하고 그로 인해 사망률과 같은 임상적 결과가 악화될 것이라는 우려를 줄여준다. **권고 5-2**

ASP의 효과를 평가하는 여러 연구에서 환자의 임상적 예후에 대한 영향을 평가하기 위해 사망률, 재원기간, 재입원율 등을 분석하고 있으나 많은 제한점이 있다. 특히 사망률이나 재원기간과 같은 지표는 대상 환자군의 동반 질환, 중증도와 같은 항생제 사용 외의 여러 인자에 영향을 받을 수 있다. 또한 짧은 연구기간과 의료기관에서 이미 시행하고 있던 감염관리지침이나 항생제 처방 관련 방침은 새로운 프로그램의 직접적인 효과를 평가하기 어렵게 하는 요소이다. 연구기간 동안 대상 환자군의 특성이 달라지거나 관련 의료진 간의 의사소통 문제, 감염관리 활동의 변화와 같은 변수도 프로그램의 효과에 영향을 줄 수 있어 향후 ASP의 임상적 효과에 대한 연구의 계획과 결과 해석에는 주의가 필요하다[5].

핵심질문 6 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 항생제 사용으로 인한 이상반응(독성, 알레르기)을 감소시키는가?**
(How are the effects of the ASP on the adverse effects(toxicity or allergy) of antibiotic use?)

권고 사항	1. ASP는 치료적 약물 농도 모니터링을 통해 항생제 사용으로 인한 이상반응을 감소시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. ASP는 항생제 사용으로 인한 알레르기를 감소시킬 수 있다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).
요점	1. 적정한 항생제 사용은 환자 안전을 위한 가장 중요한 부분 중의 하나이며, ASP의 부가적 전략 중 항생제 투여 시 용량과 기간의 최적화는 환자치료 효과를 극대화하고 이상반응을 최소화할 수 있는 중요한 전략이다.
	2. 항생제는 여러 질병에서 많이 사용되는 약물 중 하나로, 특히 입원 환자 치료 시 발생하는 약물 알레르기 반응의 가장 흔한 원인 약물이기도 하다. 항생제 알레르기가 있는 환자는 더 많은 대체 항생제에 노출되는데, ASP의 적용은 적절한 알레르기 병력 평가를 통해 항생제 선택, 대체 항생제 사용의 감소, 입원 기간의 단축과 의료 비용의 절감, 임상 지침 준수 향상으로 항생제 사용으로 인한 알레르기를 감소시킬 수 있다.

적정한 항생제 사용은 환자 안전을 위한 가장 중요한 부분중의 하나이며, ASP의 부가적 전략 중 항생제 투여 시 용량과 기간의 최적화는 환자치료 효과를 극대화하고 이상반응을 최소화할 수 있는 중요한 전략이다[4]. 최적화된 용량의 항생제 사용을 위해서는 환자의 약동학(pharmacokinetics, PK) 변화와 투약하는 약제의 약력학(pharmacodynamics, PD)을 이해해야 한다[164,165]. 이를 바탕으로 최적의 베타 락탐 계열 항생제 투여 용량을 결정하는 방법은 진료 지침을 기반으로 하는 용량, 항생제의 치료적 약물 농도 모니터링 (therapeutic drug monitoring, TDM), 용량 최적화 소프트웨어의 이용, 그리고 기존의 표준 용량과 비교하여 임상결과를 개선시킨 치료 약제 농도 투여 등이 있다[55]. 실제, 페니실린, 이미페넴 등을 신기능 저하자에게 감량하지 않고 투여하여 과량의 혈중농도에 이르면 신경 근육의 과흥분성, 경련, 혼수가 나타날 수 있으며, 아미노글리코시드 계열 약제나 반코마이신은 신독성이 강해 용량 조절과 TDM이 필요하다[166]. 에리트로마이신(erythromycin), 아지트로마이신(azithromycin), 클린다마이신 등은 주로 간에서 대사되므로 간기능 장애가 있는 환자에게 투여할 때에는 주의를 요한다[166]. 세균 내성을 감소시키기 위한 목적으로 시행한 항생제를 주기적으로 순환하는 방법(antimicrobial cycling) 연구에서 이 중재 결과로 항생제 관련 이상반응이 증가하지 않음을 증명한 연구가 있다[167]. **권고 6-1** 신독성의 경우, 호주에서 시행한 조사에 따르면 크레아티닌이 120 μmol/L 이상일 때 투여된 항생제의 14%는 부적절한 용량으로 처방되었으며, 부적절한 처방의 교차비(odds ratio)는 3.4 였다고 보고하고 있다[168]. 프랑스의 960 병상 규모의 대학병원에서, 감염 전문가로 구성된 팀이 ASP 지침서를 개발해 교육과 평가, 피드백을 통해 항생제 관련 이상반응을 중재한 결과, 신독성을 한 해 73%까지 감소시킨 연구도 있다[169].

국내에서 항생제 관련 이상반응 발현률을 살펴보기 위해 5곳의 상급종합병원을 대상으로 시행된 다기관 연구에 따르면, 약사가 포함된 다학제 ASP를 적용하는 병원이 그렇지 않은 병원보다 항생제 관련 이상반응 발현률이 낮았고(8.9% vs. 14.7%, P < 0.001), 약사가 포함된 다학제팀 ASP를 운영하는 것이 항생제 관련 이상반응 발현률을 38% 감소시키는 것으로 분석되었다(교차비 0.62)[170].

아미노글리코시드 항생제의 경우, 표준 투여량에 비해 개인별 맞춤 치료적 약물농도 모니터링과 이를 근거로 용량을 조절하는 경우 치료 범위 내에 적절한 농도를 얻을 수 있고 비용이 절감되며[56,171], 신독성 및 입원 기간과 사망률 감소를 보이기도 한다[56,172]. 또한 1일 1회 투여하는 방법과 같은 PK/PD에 기반한 용량 투여도 신독성을 감소시키는데 효과적이며, 일부 연구에서는 임상 결과도 개선시키는 것으로 나타났다[173,174]. 대표적인 이상반응으로 신독성을 가지고 있는 반코마이신의 경우에도, 메타분석에서 투여 방법을 달리하거나[175], TDM을 통해 혈중 농도를 측정하면서 투여한 경우[57] 신독성이 감소하는 소견을 보였다.

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

항생제는 여러 질병에서 많이 사용되는 약물 중 하나로, 특히 입원환자 치료 시 발생하는 약물 알레르기 반응의 가장 흔한 원인 약물이기도 하다[185]. 특히 페니실린 과민반응은 입원하는 환자들에게서 확인되는 가장 일반적인 약물 알레르기로, 입원 환자의 10-15%, 항생제 치료가 필요한 환자의 15-24% 에서 보고된다[185,186]. 알레르기가 없는 환자에 비해 페니실린 알레르기가 있는 것으로 알려진 환자는 더 많은 대체 항생제에 노출되며, CDI, 메티실린(methicillin) 내성 *S. aureus*, 반코마이신 내성 enterococcus(vancomycin-resistant enterococcus, VRE) 감염 유병률이 증가했으며 입원기간도 더 길었다[185]. 페니실린 제제로 적절히 피부 반응 검사를 진행했을 경우 음성 예측도(negative predictive value)는 97-99% 였고, 양성 예측도(positive predictive value)는 50%였다[187]. 여러 연구들에서 페니실린 알레르기가 있을 것으로 추정되는 환자라 하더라도, 적절한 알레르기 병력 평가와 페니실린 피부 반응 검사에서 음성이면 페니실린과 다른 베타 락탐계열 항생제를 안전하게 투여할 수 있다고 보고한다[186,188]. **권고 6-2** 항생제 알레르기가 없는 환자에 비해, 페니실린 및 베타 락탐 항생제에 대한 알레르기가 있다고 알고 있는 환자의 상당수가 과거 정확한 평가 없이 진단되어 실제 해당 약물에 대한 알레르기를 가지고 있지 않는 경우가 있기 때문이다[189]. Rimawi 등은 페니실린 알레르기 병력을 가지고 있지만, 페니실린 피부 반응 검사에서 음성이 나온 146명의 환자에게 베타 락탐 항생제를 투여했을 때, 한 명을 제외한 145명에서는 항생제 이상반응이 없어, 99% 이상의 음성 예측도를 확인하였다[190].

정형화된(structured) 약물 알레르기 평가를 이용하는 것은 항생제 선택, 대체 항생제 사용의 감소, 입원 기간의 단축과 의료 비용의 절감, 임상 지침 준수 향상으로 증명되는 개선된 ASP와 연관이 있다[186,188]. Park 등은 훈련된 약사와 알레르기 전문의 사이의 협업이 페니실린 알레르기 병력이 있는 환자의 베타 락탐 처방 증가와 관련이 있다고 보고했다[191].

따라서, 페니실린 및 베타 락탐계 항생제에 알레르기가 있는 환자에게는, 효과적·성공적인 첫 항생제 사용을 위해 ASP를 잘 활용하여 페니실린 피부 반응검사 등 항생제 알레르기에 관한 평가 강화를 권고하고 있다[1].

핵심질문 7 **항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 적용은 *C. difficile* 감염(장염)을 감소시키는가?**
(How are the effects of the ASP on the *C. difficile* infection(colitis)?

권고 사항	1. *C. difficile* 감염(장염)을 감소시키기 위해 ASP의 적용이 필요하다(근거수준 중등도, 권고 강도 강함).
요점	1. 항생제 노출력이 항상 CDI에 선행하며, 3세대 광범위 항생제가 주로 연관되어 있다. ASP를 통해 이 고위험 항생제에 노출되는 것을 제한하는 것이 CDI를 예방하는 효과적인 방법이고, 여러 연구에서 CDI 유발 고위험 약제인 클린다마이신 또는 광범위 항생제, 특히 세팔로스포린과 플루오로퀴놀론 사용에서 ASP 적용이 CDI를 감소시켰음을 보여주고 있다.

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

항생제 노출력은 항상 CDI에 선행하며[192] 3세대 세팔로스포린, 플루오로퀴놀론, 클린다마이신을 포함하는 광범위 항생제가 주로 연관되어 있다[176]. ASP를 통해, 이러한 고위험 항생제에 대한 노출을 제한하는 것이 CDI를 예방하는 효과적인 방법이며, 여러 연구에서 CDI 유발 고위험 약제인 클린다마이신[177-180] 및 광범위 항생제, 특히 세팔로스포린[178-183]과 플루오로퀴놀론[178-182,184] 사용에서 ASP를 적용함으로써 CDI를 감소시켰음을 보여주고 있다. **권고 7-1** Climo 등의 연구에서는 클린다마이신 제한이 클린다마이신 투여 감소, CDI의 감소와 통계적으로 의미가 있었으며($P < 0.001$), 클린다마이신 감수성 향상과도 관계가 있었다($P < 0.001$). 그리고, CDI 감소로 인해 전체 의료 비용 절감에도 기여할 수 있다는 것을 보고한 첫 연구였다[177]. CDI의 일시적 유행이 있거나[178,184] 또는 토착화된 감염이 있는[17,182] 상황에서도, ASP의 유지가 원내 CDI의 급격한 또는 순차적인 감소와 통계적으로 의미성이 있었다[17,177-180,182-184]. 그리고 이런 경향이 7년간 유지되는 경우도 있었다[17].

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

한편, CDI를 유발시키는 고위험 항생제를 제한하는 ASP 뿐만 아니라, 응급실에서 비제한적인 ASP로 CDI 감소를 확인한 연구도 있었다[196]. 응급실은 환자의 과밀화와 빠른 회전율[197], 의료진의 빈번한 변동으로 인해 환자 진료의 연속성이 부족하고, 의미 있는 미생물학적인 정보를 기다리지 못한 채 빠른 의사결정을 내려야 하는 경우가 많아, 부적절한 항생제 처방을 줄일 수 있는 ASP를 적용하기 어려운 환경이다[198,199]. 그러나

응급실은 지역사회와 병원 사이에 위치하기 때문에, 응급실에서의 항생제 선택이 퇴원한 환자와 입원한 환자 모두의 항생제 사용에 영향을 미칠 수 있으므로[198] 응급실에서도 적정한 ASP를 시행하는 것이 중요하다. Savoldi 등은 중재 시작 전 1년간 역학과 임상적 정보를 수집하였고, 이를 바탕으로 응급실에서 사용할 적절한 경험적 항생제 치료 지침을 개발, 보급한 뒤 매주 교육, 전향적 감사와 피드백, 적극적인 감염병 협진과, 무작위 감사 및 정기적인 피드백을 3년간 시행하였다. 그 결과, 전 병동의 항생제 사용과 의료 비용의 감소가 있었고, CDI 발생률이 의미 있게 감소한 것을 확인하였다[196].

여러 체계적 문헌 고찰과 메타 분석에서도 입원환자 CDI에 대한 ASP의 효과에 대해 정리하고 있다[6,11,200]. 16개의 연구를 포함한 분석에서 CDI의 예방과 관리를 위한 항생제 중재의 효과를 강조하고, ASP 중재 전략의 개요를 설명하고 있다[11]. 저자들은 ASP 시행으로 CDI 발생률의 52% 감소를 보였으며, CDI로 인한 사망률이 높으면서 취약한 노년층에서 ASP가 특히 효과적이었음을 보고하였다. Davey 등은 20개의 단절적 시계열(interrupted time-series) 연구들을 분석하였고, 결과적으로 ASP가 CDI 위험을 49% 감소시킨다고 보고하였으며[200], 또한, 32개의 연구를 포함한 분석에서도 ASP 시행으로 CDI 발생률이 32% 감소하였음을 보고하였다[6].

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

핵심질문 8 항생제 사용관리프로그램(ASP)의 적용은 항생제 내성을 감소시키는가? (Does the ASP decrease antibiotic(antimicrobial) resistance?)

권고 사항	1. ASP는 항생제 내성을 감소시킨다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. 항생제 내성의 감소를 위해 항생제 처방 제한과 함께 전향적 감사와 피드백 활동의 도입이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 항생제 내성의 감소를 위해 ASP와 감염관리 활동을 함께 시행하는 것이 필요하다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	4. ASP의 항생제 내성 감소 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다(근거수준 낮음, 권고강도 강함).
요점	1. ASP의 일환으로 의료기관 내 항생제 사용 현황에 대한 분석과 항생제 감수성 자료를 작성하여 의료진에게 제공할 때 의료 관련 감염 예방 및 항생제 내성 감소에 상승 효과를 보이는 것으로 알려져 있다.
	2. ASP의 적용은 항생제의 사용량과 선택 압력을 감소시키는 효과가 있으며 특히 항생제 처방에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하거나 감염관리 활동을 함께 시행하는 경우 개별 의료기관에서 유의한 항생제 내성률 감소를 유도할 수 있다.
	3. 항생제 처방지침 개발과 적용, 항생제 사용의 전향적 감사, 감염 전문가의 협진, 항생제 처방에 대한 의료진 피드백, 항생제 처방 행태의 향상과 경제적 인센티브의 연계를 포함하는 프로그램을 시행한 결과, 항생제의 부적합 처방 및 기관 내 전체 항생제 사용이 감소하였다.
	4. 항생제 내성 감소 효과의 근거가 되는 연구들은 단순 관찰을 바탕으로 한 기술 연구가 대부분이며 무작위 대조군 연구나 유사실험 연구와 같이 프로그램의 효과를 평가하기에 적합한 방식으로 계획한 연구는 매우 부족하다. 또한 특정 계열 항생제의 처방 제한 프로그램을 적용한 후 다른 대체 항생제의 사용량이 증가하는 등 처방 행태에 다양한 변화가 있을 수 있으나 이에 따른 항생제 내성의 변화나 부수적 피해를 평가할 수 있는 장기간의 연구는 부족하여 항생제 스튜어드십과 항생제 내성 간의 관계에 대한 추가 연구가 필요하다.

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

광범위 항생제의 처방 제한을 중심으로 하는 ASP는 임상 현장에서 흔히 시행하고 있으며 의료기관의 역량에 따라 전향적 감사와 피드백, 의료진과 환자에 대한 교육, 항생제 처방 지침 제정, 항생제 처방 지원 프로그램 등의 다양한 방법을 함께 사용하고 있다[1]. 특히 ASP의 일환으로 의료기관 내 항생제 사용 현황에 대한 분석과 항생제 감수성 자료를 작성하여 의료진에게 제공할 때 의료관련감염 예방 및 항생제 내성 감소에 상승효과를 보이는 것으로 알려져 있다. **권고 8-1** ASP의 효율적인 적용을 통해 항생제 내성 감소를 유도하기 위해서는

감염 전문가, 감염관리팀, 약제팀, 관련 임상과와 진단검사의학 검사실 등 여러 분야의 다학제적 협력이 필수적이다[205].

최근 발표된 여러 연구에서 ASP는 항생제의 사용량과 선택 압력(selection pressure)을 감소시키는 효과가 있으며, 특히 항생제 처방에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하거나 감염관리 활동을 함께 시행하는 경우 개별 의료기관에서 유의한 항생제 내성률 감소를 유도할 수 있음을 보여주고 있다. **권고 8-2** 스페인의 1,000 병상 규모 3차 병원에서 시행한 연구에서 항생제 처방지침 개발과 적용, 항생제 사용의 전향적 감사, 감염 전문가의 협진, 항생제 처방에 대한 의료진 피드백, 항생제 처방 행태의 향상과 경제적 인센티브의 연계를 포함하는 프로그램을 시행하였다. 프로그램 시행 1년 후 항생제의 부적합 처방은 53%에서 25.4%로 감소하였고, 기관 내 전체 항생제 사용이 감소하였다. 이런 경향은 프로그램 적용 후 5년 동안 지속되었으며, 다약제내성 그람음성균과 Candida의 원내 감염 발생률이 유의하게 감소하였다[206,207]. 국내 800 병상 규모의 대학병원에서 수행한 연구에 의하면 감염 전문가가 주도하는 카바페넴, 글리코펩티드 계열을 포함한 광범위 항생제의 처방 제한 프로그램과 항혐기균 항생제의 중복처방 모니터링을 시행한 결과, 제한대상 항생제 사용량의 유의한 감소 외에도 3세대 세팔로스포린, 베타 락탐/베타 락탐 분해효소 저해제(*β*-lactamase inhibitors), 플루오로퀴놀론의 사용량이 감소하였다. 그와 함께 중환자실에서 *S. aureus*의 시프로플록사신(ciprofloxacin), 옥사실린(oxacillin) 내성률과 *P. aeruginosa*의 카바페넴 내성률이 감소하는 경향을 보였다[133]. 미국 소재 병원의 한 혈액종양 병동에서는 호중구 감소성 발열 환자에 대한 초기 경험적 항생제 지정과 정기적 순환(cycling), VRE 감염의 임상 예측 점수(clinical prediction rule)에 따른 경험적 항 VRE 항생제 사용을 포함한 프로그램을 시행한 후 카바페넴과 댑토마이신(daptomycin)의 사용량이 감소하였고, 대상 환자군의 VRE 집락과 감염이 통계적으로 유의하게 감소하였음을 보고하였다[208]. **권고 8-3**

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

한편 ASP의 항생제 내성 감소 효과에 대해 회의적인 연구 결과도 있다[5,107,210]. 한 메타분석에서는 ASP를 적용한 후에 항생제 처방지침의 순응도가 증가하고 항생제 사용기간이 1일 이상 감소하는 점을 확인하였으나, 사망률 및 재원 기간의 감소나 항생제 내성률의 유의한 감소를 확인할 수 없었다[27]. 최근의 체계적 문헌 고찰에 의하면 3세대 세팔로스포린, 반코마이신과 클린다마이신의 처방을 제한하는 프로그램을 적용한 후 원내 VRE 발생이 감소하였다는 연구들이 있으나, 카바페넴 계열 항생제 처방 시 얼타페넴을 우선 선택하게 하는 처방 제한 전략은 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)와 *P. aeruginosa*의 발생률을 유의하게 감소시키지는 못하였다[211-214]. 특히 카바페넴 계열 항생제의 처방 제한 이후 CRAB 발생률의 유의한

변화를 확인한 연구는 비교적 드물어 특정 항생제의 처방 제한 프로그램만으로는 주요 내성 균주인 다약제내성 그람음성균의 발생을 억제하기 어려움을 시사한다[54,215,216].

ASP를 의료기관에 적용한 후 항생제 내성에 미치는 효과를 입증하는 연구에는 다양한 제한점이 있다. 연구 기간 중 의료기관의 항생제 내성률에 영향을 주는 여러 요인들, 특히 감염관리 정책의 변화, 만성 또는 중증 기저질환자의 증가, 외부에서 유입되는 항생제 내성 균주를 통제하는 것이 현실적으로 어렵다는 점이 ASP의 효과 평가에 영향을 줄 수 있다. 항생제 처방 제한을 중심으로 하는 프로그램을 시행한 후 일부 항생제 내성 균주의 감소를 관찰한 연구들이 있긴 하나, 대부분 항생제 사용량이나 비용 측면의 효과 분석을 주 목표로 하여 연구를 시행하였고, 항생제 내성에 대한 영향 분석을 1차 목표로 계획한 연구는 드문 편이다. 항생제 내성 감소 효과의 근거가 되는 연구들도 단순 관찰을 바탕으로 한 기술 연구가 대부분이며, 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)나 유사실험 연구(quasi-experimental study)와 같이 프로그램의 효과를 평가하기에 적합한 방식으로 계획한 연구는 매우 부족하다[210]. 또한 특정 계열 항생제의 처방을 제한하는 프로그램을 적용한 후 그것을 대체하는 다른 항생제의 사용량이 증가하는 등 처방 행태에 다양한 변화가 있을 수 있으나, 이에 따른 항생제 내성의 변화나 부수적 피해(collateral damage)를 평가할 수 있는 장기간의 연구는 부족하여 항생제 사용관리(스튜어드십)와 항생제 내성 간의 관계에 대한 추가 연구가 필요하다. **권고 8-4**

핵심질문 9 **작은 규모의 지역사회 의료기관 및 장기요양병원에 적용할 수 있는 항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 방법(전략, 프로그램)은 무엇인가?**
(What kind of strategies(programs) are applied for the ASP in the community hospitals of long-term care hospitals?)

권고 사항	1. 작은 규모의 지역사회 병원도 ASP가 효과적이므로 도입을 하여야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	2. 장기요양병원에서 ASP 활동을 권장한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	3. 장기요양병원에서 항생제의 사용은 매우 흔하며, 우선적으로 수행할 중요한 ASP 주제로 무증상 세균뇨의 치료 감소를 통해 *C. difficile* 감염을 줄이는 것을 제안한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
	4. 작은 규모의 지역사회 병원 및 장기 요양병원에서는 ASP를 활성화하기 위해 제도의 변화 및 전문가 훈련 지원 등이 필요하다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).
요점	1. 미국의 경우, 소규모 병원에서 약사가 주도적으로 ASP를 적용하여 긍정적인 효과를 보고하였다. 그러나 국내 환경에서 약사의 ASP 활동은 규모가 큰 일부 3차 병원에서만 가능한 실정으로 소규모 병원에서 약사의 ASP 활동은 장기적 방향성 및 권장 측면으로 할 수 밖에 없다. 따라서, 급성기 병원에서 수행하고 있는 ASP 핵심 요소들을 적용하기 위해 노력하고, 소규모 병원만 적용 가능한 차별화된 ASP 활동이 필요하다.
	2. 장기요양시설에 있는 고령 환자의 경우, 감염의 위험이 높고 장기요양시설에서 항생제 사용이 집중적으로 발생한다. 항생제의 과다 사용은 장기요양시설 거주자에게 직접적인 악영향을 미칠 수 있으며 내성 세균의 발생과 확산을 촉진하고 있으므로 ASP 적용이 필요하다.
	3. 무증상 세균뇨는 장기요양시설 거주자에게 흔하며 항생제가 자주 처방된다. 생애 말기에 항생제 사용은 삶의 질을 떨어뜨리고, 임종 과정을 연장하며, 불필요한 비용을 초래할 수 있다. 따라서 이 영역에 대한 ASP 중재가 우선적으로 필요하며, 이를 통해 *C. difficile* 감염도 감소시킬 수 있다.
	4. 최근 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의가 원격진료로 하기도 또는 연조직염 감염에 사용하는 항생제에 대해 검토하는 ASP 활동을 하여 광범위 항균 범위를 가진 항생제의 사용량 감소 및 비용 절감을 보고하였다. 이는 국내에서도 충분한 활용 기반이 있으나 제도적 어려움이 극복되어야 할 부분으로, 제도 도입을 위해서는 감염내과 전문의 등 ASP를 효과적으로 수행할 수 있는 전문 인력의 절대적 부족 문제, 원격진료의 사회기반구조 및 의료 수가 등의 문제가 함께 해결되어야 한다.

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

지원을 이끌어내야 한다[217]. 또한 실행 가능한 ASP 지표를 추적, 관리하고 집행부에 주기적으로 보고하는 것이 필요하다[217].

작은 규모의 병원에서도 ASP 활동을 통해 *C. difficile* 감염을 줄인 사례를 보고함으로써 ASP의 긍정적인 효과가 확인되었다[125]. **권고 9-1** 그러나 이 연구는 전후 비교연구이며 지역사회 소규모 병원 및 장기요양시설에서의 무작위 비교연구는 실제 수행이 어렵기 때문에 근거 수준이 높은 자료는 거의 없다. 미국의 경우 지역사회에 있는 소규모 병원에서 약사가 주도적으로 ASP를 적용하여 긍정적인 효과를 보고하였다[218]. 그러나 국내 환경에서 약사의 ASP 활동은 규모가 큰 일부 3차병원에서만 가능한 실정으로, 소규모 병원에서 약사의 ASP 활동은 장기적 방향성 및 권장 측면으로 할 수 밖에 없다.

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

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

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

장기요양시설은 항생제 선택 압력을 최소화하는 동시에 장기요양시설 거주자가 받는 치료의 질을 향상시키기 위한 ASP 프로그램에 참여할 수 있어야 한다[221]. **권고 9-2**

무증상 세균뇨는 장기요양시설 거주자에게 흔하며 항생제가 자주 처방된다[225]. 항생제로 무증상 세균뇨를 치료하는 데 임상적 이점이 없다는 증거가 뚜렷함에도 불구하고 관행적으로 항생제가 처방되는 경우가 많기 때문에, 이 영역에 대한 ASP 중재가 가장 우선적으로 필요하며, 이전 연구 결과들이 이미 명확한 효과를 제시하고 있다[225-228]. **권고 9-3**

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

장기요양시설에 ASP를 안정적으로 도입하기 위해서는 제도적 장치가 중요하다. 2017년 미국 펜실베니아에 위치한 장기요양시설들을 대상으로 한 실제적 ASP 적용 실태에 관한 조사 결과에 따르면, 전체 장기요양시설들 중 47%에서 ASP를 수행하고 있었다[229]. 이는 ASP 시행이 2017년 인증조사기준의 항목으로 추가된 것에 영향을 받아 공식적 ASP를 많은 의료기관이 도입한 것과 연관이 된다[230]. 그러므로 국내에서도 일반 급성기 병원 내 ASP 도입이 제도적 지원을 바탕으로 안정화된 이후, 또는 동시에 지역사회병원 및 장기요양시설에도

ASP 도입을 위한 제도적 장치가 마련되어야 한다. 최근 국내 조사에 따르면, 지역사회 의료기관에 ASP를 도입하고 활성화하기 위해서는 ASP를 수행할 수 있는 인력 지원과 ASP 활동에 따른 비용을 보상할 수 있는 체계 마련이 시급한 것으로 나타났다[231].

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

최근 감염내과 분과전문의 또는 소아청소년 감염 분과전문의가 원격진료를 통해 하기도감염 또는 피부 연조직 감염에 사용하는 항생제를 검토하는 ASP 활동을 시행하여 광범위 항생제의 사용량 감소 및 비용 절감을 보고한 바 있다[139,233,234]. 또한 이러한 중재를 통해 *C. difficile* 감염도 감소시킬 수 있다[234,235]. 국내에서 원격진료를 바탕으로 한 ASP를 시행하기 위해서는 원격진료의 제도적 정립과 감염내과 전문의 등 ASP를 효과적으로 수행할 수 있는 전문 인력의 절대적 부족 문제가 먼저 해결되어야 한다. 또한 원격진료의 사회기반구조 및 의료 수가 등의 문제도 함께 정리되어야 한다. **권고 9-4**

참고문헌

1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016;62:e51-77.
2. O'Neill J. Antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Available at:https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v/items. Accessed 30 August 2021.
3. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:322-7.
4. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-77.
5. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control 2019;8:35.
6. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017;17:990-1001.
7. Kim B, Kim J, Kim SW, Pai H. A survey of antimicrobial stewardship programs in Korea, 2015. J Korean Med Sci 2016;31:1553-9.

8. Kim B, Lee MJ, Moon SM, Park SY, Song KH, Lee H, Park JS, Lee MS, Choi SM, Yeom JS, Kim JY, Kim CJ, Chang HH, Kim ES, Kim TH, Kim HB; Korea study group for antimicrobial stewardship (KOSGAP). Current status of antimicrobial stewardship programmes in Korean hospitals: results of a 2018 nationwide survey. J Hosp Infect 2020;104:172-80.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schunemann HJ; GRADE working group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336:1170-3.
10. Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. Am J Infect Control 2010;38:38-43.
11. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69:1748-54.
12. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. Clin Infect Dis 2001;33:289-95.
13. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233-7.
14. Jang W, Hwang H, Jo HU, Cha YH, Kim B. Effect of discontinuation of an antimicrobial stewardship programme on the antibiotic usage pattern. Clin Microbiol Infect 2021; [Epub ahead of print].
15. Kim HI, Kim SW, Chang HH, Kim HB. A survey of antimicrobial stewardship programs in Korean hospitals. Korean J Med 2014;87:173-81.
16. Winters BD, Thiemann DR, Brotman DJ. Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration. J Hosp Med 2010;5:E41-5.
17. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:699-706.
18. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control 2012;40:526-9.
19. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N.

Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:354-61.

20. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE. Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. J Pediatric Infect Dis Soc 2012;1:179-86.
21. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. Pediatrics 2011;128:1062-70.
22. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect 2013;19:E91-7.
23. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:931-8.
24. Masia M, Matoses C, Padilla S, Murcia A, Sanchez V, Romero I, Navarro A, Hernandez I, Gutierrez F. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:597-605.
25. Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. J Clin Pharm Ther 2013;38:401-4.
26. Liew YX, Lee W, Tay D, Tang SS, Chua NG, Zhou Y, Kwa AL, Chlebicki MP. Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: is there value in early reviewing within 48 h of antibiotic prescription? Int J Antimicrob Agents 2015;45:168-73.
27. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD003543.
28. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, Gerber JS, Timko DR, Morgan SC, Binkley S, Fishman NO, Lautenbach E, Zaoutis T; Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:1092-9.
29. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake stewardship: A

highly effective rounding-based antimicrobial optimization service. Pediatr Infect Dis J 2016;35:1104-10.

30. Doukas FF, Cheong E, McKew G, Gray T, McLachlan AJ, Gottlieb T. Antimicrobial Stewardship Audit and Feedback rounds: moving beyond the restricted antibiotic list and the impact of electronic systems. Intern Med J 2020; [Epub ahead of print].
31. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saul M, Salamone F, Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003;37:180-6.
32. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. Emerg Infect Dis 2005;11:912-20.
33. Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. Med J Aust 1988;149:595-9.
34. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, Webb DJ, Hooton TM. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? Clin Infect Dis 2013;57:631-8.
35. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL study investigators. Communityacquired pneumonia intervention trial assessing levofloxacin. JAMA 2000;283:749-55.
36. 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.
37. Schnoor M, Meyer T, Suttorp N, Raspe H, Welte T, Schafer T; CAPNETZ Study Group. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. Qual Saf Health Care 2010;19:498-502.
38. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, van der Meer JW. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44:931-41.
39. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, Juszczyk D, Soames J, McDermott L, Sultana K, Wright M, Fox R, Hay AD, Little P, Moore MV, Yardley L, Ashworth M. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. BMJ 2019;364:l236.

40. Cole KA, Rivard KR, Dumkow LE. Antimicrobial stewardship interventions to combat antibiotic resistance: an update on targeted strategies. Curr Infect Dis Rep 2019;21:33.
41. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA 2003;290:2588-98.
42. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Shortversus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. Drugs 2008;68:1841-54.
43. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015:CD007577.
44. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Chest 2013;144:1759-67.
45. Mediwala KN, Kohn JE, Bookstaver PB, Justo JA, Rac H, Tucker K, Lashkova L, Dash S, Al-Hasan MN. Syndrome-specific versus prospective audit and feedback interventions for reducing use of broad-spectrum antimicrobial agents. Am J Infect Control 2019;47:1284-9.
46. Patterson PP, Ellingson KD, Backus D, Schmitz E, Matesan M. A syndrome-based approach to antimicrobial stewardship in an Arizona skilled nursing facility-Moving the needle through quality improvement. Am J Infect Control 2020;48:1537-9.
47. Haas MK, Dalton K, Knepper BC, Stella SA, Cervantes L, Price CS, Burman WJ, Mehler PS, Jenkins TC. Effects of a syndrome-specific antibiotic stewardship intervention for inpatient community-acquired pneumonia. Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw186.
48. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. Respir Med 1998;92:1032-9.
49. Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. J Antimicrob Chemother 1998;42:107-11.
50. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, Koch G, Battegay M, Fluckiger U, Bassetti S. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical

wards. J Antimicrob Chemother 2009;64:188-99.

51. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. Chest 1996;110:965-71.
52. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, Kramer MH, Prins JM, Slee PH, Kaasjager K, Hoepelman AI. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. BMJ 2006;333:1193.
53. Park SM, Kim HS, Jeong YM, Lee JH, Lee E, Lee E, Song KH, Kim HB, Kim ES. Impact of intervention by an antimicrobial stewardship team on conversion from intravenous to oral fluoroquinolones. Infect Chemother 2017;49:31-7.
54. Yoon YK, Yang KS, Lee SE, Kim HJ, Sohn JW, Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. PLoS One 2014;9:e99101.
55. Williams P, Cotta MO, Roberts JA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of β-lactams and therapeutic drug monitoring: From theory to practical issues in the intensive care unit. Semin Respir Crit Care Med 2019;40:476-87.
56. Kemme DJ, Daniel CI. Aminoglycoside dosing: a randomized prospective study. South Med J 1993;86:46-51.
57. 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.
58. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and metaanalysis. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43:155-70.
59. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Infect Dis 2018;18:108-20.
60. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefeuvre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaitre F, Garnier M. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et

Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). Crit Care 2019;23:104.

61. Coates ARM, Hu Y, Holt J, Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18:5-15.
62. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 2003;115:529-35.
63. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.
64. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, Ruiz J, Vilacosta I, Montejo M, Vallejo N, López-Medrano F, Plata A, López J, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez J, Sáez C, Lomas JM, Falcone M, de la Torre J, Martínez-Lacasa X, Pahissa A. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. Clin Infect Dis 2013;56:1261-8.
65. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD003038.
66. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2019;9:15290.
67. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions-a viewpoint of experts. Intensive Care Med 2020;46:236-44.
68. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch

Intern Med 1988;148:2019-22.

69. Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszkowski P, Weinstein RA. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. Clin Infect Dis 2003;37:59-64.
70. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, Cauda R, Leibovici L; TREAT Study Group. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. J Antimicrob Chemother 2006;58:1238-45.
71. Yong MK, Buising 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.
72. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. Pediatrics 2001;108:E75.
73. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. Arch Intern Med 2003;163:1409-16.
74. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. Ann Intern Med 1996;124:884-90.
75. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, Standiford HC, Perencevich EN, Furuno JP, Harris AD. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial. J Am Med Inform Assoc 2006;13:378-84.
76. Bochicchio GV, Smit PA, Moore R, Bochicchio K, Auwaerter P, Johnson SB, Scalea T, Bartlett JG; POC-IT Group. Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. J Am Coll Surg 2006;202:459-67.
77. Hoff BM, Ford DC, Ince D, Ernst EJ, Livorsi DJ, Heintz BH, Masse V, Brownlee MJ, Ford BA. Implementation of the core elements of antibiotic stewardship in long-term care facilities. J Pathol Inform 2018;9:10.
78. Binkley S, Fishman NO, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Wordell D, Bilker WB, Lautenbach E. Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:682-7.

79. Swami SK, Banerjee R. Comparison of hospital-wide and age and location-stratified antibiograms of *S. aureus*, *E. coli*, and *S. pneumoniae*: age- and location-stratified antibiograms. Springerplus 2013;2:63.
80. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R, Gottschalk J, Ledergerber B, Neuber L, Weber R. Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay. J Antimicrob Chemother 2008;62:1451-61.
81. Bosso JA, Mauldin PD, Steed LL. Consequences of combining cystic fibrosis- and non-cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic susceptibility results in hospital antibiograms. Ann Pharmacother 2006;40:1946-9.
82. Anderson DJ, Miller B, Marfatia R, Drew R. Ability of an antibiogram to predict *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to targeted antimicrobials based on hospital day of isolation. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:589-93.
83. Coupat C, Pradier C, Degand N, Hofliger P, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a casevignette randomised study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:627-36.
84. McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, Thomas M. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? J Antimicrob Chemother 2011;66:1396-404.
85. Tebano G, Mouelhi Y, Zanichelli V, Charmillon A, Fougnot S, Lozniewski A, Thilly N, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: a promising antibiotic stewardship tool. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18:251-62.
86. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. Pediatrics 2003;112:363-7.
87. Kadmon G, Levy I, Mandelboim M, Nahum E, Stein J, Dovrat S, Schonfeld T. Polymerase-chainreaction-based diagnosis of viral pulmonary infections in immunocompromised children. Acta Paediatr 2013;102:e263-8.
88. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, Montravers P, Timsit JF, Armand-Lefevre L. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. Crit Care

2020;24:366.

89. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, Collins CD, Nagel JL. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. Clin Infect Dis 2013;57:1237-45.
90. Bukowski PM, Jacoby JS, Jameson AP, Dumkow LE. Implementation of rapid diagnostic testing without active stewardship team notification for Gram-positive blood cultures in a community teaching hospital. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01334-18.
91. Avdic E, Wang R, Li DX, Tamma PD, Shulder SE, Carroll KC, Cosgrove SE. Sustained impact of a rapid microarray-based assay with antimicrobial stewardship interventions on optimizing therapy in patients with Gram-positive bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2017;72:3191-8.
92. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, Shah ND, Mandrekar JN, Patel R. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. Clin Infect Dis 2015;61:1071-80.
93. Holtzman C, Whitney D, Barlam T, Miller NS. Assessment of impact of peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization for rapid identification of coagulase-negative staphylococci in the absence of antimicrobial stewardship intervention. J Clin Microbiol 2011;49:1581-2.
94. Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, Heath KA, Hunt J, Leggett JE, Oethinger M. Clinical impact of a realtime PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. J Clin Microbiol 2012;50:127-33.
95. Moradi T, Bennett N, Shemanski S, Kennedy K, Schlachter A, Boyd S. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an electronic medical record alert. Clin Infect Dis 2020;71:1684-9.
96. Roberts C, Buechel K, Tobey K, Evans C, Talley P, Kainer MA. Implementation of the core elements of antibiotic stewardship in long-term care facilities. Am J Infect Control 2018;46(Suppl):S18-9.
97. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC patient safety portal. Available at: https://www.cdc.gov/patientsafety/index.html. Accessed 30 August 2021.
98. Madaras-Kelly K, Hostler C, Townsend M, Potter EM, Spivak ES, Hall SK, Goetz MB, Nevers M, Ying J, Haaland B, Rovelsky SA, Pontefract B, Fleming-Dutra K, Hicks LA,

Samore MH. Impact of implementation of the core elements of outpatient antibiotic stewardship within veterans health administration emergency departments and primary care clinics on antibiotic prescribing and patient outcomes. Clin Infect Dis 2021;73:e1126-34.

99. Bernard SR, Kuper KM, Lee KB, Stevens MP, Hohmann SF, Nguyen N, Pakyz AL. Association between meeting core elements for inpatient antimicrobial stewardship and antibiotic utilization. Infect Control Hosp Epidemiol 2019;40:1050-2.
100. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4840-52.
101. Cunha CB. The pharmacoeconomic aspects of antibiotic stewardship programs. Med Clin North Am 2018;102:937-46.
102. Nhan D, Lentz EJM, Steinberg M, Bell CM, Morris AM. Structure of antimicrobial stewardship programs in leading US hospitals: Findings of a nationwide survey. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz104.
103. Heil EL, Kuti JL, Bearden DT, Gallagher JC. The essential role of pharmacists in antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:753-4.
104. Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). AUR vendors. Available at: https://www.sidp.org/aurvendors. Accessed 30 August 2021.
105. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021. Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. Accessed 30 August 2021.
106. Ostrowsky B, Banerjee R, Bonomo RA, Cosgrove SE, Davidson L, Doron S, Gilbert DN, Jezek A, Lynch JB 3rd, Septimus EJ, Siddiqui J, Iovine NM; Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Infectious diseases physicians: leading the way in antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2018;66:995-1003.
107. Fishman N. Antimicrobial stewardship. Am J Med 2006;119(6 Suppl 1):S53-61; discussion S62-70.
108. Jang Y, Park SY, Kim B, Lee E, Lee S, Son HJ, Park JW, Yu SN, Kim T, Jeon MH, Choo EJ, Kim TH. Infectious diseases physician workforce in Korea. J Korean Med Sci 2020;35:e428.
109. Parente DM, Morton J. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. Med Clin North Am 2018;102:929-36.

110. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. J Glob Antimicrob Resist 2020;20:131-4.
111. Kim H, Kim SY, Lee E, Lee E, Song KH, Kim ES, Kim HB. Implementation and expectation of pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Korea. J Kor Soc Health-syst Pharm 2018;35:30-8.
112. Choi JN, Sohn HK, Jeong EJ, Kim YH, Kang EJ. Effects of pharmacist's interventions in a trauma intensive care unit (TICU). J Kor Soc Health-syst Pharm 2021;38:65-74.
113. Olans RD, Hausman NB, Olans RN. Nurses and antimicrobial stewardship: Past, present, and future. Infect Dis Clin North Am 2020;34:67-82.
114. Adre C, Jump RLP, Spires SS. Recommendations for improving antimicrobial stewardship in long-term care settings through collaboration. Infect Dis Clin North Am 2020;34:129-43.
115. Palavecino EL, Williamson JC, Ohl CA. Collaborative antimicrobial stewardship: Working with microbiology. Infect Dis Clin North Am 2020;34:51-65.
116. Gentry EM, Kester S, Fischer K, Davidson LE, Passaretti CL. Bugs and drugs: collaboration between infection prevention and antibiotic stewardship. Infect Dis Clin North Am 2020;34:17-30.
117. Kuper KM, Hamilton KW. Collaborative antimicrobial stewardship: Working with information technology. Infect Dis Clin North Am 2020;34:31-49.
118. van Daalen FV, Opmeer BC, Prins JM, Geerlings SE, Hulscher MEJL. The economic evaluation of an antibiotic checklist as antimicrobial stewardship intervention. J Antimicrob Chemother 2017;72:3213-21.
119. Suzuki H, Perencevich EN, Alexander B, Beck BF, Goto M, Lund BC, Nair R, Livorsi DJ. Inpatient fluoroquinolone stewardship improves the quantity and quality of fluoroquinolone prescribing at hospital discharge: a retrospective analysis among 122 veterans health administration hospitals. Clin Infect Dis 2020;71:1232-9.
120. Singh S, Menon VP, Mohamed ZU, Kumar VA, Nampoothiri V, Sudhir S, Moni M, Dipu TS, Dutt A, Edathadathil F, Keerthivasan G, Kaye KS, Patel PK. Implementation and impact of an antimicrobial stewardship program at a tertiary care center in South India. Open Forum Infect Dis 2018;6:ofy290.
121. Loo LW, Liew YX, Lee W, Lee LW, Chlebicki P, Kwa AL. Discontinuation of antibiotic therapy within 24 hours of treatment initiation for patients with no clinical evidence of

bacterial infection: a 5-year safety and outcome study from Singapore general hospital antimicrobial stewardship program. Int J Antimicrob Agents 2019;53:606-11.

122. Garcia-Rodriguez JF, Bardan-Garcia B, Pena-Rodriguez MF, Alvarez-Diaz H, Marino-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;38:161-70.
123. Al-Omari A, Al Mutair A, Alhumaid S, Salih S, Alanazi A, Albarsan H, Abourayan M, Al Subaie M. The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: results of a five-years pre-post analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2020;9:95.
124. Nilholm H, Holmstrand L, Ahl J, Mansson F, Odenholt I, Tham J, Melander E, Resman F. An audit-based, infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship program profoundly reduced antibiotic use without negatively affecting patient outcomes. Open Forum Infect Dis 2015;2:ofv042.
125. Libertin CR, Watson SH, Tillett WL, Peterson JH. Dramatic effects of a new antimicrobial stewardship program in a rural community hospital. Am J Infect Control 2017;45:979-82.
126. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. BMC Infect Dis 2015;15:480.
127. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, Hasegawa S, Tokuda Y. Efficacy of a postprescription review of broad-spectrum antimicrobial agents with feedback: A 4-year experience of antimicrobial stewardship at a tertiary care center. Open Forum Infect Dis 2018;5:ofy314.
128. Akazawa T, Kusama Y, Fukuda H, Hayakawa K, Kutsuna S, Moriyama Y, Ohashi H, Tamura S, Yamamoto K, Hara R, Shigeno A, Ota M, Ishikane M, Tokita S, Terakado H, Ohmagari N. Eight-year experience of antimicrobial stewardship program and the trend of carbapenem use at a tertiary acute-care hospital in Japan-The impact of postprescription review and feedback. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz389.
129. Choe PG, Koo HL, Yoon D, Bae JY, Lee E, Hwang JH, Song KH, Park WB, Bang JH, Kim ES, Kim HB, Park SW, Oh MD, Kim NJ. Effect of an intervention targeting inappropriate continued empirical parenteral vancomycin use: a quasi-experimental study in a region of high MRSA prevalence. BMC Infect Dis 2018;18:178.
130. Palmay L, Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Walker S, Einarson T, Simor A, Rachlis A,

Mubareka S, Daneman N. Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: a stepped-wedge randomized trial. Clin Infect Dis 2014;59:867-74.

131. Zhou H. PP207 evaluation on effects of antimicrobial stewardship in tertiary comprehensive public hospitals in Hainan, China. Int J Technol Assess Health Care 2019;35(Suppl 1):74.
132. Kim M, Kim HS, Song YJ, Lee E, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park SW, Kim NJ, Oh MD, Kim HB. Redundant combinations of antianaerobic antimicrobials: impact of pharmacist-based prospective audit and feedback and prescription characteristics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39:75-83.
133. Hwang H, Kim B. Impact of an infectious diseases specialist-led antimicrobial stewardship programmes on antibiotic use and antimicrobial resistance in a large Korean hospital. Sci Rep 2018;8:14757.
134. Kim YC, Kim EJ, Heo JY, Choi YH, Ahn JY, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, Yeom JS, Kim HY. Impact of an infectious disease specialist on an antimicrobial stewardship program at a resource-limited, nonacademic community hospital in Korea. J Clin Med 2019;8:1293.
135. Lee RA, Scully MC, Camins BC, Griffin RL, Kunz DF, Moser SA, Hoesley CJ, McCarty TP, Pappas PG. Improvement of gram-negative susceptibility to fluoroquinolones after implementation of a pre-authorization policy for fluoroquinolone use: A decade-long experience. Infect Control Hosp Epidemiol 2018;39:1419-24.
136. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. Ann Intern Med 2014;161(10 Suppl):S53-8.
137. Huh K, Chung DR, Park HJ, Kim MJ, Lee NY, Ha YE, Kang CI, Peck KR, Song JH. Impact of monitoring surgical prophylactic antibiotics and a computerized decision support system on antimicrobial use and antimicrobial resistance. Am J Infect Control 2016;44:e145-52.
138. Fernández-Urrusuno R, Meseguer Barros CM, Benavente Cantalejo RS, Hevia E, Serrano Martino C, Irastorza Aldasoro A, Limón Mora J, López Navas A, Pascual de la Pisa B. Successful improvement of antibiotic prescribing at primary care in Andalusia following the implementation of an antimicrobial guide through multifaceted interventions: An interrupted time-series analysis. PLoS One 2020;15:e0233062.
139. Shively NR, Moffa MA, Paul KT, Wodusky EJ, Schipani BA, Cuccaro SL, Harmanos MS,

Cratty MS, Chamovitz BN, Walsh TL. Impact of a telehealth-based antimicrobial stewardship program in a community hospital health system. Clin Infect Dis 2020;71:539-45.

140. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, Todd JK, Hurst AL, Parker SK. Sustainability of handshake stewardship: extending a hand is effective years later. Clin Infect Dis 2020;70:2325-32.
141. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID study group for antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect 2017;23:793-8.
142. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, Sande MA; Centers for Disease Control and Prevention. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. Ann Emerg Med 2001;37:720-7.
143. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
144. Wang A, Daneman N, Tan C, Brownstein JS, MacFadden DR. Evaluating the relationship between hospital antibiotic use and antibiotic resistance in common nosocomial pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:1457-63.
145. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D; Cooperative antimicrobial therapy of septic shock database research group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest 2009;136:1237-48.
146. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. Crit Care Med 2011;39:46-51.
147. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6:209-22.
148. Tamma PD, Holmes A, Ashley ED. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? Curr Opin Infect Dis 2014;27:348-55.
149. Burston J, Adhikari S, Hayen A, Doolan H, Kelly ML, Fu K, Jensen TO, Konecny P. A role for antimicrobial stewardship in clinical sepsis pathways: a prospective interventional study. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:1032-8.
150. Masterton RG. Antibiotic de-escalation. Crit Care Clin 2011;27:149-62.
151. Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, Fujimoto H, Nakaie

K, Okada Y, Fujita A, Kawaguchi H, Shinoda Y, Nakamura Y, Kaneko Y, Yoshida H, Kakeya H. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. J Infect Chemother 2019;25:1001-6.

152. Seah VXF, Ong RYL, Lim ASY, Chong CY, Tan NWH, Thoon KC. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00736-17.
153. Morrill HJ, Gaitanis MM, LaPlante KL. Antimicrobial stewardship program prompts increased and earlier infectious diseases consultation. Antimicrob Resist Infect Control 2014;3:12.
154. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. Crit Care Med 2013;41:2099-107.
155. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, Martinelli L, Rubin M, Schwebke K, Petrak R, Ritter JT, Chansolme D, Slama T, Drozd EM, Braithwaite SF, Johnsrud M, Hammelman E. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. Clin Infect Dis 2014;58:22-8.
156. Lee CF, Cowling BJ, Feng S, Aso H, Wu P, Fukuda K, Seto WH. Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2018;73:844-51.
157. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JWTC, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;16:847-56.
158. Ng TM, Phang VY, Young B, Tan SH, Tay HL, Tan MW, Ling LM, Ang BS, Teng CB, Lye DC. Clinical impact of non-antibiotic recommendations by a multi-disciplinary antimicrobial stewardship team. Int J Antimicrob Agents 2017;50:166-70.
159. Adhikari S, Piza M, Taylor P, Deshpande K, Lam D, Konecny P. Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis. Int J Antimicrob Agents 2018;51:620-8.
160. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. Am J Health Syst Pharm

2012;69:1500-8.

161. Honda H, Ohmagari N, Tokuda Y, Mattar C, Warren DK. Antimicrobial stewardship in inpatient settings in the Asia Pacific region: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017;64(suppl_2):S119-26.
162. Rüttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. Clin Infect Dis 2004;38:348-56.
163. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. Am J Infect Control 2013;41:145-8.
164. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. Curr Opin Crit Care 2015;21:412-20.
165. Roberts JA. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:2070-9.
166. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
167. Bruno-Murtha LA, Brusch J, Bor D, Li W, Zucker D. A pilot study of antibiotic cycling in the community hospital setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:81-7.
168. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R. Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. Intern Med J 2012;42:719-21.
169. Zahar JR, Rioux C, Girou E, Hulin A, Sauve C, Bernier-Combes A, Brun-Buisson C, Lesprit P. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. J Antimicrob Chemother 2006;58:651-6.
170. Suh Y, Ah YM, Chun HJ, Lee SM, Kim HS, Gu HJ, Kim AJ, Chung JE, Cho Y, Lee YH, Hwangbo SY, Kim J, Kim ES, Kim HB, Lee E, Lee JY. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study. Antibiotics (Basel) 2021;10:853.
171. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, Lentino JR. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. J Am Soc Nephrol 1993;4:81-90.
172. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y.

Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. Am J Med 2003;114:194-8.

173. Freeman CD, Strayer AH. Mega-analysis of meta-analysis: an examination of meta-analysis with an emphasis on once-daily aminoglycoside comparative trials. Pharmacotherapy 1996;16:1093-102.
174. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-45.
175. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2012;67:17-24.
176. Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. Clin Infect Dis 2004;38:646-8.
177. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. Ann Intern Med 1998;128:989-95.
178. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. Impact of a reduction in the use of highrisk 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.
179. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, Magee FA, McElnay JC. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. J Antimicrob Chemother 2012;67:2988-96.
180. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2011;66:2168-74.
181. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2013;41:137-42.
182. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M; PPrice J. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital-

and community-onset disease; an interrupted time series analysis. Clin Microbiol Infect 2010;16:1297-302.

183. Fowler S, Webber A, Cooper BS, Phimister A, Price K, Carter Y, Kibbler CC, Simpson AJ, Stone SP. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. J Antimicrob Chemother 2007;59:990-5.
184. Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, Chapman L, Nicholson A, Sim BT, Lessa F, Sharapov U, Fadden E, Boehler R, Gould C, Limbago B, Blythe D, McDonald LC. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:264-72.
185. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014;133:790-6.
186. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. Pharmacotherapy 2013;33:856-67.
187. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc 2005;80:405-10.
188. Trubiano J, Phillips E. Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'. Curr Opin Infect Dis 2013;26:526-37.
189. Krishna MT, Huissoon AP, Li M, Richter A, Pillay DG, Sambanthan D, Raman SC, Nasser S, Misbah SA. Enhancing antibiotic stewardship by tackling "spurious" penicillin allergy. Clin Exp Allergy 2017;47:1362-73.
190. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, Gebregziabher M, Siraj DS. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship. J Hosp Med 2013;8:341-5.
191. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, Kloos-Olson KE, Bjerke PF, Li JT. Collaboration between allergists and pharmacists increases β-lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:57-62.
192. Owens RC Jr, Shorr AF, Deschambeault AL. Antimicrobial stewardship: shepherding precious resources. Am J Health Syst Pharm 2009;66(2 Suppl 4):S15-22.
193. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe

LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. Clin Infect Dis 2009;49:1175-84.

194. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009;7:526-36.
195. Lucado J, Gould C, Elixhauser A. *Clostridium Difficile* Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. 2012 Jan. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
196. Savoldi A, Foschi F, Kreth F, Gladstone BP, Carrara E, Eisenbeis S, Buhl M, Marasca G, Bovo C, Malek NP, Tacconelli E. Impact of implementing a non-restrictive antibiotic stewardship program in an emergency department: a four-year quasi-experimental prospective study. Sci Rep 2020;10:8194.
197. Pulcini C. Antimicrobial stewardship in emergency departments: a neglected topic. Emerg Med J 2015;32:506.
198. Trinh TD, Klinker KP. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. Infect Dis Ther 2015;4(Suppl 1):39-50.
199. Mistry RD, Newland JG, Gerber JS, Hersh AL, May L, Perman SM, Kuppermann N, Dayan PS. Current state of antimicrobial stewardship in children's hospital emergency departments. Infect Control Hosp Epidemiol 2017;38:469-75.
200. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4):CD003543.
201. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. CMAJ 2012;184:37-42.
202. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzuoli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital populationbased study. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4264-9.
203. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure

increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008;61:26-38.

204. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, Luzzaro F, Rossolini GM, Tacconelli E. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. J Antimicrob Chemother 2012;67:2982-7.
205. Park SH. Management of multi-drug resistant organisms in healthcare settings. J Korean Med Assoc 2018;61:26-35.
206. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jimenez-Parrilla F, Cordero E, Rodriguez-Hernandez MJ, Amaya-Villar R, Cano J, Gutierrez-Pizarraya A, Garcia-Cabrera E, Molina J; PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect 2014;20:82-8.
207. Molina J, Penalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Perez-Moreno MA, Ferrandiz C, Aldabo T, Aguilar M, Olbrich P, Jimenez-Mejias ME, Gascon ML, Amaya-Villar R, Neth O, Rodriguez-Hernandez MJ, Gutierrez-Pizarraya A, Garnacho-Montero J, Montero C, Cano J, Palomino J, Valencia R, Alvarez R, Cordero E, Herrero M, Cisneros JM; PRIOAM team. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: A quasi-experimental study of interrupted time-series analysis. Clin Infect Dis 2017;65:1992-9.
208. Webb BJ, Majers J, Healy R, Jones PB, Butler AM, Snow G, Forsyth S, Lopansri BK, Ford CD, Hoda D. Antimicrobial stewardship in a hematological malignancy unit: carbapenem reduction and decreased vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. Clin Infect Dis 2020;71:960-7.
209. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in adult intensive care units: A systematic review and network meta-analysis. Clin Infect Dis 2017;64(suppl_2):S51-60.
210. Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. Am J Infect Control 2018;46:824-36.
211. Chatzopoulou M, Reynolds L. Role of antimicrobial restrictions in bacterial resistance

control: a systematic literature review. J Hosp Infect 2020;104:125-36.

212. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. Clin Infect Dis 2003;36:440-6.
213. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis 1996;23:1020-5.
214. Rodriguez-Osorio CA, Sanchez-Martinez CO, Araujo-Melendez J, Criollo E, Macias-Hernandez AE, Ponce-de-Leon A, Ponce-de-Leon S, Sifuentes-Osornio J. Impact of ertapenem on antimicrobial resistance in a sentinel group of Gram-negative bacilli: a 6 year antimicrobial resistance surveillance study. J Antimicrob Chemother 2015;70:914-21.
215. Ma X, Xie J, Yang Y, Guo F, Gao Z, Shao H, Huang Y, Yang C, Qiu H. Antimicrobial stewardship of Chinese ministry of health reduces multidrug-resistant organism isolates in critically ill patients: a pre-post study from a single center. BMC Infect Dis 2016;16:704.
216. Lai CC, Shi ZY, Chen YH, Wang FD. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. J Microbiol Immunol Infect 2016;49:74-82.
217. Buckel WR, Veillette JJ, Vento TJ, Stenehjem E. Antimicrobial stewardship in community hospitals. Med Clin North Am 2018;102:913-28.
218. Smith T, Philmon CL, Johnson GD, Ward WS, Rivers LL, Williamson SA, Goodman EL. Antimicrobial stewardship in a community hospital: attacking the more difficult problems. Hosp Pharm 2014;49:839-46.
219. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. Lancet Infect Dis 2002;2:659-66.
220. Tandan M, O'Connor R, Burns K, Murphy H, Hennessy S, Roche F, Donlon S, Cormican M, Vellinga A. A comparative analysis of prophylactic antimicrobial use in long-term care facilities in Ireland, 2013 and 2016. Euro Surveill 2019;24:1800102.
221. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. Clin Microbiol Infect 2015;21:10-9.
222. Nicolle LE, Bentley DW, Garibaldi R, Neuhaus EG, Smith PW; SHEA long-term-care committee. Antimicrobial use in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol

2000;21:537-45.

223. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, van Benthem BH, Natsch S, Hertogh CM. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. J Am Med Dir Assoc 2012;13:568.e1-13.
224. Ford PJ, Fraser TG, Davis MP, Kodish E. Anti-infective therapy at the end of life: ethical decision-making in hospice-eligible patients. Bioethics 2005;19:379-92.
225. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, Mody L, Nicolle L, Stevenson K; Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. Am J Infect Control 2008;36:504-35.
226. Chambers A, MacFarlane S, Zvonar R, Evans G, Moore JE, Langford BJ, Augustin A, Cooper S, Quirk J, McCreight L, Garber G. A recipe for antimicrobial stewardship success: Using intervention mapping to develop a program to reduce antibiotic overuse in long-term care. Infect Control Hosp Epidemiol 2019;40:24-31.
227. Daneman N, Gruneir A, Newman A, Fischer HD, Bronskill SE, Rochon PA, Anderson GM, Bell CM. Antibiotic use in long-term care facilities. J Antimicrob Chemother 2011;66:2856-63.
228. Zabarsky TF, Sethi AK, Donskey CJ. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention. Am J Infect Control 2008;36:476-80.
229. M'ikanatha NM, Boktor SW, Seid A, Kunselman AR, Han JH. Implementation of antimicrobial stewardship and infection prevention and control practices in long-term care facilities-Pennsylvania, 2017. Infect Control Hosp Epidemiol 2019;40:713-6.
230. Stenehjem E, Hersh AL, Buckel WR, Jones P, Sheng X, Evans RS, Burke JP, Lopansri BK, Srivastava R, Greene T, Pavia AT. Impact of implementing antibiotic stewardship programs in 15 small hospitals: A cluster-randomized intervention. Clin Infect Dis 2018;67:525-32.
231. Lee MJ, Moon SM, Kim B, Park SY, Park JY, Koo H, Lee H, Song KH, Lee H, Park JS, Lee MS, Choi SM, Kim CJ, Chang HH, Kim TH, Park SH, Kim ES, Kim HB; Korea Study Group for Antimicrobial Stewardship (KOSGAP). Status of antimicrobial stewardship programmes in Korean hospitals including small to medium-sized hospitals and the awareness and demands of physicians: a nationwide survey in 2020. J Glob Antimicrob

Resist 2021;26:180-7.

232. Bartlett JM, Siola PL. Implementation and first-year results of an antimicrobial stewardship program at a community hospital. Am J Health Syst Pharm 2014;71:943-9.
233. Stevenson LD, Banks RE, Stryczek KC, Crnich CJ, Ide EM, Wilson BM, Viau RA, Ball SL, Jump RLP. A pilot study using telehealth to implement antimicrobial stewardship at two rural Veterans Affairs medical centers. Infect Control Hosp Epidemiol 2018;39:1163-9.
234. Beaulac K, Corcione S, Epstein L, Davidson LE, Doron S. Antimicrobial Stewardship in a Long-term acute care hospital using offsite electronic medical record audit. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:433-9.
235. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. Lancet Infect Dis 2017;17:194-206.

부록

부록 1. 체계적인 문헌 검색에 사용한 데이터 베이스

No.	Resoureces	국가	URL
1	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	US	https://www.ahrq.gov
2	GuidelineCentral	US	https://www.guidelinecentral.com/
3	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	US	https://www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html
4	Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)	US	https://www.cdc.gov/hicpac/index.html
5	National Comprehensive Cancer Network	US	https://www.nccn.org
6	Guidelines International Network (G-I-N)	스코틀랜드	https://guidelines.ebmportal.com/
7	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	영국	https://www.nice.org.uk/guidance
8	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	영국	http://www.sign.ac.uk
9	Healthcare Infection Society (HIS)	영국	https://www.his.org.uk/resources-guidelines/his-guidelines-and-guidance/
10	Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH)	캐나다	https://cadth.ca/
11	CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	캐나다	https://joulecma.ca/cpg/homepage
12	Centre for Effective Practice (CEP)	캐나다	https://cep.health/
13	British Columbia Medical Guidelines	캐나다	https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines
14	Australian Clinical Practice Guidelines	호주	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
15	National Health and Medical Research Council (NHMRC)	호주	https://www.nhmrc.gov.au/
16	임상진료지침정보센터	대한민국	http://www.guideline.or.kr/
17	New Zealand Guidelines Group	뉴질랜드	https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26
18	World Health Organization (WHO guidelines)	글로벌	https://www.who.int/publications/guidelines/en/
19	추가: 연구주제와 관련된 학회, 단체, 기관 등의 가이드라인		

부록 2. 항생제 사용관리 프로그램 홍보자료(교육영상)

유튜브 교육 동영상 링크(유튜브 '질병관리청 아프지마TV')

구분	교육내용	동영상 링크
ASP 지침 1부	한국형 항생제 지원 프로그램(ASP) 지침 요약	https://youtu.be/EtmrDap9X38
ASP 지침 2부	한국형 항생제 지원 프로그램(ASP)의 핵심전략	https://youtu.be/BDgsdzm-wrc
일반인 1편	항생제 스튜어드십? 이거 알아야 해?	https://youtu.be/-fTO-mX3tdY
일반인 2편	'항생제 내성 문제'와 인체에 불필요한 항생제 사용은 어느 정도?	https://youtu.be/PGH_FMYznal
일반인 3편	사람만 항생제를 쓸까? 동물에게도 사용되는 항생제, 원헬스	https://youtu.be/L8vZ3-9YWVE
일반인 4편	항생제 스튜어드십 분야의 진보와 의료기관 내 적용, 환자안전으로의 접근	https://youtu.be/FpFj246Qnrs
일반인 5편	항생제 스튜어드십의 비의료인의 일상에서의 실천	https://youtu.be/sxcsM3adcA0
의료인 기본 1편	항생제 스튜어드십의 기본개념	https://youtu.be/TgQrz-iVKLI
의료인 기본 2편	항생제 스튜어드십의 강조배경과 대책	https://youtu.be/kyU6vzERsFU
의료인 기본 3편	항생제 스튜어드십의 효과	https://youtu.be/Ti0JE2paz6c
의료인 기본 4편	항생제 스튜어드십의 원헬스로의 접근	https://youtu.be/S1DyCuLoiXU
의료인 기본 5편	항생제 스튜어드십과 환자안전과 의료기관 인증제	https://youtu.be/8xSf0tPdOmk
의료인 기본 6편	항생제 스튜어드십을 위한 의료기관 내 조직과 추진 체계	https://youtu.be/RgwUgs0JX7g
의료인 기본 7편	항생제 스튜어드십 전략	https://youtu.be/hhKD6T1xc-A
의료인 기본 8편	항생제 스튜어드십과 감염질환별 항생제 사용 지침 개발 및 확산 그리고 좋은 처방 정보 제공	https://youtu.be/a_NL_Le8Ywg
의료인 심화 1편	국내 항생제 스튜어드십의 어려움과 발전 방안	https://youtu.be/Fxd4-iKhr6U
의료인 심화 2편	항생제 스튜어드십의 최근 연구 및 의료기관 적용 방향	https://youtu.be/ztLvKpB6JNE
의료인 심화 3편	항생제 스튜어드십과 빠른 그리고 정확한 진단의 역할	https://youtu.be/A-_bWG8LKrE
의료인 심화 4편	항생제 스튜어드십과 교육과 교육과정, 문화로서의 스튜어드십 만들기	https://youtu.be/i9KYej7m4vA
의료인 심화 5편	항생제 사용의 양적평가와 질적평가의 개념	https://youtu.be/X2gwLfLJS-U
의료인 심화 6편	전국규모 항생제 사용의 양적평가의 분석 및 전국적 환류 체계의 개선 방향	https://youtu.be/wxTq9MItauc
의료인 심화 7편	항생제 스튜어드십과 의료 소비자의 목소리 경청	https://youtu.be/_v8sfVGmh4I
의료인 심화 8편	항생제 스튜어드십과 감염관리의 시너지 및 간호사의 역할 필요성	https://youtu.be/u_ZyIMLhvPE

PART 2

항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소 가이드라인

1. 배경 및 목적

항생제는 의학의 발전에 있어 지대한 영향을 미치고 있다. 항생제의 개발로 많은 감염질환들을 치료할 수 있게 되었을 뿐 아니라 감염질환 극복의 단초가 제공됨에 따라 항암요법과 장기이식과 같은 높은 수준의 의학 기술도 발전할 수 있었다. 그러나 현재 항생제 내성 문제는 전 세계적인 심각한 문제로 대두되고 있다.

항생제의 부적절한 사용은 약제 부작용을 유발할 뿐 아니라 항생제 내성을 유발하는 주요 원인으로 제시되고 있다[1]. 2014년 영국에서 발표된 항생제 내성 보고서에 따르면 2050년까지 항생제 문제가 지속되었을 때 전 세계적으로 매년 1,000만명이 항생제 내성 문제로 사망할 것이라 예측하였고, 이는 암으로 인한 사망보다 높은 수치이다[2]. 국내의 경우 2019년 전국 의료기관을 대상으로 한 항생제 처방 질적 평가에 따르면 전체 항생제 처방 중 26.1% 가 부적절한 처방으로 확인되었다[3,4]. 2020년 의료인 대상의 항생제 인식도 조사에서는 국내 의사의 35% 이상이 항생제가 불필요한 상황임을 인지하고 있지만 항생제를 처방하는 경우가 있다고 답하였다[5].

항생제 내성균의 증가를 극복하기 위해서는 부적절한 항생제 사용을 최소화할 수 있는 다양한 전략이 필요하다. 대표적으로 항생제 치료가 필요한 환자에게 최적의 항생제가 적절한 용량과 적절한 기간 동안 투여될 수 있도록 유도하는 통합적 중재 전략들을 일컬어 항생제 사용관리(스튜어드십) 프로그램(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)이라 한다[6,7]. 이러한 활동을 통하여 감염질환을 효과적으로 치료하고, 불필요한 항생제 사용으로 인한 피해로부터 환자를 보호할 뿐 아니라 항생제 내성 출현을 최소화시킬 수 있다[8].

세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2015년 5월 항생제 내성이 인류가 당면한 공중보건 위기라고 선언하였고, 세계보건총회에서 [항생제 내성 글로벌 행동계획(Global Action Plan on Antimicrobial Resistance)]이 승인되어 글로벌 행동계획을 제시하여 시행하고 있다[9]. 우리나라는 항생제 사용량이 OECD (경제협력개발기구, Organization for Economic Co-operation and Development) 평균보다 1.6배가 높은 국가이며 2016년부터 정부 주도의 항생제 내성관리 정책이 추진되고 있다. 2016년 범부처 차원의 국가 정책 조정회의에서 '제1차 국가 항생제 내성 관리대책(2016년~2020년)'을 발표하여 관리방안을 제시하였으나, 인체 항생제 사용 및 내성의 개선은 당초 기대에 비해 미흡했고 주요 항생제 내성률이 지속적으로 증가하는 현상이 관찰되었다. 현재는 '제2차 국가 항생제 내성 관리대책(2021년~ 2025년)'이 시행 중이며 해당 대책에서 항생제 내성 극복을 위한 핵심 전략으로 국내 의료기관에서의 ASP 정착이 제시되었다[10,11]. 이를 위한 첫 단계는 국내 실정에 맞는 ASP 핵심요소를 개발하여 국내 의료기관에서의 ASP를 정의하는 작업이다[6]. 이에 급성기 병원에 해당하는 종합병원 이상 등급의 의료기관에 적용 가능한 ASP 핵심요소를 개발하기 위해 본 연구과제가 진행되었다. 항생제 사용관리 프로그램을 실행할 수 있는 인력이나 비용에 대한 투자 여력이 의료기관 종별에 따라 현실적으로 큰 차이가 있다는 점을 감안하였을 때 미래에는 각 의료기관 종별 또는 상황별로 수행 가능한 핵심요소로 세분화하여 개발하는 것도 고려해야 할 것이다.

본 연구의 목적은 국내 의료환경의 특성을 반영한 항생제 사용관리 프로그램 실행을 위한 핵심요소를 개발하는 것으로 이를 위해 체계적으로 문헌을 고찰하고, 최신 문헌들을 정리하였으며, 감염내과 전문의를 비롯한 다양한 분야의 전문가들의 의견을 체계적으로 수렴하였다.

2. 범위

본 지침은 체계적 문헌 고찰을 기반으로 올바른 항생제 사용을 위한 핵심요소의 근거를 제시한다. 2022년 현재 국내 상황을 고려하여 급성기 병원에 해당하는 종합병원 이상 등급의 의료기관에 적용 가능한 ASP 핵심요소에 대해서 기술하였다. 이 지침은 의료기관의 상황에 따라 실현 가능한 부분을 선택적으로 적용할 필요가 있으며, 추후 국내 상황의 변화에 따라 개정될 필요가 있다.

3. 한국형 ASP 핵심요소 개발위원회 구성

2021년 11월 한국형 항생제 사용관리 프로그램 실행을 위한 핵심요소 개발위원회를 구성하였다. 근거 중심 및 다학제 접근을 기반으로 하는 지침 개발을 위해 대한항균요법학회, 대한감염학회, 대한의료관련감염관리학회, 대한소아감염학회, 대한병원약사회에서 추천된 전문가 15명과 외부자문기관인 의료기관평가인증원과 건강보험심사평가원에서도 집필에 참여하였다.

4. 문헌 고찰 및 국내외 도입사례 분석

ASP 관련 문헌과 국내외 ASP 도입 사례를 체계적 문헌검색을 통해 조사하고, 기존 임상진료 지침도 검토하였다. 본 임상 진료 지침 제정을 위한 주요 검색 데이터베이스는 국외문헌 PubMed (www.pubmed.gov), Cochrane Library (www.cochranelibrary.com) 및 EMBASE (www.embase.com)을 이용하였고, 국내 문헌 검색은 한국의학논문데이터베이스 (KMBase, kmbase.medric.or.kr)와 RISS(Research Information Sharing Service 학술연구정보서비스)를 활용하였다. 그 밖에 ASP 도입 사례를 분석하기 위해 해외 국가의 지침을 검토하였고, 본 지침에 총 135개의 참고문헌을 인용하였다.

5. 한국형 ASP 실행을 위한 핵심요소 선정과정

본 지침은 각 의료기관이 항생제 사용관리의 적용을 위한 핵심요소 개발과 함께 자체적으로 확인할 수 있는 체크리스트 작성을 중심으로 개발되었다. 작성된 체크리스트 항목의 수행 가능성, 중요도, 시행 가능 시기에 대해 참여연구원과 자문위원의 합의 도출을 위해 델파이 조사를 시행하였다.

6. 외부 전문가 평가

지침 개발위원회 내부 회의를 통하여 마련한 지침 권고안을 전문가 그룹에서 2차적으로 평가하여 평가의견을 수렴하였으며, 논의된 내용은 다시 한번 지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정 및 보완하였다. 추가적으로 대한항균요법학회의 의견을 수렴하였으며, 이를 바탕으로 지침을 완성하였다. 또한 지침 발간에 앞서, 대한감염학회, 한국병원약사회, 대한의료관련감염관리학회 및 대한소아감염학회를 통해 최종적인 검토 및 승인 절차를 거쳤다.

7. 용어 및 약어 정리

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

8. 지침의 제한점 및 향후 과제

이 분야는 근거 중심적 측면에서 우수한 연구들이 매우 적어 지침 개발과정에 어려움이 있었다. 이 지침의 권고 근거가 되는 대부분의 임상 연구들은 국외에서 수행되었고, 일부 적용된 국내 연구 결과도 극히 적은 상황에서 마련되었으므로, 이를 실제 의료기관에서 적용할 때 이러한 사항이 충분히 고려되어야 한다. 이번 연구를 통해 개발된 핵심요소는 우선적으로 종합병원 수준 이상의 급성기 병원을 대상으로 한다. 향후 중소병원, 장기 요양시설, 일차 의료기관을 위한 항생제 사용관리 프로그램 핵심요소 개발도 반드시 이루어져야 할 과제

이다. 또한 개발된 핵심요소를 국내 의료기관에서 적용하여 항생제 사용관리 프로그램을 적용하게 될 시에 효과 검증을 위한 연구도 반드시 진행되어야 한다.

현재 우리나라는 ASP를 실행할 재정적, 인적 자원과 같은 인프라가 매우 부족한 상황으로, ASP 핵심요소를 원만하게 의료기관에 정착시키기 위해서는 관련 수가 신설 등 보상체계와 ASP 활동을 위한 인력 양성 및 지원이 반드시 뒷받침 되어야 할 것이다.

9. 지원

본 지침은 질병관리청의 정책연구용역사업을 통해 개발하였으며, 지침 작업은 개발 위원회를 통해 독립적으로 진행하였다. 또한 개발 과정 중 질병관리청을 비롯한 정부기관, 제약회사, 병원 단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소 가이드라인 요약

항생제 내성은 전 세계적으로 공중보건의 주요한 위협이 되고 있고, 항생제 사용관리 프로그램(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)은 이러한 항생제 내성의 위기를 극복하기 위한 중요한 수단으로 제시되고 있다. ASP는 항생제의 적절한 투약결정, 치료기간 및 투여 경로를 포함한 최적의 항생제 사용을 지원하는 방법으로 세계보건기구를 포함한 여러 나라에서 이미 의료기관의 ASP 적용을 위한 핵심요소(Core Elements)를 개발하여 제시해 왔다. 국내에서도 ASP 적용을 통한 항생제 내성 극복을 국가 정책으로 시행하고 있으며, 이를 위해 국내 의료환경에 적용이 가능한 ASP 핵심요소를 개발하여 의료기관에 제시하고자 한다. ASP 핵심요소 개발을 위해 대한항균요법학회가 주관하여 대한감염학회, 한국병원약사회를 비롯한 건강보험심사평가원과 의료기관평가인증원을 아우르는 다학제로 구성된 연구원과 자문위원들이 참여하였다. 전문가 합의를 통한 핵심요소 선정을 위해 2차에 걸쳐 델파이 설문을 진행하였다.

개발된 ASP 실행을 위한 핵심요소는 (1) 리더십의 책무(Leadership commitment), (2) 운영 체계(Operating system), (3) 중재의 실행(Action), (4) 추적 조사(Tracking), (5) 보고(Reporting), (6) 교육(Education)이고, 우리나라 실정에 맞는 각 핵심요소별 체크리스트도 같이 개발하였다. 의료기관에서 핵심요소를 수행하기 위해서는 여러 부서가 협업하여야 하므로, ASP 운영을 위해서는 다학제 전담팀이 구성되어야 하겠다.

항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 핵심요소 및 체크리스트 요약

핵심요소별 체크리스트 및 활용예시			
1.	리더십의 책무 (Leadership commitment)		
KQ 1-1.	병원 경영진이 참여하는 항생제 사용관리 위원회를 운영하기 위한 규정을 수립하고 정기적으로 위원회를 개최하는가?	YES	NO
KQ 1-2.	병원 경영진은 항생제 사용관리 프로그램 시행에 필요한 예산을 배정하고 인력을 배치하고 있는가?	YES	NO
KQ 1-3.	병원 경영진은 항생제 사용관리 프로그램 시행을 기관의 우선 목표로 정하고 프로그램 성과를 측정하기 위한 지표를 정하여 관리하고 있는가?	YES	NO
활용 예시	① 항생제 사용관리 활동에 필요한 자원(인력, 조직, 예산)을 지원하고, 결과에 대해서 책임을 질 수 있는 경영진이 항생제 사용관리 위원회에 참여하여야 한다. ② 항생제 사용관리 위원회는 정기적인 회의를 개최하여 항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 수행 내용과 결과 및 필요자원에 대해 심의하고 의결하도록 한다. ③ 항생제 사용관리 위원회는 의료기관의 사정에 맞추어 독립적으로 운영하거나, 의약품관리(약사)위원회, 감염관리위원회, 또는 질향상과 환자안전위원회의 하부위원회 형태로 구성하여 운영할 수 있다. 항생제 사용관리 위원회를 독립적으로 운영하지 않는 경우에는 항생제 사용관리에 대한 안건을 반드시 고정된 별도의 항목으로 구분하여 운영한다. ④ 항생제 사용관리 프로그램의 성과를 측정하기 위한 지표는 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 실행을 위한 핵심요소 중 추적조사의 구성요소에서 의료기관의 사정에 맞게 선택하여 선정할 수 있다.		
2.	운영체계 (Operating system)		
KQ 2-1	항생제 사용관리 프로그램(ASP)을 운영하는 전담직원과 전담팀이 있고, 역할과 수행 절차에 대한 규정이 있는가?	YES	NO
KQ 2-2	항생제 사용관리 프로그램(ASP)을 수행하는 전담팀은 의사, 약사, 간호사, 임상미생물 전문가, 감염관리 전문가, 정보기술 전문가 등을 포함하는 다학제로 구성되는가?	YES	NO
KQ 2-3	항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 운영을 책임지는 책임자가 있는가?	YES	NO
KQ 2-4	항생제 사용관리 프로그램(ASP)에 대한 교육을 수료하고, 활동하는 전담 약사가 있는가?	YES	NO
활용 예시	① 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담직원은 항생제 사용관리 업무 이외의 다른 업무는 하지 않는 직원을 이르며, 직무기술서에 관련 업무가 공식적으로 포함되어야 한다. ② 전담직원은 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 수료하고 주기적으로 이수하여야 한다. ③ 항생제 사용관리 프로그램을 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 임상미생물 전문가, 감염관리 전문가, 정보기술 전문가들이 다학제 팀을 구성하여 협업해야 한다. ④ 임상 경험, 리더십 경험, 폭넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과 혹은 소아청소년과 감염 분과전문의를 항생제 사용관리 프로그램 다학제 팀을 운영하는 책임자로 권장한다.		

핵심요소별 체크리스트 및 활용예시			
	⑤ 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담팀의 구성, 역할 및 수행 절차, 업무시간은 공식 문서로 규정되어야 한다 ⑥ 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담팀의 구성원은 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 수료하고 주기적으로 이수하여야 한다. ⑦ 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 받은 약사가 항생제 사용관리 프로그램 팀의 핵심 구성원이 되어야 한다. 약사는 중재 및 피드백을 통한 전향적 감사, 교육, 항생제 사용에 대한 업무구조 개발 및 추적, 항생제와 감염병 관련 정책 및 지침 수립을 포함하는 적정한 항생제 사용을 지원한다.		
3.	**중재의 실행(Action)**		
KQ 3-1.	항생제 사용에 대한 감사와 피드백을 시행하고 있는가?	YES	NO
KQ 3-2.	특정 항생제를 대상으로 처방 제한 및 승인 프로그램을 시행하고 있는가?	YES	NO
KQ 3-3.	의료기관 내 항생제 관리 지침에 근거하여 추천하고 항생제 처방을 지원하는 “항생제 처방 서식” 또는 전산화된 “항생제 처방지원 시스템”이 있는가?	YES	NO
KQ 3-4.	의료기관 내 주요 감염질환 대상 혹은 그 외 부수적인 항생제 사용관리 중재활동을 하고 있는가? - 주요 감염질환에는 요로감염, 지역사회획득 폐렴, 혈류감염, *Clostridioides difficile* 감염 등이 있다. - 부수적인 항생제 사용관리 중재 활동에는 항생제 병합치료 최소화, 항생제 하강(de-escalation) 치료, 항생제 최적 투약 기간 권고, 주사 항생제의 경구 전환, 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링 (therapeutic drug monitoring, TDM) 활용, 미생물검사 결과의 신속한 보고 등이 있다.	YES	NO
활용 예시	① 핵심 중재 - 국내 지침이나 해당 지역의 항생제 감수성 자료에 근거하여, 해당 의료기관에서 만든 항생제 치료 지침의 개발 - 해당 의료기관에서 특정 임상 증후군별 표준화된 항생제 처방 서식 활용 - 대한항균요법학회 홈페이지를 통해 Korean Society for Antimicrobial Therapy (KSAT) 항생제 처방지원 프로그램 활용 - 주요 감염질환 환자에 대한 최적화된 항생제 처방 프로토콜 개발을 위한 부서 간 협력(e.g. 항생제 관리팀과 중환자실 협력) - 항생제 관리팀의 개별 의료진과 환자 치료에 대한 대면 협의 - 관리를 요하는 항생제에 대한 처방 제한과 승인 프로그램 활용 - 특별히 관리가 필요한 항생제의 경우 사전승인을 통해 항생제가 적절한 적응증에 올바르게 투약이 되는지 확인 ② 추가 중재 - 항생제 투약 전 알러지 여부를 평가 - 항생제 초기 처방 48-72시간 후 처방된 항생제의 적절성을 평가하는 과정 도입 - 항생제 치료 지침에 따라 주사 항생제를 경구제로 자발적으로 전환하는 지침 활용 - 환자의 체중, 신장 혹은 간 기능 등에 맞추어 용량을 권유하는 지침 활용		

핵심요소별 체크리스트 및 활용예시			
	- 원인 미생물의 항생제 감수성에 맞추어 항생제 간소화 혹은 하강 치료(de-escalation)를 권유하는 지침 활용 - 중복된 스펙트럼의 항생제 혹은 약물 상호작용에 근거한 자동 경보 체계 활용 - 일정 기간 처방된 항생제에 대한 자동 중지 프로그램 구현(e.g. 수술 예방적 항생제, 경험적 항생제) - 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)의 활용 - 미생물 검사결과의 신속한 보고를 위한 신속 진단 시스템 구축과 선택적 항생제 감수성 보고 도입 - 프로칼시토닌 등의 바이오마커를 도입하여 항생제 투약기간 단축에 활용 - 항생제 투약 전 적절한 방법으로 배양 검체 수집과 실시간 운송 시스템 구현 - 특정 감염병 및 정해진 상황에서 항생제 사용을 개선하기 위한 중요한 증거 기반의 방안에 대한 사전 공유(e.g. 지역사회획득 폐렴, 요로 감염, 피부 및 연조직 감염, 복강 내 감염증, 패혈증, 혈류감염(중심 정맥관 감염), 수술 예방적 항생제, 수술 부위 감염, 메티실린 내성 황색 포도알균(Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염증이 의심되는 상황, 새로운 *Clostridioides difficile* 감염증 환자에서 다른 목적으로 사용되던 항생제 치료에 대한 평가, 오염된 검체나 집락 상태에 대한 부적절한 항생제 사용)		
4.	**추적조사(Tracking)**		
KQ 4-1.	의료기관 내 항생제 사용량을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-2.	의료 관련 감염병에 포함된 다제내성균 6종(MRSA, VISA/VRSA, VRE, MRAB, MRPA, CRE) 발생 현황을 정기적(분기별 1회 이상)으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-3.	*Clostridioides difficile* 감염증 발생 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-4.	다빈도로 검출되는 세균들에 대한 항생제 감수성 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-5.	항생제 이상반응 발생 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-6.	항생제 사용에 대한 감사와 피드백에 따른 권고사항 수용 정도를 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-7.	특정 항생제를 대상으로 처방 제한 및 승인 프로그램에 포함된 항생제의 제한과 승인 정도를 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?	YES	NO
KQ 4-8.	의료기관 내에서 시행하고 있는 주요 감염질환을 대상으로 수행한 항생제 중재활동 혹은 그 외 부수적인 항생제 중재활동에 대해 정기적으로 추적 관찰하고 있는가? - 주요 감염질환에는 요로감염, 지역사회획득 폐렴, 혈류감염, *C. difficile* 감염 등이 있다. - 부수적인 항생제 사용관리 중재활동에는 항생제 병합치료 최소화, 항생제 하강(de-escalation) 치료, 항생제 최적 투약기간 권고, 주사 항생제의 경구전환, 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM) 활용, 미생물검사 결과의 신속한 보고 등이 있다.	YES	NO
활용 예시	① 항생제 사용량 측정 - 계열별 항생제 사용량 측정, 의료기관 내에서 시간에 따른 항생제 사용량 변화를 측정(internal benchmarking), 다른 의료기관과의 항생제 사용량 비교 분석(external benchmarking), 항생제		

핵심요소별 체크리스트 및 활용예시			
	사용량 지표(e.g. Standardized Antimicrobial Administration Ratio(SAAR))를 이용한 항생제 사용 패턴 파악 등이 있다. ② 항생제 사용관리 프로그램의 결과 측정 - 항생제 내성률, *C. difficile* 감염 발생률, 항생제 사용관리 프로그램에 따른 비용 감소 정도, 항생제 이상반응, 감염질환 환자 예후 등이 있다. ③ 항생제 처방 중재 활동 과정 평가 - 전향적 감사 및 피드백 활동의 수용 정도 측정, 항생제 제한과 사전 승인 활동에 포함된 항생제의 제한/승인 정도 측정, 불필요한 항생제 병용 투여 여부 측정, 항생제 투여 기간 측정 등이 있다.		
5.	**보고(Reporting)**		
KQ 5-1.	항생제 사용에 대한 정보(항생제 사용량, 항생제 사용관리 프로그램에 따른 항생제 사용량 및 패턴 변화)를 경영진과 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유하고 있는가?	YES	NO
KQ 5-2.	항생제 내성 정보를 보고 및 공유하고 있는가?	YES	NO
KQ 5-3.	개인별 혹은 그룹별 처방된 항생제가 의료기관 내의 감염질환 치료 지침에 부합되는지 보고 및 공유하고 있는가?	YES	NO
KQ 5-4.	항생제 처방 제한과 승인 프로그램 대상 항생제에 대한 내용을 처방 의료진과 공유하고 있는가?	YES	NO
KQ 5-5.	항생제 사용에 대한 감사와 피드백 프로그램의 권고에 대한 순응도를 처방 의료진과 공유하고 있는가?	YES	NO
활용 예시	① 항생제 사용 현황 보고 및 직원 공유: 병원 전체 혹은 그룹(예시: 응급실, 중환자실, 항생제 다빈도 사용 분과, 패혈증 등과 같은 특정 질환 등) 및 개인별 항생제 사용량을 보고한다. 항생제 사용관리 프로그램에 따른 항생제 사용량과 패턴을 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유한다. ② 항생제 내성 보고 및 직원 공유: 특정 세균의 항생제 내성 정보를 보고하며, 병원 전체 혹은 그룹(예시: 중환자실, 항생제 다빈도 사용 분과 항생제 내성균)의 항생제 내성 정보를 관련 직원과 공유한다. 항생제 사용관리 프로그램에 따른 특정 세균의 항생제 내성률과 패턴을 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유한다. ③ 의료기관 내의 항생제 치료지침 순응도 보고 및 직원 공유: 그룹(예시: 응급실, 중환자실, 항생제 다빈도 사용 분과, 패혈증 등과 같은 특정 질환 등) 및 개인별 항생제가 항생제 치료 지침과 부합되는지 등을 공유한다. ④ 항생제 처방 중재 활동 내용 보고 및 직원 공유: 항생제 제한과 승인 프로그램 혹은 전향적 감사 및 피드백을 통해 활동 중인 항생제 목록을 전체 의료진과 공유하고 활동 내용을 항생제 처방의료진과 공유, 권고에 대한 순응도를 처방의료진과 공유한다.		
6.	**교육(Education)**		
KQ 6-1.	의료진의 적정한 항생제 처방을 위해 임상 진료 지침이나 항생제 처방 지침에 대한 교육을 주기적으로 제공하고 있는가?	YES	NO

핵심요소별 체크리스트 및 활용예시			
KQ 6-2.	경영진과 병원 종사자에게 항생제 사용관리 교육을 주기적으로 제공하고 있는가?	YES	NO
KQ 6-3.	의료진 및 임상 검체와 관련된 병원 직원들에게 임상 검체의 확보(혈액 배양 등) 및 운반, 관리, 해석에 대한 교육을 주기적으로 제공하고 있는가?	YES	NO
KQ 6-4.	적정한 항생제 사용을 위한 환자 보호자의 참여(speak up)를 위해 환자와 보호자 대상 항생제 사용관리 프로그램의 홍보와 교육을 제공하고 있는가?	YES	NO
활용 예시	① 방법: 자료를 통한 교육(국내 지침을 포함한 항생제 사용 지침, 강의, 포스터, 전단 및 뉴스레터, 이메일을 통한 경보 등), 대면 교육이나 회진(악수 사용관리, handshake stewardship), 사례 중심의 교육 ② 대상: 학생을 포함하는 의료진, 환자와 보호자		

항생제 사용관리 프로그램(ASP)의 핵심요소(Core Element)

1. 리더십의 책무(Leadership commitment)

(1) 개념

병원 경영진은 항생제 사용관리(스튜어드십) 프로그램(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)을 실행하기 위해 병원의 서로 다른 부서들이 프로그램에 협조하도록 운영할 책임이 있다. 따라서, 병원 경영진은 항생제 사용관리 프로그램의 중요성을 인식하고 필요한 조직, 인력, 예산 및 정보기술 등의 충분한 자원을 지원해야 한다.

(2) 체크리스트

리더십의 책무	1. 병원 경영진이 참여하는 항생제 사용관리 위원회를 운영하기 위한 규정을 수립하고, 정기적으로 위원회를 개최하는가?
	2. 병원 경영진은 항생제 사용관리 프로그램 시행에 필요한 예산을 배정하고 인력을 배치하고 있는가?
	3. 병원 경영진은 항생제 사용관리 프로그램 시행을 기관의 우선 목표로 정하고, 프로그램 성과를 측정하기 위한 지표를 정하여 관리하고 있는가?

(3) 활용 예시

① 항생제 사용관리 활동에 필요한 자원(인력, 조직, 예산)을 지원하고, 결과에 대해서 책임을 질 수 있는 경영진이 항생제 사용관리 위원회에 참여하여야 한다.

② 항생제 사용관리 위원회는 정기적인 회의를 개최하여 항생제 사용관리 프로그램의 수행 내용과 결과 및 필요자원에 대해 심의하고 의결하도록 한다.

③ 항생제 사용관리 위원회는 의료기관의 사정에 맞추어 독립적으로 운영하거나, 의약품관리(약사)위원회, 감염관리위원회, 또는 질향상과 환자안전위원회의 하부위원회 형태로 구성하여 운영할 수 있다. 항생제 사용관리 위원회를 독립적으로 운영하지 않는 경우에는 항생제 사용관리에 대한 안건을 반드시 고정된 별도의 항목으로 구분하여 운영한다.

④ 항생제 사용관리 프로그램의 성과를 측정하기 위한 지표는 항생제 사용관리 프로그램 실행을 위한 핵심요소 중 추적 조사의 구성요소에서 의료기관의 사정에 맞게 선택하여 선정할 수 있다.

(4) 근거기반기술

병원의 고위 경영진, 특히 의료기관장, 간호책임자 및 약제부서 책임자의 지원은 항생제 사용관리 프로그램의 성공에 매우 중요하며, 항생제 사용관리 프로그램의 목표를 달성하는데 필요한 인적, 물적 자원을 확보하는 데 중요한 역할을 한다[7]. 병원 경영진이 항생제 사용관리의 중요성을 인식하고 필요한 인적, 재정적, 정보기술 자원을 마련해 주어야 항생제 사용관리 프로그램의 역량과 영향력을 증가시킬 수 있기 때문이다. 예를 들어, 기관장은 항생제 사용관리 프로그램의 책임자들에게 매일 프로그램을 관리하고 수행할 수 있는 시간을 마련해 주고, 항생제 사용 개선을 위한 병원의 목표를 달성하는데 필요한 자원을 평가하기 위해 정기적으로 회의를 개최하는 등의 노력이 필요하다. 따라서, 항생제 사용관리 프로그램에 종사하는 직원의 직무기술서에 항생제 사용관리 프로그램 관련 업무가 공식적으로 포함되어야 하고 관련 업무에 종사할 충분한 시간이 보장되어야 한다.

의료기관의 경영진이 항생제 사용관리 프로그램에 인력과 재정을 투입할 수 있도록 정부기관에서는 항생제 사용관리 활동에 대한 적정한 수가 책정 등으로 의료기관에 보상을 해주어야 한다. 항생제 사용관리 프로그램을 적절하게 수행하면 항생제 사용을 최적화하고, 항생제 내성과 *Clostridioides difficile* 감염을 최소화하는 효과가 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다[12,13]. 또한, 항생제 사용관리 프로그램은 병원과 의료자원의 사용을 감소시켜, 궁극적으로는 의료비용 절감의 결과로 나타난다. 이렇게 절약한 재원은 항생제 사용관리 프로그램에 종사하는 직원과 프로그램 운영에 필요한 재정을 지원하는 데에 사용될 수 있으므로, 이런 순기능 역할을 할 수 있다는 것에 대해서 병원 경영진이 의지를 가지고 추진해야 한다[14]. 또한 지속적인 항생제 사용관리 프로그램 활동에 대해서 병원 경영진은 활동 내용과 결과를 주기적으로 보고받아야 하고 시스템을 개선할 수 있도록 지원하여야 한다.

2. 운영 체계(Operating system)

(1) 개념

병원 경영진은 다학제의 항생제 사용관리 전담팀(이하 '전담팀'이라 함)을 구성하여 운영할 책임이 있다. 전담팀은 항생제 사용에 대한 전문지식을 가진 의사를 책임자로 하며, 항생제 사용에 대한 지식을 가진 전담 약사를 포함하고, 기타 의료기관이 필요로 하는 직원으로 구성하여 항생제 사용관리 프로그램을 운영한다.

(2) 체크리스트

운영 체계	1. 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담직원과 전담팀이 있고, 역할과 수행 절차에 대한 규정이 있는가?
	2. 항생제 사용관리 프로그램을 수행하는 전담팀은 의사, 약사, 간호사, 임상미생물 전문가, 감염관리 전문가, 정보기술 전문가 등을 포함하는 다학제로 구성되는가?
	3. 항생제 사용관리 프로그램의 운영을 책임지는 책임자가 있는가?
	4. 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 수료하고 활동하는 전담 약사가 있는가?

(3) 활용 예시

① 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담직원은 항생제 사용관리 업무 이외의 다른 업무는 하지 않는 직원을 이르며, 직무기술서에 관련 업무가 공식적으로 포함되어야 한다.

② 전담직원은 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 수료하고 주기적으로 이수하여야 한다.

③ 항생제 사용관리 프로그램을 성공적으로 구현하기 위해서는 의사, 약사, 간호사, 임상미생물 전문가, 감염관리 전문가, 정보기술 전문가들이 다학제 팀을 구성하여 협업해야 한다.

④ 임상 경험, 리더십 경험, 폭넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 기반으로 감염내과 혹은 소아청소년과 분과 전문의를 항생제 사용관리 프로그램 다학제 팀을 운영하는 책임자로 권장한다.

⑤ 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담팀의 구성, 역할 및 수행 절차, 업무시간은 공식 문서로 규정되어야 한다.

⑥ 항생제 사용관리 프로그램을 운영하는 전담팀의 구성원은 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 수료하고 주기적으로 이수하여야 한다.

⑦ 항생제 사용관리 프로그램에 대한 교육을 받은 약사가 항생제 사용관리 프로그램 팀의 핵심 구성원이 되어야 한다. 약사는 중재 및 피드백을 통한 전향적 감사, 교육, 항생제 사용에 대한 업무구조 개발 및 추적, 항생제와 감염병 관련 정책 및 지침 수립을 포함하는 적정한 항생제 사용을 지원한다.

(4) 근거기반기술

의사, 약사, 간호사, 임상 미생물 전문가 및 감염관리 전문가, 정보기술 전문가들의 일상적인 협력은 항생제 사용관리의 핵심 활동이다[7]. 항생제 사용관리 프로그램을 성공적으로 구현하기 위해서는 이들의 전문지식을 활용할 수 있는 다학제 팀이 필요하며, 병원 경영진과 관련 위원회 구성원들은 항생제 사용관리 전담팀을 지원하고 협력해야 한다 (PART Ⅰ. 그림 2 참조)[15].

내과와 소아청소년과 감염분과 전문의는 복잡한 감염질환의 진단과 치료, 적정한 항생제의 처방, 항생제 사용의 영향을 관리하는 업무를 일상적으로 수행하고 있으며, 많은 기관에서 감염관리 책임자나 질 향상 및 환자 안전 책임자의 역할을 통해 리더십 역량을 인정받고 있다[16]. 감염분과 전문의는 항생제 감수성 자료와 항생제 치료에 대한 연구 결과를 바탕으로 항생제 사용에 대한 지침을 개발하고, 항생제를 처방하는 의사에게 항생제 선택에 대한 직접적인 피드백을 제공하는 중재를 수행한다. 임상 경험, 리더십 경험, 폭 넓은 다학제 관계 및 수련 과정을 고려하면, 감염분과 전문의는 항생제 사용관리 프로그램 팀 구성원의 잠재력을 극대화하여 항생제 사용관리 프로그램을 효과적으로 수행할 수 있는 항생제 사용관리 프로그램 팀의 리더로서 적합하다[16].

미국 질병통제 예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에서는 항생제 사용관리 프로그램의 성공적인 수행을 위해 임상의사나 약사들 중 항생제 사용관리 프로그램의 1명의 책임자 혹은 공동 책임자로 임명하여 프로그램의 운영 및 결과에 대해 책임지게 할 것을 권고한다[17]. 2019년 국가 의료기관 안전 네트워크(National Healthcare Safety Network, NHSN) 조사에 따르면, 미국 내 병원의 59%가 의사와 약사가 공동으로 주도하는 항생제 사용관리 프로그램을 운영하고 있다. 항생제 사용관리 프로그램 책임자들은 병원의 경영진과 위원회에 항생제 사용관리 프로그램의 결과에 대해 정기적으로 보고하며 규칙적인 항생제 사용관리 회진과 항생제를 처방하는 의료진과의 논의를 통해 항생제 사용을 개선시킬 수 있다[18,19].

호주에서는 항생제 사용관리 프로그램의 적용을 위해 적어도 한 명의 의사와 약사를 책임자로 포함하는 다학제 항생제 사용관리팀을 구성할 것을 권고한다. 전문인력과 재정적 자원이 부족한 의료기관들을 위해 의료기관 종류와 규모에 따라 항생제 사용관리 프로그램 전담팀을 구성하는 인력과 역할을 다르게 제시하고 있다. 항생제 사용관리 프로그램의 책임자는 감염분과 전문의나 항생제 전문 약사, 임상 미생물학자가 하도록 되어 있으나, 의료기관 내 전문인력이 부족한 경우에는 의료기관의 관리자가 책임자 역할을 하면서 지역 네트워크를 통해 지역 내 약사나 감염 분과 전문의 또는 임상 미생물학자의 조언을 받아 항생제 사용관리 프로그램을 운영하거나 방문진료가 가능한 의사나 약사의 도움을 받아 항생제 사용관리 프로그램을 운영하게 한다[20].

캐나다에서는 항생제 사용관리 프로그램 운영 책임자 혹은 공동책임자로 임상의와 함께 약사를 임명할 것을 권고하나 기관 내에 전문인력이 없는 경우, 지역 내 외부 전문가의 참여를 통해 항생제 사용관리 프로그램을 운영할 수 있다[21]. 캐나다의 73개 항생제 사용관리 프로그램 시행 병원을 대상으로 한 관찰 연구에서는 전문인력이 책임자의 역할을 맡은 경우에 항생제 사용량이 감소하는 경향을 보였으나 보정 분석에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 임상의과 약사와 같은 전문인력이 항생제 사용관리 프로그램 책임자를 맡는 것이 항생제

사용관리 프로그램의 효과적인 운영에 필요하나 항생제 사용관리 프로그램 업무를 수행할 수 있는 시간과 재정적 지원이 보장되어야 한다[22].

미국감염학회(Infectious Disease Society of America, IDSA)의 항생제 사용관리 프로그램 적용 지침에서는 항생제 관리에 대한 전문지식과 경험을 가진 감염 분과 전문의나 항생제 전문 약사가 항생제 사용관리 프로그램 운영에서 핵심적인 역할을 할 것을 권고한다[23]. 국내보다 먼저 항생제 사용관리 프로그램을 도입하여 적용 중인 여러 선진국에서도 항새제 사용관리 프로그램 운영에 필수적인 전문인력 확충의 필요성을 강조하고 있다[24-28]. 일본에서는 2018년 전국적 조사(Nationwide survey)를 바탕으로 항생제 사용관리 프로그램 관련 의료인력 자원의 상황을 파악하였고, 항생제 사용관리 프로그램 전문인력(Full Time Equivalent, FTE)의 수가 항생제 사용관리 프로그램의 시행 및 향상과 독립적인 상관관계가 있음을 확인하였다[28,29]. 또한, 2018년 항생제 사용관리 프로그램에 참여하는 다학제 의료인력을 바탕으로 산출한 항생제 사용관리 프로그램 시행 수가를 기존의 감염관리 수가에 가산하도록 의료비 지급 시스템(medical reimbursement system)을 개선하였다[28].

우리나라에서는 2020년 8개 의료기관에서 항생제 사용관리 프로그램 운영을 위해 필요한 인적 자원을 산출한 결과, 100병상 당 필요한 전문인력(FTE)의 중앙값은 1.2명(사분범위, 1.02-1.38)이었고, 항생제를 사용하는 환자 100명 당 필요한 전문인력(FTE) 중앙값은 2.28명(사분범위, 1.93-2.62)이었다[30]. 국내의 현실을 감안한다면 종합병원 이상의 의료기관에서도 전문성을 가진 항생제 사용관리 프로그램 책임자의 임명 자체가 어려우며, 해외 사례와 같이 지역 내 의료 네트워크의 도움을 받기도 힘들 정도로 전문인력의 상황 자체가 열악하다. 국내 의료기관에서 항생제 사용관리 프로그램을 효과적으로 시행하기 위해서는 핵심적인 역할을 하는 관련 전문인력부터 확충해야 하므로 이를 위해서는 장기적 안목의 교육적, 경제적 지원이 바탕이 되어야 한다. 전문인력의 부족은 일시적 지원이나 각종 평가만을 이용하는 단기적 방식으로는 해결할 수 없으며 오히려 의료기관에서 실질적인 책임자의 역할을 수행할 수 없는 비전문인력을 형식적으로 동원하는 부적절한 변화를 유도할 위험이 있다. 전문인력의 적극적인 항생제 사용관리 프로그램 활동 참여를 유도하기 위해서는 책임자의 역할을 하는 감염분과 전문의의 항생제 사용관리 프로그램 활동에 대한 수가를 인정해주고, 의사들이 전문 과목을 선택할 때 감염분과를 선택할 수 있도록 유도하는 합리적인 제도와 경제적 보상이 필요하다. 또한, 항생제 전문 약사에 대해서도 항생제 관리 수가와 같은 보상 제도 마련 등을 통해 인력 양성을 유도해야 한다.

항생제 사용관리 프로그램 팀에 참여하는 전담 약사는 항생제 사용량 관리 업무, 항생제 사용 지침 개발, 항생제 사용관리 위원회 참여, 회진 및 컨퍼런스 참여, 항생제 부작용 모니터링 및 보고, 최신 치료 경향 파악 및 정보 제공, 교육 및 학술 연구 수행, 질 향상 활동 수행 등의 역할을 할 수 있다(표 2)[31].

미국에서는 약사들이 리더 또는 공동 리더로서 적극적으로 참여함으로써 병원에서 항생제 사용관리 프로그램을 효과적으로 운영할 수 있다고 보고하였다[32]. Waters C.D.의 연구에서 감염 전문 약사가 항생제 사용관리 프로그램의 책임자가 되어 다른 의료진들과 팀 회진 등을 하며 활동한 결과 33개월 동안 2,457건의 처방 중재를 하였고, 처방 중재 수용률은 91.8%였다. 또한 이런 활동 덕분에 지역사회 폐렴으로 입원한 환자의

재원기간을 통계적으로 유의하게 감소시키고, 2년여 동안 355,000달러(58%)의 비용 절감 효과가 있었다[33]. Fukuda, T. Niwa 등은 일본에서 항생제 사용관리 프로그램 약사 활동을 통해 적정한 항생제 사용 도모, 비용 절감 효과, 재원 기간 감소 효과를 보인 연구를 발표하였다[34]. 태국의 Apisarnthanarak A.가 수행한 연구에서는 감염 전문약사를 교육 후 감염전문약사 자문 업무를 수행하여 자문을 실시한 군과 자문을 실시하지 않은 군을 비교하여, 실시 군에서 부적절한 항생제의 사용, 재원기간이 통계적으로 유의하게 감소한 결과를 보였다[35]. 중동지역에서 약사가 주도적으로 참여하는 항생제 사용관리 프로그램 효과를 보기 위한 메타분석 결과는 항생제 사용관리 프로그램을 시행한 그룹에서 유의하게 부적절한 항생제 처방이 감소하는 것으로 분석되었다(상대 위험도 0.36, 95% 신뢰구간 0.32 to 0.39)[36].

〈표 1〉 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 전담 약사의 역할 예시

ASP 업무	전담 약사의 역할
항생제 사용량 관리 업무	■ 항생제 사용량 모니터링 및 평가 ■ 항생제 사용량 분기별 평가 ■ 원내의 수술 예방적 항생제 사용의 적절성 분기별 평가 ■ 유관 위원회와 다른 직종과의 협동을 통해 항생제 사용관리 ■ 항생제 사용 기간 모니터링 및 불필요한 장기간 사용 처방 중재 ■ 정주 투여 항생제의 경구용 항생제로의 투여 경로 변경 중재 ■ 적정한 항생제 사용 증진 및 잘못된 항생제 사용 최소화
항생제 사용지침 개발	■ 감염병에 대한 원내 내성균 동정 현황을 고려하여 유관 진료과와 치료 지침 개발에 참여 ■ 처방 오류 발생 가능한 질환 및 약제에 대해 항생제 사용지침 개발 ■ 원내 항생제 처방 시스템의 관리 및 업데이트를 통해 각 질환에 맞는 항생제와 적절한 용량, 용법 추천 ■ 항생제 관련 최신 정보 제공 및 항생제 처방 시스템 관리 ■ 항생제 사용관리 프로그램(ASP) 결과에 책임 있는 동반 지도자로, ASP의 적용과 발전 및 추적, 보고 동향을 관리
항생제 사용관리위원회 참여	■ 항생제 사용관리위원회 구성(각 병원마다 명칭은 다를 수 있음) ■ 항생제 적정 사용을 위한 정책 수립 및 시행 ■ 항생제 사용에 대한 교육 및 항생제 처방 시스템 관리 등을 심의 ■ 항생제 및 백신의 적응증, 안정성, 유효성, 경제성 및 약물학적, 약동학적, 약력학적 특성을 이해한 적절한 사용 및 관리 ■ 항생제 내성 발생 현황 보고 ■ 항생제 관리팀의 활동 심의 및 공표 ■ 위원회 활동을 통해 병원의 경영진에게 항생제 관리팀 업무 보고

ASP 업무	전담 약사의 역할
회진 및 컨퍼런스 참여	■ 항생제 치료 관련하여 의료진과 협력 ■ 항생제 관리팀의 일원으로서 회진 및 컨퍼런스에 참석하여 환자의 상태, 치료계획 등을 파악하며 환자 치료에 필요한 최신 정보를 공유 ■ 의료진에게 약물에 대한 정보 제공, 약물치료에 대한 조정 및 중재, 필요시 약동학 자문, 집중 영양치료 자문 등의 추가적인 서비스 제공 ■ 항생제 관련 약물상호작용 모니터링 및 정보 제공
항생제 부작용 모니터링 및 보고	■ 과거력 혹은 재원 중 발생한 환자의 약물 부작용으로 의심되는 증상 등을 파악하고 정보를 수집·평가하여 약물 부작용의 인과관계를 확인 ■ 원내 부작용 보고 시스템에 따라 보고하고, 의료진에게 대응방법 및 대체약물을 추천하며 중재 ■ 항생제 관련 약물 이상반응 모니터링 및 정보 제공 ■ 항생제 관련 알레르기 반응 등 이력 관리
최신 치료 경향 파악 및 정보 제공	■ 감염 질환 및 치료와 관련된 국내외 지침을 숙지하고 신약 또는 국내 도입 신약, 보험급여 변경 등 발생을 파악 ■ 필요 시 의료진에게 최신의 정보 제공 ■ 원내 처방 가능한 항생제 목록 및 의약품집 관리
교육 및 학술 연구, 질 향상 활동 수행	■ 의료진, 약사, 약대학생 등을 대상으로 항생제 사용 관련 교육을 시행하고 정보를 제공 ■ 항생제 사용에 대한 연구를 수행하여 학술 논문을 발표 ■ 뉴스레터 발간 ■ 환자 및 보호자, 내원객 교육 ■ 관련 원내 위원회, 협의체 등의 업무개선 활동에 참여하여 효율적인 항생제 사용관리 프로그램 활동을 도모 ■ 환자와 보건의료전문가 대상 항생제 관련 주요 정보제공 및 조언 ■ 항생제 관련 지역 및 국가 차원의 공공캠페인 참여
지역약국	■ 지역사회에서 환자 접근성이 용이한 이점 등을 활용하여 항생제 교육, 복용력, 이상반응 등 관리 ■ 병의원에 방문해야 하는 감염병 증상 등을 인지하여 진료 추천 ■ 공중 보건 위생 교육

3. 중재의 실행(Action)

(1) 개념

최적의 항생제 처방을 지원하기 위한 다양한 중재 활동이 필요하다. 중재 활동으로는 항생제 투약의 필요성 여부, 적정한 항생제의 선택, 올바른 용법 및 적절한 투여기간 등에 대한 평가 및 피드백 등이 있다.

(2) 체크리스트

중재의 실행	1. 항생제 사용에 대한 감사와 피드백을 시행하고 있는가?
	2. 특정 항생제를 대상으로 처방 제한 및 승인 프로그램을 시행하고 있는가?
	3. 의료기관 내 항생제 관리 지침에 근거하여 추천하고 항생제 처방을 지원하는 "항생제 처방 서식" 또는 전산화된 "항생제 처방 지원 시스템"이 있는가?
	4. 의료기관 내 주요 감염질환 대상 혹은 그 외 부수적인 항생제 사용관리 중재 활동을 하고 있는가? - 주요 감염질환 : 요로감염, 지역사회획득 폐렴, 혈류감염, *Clostridioides difficile* 감염 등 - 부수적인 항생제 사용관리 중재 활동 : 항생제 병합치료 최소화, 항생제 하강(de-escalation) 치료, 항생제 최적 투약기간 권고, 주사 항생제의 경구전환, 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM) 활용, 미생물검사 결과의 신속한 보고 등

(3) 활용 예시

① 핵심 중재

- 국내 지침이나 해당 지역의 항생제 감수성 자료에 근거하여, 해당 의료기관에서 만든 항생제 치료 지침의 개발
- 해당 의료기관에서 특정 임상 증후군별 표준화된 항생제 처방 서식 활용
- 대한항균요법학회 홈페이지를 통해 Korean Society for Antimicrobial Therapy(KSAT) 항생제 처방 지원 프로그램 활용
- 주요 감염질환 환자에 대한 최적화된 항생제 처방 프로토콜 개발을 위한 부서 간 협력(예, 항생제 관리팀과 중환자실 협력)
- 항생제 관리팀의 개별 의료진과 환자 치료에 대한 대면 협의
- 관리를 요하는 항생제에 대한 처방제한과 승인 프로그램 활용
- 특별히 관리가 필요한 항생제의 경우 사전승인을 통해 항생제가 적정한 적응증에 올바르게 투약이 되는지 확인

② 추가 중재

- 항생제 투약 전 알러지 여부를 평가
- 항생제 초기 처방 48-72 시간 후 처방된 항생제의 적절성을 평가하는 과정 도입
- 항생제 치료 지침에 따라 주사 항생제를 경구제로 자발적으로 전환하는 지침 활용
- 환자의 체중, 신장 혹은 간 기능 등에 맞추어 용량을 권유하는 지침 활용
- 원인 미생물의 항생제 감수성에 맞추어 항생제 간소화 혹은 하강치료(de-escalation)를 권유하는 지침 활용
- 중복된 스펙트럼의 항생제 혹은 약물 상호작용에 근거한 자동 경보 체계 활용
- 일정 기간 처방된 항생제에 대한 자동 중지 프로그램 구현(예, 수술 예방적 항생제, 경험적 항생제)
- 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)의 활용
- 미생물 검사결과의 신속한 보고를 위한 신속 진단 시스템 구축과 선택적 항생제 감수성 보고 도입
- 프로칼시토닌 등의 바이오마커를 도입하여 항생제 투약기간 단축에 활용
- 항생제 투약 전 적절한 방법으로 배양 검체 수집과 실시간 운송 시스템 구현
- 특정 감염병 및 정해진 상황에서 항생제 사용을 개선하기 위한 중요한 증거 기반의 방안에 대한 사전 공유(예, 지역사회획득 폐렴, 요로 감염, 피부 및 연조직 감염, 복강 내 감염증, 패혈증, 혈류 감염(중심정맥관 감염), 수술 예방적 항생제, 수술 부위 감염, 메티실린 내성 황색 포도알균(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 감염증이 의심되는 상황, 새로운 *Clostridioides difficile* 감염증 환자에서 다른 목적으로 사용되던 항생제 치료에 대한 평가, 오염된 검체나 집락 상태에 대한 부적절한 항생제 사용)

(4) 근거기반기술

① 핵심 전략(core strategies)

항생제 관리의 핵심 전략은 크게 두 가지가 있다. 처방 항생제 제한과 사전 승인(formulary restriction and preauthorization; front-end program) 프로그램과 전향적 감사와 피드백(prospective audit with feedback; back-end program) 프로그램으로 나눌 수 있다[15].

처방 항생제 제한과 사전 승인 프로그램은 의료진이 환자에게 항생제를 처방하기 전에 특정 항생제에 대한 승인을 받아 처방하는 전략이다. 반면, 전향적 감사와 피드백 프로그램은 항생제가 처방된 후 일정 시간이 지나서 관리자가 항생제 처방의 적정성을 평가하는 전략이다.

처방 항생제 제한과 사전승인 프로그램의 장점은 불필요한 항생제 투약의 빈도를 감소시켜 항생제 사용량을 줄일 수 있으며, 초기부터 올바른 경험적 항생제가 투약될 가능성을 높일 수 있고, 짧은 시간 내에 항생제 처방 양상의 변화를 일으킬 수 있다. 단점은 항생제 관리팀이 항생제 사용의 전반을 직접 조절하면서 의료진의 자율성이 상실될 수 있다. 항생제 관리자의 숙련도에 따라 다양한 중재가 시행될 가능성이 있지만, 처방한

의사와 관리자 사이에 상호 대립 관계에서 기인하는 부정적인 상호작용이 일어날 수 있다. 또한, 관리자들의 업무량이 증가되고, 근무 외 시간에 발생되는 사전 승인 요청의 처리가 문제가 되며, 항생제 투약이 지연될 수 있다[7,23,37]. 이러한 단점을 극복하기 위해, 미생물 검사결과가 확인되고 경험적 항생제의 임상적인 반응 평가가 가능한 시점인 처방 후 3-5일에 항생제 사용제한을 하는 방법으로 운영되기도 한다[38].

전향적 감사와 피드백 프로그램의 장점은 처방하는 의료진의 자율성이 일부 보장되며 관리자와 처방 의료진이 서로 소통하며 긍정적인 관계 형성과 교류의 효과가 기대된다. 항생제 관리 시점과 대상 항생제 종류의 조절 등을 통해, 관리자의 업무량을 활용 가능한 자원 수준으로 조절할 수 있다. 배양 검사 결과를 기반으로 중재가 이루어질 수 있어 처방 의료진의 수용도를 높일 수 있고, 하강(de-escalation) 치료와 투약 기간에 대한 논의가 가능하다. 반면, 관리자가 의료진들과 얼마나 효과적으로 소통하는지에 따라 적정한 항생제 처방의 순응도가 달라질 수 있고, 관리자의 노동 집약적인 작업이 될 수 있다[7,23,37,39]. 최근 알려진 악수 사용관리(handshake stewardship) 프로그램은 회진 기반의 개별적인 접근을 통해 의료진에게 직접적이고 개별적인 피드백을 즉시 제공하는 접근 방식이다[19].

두 가지 항생제 관리 전략은 서로 상호 배타적인 프로그램으로 둘 중 하나를 반드시 선택해야 하는 것이 아니라, 병원의 특성과 고유 문화, 의료진들의 태도, 활용 가능한 자원, 그리고 핵심 전략 각각의 장점과 단점을 고려하여 대상 항생제나 환자 그룹에 따라 선별적으로 혼합하여 시행할 수 있다[40].

② 추가 전략(supplementary strategies)

a. 의사가 주도하는 중재

항생제 간소화(streamlining) 혹은 하강(de-escalation) 치료는 불필요한 항생제 병합 요법을 줄이고, 더 좁은 항균 범위의 항생제로 변경하는 전략이다[41]. 대부분 광범위 항생제 혹은 항생제 병합 치료의 사용은 중증 감염증 환자를 대상으로 시작되는 경험적 항생제에서 흔하기 때문에 항생제 간소화 및 하강 치료를 지원하기 위해, 원인균과 항생제 감수성 결과를 적극적으로 규명해야 한다[42,43]. 이를 위해서는 가능하다면 항생제 투약 전 적절한 방법으로 배양 검체 수집과 실시간 운송 시스템이 구현되어야 한다.

교육(education)은 항생제 관리 중재의 중요한 요소로, 항생제 처방 행위에 직접적인 영향을 준다[44]. 강의를 하거나 인쇄물이나 이메일을 회람하는 수동적인 활동보다는 항생제 처방에 관한 대면 논의를 통한 교육이 상대적으로 더 지속적인 효과를 보인다고 알려져 있다[45]. 교육의 대상은 의료진, 약사, 의사 보조인력(physician assistant), 간호사 등 다양한 의료 인력을 포함해야 한다. 특히, 의과대학생이나 간호 학생에 대한 교육의 필요성이 강조되고 있다[46].

의료기관 특성에 맞춘 질환별 임상 진료 지침이나 치료 방침(practical guidelines and clinical pathways)은 질환별 임상 진료 지침을 다면적으로 공유하여, 해당 의료기관의 진료 행위를 지침에 맞게 개선하고 적절한 초기 경험적 항생제 투약의 빈도를 향상시킬 수 있다[47-49]. 진료 지침이나 치료 방침을 처방 과정에

반영하기 위해서, 처방세트와 모범사례경보(best practice alert)에 대한 체크리스트 등을 활용할 수 있다[50]. 진료 지침이나 치료 방침을 만들 때는 항생제관리팀과 다양한 의료들이 적극적으로 소통하며 함께 작성해야 한다. 그리고 의료기관 내 자체 지침을 활용하기 어려운 경우 대한항균요법학회 홈페이지를 통해 KSAT 항생제 처방 지원 프로그램에 따라 임상질환 증후군별, 의심되는 감염 상황에 따른 경험적 항생제 추천을 의료기관에서 사용할 수 있다. 최근 이런 지침들을 활용한 특정 증후군기반(syndrome-based)의 항생제 관리가 전향적 감사와 피드백 프로그램을 통한 중재보다 항생제 사용량 감소 혹은 *C. difficile* 감염 감소에 더 효과적일 수 있다는 보고가 있다[51-53].

항생제의 병합치료는 각각의 항생제에 대한 상승 작용뿐 아니라 내성 발현을 줄이는 효과를 기대하거나 원인균과 항생제 감수성 확인 전 항균 범위 확대 효과가 있을 수 있어[54], 인공호흡기폐렴, 감염성 심내막염, 다제내성균 감염증에 대한 경험적 항생제 치료로 권유되기도 하지만[55-57], 그 이외에 원인균이 명확하게 규명된 경우에서는 일반적으로 단일 치료가 권유된다[58].

b. 약사가 주도하는 중재

다양한 감염 질환에 대한 항생제 용량과 투약 기간의 최적화(dosage and duration optimization for infectious syndromes)는 항생제 치료 효과를 극대화하고 부작용 발생을 최소화하는데 매우 중요하다[7,23,37]. 이를 위해 의료진들은 진료지침을 기반으로 항생제를 투약하며 치료 약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)을 적극적으로 활용해야 한다[59]. 또한, 항생제 처방 시 감염 부위, 항생제 감수성, 환자의 신장이나 간기능을 고려한 용량 최적화 소프트웨어의 활용이 유용할 수 있다. 최근 다양한 감염질환에서 항생제 투약 기간의 단축이 치료 결과에 긍정적인 영향을 미친다는 연구 결과들이 폐렴, 피부 및 연조직 감염, 요로감염, 복강 내 감염증, 그람음성균 균혈증을 대상으로 공유되고 있다[60-64]. 항생제 투약 기간을 최적화하기 우해 일정 기간 투약된 경우 전산화 항생제 처방 프로그램 등을 활용하여 처방을 중지하거나 경보 프로그램을 활용할 수 있다.

주사 항생제에서 경구 항생제로 전환(conversion from parenteral to oral therapy)은 병원의 특성이나 대상 환자에 적정한 항생제 사용에 대한 프로토콜을 수립하여, 일원화된 치료 방침(clinical pathway)을 적용하는 중재 방법의 일부로 적절한 시기에 주사 항생제를 경구 항생제로 전환할 수 있다[65]. 경구 항생제의 사용은 재원 기간과 비용 및 주사제로 인한 부작용을 줄일 수 있다[66,67]. 한편, 하루 한 번 투약할 수 있는 ertapenem이나 teicoplanin 등을 활용하여 외래 주사 치료를 장려하거나[68,69], MRSA 감염증 환자에서 vancomycin이나 teicoplanin의 주사제 사용 대신 linezolid 경구제로 전환하는 전략에 대한 고려가 필요하다[70].

c. 미생물 검사 중심의 중재

미생물 검사 결과의 신속한 보고(rapid diagnostic testing)는 항생제 관리팀과 미생물 검사실 사이의 협력적인 관계를 육성하는 것이 필요하다. 배양 검사 결과가 신속하게 보고될수록 조기에 적정한 항생제가 처방될 수

있다[71-74]. 호흡기 바이러스에 대한 신속 진단법이나 호흡기 바이러스 중합효소연쇄반응법은 부가적인 검사 처방을 피할 수 있고, 불필요한 항생제 사용을 줄이며, 항바이러스제 등의 적절한 치료제 선택을 돕는다[75,76]. 한편, 인공호흡기 관련 폐렴 환자의 호흡기 검체를 대상으로 다중 중합효소연쇄반응법을 활용하여 원인균 검사를 시행한 결과 항생제 처방이 개선될 수 있었다[77]. 그 밖에 GeneXpert MRSA/SA(Cepheid, Sunnyvale, CA) Verigene nucleic acid microarray assay 혹은 matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight(MALDI-TOF) mass spectrometry의 사용으로 인하여, 병원체에 대한 조기 동정을 가능하게 하기 때문에 항생제 관리에 활용하면 올바른 항생제의 조기 투약이 가능할 수 있다[71,78,79].

선택적 항생제 감수성 보고(selective antibiotic susceptibility reporting)는 원인균에 대한 항생제 감수성이 보고될 때는 적정한 항생제를 선택하는 것을 돕기 위해, 검사가 시행된 모든 항생제 감수성 결과를 한꺼번에 보고하는 것보다 특정 항생제 감수성을 선택적으로 보고하는 것이 항생제 관리를 도울 수 있다[80-82].

프로칼시토닌(procalcitonin) 등이 바이오마커(biomarker) 활용으로 패혈증 혹은 지역사회획득 폐렴 환자들에서 항생제 투약 기간을 단축할 수 있다[83-85]. 특히, 프로칼시토닌과 호흡기바이러스 진단 중합효소연쇄반응법 결과를 전산화된 의무기록의 경보를 기반으로 하는 전산화된 항생제 관리에 활용하여 항생제 사용량을 감소시킬 수 있다[86].

d. 항생제 관리 중재를 지원하는 시스템

항생제 처방 서식(antimicrobial order forms)은 항생제 처방을 위해 약품명, 용량, 용법, 투약기간, 감염 질환명을 기입하는 표준화된 서식이나, 특정 임상 증후군별 표준화된 항생제 처방 서식을 활용하여 적정한 항생제 처방 비율을 개선할 수 있다. 또한 투약 전 항생제 알러지 여부를 평가하는 지침을 활용할 수 있다[7,23].

전산화된 항생제 처방 시스템을 통한 컴퓨터 임상적 결정 지원 시스템(electronic medical records tools with clinical decision support system)은 연령과 신기능, 특정 감염 질환에 맞춘 용량의 투약을 돕고, 항생제 내성 양상에 적합한 항생제 처방을 도울 수 있다[87]. 의무기록을 전산화하여 의료진이 컴퓨터를 통해 항생제 처방을 입력하게 되면, 특정 항생제 처방의 적절성 평가를 더 효과적으로 할 수 있고, 관리에 소용되는 시간을 단축할 수 있다[88]. 최근에는 모바일 기기가 항생제 관리에 활용되어[78,79], 맞춤형 스마트폰 임상결정지원 소프트웨어가 개발되고 인트라넷 기반의 지침으로 접근성을 높였다[89-91].

4. 추적 조사(Tracking)

(1) 개념

추적조사는 항생제 사용 현황을 파악하고, 항생제 사용관리 프로그램을 평가하기 위해 수행하는 일련의 조사 활동이다. 추적조사를 통하여 항생제 처방 관련하여 개선이 필요한 부분을 도출하고, 항생제 처방 중재 활동의 효과를 평가한다.

(2) 체크리스트

추적 조사	1. 의료기관 내 항생제 사용량을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	2. 의료 관련 감염병에 포함된 다제내성균 6종(MRSA, VISA/VRSA, VRE, MRAB, MRPA, CRE) 발생 현황을 정기적(분기별 1회 이상)으로 추적 관찰하고 있는가?
	3. *clostridioides difficile* 감염증 발생 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	4. 다빈도로 검출되는 세균들에 대한 항생제 감수성 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	5. 항생제 이상반응 발생 현황을 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	6. 항생제 사용에 대한 감사와 피드백에 따른 권고사항 수용 정도를 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	7. 특정 항생제를 대상으로 처방 제한 및 승인 프로그램에 포함된 항생제의 제한과 승인 정도를 정기적으로 추적 관찰하고 있는가?
	8. 의료기관 내에서 시행하고 있는 주요 감염질환을 대상으로 수행한 항생제 중재활동 혹은 그 외 부수적인 항생제 중재활동에 대해 정기적으로 추적 관찰하고 있는가? - 주요 감염질환 : 요로감염, 지역사회획득폐렴, 혈류감염, *C. difficile* 감염 등 - 부수적인 항생제 사용관리 중재활동 : 항생제 병합치료 최소화, 항생제 하강(de-escalation) 치료, 항생제 최적 투약기간 권고, 주사 항생제의 경구전환, 특정 항생제에 대한 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitorin, TDM) 활용, 미생물검사 결과의 신속한 보고 등

(3) 활용예시

① 항생제 사용량 측정

계열별 항생제 사용량 측정, 의료기관 내에서 시간에 따른 항새제 사용량 변화를 측정(internal benchmarking), 다른 의료기관과의 항생제 사용량 비교 분석(external benchmarking), 항생제 사용량 지표(예시, Standardized Antimicrobial Administration Ratio(SAAR))를 이용한 항생제 사용 패턴 파악 등이 있다.

② 항생제 사용관리 프로그램의 결과 측정

항생제 내성률, *C. difficile* 감염 발생률, 항생제 사용관리 프로그램에 따른 비용 감소 정도, 항생제 이상반응, 감염질환 환자 예후 등이 있다.

③ 항생제 처방 중재 활동 과정 평가

전향적 감사 및 피드백 활동의 수용 정도 측정, 항생제 제한과 사전승인 활동에 포함된 항생제의 제한/승인 정도 측정, 기관 내 항생제 치료지침 순응도 측정, 주사용 항생제에서 경구용 항생제로의 전환 정도 측정, 불필요한 항생제 병용 투여 여부 측정, 항생제 투여 기간 측정 등이 있다.

(4) 근거기반기술

① 항생제 사용량 측정

국외 사례를 검토해 보았을 때 의료기관 항생제 사용량 감시는 '국가 전체 의료기관 항생제 사용량 평가'를 하는 것을 기본적으로 하고 있었으며, 이를 위해 의료보험 청구자료, 병원 전산자료, 약제 유통자료 등 다양한 자료를 이용하는 것으로 확인되었다[92-95]. 미국을 비롯한 일부 선진국에서는 '국가 전체 의료기관 항생제 사용량 평가'와 함께 개별 의료기관에서 항생제 사용량 정도를 평가하고 개선 목표를 효율적으로 설정하기 위하여 외부 병원과의 비교, 병원 내부에서 시간에 따른 항생제 사용량 변화를 측정하여 환류하는 '벤치마킹' 시스템을 국가 차원에서 운영하고 있는 것으로 확인되었다[93]. 국내에서는 2019년-2021년 질병관리청 학술연구용역 과제로 수행한 "국가차원의 항생제 스튜어드십 프로그램 개발 및 운영평가"라는 연구를 통하여 개별 기관이 기관 내의 항생제 사용량을 측정하고, 타 기관의 항생제 사용량과 비교-분석할 수 있는 벤치마킹 체계인 KONAS(Korea National Antimicrobial Use Analysis System)가 구축되어 있기 때문에 국내 의료기관에서는 해당 시스템을 적극 활용할 필요가 있다[96]. 개별 병원이 KONAS 참여 신청을 하고 이를 위한 자료 제공에 동의할 경우 건강보험심사평가원에는 해당 기관의 항생제 관련 보험 청구자료를 이용하여 계열별 항생제 사용량을 일당 치료 일수(days odtherapy, DOTs)와 일일 복용량(daily defined dose, DDDs)의 형태로 제공하고 있다. 이와 동시에 비슷한 특성을 가진 기관의 평균 항생제 사용량과 예상 항생제 사용과 실제 해당기관의 항생제 사용을 비교하는 지표인 SAAR를 제공함으로써 해당 기관 내 항생제 사용량 정도를 효율적으로 파악할 수 있다[96,97].

2021년에 질병관리청의 정책연구용역사업으로 수행한 '국내 의료기관에 적용 가능한 항생제 사용량 감시체계 로드맵 개발'에 따르면 '항생제 사용량 벤치마킹을 위한 감시체계'에 포함시킬 의료기관은 우선 상급종합병원, 종합병원부터 시작하여 5-10년 후 중소병원(병원, 요양병원)과 의원까지 확대하는 방안이 바람직할 것으로 도출되었다[98]. 적합한 자료원은 건강보험 청구자료와 병원 처방자료인 것으로 조사되었는데 현재 KONAS의 자료원으로 사용 중인 건강보험 청구자료의 경우 국내의 거의 모든 의료기관을 아우를 수 있으며 현 시점에서

이를 이용한 감시체계 운영이 가능하다는 장점이 있다. 그러나 자료가 실제 항생제 처방자료와 다소 차이가 있으며 무엇보다 처방 시점부터 자료 생성 시점까지 오랜 시간(약 1년-1.5년)이 소요된다는 문제가 있다[96,98]. 병원 전산 자료가 실제 항생제 처방량을 가장 잘 반영한다고 알려져 있지만 국내에서는 아직 병원 간 전산 체계가 통일되어 있지 않고, 대부분의 병원에서 병원 내 항생제 사용량을 측정하기 위한 시스템이 구축되어 있지 않다. 또한 사용량 분석을 위한 인력이 부재한 상태이기 때문에 당장은 이를 이용하기 어려울 것으로 보인다. 장기적인 관점에서는 미국 CDC처럼 질병관리청 주도로 병원 처방자료를 이용하여 항생제 사용량을 분석하고 감시할 수 있는 체계를 구축하는 것이 바람직할 것이다[93,98].

② 항생제 사용관리 프로그램의 결과 측정

항생제 사용관리 프로그램을 통해 항생제 내성률과 *C. difficile* 감염 발생률을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라, 의료비와 항생제 이상반응 빈도도 줄이며, 감염병 환자 예후를 개선시킬 수 있다[15]. 미국 CDC에서 2019년에 발간한 'The core elements of hospital antibiotic stewardship programs: 2019'에 따르면 항생제 내성률, *C. difficile* 감염 발생률, 그리고 항생제 사용관리 프로그램의 의료비용에 대한 효과를 측정 가능한 항생제 사용관리 프로그램의 결과 지표로 제시하고 있다[99].

국내 연구를 포함한 다수의 연구에서 항생제 사용량의 증가는 항생제 내성균의 집락 또는 감염의 중요한 위험 인자로 보고하고 있다[100-102]. 그리고 최근 발표된 여러 연구에 따르면 항생제 사용관리 프로그램은 항생제의 사용량과 선택 압력(selection pressure)을 감소시키는 효과가 있으며, 특히 항생제 처방에 대한 전향적 감사와 피드백을 시행하거나 감염관리 활동을 함께 시행하는 경우 개별 의료기관에서 유의한 항생제 내성률 감소를 유도할 수 있음을 보여주었다[103,104]. 국내 800 병상 규모의 대학병원에서 수행한 연구에 의하면 감염 전문가가 주도하는 carbapenem, glycopeptide 계열을 포함한 광범위 항생제의 처방 제한 프로그램과 항혐기균 항생제의 중복 처방 모니터링을 시행한 결과, 중환자실에서 *S. aureus*의 ciprofloxacin, oxacillin 내성률과 *P. aeruginosa*의 carbapenem 내성률이 감소하는 경향이 있었음을 입증한 바 있다[105]. 현재 국내에는 항생제 내성균 감시를 위하여 Korea Global Antimicrobial Resistance Surveillance System(Kor-GLASS), Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System(KARMS) 등의 국가 차원에서의 항생제 내성률 감시체계가 존재하지만 아직 이를 통해 개별 기관의 항생제 내성 현황을 파악하기는 어려운 현실이다. 법정 감염병으로 지정되어있는 MRSA, VISA/VRSA, MRAB, MRPA, VRE, CRE의 경우 질병관리청에 의무적으로 신고해야 하기 때문에 개별 기관에서 정기적으로 자료를 수집하고 있으므로 이를 이용하여 기관 내 항생제 사용관리 프로그램의 결과 평가에 활용하는 것을 고려할 수 있겠다.

항생제 노출력은 대부분 *C. difficile* 감염의 위험 인자로 작용하며, 특히 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone, clindamycin이 *C. difficile* 감염 발생과 밀접하게 연관되어 있다[106,107]. 항생제 사용관리 프로그램을 통해 이러한 고위험 항생제에 대한 노출을 제한하는 것이 *C. difficile* 감염을 예방하는 효과적인 방법이며, 여러 연구에서 *C. difficile* 감염 유발 고위험 약제인 clindamycin 및 광범위 항생제, 특히

cephalosporin과 fluoroquinolone 사용에서 항생제 사용관리 프로그램을 적용함으로써 *C. difficile* 감염을 감소시켰음을 보여주었다[108-110]. *C. difficile* 감염에 대한 진단적 도구는 다양하지만 진단을 위한 단일 테스트는 권장하지 않으며 국내 대형 병원들에서도 *C. difficile* 감염 진단을 위한 검사 기법이 병원별로 다소 상이하다[110]. 미국에서는 비단 항생제 사용관리 프로그램의 효과 측정 목적뿐 아니라 원내 *C. difficile* 감염 유행 감시를 위해 병원획득 *C. difficile* 감염 현황 감시를 권고하고 있으며, CDC의 National Healthcare Safety Network(NHSN)에 따르면 입원 후 4일째 혹은 그 이후 발생한 *C. difficile* 감염을 '병원획득 *C. difficile* 감염'으로 정의하고 있다[111,112]. 국내에서도 체계적인 *C. difficile* 감염 감시를 위한 시스템 구축이 필요하다.

미국 CDC에서는 비용 절감이 항생제 사용관리 프로그램 성공의 중요한 결과 척도로 설정하는 것은 적절하지 않지만 비용을 절감해서 항생제 사용관리 프로그램의 필요한 자원으로 활용한다면 도움이 될 수 있다고 제시하고 있다[99]. 항생제 사용관리 프로그램의 의료 비용 절감 효과는 주로 항생제 사용량 감소에 기인한다. 전향적 감사와 피드백 활동이나 항생제 제한과 사전승인 활동 수행 시에 중재 대상 항생제의 사용량 감소가 두드러지게 나타났고 이는 비용 절감으로 이어졌다[113-115]. Fluoroquinolone 주사제를 투여받는 입원 환자 중 특정 조건에 부합하는 환자에서 경구제로 전환을 권고하는 프로그램을 진행한 국내 연구에서는, 권고를 받아들인 환자군의 fluoroquinolone 약제 비용이 그렇지 않은 환자군에 비해 약 35% 낮았다는 것을 보고한 바 있다[116]. 약제 비용 감소 외에도 의료비용을 절감시킬 수 있는 요인들이 다수 존재하지만 현실적으로 이러한 요인을 쉽게 측정할 수 있는 방안은 아직 존재하지 않기 때문에 현 시점에서 해당 지표를 원활하게 현장에 적용하기는 어려울 것으로 보인다.

③ 항생제 처방 중재 활동 과정 평가

항생제 처방 관련 질 향상을 위한 항생제 처방 중재 활동 과정 평가는 병원에서 수행하는 특정한 중재에 초점을 맞출 수 있다[15,99]. 전향적 감사 및 피드백의 유형과 수용 여부를 추적하여 더 많은 교육과 추가적인 중재가 유용할 수 있는 영역을 찾아낼 수 있다. 사전 승인과 제한 정도를 평가하고 이로 인해 치료가 지연되지 않는지 모니터링할 수도 있다. 그 외에도 기관별 치료지침 순응도, 항생제 타임아웃 수행 여부, 주사용 항생제에서 경구용 항생제로 전환, 불필요한 항생제 병용 투여 여부를 추적 조사할 수 있으며 항생제 투여 기간이 적절한지 검토할 수도 있다.

5. 보고(Reporting)

(1) 개념

병원의 경영진에게 정기적으로 항생제 사용, 항생제 내성, 항생제 처방 중재 활동 내용 등을 보고하고, 항생제 처방과 관련 있는 모든 의료진에게 공유하여 적정한 항생제 처방을 도모한다.

(2) 체크리스트

보고	1. 항생제 사용에 대한 정보(항생제 사용량, 항생제 사용관리 프로그램에 따른 항생제 사용량 및 패턴 변화)를 경영진과 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유하고 있는가?
	2. 항생제 내성 정보를 보고 및 공유하고 있는가?
	3. 개인별 혹은 그룹별 처방된 항생제가 의료기관 내의 감염질환 치료 지침에 부합되는지 보고 및 공유하고 있는가?
	4. 항생제 처방 제한과 승인 프로그램 대상 항생제에 대한 내용을 처방 의료진과 공유하고 있는가?
	5. 항생제 사용에 대한 감사와 피드백 프로그램의 권고에 대한 순응도를 처방 의료진과 공유하고 있는가?

(3) 활용예시

① 항생제 사용 현황 보고 및 직원 공유: 병원 전체 혹은 그룹(예시: 응급실, 중환자실, 항생제 다빈도 사용분과, 패혈증 등과 같은 특정 질환 등) 및 개인별 항생제 사용량을 보고한다. 항생제 사용관리 프로그램에 따른 항생제 사용량과 패턴을 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유한다.

② 항생제 내성 보고 및 직원 공유: 특정 세균의 항생제 내성 정보를 보고하며, 병원 전체 혹은 그룹(예시: 중환자실, 항생제 다빈도 사용분과 항생제 내성균)의 항생제 내성 정보를 관련 직원과 공유한다. 항생제 사용관리 프로그램에 따른 특정 세균의 항생제 내성률과 패턴을 항생제 사용관리위원회에 보고하고 관련 직원과 공유한다.

③ 의료기관 내의 항생제 치료지침 순응도 보고 및 직원 공유: 그룹(예시: 응급실, 중환자실, 항생제 다빈도 사용분과, 패혈증 등과 같은 특정 질환 등) 및 개인별 항생제가 항생제 치료지침과 부합되는지 등을 공유한다.

④ 항생제 처방 중재 활동 내용 보고 및 직원 공유: 항생제 제한과 승인 프로그램 혹은 전향적 감사 및 피드백을 통해 활동 중인 항생제 목록을 전체 의료진과 공유하고 활동 내용을 항생제 처방 의료진과 공유, 권고에 대한 순응도를 처방 의료진과 공유한다.

(4) 근거기반기술

① 항생제 사용현황 보고 및 직원 공유

항생제 사용에 대한 정보(항생제 사용량, 항생제 사용관리 프로그램에 따른 항생제 사용량 및 패턴 변화)를 보고하고 공유함으로써, 병원 전체 및 관련 직원에게 동기를 부여하고 행동을 변화시켜 항생제 처방을 향상시키는 것이 목적이다. 이 활동은 개인 및 그룹의 자율성을 최대한 존중하고 어떠한 제한도 하지 않기 때문에 손쉽고 간단하게 항생제 처방을 향상시킬 수 있는 방법 중 하나이다[6,15]. 병원 내에서 항생제 사용량을 보고하고 공유하는 것이 의료기관의 항생제 사용을 개선시킬 수 있는지 확인한 연구는 아직까지 드물다. 하지만, 일차 의료기관에서 개인별 항생제 사용량에 대한 정보를 서로 공유하는 것은 벤치마킹 할 수 있는 기회를 제공하고 항생제 사용을 개선시킬 수 있다는 것이 확인된 바 있어 병원에서도 같은 효과를 기대해 볼 수 있다[117,118].

병원에 따라 자원이나 재원의 부족으로 항생제 사용과 관련된 데이터 수집이나 자료 분석이 어려워 적정한 항생제 사용 현황 보고 활동 진행이 불가능 할 수 있다. 이러한 경우 전국의료기관 항생제 사용량 분석 및 환류시스템(KONAS)을 이용한다면 병원 전체 및 특정 장소(예시: 중환자실)의 항생제 사용량에 대한 자료 정도를 손쉽게 얻어 보고할 수 있을 것이다. 항생제 사용 데이터 수집 및 분석이 충분히 가능한 병원인 경우 좀 더 높은 수준의 보고 활동을 진행할 수 있다. 이러한 병원들에서는 항생제를 처방한 의사가 이전 항생제 처방들에 대해 기억해 낼 수 있도록 단기간 수집된 항생제 사용 현황 정보들을 최대한 자주 공유하는 것이 좋다. 만약, 단기간 보고가 어려운 경우는 연 1-2회 보고를 고려해 볼 수 있다. 다음으로 항생제 사용 현황을 개인별로 보고해 주는 것이 효과적일 수 있다. 하지만, 개인별 항생제 사용 현황 보고가 징벌적 개념으로 오인되어 처방 의사의 반감을 유발하거나, 담당 의사의 변경이나 순환 근무 등으로 개인별 보고가 불가능할 경우 그룹별 보고를 진행할 수 있다. 끝으로, 항생제 사용 현황 보고는 맞춤형 자료를 제공해야 한다. 예를 들어, 외과계 의사들에게는 전체 항생제 사용에 대한 자료를 제공하기 보다는 수술 예방적 항생제 사용에 대해 보고해 주는 것이 외과계의 항생제 사용 개선에 더욱 효과적일 수 있다[119].

② 항생제 내성 보고 및 직원 공유

세균의 항생제 내성 정보는 항생제 선택에 중요한 영향을 미치기 때문에 의료기관 내 항생제 내성 정보가 주기적으로 (분기 또는 연 2회 등) 반드시 제공되어야 한다[7,120]. 항생제 관리팀은 미생물 검사실 담당자와 협업하여 분석 가능한 균주들의 항생제 감수성 양상 및 항생제 사용관리 프로그램에 따른 세균의 항생제 내성 변화를 보고할 수 있다. 한 의료기관 내에서도 병상의 위치(예시: 중환자실), 환자의 나이(예시: 소아), 감염 종류(예시: 혈류감염), 감염 발생 유형(예시: 지역사회감염) 등에 따라 항생제 감수성 양상이 매우 다를 수 있다. 이와 같이 그룹화하여 항생제 감수성 결과를 보고하는 것은 기관의 항생제 치료 가이드를 만드는 데 중요한 정보를 제공할 수 있다.

기관 내 미생물 검사실이 없거나 항생제 내성 정보를 보고할 수 있는 인력이 제한적인 경우에는 KARMS 혹은 Kor-GLASS와 같은 기존의 시스템을 활용하여 지역의 항생제 감수성 양상을 기관 내 보고하는 방법을 고려해 볼 수 있다(표 2)[120,121].

③ 항생제 처방 중재 활동 내용 보고

항생제 제한과 승인 활동 중 요청한 항생제의 내용, 전향적 감사 및 피드백 활동 중 권고에 대한 순응도, 의료기관 내 항생제 치료지침 순응도 등을 검토하고 이 과정에서 발견되는 문제점들을 처방의와 공유하는 것은 항생제 처방 향상에 도움이 될 수 있다.

국가 항생제 내성 관리대책 2기에서 그동안 관리가 부족했던 중소 및 요양병원에 집중하여 항생제 적정 사용을 강조하였던 만큼 이들 기관에서 항생제 사용을 향상시키기 위해 해당 병원들이 활용할 수 있는 보고 시스템 정비가 필요하다. DASON 모델(Duke Antimicrobial Stewardship Outreach Network)과 같은 대형 병원-중소병원 네트워크 구축 시범사업을 운영하여 중소병원의 항생제 관리를 지원하려는 계획에서 보고 시스템 지원에 대한 부분도 고려하는 것이 필요하다[122,123].

국내 의료기관에서 시행된 항생제 보고의 효과에 대한 자료가 거의 없어 향후 이에 대한 근거 마련 연구가 필요하다.

〈표 2〉 Kor-GLASS와 KARMS 비교

감시체계	Kor-GLASS	KARMS
대상기관	종합병원/요양병원	중소병원/요양병원/의원
대상균종	*S. aureus* *E. faecalis* *E. faecium* *S. pneumonia* *E. coli* *K. pneumoniae* *P. aeruginosa* *Acinetobacter* spp. *Salmonella* spp. *Shigella* spp. *N. gonorrhoeae* *C. difficile* *Candida* spp.	*S. aureus* *E. faecalis* *E. faecium* *S. pneumonia* *E. coli* *K. pneumoniae* *E. cloacae* *P. aeruginosa* *A. baumannii* Non-typhoidal *Salmonella* *Salmonella Typhi* *Shigella* spp. *Campyolobacter jejuni* VRSA CRE
대상검체	혈액 뇨	혈액 뇨

감시체계	Kor-GLASS	KARMS
	대변 비뇨생식 검체 뇌척수액	비뇨생식 검체 등 모든 검체
감수성 시험기관	균종별 특성분석센터	각 수집기관
시험법	디스크 확산법 한천희석법 미량액체배지희석법	미생물 자동화 장비 디스크확산법 미량액체배지희석법 등
내성률 산출 방법	비반복 균주의 직접 분석을 통한 내성률 산출	미생물 자동화 장비의 MIC 자료를 활용하여 내성률 산출 (3개월 이내 중복 값 제거)
균주 수집	비반복 전수 수집	균주 미수집

6. 교육(Education)

(1) 개념

항생제의 올바른 처방과 항생제 내성균에 대한 의료진 교육, 사용하고 있는 항생제에 대한 환자 교육을 포함하는 모든 활동으로, 항생제 사용을 개선하기 위한 포괄적인 노력의 핵심 요소이다.

(2) 체크리스트

교육	1. 의료진의 적정한 항생제 처방을 위해 임상 진료 지침이나 항생제 처방 지침에 대한 교육을 주기적으로 제공하고 있는가? 2. 경영진과 병원 종사자에게 항생제 사용관리 교육을 주기적으로 제공하고 있는가? 3. 의료진 및 임상 검체와 관련된 병원 직원들에게 임상 검체의 확보(혈액배양 등) 및 운반, 관리, 해석에 대한 교육을 주기적으로 제공하고 있는가? 4. 적정한 항생제 사용을 위한 환자 보호자의 참여(speak up)를 위해 환자와 보호자 대상 항생제 사용관리 프로그램의 홍보와 교육을 제공하고 있는가?

(3) 활용예시

① 방법: 자료를 통한 교육(예시, 국내 지침을 포함한 항생제 사용 지침, 강의, 포스터, 전단 및 뉴스레터, 이메일을 통한 경보 등), 대면 교육이나 회진(악수 사용관리, handshake stewardship), 사례 중심의 교육
② 대상: 학생을 포함하는 의료진, 환자와 보호자

(4) 근거기반기술

교육은 중재와 결과의 평가가 함께 이루어질 때 가장 효과적이다. 사례 중심의 교육이 특히 효과가 강력하며, 전향적 감사와 피드백, 그리고 사전승인 전략도 항생제 사용에 대한 교육을 제공하기 위한 좋은 방법이다. 강의, 지침 관련 인쇄물 배포, 이메일을 통한 경보(alert) 제공 등은 수동적인 교육 활동에 해당하며, 이러한 교육은 항생제 사용관리 프로그램의 중재와 결과 측정과 결합될 때 가장 효과적이다[44,124,125]. 교육은 병원에서 항생제 사용을 개선시키기 위해 필수적인 구성요소이나 교육 하나만으로는 효과적이지 않다[7]. 한 메타 분석 결과를 보면, 캠페인 등을 통해 교육 책자를 배포하거나 강의를 하는 형태의 수동적 교육은 일부 효과를 보일 수 있으나[126], 중재 기간 중에 나타나는 일시적인 효과일 뿐 1년 이상 그 효과가 지속되지 못하기도 하였다[127].

자료를 통한 교육(지침, 강의, 포스터, 전단 및 뉴스레터, 이메일을 통한 경보 등)은 의료진에게 임상 진료지침이나 항생제 처방의 가이드라인을 제공하거나 간호사에게 배양 기술에 대한 교육을 제공, 환자에게 본인이 투여받고 있는 항생제 부작용의 징후 및 증상에 대한 교육을 포함한다. 강의나 미팅, 이메일과 전화를 통한 전문가 조언 상담을 포함하는 교육적 중재를 시행한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 연구에 따르면, 교육 중재를 받은 군에서 연간 항생제 처방률이 큰 폭으로 감소하였고, 이 효과가 4개월까지는 지속되는 것을 확인하였다[128]. 또한 캐나다 퀘벡주에 의사, 치과의사를 위한 사용자 친화적인 지침이 배포되었을 때 캐나다 다른 지역에 비해 항생제 처방량이 줄어드는 것을 확인한 연구도 있었다[129]. 그리고 미팅이나 세미나, 캠페인을 통한 교육에 참여한 소아과 의사와 그렇지 않은 의사를 비교했을 때 참여한 의사가 항생제 총 처방량이 줄어드는 것을 보여주는 연구도 있었다[130].

중재 방법의 교육으로 대면 교육이나 회진(악수 사용관리, handshake stewardship)을 들 수 있다. 대면 교육이나 회진은 의사와 약사로 구성된 항생제 관리팀이 처방된 모든 항생제를 검토하며, 회진을 통해 직접적이고 개별적인 피드백을 제공하면서 교육하는 방법을 말한다. 한 개인에게 악수 사용관리를 통한 피드백을 제공할 때 특히 효과적이다.

사례 중심의 교육은 비식별화된 사례를 의료진과 함께 검토하며 토의하는 교육방법으로 항생제 요법의 변경 과정을 쉽게 인지할 수 있게 한다. 검토하는 사례는 환자의 징후, 증상과 검사 결과, 치료 과정, 임상적 결과 등을 포함하며, 사례 발표는 정기적으로 기관 내 다른 부서와 함께 회의와 토론을 반복하는 방법으로 하는 것이 좋다.

교육의 대상은 의료진, 약사, 의사 보조인력(physician assistant), 임상 간호사, 간호 학생이나 수련의 등 다양한 의료인력을 포함해야 한다. 특히, 의과대학 학생에 대한 교육의 필요성이 강조되고 있다[46].

환자 교육 또한 항생제 사용관리 프로그램에 있어서 중요한 역할을 할 수 있는데, 환자는 본인이 어떠한 이유에서 어떤 항생제를 사용하고 있는지 아는 것이 중요하고 제공자와 공유해야 하는 항생제 부작용의 징후 및 증상에 대해서도 교육을 받아야 한다. 이는 의료질 향상 부서의 "환자의 참여(sprak-up)" 운동에 해당하며 입원 및 외래환자와 모든 규모의 의료 기관에서 강조될 수 있으며 의료질 향상 담당자와 함께 활동하면 좋다. 또한, 퇴원 후 항생제 복용이 중단된 이후라도 일어날 수 있는 부작용에 대해서 알고 있어야 한다. 환자 교육의 노력에는 간호사들의 역할이 중요하다. 그리고, 적정한 항생제 사용을 위한 환자들의 교육자료를 개발 시 환자 참여로 만들어진 교육자료가 더욱 효과적이므로 환자 참여를 유도해야 한다.

국내 의료기관에서 시행된 항생제 사용에 있어 교육의 효과에 대한 자료가 거의 없어 향후 이에 대한 근거 마련 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Fridkin S; Baggs J; Fagan R; Magill S; Pollack LA; Malpiedi P; Slayton R; Khader K; Rubin MA; Jones M; Samore MH; Dumyati G; Dodds-Ashley E; Meek J; Yousey-Hindes K; Jernigan J; Shehab N; Herrera R; McDonald CL; Schneider A; Srinivasan A. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:194-200.
2. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Available at: https://amr-review.org/. Accessed 27 Aug 2021.
3. World Antimicrobial Awareness Week: Campaign Guidance 2021 20 September 2021.
4. Park SY; Moon SM; Kim B; Lee MJ; Park JY; Hwang S; Yu SN; Lee YM; Lee HJ; Hong KW; Park KH; Kwak YG; Moon C; Jeon MH; Park SH; Kim YK; Song KH; Kim ES; Kim TH; Kim HB. Appropriateness of antibiotic prescriptions during hospitalization and ambulatory care: a multicentre prevalence survey in Korea. J Glob Antimicrob Resist 2022;29:253-8.
5. 최상미 주. 항생제 내성 인식 주간 In:Editor ed.^eds,| Book Title|. Edition|. Place Published|: Publisher|; Year|; Pages|.
6. Hwang S; Kwon KT. Core Elements for Successful Implementation of Antimicrobial Stewardship Programs. Infect Chemother 2021;53:421-35.
7. Barlam TF; Cosgrove SE; Abbo LM; MacDougall C; Schuetz AN; Septimus EJ; Srinivasan A; Dellit TH; Falck-Ytter YT; Fishman NO; Hamilton CW; Jenkins TC; Lipsett PA; Malani PN; May LS; Moran GJ; Neuhauser MM; Newland JG; Ohl CA; Samore MH; Seo SK; Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016;62:e51-77.
8. Kwon KT. Implementation of antimicrobial stewardship programs. J Korean Med Assoc 2022;65:498-504.
9. Global action plan on antimicrobial resistance. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763. Accessed 9 Sep 2022.
10. Ryu S. The new Korean action plan for containment of antimicrobial resistance. J Glob Antimicrob Resist 2017;8:70-3.
11. Welfare MoHa. National Action Plan on Antimicrobial Resisatnce [2021-2025]. Available at: https://policy.nl.go.kr/search/searchDetail. do?rec_key=SH2_PLC20210279323.

12. Baur D; Gladstone BP; Burkert F; Carrara E; Foschi F; Döbele S; Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017;17:990-1001.
13. Karanika S; Paudel S; Grigoras C; Kalbasi A; Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:4840-52.
14. Cunha CB. The Pharmacoeconomic Aspects of Antibiotic Stewardship Programs. Med Clin North Am 2018;102:937-46.
15. Yoon YK; Kwon KT; Jeong SJ; Moon C; Kim B; Kiem S; Kim HS; Heo E; Kim SW. Guidelines on Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Korea. Infect Chemother 2021;53:617- 59.
16. Ostrowsky B; Banerjee R; Bonomo RA; Cosgrove SE; Davidson L; Doron S; Gilbert DN; Jezek A; Lynch JB, 3rd; Septimus EJ; Siddiqui J; Iovine NM. Infectious Diseases Physicians: Leading the Way in Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis 2018;66:995-1003.
17. Pollack LA; Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 2014;59 Suppl 3:S97-100.
18. Nhan D; Lentz EJM; Steinberg M; Bell CM; Morris AM. Structure of Antimicrobial Stewardship Programs in Leading US Hospitals: Findings of a Nationwide Survey. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz104.
19. Hurst AL; Child J; Pearce K; Palmer C; Todd JK; Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. Pediatr Infect Dis J 2016;35:1104-10.
20. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care. Sydney: ACSQHC; 2022. Available at: https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resourcelibrary/antimicrobial-stewardship-australian-health-care14 August 2022.
21. Pan-Canandian Public Health Network's Communicable and Infectious Diseases Steering Committee Task Group on Antimicrobial Use Stewardship. Antimicrobial Stewardship. Available at: https://www.phn-rsp.ca/en/reports-publications/antimicrobial- stewardship.html15 August 2022.
22. Langford BJ; Wu JH; Brown KA; Wang X; Leung V; Tan C; Garber G; Daneman N. Assessing the impact of antibiotic stewardship program elements on antibiotic use across

acute-care hospitals: an observational study. Infect Control Hosp Epidemiol 2018;39:941-6.
23. Dellit TH; Owens RC; McGowan JE, Jr.; Gerding DN; Weinstein RA; Burke JP; Huskins WC; Paterson DL; Fishman NO; Carpenter CF; Brennan PJ; Billeter M; Hooton TM. Infectious Diseases Society of America 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.
24. Le Coz P; Carlet J; Roblot F; Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. Med Mal Infect 2016;46:200-6.
25. Doernberg SB; Abbo LM; Burdette SD; Fishman NO; Goodman EL; Kravitz GR; Leggett JE; Moehring RW; Newland JG; Robinson PA; Spivak ES; Tamma PD; Chambers HF. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. Clin Infect Dis 2018;67:1168-74.
26. de With K; Allerberger F; Amann S; Apfalter P; Brodt HR; Eckmanns T; Fellhauer M; Geiss HK; Janata O; Krause R; Lemmen S; Meyer E; Mittermayer H; Porsche U; Presterl E; Reuter S; Sinha B; Strauß R; Wechsler-Fördös A; Wenisch C; Kern WV. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. Infection 2016;44:395-439.
27. Ten Oever J; Harmsen M; Schouten J; Ouwens M; van der Linden PD; Verduin CM; Kullberg BJ; Prins JM; Hulscher M. Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. Clin Microbiol Infect 2018;24:1273-9.
28. Maeda M; Muraki Y; Kosaka T; Yamada T; Aoki Y; Kaku M; Seki M; Tanabe Y; Fujita N; Niki Y; Morita K; Yanagihara K; Yoshida K; Kawaguchi T. Essential human resources for antimicrobial stewardship teams in Japan: Estimates from a nationwide survey conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2019;25:653-6.
29. Maeda M; Muraki Y; Kosaka T; Yamada T; Aoki Y; Kaku M; Kawaguchi T; Seki M; Tanabe Y; Fujita N; Morita K; Yanagihara K; Yoshida K; Niki Y. The first nationwide survey of antimicrobial stewardship programs conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2019;25:83-8.
30. Park SY; Chang HH; Kim B; Moon C; Lee MS; Kim JY; Jung DS; Kim SW; Moon SM; Kim ES; Kim HB. Human resources required for antimicrobial stewardship activities for hospitalized patients in Korea. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;41:1429-35.
31. Ji W; Hayat K; Ye D; McIver DJ; Yan K; Kadirhaz M; Shi L; Liu X; Chen H; Fang Y. Antimicrobial Stewardship Programs in Northwest China: A Cross-Sectional Survey of

Perceptions, Involvement, and Perceived Barriers Among Hospital Pharmacists. Front Pharmacol 2021;12:616503.

32. Heil EL; Kuti JL; Bearden DT; Gallagher JC. The Essential Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:753-4.
33. Waters CD. Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support. Am J Health Syst Pharm 2015;72:466-8.
34. Fukuda T; Watanabe H; Ido S; Shiragami M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 Beds-before-after comparative two-year trial in Japan. J Pharm Policy Pract 2014;7:10.
35. Apisarnthanarak A; Lapcharoen P; Vanichkul P; Srisaeng-Ngoen T; Mundy LM. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. Am J Infect Control 2015;43:956-9.
36. Mahmood RK; Gillani SW; Alzaabi MJ; Gulam SM. Evaluation of inappropriate antibiotic prescribing and management through pharmacist-led antimicrobial stewardship programmes: a meta-analysis of evidence. Eur J Hosp Pharm 2022;29:2-7.
37. Apisarnthanarak A; Kwa AL; Chiu CH; Kumar S; Thu LTA; Tan BH; Zong Z; Chuang YC; Karuniawati A; Tayzon MF; So TM; Peterson LR. Antimicrobial stewardship for acute-care hospitals: An Asian perspective. Infect Control Hosp Epidemiol 2018;39:1237-45.
38. Kim H-I; Kim S-W; Chang H-H; Kim H-B. A Survey of Antimicrobial Stewardship Programs in Korean Hospitals. Korean J Med 2014;87:173-81.
39. Seok H; Jeon JH; Park DW. Antimicrobial Therapy and Antimicrobial Stewardship in Sepsis. Infect Chemother 2020;52:19-30.
40. Mehta JM; Haynes K; Wileyto EP; Gerber JS; Timko DR; Morgan SC; Binkley S; Fishman NO; Lautenbach E; Zaoutis T. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:1092-9.
41. Song YJ; Kim M; Huh S; Lee J; Lee E; Song KH; Kim ES; Kim HB. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Unnecessary Double Anaerobic Coverage Prescription. Infect Chemother 2015;47:111-6.
42. De Waele JJ; Schouten J; Beovic B; Tabah A; Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions-a viewpoint of experts. Intensive Care Med 2020;46:236-44.
43. Briceland LL; Nightingale CH; Quintiliani R; Cooper BW; Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. Arch

Intern Med 1988;148:2019-22.

44. Bantar C; Sartori B; Vesco E; Heft C; Saúl M; Salamone F; Oliva ME. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003;37:180-6.
45. Davey P; Marwick CA; Scott CL; Charani E; McNeil K; Brown E; Gould IM; Ramsay CR; Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:Cd003543.
46. Abbo LM; Cosgrove SE; Pottinger PS; Pereyra M; Sinkowitz-Cochran R; Srinivasan A; Webb DJ; Hooton TM. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? Clin Infect Dis 2013;57:631-8.
47. 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.
48. Hauck LD; Adler LM; Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Epidemiol 2004;14:669-75.
49. Choi H; Ahn H; Lee R; Cho SY; Lee DG. Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Diseases: Causative Organisms and Factors Associated with Resistance. Infect Chemother 2022;54:340-52.53
50. Gulliford MC; Prevost AT; Charlton J; Juszczyk D; Soames J; McDermott L; Sultana K; Wright M; Fox R; Hay AD; Little P; Moore MV; Yardley L; Ashworth M. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. Bmj 2019;364:l236.
51. Patterson PP; Ellingson KD; Backus D; Schmitz E; Matesan M. A syndrome-based approach to antimicrobial stewardship in an Arizona skilled nursing facility-Moving the needle through quality improvement. Am J Infect Control 2020;48:1537-9.
52. Haas MK; Dalton K; Knepper BC; Stella SA; Cervantes L; Price CS; Burman WJ; Mehler PS; Jenkins TC. Effects of a Syndrome-Specific Antibiotic Stewardship Intervention for Inpatient Community-Acquired Pneumonia. Open Forum Infect Dis 2016;3:ofw186.
53. Mediwala KN; Kohn JE; Bookstaver PB; Justo JA; Rac H; Tucker K; Lashkova L; Dash S; Al- Hasan MN. Syndrome-specific versus prospective audit and feedback interventions for reducing use of broad-spectrum antimicrobial agents. Am J Infect Control 2019;47:1284-9.

54. Coates ARM; Hu Y; Holt J; Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. Expert Rev Anti Infect Ther 2020;18:5-15.
55. Harbarth S; Garbino J; Pugin J; Romand JA; Lew D; Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 2003;115:529-35.
56. Kalil AC; Metersky ML; Klompas M; Muscedere J; Sweeney DA; Palmer LB; Napolitano LM; O'Grady NP; Bartlett JG; Carratalà J; El Solh AA; Ewig S; Fey PD; File TM, Jr.; Restrepo MI; Roberts JA; Waterer GW; Cruse P; Knight SL; Brozek JL. Management of Adults With Hospital- acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016;63:e61-e111.
57. Baddour LM; Wilson WR; Bayer AS; Fowler VG, Jr.; Tleyjeh IM; Rybak MJ; Barsic B; Lockhart PB; Gewitz MH; Levison ME; Bolger AF; Steckelberg JM; Baltimore RS; Fink AM; O'Gara P; Taubert KA. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.
58. Tamma PD; Cosgrove SE; Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25:450-70.
59. Williams P; Cotta MO; Roberts JA. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of β-Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. Semin Respir Crit Care Med 2019;40:476-87.
60. Chastre J; Wolff M; Fagon JY; Chevret S; Thomas F; Wermert D; Clementi E; Gonzalez J; Jusserand D; Asfar P; Perrin D; Fieux F; Aubas S. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. Jama 2003;290:2588-98.
61. 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.
62. Sandberg T; Skoog G; Hermansson AB; Kahlmeter G; Kuylenstierna N; Lannergård A; Otto G; Settergren B; Ekman GS. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, noninferioritytrial. Lancet 2012;380:484-90.

63. Sawyer RG; Claridge JA; Nathens AB; Rotstein OD; Duane TM; Evans HL; Cook CH; O'Neill PJ; Mazuski JE; Askari R; Wilson MA; Napolitano LM; Namias N; Miller PR; Dellinger EP; Watson CM; Coimbra R; Dent DL; Lowry SF; Cocanour CS; West MA; Banton KL; Cheadle WG; Lipsett PA; Guidry CA; Popovsky K. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med 2015;372:1996-2005.
64. Chotiprasitsakul D; Han JH; Cosgrove SE; Harris AD; Lautenbach E; Conley AT; Tolomeo P; Wise J; Tamma PD. Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. Clin Infect Dis 2018;66:172-7.
65. 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.
66. Siegel RE; Halpern NA; Almenoff PL; Lee A; Cashin R; Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. Chest 1996;110:965-71.
67. Carratalà J; Garcia-Vidal C; Ortega L; Fernández-Sabé N; Clemente M; Albero G; López M; Castellsagué X; Dorca J; Verdaguer R; Martínez-Montauti J; Manresa F; Gudiol F. 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.
68. Yoon YK; Yang KS; Lee SE; Kim HJ; Sohn JW; Kim MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of Acinetobacter baumannii to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. PLoS One 2014;9:e99101.
69. Zequinão T; Telles JP; Gasparetto J; Tuon FF. Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review. Rev Soc Bras Med Trop 2020;53:e20200413.
70. McCollum M; Rhew DC; Parodi S. Cost analysis of switching from i.v. vancomycin to p.o. linezolid for the management of methicillin-resistant Staphylococcus species. Clin Ther 2003;25:3173-89.55
71. Huang AM; Newton D; Kunapuli A; Gandhi TN; Washer LL; Isip J; Collins CD; Nagel JL. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. Clin Infect Dis 2013;57:1237-45.
72. 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.

73. Banerjee R; Teng CB; Cunningham SA; Ihde SM; Steckelberg JM; Moriarty JP; Shah ND; Mandrekar JN; Patel R. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. Clin Infect Dis 2015;61:1071-80.
74. Park DH; Chang E; Kang CK; Choe PG; Kim NJ; Kim TS; Park WB; Oh MD. A Direct Rapid Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Test Enables Early Selection of Optimal Antibiotics to Treat Bacteremia in COVID-19 Patients. Infect Chemother 2021;53:776-85.
75. 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.
76. Srinivas P; Rivard KR; Pallotta AM; Athans V; Martinez K; Loutzenheiser S; Lam SW; Procop GW; Richter SS; Neuner EA. Implementation of a Stewardship Initiative on Respiratory Viral PCR-based Antibiotic Deescalation. Pharmacotherapy 2019;39:709-17.
77. Peiffer-Smadja N; Bouadma L; Mathy V; Allouche K; Patrier J; Reboul M; Montravers P; Timsit JF; Armand-Lefevre L. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. Crit Care 2020;24:366.
78. Bukowski PM; Jacoby JS; Jameson AP; Dumkow LE. Implementation of Rapid Diagnostic Testing without Active Stewardship Team Notification for Gram-Positive Blood Cultures in a Community Teaching Hospital. Antimicrob Agents Chemother 2018;62.
79. Avdic E; Wang R; Li DX; Tamma PD; Shulder SE; Carroll KC; Cosgrove SE. Sustained impact of a rapid microarray-based assay with antimicrobial stewardship interventions on optimizing therapy in patients with Gram-positive bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2017;72:3191-8.
80. Coupat C; Pradier C; Degand N; Hofliger P; Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility data improves the appropriateness of intended antibiotic prescriptions in urinary tract infections: a case-vignette randomised study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32:627-36.56
81. 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.

82. McNulty CA; Lasseter GM; Charlett A; Lovering A; Howell-Jones R; Macgowan A; Thomas M. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? J Antimicrob Chemother 2011;66:1396-404.
83. Bouadma L; Luyt CE; Tubach F; Cracco C; Alvarez A; Schwebel C; Schortgen F; Lasocki S; Veber B; Dehoux M; Bernard M; Pasquet B; Régnier B; Brun-Buisson C; Chastre J; Wolff M. 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.
84. 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.
85. Voiriot G; Fartoukh M; Durand-Zaleski I; Berard L; Rousseau A; Armand-Lefevre L; Verdet C; Argaud L; Klouche K; Megarbane B; Patrier J; Richard JC; Reignier J; Schwebel C; Souweine B; Tandjaoui-Lambiotte Y; Simon T; Timsit JF. Combined use of a broad-panel respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce duration of antibiotics exposure in patients with severe community-acquired pneumonia (MULTI-CAP): a multicentre, parallel-group, openlabel,individual randomised trial conducted in French intensive care units. BMJ Open 2021;11:e048187.
86. Moradi T; Bennett N; Shemanski S; Kennedy K; Schlachter A; Boyd S. Use of Procalcitonin and a Respiratory Polymerase Chain Reaction Panel to Reduce Antibiotic Use via an Electronic Medical Record Alert. Clin Infect Dis 2020;71:1684-9.
87. Mullett CJ; Evans RS; Christenson JC; Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. Pediatrics 2001;108:E75.
88. 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.
89. Bochicchio GV; Smit PA; Moore R; Bochicchio K; Auwaerter P; Johnson SB; Scalea T; Bartlett JG. Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. J Am Coll Surg 2006;202:459-67.
90. Fralick M; Haj R; Hirpara D; Wong K; Muller M; Matukas L; Bartlett J; Leung E; Taggart L. Can a smartphone app improve medical trainees' knowledge of antibiotics? Int J Med Educ 2017;8:416-20.

91. Hoff BM; Ford DC; Ince D; Ernst EJ; Livorsi DJ; Heintz BH; Masse V; Brownlee MJ; Ford BA. Implementation of a Mobile Clinical Decision Support Application to Augment Local Antimicrobial Stewardship. J Pathol Inform 2018;9:10.57
92. AURA 2019: Third Australian report on antimicrobial use and resistance in human health. Available at: https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resourcelibrary/aura-2019-third-australian-report-antimicrobial-use-and-resistance-human-health. Accessed May 20 2022.
93. Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module : February 2021. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf Accessed May 18 2022.
94. England Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/936212/RA_ESPAUR_report_2019_to_2020_-_annex__1___1_.pdf. Accessed May 25 2022.
95. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System Report 2020. Available at: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-2020-report.html. Accessed May 25 2021.
96. 국가차원의 항생제 스튜어드십 프로그램 개발 및 운영평가 연구 결과보고서, 2021In:Editor ed.^eds,| Book Title|. Edition|. Place Published|: Publisher|; Year|; Pages|.
97. O'Leary EN; Edwards JR; Srinivasan A; Neuhauser MM; Webb AK; Soe MM; Hicks LA; Wise W; Wu H; Pollock DA. National Healthcare Safety Network Standardized Antimicrobial Administration Ratios (SAARs): A Progress Report and Risk Modeling Update Using 2017 Data. Clin Infect Dis 2020;71:e702-e9.
98. 국내 의료기관에 적용 가능한 항생제 사용량 감시체계 로드맵 개발 연구 결과보고서, 2021In:Editor ed.^eds,| Book Title|. Edition|. Place Published|: Publisher|; Year|; Pages|.
99. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Available at: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html. Accessed 22 Aug 2022.
100. Tacconelli E; De Angelis G; Cataldo MA; Mantengoli E; Spanu T; Pan A; Corti G; Radice A; Stolzuoli L; Antinori S; Paradisi F; Carosi G; Bernabei R; Antonelli M; Fadda G; Rossolini GM; Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4264-9.
101. Kim B; Kim Y; Hwang H; Kim J; Kim SW; Bae IG; Choi WS; Jung SI; Jeong HW; Pai H. Trends and correlation between antibiotic usage and resistance pattern among

hospitalized patients at university hospitals in Korea, 2004 to 2012: A nationwide multicenter study. Medicine (Baltimore) 2018;97:e13719.

102. Kim YA; Park YS; Youk T; Lee H; Lee K. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in Escherichia coli resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database. PLoS One 2018;13:e0209580.
103. Cisneros JM; Neth O; Gil-Navarro MV; Lepe JA; Jiménez-Parrilla F; Cordero E; Rodríguez-Hernández MJ; Amaya-Villar R; Cano J; Gutiérrez-Pizarraya A; García-Cabrera E; Molina J. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect 2014;20:82-8.
104. Molina J; Peñalva G; Gil-Navarro MV; Praena J; Lepe JA; Pérez-Moreno MA; Ferrándiz C; Aldabó T; Aguilar M; Olbrich P; Jiménez-Mejías ME; Gascón ML; Amaya-Villar R; Neth O; Rodríguez-Hernández MJ; Gutiérrez-Pizarraya A; Garnacho-Montero J; Montero C; Cano J; Palomino J; Valencia R; Álvarez R; Cordero E; Herrero M; Cisneros JM. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. Clin Infect Dis 2017;65:1992-9.
105. Hwang H; Kim B. Impact of an infectious diseases specialist-led antimicrobial stewardship programmes on antibiotic use and antimicrobial resistance in a large Korean hospital. Sci Rep 2018;8:14757.
106. Owens RC, Jr.; Shorr AF; Deschambeault AL. Antimicrobial stewardship: shepherding precious resources. Am J Health Syst Pharm 2009;66:S15-22.
107. Kim B; Kim J; Pai H. Association between Antibiotic Consumption and Incidence of Clostridioides difficile Infection in a Hospital. J Korean Med Sci 2020;35:e407.
108. 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.
109. Price J; Cheek E; Lippett S; Cubbon M; Gerding DN; Sambol SP; Citron DM; Llewelyn M. 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.
110. Kallen AJ; Thompson A; Ristaino P; Chapman L; Nicholson A; Sim BT; Lessa F; Sharapov U; Fadden E; Boehler R; Gould C; Limbago B; Blythe D; McDonald LC. Complete

restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of Clostridium difficile infection at a community hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:264-72.

111. McDonald LC; Gerding DN; Johnson S; Bakken JS; Carroll KC; Coffin SE; Dubberke ER; Garey KW; Gould CV; Kelly C; Loo V; Shaklee Sammons J; Sandora TJ; Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:987-94.
112. Kim SH WY. Current Strategy and Perspective View for Preventing Clostridioides Difficile Infection in Acute Care Facilities 2021;26:70-82.
113. Honda H; Murakami S; Tagashira Y; Uenoyama Y; Goto K; Takamatsu A; Hasegawa S; Tokuda Y. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. Open Forum Infect Dis 2018;5:ofy314.
114. Akazawa T; Kusama Y; Fukuda H; Hayakawa K; Kutsuna S; Moriyama Y; Ohashi H; Tamura S; Yamamoto K; Hara R; Shigeno A; Ota M; Ishikane M; Tokita S; Terakado H; Ohmagari N. Eight-Year Experience of Antimicrobial Stewardship Program and the Trend of Carbapenem Use at a Tertiary Acute-Care Hospital in Japan-The Impact of Postprescription Review and Feedback. Open Forum Infect Dis 2019;6:ofz389.
115. Al-Omari A; Al Mutair A; Alhumaid S; Salih S; Alanazi A; Albarsan H; Abourayan M; Al Subaie M. The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: results of a five-years pre-post analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2020;9:95.
116. Park SM; Kim HS; Jeong YM; Lee JH; Lee E; Lee E; Song KH; Kim HB; Kim ES. Impact of Intervention by an Antimicrobial Stewardship Team on Conversion from Intravenous to Oral Fluoroquinolones. Infect Chemother 2017;49:31-7.
117. Meeker D; Linder JA; Fox CR; Friedberg MW; Persell SD; Goldstein NJ; Knight TK; Hay JW; Doctor JN. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:562-70.
118. Kiefe CI; Allison JJ; Williams OD; Person SD; Weaver MT; Weissman NW. Improving quality improvement using achievable benchmarks for physician feedback: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2871-9.
119. Patel SJ; Saiman L; Duchon JM; Evans D; Ferng YH; Larson E. Development of an antimicrobial stewardship intervention using a model of actionable feedback. Interdiscip

Perspect Infect Dis 2012;2012:150367.

120. National Antimicrobial Resistance Surveillance in Korea 2021 Annual Report., KDCA, 2022
121. Kim D; Ahn JY; Lee CH; Jang SJ; Lee H; Yong D; Jeong SH; Lee K. Increasing Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporins, Fluoroquinolone, and Carbapenem in Gram-Negative Bacilli and the Emergence of Carbapenem Non-Susceptibility in Klebsiella pneumoniae: Analysis of Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMS) Data From 2013 to 2015. Ann Lab Med 2017;37:231-9.
122. KDCA. One Health AMR Portal System. Available from: http://www.kdca.go.kr/nohas 2022.
123. Duke Antimicrobial Stewardship Outbreak Network. Available from: https://dason.medicine.duke.edu/ 2022.
124. Dellit TH; Owens RC; McGowan JE, Jr.; Gerding DN; Weinstein RA; Burke JP; Huskins WC; Paterson DL; Fishman NO; Carpenter CF; Brennan PJ; Billeter M; Hooton TM; Infectious Diseases Society of A; Society for Healthcare Epidemiology of A. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for 60developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-77.
125. Belongia EA; Knobloch MJ; Kieke BA; Davis JP; Janette C; Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. Emerg Infect Dis 2005;11:912-20.
126. 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.
127. 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.
128. Doron S; Davidson LE. Antimicrobial stewardship. Mayo Clin Proc 2011;86:1113-23.
129. Weiss K; Blais R; Fortin A; Lantin S; Gaudet M. Impact of a multipronged education strategy on antibiotic prescribing in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2011;53:433-9.
130. Regev-Yochay G; Raz M; Dagan R; Roizin H; Morag B; Hetman S; Ringel S; Ben-Israel N; Varon M; Somekh E; Rubinstein E. Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study. Clin Infect Dis 2011;53:33-41.
131. Garcia Reeves AB; Lewis JW; Trogdon JG; Stearns SC; Weber DJ; Weinberger M.

Association between statewide adoption of the CDC's Core Elements of Hospital Antimicrobial Stewardship Programs and rates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia and Clostridioides difficile infection in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2020;41:430-7.

132. Yoo M; Madaras-Kelly K; Nevers M; Fleming-Dutra KE; Hersh AL; Ying J; Haaland B; Samore M; Nelson RE. A Veterans' Healthcare Administration (VHA) antibiotic stewardship intervention to improve outpatient antibiotic use for acute respiratory infections: A cost-effectiveness analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2021:1-7.
133. Madaras-Kelly K; Hostler C; Townsend M; Potter EM; Spivak ES; Hall SK; Goetz MB; Nevers M; Ying J; Haaland B; Rovelsky SA; Pontefract B; Fleming-Dutra K; Hicks LA; Samore MH. Impact of Implementation of the Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship Within Veterans Health Administration Emergency Departments and Primary Care Clinics on Antibiotic Prescribing and Patient Outcomes. Clin Infect Dis 2021;73:e1126-e34.
134. Kim B; Lee MJ; Moon SM; Park SY; Song KH; Lee H; Park JS; Lee MS; Choi SM; Yeom JS; Kim JY; Kim CJ; Chang HH; Kim ES; Kim TH; Kim HB. Current status of antimicrobial stewardship programmes in Korean hospitals: results of a 2018 nationwide survey. J Hosp Infect 2020;104:172-80.
135. Kim YC; Park JY; Kim B; Kim ES; Ga H; Myung R; Park SY; Lee MJ; Moon SM; Park SH; Song KH; Kim HB. Prescriptions patterns and appropriateness of usage of antibiotics in nonteaching community hospitals in South Korea: a multicentre retrospective study. Antimicrob Resist Infect Control 2022;11:40.

2023

항생제 사용관리 프로그램
(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)

통합 운영 가이드라인

발 행 인	질병관리청 의료안전예방국 항생제내성관리과
발 행 일	2023년 5월
발 행 처	(28160) 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 200, 국립인체자원은행 3층
홈페이지	http://www.kdca.go.kr/

ISBN 979-11-6860-271-7(93510) (인쇄본)
ISBN 979-11-6860-272-4(95510) (전자파일)

2023

항생제 사용관리 프로그램
(Antimicrobial Stewardship
Program, ASP)

통합 운영 가이드라인

질병관리청 KSAT 대한항균요법학회 Korean Society for Antimicrobial Therapy KSID 대한감염학회 한국병원약사회 KSPiD 대한소아감염학회

비매품/무료
93510
9 791168 602717
ISBN 979-11-6860-271-7