

Antimicrobial stewardship の実践とその評価

平成 30 年 3 月 16 日

私立医科大学病院感染対策協議会

この文書は私立医科大学病院感染対策協議会の AMR ワーキンググループおよび
医師部会 AS 実践プログラム小委員会が中心になり作成されたものである。

AMR ワーキンググループ

堀 誠治（東京慈恵会医科大学）

竹末 芳生（兵庫医科大学）

高野 八百子（慶應義塾大学）

添田 博（東京医科大学）

三澤 成毅（順天堂大学）

医師部会 AS 実践プログラム検討小委員会

竹末 芳生（兵庫医科大学）

三嶋 廣繁（愛知医科大学）

舘田 一博（東邦大学）

松本 哲哉（東京医科大学）

飯沼 由嗣（金沢医科大学）

吉田 耕一郎（近畿大学）

丸山 弘（日本医科大学）

本文書の複製、無断転載を禁ずる。引用は私立医科大学病院感染対策
協議会運営委員会の許可を要する。

サマリー

1. 感染制御部医師と薬剤師が Antimicrobial stewardship (AS) チームの中心となって活動を行う。AS プログラムを充実させるためには、今後感染症や抗菌化学療法に関する専門的な資格を有する医師および薬剤師の専従化が望まれる。
2. 人的資源に制約のある施設では、兼任薬剤師が AS チームの中心となって活動する。AS 業務に費やす十分な時間を業務時間内に確保する必要がある。
3. 病院全体への抗菌薬適正使用に関する教育は、AS プログラムの重要なツールであるが、能動的な介入が伴って、初めて抗菌薬適正使用が実践される。
4. 処方された特定の抗菌薬に対するコアとなる介入法として、「処方前に行われる許可制」と「処方後の評価とフィードバック」の2つが推奨されている。
5. 血液培養で微生物が検出された場合や指定された耐性菌検出時にも AS チームによる「評価とフィードバック」が行われる。
6. 日本で多くの施設で採用されている「届出制」は、あくまでも「処方後の評価とフィードバック」における症例サンプリングである。届出だけで終わることなく、これが引き金となり、AS チームによる評価や介入が行われなければならない。
7. 「処方後の評価とフィードバック」を充実させるために、届出薬は各施設で検討し、必要な抗菌薬に限定する。
8. AS チームが関与し、「処方後の評価とフィードバック」や「コンサルテーション対応」で、エンピリックに抗菌薬が選択された場合、新たに得られる情報（臨床経過、血液、生化学検査、微生物検査、画像）により、以下について follow up の評価を行い (time out)、必要であればそのつど抗菌薬治療の修正、調整を主治医に提案する：1.選択（治療効果、培養結果を評価、同一抗

菌薬長期使用では変更)、2.投与設計 (therapeutic drug monitoring、腎機能の変化などにより調節)、3.De-escalation、4.抗菌薬に反応する感染症かの判定、5.経口スイッチ、6.中止時期。

9. 集中治療室 (intensive care unit、ICU)、では一般病棟を対象とした AS とは別のプログラムが必要となる。ICU 病棟薬剤師は豊富な抗菌薬治療支援の経験があることが望ましく、AS チームは ICU 病棟薬剤師との連携をとりながら介入を行うことが勧められる。新生児集中治療室 (neonatal ICU、ICU) での AS 活動の報告も多い。
10. AS プログラムの process 指標としての抗菌薬使用量調査は、days of therapy (DOTs) での評価が推奨される。入院患者で使用される全注射用抗菌薬または、広域の抗グラム陰性菌薬など一部の抗菌薬グループに限定した DOTs/1000 patient days (または DOTs/100 bed days) を求める。他施設との比較のためには、それらの基準値 (ベンチマーク) を明確にする必要がある。
11. 抗菌薬使用量だけでなくその質的評価として、バランスのとれた抗菌薬使用の指標である antibiotic heterogeneity index を用いた報告もある。

緒言

日本で抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial stewardship、AS）プログラム実践のためのガイドンス¹が発表された。これを機会に、私立医科大学病院感染対策協議会から、AS プログラム実践とその評価法に関する提言を行う。AS プログラムは抗菌薬適正使用（選択、投与量、投与期間、投与ルート）を行うことにより、病院全体では院内検出菌の抗菌薬感受性を改善し、多剤耐性菌感染を減少させることや、平均入院期間の短縮が目標となり、個々の患者では感染症治療の成績を改善し、かつ抗菌薬による副作用を予防することが目標となる。

ここで、本院、分院からなる私立医科大学において、画一的な AS 活動実施は困難であり、専従スタッフの有無に応じたプログラムについて述べる。各施設、現状では達成できていない部分も少なからずあると考えるが、AS 活動充実のために、今後目標とすべき事項に関する提言を行った。

1. AS メンバー構成

AS は多職種で実施されるが²、感染制御部医師と薬剤師が中心となって活動することが推奨され、微生物検査技師などその他の職種も参加する。後述する AS プログラムを充実するためには、今後、感染症や抗菌薬化学療法に関する認定または専門の資格を有する医師および薬剤師の専従化が望まれる。

一方、人的資源の限られた施設においては、診療科から選出された infection control doctor（ICD）などの感染に関する資格を有する医師が兼任で従事することが多く、時間的な制約がある。そのため薬剤部との兼任薬剤師が中心となって活動しており、病院経営者は AS 業務に費やす十分な時間を業務時間内に確保する必要がある。また感染制御部における唯一の専従者が infection control nurse（ICN）の場合は、兼任医師や兼任薬剤師と連携して AS プログラムに取

り組む。

2. 抗菌薬適正使用に関する教育

- 病院全体への抗菌薬適正使用に関する教育は、AS プログラムの重要なツールであるが、後述する能動的な介入が伴って初めて抗菌薬適正使用が達成される。
- 院内講演会企画や小グループミーティング、教育パンフレット配布などが教育活動に含まれ、術後感染予防抗菌薬などの抗菌薬に関する院内マニュアル作成、定期的な改定も AS チームの役割である。
- 教育の対象は全医療スタッフ（医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師など）とすべきであり、その内容も一方通行とまらないための工夫が必要である。AS 活動を実質的なものとするためには、処方を行う臨床医の理解に加え、病棟において活動している薬剤師や看護師の協力が不可欠となり、そのためにも教育は重要である
- AS チームの介入対象とならない個々の患者に対する不適切な抗菌薬処方時には、病棟薬剤師が直接臨床医にコメントし、またときには AS チームへ情報提供も行われる。
- 24 時間患者ケアに携わる看護師は臨床症状、創所見などの変化や抗菌薬投与による有害反応を観察し、臨床医や AS チームと情報共有することも必要である。また適切な検体採取や therapeutic drug monitoring (TDM) 採血など、看護師の抗菌薬適正使用への関与も多い。

3. 介入方法

a. 抗菌薬使用が trigger となる介入

コアとなる対策として、処方前に行う許可制（pre-authorization）と処方後にできるだけ早期に評価し処方変更などを提案する「処方後の評価とフィードバック」が（prospective audit and feedback、PAF または post-prescription review with feedback）が推奨されている^{2,3}（図 1）。前者は使用制限（restrictive strategy）、後者は説得による介入（persuasive strategy）であり、強制力が異なる。

1) 抗菌薬許可制

- 処方前に許可を必要とすることで、使用頻度の増加や耐性化が問題となっている特定の抗菌薬の使用制限（保護）を行う対策。
- AS チームの負担を軽減し、臨床医の抗菌薬処方の option を残すため、許可薬の選択は慎重に行い、必要最小限とする。
- 短期間での効果が期待されるが、許可を得ることなく替わって使用可能な抗菌薬の使用頻度が増え、その抗菌薬に対する耐性菌増加が問題となることが報告されている（squeezing the balloon）。
- 感染症を専門とする医師や薬剤師が許可を行うが、抗菌薬許可制が実質的な対策となるかは担当者の能力に依存する。
- 治療成績や患者予後に悪影響を及ぼさず実施可能との報告も多いが、厳格に行うことで臨床医の処方権が損なわれる短所もある。
- 24 時間体制は現状では困難であり、勤務時間内での対応となる。治療の遅れを防ぐため、初回または 1 日の処方許可なく実施可能としている施設が多い。許可薬の適応を明確にし、それに基づくコンピューター許可システム導入の報告もある。

2) PAF

- 対象となる抗菌薬が処方された後に、できるだけ早期に評価し、臨床医の

合意の下に必要なら抗菌薬の変更や中止を行う対策である。

- 処方当日に介入する場合と、48 時間後にある程度の追加情報を得て初回の介入を行う場合がある。
- PAF は「制限」ではなく「説得による介入」であり、個々の患者における適切な抗菌薬選択を主治医に提案することが目的となる。その点使用制限が主目的の許可制とは異なる対策である。
- AS チーム自身が患者データを収集し評価を行う必要がある。また病棟での face to face での対応が原則となるが、それができない場合でも電話や電子カルテへの記載など PAF 実施は AS チームへの負担が大きい。
- 長所としては、活動を通して一般臨床医への教育も同時に行われることが挙げられる。

3) 届出制

- 特定の指定された抗菌薬に関し、電子カルテまたは指定用紙に必要情報を記載することにより、許可を得ることなく処方可能な対策である。
- AS に関するガイドライン³では届出制は言及されておらず、それ単独では抗菌薬適正使用に関する効果は疑問である。
- 届出制はあくまでも PAF における AS の対象となる症例サンプリングであり、これが引き金となり何らかの評価やフィードバックが行われなければ、AS 活動と言えない。
- 現状では届出薬の範囲を増やし、その高い届出率を得ることが目的となっており、それが薬剤師の負担となっている。AS の入り口を広げることが目的とせず、必要な抗菌薬に限定することで、処方後の評価やフィードバックが可能となる。

4) 長期抗菌薬使用時における介入

グラム陰性菌に対する広域抗菌薬や抗 *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* 薬などの長期使用時における介入は以前から行われてきた。最近では術後感染予防抗菌薬に対し、決められた投与回数や日数を超えた場合、薬剤部で自動的に処方差し止めを行う方法も報告されている⁴。

b. 微生物検出が trigger となる介入

- 微生物検査室からの情報により、AS チームが初動する場合で、血液や髄液などの無菌部位から菌が検出された場合があげられる。また多剤耐性菌検出時なども介入対象となり、*Clostridioides (Clostridium) difficile* 産生毒素の迅速検査結果も介入のきっかけとすることができる。
- 指定された耐性菌検出時には、微生物検査室から検出患者入院病棟と AS チームに情報を発信する。報告を受けた AS チームは即時または当日中に対応を行う。
- 多剤耐性菌の場合、個室隔離、接触予防策などの指示を行う ICN など infection control team との連携が必要である。

c. コンサルテーションサービス

- 日本では北米と異なり感染症科が併置されている施設は限られている。そのため AS プログラムにコンサルテーション対応が含まれ、主要な業務のひとつになっている⁵。
- この場合、AS チームの対応は介入 (intervention) ではなく、指導 (supervision) に分類され、抗菌薬治療提案後の time out は AS チームの責務となる。

d. Time out

- エンピリックに抗菌薬を選択した場合、新たに得られる情報（臨床経過、血液、生化学検査、微生物検査、画像）により、以下について follow up の評価を行い、必要であれば抗菌薬治療の修正、調整を行う：1.選択（治療効果不良、抗菌薬耐性菌の検出、長期使用時には変更）、2.投与設計（TDM、腎機能の変化）、3.de-escalation⁶、4.抗菌薬に反応する感染症かの判定、5.経口スイッチ、6.中止時期。
- 通常、処方した臨床医チームが time out を実施する。そのための教育は AS プログラムに含まれる。しかし AS チームがコンサルテーション対応や PAF でエンピリックに抗菌薬選択を提案した場合、病棟ラウンドまたは電子カルテのチェックを定期的に行い、自らの提案した処方に対して抗菌薬治療が終了するまで複数回の time out を行う。
- 業務量の関係から、time out に関する指示は、通常電子カルテへの記載で行われるが、ときに face to face や電話で直接主治医に説明をすることにより、教育が効果的に行われ、かつ AS チームへの信頼も得られる。
- Time out の方法としては、医師、薬剤師を含む AS チームによる病棟ラウンドにより 1 step で行う場合と、薬剤師が下記に示す項目を調査し、問題があれば感染症専門の医師に口頭または文章で報告し、その後介入する方法がある（2 step）：初日（選択薬、投与設計）、2～3 日目（培養結果、TDM チェック）、10～14 日（投与期間）など。

e. 集中治療室 (intensive care unit, ICU) / 新生児集中治療室 (neonatal ICU, NICU) における AS プログラム (図 2)

- ICU は一般病棟と比較し、重症感染患者や抗菌薬長期投与を要する難治

性感染が高率であり、耐性菌感染も問題となる。さらに腎代替療法などに対する抗菌薬投与設計も行う必要がある。

- ICU では一般病棟を対象とした AS とは別のプログラムが必要となる⁷。とくに病態が複雑な症例では、AS チームは ICU スタッフ医師、ICU 病棟薬剤師と臨床経過、画像診断所見、血液、生化学検査結果などの情報を参考に、カンファランスを行う必要がある。
- ICU 病棟薬剤師は抗菌薬治療の経験が豊富であることが望ましく、AS チームは ICU 病棟薬剤師との連携をとりながら介入を行うことが勧められる。
- NICU での AS プログラムの報告も多い。

4. AS 活動の評価

AS プログラムにより抗菌薬適正使用が実施されたかの process 指標としては、抗菌薬使用量、de-escalation 実施率などがあり、抗菌薬適正使用の結果としての outcome 指標としては、細菌の抗菌薬感受性率、耐性菌発生率、抗菌薬治療成功率、副作用発生率、コスト、入院期間などがある²。AS 活動の直接的な評価として抗菌薬使用量調査がルーチンに各施設で行われている。その手法として defined daily doses (DDD) と days of therapy (DOT) があるが、現在では後者の実施が推奨されている³。

a. 抗菌薬使用の質的評価

1) DDDs

- 抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density、AUD) は、最近では DDDs/1,000 patient-days と表現されるようになってきた。
- 従来 DDD は WHO が規定した当該抗菌薬の 1 日使用量を表す略号であ

ったが、最近では一定期間における抗菌薬の使用量合計を WHO の標準 1 日使用量で除した理論的使用日数を DDDs とする報告が多い⁷⁻¹⁰。

- DDDs を入院患者のべ日数で補正し DDDs/1,000 patient-days で評価する。施設の入院患者数を考慮し、DDDs/100 patient-days や DDDs/100 bed-days などとも使用される。
- DDDs による評価の問題点として、腎機能低下症例や小児では 1 日使用量が標準量より少なくなるため、その合計を標準使用量で除した理論的使用日数は過小評価となる。また AS 活動により β-ラクタム系薬の 1 日投与回数を 2 回から 3~4 回に増やした場合や、バンコマイシンにおいて目標トラフ濃度を達成するために以前より高用量使用するようになった施設では、理論的投与日数は増えてしまい、正当な AS プログラムの評価にならない。

2) DOTs

- DDDs の問題点を解決すべく、近年 DOTs が採用されている。
- DDDs は 1 日標準量を使用したと仮定した理論的抗菌薬使用日数であるが、DOTs は実際の使用日数での評価である。
- 腎機能低下例が多い ICU⁷ や、NICU⁸ などの小児科領域での抗菌薬使用状況調査には DOTs がとくに勧められる。

3) DOTs や DDDs を用いた AS プログラム評価法

- 入院患者で使用される全注射用抗菌薬または、広域の抗グラム陰性菌薬など一部の抗菌薬グループに限定した DOTs をもとめる^{9,10}。自施設における DOTs/1,000patient-days の推移から AS プログラムが有効に機能しているかの評価を行う。他施設との相対的評価を行うためには、日本での基準値（ベンチマーク、25th percentile, 50th percentile、75th

percentile) を明確にする必要がある。

- AS プログラムのどの介入法が、より効率的に抗菌薬使用量を減少させるかの一定した意見はない。しかし一般に、使用制限が目的の許可制において、DOTs/1,000 patient-days 減少効果が認められたとの報告が多い。
- 処方後に AS チームが評価し、問題があれば主治医に説明し、合意の下に抗菌薬の変更や中止を行う”persuasion strategy”である PAF での抗菌薬使用量減少効果に関しては意見が分かれる。PAF の主目的はあくまでも個々の患者における適切な抗菌薬使用を提案することにある。この点において、抗菌薬使用量のみでの AS プログラム評価には限界がある。

b. 抗菌薬使用の質的評価

- 抗菌薬使用量だけでなく、その質的評価として、バランスの取れた抗菌薬使用 (antibiotic heterogeneity) を指標とする試みも報告されている¹¹⁻¹⁶。
- Antibiotic heterogeneity を簡便に評価する方法として、特定の抗菌薬グループにおける DOTs/1,000 patient-days の比率がある。たとえば使用頻度の多い緑膿菌に活性を有する抗菌薬であるカルバペネム系薬、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)、セフトジジム/第 4 世代セフェム系薬、キノロン系薬の DOTs/1,000 patient-days を算出し、この 4 クラスにおける各々の比率からバランスよく使用されているかを評価する。
- これを数値化し (antibiotic heterogeneity index、AHI)、目標値を設定することによりさらに AS プログラムの process 評価が明確となり、また臨床現場への feedback にも使用することができる。もし 4 クラスの抗菌薬が 25 % ずつ平均して使用されていれば AHI は 1 となる。

- PAFにより病院全体の AHI が 0.66 から 0.84 と増加し、緑膿菌の感受性が改善したとの報告がある¹⁶。また ICU での報告では、感染トレーニングを受けた医師が患者個々の諸因子を評価し **tailor made** で抗菌薬を選択することにより AHI は 0.88 と高値を達成したが、定期的に一定の抗菌薬の使用制限を行った期間は 0.52 と低値を示した。また耐性菌による人工呼吸器関連肺炎の発症率は、AHI が低い期間で高かったとしている¹⁴。
- AHI の目標値は DOTs 評価では ≥ 0.8 、DDD_s 評価では ≥ 0.85 ¹⁶ であることが報告されているが明確な根拠はない。

おわりに

AS プログラムにおけるメンバー構成、介入法に加え、AS 活動の **process** 評価としての抗菌使用量調査に関する提言を行った。表 1 に専従スタッフを有する施設での活動と、限られた人的資源の分院などの施設での活動に関し別々に提案を行った。ここで耐性菌対策としては、抗菌薬適正使用だけでなく、伝播対策など多面的な介入が必要であり、**outcome** 評価としての抗菌薬感受性変化や多剤耐性菌検出率の推移は、AS 活動の評価にはならない場合があることを考慮する必要がある。

文献

1. 二木芳人、賀来満夫、青木洋介ら：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス. 日本化学療法学会雑誌 2017; 65: 650～687
2. CDC: The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. <https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html> accessed in October 18, 2017.
3. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al: 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
4. Gomez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA: Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by means of a protocol that controls the use of prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:1358-65.
5. Rieg S, Küpper MF.: Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. Infection. 2016;44:159-66.
6. Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH: Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. Crit Care. 2017;21:180
7. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J.: Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care. 2014;18:480.

8. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ.: Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1178-84
9. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, et al: Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:1092-9
10. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, et al.: What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis.* 2017;64:537-543.
11. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, et al: Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1197-1204
12. Piper GL, Kaplan LJ.: Antibiotic heterogeneity optimizes antimicrobial prescription and enables resistant pathogen control in the intensive care unit. *Surg Infect* 2012;13:194-202
13. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G.: Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1709-1713
14. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J.: Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms. *Chest.* 2011;140:643-651.

15. Takesue Y, Ohge H, Sakashita M, Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Sueda T.: Effect of antibiotic heterogeneity on the development of infections with antibiotic-resistant gram-negative organisms in a non-intensive care unit surgical ward. *World J Surg* 2006;30:1269-76
16. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, et al: Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010;75:28-32

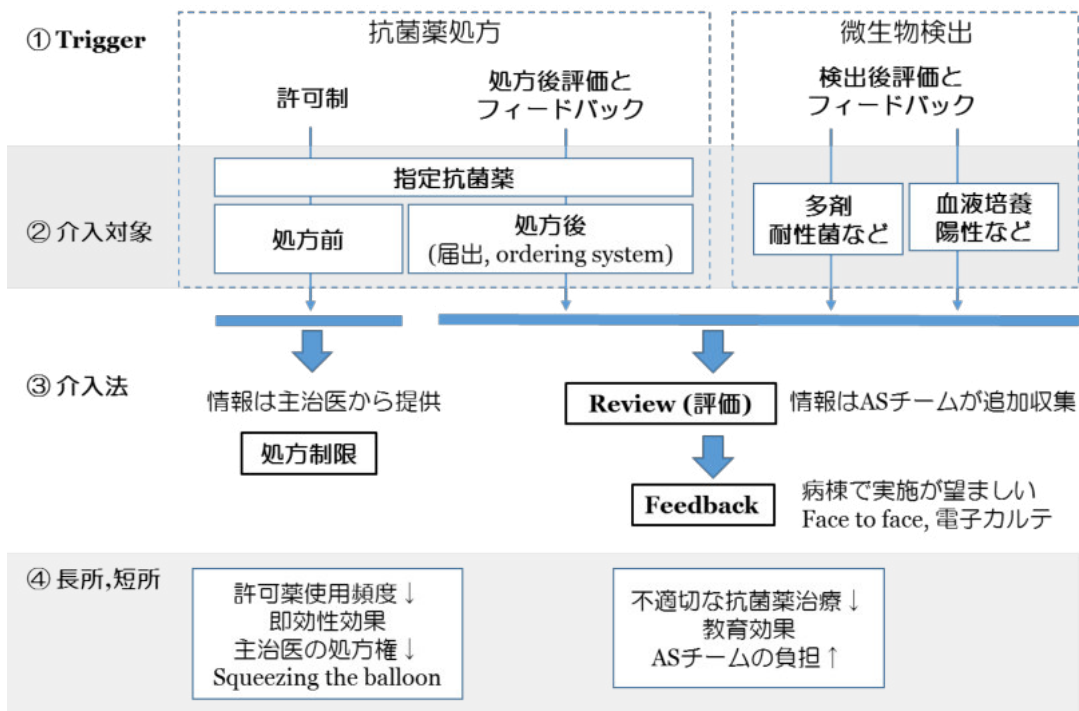


図 1. Antimicrobial stewardship プログラム : 抗菌薬許可制、ならびに抗菌薬処方後・微生物検出後評価とフィードバック

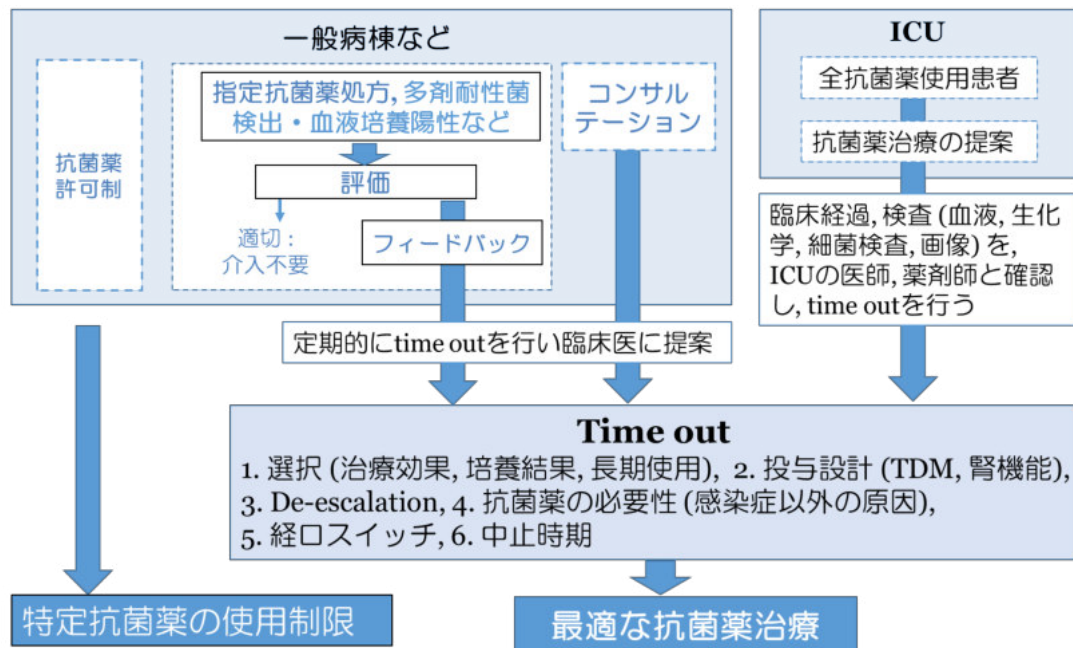


図 2. Antimicrobial stewardship プログラム : Time out

表 1. Antimicrobial stewardship (AS) プログラム：推奨されるメンバー構成と活動

		専従スタッフを有する施設（本院など）	兼任スタッフのみの施設（分院など）
ASチーム構成	中心メンバー	1. 感染制御部専従医師、少なくとも1名 2. 兼任または専従薬剤師* 1名 (ASプログラム充実には感染症や抗菌化学療法に関する専門的な資格を有する医師および薬剤師の専従化が望まれる)	1. 兼任薬剤師* 1名 2. 兼任医師 1名
	協力メンバー	3. 兼任臨床検査技師 1名 4. 感染制御部専従看護師 1名 5. 事務職員 1名	3. 兼任臨床検査技師 1名, 4. 感染制御部専従看護師 1名, 5. 兼任医師 数名, 6. 事務職員 1名
介入方法	対象抗菌薬処方trigger*	1. 処方後評価とフィードバック（届出制, ordering system 利用）病棟での実施が望ましい 2. 許可制の併用可	1. 処方後評価とフィードバック（届出制, ordering system 利用）電話での介入可
	微生物検出が trigger 血培陽性等 耐性菌†	当日中の病棟での対応 (例) 1. 2クラス以上耐性グラム陰性菌 2. CRE, ESBL産生菌 3. VREやVISAなど中等度耐性/耐性グラム陽性菌 4. <i>Clostridium difficile</i> toxin陽性など	当日中の電子カルテチェック。必要なら介入 (例) 1. 3クラス以上耐性グラム陰性菌 2. CRE 3. VREやVISAなど中等度耐性/耐性グラム陽性菌など
コンサルテーションサービス		Face to faceで行うことが望ましい	電話対応が主体となる
Time out		1 step (中心メンバーによる病棟ラウンド)	2 step (薬剤師が電子カルテでチェックし、問題があれば医師と相談し介入)

*: AS 活動に従事する十分な時間を業務内に確保; †: 対象とする耐性菌は各施設で決定; ‡ : クラス分類、①カルバペネム系薬、②tazobactam/piperacillin、③第4世代セフェム系薬（または ceftazidime）、④フルオロキノロン系薬、⑤アミノグリコシド系薬; CRE: carbapenem resistant Enterobacteriaceae; ESBL: extended spectrum beta-lactamase; VRE: vancomycin resistant *Enterococci*, VISA: vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*