

## 카바페넴계 항생제 장기사용 단축을 위한 중재효과 분석

최승진<sup>1</sup> · 이동은<sup>2</sup> · 송수정<sup>2</sup> · 강혜인<sup>2</sup> · 이찬미<sup>1</sup> · 강창경<sup>1</sup> · 박완범<sup>1</sup> · 김남중<sup>1,2</sup> · 최은화<sup>2,3</sup> · 오명돈<sup>1</sup> · 최평균<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교병원 감염관리센터 항생제관리팀<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 소아과학교실<sup>3</sup>

## Intervention for the Reduction of Long-term Carbapenem Prescriptions

Seong Jin Choi<sup>1</sup>, Dong Eun Lee<sup>2</sup>, Su Jeong Song<sup>2</sup>, Hyein Kang<sup>2</sup>, Chan Mi Lee<sup>1</sup>, Chang Kyung Kang<sup>1</sup>, Wan Bum Park<sup>1</sup>, Nam Joong Kim<sup>1,2</sup>, Eun Hwa Choi<sup>2,3</sup>, Myoung-don Oh<sup>1</sup>, Pyoeng Gyun Choe<sup>1,2</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Antibiotics Stewardship Program, Center for Infection Control and Prevention, Seoul National University Hospital<sup>2</sup>, Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Korea

**Background:** In this study, we implemented an active intervention for patients taking carbapenems for 14 days or more at a single tertiary hospital and evaluated the effect of the intervention.

**Methods:** This was a quasi-experimental study comparing carbapenem use at 1-year pre-intervention to 1-year post-intervention. From January 2020, a pharmacist who participated in the Antibiotics Stewardship Program (ASP) monitored the weekly medical records of patients who were prescribed carbapenem for 14 days or more and notified the infectious disease specialist. The infectious disease specialist evaluated the appropriateness and recommended the termination of carbapenems via direct communication with the prescribing physician when carbapenems were inappropriately continued.

**Results:** Overall carbapenem consumption did not significantly differ after and before the intervention (43.0 vs. 43.5 daily defined doses (DDDs)/1,000 persons-day,  $P=0.630$ ). In the interrupt time series analysis, the trend of carbapenem use did not differ before and during the intervention ( $P=0.732$ ). In intervention periods, 367 patients who continued with carbapenems for more than two weeks were evaluated for appropriateness, and we intervened in 42 patients (11.4%). Carbapenem use was terminated in 40 patients (95.2%) within one week after the intervention via direct communication, whereas the remaining two patients developed infectious diseases requiring carbapenem administration within 30 days after the intervention.

**Conclusion:** In this study, there was no significant effect on the overall use of carbapenems since the intervention targeted only patients with long-term administration of carbapenems. However, inappropriate carbapenem use can be reduced through direct communication between infectious disease specialists and prescribing physicians, leading to high compliance rates and low infection recurrence.

**Key Words:** Antimicrobial stewardship program, Intervention, Carbapenem

Received November 23, 2022

Revised February 6, 2023

Accepted March 3, 2023

Corresponding author:

Pyoeng Gyun Choe

E-mail: draver@snu.ac.kr

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-6794-7918>



## Introduction

항생제 내성의 출현을 줄이기 위한 중요한 방법으로 항생제 관리 프로그램(Antimicrobial Stewardship Program, ASP)의 중요성이 오랫동안 강조되었다. 이러한 노력에도 불구하고, 기존에 사용하던 카바페넴(Carbapenem) 및 퀴놀론(Quinolone)에 내성을 보이는 그람음성균의 발생이 증가하면서, 카바페넴의 사용량은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있다[1,2]. 국내에서도 카바페넴의 사용은 지속적으로 증가하고 있는데, 2008년부터 2012년까지 국가보검급여자료를 통해 항생제 사용량을 분석한 바에 따르면, 2008년 0.048 defined daily dose (DDD)s/1,000 person-day에서 2012년 0.079 DDDs/1,000 person-day로 1.65배 증가하였다[3].

카바페넴의 사용이 늘어나면서, 이에 내성을 가진 세균의 출현도 전 세계적으로 증가하고 있다. 전 세계 모든 지역에서 카바페넴 내성 장내세균(Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)과 카바페넴 내성 아시네토박터 바우마니(Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 발생이 증가하는 것으로 확인되며[4,5], 국내에서도 CRE 및 CRAB 감염증 환자는 증가하고 있다[6,7].

CRE 감염증은 카바페넴 감수성 장내세균(Carbapenem-susceptible *Enterobacterales*, CSE) 감염증과 비교하여 사망률이 높고, CRAB 감염증 역시 높은 사망률을 보인다[8]. 따라서 카바페넴 내성균주의 출현을 줄이기 위한 노력이 중요하며, 이를 위해서는 불필요한 카바페넴(Carbapenem) 투여를 줄이는 것이 필수적이다[4,9]. 구체적으로는 첫째, 투여 적응증 이외에는 카바페넴의 투여를 최소화해야 하며, 둘째, 적절한 투약 기간을 사용하여 부적절한 장기투약을 피해야 한다. 따라서 카바페넴을 적절하게 사용하기 위한 중재 전략, 즉 항생제 관리 프로그램(Antibiotics Stewardship Program, ASP)이 필요하다.

서울대학교병원에서 카바페넴 사용량은 2001년 5.3 DDDs/1,000 patients-day에서 2012년 39.9 DDDs/1,000 patients-day로 가파르게 증가하고 있다[10]. 또한 CRE에 의한 균혈증 발생이 2011년 100,000 patients-days 당 0.6건에서 2020년에는 6.2건으로 매우 가파르게 증가 추세로 확인되고 있는 점을 고려하면, 카바페넴의 적절한 사용을 위한 중재의 필요성은 매우 높다[11].

따라서, 서울대학교병원 항생제 관리팀에서 2020년 1년 동안 카바페넴의 부적절한 장기 사용을 줄이기 위한 중재

전략을 도입 및 시행하였으며, 그 효과를 평가하고자 한다.

## Materials and Methods

### 1. 연구 설계

본 연구는 단일 3차 의료기관에서 유사실험 중재연구(quasi-experimental intervention study)로 수행되었다. 본 의료기관에서는 카바페넴의 처방에 제한을 두고 있으며, 처방을 위해서는 감염내과에 사용의뢰서를 입력 후 승인이 필요하다. 감염내과 전문의의 평가 후 적합한 항생제 사용으로 평가하여 승인하는 경우 7일간 연속 처방이 가능하고, 이후 처방을 지속하기 위해서는 사용의뢰서를 재입력하고 다시 평가를 받아야 한다. 이런 기존의 시스템에 더하여, 본 의료기관에서는 2020년 1월부터 카바페넴의 부적절한 장기사용을 줄이기 위한 중재 프로그램을 도입하였으며, 연구기간은 중재 시작 시점인 2020년 1월을 기준으로 중재 전 1년과 중재 후 1년으로 나누어 분석을 진행하였다. 본 연구는 서울대학교병원 임상연구심의위원회 승인을 얻은 후 시행했다(IRB no. 2108-149-1246).

### 2. 중재 방법

항균제 관리 약사가 매주 1회 카바페넴계열 항생제(imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem)를 14일 이상 지속 투여하고 있는 환자 명단을 확보하여 감염 전문의에게 통보하였다. 통보를 받은 감염 전문의는 개별 사례를 검토하여 카바페넴 지속 투약 필요성을 다시 평가하고, 부적절한 사용으로 판단되면 항균제 관리팀 전담 교수에게 통보하였다. 항균제 관리팀 전담 교수는 카바페넴 처방 의료진에게 구두/전화/이메일을 이용하여 직접적인 의사소통을 통해 해당 사항을 전달하고 종결을 권고하였다.

### 3. 자료 수집 및 정의

중재 전 1년과 중재 후 1년간 카바페넴이 투약한 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하여, 카바페넴 투약기간, 원발 감염부위, 카바페넴 투약 중 ICU 재원여부 등에 대하여 조사하였다. 중재 효과를 평가하기 위하여 중재 순응도 및 중재 후 항생제 종결여부를 조사하였으며, 중재 30일 이내에 카바페넴 투약이 필요한 그람음성균 감염 재발 및 사망 비율을 조사하였다. 또한 중재 전·후의 총 카바

페넴 사용량, 2주 이상 투약한 카바페넴 사용량 및 2주 이상 카바페넴 투약 환자에서 원인균 지향 치료(Pathogen-directed treatment)의 비율을 조사하였다. 원인균에 지향 치료는 배양검사에서 카바페넴 치료에 합당한 균주(예, *Enterobacteriales*, non-fermenters, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Providentia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*)가 입증되어 사용한 경우로 정의하였다. 항생제 사용량은 WHO 기준에 따라 DDD per 1,000 patients-day 계산하였다[12].

#### 4. 통계 분석

중재 사례의 특성을 기술하기 위하여 빈도 및 백분율을 이용하였고, 투약일은 평균 및 사분위값으로 분석하였다. 중재 전·후의 카바페넴 투약일 및 원인균 지향 치료 비율을 비교하기 위하여 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank-sum test) 및 카이제곱 검정(Chi square test)로 분석하였다. 중재에 따른 추세 비교를 위하여 중재 시행 전(2019년 1월부터 2019년 12월까지) 및 중재 시행 후(2020년 1월부터 2020년 12월)의 두 단절적 시계열을 설계하고, 중재의 효과에 대한 크기를 추정하기 위해 구간별 회귀분석을 시행하였다. 통계분석을 위하여 R Version 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 및 nlme package (3.1)를 이용하였다.

## Results

### 1. 총 카바페넴 사용량 및 사용추세 분석

연구기간 동안 14일 이상 카바페넴을 투여한 환자는 2019년 590예에 비해 2020년 537예로 사례가 더 적었으나, 전체 카바페넴 투여 환자 대비 2주 이상 사용한 환자의 비율은 2019년 26.1%, 2020년 26.7%로 통계적으로 유의미한 차이가 없었다( $P=0.696$ ). 중재 전·후의 카바페넴 사용량은 통계적으로 유의미한 차이는 없었고(43.0 vs. 43.5 DDDs/1,000 persons-day,  $P=0.630$ ), 전체 항생제 사용량 대비 카바페넴 사용량 역시 중재 전·후 통계적으로 유의미한 차이는 없었다(15.0% vs. 14.6%,  $P=0.999$ ). 14일 이상 카바페넴을 사용한 환자의 평균 투약일 역시 중재 이후 0.5일 감소하였으나, 통계적 유의성은 확인할 수 없었다(18 vs. 18 days,  $P=0.603$ ). 카바페넴 투약이 필요한 ESBL 생성 균주에 의한 균혈증 사례 역시 2019년 102건,

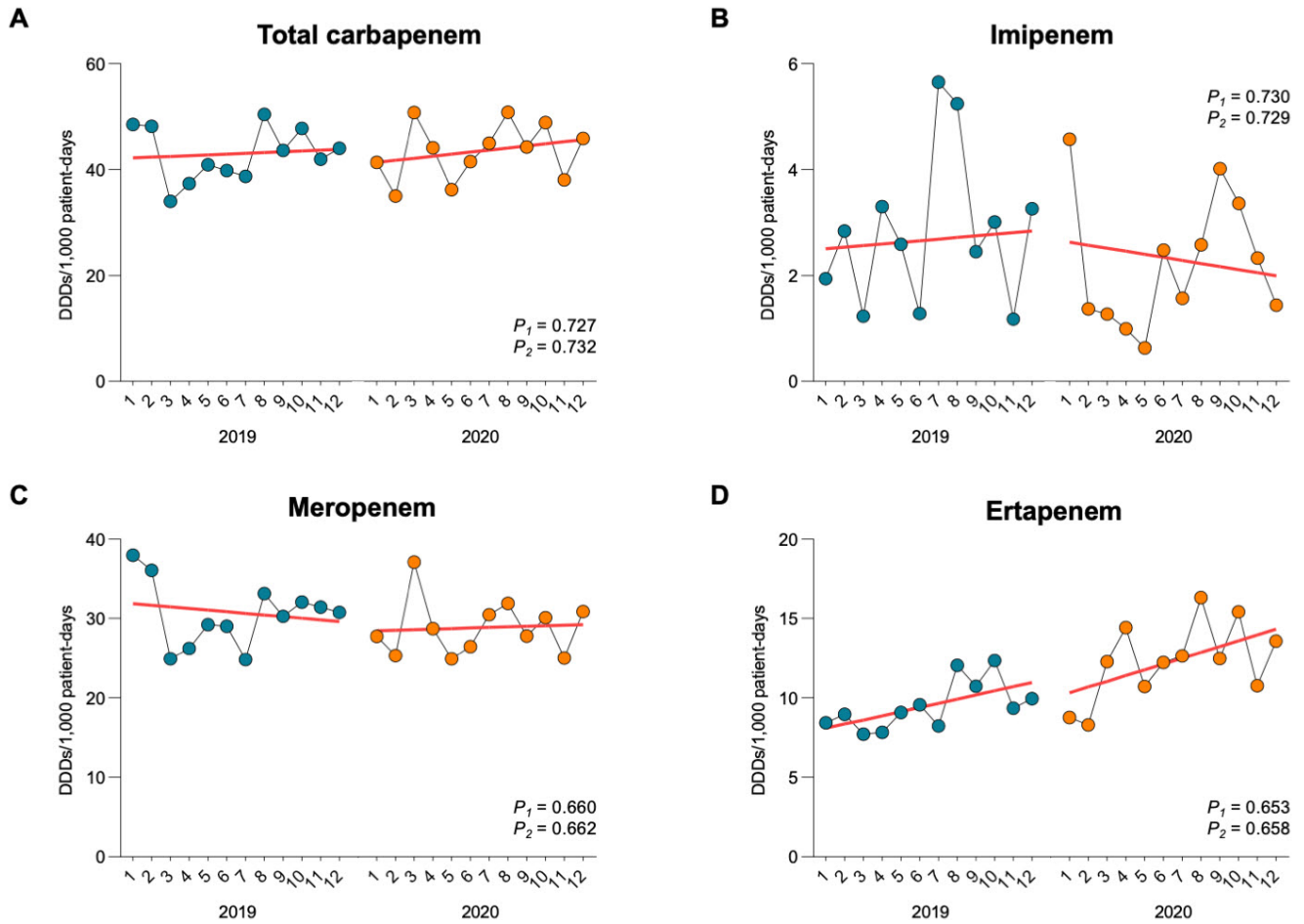
2020년 116건으로 확인되었으며, 중재 전·후의 14일 이상 카바페넴을 사용한 환자에서 카바페넴 투약이 필요한 내성균이 확인된 원인균 지향 치료의 비율을 비교하였을 때, 양군 사이에 유의미한 차이가 확인되지 않았다(37.5% vs. 37.6%,  $P=0.973$ ).

중재 전·후의 카바페넴 사용경향을 평가하기 위한 단절적 시계열 연구 및 구간별 회귀 분석(segmented regression analysis of interrupted time series)에서, 중재 직후에 카바페넴 사용량에는 유의미한 변화가 없었고( $P_1=0.727$ ), 카바페넴 사용 추세도 통계적으로 유의미한 변화를 확인하지 못하였다( $P_2=0.732$ ) (Fig. 1A). 사용량이 적은 도리페넴(doripenem)을 제외하고, 이미페넴(imipenem), 메로페넴(meropenem) 및 일타페넴(ertapenem) 각각의 사용량 및 사용추세를 중재 전과 중재 후에 비교하였을 때 역시 유의미한 변화는 확인하지 못하였다(Fig. 1B-D).

### 2. 중재사례 분석

2020년 총 14일 이상 카바페넴을 사용한 537예 중, 367예(68.3%)를 항균제 관리팀에서 확인 후 중재 필요성을 평가하였다. 이 중 325예에서 적절한 투약으로 판단하였고, 42예(11.4%)에서 부적절한 장기 투약으로 판단하여, 중재를 시행하였다. 중재 사례의 기본적인 특성을 살펴보면(Table 1), 연령의 중앙값은 68이고, 남성의 비율은 71.4%로 확인되었다. 중재 전까지 카바페넴 투여일의 중앙값은 19일이었고, 원발 감염부위는 폐렴이 가장 흔하고(54.8%), 이외에 복강내 감염(16.7%), 균혈증(9.5%), 간 및 췌담도계 감염(7.1%) 순서로 확인되었다. 14일 이상 카바페넴을 사용한 후부터 직접적인 방법을 통한 중재가 이루어지기 전 의무기록을 통한 카바페넴 투약 중단을 권고한 경우가 71.4%로 확인되었다.

중재 결과에 대해서 살펴보면, 중재 후 1주 이내 투약 종결한 경우는 40예로, 중재 순응도는 95.2%로 확인되었다. 중재 후 투약 종결까지 기간은 중앙값 1일(IQR 0-3.75)로 확인되었다. 19예(47.5%)에서 중재 후 항생제 투약을 종결하였으며, 21예(52.5%)에서는 다른 항균제로 변경하여 투약하였다. 중재 후 변경한 항균제는 피페라실린/타조박탐(Piperacillin/tazobactam)이 가장 흔하였고(66.6%), 이외에 세페핼(Cefepime) 또는 세프트리악손(Ceftriaxone)으로 변경하였다. 변경한 항균제는 중앙값 16일(IQR 7-26) 투약하였다.



**Fig. 1.** Trends of total (A) & each carbapenem ((B) Imipenem, (C) Meropenem, (D) Ertapenem) before and after intervention for long-term carbapenem prescription. Trends of carbapenem use before and after intervention for long-term carbapenem prescription. Monthly defined daily dose of carbapenem per 1,000 patients-day from 2019 to 2020.  $P_1$  is the  $P$ -value for immediate changes after intervention and  $P_2$  is the  $P$ -value for trends between pre- and post-intervention.

중재를 통해 카바페넴 투약을 종결한 환자에서 종결 30일 이내에 카바페넴 투약이 필요한 그람음성균 감염이 다시 확인된 사례가 2예(4.8%) 확인되었다. 한 증례는 이전 간 이식 받은 병력 있는 환자로, Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 생성 *E. coli*에 의한 균혈증 및 폐렴으로 22일간 메로페넴(meropenem)을 투약하고, 종결 후 퇴원하였으나, 종결 후 15일째 간 농양에 의한 패혈증으로 재입원하였고, 혈액에서 *Enterobacter cloacae*가 확인되었다. 다른 증례는 이전 장유착으로 수술받은 병력 있는 환자로, ESBL 생성 *K. pneumoniae*에 의한 폐렴으로 메로페넴(meropenem)을 19일간 투약 후 종결하였으나, 종결 8일째 장파열로 인한 패혈증 발생하였고, 혈액에서 ESBL 생성 *K. pneumoniae*가 확인되었다. 중재 후 30일 이내에 사망한 사례가 8예(19.0%)로 확인되었다. 5예는 조절되지 않는 기저 종양질환으로 인한 사망이었고, 2예는 이식 수

술 후 발생한 합병증으로 인한 사망이었으며, 나머지 1예는 새롭게 발생한 장파열로 인한 사망이었다.

## Discussion

전 세계적으로 카바페넴 사용량의 지속적인 증가 및 CRE 발생이 확인되고 있으며, 이 때문에 항생제 관리 프로그램을 통해 카바페넴의 적절한 사용을 유도하고, 사용량을 줄이기 위한 노력도 함께 이루어지고 있다[1,2,4]. 본 연구에서는 부적절한 카바페넴의 장기 사용을 줄이기 위하여, 14일 이상 카바페넴을 사용중인 환자를 추적 조사하고, 부적절한 투약으로 확인될 경우 적극적인 중재를 통해 카바페넴 사용 중단을 유도하였다. 2020년 동안 537예의 14일 이상 카바페넴 사용 환자가 확인되었는데, 실제 항균제 관리팀에서 감시한 증례는 367예로, 총 증례 중 67.1%

**Table 1.** Characteristics of patients and result of intervention for long-term prescription of carbapenem

Age [median (IQR)]	68 (60-73.25)
Sex [Male, (%)]	30 (71.4)
Duration of carbapenem use before intervention [days, median (IQR)]	19 (18.0-26.5)
Admission to the ICU during the period of carbapenem administration [N, (%)]	17 (40.5)
Site of infection [N, (%)]	
Pneumonia	23 (54.8)
Intra-abdominal infection	7 (16.7)
Bacteremia	4 (9.5)
Hepatobiliary infection	3 (7.1)
Neutropenic fever	2 (4.8)
Deep neck infection, Surgical site infection, Urinary tract infection	
Recommendation for termination of carbapenem through medical records before intervention [N, (%)]	30 (71.4)
Duration from intervention to discontinuation of carbapenem [days, median (IQR)]	1 (0-3.75)
Compliance of intervention [N, (%)]	40 (95.2)
Result of intervention [N, (%)]	
1) Discontinuation of antibiotics	19 (47.5)
2) Change of narrow-spectrum antibiotics	21 (52.5)
Piperacillin/tazobactam	14 (66.6)
Cefepime	2 (9.5)
Ceftriaxone	2 (9.5)
Duration of changed antibiotics usage [days, median (IQR)]	16 (7-26)
Recurred infection within 30 days after discontinuation of carbapenem [N, (%)]	2 (4.8)
Mortality within 30 days after discontinuation of carbapenem [N, (%)]	8 (19.0)

만 감시에 포함되었다. 항균제 관리팀에서 주 1회 14일 이상 카바페넴 사용 환자를 감시하였는데, 이 과정에서 14일 이상 카바페넴이 투약되었으나, 항균제 관리팀에서 감시를 하는 시점에서는 항균제의 투약이 종결된 환자들이 누락된 것으로 보인다.

연구가 수행된 서울대학교병원에서는 기존에 카바페넴의 처방을 위해서 감염내과에 사용의뢰서를 입력 후 승인을 받는 항생제 처방 관리시스템을 운영 중이며, 본 연구에서는 기존 처방 시스템을 통해서 일차적으로 부적절한 카바페넴 투약에 대한 사용 중단을 진료기록을 통해 권고하였음에도 투약을 지속할 경우에 항균제 관리팀 전담 교수에게 통보하여 직접적인 구두/전화/이메일과 같은 직접적인 의사소통을 이용하여 카바페넴 사용 중단을 요구하는 중재활동을 수행하였다. 감염 전문가와 항생제를 처방한 의료진과의 직접적인 의사 소통은 항생제 관리 프로그램 중재의 순응도를 높일 수 있는 중요한 수단으로, 이전 연구에서도 의무기록을 통한 중재보다 전화 또는 문자메세지를 이용한 직접적인 중재에서 순응도가 더 높은 것으로 보고한 바 있다[13-16]. 감시에 포함된 367예 중 11.4% (42예)에서 부적절한 장기 투약으로 판단하여 적극적인 중재를 시행하였는데, 처방 사례에 비해서 총 증례 숫자는 많지 않으나, 일차적으로 진료기록을 통한 사용중단 권고가 이루어지고 있는 점을 고려하면 높은 비율로 중재가 이루어

진 것으로 볼 수 있다. 실제로 중재 사례 중 71.4%에서는 직접적인 중재 전 진료기록을 통해 카바페넴 사용중단을 권고하였고, 카바페넴 처방 의료진과 직접적인 의사소통을 통해 중재가 이루어졌기 때문에, 중재 사례 내에서는 95% 이상의 높은 중재 순응도를 확인하였으며, 중재 후 평균적으로 3일 이내에 카바페넴 투약을 빠르게 종결하였다. 이는 진료기록을 통한 권고에 순응하지 않는 환자에서도, 의료진 사이의 직접적인 의사소통을 통해서 불필요한 카바페넴 투약을 높은 순응도로 줄일 수 있다는 점을 시사한다.

카바페넴 중재가 이루어진 사례 중 40.5%에서 투약 중환자실에 재원하였고, 54.8%에서 원발 감염부위를 폐렴으로 추정하였다. 높은 중환자실 재원 비율로 미루어 보았을 때, 중증도가 높은 환자에서 카바페넴의 부적절한 장기투약 비율이 높음을 알 수 있다. 또한 중증 폐렴의 경우 급성호흡곤란증후군(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)과 같은 합병증이 동반될 수 있으며[17], 감염이 조절된 이후에도 호흡곤란 및 폐 침윤이 지속될 수 있고, ARDS에 대한 처치 중 새로운 병원 획득 폐렴이 발생할 가능성도 있어 항생제 투약의 적절성을 평가하기 어렵다[18]. 이러한 점 때문에 부적절하게 카바페넴을 장기 사용한 환자에서 폐렴의 비율이 높았던 것으로 보인다.

외국에서 적극적인 항생제 관리 프로그램의 도입으로 카바페넴의 사용을 줄인 사례들이 보고되었는데, 일본에서는

72시간 혹은 7일 이상 카바페넴을 사용한 환자를 매주 조사하고, 투약 적절성을 평가하여 진료과에 투약 지속/중결 여부를 전달하는 방식의 중재를 통해 카바페넴 사용을 줄일 수 있음을 확인하였다[19,20]. 싱가포르에서도 2011년부터 2014년까지 3일 이상 카바페넴을 사용한 환자를 조사한 뒤, 담당 의료진에게 진료기록, 전화 또는 구두로 카바페넴 사용 적절성 여부를 전달하는 방식의 중재를 시행하였다[21]. 중재에 순응한 경우와 순응하지 않은 경우를 비교하였을 때, 두 그룹 간에 재원 기간, 재입원비용은 유의미한 차이 없었으나, 카바페넴 투약 기간은 중재에 순응한 그룹에서 카바페넴 사용량이 감소하였고, 사망률은 중재에 순응하지 않은 그룹에서 더 높게 확인되었다.

반면에 본 연구에서는 중재를 시행하였음에도 전체 카바페넴의 사용량 감소나, 카바페넴 투약이 필요한 내성균이 확인된 원인균 지향 치료의 비율, 카바페넴 사용추세의 유의미한 변화는 확인할 수 없었다. 본 연구에서는 모든 카바페넴 사용이 아닌, 전체 카바페넴 사용환자의 약 ¼에 해당하는 14일 이상 장기간 투약하는 경우에 한정하여 감시가 이루어졌으며, 이 중에서도 일부의 부적절한 투여사례에서만 중재가 이루어졌다. 또한 이전 카바페넴 사용에 대한 별다른 중재가 없는 상태에서, 새롭게 중재를 도입한 해외의 사례와 달리, 본 연구에서는 이전부터 전자의무기록을 통한 제한 항균제 사용의뢰서 작성 및 승인절차를 통해 부적절한 카바페넴 사용에 대한 일차적인 조정이 이루어지고 있었기 때문에, 전체 카바페넴 사용에 미치는 영향이 미미했던 것으로 보인다.

항생제 관리 프로그램을 통해 항생제 처방을 모니터링하고, 적절성을 평가한 뒤 피드백을 주기 위해서는 이를 운용할 수 있는 인력이 필수적이다[22]. 국내 연구에 따르면 입원환자에 대한 항생제 관리 프로그램을 운용하기 위해서는 100명당 1.20의 풀타임 환산 인력(Full-time equivalent; FTE)이 필요한 것으로 보고하였으며, 광범위 항생제에 대해 한정한다면 1,000명당 6.02 FTE가 필요하고, 1주 이상 처방되는 경우로 제한한다면 1,000명당 3.01 FTE가 필요한 것으로 예측하였다[23]. 본 연구에서는 첫째, 2주 이상 연속해서 처방되는 카바페넴으로 중재 대상을 한정하였으며, 둘째, 기존 의무기록을 통한 항생제 관리 프로그램을 운영하고 있었고, 셋째, 중재기간이 1년으로 한정되어, 중재활동을 위한 추가적인 인력채용 없이 중재활동을 수행하였다. 하지만 직접적인 의사소통을 통한 중재활동을 장기간 유지하기 위해서는 이를 수행할 수 있는 인력이 필수적이다. 따라서 직접적인 의사소통을 통한 중

재활동의 비용 및 효과를 평가하기 위한 추가 연구가 필요하다.

부적절한 항균제 투약으로 인한 내성균의 재감염 또는 재발은 적극적인 항균제 중재 프로그램을 시행하는데 있어 큰 제한점이다. 본 연구에서는 카바페넴 중재 후 2예(2/42, 4.76%)에서 카바페넴 투약 중결 30일 이내에 카바페넴 투약이 필요한 그람음성균 감염이 다시 확인되었다. 이 중 1예는 이전 확인되었던 원인균과 다른 균에 의한 간농양 및 균혈증이 확인되었고, 다른 1예는 새롭게 발생한 장파열로 인한 패혈증 및 이로 인한 균혈증이 발생하였다. 두 사례 모두 폐렴에 대하여 카바페넴을 투약 후 중결하였고, 이후 새롭게 다른 부위에 감염증이 발생하였다는 점에서 카바페넴 투약의 조기 중결로 인한 감염증 재발 가능성은 작을 것으로 볼 수 있다.

본 연구는 단일 기관에서 시행한 연구이고, 장기간 카바페넴 사용하는 경우로 한정하여 중재를 시행한 증례가 많지 않았다는 제한점이 있다. 또한 2020년부터 발생한 코로나바이러스 감염증-19 (COVID-19)의 유행으로 병원이용 실태가 변화였고, 유행기간 감염관리인력 및 감염관리 의사의 업무변화가 있었기 때문에, 2019년도의 카바페넴 사용량과 2020년의 카바페넴 사용량을 직접적으로 비교하기에는 어려움이 있다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 항균제 관리 약사의 감시를 통해 장기간 카바페넴 사용을 모니터링 하고, 이후 의료진사이의 직접적인 의사소통을 통한 적극적인 중재를 통해 부적절한 카바페넴 사용을 별다른 부작용 없이, 높은 순응도로 줄일 수 있었다는 점에서 의의가 있다.

## Acknowledgements

본 연구는 2020년 서울대학교병원의 정책연구과제(번호: 04-2019-0060) 및 2021년 대한의료관련감염관리학회의 학술연구비의 지원을 받아 수행되었음.

## Disclosure of Conflict of Interest

The authors have no potential conflict of interest to disclose.

## References

1. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic con-

- vergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E3463-70.
2. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014;14:742-50. Erratum in: *Lancet Infect Dis* 2017;17:897.
3. Yoon YK, Park GC, An H, Chun BC, Sohn JW, Kim MJ. Trends of antibiotic consumption in Korea according to national reimbursement data (2008-2012): a population-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2100.
4. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215 (suppl\_1):S28-36.
5. Piperaki ET, Tzouveleakis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25:951-7.
6. Korea Disease Control and Prevention Agency. Mandatory surveillance system, Carbapenem-resistant Enterobacteriales (CRE). <https://npt.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/simple/simplePdStatsMain.do?icdCd=NB0020&icdgrpCd=02> (Updated on 28 February 2022).
7. Choi JY, Kwak YG, Yoo H, Lee SO, Kim HB, Han SH, et al. Trends in the distribution and antimicrobial susceptibility of causative pathogens of device-associated infection in Korean intensive care units from 2006 to 2013: results from the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS). *J Hosp Infect* 2016;92:363-71.
8. Martin A, Fahrbach K, Zhao Q, Lodise T. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to *Enterobacteriaceae*: results of a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5:ofy150.
9. Yusef D, Hayajneh WA, Bani Issa A, Haddad R, Al-Azzam S, Lattyak EA, et al. Impact of an antimicrobial stewardship programme on reducing broad-spectrum antibiotic use and its effect on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in hospitals in Jordan. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:516-23.
10. Jun KI, Koo HL, Kim MK, Kang CK, Kim MJ, Chun SH, et al. Trends in antibiotic use in a single university hospital. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2013;18:44-50.
11. Kim DH, Choe PG, Oh YR, Kim TS, Jang UJ, Kang CK, et al. Trend of the incidence and clinical outcome of Carbapenem-resistant Enterobacteriales Bacteremia. Paper presented at: 72th Fall Conference of the Korean Association of Internal Medicine; 2021 Oct 23-24; Korea (On-line). p. 664.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2022. Oslo; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021:23-31.
13. Choe PG, Koo HL, Yoon D, Bae JY, Lee E, Hwang JH, et al. 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.
14. Morton JB, Curzake DJ, Morrill HJ, Parente DM, Gaitanis MM, LaPlante KL. Verbal communication with providers improves acceptance of antimicrobial stewardship interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37:740-2.
15. Stevens RW, Fjeld HD, Cutchins C, Westley BP. Method to the madness: impact of method of contact on intervention acceptance rates for antimicrobial stewardship interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:959-61.
16. Shafi H, Donoghue SG, Seah J, Yong PEO, Lee WB. Direct communication improves response time to acceptance of antimicrobial stewardship interventions. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(Suppl 1):146.
17. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:18.
18. Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, Dhanani JA, Kollef M, Lipman J, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46:2168-83.
19. Tagashira Y, Horiuchi M, Tokuda Y, Heist BS, Higuchi M, Honda H. Antimicrobial stewardship for carbapenem use at a Japanese tertiary care center: an interrupted time series analysis on the impact of infectious disease consultation, prospective audit, and feedback. *Am J Infect Control* 2016;44:708-10.
20. Akazawa T, Kusama Y, Fukuda H, Hayakawa K, Kutsuna S, Moriyama Y, et al. 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.
21. 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.
22. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-56.
23. Park SY, Chang HH, Kim B, Moon C, Lee MS, Kim JY, et al. Human resources required for antimicrobial stewardship activities for hospitalized patients in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1429-35.