

doi:10.11816/cn.ni.2016-162270

· 指南 ·

2016 年美国《IDSA 和 SHEA“实施 抗生素管理项目”指南》第二部分

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

徐虹¹, 徐子琴², 干铁儿³, 乔甫⁴, 刘波⁵, 高晓东⁶, 审校 宋晓岩

(1. 杭州市疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310021; 2. 温州市人民医院, 浙江 温州 325000; 3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 4. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041; 5. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029; 6. 复旦大学附属中山医院感染病科, 上海 200032)

住院患者(包括长期护理机构在内)抗生素管理干预实施和评估的循证指南由美国感染病协会(The Infectious Disease Society of America[IDSA])和美国医疗保健流行病学协会(The Society of Healthcare Epidemiology of America[SHEA])组织的多学科专家小组编写。该小组包括了众多临床医生和研究人员,专业背景覆盖内科学、急诊医学、微生物学、重症医学、外科学、流行病学、临床药理学,以及成人和儿童感染性疾病等。这些推荐意见为抗生素管理项目(Antimicrobial Stewardship Program [ASP])如何影响抗生素的合理化使用提供了最好的策略。

关键词: 抗生素管理; 抗生素管理项目; 抗生素; 实施

中图分类号: R194 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2016)20-4792-09

前言

20 世纪早期抗生素的发现改变了医疗保健,显著降低了感染性疾病的发病率和死亡率,促进了医学的重要发展。然而,随着对抗生素耐药的病原微生物不断增加,而新抗生素的研发速度又极其缓慢,威胁着已经取得的这些成果。因此,优化使用现有和新研发的抗生素,对确保我们继续获益于抗生素并给患者提供最佳医疗至关重要。

针对医疗保健全范围的抗生素管理需求在 2015 年 3 月白宫发布的《遏制耐药菌国家行动计划》中被公认^[6]。这个行动计划要求所有的急诊医院在 2020 年前建立 ASPs,并且要求国家医疗保险和医疗补助服务中心(Centers for Medicare and Medicaid Service, CMS)实施条件性参与,也就是参与 CMS 的医院必须根据美国疾病预防控制中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)颁布的《医院抗生素管理规划核心要素》制定方案^[7]。这个计划同时也建议将抗生素管理行动推广到门诊手术中心、透析中心、养老院和其他长期护理机构、急救和门诊部门。

本指南旨在全面评估 ASPs 能在急诊部门、急性住院患者和长期护理机构中实施的各项干预措施,这样他们就可以根据各医疗机构的环境,选择最佳方案来促进抗生素的最优使用。另外,本指南也提供了衡量这些干预措施是否成功的方法。本指南并没有专门描述 ASP 的框架组织结构,因为这已经在以往的指南^[8]、CDC 颁布的《医院抗生素管理规划核心要素》及《养老院抗生素管理核心要素》^[7,9]中给予详细的介绍。这些文件强调了 ASP 队伍中,临床医生和药剂师领导团队的重要性、感染性疾病专家的必要性、以及测量与反馈在 ASPs 中所起的关键作用。本指南不包含抗生素管理在门诊部门的应用。

尽管本指南中描述的抗生素管理干预措施、优化衡量措施、诊断措施和项目评估措施方法,并不是每个都已经在所有人群或临床机构中实施或评估过,但是大多数措施或方法可以考虑在儿科、肿瘤科、社区医院、小型医院、养老院和长期护理机构中使用,并不局限于急诊医疗机构。任何抗生素管理干预措施必须依据当地需求、有处方权的医生的行为、实施障碍和资源渠道而量身定制。与其他指南不同,本指南提供了评论作为对正式推荐的补充,并包含了专家组的实践投入,以更好地指导 ASPs 决定实施哪些干预措施。

方法

专家组构成

2012 年,在 Tamar Barlam 和 Sara Cosgrove 联合主席的主导下,根据《IDSA 临床实践指南制订手册》,18 名来自

收稿日期: 2016-06-05; 修回日期: 2016-08-03

通信作者: 高晓东, E-mail: gaofd5@vip.sina.com

审校: 宋晓岩, E-mail: xsong@childrensnational.org

Children's National Health System,
George Washington University,
Washington, D. C. USA

多学科的 ASPs 管理专家组成了专家组^[10]。除了 IDSA 和 SHEA 的成员外, 专家组成员还纳入了不同地区的代表、儿科医生和成人医生、大量主要医学学会的专家(美国急诊医学学会[ACEP]、美国医疗系统药剂师学会[ASHP]、美国微生物学会[ASM]、PIDS、急诊医学学会[SAEM]、感染性疾病药剂师学会[SIDP]、外科感染学会[SIS])。指南方法学专家、GRADE 工作组成员和医学作家也加入来帮助专家组。

文献回顾和分析

通过 PubMed, 其包含 Medline(1946 年至今的文献), 检索了与每个抗生素管理指南 PICO 问题(人群/患者[population/patient]、干预/指标[intervention/indicator]、比较/对照[compare/control]、结局[outcome])相关的研究。检索策略由来自匹兹堡大学医学图书馆系统的两名医学图书管理员分别独自制定。图书管理员针对每个 PICO 问题, 使用 PubMed 命令语言和恰当的检索范围来制定检索策略。对每个 PICO 问题, 医学标题和关键词是检索的主要概念。有一个包括检索用字符串的数据附录, 可以从 IDSA 网站上获得^[11]。搜索结果包含了用所有语言和所有出版年限在内的文献。最初的检索工作于 2013 年 2 月到 7 月中旬, 经指南委员会主席和组长创建并确定。检索工作最终在 2013 年 7 月下旬和 9 月之间完成和交付。在文献检索完成后, 作者们继续回顾文献并在必要时增加相关文献。

流程概述

与其他 IDSA 指南一样, 专家组按一个流程来评价证据。这个评价证据的流程是以《IDSA 临床实践指南制订手册》为基础^[10], 包含系统性的权衡证据质量和使用 GRADE 系统裁定推荐级别(图 1)^[2-5]。除非另有规定, 每个 PICO 比较是常规方法。

对于那些属于良好实践类别的建议我们参照了 GRADE 工作组已发布的关于如何识别这类建议 and 选择恰当词汇的规则。因此, 这类推荐没有采用正式的 GRADE 等级评定^[12]。

专家组成员被分成 5 个小组:(1)干预;(2)给药优化;(3)微生物学和实验室诊断;(4)衡量和分析;(5)特殊人群的抗生素管理。要求每个作者回顾文献、评价证据和确定最初的推荐强度, 同时为他/她所在小组的每项推荐意见提供证据概要。证据分级是基于抗生素管理干预的有效性, 而不是为干预提供基本原理的基础数据。专家组回顾每个推荐意见以及相应的证据强度和证据质量。讨论并解决差异, 所有专家组成员要对最终的推荐意见达成一致。

基于证据形成共识

专家组经过 3 次面对面会谈并召开了大量的电话会议来完成本指南工作。这些会议旨在制定和讨论要解决的临床问题、分配审核主题和初稿的编写, 并形成推荐意见。整个专家组审核了所有章节。本指南经 IDSA 标准和实践指南委员会(SPGC)、IDSA 董事会、SHEA 指南委员会和 SHEA 董事会审核并获得批准, 同时也得到 ACEP、ASHP、ASM、PIDS、SAEM、SIDP 和 SIS 等支持。

指南和利益冲突

专家组遵从 IDSA 关于利益冲突的政策, 需要披露任何可能被认为是实际的、潜在的或明显的经济或其他利益冲突。专家组成员被要求提供 IDSA 利益冲突披露声明以及确定与产品开发公司的联系, 后者有可能影响该指南的颁布。专家组还被要求提供关于雇佣、顾问、股票持有、酬金、研究基金、专家证言、公司咨询委员会成员资格。每项披露都被逐一审查, 以决定对于存在利益冲突的个人是否应限制其作用。潜在的利益冲突已列在本指南最后的札记中。

修订日期

每隔一年, 专家组主席、SPGC 联络顾问和 SPGC 主席将根据现有文献的检查结果来决定该指南是否需要修订。如有必要, 整个专家组将被重新召集讨论潜在的改变。在适当的时候, 专家组将向 IDSA SPGC 和 SHEA 指南委员会提出建议修订本指南。

实施抗生素管理计划(ASP)的推荐

干预措施

1 ASP 能通过预授权和/或处方预审及反馈干预提高抗生素的使用及患者预后吗?

建议: 与没有干预相比, 推荐使用预授权和/或处方预审及反馈干预。(强推荐, 中等质量证据)

评论: 预授权和/或处方预审及反馈可改善抗生素的使用, 也是任何抗生素管理项目的核心部分。ASP 可以根据医院是否有足够的资源可以长期支持实施干预, 来决定使用一种或两种干预措施, 但采取一些干预是必要的。

证据概要: 预授权制度是要求医生得到许可, 才可以开具某些抗生素的处方。预授权制度是改进抗生素使用的有效策略之一。对已开出的抗生素处方, 实行主动审核和反馈(Prospective Audit and Feedback, PAF)也是一种干预方法。两种方法各有优缺点, 详见表 1。

预授权可以显著降低限制类抗生素的使用和相关费用^[13-16]。研究结果显示, 预授权可以降低抗生素的使用、降低抗生素的耐药性, 尤其是革兰阴性菌的耐药性^[13-15, 17], 并且预授权制度对患者来说没有显示出任何的不良反应^[13, 14]。White 等的报告显示, 在一个县级教学医院, 通过对选定的抗生素进行预授权管理, 降低了 32% 的注射用抗生素的费用($P < 0.01$), 并且增加了对革兰阴性菌的敏感性。而两者的变化都没有影响患者住院天数和生存率。比如, 在 ICU 和其他住院病房中分离到的铜绿假单胞菌对亚胺培南的敏感性分别从 65% 上升至 83% ($P \leq 0.01$) 和从 83% 上升至 95% ($P \leq 0.01$), 而革兰阴性菌菌血症患者 30 天的生存率并没有明显变化(79% vs 75%, $P = 0.49$)^[13]。另外一项评估抗生素管理和艰难梭菌感染的 Meta 分析显示, 在降低艰难梭菌感染上, 诸如预授权的严格的限制措施比劝说策略更有效^[18]。

在实施预授权措施时有几点需要考虑。授权人的技术是非常重要的。与不值班感染病培训医师进行许可相比, 如果由含临床药剂师和感染性疾病主治医师组成的抗生素管理团队进行许可, 更加有效, 这反映在建议的准确性(87%

表 1 抗生素管理中的预授权和 PAF 优劣比较

	预授权	PAF
优点	降低不必要的/不恰当的抗生素的使用 优化经验性选择和影响后续使用 开始治疗前提示回顾临床资料和前期培养结果 降低抗生素的花费,包括高价药 提供一个快速应对抗生素使用短板的应答机制 直接控制抗生素的使用	可以增加抗生素管理项目的可见性,建立合作关系 为建议提供更多的临床信息 在建议时有更大的灵活性 资源有限时,不必每天做 便于对医生进行教育 保持处方医生的自主性 可以提出抗生素的降级使用和治疗周期
缺点	只对限制类抗生素有影响 将经验性使用抗生素的地位夸大 处方者没有自主权 可能延迟治疗 有效性取决于批准者的技术 实时资源密集型 潜在的操纵系统(如获得批准的方式可能存在偏见) 可能简单的转向其他抗生素,筛选出不同的耐药表型	遵循自愿 劳动密集型 是否成功取决于给处方者的反馈方式 如果患者情况良好的话,医生可能不愿意改变治疗方案 实施干预可能需要信息支持和/或购买电子化的监测系统 达到目标花费的时间可能较长

vs 47%, $P < 0.001$)、治愈率(64% vs 42%, $P = 0.007$), 和治疗失败率(15% vs 28%, $P = 0.03$)^[19]。当处方申请者与抗生素管理团队之间沟通时,如果对临床情景的描述不准确,产生不恰当推荐意见的可能性会增加^[20]。直接对病历进行审查可以优化预授权。当抗生素被限制时,考虑临床医师可能接受的备选方案,并监测用药模式的改变也是非常重要的。Rahal 等对头孢菌素进行了预授权管理^[21],这引起了对头孢他啶耐药的克雷伯菌属的发生率降低,但是亚胺培南的使用率增加了,并且耐亚胺培南的铜绿假单胞菌的发生率增加了 69%。预授权要求提供实时的认证。使用预授权的机构通常允许过夜使用限制类抗生素直到在第二天获得授权。为了提供 24 小时的服务和方便沟通,又不阻碍医疗服务提供者的工作流程,Buising 等^[14]根据限制类抗生素既定的指征开发了一套电子许可系统,这在 2 年间显著降低了抗生素的使用,并增加了铜绿假单胞菌的敏感性。

PAF 也能改进抗生素的使用、降低抗生素的耐药性,及降低艰难梭菌感染^[22-27],并且对患者的结局没有不良影响^[26,28-30]。比如,在一家社区医院开展为期 7 年的研究中,由临床药师和感染性疾病医师实施的 PAF 降低了 22% 的注射用广谱抗生素的使用量,并降低了艰难梭菌的感染率和由耐药肠杆菌科细菌所致医院感染的发生率^[22]。PAF 在 ICU 中也是有效的^[24,25]。在一家研究型机构的多个 ICU 中开展的 PAF 干预,在没有对死亡率产生不利影响^[25]的情况下,降低了美罗培南的耐药性和艰难梭菌感染率($P = 0.04$)。在儿童医院内实施 PAF 也同样有效地降低了抗生素的使用和用量错误,同时抑制抗生素耐药性的发展^[26-27]。PAF 也是改进血液病房抗生素使用的有效策略之一。研究表明,在增加了 PAF 措施后,限制类抗生素的使用从干预前的 574.4 降低至干预后的 533.8 抗生素日/1000 患者日($OR = 0.93, 95\% CI: 0.88 \sim 0.97, P = 0.002$)^[31],只是这个研究没有包括中性粒细胞减少症和干细胞移植患者。

PAF 的效果可能取决于机构 ASP 的框架结构。在一项多中心研究中,对现有抗生素管理项目中加入 PAF 项目,结果发现 27.3% 抗生素的使用疗程是不合理的,其中一些也被

临床医生认可,最终改变或停止了 66.7% 的抗生素使用。在两个已经建立了抗生素管理项目和具有专门人才的机构中,增加 PAF 项目带来明显的抗生素使用量下降。但是,另外三个没有建立这些资源的中心,没有发现对抗生素使用量的明显影响^[31]。

PAF 花费很大人力,因为确定合适的干预患者是具有挑战性的,同时需要信息化监测系统的支撑。然而,在日常审查或预授权不可行的机构,有限的 PAF 依然具有效应^[32]。在一家具有 253 张床位的社区医院中,一名药师主导 PAF,每周进行 3 天干预,结果显示采取该措施后每 1000 患者日抗生素治疗使用天数降低了 64%,总体抗生素费用降低 37%,同时降低了碳青霉烯类、万古霉素和左氧氟沙星的使用量^[33]。

与 PAF 相关研究比较,有关预授权益处的研究资料还比较少。在考克兰综述中的一篇 Meta 分析,纳入了 52 篇中断时间序列研究,分析了限制性措施(如预授权)和说服性措施(如 PAF)^[34]。说服性的干预措施包括 PAF、教育资源传播、提醒和教育宣传;虽然说服性措施与限制性措施在 12 个月或 24 个月时效果相当,但限制性措施在 1 个月时对处方结果有更显著的效果(+32%; 95% CI: 2% ~ 61%; $P = 0.03$),在 6 个月时对艰难梭菌、耐药菌的定植或感染有更显著的效果(+53%; 95% CI: 31% ~ 75%; $P = 0.001$)。作者从而得出结论,当需求紧急时,限制性措施更受青睐^[34]。在一学术机构的另一项研究显示^[35],当预授权策略转变为 PAF 策略后,总的抗生素治疗使用天数增加了(每月预先授权 vs PAF: -9.75 vs +9.65 天/1000 患者日; $P < 0.001$),同时住院时间延长了(-1.57 vs +1.94 天/1000 患者日; $P = 0.016$)。

无论是选择预授权、PAF,或者联合使用这些措施,它们都应作为一项基础的综合性抗生素管理项目来执行。高效的实施需要医院管理者的支持,必要的资源分配以长期支持专职的受训良好的专业人员,以及与临床医生的不断沟通。

2 说教式教育是一项有效减少抗生素不合理使用的干预措施吗?

建议:不推荐单纯依靠说教式教育资料进行抗生素管理。

(弱推荐,低质量证据)

评论:讲座或下发信息手册之类的被动教育活动应该是其他抗生素管理活动的补充。学术医疗中心和教学医院应该将抗生素管理基本原则纳入基础课程和临床课程中。

证据概要:教育是抗生素管理项目的常用工具,其策略包括召开讲座性质的培训会议、发放教育手册和材料,但目前还没有研究对以上哪种教育策略更有效进行比较。

在有明确的管理目标的前提下,发放教育材料能够取得成功。例如,2013年在考克兰发表的一篇综述中^[34],6篇研究中的5篇证实,通过印刷形式或会议形式发放的教育材料,可以提升抗生素的使用水平。依据研究的类型,平均效应量达到10.6%至42.5%之间。然而,仅仅实施教育策略在提升抗生素处方水平中不能发挥持续性作用。以术前抗生素预防性使用为目标,Landgren等^[36]采用教育营销活动方式进行了一项交叉研究,结果证实干预期间处方水平得到提升,但接下来的12月内无法做到持续性^[36]。当教育策略与其他管理策略如PAF(处方预审和反馈)联合使用时,才有可能达到最好的效果^[34]。

教育策略对象应该包含医师、药师、助理医师、执业护士、护理专业学生及实习生。美国一项对三所学校的四年级医学生调研显示^[37],90%的受访者表示他们希望获得更多的关于抗生素合理使用的教育;而且,他们在抗生素知识方面平均得分较低,提示了传授抗生素管理基本原则的必要性。美国毕业后医学教育评鉴委员会在2015年宣布致力于抗生素管理项目,将对接受医学生毕业后培训的医院提供抗生素相关的资料 and 材料^[38]。

3 ASP应该制定和实施医疗机构自己的,针对常见感染病及症状的临床实践指南,以改善抗生素使用及患者预后吗? 建议:我们推荐ASP制定医疗机构自己的临床实践指南,并佐以推广及实施策略。(弱推荐,低质量证据)

评论:医疗机构根据当地流行病学情况,研究制定本机构自己的临床实践指南,是规范处方的一种有效做法。如果可能的话,ASP应制定针对常见感染病及症状的临床实践指南。此外,ASP应参与编写临床路径、指南及其他涉及抗生素的使用但由其它部门制定的医嘱。

证据概要:实施制定机构本身的临床实践指南,可极大改变那些针对院内常见感染的抗生素使用。大多数已发表的临床实践指南研究是关于肺炎的,包括成人^[39-41]和儿童^[42]社区获得性肺炎(CAP)和医疗保健相关性肺炎^[43-46]。只有一项研究是涉及蜂窝织炎、皮肤脓肿^[47]。这些研究描述了一个跨学科指南制定的过程,通过多层面的宣传和实施策略来提高认识并领会指南内容^[40,43,45,47]。这些策略包括传播电子或纸质版的指南、开展教育、鼓励同行标兵参与、审核处方并反馈给处方者、核查表以及将这些建议整合进医嘱系统。

实施本机构指南可明显改善抗生素使用,具体表现在显著提升取得以下效果的可能性:足够的初始治疗^[40,46]、使用窄谱抗生素治疗方案^[41,42,47]、更早地从静脉注射转到口服治疗^[39]、缩短治疗时间^[39,41,45-47]等,所有这些对其他的临床结局均无副作用。这些研究充分表明临床结局差异,死亡率降

低^[40]、住院时长缩短^[39-41,43,44]、临床不良事件减少^[39,48],以及复发或再入院减少^[46]和治疗费用降低^[40-44]。

指南实施效果的持续性尚不明确。在一项研究中,指南实施后,处方和临床结局变化持续了三年^[43]。然而,在另一项研究中,促进指南依从性的措施终止一年后,依从性降低^[49]。因此,有必要利用干预措施来保持指南的依从性,并应同时监测预期结局。

4 对于有特殊感染病综合征的患者,ASP是否应该实施针对性的干预来改善抗生素的使用与临床疗效?

建议:对于有特殊感染性疾病综合征的患者,我们建议ASP实施针对性的干预来改善抗生素的使用与临床疗效。(弱推荐,低质量证据)。

评论:ASP对有特殊感染病综合征的患者进行针对性的干预,可以通过明确的信息,强化临床指南和路径,持续有效地改善处方使用。ASP应该定期评估有必要进行针对性干预的领域,并相应地调整他们的行为。这种方法尤其适合于那些拥有可靠办法、发现适合评估的患者群的ASP。

证据概要:除了预授权或制订临床指南等全院性活动外,改善针对某种特殊感染性疾病的抗生素使用和临床结局的策略也显示了有效性。相关研究主要涉及皮肤和软组织感染(skin and soft tissue infection, SSTI)、无症状菌尿(asymptomatic bacteriuria, ASB)或社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)。

例如,为减少广谱抗生素的使用并缩短单纯SSTI成人患者的治疗时间,一系列的干预措施包括广泛宣传治疗程序、电子医嘱系统、使用医生领头人,以及每季度反馈对指南的依从性。该研究中169名成年患者的疗程缩短了3天,广谱抗生素处方减少了30%,以及临床治疗失败率降低了0.3%^[47]。

在老年医疗机构或长期照护机构中,实施干预措施降低对ASB非恰当治疗,也显著降低了抗生素的使用^[50,51]。例如,Zabarsky等人^[50]采取了一项干预措施,这种措施包括不鼓励护士从无症状的患者采集尿样进行尿培养,同时不鼓励初级保健人员治疗ASB。干预后,尿培养阳性率从每1000个患者日2.6下降到0.9($P < 0.0001$),ASB总体治疗率从1.7下降到0.6/1000患者日($P = 0.0017$),并且抗生素的使用总天数从167.7减少到117.4/1000患者日($P < 0.001$)。30个月的随访显示持续改善。

对CAP实施ASP干预措施使大部分患者得到了合理的治疗(一家医院达到54.9%~93.4%,第二家医院达到64.6%~91.3%)^[52]。在儿科,对CAP的干预使大部分患儿的氨苄青霉素经验性使用率从13%增加到63%,而头孢曲松使用率由72%下降到21%,与此同时并没有增加治疗失败的风险^[42]。另有其他研究优化抗生素使用,从静脉改为口服抗生素的时间缩短1~2天^[39,53],抗生素疗程平均从10天减少到7天从而导致在为期6个月的研究中避免了148天的抗生素使用天数^[54],恰当的窄谱抗生素治疗从19%增加至67%。在基线期和干预期,30天内再入院患者数(14.5% vs 7.7%; $P = 0.22$)和继发艰难梭菌感染的患者数(4.8% vs 1.5%; $P = 0.28$)的比例无明显差异。在一项纳入5家医院

的调查,实施了包括口服药物标准的改变在内的指南,住院时间由 7.3 天下降到 5.7 天 ($P < 0.001$);而 30 天再入院率却没有变化 (1.9% vs 2.4%; $P = 0.6$)^[53]。

另一项替代措施是评价血培养检出特殊致病菌的患者。通常通过与微生物实验室沟通或计算机报警系统发现血培养检出细菌或酵母菌的患者。例如 Antworth 等^[55]描述了对念珠菌血症集束式治疗措施(bundle)中通过电子病历和临床微生物报告发现患者的作用。这些集束式治疗措施的落实与药物治疗(如集束式治疗措施中正确的抗真菌治疗选择率与既往比较: 100% vs 86.5%, $P < 0.05$)和非药物治疗(如眼科检查率 97.6% vs 75.7%, $P = 0.01$)相关护理提高有关。同样 Borde 等^[56]观察到在药物治疗(正确的初始抗感染治疗: 85% vs 4%, $P < 0.001$)和非药物治疗(培养随访 65% vs 33%, $P < 0.001$)方面都得到改善,同时,在落实针对金黄色葡萄球菌血症的 ASP 集束式治疗措施后,病死率下降 (10% vs 44%; $P < 0.001$)。在针对革兰阴性菌血症的研究中, Pogue 等^[57]把血培养阳性主动报警与 ASP 干预结合起来,在首次血培养阳性而未得到正确抗生素治疗的患者亚组中,该干预措施能减少病死率 ($OR = 0.24$, 95% $CI: 0.08 \sim 0.76$)和住院天数 ($OR = 0.76$, 95% $CI: 0.66 \sim 0.86$);所有患者中,干预组的正确用药时间缩短(8 小时 vs 14 小时; $P = 0.01$)和住院天数减少(7 天 vs 8 天; $P < 0.001$)。

5 ASP 是否应该实施能减少抗生素相关艰难梭菌 (CDI) 高风险的干预措施?

建议:与没有此类措施的 ASP 相比,我们推荐使用能减少抗生素使用相关 CDI 高风险的抗生素管理措施。(强推荐,中等质量证据)

评论:当精心打造干预措施时,ASP 的目标中应该优先考虑降低抗生素相关 CDI 高风险。

证据概要:ASP 能显著降低医院内发生 CDI,主要的 ASP 干预措施是限制高危抗生素的使用,如克林霉素^[58-61]和/或广谱抗生素,特别是头孢菌素^[59-64]和氟喹诺酮类药物^[59-63, 65]的使用。Clino 等^[58]是第一批报告限制克林霉素,可以降低它的使用,减少 CDI ($P < 0.001$),增加克林霉素敏感性,以及通过 CDI 病例减少达到节省整体医疗费用的效果^[58]。最近已经在不同的机构进行的许多研究中,有些是因暴发而推进^[59, 65],有些是在发生流行时才开展^[22, 63]。

实施 ASP 与减少医院 CDI 率表现出有统计学意义的线性关系^[22, 58-61, 63-65],效果持续可长达 7 年^[22]。一项 Meta 分析^[18]强调了 ASP 管理对预防 CDI 的效果,并列出了 ASP 干预策略。其他一些研究支持把限制抗生素加到原有的感控措施中,能进一步减少 CDI 发生率^[58-59]。事实上,Valiquette 等^[59]报道单纯强化基础感控措施不会减少 CDI 率,但通过宣传当地医院治疗指南、PAF、缩短抗生素疗程来减少二、三代头孢菌素、克林霉素、大环内酯类、氟喹诺酮类抗生素的使用,CDI 率可以降低。

6 在没有 ASP 直接参与的情况下,鼓励有处方权的医生,主导审核抗生素的合理性,能否提高抗生素的合理使用情况?

建议:我们建议使用一些策略(如,抗生素暂停[time-outs]、

停止医嘱)来鼓励有处方权的医生对抗生素使用进行常规点评,从而改善抗生素处方质量。(弱推荐,低质量证据)

评论:有关让有处方权的医生点评抗生素的数据是很有限的,但成功的项目显示需要方法学支持,包括说服和强行推进。如果没有这样的机制,这些干预措施的效果可能会微乎其微。

证据概要:在没有正规 ASP 干预的情况下,推进由有处方权的医生点评抗生素治疗策略,仅有有限的评价。Lee 等^[66]建立了一个 time-out 审核电子核查表,由医疗团队中高年资住院医师每周 2 次进行审核(被称为“自我管理”)。病区的药师提醒住院医师完成该核查表,依从率达到 80%。起初,这项 time-out 措施改变了 15% 病例的抗生素治疗,但巨变在 18 个月的研究期间消失了。艰难梭菌感染率下降了 19%,年抗生素费用减少了 46%(从 149743 美元下降到 80319 美元),但整体的抗生素使用情况没有改变^[66]。也有使用核查表指导内科 ICU 医疗过程的研究报告^[67, 68]。一项研究显示^[67],如果医生们忽略了核查表上的抗生素点评,就不得不接受面对面的提醒。与没有提示接受经验性抗生素治疗的患者相比,面对面提醒提高了核查表的依从性,减少了抗生素疗程,降低了风险调整后的死亡率 ($OR = 0.4$, 95% $CI: 0.18 \sim 0.92$, $P = 0.03$)^[67]。即使采用面对面提醒,处方者也难以进行自我管理。例如 Lesprit 等^[69]的一项研究要求临床医生在静脉治疗 72 小时进行点评,与对照组相比,抗生素改进频率没有明显改善,但感染科会诊增加了。

停止抗生素医嘱是另一个要求内科医生评价他们抗生素使用情况的方法。最佳研究是 3 天停用万古霉素^[70, 71]。Guglielmo 等报告^[70]停药医嘱减少了万古霉素在患者(无证据证明革兰阳性菌感染)中的持续使用 (33/133 [25%] vs 15/142 [11%], $P = 0.002$),中性粒细胞减少的发热患者中万古霉素使用也减少 (33/137 [28%] vs 22/142 [15%], $P < 0.013$)。同样整体医院范围内的万古霉素使用也减少 (160g vs 100-120g/1000 住院日,但没有 P 值)^[70]。停药医嘱应配备相应的安全机制避免意外终止,并防止处方者疏远抗生素管理干预措施。

总之,这些发现建议如果能结合正确的提醒或提示措施,由处方者进行抗生素点评具有重要的管理作用,但现有数据不能确定可行性或持久性。

7 ASP 是否应该把在电子病历中整合了开处方时所需的信息化临床决策支持系统作为 ASP 的一个部分,以提高抗生素的使用?

建议:我们建议在开具抗生素处方时将信息化临床决策支持系统整合进 ASP 中。(弱推荐,中等质量证据)

评论:用信息化临床决策系统支持有处方权的医生,应该只有在有足够信息技术资源的情况下实施。不过,信息化监测系统可以综合电子病历和其他来源的数据,帮助 ASP 识别干预时机,从而简化 ASP 工作流程。

证据概要:信息化临床决策支持系统用于临床医生开处方时为其提供治疗建议以改进抗生素的使用^[72-77]。

信息化决策支持系统的实施与广谱抗生素使用的减少

相关^[73,74],也与抗生素给药剂量的改进^[75]、耐药的减少^[74]、更恰当抗生素的选用^[73,77]、更少处方错误^[72,75,78],减少不良事件^[72,76]、降低抗生素费用^[72,73,75,76]、缩短住院日^[72]、降低死亡率^[76]有关。ASP 信息化监测系统通过促进更多的 PAF 干预措施和减少干预实施时间来提高工作效率^[79-81]。ASP 通过应用这些系统与广谱抗生素使用的减少^[81]以及抗生素费用的减少有关^[79]。

信息化决策支持和监测系统的潜在缺点在于实施和维护需要时间和经济来源,以及有可能因为潜在高发的“假警报”而导致“警报疲劳”^[80-81]。

8 ASP 是否应实施那些能促进抗生素循环使用 (cycling) 或混合使用 (mixing) 的策略,以减少抗生素耐药?

建议:我们不建议将抗生素循环使用,作为管理策略。(弱推荐,低质量证据)

评论:现有数据不支持循环使用抗生素作为一项 ASP 策略,进一步的研究不大可能改变这个结论。由于抗生素混合使用的临床数据极少,我们无法给出关于其效用的任何建议。

证据概要:抗生素循环使用是指在预定的一段时间内从某个病房或病区撤去一种或一组常规使用的抗生素,代之以另一组具有不同抗菌谱活性的抗生素(但细菌对其可能有不同耐药机制)。抗生素循环使用往往难以实现,耗费人工,且对大部分住院机构来说不切实际。

尽管有不少相关研究,但不能提供令人信服的证实抗生素循环使用有利的证据,其中一个原因是存在方法学上的缺点。常见的缺点包括单中心研究(通常在监护病房)、前-后时间-序列分析、对治疗规程的低依从性、多项干预同时进行(包括感染预防和指南践行),以及缺乏长期追踪。Brown 和 Nathwani^[82]在 2005 年的关于抗生素循环使用研究的系统性综述显示无法得出循环使用抗生素有效的结论。

与在医院或病房进行抗生素循环使用不同,抗生素多样化使用是用于患者个体的一项策略,即具有相同诊断的患者依次轮换接受不同组别的抗生素。数学模型提示,在限制耐药发生方面,抗生素多样化使用比循环使用的前景更好,但能验证这些模型的临床研究极少^[83,84]。发表在 2010 年^[85,86]的综述表明需要更多研究来证明抗生素多样化给药的有效性。

利益申明 所有作者申明无任何利益冲突。

致谢本指南由中华预防医学会医院感染控制分会和上海国际医院感染控制论坛(SIFIC)联合组织翻译。特别感谢美国国家卫生系统乔治华盛顿大学宋晓岩教授对本次指南翻译工作的指导与支持!

参考文献

- [6] The White House. National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria, 2015. Available at: https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/national_action_plan_for_combating_antibiotic-resistant_bacteria.pdf. Accessed 14 May 2015.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs, 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>. Accessed 8 May 2014.

- [8] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44: 159-177.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The core elements of anti-biotic stewardship for nursing homes, 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/longtermcare/index.html>. Accessed 22 September 2015.
- [10] Infectious Diseases Society of America. Handbook on clinical practice guideline development, 2015. Available at: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/IDSA%20Handbook%20on%20CPG%20Development%2010.15.pdf. Accessed 5 January 2015.
- [11] Infectious Diseases Society of America. Data supplement for "Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America," 2016. Available at: http://www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/#Implementing_anAnti_bioticStewardshipProgram. Accessed 6 January 2016.
- [12] Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. J Clin Epidemiol 2015; 68:597-600.
- [13] White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. Clin Infect Dis 1997; 25:230-9.
- [14] Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship- reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 608-616.
- [15] Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:1983-1986.
- [16] Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:106-111.
- [17] Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33:368-373.
- [18] Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1748-54.
- [19] Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. Clin In-

- fect Dis 2001; 33:289-95.
- [20] LinkinDR, FishmanNO, LandisJR, *et al.* Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28:1374-1381.
- [21] Rahal JJ, Urban C, Horn D, *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280:1233-7.
- [22] Carling P, Fung T, Killion A, *et al.* Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24:699-706.
- [23] Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, *et al.* Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci [J]. *Emerg Infect Dis*, 2002, 8:702-707.
- [24] DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes [J]. *Am J Infect Control*, 2012, 40:526-529.
- [25] Elligsen M, Walker SA, Pinto R, *et al.* Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33:354-361.
- [26] Newland JG, Stach LM, DeLurgio SA, *et al.* Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital [J]. *J Pediatr Infect Dis*, 2012, 1:179-186.
- [27] Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital [J]. *Pediatrics*, 2011, 128:1062-1070.
- [28] Wagner B, Filice GA, Drekonja D, *et al.* Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35:1209-1228.
- [29] van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, *et al.* Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56:1094-1102.
- [30] Yeo CL, Chan DS, Earnest A, *et al.* Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31:583-590.
- [31] Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, *et al.* Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33:374-380.
- [32] LaRocco A Jr. Concurrent antibiotic review programs—a role for infectious diseases specialists at small community hospitals [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37:742-743.
- [33] Vettese N, Hendershot J, Irvine M, *et al.* Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38:401-404.
- [34] Davey P, Brown E, Charani E, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4:CD003543.
- [35] Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, *et al.* Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35:1092-1099.
- [35] Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, *et al.* Changing antibiotic prescribing by educational marketing [J]. *Med J Aust* 1988, 149:595-599.
- [36] Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, *et al.* Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57:631-638.
- [37] Accreditation Council for Graduate Medical Education. ACGME invited to White House Forum; commits to antibiotic stewardship efforts, 2015. Available at: <http://www.acgme.org/acgmeweb/tabid/478/About/ACGMECommitstoAntibioticStewardshipEfforts.aspx> [J]. Accessed 9 June 2015.
- [38] Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, *et al.* Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial [J]. *Arch Intern Med* 2012; 172:922-928.
- [39] Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia [J]. *Ann Epidemiol*, 2004, 14:669-675.
- [40] Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG, CAP-ITAL Study Investigators. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin [J]. *JAMA*, 2000, 283:749-755.
- [41] Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, *et al.* Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia [J]. *Pediatrics*, 2012, 129:e597-604.
- [42] Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, *et al.* Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality [J]. *Acad Emerg Med*, 1999(6):1243-1248.
- [43] Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, *et al.* Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality [J]. *Acad Emerg Med*, 1999, 6:1243-1248.
- [44] Worrall CL, Anger BP, Simpson KN, *et al.* Impact of a hospital-acquired/ventilator-associated/healthcare-associated pneumonia practice guideline on outcomes in surgical trauma patients [J]. *J Trauma*, 2010, 68:382-386.
- [45] Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, *et al.* Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29:525-533.
- [46] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, *et al.* Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29:1109-1115.
- [47] Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, *et al.* Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cel-

- lulitis and cutaneous abscess[J]. Arch Intern Med, 2011, 171: 1072-1079.
- [48] Fine MJ, Stone RA, Lave JR, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia; a randomized controlled trial [J]. Am J Med, 2003, 115: 343-351.
- [49] Wilde AM, Nailor MD, Nicolau DP, et al. Inappropriate antibiotic use due to decreased compliance with a ventilator-associated pneumonia computerized clinical pathway: implications for continuing education and prospective feedback[J]. Pharmacotherapy, 2012, 32: 755-763.
- [50] Zabarsky TF, Sethi AK, Donskey CJ. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention[J]. Am J Infect Control, 2008, 36: 476-480.
- [51] Bonnal C, Baune B, Mion M, et al. Bacteriuria in a geriatric hospital: impact of an antibiotic improvement program[J]. J Am Med Dir Assoc, 2008; 9: 605-609.
- [52] Ostrowsky B, Sharma S, DeFino M, et al. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013, 34: 566-572.
- [53] Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39: 955-963.
- [54] Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54: 1581-1587.
- [55] Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33: 137-143.
- [56] Borde JP, Batin N, Rieg S, et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting Staphylococcus aureus blood stream infections at a 200-bed community hospital[J]. Infection, 2014, 42: 713-719.
- [57] Pogue JM, Mynatt RP, Marchaim D, et al. Automated alerts coupled with antimicrobial stewardship intervention lead to decreases in length of stay in patients with gram-negative bacteremia[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35: 132-138.
- [58] Climo MW, Israel DS, Wong ES, et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea and cost[J]. Ann Intern Med, 1998, 128(12 pt 1): 989-995.
- [59] Valiquette L, Cossette B, Garant MP, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of Clostridium difficile-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45 (suppl 2): S112-121.
- [60] Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, et al. An evaluation of the impact of anti-biotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of Clostridium difficile infection in hospital settings[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67: 2988-2996.
- [61] Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66: 2168-2174.
- [62] Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41: 137-142.
- [63] Price J, Cheek E, Lippett S, et al. Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital and community-onset disease; an interrupted time series analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16: 1297-1302.
- [64] Fowler S, Webber A, Cooper BS, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce Clostridium difficile infection: a controlled interrupted time series[J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59: 990-995.
- [65] Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, et al. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of Clostridium difficile infection at a community hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30: 264-272.
- [66] Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, et al. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(suppl 10): S53-58.
- [67] Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, et al. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis [J]. BMC Health Serv Res, 2012, 12: 198-204.
- [68] Weiss CH, Dibardino D, Rho J, et al. A clinical trial comparing physician prompting with an unprompted automated electronic checklist to reduce empirical antibiotic utilization [J]. Crit Care Med, 2013, 41: 2563-2569.
- [69] Lesprit P, Landelle C, Girou E, et al. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling [J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65: 789-795.
- [70] Guglielmo B, Dudas V, Maewal I, et al. Impact of a series of interventions in vancomycin prescribing on use and prevalence of vancomycin-resistant enterococci[J]. Jt Comm Qual Patient Saf, 2005, 31: 469-475.
- [71] Connor DM, Binkley S, Fishman NO, et al. Impact of automatic orders to discontinue vancomycin therapy on vancomycin use in an antimicrobial stewardship program[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007, 28: 1408-1410.
- [72] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assis-

ted management program for antibiotics and other antiinfective agents[J]. *N Engl J Med*,1998,338:232-238.

[73] Paul M,Andreassen S,Tacconelli E, *et al*. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial[J]. *J Antimicrob Chemother*,2006,58:1238-1245.

[74] Yong MK,Buising KL,Cheng AC, *et al*. Improved susceptibility of gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system[J]. *J Antimicrob Chemother*,2010,65:1062-1069.

[75] Mullett CJ,Evans RS,Christenson JC, *et al*. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program[J]. *Pediatrics*,2001,108:E75.

[76] Pestotnik SL,Classen DC,Evans RS, *et al*. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes[J]. *Ann Intern Med*,1996,124:884-890.

[77] Filice GA,Drekonja DM,Thurn JR, *et al*. Use of a computer decision support system and antimicrobial therapy appropriateness[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*,2013,34:558-565.

[78] Kaushal R,Shojania KG,Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review[J]. *Arch Intern Med*,2003,163:1409-1416.

[79] McGregor JC,Weekes E,Forrest GN, *et al*. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial[J]. *J Am Med Assoc*,2006,297:378-384.

[80] Hermesen ED, Van Schooneveld TC, Sayles H, *et al*. Implementation of a clinical decision support system for antimicrobial stewardship[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*,2012,33:412-415.

[81] Patel J, Esterly JS, Scheetz MH, *et al*. Effective use of a clinical decision-support system to advance antimicrobial stewardship[J]. *Am J Health Syst Pharm*,2012,69:1543-1544.

[82] Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy[J]. *J Antimicrob Chemother*,2005,55:6-9.

[83] Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2004,101:13285-13290.

[84] Beardmore RE, Pena-Miller R. Antibiotic cycling versus mixing: the difficulty of using mathematical models to definitively quantify their relative merits[J]. *Math Biosci Eng*,2010,7:923-933.

[85] Bal AM, Kumar A, Gould IM. Antibiotic heterogeneity: from concept to practice[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2010,1213:81-91.

[86] Masterton RG. Antibiotic heterogeneity[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2010,36(suppl 3):S15-18.

(上接第 4731 页)

重的疾病,其 PCT 和 CRP 水平均比非严重疾病组患儿高。CRP 诊断截点为 67.1mg/L 时,对严重疾病诊断的灵敏度为 0.810,特异度为 0.715;PCT 诊断截点为 0.505 μg/L,灵敏度为 0.762,特异度为 0.672;联合两者的特异度达到了 0.918,灵敏度为 0.617。表明两组之间 CRP 及 PCT 具有明显的差异,对于严重疾病来说,两项指标更具有特异度和灵敏度,能够作为对疾病进行判断的参考指标。

当对细菌和病毒感染进行鉴别时,对于 CRP 诊断截点为 38 mg/L,灵敏度为 0.900,特异度为 0.813;PCT 诊断截点为 0.450 μg/L,灵敏度为 0.700,特异度为 0.812;假如两者结合,特异度为 0.965,敏感度为 0.630。当对支原体与细菌感染进行鉴别时,CRP 的诊断截点为 80.75 mg/L,灵敏度为 0.700,特异度为 0.933。因而,对年龄不超过 5 岁的未见明显感染病灶的急性发热儿童来说,尤其是对精神状态较好,未见明显病态外貌的儿童来说,容易将细菌感染或者严重疾病忽略,需要实施一定的辅助检查,能够帮助临床医师做出正确的诊断。

参考文献

[1] 朱恽东,周剑峰,柴建农,等.发热危险度评分在门诊无明显感染灶发热婴幼儿中的应用研究[J]. *临床儿科杂志*,2014,24(1):145-146.

[2] 张保霞,张晓,徐瑞.血清降钙素原与前白蛋白检测在儿童发热性疾病中的诊断意义[J]. *中国现代药物应用*,2013,33(3):976-977.

[3] 侯昕珩,江莲,谢伟国,等.血清降钙素原 PCT 检测在发热待查病因初筛的临床应用[J]. *临床肺科杂志*,2011,23(12):528-529.

[4] 钟延法,雷朝英,郭学敏. PCT、hs-CRP、WBC 联合检测对脓毒症患儿感染类型及病情严重程度的诊断价值研究[J]. *医学综述*,2015,14(19):1262-1263.

[5] Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefae F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management[J]. *Risk Manag Healthc Policy*,2013(6):7-12.

[6] Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, *et al*. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Emerg Med*,2012,60(5):591-600.

[7] Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, *et al*. Management of the non-toxic-appearing acutely febrile child: a 21st century approach[J]. *J Pediatr*,2011,159(2):181-185.