

Rafał Kuczma¹, Szymon Barwiński¹, Barbara Symula², Katarzyna Jermakow³

TRENDS IN RESISTANCE OF ESBL-PRODUCING BACTERIA BELONGING TO THE ENTEROBACTERIACEAE FAMILY IN A POLISH DISTRICT HOSPITAL DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND POST-PANDEMIC PERIOD (2017-2023): ANALYSIS OF RESISTANCE CHANGES FROM A LOCAL PERSPECTIVE

TRENDY W OPORNOŚCI PAŁECZEK NALEŻĄCYCH DO RODZINY ENTEROBACTERIACEAE WYTWARZAJĄCYCH ESBL W POLSKIM SZPITALU POWIATOWYM W OKRESIE PANDEMII COVID-19 I PO PANDEMII (2017-2023): ANALIZA ZMIAN OPORNOŚCI Z LOKALNEJ PERSPEKTYWY

¹Student Research Group of Clinical Microbiology, Medical University of Wrocław
Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Laboratory of Microbiological Diagnostics, Healthcare Center in Oława
Pracownia Diagnostyki Mikrobiologicznej, Zespół Opieki Zdrowotnej w Oławie

³Department of Microbiology, Medical University of Wrocław
Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ABSTRACT

BACKGROUND. Antimicrobial resistance is a major public health threat, with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria from the Enterobacteriaceae family classified by the WHO as critical priority pathogens. The COVID-19 pandemic affected global antibiotic consumption patterns, potentially influencing the resistance of ESBL(+) strains and the frequency of bacterial infections in hospitals.

OBJECTIVE. This study aimed to analyze the trends in the prevalence of infections caused by ESBL-producing bacteria (Enterobacteriaceae family) in a district hospital in the Lower Silesian Voivodeship during the peri-pandemic period (2017-2023) and assess the relationship between antibiotic consumption and changes in resistance.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective cohort study was conducted using microbiological and pharmacological data from the Healthcare Complex in Oława. 34,629 clinical specimen cultures from 77,829 hospitalized patients were analyzed. The study focused on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp. with an ESBL resistance mechanism. The consumption of β -lactam antibiotics from Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System groups J01C and J01D was assessed. Statistical trend and correlation analysis was applied.

RESULTS. The incidence of ESBL(+) bacterial infections showed no significant trends. The pre-pandemic prevalence of ESBL(+) strains was low (6.42% – 24.49%), rising to 56.25% in 2020 and peaking at 100% in 2021-2022. In 2023, resistant isolates declined to 77.50%. A 50.2% increase in β -lactam antibiotic consumption (J01D, mainly cephalosporins) was recorded in 2020. The highest proportion of ESBL(+) infections occurred in non-surgical wards (40.97%) and long-term care facilities (25.88%).

CONCLUSIONS. Data analysis from 2017-2023 revealed no significant trends in incidence of ESBL(+) infections but an increase in β -lactam resistance. In 2020, the prevalence of ESBL(+) strains and antibiotic consumption, especially cephalosporins, increased. However, the lack of a significant correlation between antibiotic consumption and resistance suggests that other factors, such as resistant strain transmission or persistent colonization, play a crucial role. These findings highlight the need for enhanced resistance monitoring and rational antibiotic stewardship strategies.

Keywords: Enterobacteriaceae, ESBL, COVID-19 pandemic, antimicrobial resistance

STRESZCZENIE

WPROWADZENIE. Antybiotykooporność stanowi jedno z kluczowych zagrożeń dla zdrowia publicznego, a pałeczki należące do rodziny Enterobacteriaceae, produkujące β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended spectrum β -lactamases, ESBL) zostały sklasyfikowane przez WHO jako patogeny o krytycznym priorytecie. Pandemia COVID-19 wpłynęła na globalne wzorce stosowania antybiotyków, co mogło przyczynić się do zmian w oporności szczepów ESBL(+) i częstości zakażeń bakteryjnych w szpitalach.

CEL. Celem badania była analiza dynamiki występowania zakażeń pałeczkami z rodziny Enterobacteriaceae wytwarzającymi ESBL w szpitalu powiatowym w województwie dolnośląskim w okresie okołopandemicznym (2017-2023) oraz ocena zależności między zużyciem antybiotyków a zmianami w antybiotykooporności.

MATERIAŁ I METODY. Przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe obejmujące dane mikrobiologiczne i farmakologiczne z Zespołu Opieki Zdrowotnej w Oławie. Analizie poddano 34 629 posiewów materiałów klinicznych od 77 829 pacjentów hospitalizowanych w latach 2017-2023. Badano szczepy *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Enterobacter* spp. o mechanizmie oporności typu ESBL. Oceniano zużycie antybiotyków β -laktamowych z grup J01C i J01D według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC). Zastosowano analizę statystyczną trendów i korelacji.

WYNIKI. Zapadalność na zakażenia bakteriami ESBL(+) nie wykazała w analizowanym okresie istotnych trendów. Częstość występowania szczepów ESBL(+) przed pandemią była niska (6,42% – 24,49%), natomiast w 2020 r. wzrosła do 56,25%, osiągając szczyt w latach 2021-2022 (100%). W 2023 r. nastąpił spadek izolowanych szczepów opornych (77,50%). Równocześnie w 2020 r. odnotowano 50,2% wzrost zużycia antybiotyków β -laktamowych (J01D; głównie cefalosporyn). Najwięcej zakażeń szczepami ESBL(+) wystąpiło na oddziałach niezabiegowych (40,97%) i w placówkach opiekuńczo-leczniczych (25,88%).

WNIOSKI. Analiza danych z lat 2017-2023 wykazała brak istotnych trendów zapadalności na zakażenia ESBL(+), ale wzrost oporności na antybiotyki β -laktamowe. W 2020 roku odnotowano wzrost udziału szczepów ESBL(+) i zużycia antybiotyków, zwłaszcza cefalosporyn. Mimo tego, brak istotnej korelacji między zużyciem antybiotyków a opornością sugeruje, że inne czynniki, takie jak transmisja szczepów opornych czy przetrwała kolonizacja mają duże znaczenie. Wyniki wskazują na potrzebę wzmocnienia strategii monitorowania oporności i racjonalnej antybiotykoterapii.

Słowa kluczowe: Enterobacteriaceae, ESBL, pandemia COVID-19, antybiotykooporność

INTRODUCTION

Increasing antimicrobial resistance (AMR) is a major threat and challenge to global public health. It is estimated that in 2021, multidrug-resistant bacteria were an indirect cause of death for 4.71 million people, and for over 1.14 million patients, infection with these strains was the direct cause of death. Forecasts indicate that by 2050, in the absence of effective interventions, AMR could be associated with 8.22 million deaths worldwide (1,2).

The outbreak of the COVID-19 pandemic in 2020, declared by the World Health Organisation (WHO) on March 11, had numerous consequences for healthcare systems globally, including hospital infection policies. Healthcare systems, particularly in the initial phases of the pandemic, faced shortages of personnel, intensive care beds, and personal protective equipment, as well as the suspension or limitation of established rational antibiotic therapy procedures. Excessive and often inappropriate use of antibiotics, especially in the treatment of pneumonia in COVID-19 patients, may have exacerbated the problem of antimicrobial

WSTĘP

Rosnąca antybiotykooporność (ang. Antimicrobial Resistance, AMR) stanowi poważne zagrożenie i wyzwanie dla światowego zdrowia publicznego. Szacuje się, że w 2021 roku bakterie wielolekooporne były pośrednią przyczyną zgonów 4,71 milionów ludzi, a dla ponad 1,14 miliona pacjentów zakażenie tymi szczepami było bezpośrednią przyczyną śmierci. Prognozy wskazują, że w 2050 roku, w przypadku braku skutecznych interwencji, AMR może być powiązana z 8,22 milionami zgonów na całym świecie (1,2).

Wybuch pandemii COVID-19 w 2020 roku, ogłoszony przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) w dniu 11 marca, spowodował wiele konsekwencji dla funkcjonowania ochrony zdrowia na całym świecie, w tym na politykę zakażeń szpitalnych. Systemy ochrony zdrowia, szczególnie w początkowych fazach pandemii, borykały się z niedoborem personelu, łóżek intensywnej terapii i środków ochrony indywidualnej, a także zawieszeniem lub ograniczeniem stosowania wypracowanych procedur racjonalnej antybiotykoterapii.

resistance (AMR) (3,4). Results of meta-analyses indicate that 76.2% of COVID-19 patients were treated with antibiotics, and multidrug-resistant (MDR) bacterial strains were detected in 42.9% of all patients studied. Among the isolated MDR strains, 24.9% were pathogens producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL). However, co-existing bacterial infection was confirmed in only 3-8% of patients infected with the SARS-CoV-2 virus, meaning that antibiotics were too often used in the treatment of severe forms of COVID-19 (5,6).

According to the latest 2024 WHO list of bacterial priority pathogens, bacteria from the Enterobacteriaceae family resistant to third-generation cephalosporins and carbapenems have been classified as critical priority pathogens. This underscores their crucial role in public health threats and the need for urgent action in research and strategies to prevent antimicrobial resistance, including ESBL (7). Therefore, the issue of ESBL resistance in bacteria from the Enterobacteriaceae family is closely linked to the growing global threat, which gives particular importance to studying the resistance of these strains in the context of the changing health situation.

The aim of our study was to assess changes in the prevalence of ESBL antimicrobial resistance in selected isolates from the Enterobacteriaceae family during the peri-pandemic period (2017-2023) in a district hospital in the Lower Silesian Voivodeship, and to examine the relationship between antibiotic consumption and resistance dynamics using statistical analysis.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective cohort observational study was conducted at the Healthcare Complex in Oława, a multi-specialty district hospital located in Oława County, Lower Silesian Voivodeship (Poland). The hospital serves a population of approximately 77,000 inhabitants and has 300 beds, with about 10,000 admissions annually and approximately 55,000 patient-days per year. During the study period, the hospital provided care and treatment for COVID-19 patients.

Microbiological data were obtained from annual reports on the occurrence of alert pathogens in entities performing medical activities (8) for the years 2017-2023, collected based on the results of microbiological tests from the Central Laboratory and the Bacteriology Laboratory of the aforementioned hospital. Data on antimicrobial consumption were sourced from the hospital pharmacy's records of pharmaceutical product dispensing for the years 2017-2023.

The analysis of bacterial infections in patients of the Healthcare Complex in Oława covers the period from 2017 to 2023. During this time, 34,629 cultures of

Nadmierne i nie zawsze właściwe stosowanie antybiotyków, zwłaszcza w leczeniu zapalenia płuc u pacjentów z COVID-19 mogło nasilić problem oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR) (3,4). Wyniki metaanaliz wskazują, że leczonych antybiotykami było 76,2% pacjentów z COVID-19, a szczepy bakterii wielolekoopornych (ang. Multi-drug resistance, MDR) wykryto u 42,9% wszystkich badanych. Wśród izolowanych szczepów MDR, 24,9% stanowiły patogeny produkujące β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ang. extended spectrum β -lactamases, ESBL). Natomiast obecność współtowarzyszącej infekcji bakteryjnej stwierdzano tylko u 3-8% badanych pacjentów z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, co oznacza, że zbyt często sięgano po antybiotyki w trakcie leczenia ciężkich postaci COVID-19 (5,6).

Zgodnie z najnowszą listą WHO z roku 2024, dotyczącą priorytetowych patogenów bakteryjnych, pałeczki z rodziny Enterobacteriaceae odporne na cefalosporyny trzeciej generacji oraz karbapenemy zostały sklasyfikowane jako patogeny o priorytecie krytycznym. Podkreśla to ich kluczowe znaczenie w zagrożeniu dla zdrowia publicznego i konieczność pilnych działań w zakresie badań oraz strategii zapobiegania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, w tym ESBL (7). Zatem problematyka występowania oporności ESBL u bakterii z rodziny Enterobacteriaceae jest ściśle związana z rosnącym zagrożeniem globalnym, co nadaje szczególne znaczenie badaniu oporności tych szczepów w kontekście zmieniającej się sytuacji zdrowotnej.

Celem naszego badania była ocena zmian częstości występowania antybiotykooporności ESBL wybranych pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae w okresie okołopandemicznym (2017-2023) w szpitalu powiatowym w województwie dolnośląskim oraz zbadanie związku między zużyciem antybiotyków a dynamiką oporności przy użyciu analizy statystycznej.

MATERIAŁ I METODY

Wykonano retrospektywne kohortowe badanie obserwacyjne, przeprowadzone w Zespole Opieki Zdrowotnej w Oławie, szpitalu powiatowym, o charakterze placówki wielospecjalistycznej, zlokalizowanym w powiecie oławskim w województwie dolnośląskim (Polska). Szpital obsługuje populację liczącą około 77 000 mieszkańców i dysponuje 300 łózkami z około 10 000 przyjęć rocznie oraz około 55 000 osobodni pacjentów. Szpital w badanym okresie sprawował opiekę i leczenie nad pacjentami z COVID-19.

Dane mikrobiologiczne uzyskano z raportów rocznych występowania patogenów alarmowych w podmiotach wykonujących działalność leczniczą (8) za lata 2017-2023 zebranych na podstawie wyników ba-

clinical specimens obtained from 77,829 hospitalized patients were performed. The materials for testing included: blood, urine, lower respiratory tract materials (BAL, bronchoaspirates), and wound swabs. Species identification and antimicrobial susceptibility testing were performed according to the guidelines of the National Consultant for Medical Microbiology, based on EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) recommendations (kodrl.nil.gov.pl). When processing the data, only the results of a single specimen test obtained from a given patient were included.

The occurrence of selected ESBL-producing bacterial species belonging to the Enterobacteriaceae family, i.e., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp., was analyzed. The consumption of β -lactam antibiotics from groups J01C and J01D was studied according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System, which groups active substances in drugs based on their site of action and therapeutic indications. Group J01C included β -lactam antibiotics from the penicillin group, including preparations combined with β -lactamase inhibitors, while group J01D included cephalosporins and other β -lactam antibiotics. Studies of changes in infections over time were based on the number of bacterial infections per 1000 patients (i.e., (number of infections/number of patients) $\times$ 1000), as a function of annual periods from 2017 to 2023. Antibiotic consumption was analyzed based on the Defined Daily Dose (DDD), i.e., the average daily dose of an active substance recommended for a drug used in its main indication in an adult, per 100 patient-days. Linear correlations and linear regressions of the observed changes were examined, and their statistical significance was determined by calculating regression coefficients and significance levels. STATISTICA 13.3 software (9) was used for the analysis of the obtained results.

RESULTS

Analysis of data from 2017–2023, covering 34,629 cultures of clinical specimens, revealed the presence of 1,143 strains of bacterial species from the Enterobacteriaceae family, of which 371 were ESBL(+) strains. The analysis also included pharmacological data concerning antibiotic consumption during this period.

The occurrence of ESBL(+) Enterobacteriaceae isolates was analyzed from 2017 to 2023. The incidence rates of infections caused by these microorganisms, presented in Figure I, were calculated per 1000 patients. The time period corresponding to the COVID-19 pandemic years, similar to other figures,

dań mikrobiologicznych Laboratorium Centralnego wraz z Pracownią Bakteriologii powyższego szpitala. Dane o zużyciu środków przeciwdrobnoustrojowych pochodzą z zestawienia rozchodów środków farmaceutycznych apteki szpitalnej za lata 2017-2023.

Analiza zakażeń bakteryjnych u pacjentów Zespołu Opieki Zdrowotnej w Oławie obejmuje okres od 2017 do 2023 roku. W tym okresie wykonano 34 629 posiewów próbek materiału klinicznego, które uzyskano od 77 829 pacjentów hospitalizowanych. Materiał do badań stanowiły: krew, mocz oraz materiały z dolnych dróg oddechowych (BAL, bronchoaspiraty) oraz wymazy z ran. Identyfikację gatunku oraz antybiotykoworażliwość wykonywano zgodnie z wytycznymi Konsultanta Krajowego Mikrobiologii Lekarskiej opierając się na zaleceniach EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (korld.nil.gov.pl). Przy opracowywaniu danych uwzględniano jedynie wyniki dotyczące jednorazowego badania próbki materiału uzyskanego od danego pacjenta.

Analizowano występowanie wybranych gatunków bakterii należących do rodziny Enterobacteriaceae, tj. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Enterobacter* spp. wytwarzające ESBL. Badano zużycie antybiotyków z grup J01C i J01D według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC), która grupuje substancje czynne zawarte w lekach w zależności od miejsca działania i wskazań terapeutycznych. Do grupy J01C zaklasyfikowano antybiotyki β -laktamowe z grupy penicylin, włącznie z preparatami łączonymi z inhibitorami β -laktamaz, natomiast do grupy J01D zaklasyfikowano cefalosporyny oraz inne antybiotyki β -laktamowe.

Badania zmian zakażeń w czasie wykonano na podstawie zależności liczby zakażeń bakteryjnych w przeliczeniu na 1000 pacjentów, tzn. (liczba zakażeń/liczba pacjentów) $\times$ 1000, w funkcji rocznych okresów od 2017 do 2023 roku. Zużycie antybiotyków analizowano na podstawie definiowanej dawki dobowej (ang. Defined Daily Dose, DDD), czyli średniej dobowej dawki substancji czynnej zalecanej dla leku stosowanego w jego głównym wskazaniu u osoby dorosłej, w przeliczeniu na 100 osobodni. Badano korelacje liniowe oraz regresje liniowe obserwowanych zmian oraz ustalano ich statystyczną istotność wyznaczając współczynniki regresji i poziomy istotności. Do analizy uzyskanych wyników wykorzystano program STATISTICA 13.3. (9).

WYNIKI

Analiza danych z lat 2017-2023, obejmujących 34 629 posiewów próbek materiału klinicznego, wykazała obecność 1143 szczepów gatunków bakterii z rodziny Enterobacteriaceae, z czego 371 to szczepy

has been shaded. During the study period (N=7 years), the incidence showed considerable variability, ranging from a minimum of 1.11 in 2017 to a maximum of 7.32 in 2018. The mean annual incidence was 4.91 (SD=1.98), and the median was 5.58 cases per 1000 patients. Despite the observed fluctuations, including a clear peak in 2018, linear regression analysis showed no statistically significant linear trend in the incidence rate of ESBL(+) bacterial infections throughout the analyzed period ($p=0.68$; $r=0.19$). This suggests a lack of a consistent linear increase or decrease in incidence from 2017 to 2023 overall. The largest share of

ESBL(+). Analiza objęła również dane farmakologiczne dotyczące zużycia antybiotyków w tym okresie.

Analizowano występowanie pałeczek Enterobacteriaceae ESBL(+) w latach 2017-2023. Wartości zapadalności na zakażenia spowodowane tymi drobnoustrojami, przedstawione na Ryc. I., obliczono w przeliczeniu na 1000 pacjentów. Przedział czasowy odpowiadający latom trwania pandemii COVID-19, podobnie jak na pozostałych rycinach, został zacieniony. W badanym okresie (N=7 lat) zapadalność wykazywała znaczną zmienność, wahając się od minimum 1,11 w 2017 roku do maksimum 7,32 w 2018 roku. Średnia roczna za-

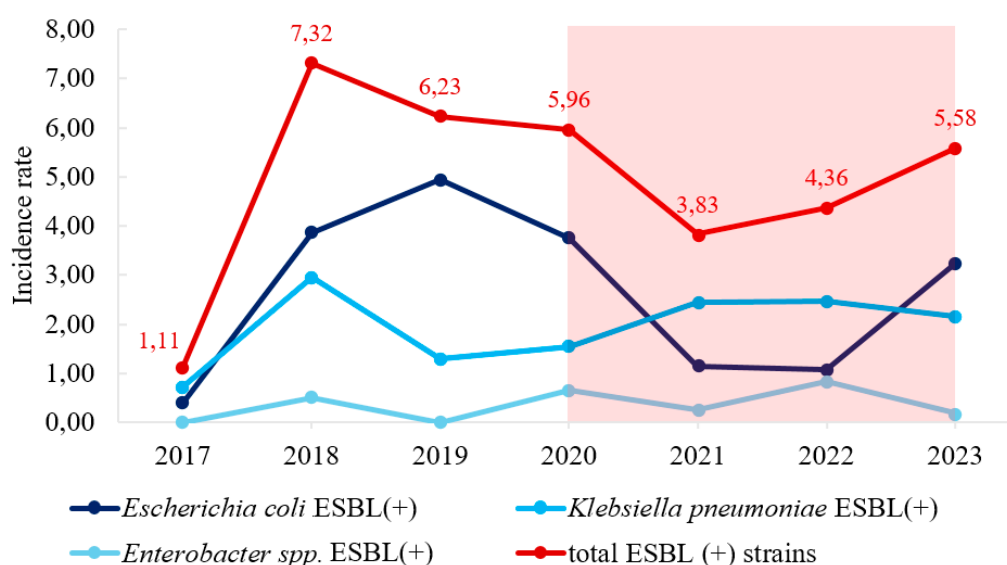


Figure I. Changes in the incidence of infections caused by the studied ESBL(+) strains (2017-2023)

Rycina I. Zmiany zapadalności na zakażenia spowodowane przez badane szczepy ESBL(+) w latach 2017-2023

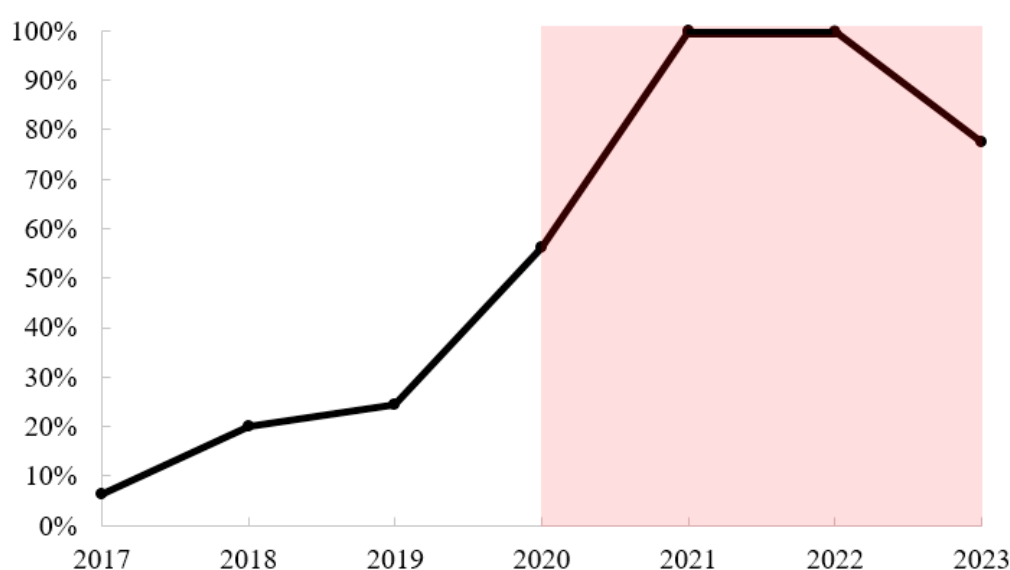


Figure II. Average percentage of pathogenic strains with the ESBL resistance mechanism among bacteria from Enterobacteriaceae family isolates (2017-2023)

Rycina II. Średni odsetek patogennych szczepów z mechanizmem oporności typu ESBL wśród izolatów bakterii z rodziny Enterobacteriaceae w latach 2017-2023

ESBL(+) bacterial infections was attributed to *E. coli* and *K. pneumoniae* species.

Figure II illustrates the trend in the occurrence of the ESBL-type resistance mechanism in the studied strains. In the years 2017–2019, the resistance rate remained below 25% (2017 – 6.42%, 2018 – 20.11%, 2019 – 24.49%). In 2020, a rapid increase in resistance to β -lactam antibiotics was observed, reaching 56.25%. In 2021–2022, the ESBL resistance mechanism was present in all (100%) analyzed strains. In 2023, the resistance rate decreased to 77.50%. The upward trend over the study years showed a statistically significant relationship ($p=0.017$).

The consumption of β -lactam antibiotics in the years 2017–2023, expressed in DDD units per 100 patient-days, is presented in Figure III. In 2017–2019, antibiotic consumption showed no clear and statistically significant trends. The peak consumption of both analyzed antibiotic groups in 2018 coincided with increased use of β -lactams with β -lactamase inhibitors and cloxacillin (group J01C), and cefuroxime and imipenem with cilastatin (group J01D). In 2020, there was a sharp increase in the use of other β -lactam antibiotics (J01D) by 50.2% compared to the previous year. A 2.66-fold increase in ceftriaxone consumption and a 7.42-fold increase in imipenem with cilastatin consumption were noted this year compared to the previous year. In the following years, the consumption of ceftriaxone and other cephalosporins remained at a similar level, while that of imipenem with cilastatin fell to pre-increase values. From 2021–2023, antibiotic consumption gradually decreased, returning to the

padalność wyniosła 4,91 (SD=1,98), a mediana 5,58 przypadków na 1000 pacjentów. Pomimo obserwowanych fluktuacji, w tym wyraźnego szczytu w 2018 roku, analiza regresji liniowej nie wykazała istotnego statystycznie trendu liniowego we wskaźniku zapadalności na zakażenia bakteriami ESBL(+) w całym analizowanym okresie ($p=0,68$; $r=0,19$). Sugeruje to brak stałego, liniowego wzrostu lub spadku zapadalności w latach 2017-2023 ogółem. Największy udział w zakażeniach bakteriami ESBL(+) miały gatunki *E. coli* oraz *K. pneumoniae*.

Rycina II. ilustruje tendencję występowania mechanizmu oporności typu ESBL w badanych szczepach. W latach 2017-2019 wskaźnik oporności utrzymywał się poniżej 25% (2017 – 6,42%, 2018 – 20,11%, 2019 – 24,49%). W roku 2020 zaobserwowano gwałtowny wzrost oporności na antybiotyki β -laktamowe, osiągając 56,25%. W latach 2021-2022 mechanizm oporności ESBL był obecny we wszystkich (100%) analizowanych szczepach. W 2023 roku wskaźnik oporności spadł do wartości 77,50%. Trend wzrostowy w badanych latach wykazał istotną zależność statystyczną ($p=0,017$).

Zużycie antybiotyków β -laktamowych w latach 2017-2023, wyrażone w jednostkach DDD na 100 osobodni przedstawiono na Ryc. III. W latach 2017-2019 zużycie antybiotyków nie wykazywało żadnych wyraźnych i statystycznie istotnych trendów. Szczyt zużycia obu analizowanych grup antybiotyków w 2018 roku współwystępował z zwiększonym zużyciem β -laktamów z inhibitorami β -laktamaz i kloksacyliny (grupa J01C) oraz cefuroksymu i imipenemu z cilastyną (grupa J01D). W 2020 roku nastąpił gwałtowny

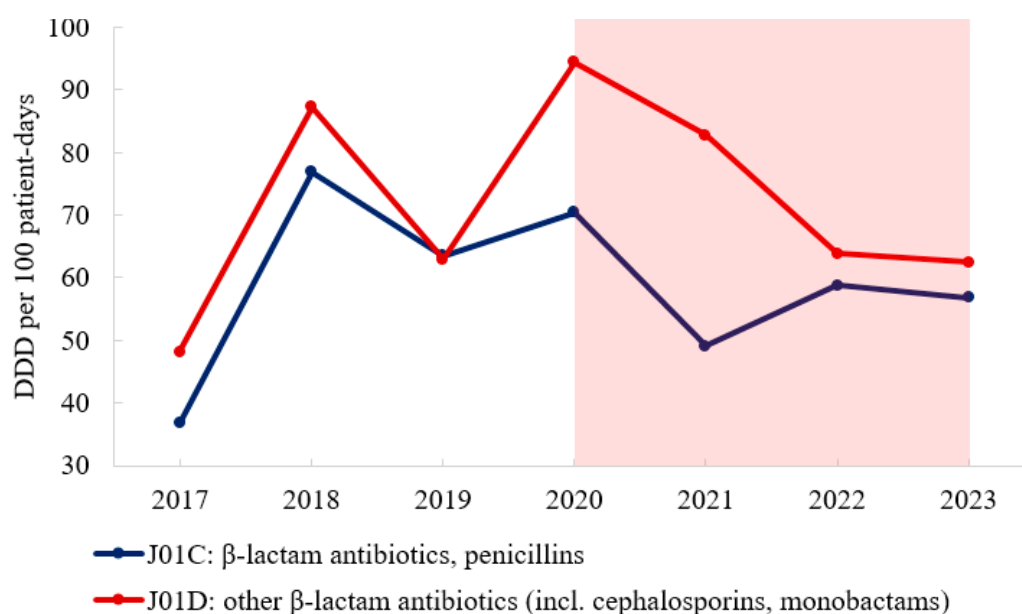


Figure III. Consumption of selected β -lactam antibiotic groups (2017-2023), expressed in DDD per 100 patient-days

Rycina III. Zużycie antybiotyków β -laktamowych z wybranych grup w latach 2017-2023 wyrażone w parametrze DDD na 100 osobodni

average level of 2017–2019. Pearson correlation analysis showed no significant relationship between antibiotic consumption (J01C and J01D) and the resistance rate of Enterobacteriaceae (J01C: $r=-0.0549$, $p=0.907$; J01D: $r=0.2158$, $p=0.642$). Spearman correlation analysis also showed no significant relationship (J01C: $\rho=-0.144$, $p=0.758$; J01D: $\rho=0.234$, $p=0.613$). Linear regression analysis also did not confirm a significant relationship between antibiotic consumption and the resistance rate (J01C: $p=0.907$; J01D: $p=0.642$; J01C+D: $p=0.825$).

Figure IV presents data on the number of ESBL(+) strain infections in individual wards, divided into: intensive care unit, surgical wards, non-surgical wards, and long-term care facilities (inpatient hospice and nursing home). The data show that during the analyzed period, an average of 40.97% of infections with bacteria from the Enterobacteriaceae family occurred in non-surgical wards (min.: 22.73%; max.: 64.29%; Mdn: 44.44%), 25.88% in inpatient hospice and nursing home facilities (min.: 17.74%; max.: 36.36%; Mdn: 24.53%), 20.49% in the intensive care unit (min.: 0.00%; max.: 36.36%; Mdn: 18.52%), and 12.67% in surgical wards (min.: 4.55%; max.: 22.58%; Mdn: 13.21%). These data may indicate a higher number of infections in non-surgical wards and long-term care facilities, which could be related to a larger number of immunocompromised patients and those with chronic diseases undergoing long-term medical care.

wzrost stosowania innych antybiotyków β -laktamowych (J01D) o 50,2% w porównaniu do roku poprzedniego. Odnotowano w tym roku 2,66-krotny wzrost zużycia ceftriaksonu oraz 7,42-krotny wzrost zużycia imipenemu z cilastyną względem roku poprzedniego. W następnych latach zużycie ceftriaksonu i innych cefalosporyn utrzymało się na podobnym poziomie, a imipenemu z cilastyną spadło do wartości sprzed wzrostu. W latach 2021–2023 zużycie antybiotyków stopniowo malało, powracając do średniego poziomu z lat 2017–2019. Analiza korelacji Pearsona nie wykazała istotnej zależności między zużyciem antybiotyków (J01C i J01D) a wskaźnikiem lekooporności Enterobacteriaceae (J01C: $r=-0,0549$, $p=0,907$; J01D: $r=0,2158$, $p=0,642$). Analiza korelacji Spearmana również nie wykazała istotnej zależności (J01C: $\rho=-0,144$, $p=0,758$; J01D: $\rho=0,234$, $p=0,613$). Analiza regresji liniowej również nie potwierdziła istotnej zależności między zużyciem antybiotyków a wskaźnikiem lekooporności (J01C: $p=0,907$; J01D: $p=0,642$; J01C+D: $p=0,825$).

Rycina IV. przedstawia dane dotyczące liczby zakażeń szczepami ESBL(+) na poszczególnych oddziałach, podzielonych na: oddział intensywnej terapii, oddziały zabiegowe, oddziały niezabiegowe oraz placówki opieki długoterminowej (hospicjum stacjonarne oraz zakład opiekuńczo-leczniczy). Z danych wynika, że w analizowanym okresie średnio 40,97% zakażeń szczepami bakterii z rodziny Ente-

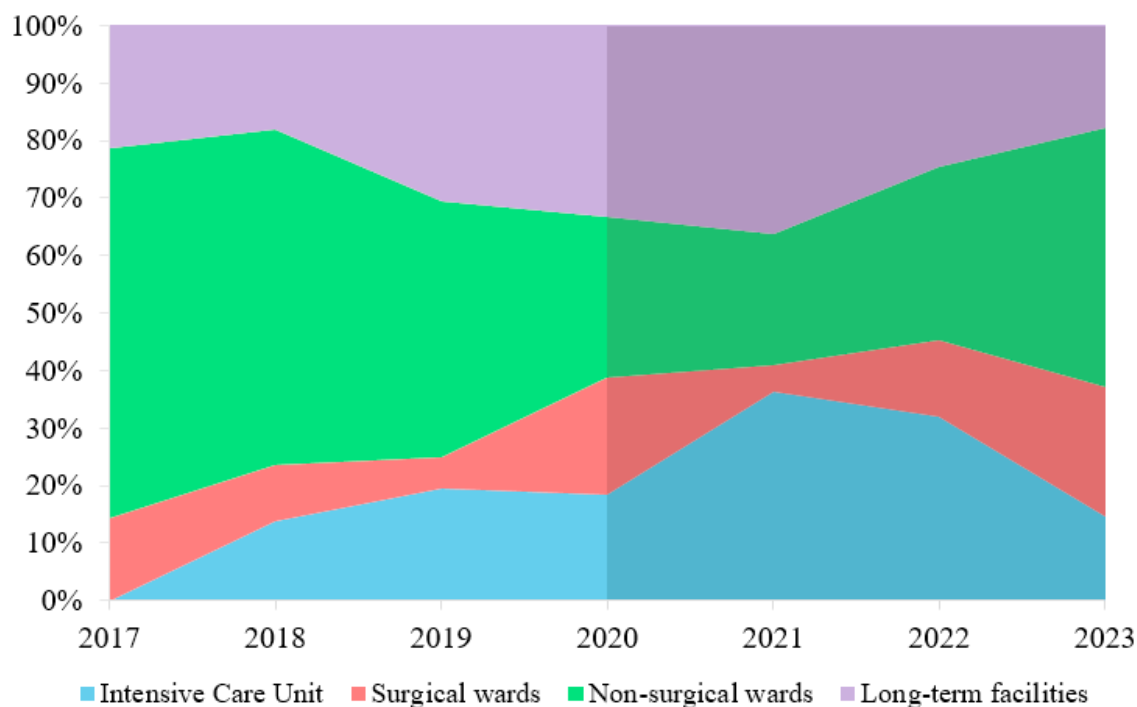


Figure IV. Percentage distribution of analyzed ESBL(+) strains according to origin (by hospital ward categories), 2017–2023

Rycina IV. Rozkład procentowy analizowanych szczepów ESBL(+) ze względu na pochodzenie (według kategorii oddziałów szpitalnych) w latach 2017–2023

DISCUSSION

The results of the analyzed data suggest that the epidemiological situation regarding the occurrence of isolates from the Enterobacteriaceae family (selected species, i.e., *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp.) showed no significant trends. However, the resistance rate of these microorganisms shows a clear upward trend over the studied years. It should be noted that an important characteristic of bacteria from the Enterobacteriaceae family is their ease of colonizing the human gastrointestinal tract, which becomes a reservoir for these microorganisms for many months. Such a situation is particularly unfavorable during periods of increased morbidity and a higher number of hospitalizations, such as during the COVID-19 pandemic. From the perspective of hospital epidemiology, the presence of an increased number of isolated resistant strains is disadvantageous, as a colonized gastrointestinal tract of one carrier can be a potential source of infection for many hospitalized patients.

Some studies outside Poland seemed to indicate a decrease in resistance during the pandemic period – particularly in the context of urinary tract infections (10-14). However, most studies, both in the region and globally, on the proportion of resistant strains among bacteria of the Enterobacteriaceae family indicate an increasing trend in the percentage of strains exhibiting drug resistance, as well as, in many cases, in the incidence of infections caused by these resistant microorganisms, particularly in hospital settings. (3,15-17).

Pan-European and global reports indicate a general increase in ESBL-type resistance mechanism during the pandemic years (2020 and 2021), with some data, especially from the United States concerning hospital-acquired infections, showing increases in the proportion of resistant strains reaching approximately 30% compared to previous years. In 2021, in Europe, 13.8% of *E. coli* isolates and 34.3% of *K. pneumoniae* isolates showed resistance to third-generation cephalosporins, and in some countries, this percentage exceeded 50% (16,17). In the present study, an increase in the percentage of ESBL(+) isolates among Enterobacteriaceae family members was observed: from 24.49% in 2019, through 56.25% in 2020, to the presence of the ESBL mechanism in all (100%) analyzed strains isolated from infections in 2021-2022. In 2023, this percentage decreased to 77.5%. This increase coincides with the pan-European trend of rising antimicrobial resistance, especially during the COVID-19 pandemic, when increased use of broad-spectrum antibiotics, including third-generation cephalosporins, was observed in European hospitals (18). Our analysis showed a sharp increase

robacteriaceae miało miejsce na oddziałach niezabiegowych (min.:22,73%; max.:64,29%; Mdn: 44,44%), 25,88% w hospicjum stacjonarnym i zakładzie opiekuńczo-leczniczym (min.:17,74%; max.:36,36%; Mdn:24,53%), 20,49% na oddziale intensywnej terapii (min.:0,00%; max.:36,36%; Mdn:18,52%), a 12,67% na oddziałach zabiegowych (min.:4,55%; max.:22,58%; Mdn:13,21%). Te dane mogą wskazywać na większą liczbę zakażeń na oddziałach niezabiegowych oraz w placówkach opiekuńczo-leczniczych, co może być związane z większą liczbą pacjentów z obniżoną odpornością i przewlekłymi chorobami, objętych długoterminową opieką medyczną.

DYSKUSJA

Wyniki analizowanych danych sugerują, że sytuacja epidemiologiczna występowania pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae (wybranych gatunków, tj. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp.) nie wykazywała istotnych trendów. Natomiast wskaźnik oporności tych drobnoustrojów wykazuje wyraźny trend wzrostowy na przestrzeni badanych lat. Należy zaznaczyć, że ważną cechą pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae jest łatwość kolonizacji przewodu pokarmowego człowieka, który staje się źródłem tych drobnoustrojów na wiele miesięcy. Taka sytuacja jest szczególnie niekorzystna w okresie zwiększonej zachorowalności, zwiększonej liczby hospitalizacji m.in. w pandemii COVID-19. Z punktu widzenia epidemiologii szpitala, obecność zwiększonej liczby izolowanych szczepów opornych jest niekorzystna, albowiem skolonizowany przewód pokarmowy jednego nosiciela może być potencjalnym źródłem zakażenia dla wielu hospitalizowanych.

W niektórych badaniach poza Polską wyniki zdawały się wskazywać na spadek oporności w okresie pandemii – szczególnie w kontekście zakażeń układu moczowego (10-14). Jednakże większość badań, zarówno w regionie jak i na świecie, na temat udziału szczepów opornych wśród bakterii z rodziny Enterobacteriaceae wskazuje na tendencję wzrostową w odsetku szczepów charakteryzujących się lekoopornością, a także, w wielu przypadkach, na wzrost zapadalności na zakażenia wywoływane przez te oporne drobnoustroje, zwłaszcza w warunkach szpitalnych (3,15-17).

Raporty ogólnoeuropejskie i światowe sygnalizują ogólny wzrost oporności w mechanizmie oporności typu ESBL w latach pandemii (2020 oraz 2021), przy czym niektóre dane, zwłaszcza ze Stanów Zjednoczonych dotyczące zakażeń szpitalnych, wskazywały na wzrosty udziału szczepów opornych sięgające ok. 30% w stosunku do lat poprzednich. W 2021 roku w Europie 13,8% izolatów *E. coli* i 34,3% *K. pneumoniae* wykazywało oporność na cefalosporyny III generacji,

in the consumption of β -lactam antibiotics from group J01D (mainly cephalosporins) by 50.2% in 2020 compared to the previous year. This observation is consistent with literature reports indicating a link between increased antibiotic use and the selection of resistant strains during the COVID-19 pandemic (3,19,20), which could have contributed to the increase in the number of ESBL(+) isolates. The high degree of resistance indicates the need to limit uncontrolled antibiotic use, strengthen infection prevention and control strategies, especially in hospitals, and apply the principles of rational antibiotic therapy in all hospital wards, including non-surgical wards and long-term care facilities, where the highest percentage of ESBL(+) strain infections was found.

For a fuller context in interpreting the results, it should be indicated that the analyzed hospital implemented an epidemiological surveillance program coordinated by a dedicated infection control team. An Antibiotic Stewardship Program was also implemented, elements of which included: adherence to local therapeutic guidelines, use of antibiotics from a restricted-access drug list (requiring, e.g., specialist consultation or obtaining microbiological test results before prescribing), and regular pharmacotherapy reviews in patients, conducted by an infectious disease specialist and a clinical pharmacist. Furthermore, the hospital adopted a restrictive approach to antibiotic use in COVID-19 patients, as it became clear from the analysis of worldwide research that they offer no benefit, because co-existing bacterial infections and secondary infections do not occur as frequently as initially thought.

This study had its limitations, including the retrospective nature of the research, the lack of molecular data, and the use of analysis based on aggregated data. Nevertheless, we are convinced that the data contained in this research paper will allow for a deeper understanding of the pandemic's impact on the functioning of the healthcare system and its challenges, including the significant and serious problem of increasing antimicrobial resistance among strains pathogenic to humans.

CONCLUSIONS

1. Incidence without significant trends and an increase in resistance. Analysis of epidemiological data from 2017-2023 showed no consistent linear increase or decrease in the incidence of infections caused by ESBL-producing bacterial species belonging to the Enterobacteriaceae family. However, a statistically significant upward trend was observed in resistance to β -lactam antibiotics, indicating a growing problem of drug resistance among strains capable of long-term human colonization.

a w niektórych krajach odsetek ten przekraczał 50% (16,17). W niniejszym badaniu zaobserwowano wzrost odsetka izolatów ESBL(+) wśród pałeczek z rodziny Enterobacteriaceae: z 24,49% w 2019 roku, przez 56,25% w 2020 roku, aż do stwierdzenia obecności mechanizmu ESBL we wszystkich (100%) analizowanych szczepach izolowanych z zakażeń w latach 2021-2022. W 2023 roku odsetek ten wyniósł 77,5%. Wzrost ten zbiega się z ogólnoeuropejską tendencją narastającej antybiotykooporności, szczególnie w okresie pandemii COVID-19, gdy w europejskich szpitalach obserwowano zwiększone stosowanie antybiotyków szerokospektralnych, w tym cefalosporyn III generacji (18). W naszej analizie zaobserwowano gwałtowny wzrost zużycia antybiotyków β -laktamowych z grupy J01D (głównie cefalosporyn) o 50,2% w 2020 roku w stosunku do roku poprzedniego. Obserwacja ta jest spójna z doniesieniami literaturowymi wskazującymi na związek między zwiększonym stosowaniem antybiotyków a selekcją szczepów opornych w okresie pandemii COVID-19 (3,19,20), co mogło przyczynić się do wzrostu liczby izolatów ESBL(+). Wysoki stopień oporności wskazuje na konieczność ograniczenia niekontrolowanego stosowania antybiotyków, wzmocnienia strategii prewencji i kontroli zakażeń, zwłaszcza szpitalnych oraz stosowanie zasad racjonalnej antybiotykoterapii we wszystkich oddziałach szpitala, w tym w oddziałach niezabiegowych czy placówkach opiekuńczo-leczniczych, gdzie stwierdzono procentowo najwięcej zakażeń szczepami ESBL(+).

Dla pełniejszego kontekstu interpretacji wyników należy wskazać, że w analizowanym szpitalu realizowano program nadzoru epidemiologicznego koordynowany przez dedykowany zespół kontroli zakażeń. Wdrożono również program zarządzania antybiotykoterapią (ang. Antibiotic Stewardship Program), którego elementami były: stosowanie lokalnych wytycznych terapeutycznych, stosowanie antybiotyków z listy leków o ograniczonym dostępie (wymagających np. konsultacji specjalistycznej lub uzyskania wyniku badania mikrobiologicznego przed zleceniem) oraz regularne przeglądy farmakoterapii u pacjentów, prowadzone przez specjalistę chorób zakaźnych i farmaceutę klinicznego. Ponadto w szpitalu obrano restrykcyjne podejście do stosowania antybiotyków u pacjentów z COVID-19, gdyż stało się jasne wraz z analizą badań z całego świata, że nie przynoszą one korzyści, ponieważ współistniejące zakażenia bakteryjne i zakażenia wtórne nie występują tak często, jak początkowo sądzono.

Niniejsze badanie miało swoje ograniczenia w postaci retrospektywnego charakteru badań, braku danych molekularnych oraz zastosowaniu analizy w oparciu o dane zagregowane. Mimo to, jesteśmy przekonani, że dane zawarte w niniejszej pracy badawczej pozwolą na pogłębienie wiedzy o wpływie

2. Impact of the COVID-19 pandemic on the increase in resistance. In 2020, a rapid increase in the proportion of ESBL(+) strains in hospital-acquired infections was noted, coinciding with increased consumption of β -lactam antibiotics. These results confirm the global trend of rising antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic as a consequence of intensive empirical antibiotic therapy in hospitalized patients.
3. Lack of significant correlation between antibiotic consumption and the resistance rate. Despite the increase in antibiotic consumption in 2020, linear correlation and regression analysis did not show a significant relationship between antibiotic consumption and the prevalence of ESBL(+) strains in the analyzed period. This suggests that, in addition to antibiotic exposure, other factors such as the transmission of resistant strains, persistent colonization, and infection control policies may play a crucial role in shaping resistance dynamics.
4. Differences in local and global dynamics of antimicrobial resistance. The results obtained in our study indicate an increase in the ESBL resistance mechanism rate during the pandemic years, which is consistent with European and global data.
5. The need to strengthen infection control strategies and rational antibiotic therapy. High resistance rates during the pandemic years and the ongoing problem of multidrug-resistant bacteria from the Enterobacteriaceae family indicate the necessity of intensifying efforts in epidemiological surveillance, antimicrobial resistance monitoring, and the implementation of rational antibiotic therapy strategies. Further optimization of hospital infection control programs and effective restriction of broad-spectrum antibiotic use are also of key importance.

REFERENCES

1. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199–226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan AT, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Mar;29(3):302–9. doi: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
4. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram

pandemii na funkcjonowanie ochrony zdrowia i jej wyzwań, w tym ważny i poważny problem narastającej antybiotykooporności wśród szczepów patogennych dla człowieka.

WNIOSKI

1. Zapadalność bez istotnych trendów i wzrost oporności. Analiza danych epidemiologicznych z lat 2017–2023 wykazała brak stałego, liniowego wzrostu lub spadku zapadalności na zakażenia wywołane przez szczepy gatunków bakterii należących do rodziny Enterobacteriaceae ESBL(+). Natomiast zaobserwowano istotny statystycznie trend wzrostowy w zakresie oporności na antybiotyki β -laktamowe, co wskazuje na narastający problem lekooporności wśród szczepów zdolnych do długotrwałej kolonizacji człowieka.
2. Wpływ pandemii COVID-19 na wzrost oporności. W 2020 roku odnotowano gwałtowny wzrost udziału szczepów ESBL(+) w zakażeniach szpitalnych, który zbiega się ze zwiększonym zużyciem antybiotyków β -laktamowych. Wyniki te potwierdzają globalny trend wzrostu antybiotykooporności w okresie pandemii COVID-19 jako konsekwencji intensywnego stosowania antybiotykoterapii empirycznej u pacjentów hospitalizowanych.
3. Brak istotnej korelacji między zużyciem antybiotyków a wskaźnikiem oporności. Pomimo wzrostu zużycia antybiotyków w 2020 roku, analiza korelacji liniowej i regresji nie wykazała istotnego związku między zużyciem antybiotyków a częstością występowania szczepów ESBL(+) w analizowanym okresie. Sugeruje to, że oprócz ekspozycji na antybiotyki, inne czynniki, takie jak transmisja szczepów opornych, przetrwała kolonizacja oraz polityka kontroli zakażeń, mogą mieć kluczowe znaczenie w kształtowaniu dynamiki oporności.
4. Różnice w lokalnej i globalnej dynamice antybiotykooporności. Wyniki uzyskane w naszym badaniu wskazują na wzrost wskaźnika oporności w mechanizmie ESBL w latach pandemii, co jest zgodne z danymi europejskimi i globalnymi.
5. Konieczność wzmocnienia strategii kontroli zakażeń i racjonalnej antybiotykoterapii. Wysokie wskaźniki oporności w latach pandemii oraz utrzymujący się problem wielolekoopornych bakterii z rodziny Enterobacteriaceae wskazują na konieczność intensyfikacji działań w zakresie nadzoru epidemiologicznego, monitorowania antybiotykooporności oraz wdrażania strategii racjonalnej antybiotykoterapii. Kluczowe znaczenie ma także dalsza optymalizacja programów kontroli zakażeń szpitalnych i skuteczne ograniczanie stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania.

- negative pathogens: a systematic review. *J Infect Public Health*. 2023 Mar;16(3):320-31. doi: 10.1016/j.jiph.2022.12.022.
5. Yang X, Li X, Qiu S, Liu C, Chen S, Xia H, et al. Global antimicrobial resistance and antibiotic use in COVID-19 patients within health facilities: a systematic review and meta-analysis of aggregated participant data. *J Infect*. 2024 Jul;89(1):106183. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106183.
 6. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Mar;4(3):e179-91. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00355-X.
 7. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
 8. Minister of Health of Poland. Regulation of the Minister of Health of 23 December 2011 on the list of alert pathogens, registers of hospital infections and alert pathogens, and reports on the current epidemiological situation of the hospital. *Journal of Laws* 2011, No. 294, item 1741, as amended. [in Polish]
 9. StatSoft, Inc. Statistica for Windows [computer program]. Version 13.3. Tulsa (OK): StatSoft, Inc.; 2001.
 10. Lemenand O, Coeffic T, Thibaut S, Colomb Cotinat M, Caillon J, Birgand G; Clinical Laboratories of PRIMO Network. Decreasing proportion of extended-spectrum beta-lactamase among *E. coli* infections during the COVID-19 pandemic in France. *J Infect*. 2021 Dec;83(6):664-70. doi: 10.1016/j.jinf.2021.09.016.
 11. Ilmavirta H, Ollgren J, Räisänen K, Kinnunen T, Hakanen AJ, Rantakokko-Jalava K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* in urinary tract and blood stream infections: results from a nationwide surveillance network, Finland, 2018 to 2022. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024 Jul 6;13(1):72. doi: 10.1186/s13756-024-01427-z.
 12. Jeverica S, Maganja DB, DERNIČ J, Golob P, Stepišnik A, Novak B, et al. The influence of COVID-19 on antimicrobial resistance trends at a secondary care hospital in Slovenia: an interrupted time series analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Nov 1;13(11):1033. doi: 10.3390/antibiotics13111033.
 13. Houkes KMG, Weterings V, van den Bijllaardt W, Tinga MAGM, Mulder PGH, Kluytmans JAJW, et al. One decade of point-prevalence surveys for carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacterales: whole genome sequencing based prevalence and genetic characterization in a large Dutch teaching hospital from 2013 to 2022. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024 Sep 12;13(1):102. doi: 10.1186/s13756-024-01460-y.
 14. Altamimi I, Binkhamis K, Alhumimidi A, Alabdulkarim IM, Almugren A, Alhamsi H, et al. Decline in ESBL production and carbapenem resistance in urinary tract infections among key bacterial species during the COVID-19 pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Feb 26;13(3):216. doi: 10.3390/antibiotics13030216.
 15. Mączyńska B, Frej-Mądrzak M, Sarowska J, Woronowicz K, Choroszy-Król I, Jama-Kmiecik A. Evolution of antibiotic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a multi-profile hospital over 5 years (2017–2021). *J Clin Med*. 2023 Mar 21;12(6):2414. doi: 10.3390/jcm12062414.
 16. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 2022.
 17. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data. Stockholm: ECDC; 2023.
 18. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
 19. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Apr;57(4):106324. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106324.
 20. Ha TTM, Tran TN, Trinh TT, Nguyen HN, Nguyen MC, Nguyen TBN, et al. Antibiotic resistance induced by extended-spectrum beta-lactamases and COVID-19. *Tap Chi Y Duoc Hoc Can Tho*. 2023 Oct 20 [cited 2025 Apr 3];(6):61-72. Available from: <https://tapchi.ctump.edu.vn/index.php/ctump/article/view/2159>
- Received:** 03.04.2025
Accepted for publication: 23.05.2025
Otrzymano: 03.04.2025 r.
Zaakceptowano do druku: 23.05.2025 r.
- Address for correspondence:**
Adres do korespondencji:
Rafał Kuczma
Studenckie Koło Naukowe Mikrobiologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu,
ul. T. Chałubińskiego 4, 50-368 Wrocław,
email: rafaukuczma@gmail.com