集中治療室における薬剤師による薬物療法の安全確保への貢献

木幡雄至^{*1}, 今浦将治¹, 五十嵐 崇¹, 渥美景子¹
金井麻子¹, 牧 裕一², 高橋宏行², 菅野 浩¹
済生会横浜市東部病院薬剤部¹, 集中治療科²

Contribution of Pharmacist's Intervention to Safety Management of Drug Therapy in Intensive Care Unit

Yuji Kohata^{*1}, Masaharu Imaura¹, Takashi Igarashi¹, Keiko Atsumi¹,
Asako Kanai¹, Yuichi Maki², Hiroyuki Takahashi² and Hiroshi Kanno¹
Department of Pharmacy¹ and Department of Intensive Care², Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital

Received May 2, 2014
Accepted August 11, 2014

The frequency of adverse events with medication in an intensive care unit (ICU) is reported to be higher than that in a general ward. However, the pharmacist's intervention effect over the medical safety of drug therapy in ICU has not been fully evaluated. In this study, we examined the pharmacist's intervention effect on improvement in the safety of medication in ICU.

We investigated medical safety interventions called "preavoid" performed by pharmacists in Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital's ICU from April 2011 to March 2013. The incidents and accidents discovered with the preavoid example were classified according to severity, and the intervention number according to severity was investigated.

Among the 2158 pharmacist's interventions, there were 2060 preavoid examples, which is 95.5% of the total. Furthermore, 1915 (93.0%) of the preavoid cases were found before an incident or accident occurred, and in 145 cases, (7.0%) a disadvantage to patients was prevented from becoming serious. Moreover, a large number of incidents or accidents associated with pharmacist's intervention was classified as less severe, and there were no critical examples in which injury became permanent.

In this study, we suggest that pharmacist's interventions improved the safety of drug therapy by avoiding disadvantages to patients before occurrence, and avoiding disadvantages that have occurred from becoming serious.

Key words — intensive care unit, pharmacist's intervention, medical safety, inpatient pharmaceutical service

緒 言

集中治療室 (intensive care unit: ICU) には、手術室、一般病棟、救急外来等から院内、院外を問わず集中治療を必要とする最重症患者が収容される。患者は、心不全、肝不全、腎不全および呼吸不全等の様々な症状を呈しており、病態が複雑で重症度が非常に高く、その生命は危機的な状態にあることが多い。そのため、補助循環装置の装着

や人工呼吸器の装着、血液浄化療法の施行等、患者の救命を最優先にした治療が施行され、重症患者にとって最後の砦と言っても過言ではない診療が行われる。このことは、薬物療法においても同様であり、使用する薬剤の種類、投与量並びに投与法は多岐に渡っている。その一方で、ICUにおける薬物療法に関連した薬剤性有害事象の発生頻度は、一般病棟よりも高いことが報告されている。¹⁾ さらに、平成24年に実施された日本医療機能評

* 〒230-8765 神奈川県横浜市鶴見区下末吉3-6-1

価機構医療事故防止センターの医療事故情報収集等事業による調査においても、ICUで発生した死に至る医療事故の発生頻度は、一般病棟に比べて2.3倍高いことが報告されている（http://www.med-safe.jp/contents/report/html/nennzi/2012/TTL298_YH-66.html, 平成26年5月2日）。これらのことから、ICUの薬物療法における安全確保は急務であり、ICUを担当する薬剤師の果たすべき役割は大きいと考えられる。しかし、これまで病院薬剤師は、薬剤師業務の変遷に伴う様々な要因で、ICUにおける病棟業務を積極的に実施することができず、ICUにおける薬物療法への介入は十分に行えていなかった。²⁻⁴⁾

このような背景から、集中治療への薬剤師の介入が社会から望まれ、平成20年の診療報酬改定をはじめ、平成23年には救急並びに集中治療に関する高度な知識と技能を有する専門薬剤師の養成が開始された。その結果、多数の医療機関のICUにおいて、薬剤師業務が実践されるようになり、その実績が数多く報告されるようになった。⁵⁻¹³⁾しかし、これまでICUにおける薬物療法の安全確保に対する薬剤師の介入効果に関しては、十分に評価されていない。

そこで本研究では、薬物療法の安全性の向上に対する薬剤師の介入効果を評価することを目的に、薬物療法への薬剤師の介入事例のなかからプレアボイドに該当する事例を抽出し、その内容を調査、解析した。

方 法

1. 済生会横浜市東部病院 ICU の概要

当院は横浜市中核病院として、救命救急センターや集中治療センターなどを中心とした急性期医療および高度専門医療を提供する病院である。当院ICUの病床数は12床であり、主に手術後患者の受け入れを行っている。ICU入室患者の診療科別の代表的な疾患および入室患者数を、表1に示した。平成25年度の入室件数は886名、平均在室日数は4.0日であった。病棟常備薬は、平成25年4月時点で217品目であった。ICUを担当する薬剤師は3名であり、そのうち1名が平日の日勤帯(8:30~17:06)に常駐して病棟業務を行っている。また、薬剤師の臨床経験年数は5~12年である。

2. 薬剤師介入記録用紙の作成

当院ICUにおいて、ICU担当薬剤師が、薬物療法に介入した事例を薬剤師介入記録用紙（介入記録用紙）（図1）に記載した。介入事例は、その内容別に「用法用量の適正化」、「(therapeutic drug monitoring) TDMに基づく処方支援」、「薬剤の開始・変更・中止」、「禁忌薬投与の発見・回避」、「同種同効薬投与の発見・回避」、「処方不備の発見・回避」、「配合変化の発見・回避」、「薬物間相互作用の発見・回避」、「副作用の発見・回避」、「薬剤鑑別」、「製剤学的内容」、「その他」の12項目に分類した。また、介入の形態は、薬剤師から医療スタッフに情報提供した場合を「能動

表1 診療科別の代表的な疾患

診療科名	代表的な疾患	患者数 (%)
心臓血管外科	急性大動脈解離、胸部大動脈瘤、大動脈弁狭窄症、不安定狭心症など	348 (20.7%)
脳神経外科	くも膜下出血、転移性脳腫瘍、内頸動脈脳動脈瘤、急性硬膜下血腫など	305 (18.2%)
消化器外科	S状結腸がん、胃体部がん、食道がん、肝細胞がん、直腸がんなど	243 (14.5%)
呼吸器外科	肺がん、転移性肺腫瘍、縦隔腫瘍、自然気胸など	181 (10.8%)
血管外科	腹部大動脈瘤、急性動脈閉塞症、総腸骨動脈瘤など	150 (8.9%)
整形外科・リウマチ科	大腿骨頸部骨折、化膿性脊椎炎、腰部脊柱管狭窄症など	100 (6.0%)
循環器内科	労作狭心症、下肢閉塞性動脈硬化症、うっ血性心不全など	92 (5.5%)
呼吸器内科	慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、細菌性肺炎など	47 (2.8%)
脳血管・神経内科	視床出血、脳皮質下出血、心原性脳塞栓症など	44 (2.6%)
泌尿器科	腎細胞がん、膀胱がん、前立腺がん、尿管がん、褐色細胞腫など	41 (2.4%)
その他	敗血症性ショック、蘇生に成功した心停止、劇症肝炎など	128 (7.6%)

平成25年度 集中治療室 薬剤師介入記録 No. 			
日付	 	所要時間	 分
依頼者	 		☐ 能動的介入 ☐ 受動的介入
質問分類	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> ☐ ①用法用量の適正化 ☐ ②TDMに基づく処方支援 ☐ ③薬剤の開始・変更・中止 ☐ ④禁忌薬投与の発見・回避 ☐ ⑤同種同効薬投与の発見・回避 ☐ ⑥処方不備(入力ミスや重複処方など)の発見・回避 ☐ ⑦配合変化(遮光の有無やルート選択を含む)の発見・回避 ☐ ⑧薬物間相互作用の発見・回避 ☐ ⑨副作用の発見・回避 ☐ ⑩薬剤鑑別(持参薬含む) ☐ ⑪製剤学的内容(簡易懸濁法の適否など) ☐ ⑫その他 </div>		
プレアボイドの有無 薬物療法に直接関与し、薬学的ケアを実践して患者の不利益(副作用、相互作用、治療効果不十分など)を回避あるいは軽減した事例			☐ あり ☐ なし
問い合わせ内容	患者ID 		
関連薬剤1	 		
関連薬剤2	 		
関連薬剤3	 		
回答			
参考文献・書籍名	 		
受諾の有無	 	コスト削減効果	
		薬剤師名	

図1 薬剤師介入記録用紙

TDM: therapeutic drug monitoring

的介入」とし、医療スタッフからの質問や相談に対して情報提供した場合を「受動的介入」とした。さらに、その介入が、日本病院薬剤師会の定義するプレアボイド(http://www.pharm.or.jp/hotnews/archives/2005/02/post_7.html, 平成26年5月2日)に該当するか否かについても記載した。なお、日本病院薬剤師会は、薬剤師が薬物療法に直接関与し、薬学的ケアを実践して患者の不利益(副作用、相互作用、治療効果不十分など)を回避あるいは軽減した事例をプレアボイドとして定義している。

3. プレアボイド事例の解析

平成23年4月～平成25年3月の2年間に作成された介入記録用紙のなかから、プレアボイドに該当する介入事例を抽出し、日本病院薬剤師会のプレアボイド報告様式に準じて、薬物療法に関連した予知可能な患者への不利益を未然に回避した事例を「未然回避」、すでに発生した患者の不利益が重篤化することを回避した事例を「重篤化回避」として分類した。さらに、国立大学附属病院医療安全管理協議会で定められたインシデント影

表2 インシデント影響度分類

レベル	傷害の継続性	傷害の程度	傷害の内容
5	死亡	－	死亡（原疾患の自然経過によるものを除く）
4b	永続的	中等度～高度	永続的な障害や後遺症が残り、有意な機能障害や美容上の問題を伴う
4a	永続的	軽度～中等度	永続的な障害や後遺症が残ったが、有意な機能障害や美容上の問題は伴わない
3b	一過性	高度	濃厚な処置や治療を要した（バイタルサインの高度変化、人工呼吸器の装着、手術、入院日数の延長、外来患者の入院、骨折など）
3a	一過性	中等度	簡単な処置や治療を要した（消毒、湿布、皮膚の縫合、鎮痛剤の投与など）
2	一過性	軽度	処置や治療は行わなかった（患者観察の強化、バイタルサインの軽度変化、安全確認のための検査などの必要性は生じた）
1	なし	－	患者への実害はなかった（何らかの影響を与えた可能性は否定できない）
0	－	－	エラーや医薬品・医療用具の不具合が見られたが、患者には実施されなかった

響度分類（表2）に準じて、ブレアボイド事例で発見されたインシデントやアクシデントによる不利益の患者への影響度を重篤度別に分類し、重篤度別の介入件数を調査した。

未然回避は、その内容別に「処方追加（患者情報を基に薬剤の追加を医師に提案し、治療効果の向上や副作用の回避に繋がったもの）」、「処方適正化（処方上の誤入力や同種同効薬の重複等を発見または回避し、処方の適正化に繋がったもの）」、「相互作用回避（薬物間相互作用を発見または回避し、治療効果の向上並びに副作用の回避に繋がったもの）」、「配合変化回避（注射薬の混合に伴う配合変化の発生を発見または回避し、注射薬の配合変化に伴うトラブルを回避できたもの）」、「投与量変更・投与中止（患者情報を基に処方の変更または中止を医師に提案し、薬物療法の適正化に繋がったもの）」の5項目に分類した。また、

薬剤師による介入時期について、薬剤の投与開始前または開始後に分けて調査した。

結 果

1. 薬剤師介入事例の解析

当院ICU担当薬剤師による薬物療法への介入内容、介入件数およびその受諾率を表3に示した。ICU担当薬剤師が薬物療法に介入した事例は2158件であり、そのうち能動的介入は1493件（69.2%）、受動的介入は665件（30.8%）であった。また、薬剤師の薬物療法への介入に対する受諾率は98.5%であり、介入1件あたりに要した平均時間は6.5分であった。介入事例における薬剤の薬効分類別割合を図2に示した。

医師に対する能動的介入の内容は、「用法用量の適正化」（417件）、「薬剤の開始・変更・中止」

表3 薬剤師による薬物療法への介入内容、介入件数およびその受諾率

介入内容	能動的介入（件）		受動的介入（件）		受諾率（%）
	医師	看護師	医師	看護師	
用法用量の適正化	417	2	185	4	99.5
TDMに基づく処方支援	253	0	18	1	99.5
薬剤の開始・変更・中止	384	5	60	3	98.5
禁忌薬投与の発見・回避	9	0	2	0	94.4
同種同効薬投与の発見・回避	46	0	0	0	100.0
処方不備の発見・回避	175	4	5	3	99.6
配合変化の発見・回避	15	44	53	232	98.2
薬物間相互作用の発見・回避	19	0	1	1	100.0
副作用の発見・回避	62	1	13	5	100.0
薬剤鑑別	8	3	4	5	100.0
製剤学的内容	7	4	17	18	97.1
その他	28	7	15	20	95.4
計	1423	70	373	292	平均 98.5

TDM: therapeutic drug monitoring

図2 介入に関連した薬剤の薬効分類別割合

(384件),「TDMに基づく処方支援」(253件)が多かった。一方,受動的介入の内容は,「用法用量の適正化」(185件),「薬剤の開始・変更・中止」(60件),「配合変化の発見・回避」(53件)が多かった。このことから,薬剤師の医師に対する介入は,投与量調節や薬剤選択などの処方設計に関する内容が多いことが示された。

看護師に対する主な介入の内容は,能動的小および受動的介入共に「配合変化の発見・回避」(それぞれ44件と232件)であった。

2. プレアボイド事例の解析

全ての介入事例(2158件)のうち,プレアボイドに該当した介入事例は2060件(95.5%)であり,

そのうち未然回避は1915件(93.0%),重篤化回避は145件(7.0%)であった。具体的な介入事例を表4に示した。未然回避における項目別の介入件数を図3に示した。未然回避1915件のうち,薬剤師の介入が薬剤の投与開始前であった事例は1145件(59.8%)であり,その内訳は「処方追加」が507件,「配合変化回避」が318件,「処方適正化」が202件,「投与量変更・投与中止」が112件,「相互作用回避」が6件であった。一方,薬剤師の介入が薬剤の投与開始後であった事例は770件(40.2%)であり,その内訳は「処方追加」が370件,「投与量変更・投与中止」が243件,「配合変化回避」が35件,「処方適正化」が111件,「相互作用回避」が11件であった。未然回避における項目別の介入時期の割合を図4に示した。薬剤師の介

図3 未然回避における項目別の介入件数

□ 投与開始後, ■ 投与開始前。

表4 具体的な介入事例

具体的な介入事例	
事例 1.	慢性心不全に伴う頻脈性不整脈に対し, ビソプロロールフマル酸塩を1日5 mg 内服していた患者。既往にあった慢性腎不全が進行し, 腹膜透析から維持透析へと推移していた。心不全増悪に伴いICUにて全身管理をしていたが, 経過中に洞不全を認めた。アトロピン硫酸塩の投与にて症状は改善したが, 腎機能低下に伴うビスプロロールフマル酸塩の過剰投与を指摘し, 減量を提案。その後, 投与量は1日2.5 mg に減量となり, 全身状態と共に症状は軽快した。
事例 2.	脳血管造影目的にヨード造影剤を投与後, アレルギー反応と思われる喘息を発症し, ICUに入室となった患者。入室後, 全身状態が改善したため, 持参薬の継続が指示された。持参薬の内容を確認すると, メトホルミン塩酸塩錠が含まれていた。乳酸値は14 mg/dL と高値であり, 乳酸アシドーシス発症のリスクがあることから, 造影剤投与後48時間までは再開しないことを提案し, メトホルミン塩酸塩錠の再開は中止となった。
事例 3.	外減圧術後の痙攣発症予防目的にフェニトインナトリウム注射液を投与していた患者。投与5日目にAST ^{a)} : 378U/L, ALT ^{b)} : 242U/L, ALP ^{c)} : 842U/L, γ-GTP ^{d)} : 415U/L と検査値上昇を認め, 薬剤性の肝機能障害の可能性を指摘した。フェニトインナトリウム注射液投与が中止となり, 肝機能検査値は約3週間後に基準範囲内まで改善した。
事例 4.	アスピリン喘息の既往がある患者に対して, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射剤が処方されているのを発見。喘息増悪のリスクがあるため, ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム注射液への変更を提案したところ, 処方変更となる。

a) AST: aspartate aminotransferase, b) ALT: alanine aminotransferase, c) ALP: alkaline phosphatase, d) γ-GTP: γ-glutamyl transpeptidase.

図4 未然回避における項目別の介入時期の割合
□ 投与開始後, ■ 投与開始前.

入が薬剤の投与開始前であった割合は,「処方追加」が57.8%,「処方適正化」が64.5%,「相互作用回避」が35.3%,「配合変化回避」が90.1%,「投与量変更・投与中止」が31.5%であった.

プレアボイド事例で発見されたインシデントやアクシデントにおけるインシデントレベル別のプレアボイド件数を図5に示した. 患者への影響度が最も軽微なレベル0が1145件(55.6%),レベル1が770件(37.3%),レベル2が64件(3.1%),レベル3aが78件(3.8%),レベル3bが3件(0.2%)であり,傷害が永続的になるレベル4a以上の重篤なインシデントやアクシデントは認められなかった.

考 察

ICUにおける薬物療法に関連した薬剤性有害事象の発生頻度は,一般病棟よりも高いことが報告されており,¹⁾薬物療法の安全性の向上は重要な課題となっている. このため,ICUを担当する薬剤師の果たすべき役割は大きいと考えられるが,ICUにおける薬物療法の安全性の向上に対する薬剤師の介入効果は,十分に検討されていない.

そこで,本研究では,ICUにおける薬物療法の安全性の向上に対する薬剤師の介入効果を評価するために,薬剤師が介入したプレアボイド事例の内容を解析し,薬剤師の全介入事例におけるプレアボイド事例の占める割合や,プレアボイド事例で発見されたインシデントやアクシデントによる不利益の患者への影響度を基に介入効果を検討した.

本研究において,ICU担当薬剤師が薬物療法に

図5 プレアボイド事例におけるインシデント影響度別の介入件数

介入した事例は2158件であり,そのうち2060件(95.5%)はプレアボイドに該当した. さらに,薬剤師の介入に対する医師および看護師の受諾率は,平均98.5%であった. このことから,ICU担当薬剤師による介入は薬物療法へ高率に反映され,そのほとんどがプレアボイドに該当していたことから,ICUにおける薬物療法の安全性の向上に寄与していることが示唆された. また,医師に対する薬剤師の介入の約60%が投与量調節や薬剤選択などの処方設計に関する内容であったこと,未然回避事例の約60%が薬剤投与開始前の介入であったことから,薬剤師の介入は医師が処方を発行する時点から行われていたことが示唆された. 薬物療法における Medikation エラーは,処方発行時に最も生じやすいことが報告されているため,¹⁾本研究において処方発行時から薬剤師が介入できたことは, Medikation エラーの減少に寄与した可能性が示唆された.

プレアボイド事例2060件のうち1915件(93.0%)は,薬物療法に関連したインシデントやアクシデントによる患者への不利益を未然に回避した事例であった. さらに,この1915件のうち,1145件(59.8%)は,薬剤が投与される前に薬剤師が介入していた. 当院ICU担当薬剤師は,患者の既往歴や治療歴,服用薬,臨床検査値等の基本情報をはじめ,患者の病態や治療内容に関する情報を収集したうえで,治療方針が決定されるカンファレンスや回診に同行している. これにより,ICU担当薬剤師は,医師が治療方針を決定する際に薬物療法への介入が可能となり,未然回避の件数並

びに薬剤の投与開始前の介入件数が多くなったと考えられた。

プレアボイド事例 2060 件で発見されたインシデントやアクシデントによる不利益の患者への影響度を重篤度別に分類した結果、影響度が最も軽微なレベル 0 の件数が最も多く (1145 件, 55.6%), 患者への傷害が永続的になるレベル 4a 以上の重篤な事例は認められなかった。これにより、薬剤師の介入は、薬物療法に伴うインシデントやアクシデントを未然に回避すること、さらにはインシデントやアクシデントで発生した患者への不利益が重篤化することを防ぐ可能性が示され、薬物療法の安全性の向上のみならず、患者の安全確保に貢献することも示された。

平成 24 年度における独立行政法人医薬品医療機器総合機構の健康被害救済制度において、1 件あたりに支給された被害救済金額は、平均 100 万円程度と算出される (<http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/25/h250610kyusai/file/shiryo1-2.pdf>, 平成 26 年 5 月 2 日)。本研究では、145 件の事例が、薬剤師の介入により薬物療法に伴う不利益の重篤化を回避されていた。仮に、発生した患者への不利益が重篤化していた場合には、約 1 億 4500 万円 (約 100 万円/件 × 145 件) の被害救済金額に上ることが推定された。薬剤師の介入による副作用の回避は、医療費の増大を抑制することが報告されており、¹⁴⁾ 本研究においても同様な医療経済学的貢献が示唆された。

本研究において、ICU 担当薬剤師による薬物療法への介入のうち約 95% の介入は、プレアボイドに該当することが示された。さらに、薬剤師の介入は、インシデントやアクシデントによる患者への不利益を未然に回避すること、また患者に発生した不利益の重篤化を回避することが示され、薬物療法の安全性の向上に寄与することが明らかとなった。

引用文献

- 1) Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, David WB, Incidence of Adverse Drug Events and

Medication Errors in Japan: the JADE Study, *J Gen Intern Med*, 2011, **26**, 148-153.

- 2) 日本病院薬剤師会総務部, 平成22年度「病院薬剤師部門の現状調査」集計結果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2011, **47**, 629-693.
- 3) 日本病院薬剤師会総務部, 平成23年度「病院薬剤師部門の現状調査」集計結果, 日本病院薬剤師会雑誌, 2012, **48**, 501-556.
- 4) 日本集中治療医学会危機管理委員会, 日本集中治療医学会看護部会, ICUにおけるヒヤリ・ハット事例に関するアンケート調査, 日本集中治療医学会雑誌, 2008, **15**, 103-116.
- 5) 菊池 環, 栗林正彦, 集中治療室における専任薬剤師の役割, 月刊薬事, 2007, **49**, 2035-2041.
- 6) 関本裕美, 山下大輔, 中蔵伊知郎, 和田恭一, 河合実, 本田芳久, 森下秀樹, 特定集中治療室管理料算定患者における薬学的管理の実践, 医療薬学, 2009, **35**, 884-891.
- 7) 織田 順, 救急医療の薬剤師 薬剤師への期待, 月刊薬事, 2010, **52**, 115-118.
- 8) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における担当薬剤師による処方適正化と医療安全への貢献, 医療薬学, 2010, **36**, 792-795.
- 9) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における担当薬剤師からの医薬品情報提供とその臨床的評価, 薬学雑誌, 2010, **130**, 1361-1368.
- 10) 安藝敬生, 八塚理恵, 碓 健三, 今給黎修, 首藤英樹, 平川雅章, 片岡泰文, ICU/CCUにおける薬剤師介入によるプレアボイド事例の解析, 医療薬学, 2010, **36**, 674-679.
- 11) 川田 敬, 長崎大武, 田中 聡, 服部暁昌, 田中照夫, 田尻信子, 杉本和彦, 村田厚夫, 森本雅徳, 救命救急センターにおける医薬品安全管理への薬剤師の貢献, 日本病院薬剤師会雑誌, 2012, **48**, 181-184.
- 12) 今浦将治, 木幡雄至, 小林光太郎, 高橋宏行, 横山晴子, 赤瀬朋秀, 山田安彦, 集中治療室における薬剤師によるMRSA感染症治療への介入効果, 薬学雑誌, 2011, **131**, 563-570.
- 13) 加藤隆寛, 集中治療室への関わり, 月刊薬事, 2012, **54**, 51-56.
- 14) Hamblin S, Rumbaugh K, Miller R, Prevention of drug events and cost savings associated with Pharm D interventions in an academic Level 1 trauma center: An evidence-based approach, *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, **73**, 1484-1490.