

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

lek. Piotr Serwacki

Antibiotic stewardship and barriers to effective diagnosis
and treatment of hospital- and community-acquired infections:
monitoring multidrug resistance microorganisms prevalence
and antibiotic consumption patterns.

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Wójkowska-Mach
Pracę wykonano w Katedrze Mikrobiologii UJ CM
Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Magdalena Strus

Kraków, 2025

Praca doktorska obejmuje monotematyczny cykl prac opublikowanych w czasopismach obecnych w bazie Scopus/Web of Science/PubMed.

1. Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2.
2. Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. *Am J Infect Control*. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017.
3. Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734.

Spis treści

I. Wykaz skrótów i akronimów.....	str. 4
II. Wprowadzenie.....	str. 7
III. Cel pracy.....	str. 18
IV. Materiały i metody.....	str. 20
V. Wyniki.....	str. 33
VI. Dyskusja.....	str. 45
VII. Wnioski.....	str. 58
VIII. Piśmiennictwo.....	str. 59
IX. Streszczenie.....	str. 74
X. Abstrakt.....	str. 75
XI. Załączniki.....	str. 76

I. Wykaz skrótów i akronimów

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome – zespół nabytego niedoboru odporności

AMR – Antimicrobial Resistance – oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe

AST – Antibiotic Stewardship Team – zespół ds. antybiotykoterapii

ASP – Antibiotic Stewardship Programme – program zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym

ATC – Anatomical Therapeutical Chemical

BAL – Bronchoalveolar Lavage – popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe

BLDB – Beta-Lactamase DataBase

BSI – Bloodstream Infection – zakażenie krwi

CAP – Community-Acquired Pneumonia – pozaszpitalne zapalenie płuc

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CDI – *Clostridioides difficile* infection – zakażenie o etiologii *Clostridioides difficile*

CFU – Colony Forming Unit – jednostka tworząca kolonię

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

CPE – Carbapenemase Producing *Enterobacterales* – pałeczki *Enterobacterales* produkujące karbapenemazy

CRE – Carbapenem Resistant *Enterobacterales* – karbapenemooporne pałeczki *Enterobacterales*

CRAB – Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* – karbapenemooporny *Acinetobacter baumannii*

CRPA – Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* – karbapenemooporny *Pseudomonas aeruginosa*

DDD – Defined Daily Dose – definiowana dawka dobową

DDO – dolne drogi oddechowe

EARS-Net – The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EAU – European Association of Urology

ECDC – European Centers for Disease Control & Prevention

EMA – European Medicines Agency

ESAC-Net – European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

ESBL – Extended-Spectrum β -lactamases – β -laktamazy o rozszerzonym spektrum działania

ESCMID – European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EU/EEA – European Union/European Economic Area - Unia Europejska/Europejski Obszar Gospodarczy

EUCAST – The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA – U.S. Food and Drug Administration

FQ – Fluoroquinolones – fluorochinolony

GBS – Group B *Streptococci* – paciorkowce grupy B

GNB – Gram-Negative Bacilli – pałeczki Gram-ujemne

HAI – Hospital-Associated Infections – zakażenia związane z opieką zdrowotną

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IMP – Active-on-Imipenem Carbapenemase

KPC – *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

MALDI-TOF MS – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry

MDR – Multi-Drug Resistant – wielolekooporny

MIC – Minimum Inhibitory Concentration – minimalne stężenie hamujące

MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* – metycyliny-oporny *Staphylococcus aureus*

NAAT – Nucleic Acid Amplification Tests

NDM – New Delhi Metallo- β -lactamase

NGS – Next Generation Sequencing

OIT – Oddział Intensywnej Terapii

OXA – oksacylinaza

PCR – Polymerase Chain Reaction

PDR – Pan Drug Resistant

Pds – Patient Days – pacjentodni

POCT – Point-of-Care Testing

Post-IP – Post-Intervention Period – okres po interwencji

Pre-IP – Pre-Intervention Period – okres przed interwencją

RADT – Rapid Antigen Detecting Test

RR% – Resistance Rate

RSV – Respiratory Syncytial Virus

RT-PCR – Real-Time Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TESSy – The European Surveillance System

UTI – Urinary Tract Infection – zakażenie układu moczowego

VIM – Verona Integron-Encoded Metallo- β -lactamase

VRE – Vancomycin Resistant *Enterococci* – wankomycynooporne *Enterococci*

WHO – World Health Organization

XDR – Extensively Drug Resistant

II. Wprowadzenie

W świetle wiedzy z zakresu nowoczesnej mikrobiologii, oczywistym jest fakt obecności bakteriomu współpracującego z ludzkim organizmem. Z klinicznego punktu widzenia w medycynie zakażeń najważniejszymi przedstawicielami bakteriomu są gronkowce, zarówno *Staphylococcus aureus*, jak również gronkowce koagulazo-ujemne, ziarenkowce z rodzaju *Enterococcus* spp. oraz liczne pałeczki Gram-ujemne (Gram-Negative Bacilli – GNB) z rodziny *Enterobacteriaceae* i niefermentujące glukozy [1]. Większość z nich w warunkach odpowiednio niekorzystnych dla organizmu człowieka, np. stan po zabiegu operacyjnym, zaostrzenie choroby przewlekłej, choroba nowotworowa, leczenie w warunkach oddziału intensywnej terapii (OIT), może stać się przyczyną zakażeń, szczególnie zakażeń związanych z opieką zdrowotną (Hospital-Associated Infections – HAI), których przebieg klinicznie jest wysoce zróżnicowany, zaczynając od łagodnych zakażeń układu moczowego/oddechowego, aż do przypadków sepsy i wstrząsu septycznego, gdzie ryzyko zgonu sięga 41,5% [2]. Ponadto rosnąca antybiotykooporność (Antimicrobial Resistance – AMR) drobnoustrojów jest obecnie jednym z głównych problemów z jakimi mierzy się współczesna medycyna zakażeń [3]. Potwierdzają to dane z powszechnie dostępnych europejskich systemów nadzoru nad epidemiologią i antybiotykoopornością drobnoustrojów prowadzonych przez European Centers for Disease Control and Prevention (ECDC) [4,5]. Jednym z najważniejszych czynników sprzyjającym narastaniu oporności jest presja selekcyjna i rosnąca konsumpcja antybiotyków [6–8], charakterystyczna dla niektórych krajów europejskich, w tym Polski [5].

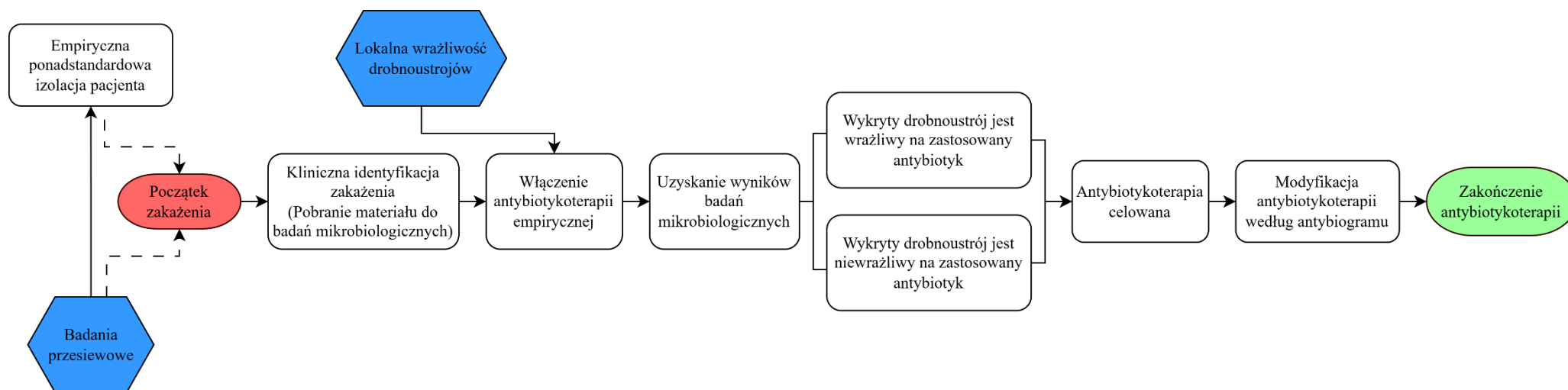
Siedem bakterii o szczególnym potencjale zakaźnym oraz istotnie narastającej antybiotykooporności, tj.: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* oraz *Enterobacter* spp. określa się, za World Health Organization (WHO), akronimem ESKAPEE. Niektóre z nich, zwłaszcza wymienione GNB to również znaczący problem w zakażeniach szpitalnych. Spośród GNB najczęściej występującymi czynnikami etiologicznymi zakażeń są: *Escherichia coli* oraz druga pod względem częstości *Klebsiella pneumoniae* [9]. Natomiast *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* stanowią szczególne zagrożenie związane nie tyle z ryzykiem zakażenia, ile z wysoką śmiertelnością [10–12].

Lokalna prewalencja poszczególnych drobnoustrojów zmienia się w zależności od wielu czynników, m.in. typu pacjenta oraz oddziału. W zależności od ryzyka ekspozycji na szczepy wysoko lekooporne, pacjentów można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa

to pacjenci „pozaszpitalni” tj. będący w doraźnym/krótkoterminowym leczeniu ambulatoryjnym (z wyłączeniem leczenia przewlekłego). Są oni narażeni przede wszystkim na zakażenia powodowane przez bakterie o typowej, naturalnej wrażliwości „wild-type”. Druga grupa to pacjenci przewlekłe leczeni ambulatoryjnie, w tym za pomocą leków przeciw drobnoustrojowym czy często przebywający w szpitalach, z immunosupresją wynikającą z chorób przewlekłych, np. w zespole nabytego niedoboru odporności (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS) lub jatrogenną, np. w trakcie przewlekłej sterydoterapii, czy z chorobami przewlekłymi predysponującymi do zakażeń, np. cukrzycą [13,14]. Są oni narażeni na kolonizację i późniejsze zakażenia szczepami o zmniejszonej wrażliwości na antybiotyki. Ostatnia grupa to pacjenci oddziałów szpitalnych, zwłaszcza OIT, którzy podlegają procesowi kolonizacji drobnoustrojami związanymi ze środowiskiem szpitalnym, najczęściej wielolekoopornymi [15,16].

Prewalencja najczęstszych czynników etiologicznych w OIT różni się też w zależności od formy klinicznej HAI – w zapaleniach płuc będzie to *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella* spp., w zakażeniach krwi gronkowce koagulazo-ujemne oraz *Enterococcus* spp., a w zakażeniach układu moczowego *Enterococcus* spp. oraz *Escherichia coli* [17]. Według danych ECDC dotyczących zakażeń pacjentów OIT z krajów Unii Europejskiej/ Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EU/EEA) duża część wskazanych przez WHO drobnoustrojów prezentuje co najmniej jeden mechanizm oporności np. w 2021 roku aż 41,7% szczepów *Klebsiella pneumoniae* było opornych na cefalosporyny 3 generacji, a 85% *Acinetobacter baumannii* było opornych na karbapenemy [17]. Stąd tak istotny jest właściwy nadzór nad zakażeniami i szczepami wielolekoopornymi.

Poprawny proces diagnostyczno-leczniczy zakażenia rozpoczyna się od badania podmiotowego i przedmiotowego pacjenta, na podstawie którego lekarz stawia kliniczne rozpoznanie lub podejrzenie zakażenia. Kolejnym krokiem jest właściwe pobranie odpowiedniego materiału do badań mikrobiologicznych, a następnie włączenie optymalnego leczenia empirycznego. Po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych tj. po identyfikacji drobnoustroju i oznaczeniu jego lekowrażliwości następuje ewentualna modyfikacja antybiotykoterapii z empirycznej do celowanej [18–20]. Wraz z poprawą stanu klinicznego pacjenta przy ewentualnym wsparciu licznych danych m.in. wyników badań biochemicznych lekarz ostatecznie decyduje o zakończeniu antybiotykoterapii, czym definitywnie kończy proces diagnostyczno-leczniczy zakażenia (Ryc. 1.). Pomimo, że powyższa ścieżka wydaje się z punktu widzenia lekarza praktyka prosta i przejrzysta, istnieją potencjalne



Rycina 1. Proces diagnostyczno-terapeutyczny zakażeń – na podstawie [18].

niezidentyfikowane bariery, które w praktyce mogą przyczyniać się do wydłużenia czasu do postawienia prawidłowego rozpoznania i wdrożenia efektywnego leczenia bądź nawet podejmowania decyzji niekorzystnych dla przebiegu procesu.

Niestety w warunkach pozaszpitalnych w porównaniu do warunków szpitalnych dostępność badań mikrobiologicznych jest niewielka. Ambulatoryjnie dostępne są głównie szybkie antygenowe testy diagnostyczne pozwalające wykryć w ciągu 15 minut nieliczne zakażenia: RSV, SARS-CoV-2, wirusem grypy A i B oraz *Streptococcus pyogenes* [21–23] dla zakażeń górnych i/lub dolnych dróg oddechowych oraz nieswoisty test paskowy dla zakażeń układu moczowego. Zarówno klasyczne badania mikrobiologiczne oparte na hodowli, jak i metody molekularne w rutynowej codziennej opiece pozaszpitalnej są nieuzasadnione – ze względu na koszt i/lub czas oczekiwania na wynik – przez co u pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka kolonizacji czy zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym (Multi-Drug Resistant – MDR) zwiększa się prawdopodobieństwo niepowodzenia terapeutycznego w leczeniu przeciwdrobnoustrojowym.

W warunkach szpitalnych lekarz posiada znacznie szersze możliwości diagnostyki i terapii zakażeń. Widoczną różnicą w procesie diagnostyczno-leczniczym prowadzonym w szpitalu jest etap dotyczący pobrania materiału do badań mikrobiologicznych i uzyskania wyniku lekowrażliwości czynnika etiologicznego zakażenia (Ryc. 1.). Nowoczesne technologie dają szeroki wachlarz metod diagnostycznych, od badań wykonywanych przy łóżku pacjenta (Point-of-Care Testing – POCT), poprzez klasyczną diagnostykę mikrobiologiczną z hodowlą czynnika etiologicznego zakażenia, zaawansowane metody identyfikacji, np. Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) i metody molekularne (Nucleic Acid Amplification Test – NAAT bądź Next Generation Sequencing – NGS) [24,25]. Niezależnie od zastosowanej metody, wyizolowanie i zidentyfikowanie potencjalnego czynnika etiologicznego lub innych drobnoustrojów w każdym przypadku wymaga czasu i nie da lekarzowi informacji zwrotnej *ad hoc*. Ten czas zwykle wynosi od około godziny – metody NAAT dla wybranych materiałów klinicznych, do kilku dni – klasyczne badanie mikrobiologiczne [25]. Ponadto większość wyników uzyskanych metodami molekularnymi z materiałów klinicznych w zakażeniach ostrych należy uzupełnić czasochłonną pełną diagnostyką fenotypową wraz z antybiogramem [26].

Innym istotnym elementem pracy każdego oddziału jest nadzór nad zakażeniami, a wśród nich szczególnie profilaktyka rozprzestrzeniania szczepów wielolekoopornych.

Składa się ona z procedur z zakresu profilaktyki i kontroli zakażeń, które powinny być codziennością: higieny rąk, wdrożenia i przestrzegania zasad izolacji oraz innych adekwatnych dla danej sytuacji klinicznej. Powyższe czynności dotyczą nie tylko personelu medycznego, ale wszystkich osób, w tym samego pacjenta, jego rodziny i osób odwiedzających, mających jakikolwiek bliski kontakt z pacjentem. Włączenie wskazanych elementów profilaktyki i kontroli zakażeń czynią proces diagnostyczno-terapeutyczny bezpieczny nie tylko bezpośrednio dla leczonego pacjenta, ale również dla innych pacjentów oraz personelu medycznego, chroniąc ich przed drobnoustrojami o szczególnej oporności czy zjadliwości.

Jeżeli nie uda się za pomocą dostępnych procedur i metod stosowanych w programach kontroli zakażeń szpitalnych ustrzec pacjenta przed kontaminacją niepożądanym drobnoustrojem i dojdzie do rozwoju zakażenia, w procesie diagnostyczno-terapeutycznym, kolejnym krokiem jest pobranie materiału do badań mikrobiologicznych, a następnie wdrożenie antybiotykoterapii empirycznej (Ryc. 1.). W sytuacjach kiedy stan kliniczny pacjenta wymaga bezzwłocznej interwencji z podaniem antybiotyku i nie pozwala na oczekiwanie na wynik lekowrażliwości drobnoustroju, z pomocą w doborze optymalnego leku do leczenia empirycznego oraz jego dawkowania przychodzą rekomendacje i zalecenia towarzystw naukowych amerykańskich, europejskich czy krajowych. Co kilka lat wspomniane rekomendacje i zalecenia są aktualizowane zgodnie z najnowszą wiedzą w dziedzinie leczenia zakażeń, co np. miało miejsce w zakresie empirycznego stosowania fluorochinolonów (Fluoroquinolones – FQ).

FQ to kolejne generacje antybiotyków o działaniu bakteriobójczym wywodzące się z grupy chinolonów (I generacja). Pierwsza pochodna fluorowa chinolonów tj. flumechina (I generacja) została opatentowana w 1973 r.. Kolejni przedstawiciele (II generacja) jak np.: norfloksacyna (opatentowana w 1978 r., a wprowadzona na rynek w 1987 r.) oraz ciprofloksacyna (opatentowana w 1981 r., a wprowadzona na rynek w 1986 r.) cechowały się przewagą aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych oraz bakterii atypowych w porównaniu z Gram-dodatnimi. W kolejnych generacjach (III oraz IV) modyfikując cząsteczki zwiększono aktywność FQ wobec bakterii Gram-dodatnich oraz beztlenowych [27,28]. Niektóre FQ tj. lewofloksacynę, moksifloksacynę oraz gatifloksacynę nazwano „oddechowymi” (ang. respiratory FQ) ze względu na bardzo dobre właściwości farmakologiczne związane z penetracją i uzyskiwanym stężeniem w tkance płuc [29]. FQ cechuje wysoka penetracja tkankowa wynikająca ze zwiększonej objętości dystrybucji

(zwłaszcza w wyższych generacjach) oraz niskiego stopnia wiązania z białkami osocza [30]. Największe stężenia tkankowe FQ osiągają w gruczole krokowym, nerkach, wątrobie i płucach [28]. Niewątpliwą zaletą jest również wysoka penetracja do tkanki kostnej, nawet w warunkach jej niedokrwienia [31]. Wyjątkiem jest słaba penetracja do tkanki mózgowej, która zwiększa się dopiero w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, z powodu ich zwiększonej przepuszczalności dla cząsteczek FQ [28]. FQ prezentują wysoką biodostępność po zastosowaniu postaci doustnej. Biodostępność nowszych FQ ($\geq$ II generacji) jest równa biodostępności ciprofloksacyny wahając się od 70% dla grepafloksacyny (lek niezarejestrowany w Polsce), aż do 99% dla lewofloksacyny przez co stanowią one grupę antybiotyków do prowadzenia antybiotykoterapii sekwencyjnej [28,30]. W efekcie FQ zwalczają szerokie spektrum drobnoustrojów i mogą być stosowane w leczeniu wielu form klinicznych zakażeń np. pozaszpitalnego zapalenia płuc, zakażenia układu moczowego, zakażenia przenoszonego drogą płciową, zakażenia krwi, przewodu pokarmowego, gałki ocznej czy kości i tkanek miękkich.

Szerokie spektrum przeciwdrobnoustrojowe oraz dobre wyniki w leczeniu zakażeń przyczyniły się do szerokiego stosowania FQ w praktyce klinicznej, w krajach EU/EEA w 2012 roku FQ stanowiły średnio 8,4% wszystkich stosowanych antybiotyków w sektorze pozaszpitalnym – od 2,0% na Wyspach Brytyjskich do 24,9% w Słowacji. Zaś w sektorze szpitalnym w krajach EU/EEA FQ stanowiły średnio 13,9% – od 7,3% w Irlandii do 17,8% we Włoszech [32] – w konsekwencji przynosząc wzrost oporności drobnoustrojów na tę grupę antybiotyków. W 2018 roku European Medicines Agency (EMA) z powodu działań niepożądanych FQ wprowadziła restrykcyjne zalecenia stosowania FQ. Nie powinny być one stosowane w zakażeniach, które nie wymagają ich zastosowania np. w zakażeniach gardła, w zakażeniach nie wywołanych bakteriami np. niebakteryjne przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, w zapobieganiu biegunce podróży lub w nawracających zakażeniach układu moczowego ograniczonych do poziomu pęcherza moczowego oraz w bakteryjnych zakażeniach łagodnych i umiarkowanych, gdy inne zalecane antybiotyki mogą zostać zastosowane [33].

Ważnym elementem, który ma wpływ zarówno na bezpieczeństwo pacjenta, jak i szeroko pojęte zdrowie publiczne mają lokalne dane epidemiologiczne, ponieważ zjawisko lekooporności cechuje heterogenność. Niestety, dane z piśmiennictwa nie są jednorodne i różnią się na poziomie kontynentalnym, krajowym i lokalnym,

np. w pojedynczym szpitalu, co wynika prawdopodobnie z odmiennej geograficznej dystrybucji czynników odpowiedzialnych za lekowrażliwość drobnoustrojów.

Potwierdzeniem powyższej obserwacji jest fakt, że od kilku lat większość towarzystw naukowych zajmujących się problemem diagnostyki i leczenia zakażeń czy to z USA czy z Europy zwraca uwagę na znaczenie poznania wrażliwości na antybiotyki subpopulacji drobnoustrojów izolowanych lokalnie z zakażeń pacjentów w danym regionie. Jest to wyraźny sygnał, jak duże znaczenie mają zagregowane dane uzyskane z laboratoriów regionu lub danego kraju, które mogą zasadniczo różnić się pomiędzy sobą i od danych lokalnych np. pojedynczego szpitala. Dobrym przykładem jest różnica w poziomach oporności *Escherichia coli* wobec FQ, która w 2023 roku w Danii i w Polsce – wynosiła odpowiednio 10,5% oraz 32,2% [4].

W Europie od wielu lat w zdrowiu publicznym działają mechanizmy, które agregują dane pochodzące z krajów EU/EEA. Jednym z takich mechanizmów jest system nadzoru nad lekoopornością drobnoustrojów koordynowany i kierowany przez ECDC. Jest to *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), czyli największy w Europie system nadzoru nad AMR finansowany z funduszy publicznych. Jego celem jest:

- zbieranie dokładnych, porównawczych i reprezentatywnych danych dotyczących AMR,
- analiza trendów czasowych i przestrzennych w AMR,
- zapewnienie najnowszych danych mających wpływ na politykę zdrowotną poszczególnych krajów,
- zachęcanie do implementacji, utrzymania i usprawniania krajowych programów nadzoru nad antybiotykoopornością,
- wspieranie krajowych systemów w wysiłkach na rzecz poprawy diagnostyki mikrobiologicznej poprzez coroczną zewnętrzną ocenę jakości pracy laboratoriów diagnostycznych.

Publiczny dostęp do danych EARS-Net jest gwarantowany dzięki swobodnie dostępnemu w sieci interaktywnemu *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* [4] oraz regularnie publikowanym on-line raportom dotyczącym lekooporności wybranych drobnoustrojów.

Drugim podobnym mechanizmem jest system nadzoru nad konsumpcją antybiotyków również koordynowany i kierowany przez ECDC: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net). ESAC-Net zbiera i poddaje analizie dane pochodzące

z *The European Surveillance System* (TESSy) dotyczące m.in. zużycia antybiotyków na podstawie wielkości ich sprzedaży oraz wielkości refundacji w sektorze pozaszpitalnym jak i szpitalnym w danym kraju. Publiczny dostęp do danych ESAC-Net jest gwarantowany dzięki swobodnie dostępnemu w sieci interaktywnemu *Antimicrobial consumption dashboard* (ESAC-Net) [5] oraz publikowanym on-line rocznym raportom dot. zużycia antybiotyków [34].

W Europie konsumpcja leków przeciwdrobnoustrojowych jest zazwyczaj prezentowana zgodnie z metodologią systemu Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) WHO. Jest to narzędzie pozwalające w jednolity sposób przedstawić konsumpcję antybiotyków w celu monitorowania ich stosowania oraz w badaniach naukowych. Definiowana Dawka Dobowa (DDD) to arbitralnie przyjęta przez ekspertów WHO przypuszczalna średnia podtrzymująca dobową dawka leku stosowana u dorosłego pacjenta w zarejestrowanych wskazaniach. Pojedyncza wartość DDD jest przypisana do poszczególnych postaci antybiotyków, tzn. postać doustna posiada odrębną (lub niekiedy taką samą) wartość DDD w stosunku do postaci dożylniej tej samej substancji czynnej. DDD nie zawsze odzwierciedla rzeczywistą dobową dawkę lub dobową dawkę rekomendowaną np. w zaleceniach dotyczących leczenia konkretnej jednostki klinicznej, bo DDD nie ma zastosowania w ocenie prawidłowości dawkowania, ani nie jest stosowana do oceny efektywności poszczególnych antybiotyków w praktyce klinicznej [35]. Konsumpcja antybiotyków wyrażona w DDD jest więc tylko teoretyczną estymacją, a nie dokładnym odzwierciedleniem aktualnego zużycia klinicznego.

Poza monitorowaniem lekooporności drobnoustrojów oraz konsumpcji antybiotyków jednym z elementów nadzoru nad zakażeniami są badania przesiewowe. Z założenia mają na celu wykrywanie drobnoustrojów szczególnie niebezpiecznych z racji wysokiego potencjału zakaźnego (np. SARS-CoV-2, grypa A i B, RSV) lub wysokiej lekooporności (np. *Klebsiella pneumoniae* wytwarzająca oksacylinazę 48 [OXA-48]). W pierwszej sytuacji, badania przesiewowe są szczególnie ważne w sezonach epidemicznych np. jesienno-zimowym lub wiosennym sezonie infekcji wirusowych – chociaż obecnie brak jednoznacznych wskazań dla prowadzenia regularnych badań przesiewowych chorób przenoszonych drogą kropelkową, a temat wymaga dalszych badań naukowych [36]. Jednak to ten drugi przypadek jest znacznie bardziej problematyczny dla warunków szpitalnych. Drobnoustroje posiadające mechanizmy oporności na leki przeciwdrobnoustrojowe jak np. *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (Methicillin-Resistant *Staphylococcus*

aureus – MRSA), wankomycynooporne *Enterococcus* spp. (Vancomycin Resistant *Enterococci* – VRE) czy producenci β -laktamaz stanowią znaczne zagrożenie wynikające z potencjalnych trudności w terapii zakażeń. Nie jest to tylko zagrożenie teoretyczne, obecnie wzrasta prewalencja szczepów bakterii ekstremalnie opornych na antybiotyki (Extensively Drug Resistant – XDR), dla których pozostaje jedna lub co najwyżej dwie opcje terapeutyczne jak np. karbapenemooporny *Acinetobacter baumannii*, dla których w leczeniu często jedyną opcją terapeutyczną jest leczenie skojarzone z zastosowaniem nefrotoksycznej i słabo penetrującej kolistyny [37,38]. Raportowane są także szczepy oporne na wszystkie antybiotyki (Pan Drug Resistant – PDR), które pozostawiają pacjenta bez opcji terapeutycznych [39]. Wczesne wykrycie stanu kolonizacji pacjenta przez takie drobnoustroje pozwala zastosować adekwatną ponadstandardową izolację empiryczną dla przerwania dróg transmisji drobnoustroju.

Niestety, tylko nieliczne schematy badań przesiewowych zostały szczegółowo opisane i z sukcesem wdrożone do praktyki, jak np. badania przesiewowe u ciężarnych w kierunku *Streptococcus agalactiae* – paciorkowca z grupy B (Group B *Streptococci* – GBS). GBS stanowią naturalną część mikrobioty pochwy oraz okolicy perianalnej u niektórych kobiet, co stwarza ryzyko kolonizacji noworodka podczas porodu i przechodzenia dziecka przez kanał rodny [40,41]. Niestety u części noworodków stają się one czynnikiem etiologicznym inwazyjnej postaci wczesnych zakażeń, tj. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub sepsy. Proste, tanie badanie przesiewowe – wymaz z pochwy oraz odbytu – wykonany w 36.–37. tygodniu ciąży pozwala zidentyfikować ciężarne, nosicielki GBS, a następnie wdrożyć postępowanie zapobiegawcze w postaci podania w okresie okołoporodowym antybiotyku [42]. Korzystny wpływ takiego nieskomplikowanego postępowania w postaci zmniejszonej zachorowalności na wczesną sepsę noworodkową został potwierdzony i udokumentowany w opracowaniach naukowych [43].

Jednak w nadzorze nad lekoopornością drobnoustrojów tego typu opracowania są w dalszym ciągu poszukiwaniem rozwiązań najbardziej optymalnych i możliwych do wdrożenia. Według WHO lekooporne drobnoustroje wywołujące zakażenia – głównie HAI – o największej śmiertelności to karbapenemooporne pałeczki *Enterobacterales* (Carbapenem Resistant *Enterobacterales* – CRE), *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* – CRPA) oraz *Acinetobacter baumannii* (Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* – CRAB) [44], stąd zarówno WHO, jak i inne światowe organizacje zajmujące się tematyką zakażeń kładą szczególny nacisk na ich prewencję [45–47]. Obecnie

szeroko dostępne w szpitalach w diagnostyce zakażeń są badania mikrobiologiczne materiałów klinicznych, które pozwalające wykryć CRE-CRAB-CRPA jako czynnik etiologiczny zakażenia u pacjenta hospitalizowanego. Natomiast w badaniach przesiewowych, stanowiących jeden z instrumentów kontroli zakażeń, sytuacja jest odmienna: szybkie i/lub proste testy pozwalają potwierdzić obecność tylko wybranych karbapenemaz. Badania przesiewowe w tym kierunku wykonuje się u wybranych grup pacjentów tj.:

1. pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku kolonizacji lub zakażenia CRE;
2. pacjentów z kontaktu z pacjentami skolonizowanymi lub zakażonymi CRE;
3. pacjentów hospitalizowanych wcześniej w rejonie o dużej prewalencji CRE;
4. pacjentów, którzy z powodu stanu ogólnego np. immunosupresji, mają większe ryzyko nabycia CRE, tj. pacjentów OIT, oddziałów hematologicznych, pacjentów po przeszczepach [47].

Ograniczenie dotyczące wykrywania wybranych karbapenemaz związane jest z ich różnorodnością. Dostępne komercyjnie badania przesiewowe poza identyfikacją gatunkową lub rodzajową pozwalają wykryć niektóre z mechanizmów antybiotykooporności, np. produkcję (testy immunochromatograficzne) lub obecność genów kodujących (NAAT) tylko wybrane karbapenemazy tj. VIM, KPC, OXA-48, NDM, IMP. Jednak należy pamiętać, że obecnie na świecie zidentyfikowano znacznie więcej niż pięć karbapenemaz i znaczna część z nich jest niewykrywana w dostępnych w szpitalach badaniach przesiewowych [48]. W ostatnim czasie do praktyki klinicznej weszły testy kasetkowe pozwalające na identyfikację kilku dodatkowych karbapenemaz, OXA-23 oraz OXA-48/50 – co rozszerzyło spektrum poszukiwanych genów karbapenemaz o dwa kolejne – ale jednocześnie znacznie podniosło koszt i skomplikowało procedurę badania. Teoretycznie badania przesiewowe niosą ważne wskazówki epidemiologiczne i kliniczne na temat lekowrażliwości drobnoustrojów [47], ale nie rozwiązują problemu w pełni. Według Beta-Lactamase DataBase (BLDB) do lutego 2025 roku opisano ogółem 8 273 β -laktamazy [49].

Zatem w leczeniu zakażeń i profilaktyce rozprzestrzeniania lekooporności lekarz napotyka wiele barier, które sprawiają, że temat stosowania antybiotyków jest jednym z wyzwań nowoczesnej medycyny. Tym bardziej, że w ostatnich latach w opracowaniach naukowych podkreśla się istotność postępowania w diagnostyce oraz terapii zakażeń na szczeblu lokalnym, np. w konkretnym szpitalu – nawet silna moc zaleceń może mieć ograniczenia lokalne. Stąd również terapia zakażeń oparta na lokalnych danych może się różnić od zaleceń z publikacji europejskich, a nawet krajowych. Poszczególne antybiotyki

lub grupy antybiotyków mogą być nieskuteczne w danym szpitalu z uwagi na odmienny od uśrednionych danych krajowych profil lekowrażliwości drobnoustrojów wywołujących zakażenia. Powstaje pytanie czy i jak bardzo zalecenia europejskie i/lub krajowe odpowiadają potrzebom pojedynczego lekarza i jego pacjenta w konkretnym oddziale w terapii zakażeń.

Zagłębienie się w sytuację lokalną poprzez zebranie i analizę odpowiednich danych takich jak antybiotykooporność drobnoustrojów oraz zużycie poszczególnych antybiotyków powinno dać odpowiedź na pytanie czy i jak należy stosować zalecenia europejskie i/lub krajowe jako drogowskaz w terapii zakażeń na poziomie lokalnym – i jak duża jest konieczność modyfikacji schematów terapeutycznych do lokalnych warunków. Brak również w literaturze jasnych wskazań, czy wyniki badań przesiewowych mogą być użyteczną informacją pozwalającą chociaż częściowo odpowiedzieć na pytanie np. jakie leczenie powinniśmy zastosować empirycznie w przypadku wykrytego wcześniej drobnoustroju karbapenemoopornego u pacjenta, który klinicznie rozwija zakażenie lub dlaczego zastosowane leczenie nie przyniosło efektów klinicznych.

III. Cel pracy

Celem pracy była analiza możliwości stosowania efektywnej antybiotykoterapii empirycznej zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych leczonych w szpitalu w kontekście danych epidemiologicznych pozyskanych z systemów nadzoru EARS-Net, ESAC-Net oraz danych pozyskanych z polskiego szpitala II stopnia referencyjności i identyfikacja barier mogących zakłócać proces diagnostyczno-terapeutyczny w odniesieniu do zakażeń wywołanych pałeczkami Gram-ujemnymi (tj. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. i *Acinetobacter baumannii*) w kontekście stosowania rekomendacji European Medicines Agency (EMA) i innych.

Celami szczegółowymi pracy były analizy dotyczące:

- antybiooporności na fluorochinolony (FQ) wybranych pałeczek Gram-ujemnych (GNB) w krajach EU/EEA oraz w Polsce na podstawie danych pochodzących z systemu nadzoru ECDC (EARS-Net),
- konsumpcji antybiotyków z grupy FQ w krajach EU/EEA oraz w Polsce na podstawie danych pochodzących z systemu nadzoru ECDC (ESAC-Net),
- korelacji pomiędzy lekoopornością wybranych drobnoustrojów na FQ, a zużyciem FQ z zastosowaniem oryginalnego współczynnika epidemiologicznego „Resistance Rate” (RR%),
- trendu związku pomiędzy poziomem konsumpcji FQ a poziomem RR%,
- oceny możliwości stosowania ogólnych rekomendacji dotyczących leczenia zakażeń oraz barier w procesie diagnostyczno-terapeutycznym zakażeń szpitalnych i pozaszpitalnych leczonych w szpitalu na podstawie:
 - a) profilu lekowrażliwości wybranych drobnoustrojów dla oceny zasadności stosowania FQ w leczeniu empirycznym w szpitalu II stopnia referencyjności, na podstawie wyniku badania szczepów Gram-ujemnych pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* oraz Gram-ujemnych pałeczek niefermentujących izolowanych z wybranych form klinicznych zakażeń,
 - b) wpływu wdrożenia pojedynczej interwencji w postaci restrykcyjnego receptariusza szpitalnego lokalnego zespołu ds. antybiotykoterapii w szpitalu II stopnia referencyjności na lekowrażliwość wybranych drobnoustrojów izolowanych z wybranych form klinicznych zakażeń,
 - c) oceny możliwości stosowania swoistych metod nadzoru nad lekoopornością drobnoustrojową z wykorzystaniem badań przesiewowych na podstawie

prewalencji genów kodujących wybrane β -laktamazy wśród izolatów karbapenemoopornych *Acinetobacter baumannii* (CRAB),

- użyteczności danych pochodzących z badań przesiewowych w procesie diagnostyczno-terapeutycznym leczonych w szpitalu zakażeń pozaszpitalnych i szpitalnych.

IV. Materiały i metody

IV. 1. Badanie z wykorzystaniem ogólnodostępnych europejskich baz danych

Dane dotyczące zużycia antybiotyków w leczeniu ambulatoryjnym i w szpitalach w krajach EU/EEA, oraz na poziomie krajowym, tj. Polski, pozyskano z systemu ESAC-Net [50]. Poszczególne antybiotyki zostały przypisane do grup zgodnie z metodologią przyjętą przez system klasyfikacji ATC/DDD WHO jako liczba DDD na 1000 mieszkańców kraju na dobę (DDD/1000 mieszkańców/dobę) oraz zgodnie z metodologią przyjętą w systemie ESAC-Net. Na podstawie danych zawartych w raporcie ESAC-Net z 2022 roku obejmującym 27 krajów EU w tym Polskę oraz 2 kraje EEA (Islandia i Norwegia) przeprowadzono analizę zużycia fluorochinolonów (FQ) za okres 10 lat: 2012-2021. Konsumpcja antybiotyków w ESAC-Net została przedstawiona osobno dla populacji pacjentów pozaszpitalnych oraz szpitalnych. Spośród analizowanych krajów EU/EEA wybrano dwa cechujące się największym zużyciem FQ, tj. Włochy i Bułgarię oraz trzy wykazujące najmniejszą konsumpcję FQ, tj. Norwegię, Irlandię i Holandię. Wybrane kraje zestawiono z danymi dotyczącymi konsumpcji FQ pochodzącymi z Polski.

Dane dotyczące antybiotykooporności (AMR) w krajach EU/EEA oraz w Polsce, pochodziły z systemu nadzoru EARS-Net z lat 2012–2021. Dane agregowane w EARS-Net [51] dotyczące oporności na FQ – tylko na podstawie ciprofloksacyny i lewofloksacyny, dotyczyły jedynie gatunków wskazanych w EARS-Net, tj.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i rodzaju *Acinetobacter* spp. [52]. W związku z powyższym do analizy włączono tylko wskazane powyżej GNB. Dane zawarte w EARS-Net zawierały informacje o całkowitej liczbie izolatów z zakażeń inwazyjnych zidentyfikowanych w danym roku włączonych do badania oraz o udziale izolatów opornych na FQ wyrażonym w % i posłużyły do dalszej analizy AMR u powyższych izolatów. Lata 2012-2014 dla rodzaju *Acinetobacter* spp. nie zostały skalkulowane.

Aby przejrzysto pokazać oporność całkowitą na wybraną grupę antybiotyków, tj. FQ w różnych krajach, a także z powodu dużej ilości danych, wprowadzono oryginalny współczynnik epidemiologiczny „Resistance Rate” (RR%) agregujący wielość danych, a bazujący na średniej arytmetycznej oporności na FQ poszczególnych czterech analizowanych drobnoustrojów.

$$\text{Resistance Rate} = \frac{\text{Resistance for pathogen 1} + \dots + \text{resistance for pathogen N}}{N}$$

gdzie N oznacza liczbę gatunków/rodzajów drobnoustrojów poddaną analizie –
w tym przypadku: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz
Acinetobacter spp.

RR% wykorzystano w analizie antybiotykooporności drobnoustrojów:

1. w wybranych krajach EU/EEA prezentujących największe i najmniejsze zmiany trendów konsumpcji FQ,
2. oraz w Polsce na poziomie całego kraju.

Celem pokazania relacji między konsumpcją FQ i RR% dane dotyczące konsumpcji FQ zestawiono w postaci graficznej z danymi RR% w wybranych, wskazanych powyżej, krajach.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem IBM SPSS Statistics wersja 28.0.1.0.

Punktami końcowymi analizy były:

1. Konsumpcja FQ w Polsce oraz średnia konsumpcja w krajach EU/EEA w sektorze pozaszpitalnym wyrażona w DDD/1000 mieszkańców/dobę, gdzie liczba DDD zastosowanych w leczeniu pozaszpitalnym lewofloksacyny i ciprofloksacyny w postaciach do leczenia systemowego została opisana w odniesieniu do 1000 mieszkańców na dobę,
2. Konsumpcja FQ w Polsce oraz średnia konsumpcja w krajach EU/EEA w sektorze szpitalnym wyrażona w DDD/1000 mieszkańców/dobę, gdzie liczba DDD zastosowanych w szpitalach lewofloksacyny i ciprofloksacyny w postaciach do leczenia systemowego została opisana w odniesieniu do 1000 mieszkańców na dobę,
3. Resistance Rate: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. opornych na FQ w Polsce, w dwóch krajach o największej konsumpcji FQ oraz trzech krajach o najmniejszej konsumpcji FQ wyrażony w % przedstawione w formie wykresu,
4. Prewalencja szczepów *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. opornych na FQ w Polsce i w krajach EU/EEA wyrażona w %.

IV. 2. Konsumpcja fluorochinolonów i oporność na fluorochinolony, interwencyjne badanie jednośrodkowe

Wyniki badania z wykorzystaniem ogólnodostępnych europejskich baz danych skłoniły Zespół ds. Antybiotykoaterapii (Antibiotic Stewardship Team – AST) Szpitala im. św. Łukasza w Tarnowie do szczegółowej analizy lokalnej konsumpcji FQ, a następnie wdrożenia interwencji dotyczącej ich stosowania w leczeniu.

Szpital

Szpital im. św. Łukasza w Tarnowie to jednostka II stopnia referencyjności zlokalizowana w południowej Polsce, w województwie małopolskim. W trakcie trwania badania w strukturę szpitala wchodziły 23 oddziały (w tym oddziały ogólne oraz specjalistyczne) o łącznej liczbie 650 łóżek.

Konsumpcja antybiotyków

Analiza retrospektywna konsumpcji FQ oraz pozostałych antybiotyków dotyczyła lat 2018, 2019 oraz 2022-2023. W latach 2020-2021 szpital został częściowo przemianowany na szpital „covidowy”, stąd z powodu ryzyka zaburzenia pomiarów konsumpcji antybiotyków poprzez wpływ pandemii COVID-19 z analizy wykluczono lata 2020 i 2021. Konsumpcja antybiotyków została wyrażona z zastosowaniem wcześniej opisanej metodologii, tj. w Definiowanych Dawkach Dobowych systemu ATC/DDD (Anatomical Therapeutical Chemical) World Health Organization [35]. Na potrzeby tej części pracy DDD opisano w odniesieniu do 1000 osobodni hospitalizacji (DDD/1000 patient days [pds]).

Dla uzyskania danych możliwych do porównania z danymi dostępnymi z systemów ECDC analizowano wrażliwość drobnoustrojów tylko na ciprofloksacynę i lewofloksacynę.

Z powodu braku dokumentowania indywidualnego rozchodu antybiotyków u pacjentów w sposób elektroniczny oraz braku możliwości rozróżnienia, czy dany antybiotyk zastosowano w leczeniu i/lub profilaktyce, konsumpcję antybiotyków stosowanych np. w profilaktyce okołoperacyjnej zawarto w konsumpcji ogólnej – zasada ta dotyczyła każdego z etapów badania.

Do analizy włączono dane pochodzące z wybranych oddziałów szpitala zakwalifikowanych do badania na podstawie następujących kryteriów:

1. zużycie FQ wyższe w porównaniu z innymi oddziałami, tj. >50 DDD/1000 pds/rok,

2. wykonywanie badań mikrobiologicznych z oznaczeniem wrażliwości na FQ w całym okresie badania, tj. >100 próbek materiałów klinicznych uzyskanych z krwi, moczu i/lub dolnych dróg oddechowych/rok,

w latach 2018, 2019, 2022.

Oddziały włączone do badania to oddział intensywnej terapii (OIT), dwa oddziały chorób wewnętrznych, dwa oddziały chirurgii (ogólna i onkologiczna), urologia oraz neurochirurgia. Oddziały połączono w grupy o podobnym profilu pacjentów, tj. neurochirurgia została zagregowana z dwoma oddziałami chirurgii, podobnie jak oba oddziały chorób wewnętrznych. Oddział urologii i OIT poddano analizie osobno (Ryc. 2.).

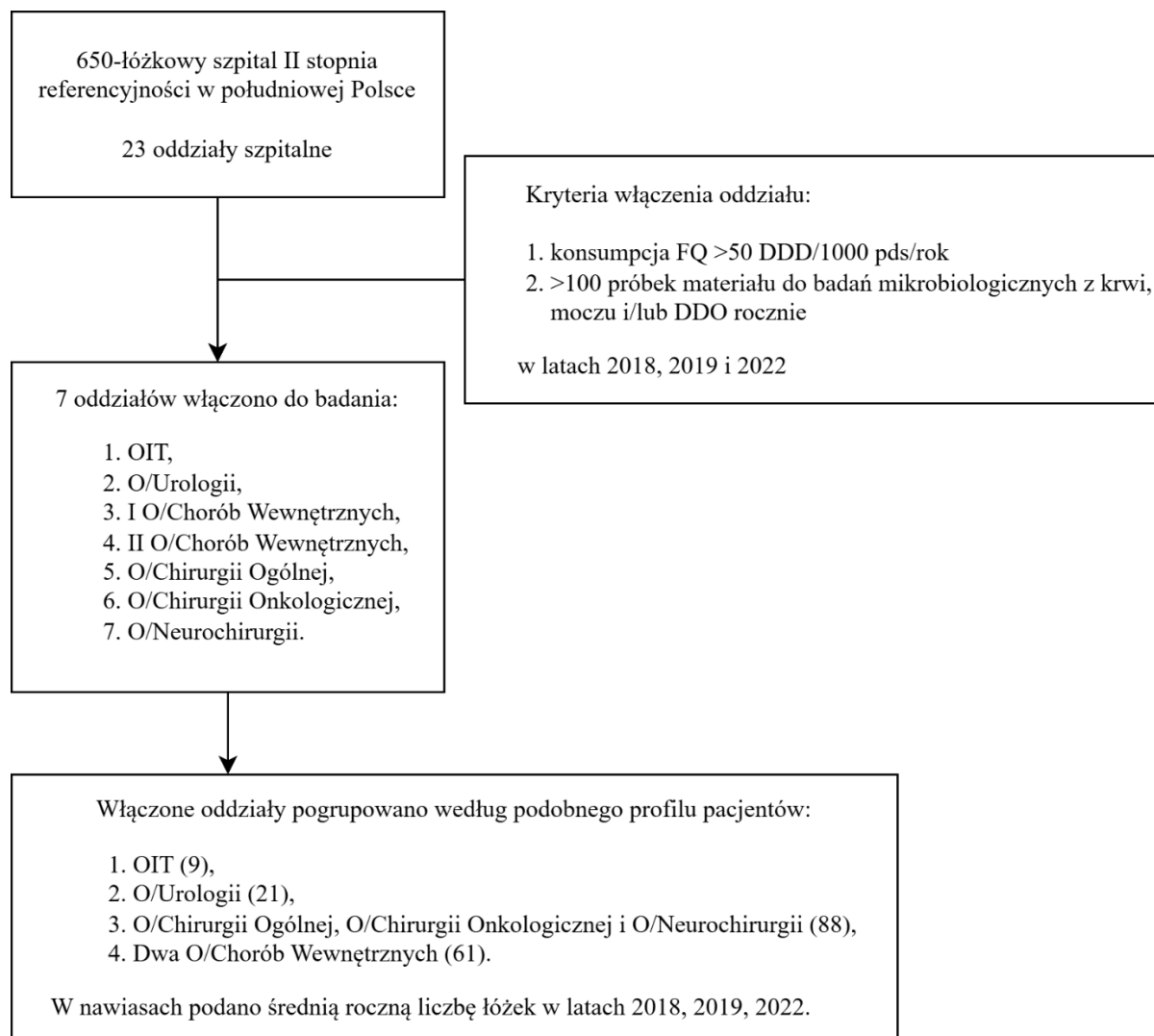
Mikrobiologia zakażeń i lekowrażliwość

Drobnoustroje zakwalifikowane do dalszej analizy były izolowane z przypadków HAI z materiałów klinicznych (krwi, moczu i/lub materiału z dolnych dróg oddechowych). Hodowla, identyfikacja oraz antybiogram były wykonywane w laboratorium mikrobiologicznym funkcjonującym w strukturach szpitala. Identyfikację drobnoustrojów wykonywano metodą spektrometrii mas z użyciem VITEK MS (bioMérieux, France) lub metodą biochemiczną z użyciem VITEK 2 (bioMérieux, France). Do analizy włączono tylko pierwszy izolat pochodzący z danej formy klinicznej zakażenia u danego pacjenta.

Dla uzyskania danych możliwych do porównania z danymi dostępnymi z systemów ECDC oraz WHO do analizy lekowrażliwości włączono drobnoustroje jak w analizie dotyczącej krajów EU/EEA i Polski (podrozdział IV.1.) z modyfikacją w zakresie pałeczki *Pseudomonas aeruginosa*: w przeprowadzonej analizie wszystkie gatunki rodzaju *Pseudomonas* (tj. *Pseudomonas aeruginosa* i *Pseudomonas fluorescens*) zagregowano do jednej grupy *Pseudomonas* spp. oraz w zakresie pałeczki: *Klebsiella pneumoniae*: w przeprowadzonej analizie wszystkie gatunki rodzaju *Klebsiella* (były to *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* spp *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* spp *ozenae* oraz *Klebsiella aerogenes*) zagregowano do jednej grupy *Klebsiella* spp.

Oznaczenie lekowrażliwości na FQ wykonano automatyczną metodą mikrorozcieńczeń z użyciem VITEK 2 (bioMérieux, France), a uzyskane wyniki interpretowano zgodnie z wytycznymi The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) właściwymi dla danego roku kalendarzowego [53].

Do prezentacji wyników lekowrażliwości użyto przedstawiony wcześniej parametr RR% (podrozdział IV.1.).



Legenda: DDD, definiowana dawka dobową; DDO, dolne drogi oddechowe; FQ, fluorochinolony; OIT, oddział intensywnej terapii; pds, pacjentodni;

Rycina 2. Kryteria włączenia do analizy oraz zaszeregowanie oddziałów do grup według podobnego profilu pacjentów.

Zespół ds. Antybiotykoterapii (AST)

W skład AST wchodziło dwóch mikrobiologów, farmaceuta, dwóch lekarzy – specjalista chorób zakaźnych oraz lekarz w trakcie specjalizacji z anestezjologii i intensywnej terapii, będący jednocześnie autorem tej pracy. Lekarze mieli ukończone studia podyplomowe, odpowiednio z zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym oraz kontroli zakażeń w jednostkach opieki zdrowotnej. Poszczególni członkowie AST zostali powołani do zespołu przez dyrektora szpitala bez wskazania wymiaru czasu pracy wyłącznie na rzecz AST.

Interwencja

W roku 2023 lokalny AST przeprowadził interwencję mającą na celu ograniczenie stosowania FQ. Podstawą podjęcia interwencji były wyniki analizy opisanej w podrozdziale IV.1., sygnały ze szpitalnego laboratorium mikrobiologii o słabnącej wrażliwości drobnoustrojów na FQ, informacje z apteki wskazujące na wysoką konsumpcję FQ i brak spadku szpitalnej konsumpcji FQ pomimo wydanych wielokrotnie ostrzeżeń EMA i U.S. Food and Drug Administration (FDA) dot. działań niepożądanych oraz rekomendacji towarzystw europejskich.

Interwencja polegała na zastosowaniu restrykcyjnego receptariusza szpitalnego w połączeniu z preautoryzacją dotyczącą FQ:

- Ciprofloxacynę wykluczono zarówno z leczenia empirycznego, jak i celowanego;
- Lewofloksacyna:
 - została wykluczona z leczenia empirycznego,
 - mogła zostać zlecona do leczenia po uzyskaniu zgody AST w leczeniu celowanym – na podstawie antybiogramu wskazującego na wrażliwość czynnika etiologicznego zakażenia na FQ oraz braku innych bezpieczniejszych opcji terapeutycznych.

Analiza porównawcza konsumpcji antybiotyków dotyczyła okresu przed interwencją tj. lata 2018, 2019 oraz 2022 do okresu po interwencji tj. do roku 2023.

Punktami końcowymi analizy były:

1. Konsumpcja antybiotyków wyrażona w DDD/1000 pds, gdzie liczba DDD zastosowanych antybiotyków – ogółem – do leczenia systemowego została opisana w odniesieniu do 1000 osobodni hospitalizacji pacjentów;
2. Konsumpcja FQ wyrażona w DDD/1000 pds, gdzie liczba DDD zastosowanych lewofloksacyny i ciprofloksacyny w postaciach do leczenia systemowego została opisana w odniesieniu do 1000 osobodni hospitalizacji pacjentów;
3. Udział zużycia FQ w zużyciu wszystkich antybiotyków, jako stosunek sumy DDD lewofloksacyny i ciprofloksacyny w postaciach do leczenia systemowego do zastosowanych ogółem DDD antybiotyków do leczenia systemowego wyrażony w %;
4. FQ RR% wybranych GNB, gdzie Resistance Rate wybranych GNB względem fluorochinolonów wyrażono w %;
5. Liczba zestawów posiewów krwi jako miara intensywności stosowanej diagnostyki mikrobiologicznej, gdzie za pojedynczy zestaw krwi uznano dwie butelki – tlenową oraz beztlenową – wypełnione zalecaną objętością krwi pobranej z pojedynczego nakłucia naczynia obwodowego w odniesieniu do 1000 przyjęć pacjentów do szpitala [54].

W analizie statystycznej częstości względne i bezwzględne zostały zastosowane dla zmiennych nominalnych (przedstawione jako n) oraz wartości średnie, ponieważ dane nie prezentowały rozkładu normalnego. Dla niezależnych próbek ze zmiennymi nominalnymi został zastosowany test χ^2 . Korekcja Yates'a została zastosowana dla zmiennych nominalnych w Tabelach 2×2 , a Dokładny Test Fishera został zastosowany dla Tabel $2 \times (n)$, gdy oczekiwane wartości były <5 . Dla danych ciągłych nie prezentujących rozkładu normalnego został zastosowany Test Manna-Whitney'a oraz analiza korelacji Spearman'a (opisana jako wartość R oraz p).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences, wersja 29 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). We wszystkich analizach poziom istotności statystycznej określono jako wartość $p < 0,05$.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 (załącznik nr 1). Wszystkie procedury były wykonane jako część rutynowej pracy, a przygotowana baza danych i późniejsze analizy nie zawierały żadnych danych pozwalających na identyfikację poszczególnych uczestników

badania. Wszystkie dane zostały zanonimizowane przed ich analizą. W rezultacie nie wymagana była świadoma zgoda uczestników.

IV. 3. Karbapenemooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* (CRAB), badanie wielośrodkowe

Do analizy obecności genów warunkujących produkcję wybranych karbapenemaz oraz oceny możliwości zastosowania w badaniach przesiewowych różnego typu szybkich testów komercyjnych i analizy zasadności wykorzystania danych z badań przesiewowych w praktyce klinicznej posłużyły karbapenemooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* (CRAB) izolowane z zakażeń związanych z opieką zdrowotną (HAI) pacjentów 4 szpitali Polski południowej.

Szpital

Szczepy zostały zebrane pomiędzy czerwcem i grudniem 2022 roku w następujących jednostkach zlokalizowanych w Polsce Południowej:

1. Szpitalu Wojewódzkim im. Św. Łukasza w Tarnowie – szpital A,
2. Szpitalu Wojewódzkim im. Św. Barbary w Sosnowcu – szpital B,
3. Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie – szpital C oraz
4. Szpitalu Powiatowym im. Bł. Marty Wieckiej w Bochni – szpital D.

Sumaryczna liczba przyjęć pacjentów w powyższych szpitalach w okresie badania wynosiła łącznie 70 859 osób.

Mikrobiologia zakażeń i lekowrażliwość

Analizie podlegały tylko szczepy izolowane z przypadków HAI pacjentów dorosłych. HAI definiowano jako objawowe zakażenie zdiagnozowane >48h od momentu przyjęcia do szpitala [55]. HAI analizowano retrospektywnie stosując definicje *HAI Surveillance Network* ze szczególnym uwzględnieniem laboratoryjnie potwierdzonych zakażeń krwi (Bloodstream Infection – BSI), zapaleń płuc oraz zakażeń dróg moczowych (Urinary Tract Infection – UTI) [55]. Wyniki hodowli części pozyskanych materiałów tj. posiewy moczu oraz posiewy z dolnych dróg oddechowych (DDO) z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (Bronchoalveolar Lavage – BAL) interpretowano metodą ilościową zgodnie z rekomendacjami ECDC, a interpretacja zależała od uzyskanego miana gęstości poszczególnych drobnoustrojów.

- Posiewy moczu uznawano za dodatnie, kiedy miano wynosiło $\geq 10^5$ jednostek tworzących kolonie/ml (Colony Forming Unit – CFU/ml), przy czym nie stwierdzono obecności więcej niż dwóch gatunków mikroorganizmów,
- Posiewy popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) uznawano za dodatnie, gdy miano wynosiło $\geq 10^4$ CFU/ml [55].

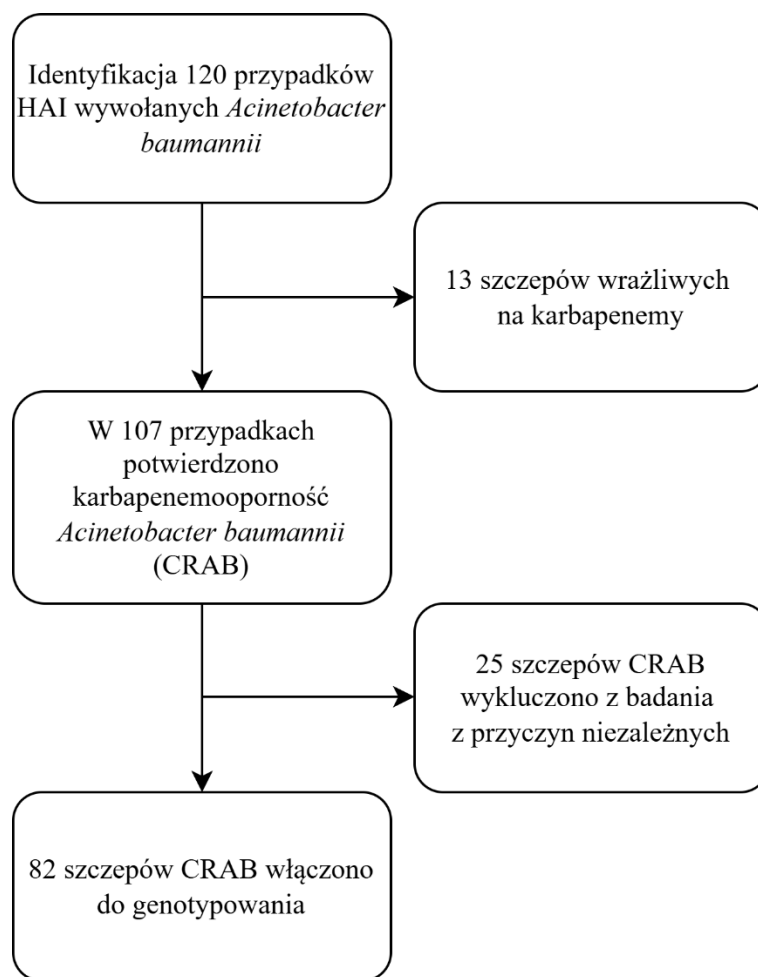
Materiał mikrobiologiczny pobierano z potencjalnych miejsc zakażeń, tj. układu moczowego, DDO oraz – przy występowaniu objawów ogólnoustrojowych – pobierano krew. Tylko HAI wywołane przez *Acinetobacter baumannii* potwierdzone laboratoryjnie na podstawie posiewów oraz tylko pierwszy szczep z każdego przypadku kwalifikowano do dalszej analizy. Identyfikację gatunkową przeprowadzono metodą MALDI-TOF (Bruker, Billerica, Massachusetts, United States lub VITEK MS, bioMérieux, Craponne, France). Ocenę lekowrażliwości przeprowadzono i identyfikowano w laboratoriach szpitalnych z użyciem zautomatyzowanej metody VITEK 2 (bioMérieux), systemu Phoenix M50 (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, United States) oraz metodą rozcieńczeń w bulionie w przypadku oznaczeń kolistyny (MIC stripped plates, Diagnostics, Galanta, Slovakia), zgodnie z wytycznymi EUCAST właściwymi dla roku wykonywania badania [53].

Identyfikacja karbapenemaz

W trakcie trwania badania u 120 pacjentów zidentyfikowano *Acinetobacter baumannii* jako przyczynę HAI, 107 (89,2%) szczepów była karbapenemooporna (CRAB), do genotypowania włączono 82 szczepy (Ryc. 3.).

Za pomocą zestawu The GeneMATRIX bacterial and yeast genomic DNA purification kit (EURx, Gdańsk, Poland) z czystych kultur bakteryjnych CRAB ekstrahowano genomowe DNA zgodnie z protokołem opracowanym przez producenta. Stężenie i czystość wyizolowanego DNA były ocenione z użyciem spektrofotometru Nano Drop Lite (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States). Wyekstrahowane DNA było przechowywane do dalszej analizy w temperaturze -20°C .

Geny kodujące karbapenemazy identyfikowano za pomocą metody multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) (*bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-40}*, *bla_{OXA-58}*, *bla_{IMP}*, *bla_{GIM}*, *bla_{GES}*, *bla_{OXA-51}*, *bla_{IMI}* i *bla_{VIM}*) oraz real-time PCR (RT-PCR) (*bla_{OXA-66}* i *bla_{TEM}*). Amplifikacja PCR została przeprowadzona z użyciem Color OptiTaq PCR Master Mix (EURx) w objętości końcowej 25 μl oraz końcowym stężeniem równym 0,1 μl dla każdego primera.



Legenda: CRAB, karbapenemooporny *Acinetobacter baumannii*; HAI, zakażenia związane z opieką zdrowotną.

Rycina 3. Kwalifikacja przypadków oraz szczepów CRAB do poszczególnych etapów badania

Reakcja multiplex PCR przebiegała w następujący sposób: wstępna denaturacja – 3 min w 94°C, następnie amplifikacja: 30 cykli po 30 sekund w 94°C, dalej 15 sekund w temp. 58°C oraz 1 minuta w temp. 72°C. Końcowe wydłużanie – 5 min w temp. 72°C. Reakcja real-time PCR (RT-PCR) przebiegała w następujący sposób: cycling w 50°C przez 2 minuty, następnie w 95°C przez 2 minuty, następnie 40 cykli w 95°C przez 15 sekund, 55°C przez 15 sekund oraz 72°C przez 1 minutę. Po zakończeniu reakcji, produkty analizowano przy pomocy elektroforezy w żelu agarozowym wybarwiając DNA bromkiem etydyyny.

Tabela 1. Primery zastosowane do wykrywania genów kodujących karbapenemazy według Cerezales M. et al. oraz Han L. et al. [56,57].

Wykrywany gen	Sekwencje primerów	Wielkość produktu (bp)	Temperatura przyłączenia (°C)
<i>bla_{VIM}</i>	5'-GATGGTGTGTTGGTCGCATATC-3'	202	58°C
<i>bla_{OXA-48}</i>	5'-GGTAGCAAAGGAATGGCAAGAA-3'	611	58°C
<i>bla_{OXA-23}</i>	5'-TCTGGTTGTACGGTTCAGCA-3'	718	58°C
<i>bla_{KPC}</i>	5'-CGCCAATTTGTTGCTGAAGG-3'	312	58°C
<i>bla_{NDM}</i>	5'-GTTTGATCGTCAGGGATGGC-3'	517	58°C
<i>bla_{OXA-40}</i>	5'-GCATTGTCAGCAGTTCCAGT-3'	402	58°C
<i>bla_{OXA-58}</i>	5'-ATCAAGAATTGGCACGTCGT-3'	303	58°C
<i>bla_{IMP}</i>	5'-GAAGGCGTTTATGTTTCATAC-3'	587	58°C
<i>bla_{GIM}</i>	5'-TTATCCTGGGCGACTGACAG-3'	508	58°C
<i>bla_{GES}</i>	5'-CTCAGATCGGTGTTGCGATC-3'	416	58°C
<i>bla_{OXA-51}</i>	5'-TGTGGTAAGCACTTGATGGG-3'	303	58°C
<i>bla_{IMI}</i>	5'-AGACTCGATCGTTGGGAGTT-3'	206	58°C
<i>bla_{OXA-66}</i>	5'-TCGGCCTTGAGCACCATAAG-3'	n/a	55°C
<i>bla_{TEM}</i>	5'-ATAAAATTCTTGAAGACGAAA-3'	n/a	55°C

Legenda: bp, base pairs – par zasad; n/a, not available in RT-PCR reaction – niedostępne w reakcji RT-PCR;

Punktami końcowymi analizy były:

1. Demografia pacjentów oraz epidemiologia przypadków HAI o etiologii *Acinetobacter baumannii* ze stratyfikacją pacjentów w zależności od miejsca hospitalizacji: na pacjentów hospitalizowanych w warunkach OIT oraz pozostałych (spoza OIT);
2. Prewalencja genów kodujących wybrane β -laktamazy z zachowaniem podziału na pacjentów z OIT i spoza OIT;
3. Prewalencja kombinacji genów kodujących równocześnie różne β -laktamazy z podziałem na pacjentów z OIT i spoza OIT;
4. Antybiotykooporność izolatów CRAB z podziałem według typu materiału klinicznego.

W analizie statystycznej częstości względne i bezwzględne zostały zastosowane dla zmiennych nominalnych (przedstawione jako liczba i procent), a wartości średnie z odchyleniem standardowym (SD) zostały zastosowane dla zmiennych ilościowych. Mediana z odstępem międzykwartylowym (IQR) została zastosowana dla danych nie prezentujących rozkładu normalnego. Dla niezależnych próbek ze zmiennymi nominalnymi został zastosowany test χ^2 . Korekcja Yates'a została zastosowana dla zmiennych nominalnych w Tabelach 2 x 2 (gdy oczekiwane wartości były <5). Dokładny Test Fishera został zastosowany dla Tabel 2 x (n) (gdy oczekiwane wartości były <5 oraz gdy liczebność próby

była niewielka [$n < 40$]). Test t-studenta został zastosowany dla danych ciągłych prezentujących rozkład normalny. Test Manna-Whitney'a został zastosowany dla danych ciągłych nie prezentujących rozkładu normalnego i dla niezależnych próbek.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences, wersja 29 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). We wszystkich analizach poziom istotności statystycznej określono jako wartość $p < 0,05$.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego nr 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 (załącznik nr 1). Badanie miało charakter retrospektywny, wszystkie procedury były wykonane jako część rutynowej pracy, a analiza nie zawiera żadnych danych pozwalających na identyfikację poszczególnych uczestników badania. Wszystkie dane zostały zanonimizowane przed ich analizą. W rezultacie nie była wymagana świadoma zgoda uczestników.

IV.4. Publikacja wyników

Wyniki prac zostały przygotowane w formie publikacji i opublikowane w czasopismach obecnych w bazie PubMed. Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich pracach oraz autorem korespondencyjnym w pierwszej pracy. Łączny Impact Factor (IF) opublikowanych prac wyniósł 10,7, a łączna punktacja wg MNiSW wyniosła 340 punktów.

1. Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2 (załącznik nr 2).

IF (2023): 3,1; punktacja MNiSW: 70 punktów

2. Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. *Am J Infect Control.* 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017 (załącznik nr 3).

IF (2023): 3,8; punktacja MNiSW: 70 punktów

3. Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734 (załącznik nr 4).

IF (2023): 3,8; punktacja MNiSW: 200 punktów

V. Wyniki

V. 1. Badanie z wykorzystaniem ogólnodostępnych europejskich baz danych

Ambulatoryjna konsumpcja FQ

Średnia konsumpcja FQ w sektorze pozaszpitalnym w krajach EU/EEA w analizowanym czasie uległa zmniejszeniu z 1,98 do 1,16 DDD/1000 mieszkańców/dobę. Najniższy poziom odnotowano w Norwegii w 2021 roku, zaś największy w Bułgarii również w 2021 roku, odpowiednio 0,22 oraz 3,92 DDD/1000 mieszkańców/dobę. Największą redukcję w konsumpcji FQ w analizowanym okresie odnotowano w Belgii, z 2,77 do 0,45 DDD/1000 mieszkańców/dobę. Największy wzrost konsumpcji FQ w badanym okresie odnotowano w Bułgarii, z 2,40 do 3,92 DDD/1000 mieszkańców/dobę. W Polsce w analizowanym okresie konsumpcja FQ utrzymywała się na stabilnym poziomie tj. od 1,19 do 1,27 DDD/1000 mieszkańców/dobę z krótkotrwałym wzrostem o ok. 23% w latach 2015-2018 (Tab. 2.).

Tabela 2. Trendy w konsumpcji chinolonów (ATC J01M) w sektorze pozaszpitalnym w krajach EU/EEA i w Polsce, 2012-2021, wyrażono w DDD/1000 mieszkańców/dobę (na podstawie Table D6 [58])

Region	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trend
Polska	1,19	1,18	1,21	1,40	1,42	1,49	1,48	1,35	1,15	1,27	bz
Zmniejszenie konsumpcji FQ											
Belgia	2,77	2,64	2,55	2,57	2,40	2,17	1,16	0,57	0,46	0,45	↓
Norwegia	0,56	0,54	0,50	0,46	0,41	0,35	0,32	0,28	0,24	0,22	↓
EU/EEA	1,98	1,96	1,92	1,93	1,88	1,76	1,68	1,40	1,20	1,16	↓
Zwiększenie konsumpcji FQ											
Bułgaria	2,40	2,52	2,87	2,83	2,78	2,86	2,83	2,76	3,35	3,92	↑

Legenda: bz, brak zmian.

Szpitalna konsumpcja FQ

W sektorze szpitalnym średnia konsumpcja FQ w krajach EU/EEA w analizowanym okresie uległa zmniejszeniu z 0,26 do 0,15 DDD/1000 mieszkańców/dobę. Najniższy poziom odnotowano Norwegii w 2021 roku, zaś największy we Włoszech w latach 2012 i 2015, odpowiednio 0,03 oraz 0,43 DDD/1000 mieszkańców/dobę. Największą redukcję w konsumpcji FQ odnotowano na Litwie, z 0,37 do 0,12 DDD/1000 mieszkańców/dobę, a największy wzrost ponownie w Bułgarii, z 0,11 do 0,34 DDD/1000 mieszkańców/dobę.

W Polsce w analizowanym okresie konsumpcja FQ utrzymywała się na stabilnym poziomie tj. od 0,15 do 0,16 DDD/1000 mieszkańców/dobę (Tab. 3.).

Tabela 3. Trendy w konsumpcji chinolonów (ATC J01M) w sektorze szpitalnym w krajach EU/EEA i w Polsce, 2012-2021, wyrażono w DDD/1000 mieszkańców/dobę (na podstawie Table D14 [58])

Region	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trend
Litwa	0,37	0,17	0,17	0,28	0,27	0,24	0,18	0,19	0,19	0,12	bz
Polska	n/d	n/d	0,15	0,15	0,20	0,17	0,18	0,16	0,15	0,16	bz
Zmniejszenie konsumpcji FQ											
Norwegia	0,08	0,07	0,07	0,06	0,05	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	↓
Włochy	0,43	0,42	0,40	0,43	0,40	0,39	0,36	0,26	0,21	0,15	↓
EU/EEA	0,26	0,26	0,25	0,25	0,24	0,22	0,23	0,18	0,16	0,15	↓
Zwiększenie konsumpcji FQ											
Bułgaria	0,12	0,11	0,14	0,14	0,15	0,14	0,17	0,17	0,33	0,34	↑

Legenda: bz, brak zmian.

Oporność analizowanych drobnoustrojów na FQ

W latach 2012-2021 prewalencja opornych na FQ szczepów *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Acinetobacter* spp. wzrosła w Polsce około 2-krotnie w porównaniu do krajów EU/EEA osiągając najwyższe wartości u *Acinetobacter* spp., 92,6% – podczas, kiedy w 2021 w krajach EU/EEA wartość ta wynosiła 43%.

W 2021 roku nieznacznie niższą różnicę odnotowano w prewalencji FQ-opornej *Escherichia coli* – w Polsce: 33,1% vs. EU/EEA 21,9%. Oznacza to, że jedynie prewalencja FQ-opornej *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa* w krajach EU/EEA nie przekroczyła poziomu 30% [4].

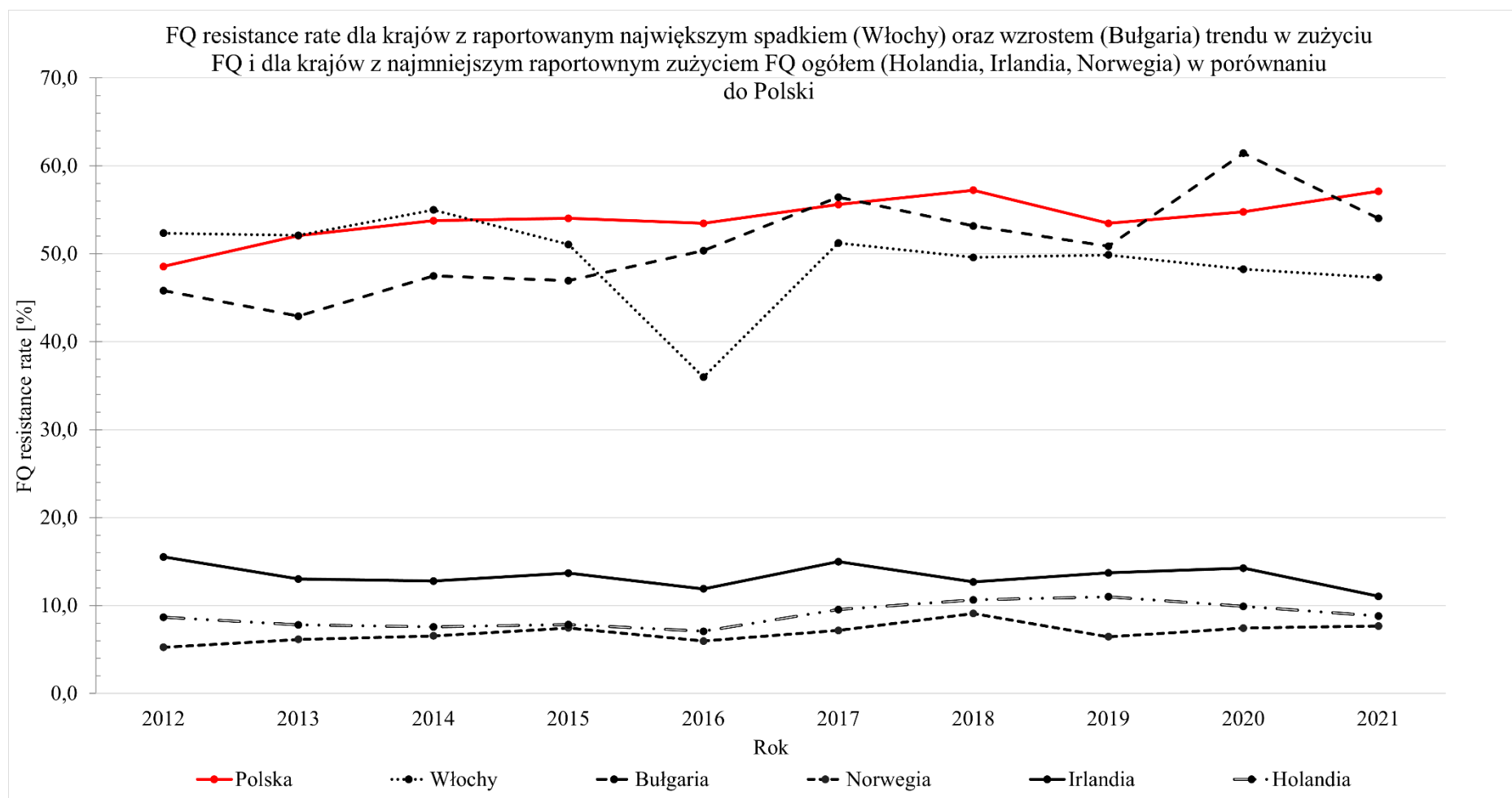
Wartość każdej z analizowanych prewalencji w Polsce rosła osiągając wyższe wartości pod koniec badania – rok 2012 vs 2021. W krajach EU/EEA wartości prewalencji dla *Klebsiella pneumoniae* oraz dla *Acinetobacter* spp. również rosły – rok 2012 vs. 2021, natomiast prewalencja oporności na FQ w krajach EU/EEA dla *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa* pozostawała na podobnym poziomie (Tab. 4.) [4].

Tabela 4. Oporność *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Acinetobacter* spp. na fluorochinolony w Polsce oraz w krajach EU/EEA, 2012-2021, na podstawie [4,59–61]

Region	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trend
<i>Escherichia coli</i>											
Polska	29,3	27,3	29,2	27,9	33,1	35,9	34,7	33,0	33,0	33,1	↑
EU/EEA	22,3	22,5	22,5	24,8	25,2	25,7	26,4	24,7	23,8	21,9	↓
<i>Klebsiella pneumoniae</i>											
Polska	60,2	70,1	67,9	63,9	66,8	66,3	68,2	61,3	65,2	70,4	↑
EU/EEA	25,3	29,3	28,6	30,1	30,3	31,5	34,3	34,0	33,9	33,6	↓
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>											
Polska	26,7	29,4	35,3	36,2	31,0	37,2	39,1	34,1	32,6	32,3	↑
EU/EEA	20,9	20,2	19,7	20,9	18,8	20,2	21,2	20,5	19,6	18,7	↓
<i>Acinetobacter</i> spp.											
Polska	78,0	81,4	82,7	88,1	83,0	83,0	86,9	85,5	88,3	92,6	↑
EU/EEA	bd	bd	bd	38,6	37,5	37,4	41,1	40,9	41,7	43,0	↓

Legenda: bd, brak danych.

Resistance Rate (RR%) względem FQ został skalkulowany dla dwóch krajów z największym wzrostem i trzech z największą redukcją zużycia FQ, aby pokazać poziomy RR% w różnych krajach. W analizowanych trzech krajach z największą redukcją zużycia FQ RR% utrzymywał się <20% w całym okresie badania. W Polsce RR% w badanym okresie wahał się w zakresie 48-58% i był zbliżony do RR% w dwóch analizowanych krajach o największym zużyciu FQ. Otrzymane wyniki zestawiono z Resistance Rate względem FQ obliczonym dla Polski (Ryc. 4.).



Rycina 4. Resistance Rate *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. opornych na FQ w Polsce, w dwóch krajach o największej konsumpcji FQ oraz trzech krajach o najmniejszej konsumpcji FQ, 2012-2021, na podstawie [4,59–61]

V. 2. Konsumpcja fluorochinolonów i oporność na fluorochinolony, interwencyjne badanie jednośrodkowe

Pacjenci i przypadki zakażeń

W badaniu jednośrodkowym całkowita liczba przyjęć do szpitala w analizowanych oddziałach wynosiła 11 388 w 2018 roku oraz 9 331 w 2023 roku i zmieniła się znacząco w badanym okresie. Najwyższą liczbę przyjęć odnotowano w 2018 roku w oddziałach chirurgicznych (N=5 651), a najniższą w OIT (N=365). W oddziałach chirurgicznych oraz w oddziałach chorób wewnętrznych liczba przyjęć zmniejszała się, podczas kiedy w OIT oraz oddziale urologii pozostała stabilna (Tab. 5.). Średnia długość pobytu była podobna we wszystkich analizowanych oddziałach, z wyjątkiem OIT oraz oddziałów chorób wewnętrznych w 2022 roku (odpowiednio 7,1 i 7,6 dnia). Statystycznie istotne najkrótsze pobyty szpitalne odnotowano w oddziale urologii (3,1-3,5 dni) (Tab. 5.).

Stopień wykorzystania diagnostyki mikrobiologicznej wyrażony liczbą zestawów butelek z podłożem transportowo-namnażającym do posiewów krwi wzrósł o 24,2%, z 147/1000 przyjęć w 2019 roku – dane z okresu przed interwencją (pre-intervention period – pre-IP) – do 194/1000 przyjęć w 2022 roku, oraz o dalsze 30,2% w okresie po interwencji (post-intervention period – post-IP), kiedy wynosił 278/1000 przyjęć.

Konsumpcja antybiotyków

W analizowanym okresie całkowite zużycie antybiotyków wzrosło od 2 987,7 DDD/1000pds w 2018 do 3 741,1 DDD/1000pds w 2023 (Tab. 6.).

Różnice w zużyciu FQ w poszczególnych typach oddziałów: OIT, oddziałach chirurgicznych oraz oddziałach internistycznych nie były istotne. W oddziale urologii wykazano istotną statystycznie redukcję zużycia FQ z 358,9 DDD/1000pds w 2018 do 43,4 DDD/1000pds w 2023 ($R = -0,952$, $p < 0,001$, Tab. 7.).

Tabela 5. Hospitalizacje pacjentów w analizowanych oddziałach w badanym okresie (2018–2019 & 2022–2023), z podziałem na pre-IP i post-IP, z wyłączeniem lat 2020–2021 z powodu pandemii COVID-19.

Oddział	Lata				Wartość <i>p</i>
	pre-IP			post-IP	
	2018	2019	2022	2023	
Przyjęcia [n]					
OIT	365	419	398	404	<0,001
Urologia	1 801	1 626	1 627	1 918	<0,001
Oddziały chirurgiczne*	5 651	5 255	4 650	4 532	<0,001
Oddziały chorób wewnętrznych*	3 571	3 194	2 235	2 477	<0,001
Osobodni hospitalizacji [pds]					
OIT	2 328	2 201	2 834	2 358	<0,001
Urologia	6 015	5 022	5 737	6 456	<0,001
Oddziały chirurgiczne*	28 255	27 496	26 692	23 523	<0,001
Oddziały chorób wewnętrznych*	22 568	22 506	16 960	16 713	<0,001
Długość hospitalizacji, średnia [dni]					
OIT	6,4	5,3	7,1	5,8	nd
Urologia	3,3	3,1	3,5	3,4	nd
Oddziały chirurgiczne*	5,0	5,2	5,7	5,2	nd
Oddziały chorób wewnetrznych*	6,3	7,0	7,6	6,7	nd

Legenda: OIT, oddział intensywnej terapii; nd, nie dotyczy; pds, osobodni hospitalizacji; pre-IP, pre-intervention period – okres przed interwencją; post-IP, post-intervention period – okres po interwencji.

*Do oddziałów chorób wewnętrznych zakwalifikowano dwa oddziały chorób wewnętrznych, zaś do oddziałów chirurgicznych: oddział chirurgii ogólnej, onkologicznej i neurochirurgii.

Tabela 6. Zużycie antybiotyków w analizowanych oddziałach w porównaniu do Resistance Rate względem FQ w badanym okresie (2018–2019 & 2022–2023), z podziałem na pre-IP i post-IP, z wyłączeniem lat 2020–2021 z powodu pandemii COVID-19.

Lata	pre-IP			post-IP
	2018	2019	2022	2023
Zużycie antybiotyków [DDD/1000 pds]				
FQ	856,4	889,0	858,6	148,5
Inne	2 131,3	2 340,4	2 955,0	3 592,6
SUMA	2 987,7	3 229,4	3 913,6	3 741,1
Udział zużycia FQ do innych antybiotyków [%]	40,2	38,0	29,1	4,1
Resistance Rate względem FQ [%]	70,2	73,2	69,9	52,6

Legenda: DDD, definiowana dawka dobową; FQ, fluorochinolony; pds, osobodni; pre-IP, pre-intervention period – okres przed interwencją; post-IP, post-intervention period – okres po interwencji.

Tabela 7. Zużycie FQ oraz Resistance Rate względem FQ w analizowanych oddziałach w badanym okresie (2018–2019 & 2022–2023), z podziałem na pre-IP i post-IP, z wyłączeniem lat 2020–2021 z powodu pandemii COVID-19.

	pre-IP			post-IP	
Oddział	2018	2019	2022	2023	Wartość p
Zużycie FQ [DDD / 1000 pds]					
OIT	189,0	187,2	218,4	39,0	<0,001
Urologia	358,9	309,5	211,8	43,4	<0,001
Oddziały chirurgiczne*	297,6	389,4	317,6	37,6	<0,001
Oddziały chorób wewnętrznych*	466,7	554,3	539,2	94,6	<0,001
Resistance Rate względem FQ [%]					
OIT	64,9	45,0	81,7	60,5	0,058
Urologia	96,7	0	100	47,9	0,007
Oddziały chirurgiczne*	62,1	86,4	91,1	44,6	0,002
Oddziały chorób wewnętrznych*	71,8	95,8	30,3	47,9	0,005

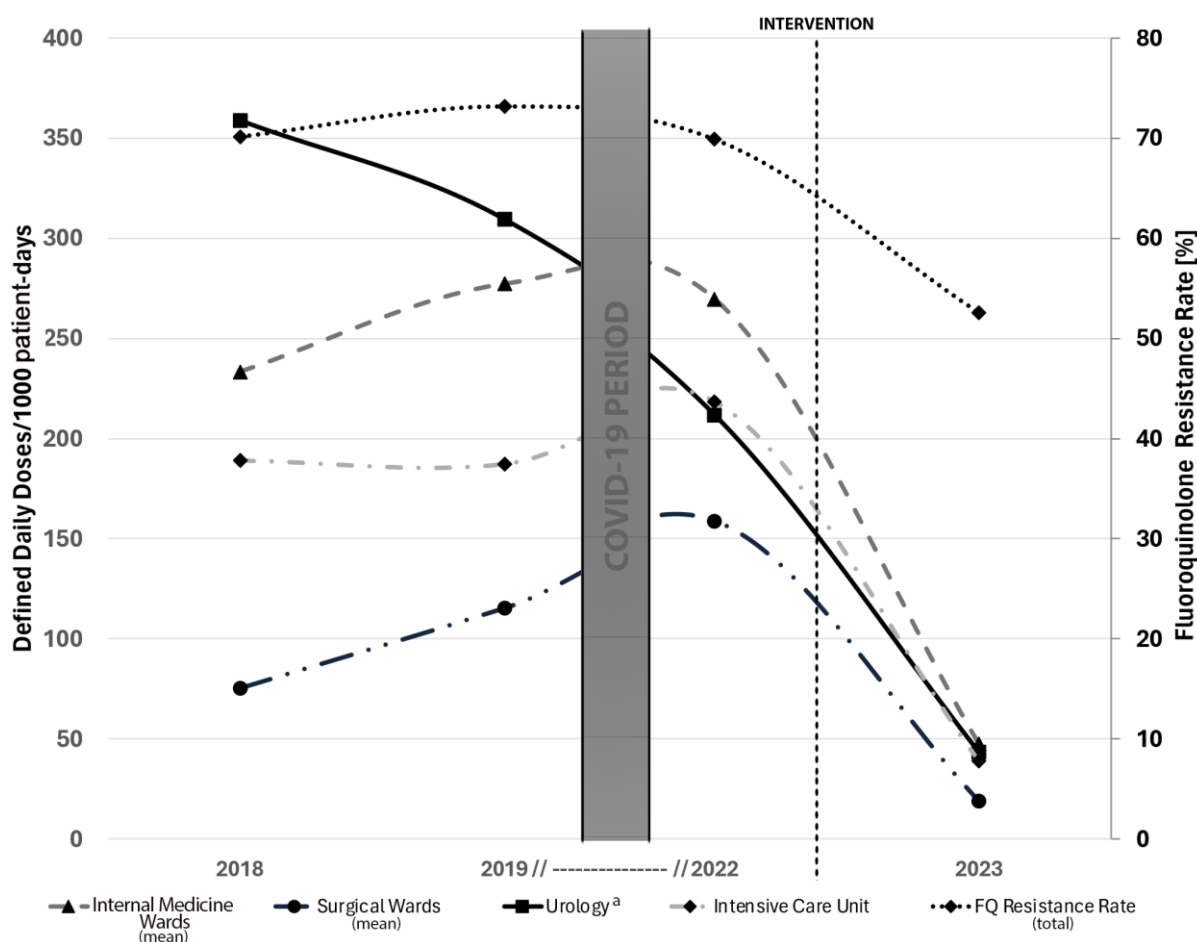
Legenda: DDD, definiowana dawka dobową; FQ, fluorochinolony; OIT, oddział intensywnej terapii; pds, osobodni hospitalizacji; pre-IP, pre-intervention period – okres przed interwencją; post-IP, post-intervention period – okres po interwencji.

*Do oddziałów chorób wewnętrznych zakwalifikowano dwa oddziały chorób wewnętrznych, zaś do oddziałów chirurgicznych: oddział chirurgii ogólnej, onkologicznej i neurochirurgii.

Pomimo wzrostowych trendów zużycia FQ w oddziałach chorób wewnętrznych, oddziałach chirurgicznych oraz w OIT od 2018 do 2022 (Ryc. 5.), zaobserwowano spadek zużycia FQ w stosunku do całkowitego zużycia antybiotyków – z 40,2% w 2018 do 4,1% w 2023. W roku interwencji (2023) odnotowano 5,8-krotną redukcję zużycia FQ (Tab. 6.).

Oporność na fluorochinolony wybranych GNB

W badanych oddziałach tylko *Escherichia coli* izolowana z zakażeń inwazyjnych (krew) miała niższy poziom oporności w 2023 (15,4%) niż w 2019 roku (57,5%). W 2023 roku, w porównaniu do 2019 roku liczba izolowanych szczepów *Escherichia coli* podwoiła się – odpowiednio 72 vs 30 szczepów (Tab. 8.).



Legenda: FQ, fluorochinolony.

^a statystycznie istotna linia trendu

Rycina 5. Zmiany w zużyciu FQ oraz RR% względem FQ w analizowanym okresie (2018–2019 & 2022–2023) z wyszczególnieniem okresu przed i po interwencji (pre-IP & post-IP).

Tabela 8. Poziomy oporności szczepów (R [%]) *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. oraz *Acinetobacter* spp. izolowanych z zakażeń inwazyjnych (krew) w oddziałach szpitala w Polsce południowej włączonych do analizy wraz z liczbą szczepów (N) z krwi w latach 2018–2019 & 2022–2023, z wyłączeniem lat 2020–2021 z powodu pandemii COVID-19.

Drobnoustrój gatunek/rodzaj	Antybiotyk		pre-IP			post-IP
			2018	2019	2022	2023
<i>Escherichia coli</i>	CFx	N	43	30	32	72
		R [%]	64,6	57,5	45,5	15,4
<i>Klebsiella</i> spp.	CFx	N	9	10	22	34
		R [%]	45,0	80,8	57,1	50,7
<i>Pseudomonas</i> spp.	CFx, LFx	N	2	3	5	9
		R [%]	50,0	33,3	67,9	14,3
<i>Acinetobacter</i> spp.	CFx, LFx	N	11	3	4	5
		R [%]	100,0	100,0	50,0	80,0

Legenda: CFx, ciprofloksacyna; LFx, lewofloksacyna; pre-IP, pre-intervention period – okres przed interwencją; post-IP, post-intervention period – okres po interwencji.

W analizowanym okresie zaobserwowano 28,1% redukcję RR% względem FQ z największą różnicą pomiędzy 2022 (69,9%) a 2023 (52,6%) rokiem. Równoległą zmianę obserwowano w zużyciu FQ, podczas gdy zużycie innych antybiotyków wzrosło pomiędzy 2022 a 2023 rokiem o 21,6% (Tab. 6.).

V. 3. Karbapenemooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* (CRAB), badanie wielośrodkowe

Pacjenci i przypadki zakażeń o etiologii *Acinetobacter baumannii*

Do badania zakwalifikowano 82 przypadki zakażeń CRAB rozpoznane u 82 pacjentów. Mediana [odstęp międzykwartylowy – IQR] wieku pacjentów wynosiła 65 (OIT, 65 [63–73]; non-OIT, 68 [52–80]) lat (Tab. 9.). Szczepy były izolowane z dróg oddechowych (n=38), krwi (n=23), moczu (n=13) i innych (n=8). Z zakażeń pacjentów OIT pozyskano 52 szczepy CRAB, najczęściej z dolnych dróg oddechowych (DDO) (n=28; 54%) oraz krwi (n=14; 27%). W przypadku pacjentów non-OIT uzyskano 30 szczepów CRAB, najczęściej izolowanych również z DDO (n=10; 33%) oraz z krwi (n=9; 30%).

W zależności od szpitala, współczynnik zapadalności zakażeń wywołanych przez CRAB wahał się od 428,6 do 759,5 na 10 000 przyjęć do OIT oraz od 0,3 do 21 na 10 000 przyjęć do oddziałów non-OIT. Prewalencja CRAB wśród szczepów *Acinetobacter baumannii* w poszczególnych oddziałach wahała się od 81,8% do 100% w OIT i od 75,7% do 100% w non-OIT (Tab. 9.)

Geny kodujące β -laktamazy

Najczęściej występujące genami kodującymi oksacylinazy (bla_{OXA}) były $bla_{OXA-66-1}$ (95%), bla_{OXA-40} (71%), bla_{OXA-23} (24%) oraz bla_{OXA-51} (12%). Geny bla_{NDM} były wykrywane wśród 2% szczepów, a geny bla_{TEM-1} były wykrywane u 41% szczepów (Tab. 10.). Nie wykryto genów bla_{OXA-48} , bla_{OXA-58} , bla_{VIM} , bla_{KPC} , bla_{IMI} , bla_{GES} , bla_{GIM} lub bla_{IMP} (Tab. 10.). Gen bla_{OXA-23} był wykrywany częściej wśród szczepów pochodzących od mężczyzn niż od kobiet (32,2% vs. 4,3%; $p = 0,019$).

Tabela 9. Demografia pacjentów oraz epidemiologia przypadków HAI powodowanych przez *Acinetobacter baumannii* w Polsce południowej 06.2022–12.2022.

Demografia	OIT (n=52)	non-OIT (n=30)	Wartość p
Wiek [lata] Me (Q1; Q3)	65 (63; 73)	70 (52; 80)	0,44
Płeć [n]			
Mężczyźni	42	17	0,04
Kobiety	10	13	
Przyjęcia [n]			
Szpital A	199	14 114	<0,001
Szpital B	210	13 323	
Szpital C	441	31 398	
Szpital D	79	11 095	
Zakażenia non-CRAB [n]			
Szpital A	1	0	0,15
Szpital B	2	9	
Szpital C	0	0	
Szpital D	1	0	
Zakażenia CRAB ^a [n]			
Szpital A	12	20	<0,001
Szpital B	9	28	
Szpital C	29	1	
Szpital D	6	2	
Prewalencja CRAB [%]			
Szpital A	92,3	100,0	0,73
Szpital B	81,8	75,7	
Szpital C	100,0	100,0	
Szpital D	85,7	100,0	
Zachorowalność na zakażenia CRAB [10 000 przyjęć]			
Szpital A	603,0	14,2	<0,001
Szpital B	428,6	21,0	
Szpital C	657,6	0,3	
Szpital D	759,5	1,8	

Legenda: CRAB, karbapenemooporny *Acinetobacter baumannii*; HAI, zakażenia związane z opieką zdrowotną; OIT, oddział intensywnej terapii.

^a zakażenia CRAB według typu szpitala spośród 107 izolatów zidentyfikowanych jako CRAB

Tabela 10. Prewalencja genów kodujących β -laktamazy u 82 szczepów CRAB wyizolowanych w 4 szpitalach w południowej Polsce 06.2022–12.2022.

Gen ^a	Oddział		Wartość p
	OIT n=52 (%)	Non-OIT n=30 (%)	
<i>bla</i> _{OXA-23}	15 (28,8)	5 (16,7)	0,33
<i>bla</i> _{OXA-40}	33 (63,5)	25 (83,3)	0,10
<i>bla</i> _{OXA-51}	10 (19,2)	0	0,03
<i>bla</i> _{OXA-66-1}	52 (100)	26 (86,7)	0,03
<i>bla</i> _{NDM}	2 (3,8)	0	0,73
<i>bla</i> _{TEM}	17 (32,7)	17 (56,7)	0,06

Legenda: CRAB, karbapenemooporny *Acinetobacter baumannii*; OIT, oddział intensywnej terapii.

^a Nie wykryto szczepów CRAB z genami *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{GES}, *bla*_{GIM}, *bla*_{IMI}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, oraz *bla*_{VIM}.

Tylko 4 badane szczepy posiadały pojedynczy gen kodujący karbapenemazy, podczas gdy pozostałe posiadały wiele genów kodujących β -laktamazy. Były to: 43 szczepy, które posiadały 2 geny, 29 posiadało 3, a 5 posiadało 4 geny (Tab. 11.).

Tabela 11. Częstość wykrywanych genów/kombinacji genów u 82 szczepów karbapenemoopornych *Acinetobacter baumannii* pozyskanych z HAI w 4 szpitalach w Polsce południowej od 06.2022–12.2022.

Kombinacje genów	Liczba szczepów z daną kombinacją	%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1}	27	32,9%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{TEM}	22	26,8%
<i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1}	8	9,8%
<i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{TEM}	4	4,9%
<i>bla</i> _{OXA-66-1}	4	4,9%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51} ; <i>bla</i> _{TEM}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{TEM}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{TEM}	2	2,4%
<i>bla</i> _{OXA-40} ; <i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51}	1	1,2%
<i>bla</i> _{OXA-23} ; <i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51} ; <i>bla</i> _{NDM} ; <i>bla</i> _{TEM}	1	1,2%
<i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51}	1	1,2%
<i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{OXA-51} ; <i>bla</i> _{TEM}	1	1,2%
<i>bla</i> _{OXA-66-1} ; <i>bla</i> _{NDM}	1	1,2%

Legenda: HAI, zakażenia związane z opieką zdrowotną.

Antybiotykowrażliwość

Antybiotykowrażliwość badanych szczepów CRAB była najwyższa dla cefiderokolu (100%), kolistyny (96%), tygecykliny (77%), gentamycyny (51%) oraz ampicyliny z sulbaktamem (36%). Mniej niż 4% wrażliwości wykazano dla ciprofloksacyny, lewofloksacyny, meropenemu, imipenemu, trimetoprimu z sulfametoksazolem, piperacyliny z tazobaktamem, piperacyliny oraz imipenemu z relebaktamem (Tab. 12.). Analiza statystyczna nie wykazała znaczących różnic we wrażliwości szczepów izolowanych z różnych materiałów klinicznych (krew, mocz, dolne drogi oddechowe) – wartość $p > 0,05$.

Tabela 12. Wrażliwość na antybiotyki u 82 szczepów karbapenemoopornych *Acinetobacter baumannii* wyizolowanych z HAI w 4 szpitalach w Polsce południowej 06.2022–12.2022.

Antybiotyki	Wrażliwość (%)			
	Ogółem (n=82)*	DDO (n=38)	Krew (n=23)	Mocz (n=13)
Antybiotyki β-laktamowe, penicyliny				
Ampicylina-sulbaktam	52,4	52,6	65,2	30,8
Piperacylina	0,0	0,0	0,0	0,0
Piperacylina-tazobaktam	0,0	0,0	0,0	0,0
Karbapenemy				
Imipenem	1,2	0,0	0,0	0,0
Imipenem-relebaktam	0,0	0,0	0,0	0,0
Meropenem	2,4	0,0	4,3	0,0
Aminoglikozydy				
Amikacyna	24,4	26,3	21,7	23,1
Gentamycyna	51,2	60,5	39,1	38,5
Tobramycyna	19,5	23,7	13	15,4
Fluorochinolony				
Ciprofloksacyna	4,9	5,3	0	7,7
Lewofloksacyna	3,7	2,6	4,3	7,7
Pozostałe antybiotyki				
Cefiderokol	100,0	100,0	100,0	100,0
Kolistyna	96,3	97,4	91,3	100,0
Minocyklina	39,0	47,4	30,4	30,8
Tygecyklina	76,8	78,9	73,9	69,2
Trimetoprim-sulfametoksazol	2,4	2,6	4,3	0

Legenda: DDO, dolne drogi oddechowe; HAI, zakażenia związane z opieką zdrowotną.

* zawiera 8 materiałów z innych źródeł (w tym 6 ran oraz 2 płyny mózgowo-rdzeniowe).

VI. Dyskusja

Wprowadzenie w latach 2016 i 2017 przez EMA i FDA [33,62,63] restrykcyjnych zaleceń stosowania FQ oraz ostrzeżeń dotyczących krótko- i długoterminowych działań niepożądanych FQ w leczeniu zakażeń znalazło odzwierciedlenie w spadku konsumpcji FQ w krajach EU/EEA w sektorze pozaszpitalnym oraz w leczeniu szpitalnym. Największą redukcję konsumpcji FQ w obu sektorach odnotowano w Norwegii, jednak nie przełożyło się to na redukcję oporności analizowanych GNB. Włochy, które odnotowały zmniejszenie zużycia FQ w lecznictwie szpitalnym, prezentowały również zmniejszenie oporności analizowanych GNB. Zupełnie inna sytuacja panowała w Bułgarii, gdzie odnotowano wzrost zużycia FQ w obu sektorach oraz wzrost oporności dla analizowanych GNB w badanym okresie.

Należy zaznaczyć, że widoczny w krajach EU/EEA spadek konsumpcji FQ w leczeniu szpitalnym przypadł dopiero na rok 2019, czyli dwa lata po wydaniu informacji przez EMA oraz FDA. Po wprowadzeniu w życie wspomnianych ostrzeżeń, na zlecenie EMA zostało przeprowadzone badanie mające na celu określić wpływ wydanych rekomendacji na przepisywanie FQ przez lekarzy, konsumpcję FQ oraz stosowanie się lekarzy do wydanych ostrzeżeń dotyczących działań niepożądanych FQ. Według autorów badania regulacje miały jedynie umiarkowany wpływ na użycie FQ w praktyce klinicznej, a obserwowane zmniejszenie konsumpcji FQ rozpoczęło się jeszcze przed ich wejściem w życie [64].

W Polsce, mimo wydanych ostrzeżeń i zaleceń oraz narastającej oporności wszystkich czterech analizowanych GNB, zużycie FQ utrzymywało się w sektorze pozaszpitalnym na stabilnym wysokim poziomie w latach 2012-2021 z przejściowym wzrostem w latach 2015-2017 oraz w lecznictwie szpitalnym w latach 2015-2018. Przy tak wysokiej konsumpcji FQ odnotowano wzrost oporności analizowanych GNB w badanym okresie. W Polsce wzrost oporności uwzględnionych w badaniu GNB mógł być również związany ze wzrostem konsumpcji FQ w czasie pandemii COVID-19 z powodu częstego ich stosowania jako szeroko spektralnego leczenia empirycznego zapaleń płuc u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 [65].

Zróznicowanie w narodowych trendach konsumpcji antybiotyków i oporności drobnoustrojów na antybiotyki pokazuje jak ważnym elementem w nadzorze nad lekoopornością drobnoustrojów odgrywają szpitalne AST odpowiadające za programy zarządzania lekiem przeciwdrobnoustrojowym (Antibiotic Stewardship Programme – ASP).

ASP odgrywają kluczową rolę w tworzeniu, implementacji i nadzorze nad właściwym stosowaniem antybiotyków, co w dużej mierze jest również elementem nadzoru nad lekoopornością drobnoustrojów [66]. W USA efekty pracy AST są już widoczne w wielu jednostkach opieki zdrowotnej [67]. Przykładem praktyki ASP jest redukcja przepisywanych FQ przez lekarzy na podstawie przeprowadzanej również przez nich ponownej klinicznej oceny zasadności ich zastosowania i pozostawienie tej grupy antybiotyków jako leków ostatniego rzutu w zakażeniach zagrażających życiu [68,69]. Nieodłącznym elementem właściwego stosowania antybiotyków jest edukacja lekarzy na poziomie lokalnym [68]. W wielu krajach EU/EEA, takich jak Austria, Francja, Holandia, Norwegia i Szwecja dzięki zastosowaniu w praktyce klinicznej zaleceń ASP zredukowano zużycie FQ [70–73]. Niestety w Polsce nie zaobserwowano ograniczenia stosowania FQ.

Niewielka interwencja w postaci restrykcyjnego stosowania FQ połączonego z preautoryzacją, przeprowadzona przez AST w pojedynczym szpitalu II stopnia referencyjności w Polsce południowej przyniosła pozytywne efekty widoczne zarówno w spadku konsumpcji FQ oraz w ograniczeniu lekooporności zobrazowanej wartościami Resistance Rate względem FQ we wszystkich analizowanych oddziałach. Konsumpcja FQ wyrażona jako procent konsumpcji całkowitej antybiotyków została 5–7-krotnie zredukowana w post-IP w odniesieniu do pre-IP – odpowiednio z 28,7% do 4,0%. Był to pożądaný rezultat mając na uwadze opublikowane ponad 8 lat temu ostrzeżenia i zalecenia EMA i FDA [33,62].

Niestety, znacznym problemem w analizowanym szpitalu w porównaniu do innych szpitali okazała się bardzo wysoka konsumpcja antybiotyków ogółem. W szpitalach węgierskich w latach 2018-2019 całkowita konsumpcja antybiotyków mieściła się w przedziale 221,6–233,3 DDD/1000pds [74] podczas, gdy w analizowanym szpitalu konsumpcja w tych samych latach była ponad 13-krotnie większa i wynosiła 2 987,7–3 229,4 DDD/1000pds.

Jedną z hipotez tłumaczącą zwiększenie konsumpcji antybiotyków ogółem przy jednoczesnym znacznym ograniczeniu zużycia wybranej grupy może być konieczność leczenia skojarzonego antybiotykami z różnych grup celem uzyskania podobnego spektrum przeciwbakteryjnego oraz właściwości farmakokinetycznych zbliżonych do antybiotyku podlegającego restrykcji. Jednak w podobnym badaniu, dotyczącym interwencji w postaci restrykcji stosowania FQ, przeprowadzonym w szpitalu we Włoszech w czasie pandemii COVID-19 uzyskano spadek ogólnej konsumpcji antybiotyków, a wzrost zużycia spośród innych grup antybiotyków odnotowano jedynie dla karbapenemów [75]. Podobnie jak

w badaniu przeprowadzonym przez Olivieri et al. w wielu krajach EU/EEA, nie odnotowano wzrostu konsumpcji antybiotyków w okresie pandemii COVID-19 w latach 2020–2021, pomimo klinicznego obrazu zapalenia płuc, często współwystępującego z ostrą niewydolnością oddechową [52].

Drugą hipotezą tłumaczącą możliwe ograniczenie dla niniejszego badania było zastosowanie metodologii WHO i kalkulacji DDD antybiotyków – gdzie DDD jest wyznaczane dla terapii zakażeń o umiarkowanej ciężkości, bez względu na stan kliniczny pacjentów z zakażeniem zarówno pozaszpitalnych, szpitalnych, jak i pozaszpitalnych leczonych w szpitalu [35,76]. Współcześnie podkreśla się znaczenie stosowania wysokich dawek lub dawek maksymalnych, zwłaszcza w ciężkich i/lub inwazyjnych zakażeniach [77,78]. Dla przykładu, maksymalna dawka dożylna cefotaksymu to 1,5 DDD zamiast 1 DDD – 6g zamiast 4g. To może prowadzić do nadmiernej estymacji ogólnego zużycia antybiotyków w porównaniu do innych szpitali. Jednak należy podkreślić, że metodologia WHO nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za zwiększoną całkowitą konsumpcję antybiotyków w badanym szpitalu, co potwierdza literatura przedmiotu – zachodzi konieczność przeprowadzenia szerszej analizy przyczyn zwiększonego zużycia antybiotyków po interwencji AST.

Prezentowane wyniki pokazują niewątpliwy sukces, jakim było ograniczenie zastosowania FQ, co stanowiło zasadniczy cel interwencji. Według wytycznych Infectious Diseases Society of America (IDSA) oraz European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) empiryczne zastosowanie FQ jest możliwe gdy najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny zakażenia prezentuje w analizach lokalnych oporność mniejszą niż 10% [79]. Podobną wartość progową oporności utrzymano w kolejnych badaniach i meta-analizach [80,81]. Jak pokazano powyżej, zarówno w krajach EU/EEA jak i w Polsce poziomy oporności analizowanych GNB znacznie przekraczały 10%. Zatem, nawet gdyby przyjąć wyższy próg pozwalający na stosowanie FQ w terapii empirycznej tj. 20%, np. jak dla trimetoprimu z sulfametoksazolem w UTI [80], jedynie *Pseudomonas aeruginosa* w 2021 wykazywał oporność na FQ <20%, tj. 18,7%. W związku z tym, w Polsce oraz w krajach EU/EEA w zakażeniach inwazyjnych wywołanych przez analizowane GNB – FQ nie powinny być stosowane empirycznie. Dotyczy to zwłaszcza zakażeń o możliwej etiologii *Klebsiella pneumoniae* (oporność odpowiednio: >60% oraz >30% w ostatnich latach) oraz *Acinetobacter* spp. (oporność odpowiednio: >80% oraz >35%

w ostatnich latach), gdzie oba rodzaje/gatunki bakterii są odpowiedzialne za zakażenia pozaszpitalne, a także HAI, zwłaszcza w OIT.

Najnowsze dane pochodzące z systemu EARS-Net wskazują na niewielki stopniowy spadek oporności analizowanych GNB w krajach EU/EEA oraz w Polsce w latach 2019-2023 [4]. W 2023 roku prezentowane wartości oporności szczepów z zakażeń inwazyjnych na FQ dla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. wynosiły w krajach EU/EEA odpowiednio 24,0%, 33,7%, 17,9% i 42,4% [82], a w Polsce odpowiednio: 32,2%, 63,6%, 24,9% i 85,7% [4].

Stąd w dalszym ciągu dane wykluczają możliwość stosowania FQ w leczeniu empirycznym, co jest jednocześnie zgodne ze stanowiskiem EMA, które rekomenduje unikanie leczenia FQ w konkretnych sytuacjach ze względu na działania niepożądane tej grupy antybiotyków [33], co znalazło swoje odbicie w aktualnych rekomendacjach.

Zasady stosowania FQ w większości krajów EU/EEA zmieniły się w kierunku restrykcji ich użycia. Przykładem mogą być rekomendacje European Association of Urology (EAU), które w roku 2023 wprowadziło bardziej restrykcyjne regulacje stosowania FQ. Według rekomendacji EAU FQ mogą być stosowane w UTI tylko kiedy lokalna oporność na FQ <10%, jeżeli pacjent nie był leczony za pomocą FQ w ostatnich 6 miesiącach oraz kiedy nie są dostępne inne bezpieczniejsze antybiotyki. Ograniczenie stosowania FQ zostało nałożone na niemalże wszystkie postaci zakażeń układu moczowego, za wyjątkiem przewlekłego bakteryjnego zapalenia prostaty, co wynika ze znakomitej penetracji FQ do tkanki gruczołu krokowego [83].

Wprowadzenie restrykcji stosowania FQ spowodowało ograniczenie korzystania z tej grupy antybiotyków, którą należało zastąpić innymi schematami terapeutycznymi celem uzyskania pożądanego efektu klinicznego. W wytycznych dotyczących postępowania w pozaszpitalnym zapaleniu płuc (Community-Acquired Pneumonia – CAP) i ciężkim CAP, makrolidy zostały porównane z FQ pod kątem efektywności terapii przeciwdrobnoustrojowej. Brak jest dowodów wysokiej jakości (takich jak randomizowane badania kontrolne), które wskazywałyby na wyższość stosowania makrolidów w CAP, chociaż z badań obserwacyjnych wynika, że zastosowanie makrolidów wiązało się z redukcją śmiertelności i zmniejszoną potrzebą stosowania wentylacji nieinwazyjnej i inwazyjnej [84]. Ostatnie polskie rekomendacje z 2020 roku nadal wskazują FQ zarówno w UTI i CAP jako leki pierwszego wyboru na równi z β -laktamami oraz makrolidami [85] podczas gdy np. wytyczne

British National Institute for Health and Care Excellence dla CAP i szpitalnego zapalenia płuc z 2019 roku sugerują, że lewofloksacyna powinna być rozważana jedynie jako ostatnia linia leczenia w zależności od indywidualnej oceny pod kątem bezpieczeństwa terapii pacjenta [86].

Z dużym prawdopodobieństwem to właśnie restrykcyjne podejście do stosowania FQ przyczyniło się do spadku konsumpcji FQ w większości krajów EU/EEA [5]. Poziomy oporności drobnoustrojów na FQ pozostawały jednak stabilne w ostatnich latach, co odzwierciedla opóźniony efekt ograniczenia stosowania FQ na wrażliwość drobnoustrojów i wspiera potrzebę przedłużenia okresu obserwacji celem wykrycia zmian wywołanych taką interwencją.

Według danych pochodzących z badań obejmujących Polskę lub przeprowadzonych w Polsce, nie ma miejsca dla FQ w leczeniu empirycznym UTI oraz zapaleń płuc [87–89], co również potwierdzają prezentowane wyniki. Ponadto zachorowalność na zakażenia o etiologii CRAB potwierdza ryzyko braku sukcesu terapeutycznego przy zastosowaniu FQ w sytuacji, gdy zapalenie płuc jest wywołane przez CRAB.

W badanym szpitalu oporność analizowanych GNB na FQ zmniejszyła się do najniższego poziomu – 52,6% – w post-IP w stosunku do pre-IP – 73,2%. Badania innych autorów wykazały, że spadek zużycia FQ prowadził do powolnego spadku oporności na FQ u niektórych gatunków bakterii Gram-ujemnych na przestrzeni lat [90,91]. Niespodziewanie, podobne zjawisko zostało zaobserwowane w badanym szpitalu już rok po wprowadzeniu interwencji AST. Należy zachować ostrożność w ekstrapolowaniu tego wyniku na kolejne lata [92], aby sprawdzić czy obecna sytuacja ulegnie zmianie. Podobnie jak w badaniu na podstawie danych z europejskich systemów nadzoru spadek badanego przez autora Resistance Rate względem FQ prawdopodobnie nie był spowodowany pojedynczym czynnikiem jakim była redukcja zużycia FQ. Ekspozycja drobnoustrojów na FQ w środowisku (szczególnie szpitalnym) jest tylko jednym z wielu czynników odpowiedzialnych za rozwój oporności na FQ [93]. Interpretacja zużycia i oporności drobnoustrojów na FQ w środowiskach szpitalnych i pozaszpitalnych może być bardzo ważna dla opisu zjawiska oporności, ale w Polsce południowej aktualne dane dotyczące zużycia ambulatoryjnego FQ oraz oporności na FQ są niedostępne z powodu braku danych z nadzoru. Dwa polskie badania wykazały, że w latach 2013-2018 konsumpcja ambulatoryjna FQ wzrosła z 1,16 do 1,47 DDD/1000 mieszkańców [94], a procentowy udział FQ w terapii przeciwdrobnoustrojowej stosowanej przez lekarzy ambulatoryjnej opieki zdrowotnej wzrósł w latach 2013-2016 z 5,0 do 5,9%

[95]. Wdrożenie systemów nadzoru nad konsumpcją antybiotyków i opornością drobnoustrojów w obu sektorach – szpitalnym i pozaszpitalnym – może zapewnić wymierne korzyści w zakresie antybiotykoterapii empirycznej, poprzez dostęp do aktualnych danych lokalnych.

W literaturze przedmiotu stosuje się pojęcie biomarkera dla wskazania związku konsumpcji antybiotyków z dysbiozą mikrobioty pacjentów, takim biomarkerem jest zachorowalność związana z zakażeniami o etiologii *Clostridioides difficile* (*Clostridioides difficile* infection – CDI) [26], gdyż stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum nieodłącznie wiąże się z ryzykiem rozwoju CDI. Rozważając związek między konsumpcją FQ, a prevalencją CDI autorzy nie są w stanie pokazać najnowszych danych ECDC dotyczących CDI. Ostatnie takie dane pochodzą z roku 2016 – Polska z uwagi na niewielką liczbę szpitali raportujących nie była szczegółowo przedstawiona w najnowszym raporcie ECDC dotyczącym CDI za lata 2018-2020 [96]. W 2016 roku gęstość zapadalności w Polsce na CDI w szpitalach wynosiła 5,38/10 tys. pds, gdy w krajach EU/EEA wynosiła 2,01/10 tys. pds, tj. ok 2,7-krotnie mniej [97]. W jednoośrodkowym badaniu autorstwa Jachowicz i wsp. [98] przeprowadzonym w latach 2012-2018 w Polsce południowej, zidentyfikowano łącznie 198 przypadków CDI, głównie w oddziale urologicznym oraz oddziałach chirurgicznych. Wykazano, że najczęściej stosowanymi w badanym okresie antybiotykami w oddziale urologii były FQ oraz potwierdzono pozytywną korelację między zużyciem FQ, a zapadalnością na CDI. Również wyniki badania przeprowadzonego przez Ziółkowskiego i wsp. [99] wskazują na istotny związek pomiędzy zużyciem antybiotyków, w tym FQ, a zapadalnością na CDI w OIT.

W opracowaniach naukowych potwierdzono, że odpowiednia interwencja AST w zakresie redukcji zużycia FQ przekładała się na zmniejszenie prevalencji CDI w szpitalach [100–102]. Należy pamiętać, że redukcja zużycia FQ nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym i prowadzącym do redukcji prevalencji CDI [103]. Według meta-analizy obejmującej 9 056 241 pds, interwencje wywodzące się z ASP zmniejszają zapadalność na zakażenia oraz kolonizację GNB MDR, GNB ESBL(+) oraz CDI, lecz niestety nie wykazano aby miały wpływ na współczynniki zapadalności VRE oraz GNB opornych na FQ i aminoglikozydy [102].

Dostępna literatura wskazuje, że metoda preautoryzacji/restrykcji antybiotyków przez AST jest pojedynczym niewielkim, chociaż efektywnym krokiem w redukcji konsumpcji antybiotyków oraz może być łatwo wprowadzona w środowisku szpitalnym [75,104].

Aczkolwiek, taka interwencja bez lokalnych szpitalnych rekomendacji antybiotykoterapii oraz właściwie przeszkolonego personelu medycznego jest obarczona ryzykiem przeniesienia ciężaru doboru właściwej antybiotykoterapii z lekarzy prowadzących na członków AST [105]. Stosowanie preautoryzacji może być niebezpieczne w sytuacjach nagłych, tj. kiedy zachodzi pilna potrzeba włączenia antybiotykoterapii, a jej opóźnienie spowodowane procedurą preautoryzacji i wydawania antybiotyku może skutkować pogorszeniem stanu zdrowia pacjenta. Według Ruiz-Ramos i wsp. w przypadkach nagłych należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu preautoryzacji [106]. W takich momentach możliwym rozwiązaniem jest stosowanie preautoryzacji dopiero od drugiej dawki antybiotyku jako konsensus pomiędzy ratowaniem zdrowia i życia pacjenta, a zarządzaniem lekiem przeciwdrobnoustrojowym. Kiedy członkowie AST nie są dostępni osobiście, aby uniknąć opóźnień w terapii możliwe jest również udzielanie zgody na wydanie antybiotyku drogą telefoniczną [107].

Niestety, w analizowanym okresie w badanym szpitalu nie istniała elektroniczna dokumentacja medyczna pozwalająca na efektywne zarządzanie lekiem przeciwdrobnoustrojowym. Wszystkie powiadomienia, ostrzeżenia oraz zlecenia antybiotykoterapii były przetwarzane w postaci dokumentacji papierowej. W badaniach wykazano, że stosowanie elektronicznej dokumentacji medycznej w zarządzaniu antybiotykami jest bardziej efektywne [108]. W perspektywie długoterminowej przekładało się to na ułatwienie procesu terapeutycznego i prowadziło do krótszego czasu do zaakceptowania zlecanego antybiotyku, zmniejszenia zużycia antybiotyków oraz skrócenia czasu antybiotykoterapii. Niestety, długość hospitalizacji oraz 30-dniowa śmiertelność pozostały niezmienione [109].

Dodatkową, pozytywną zmianą zaobserwowaną po wdrożeniu interwencji i będącą jej konsekwencją była poprawa w stosowaniu diagnostyki mikrobiologicznej wyrażonej w liczbie wykonywanych badań mikrobiologicznych z krwi pacjenta (w postaci pełnej diagnostyki fenotypowej opartej na posiewach), tj. ok. 1,9-krotny wzrost (ze 147/1000 przyjęć w 2019 roku do 278/1000 przyjęć w 2023 roku), co może poprawić bezpieczeństwo pacjentów oraz zwiększyć szanse osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Drugim ważnym aspektem jest wpływ optymalnie stosowanej diagnostyki mikrobiologicznej na antybiogram skumulowany. W 2023 roku liczba szczepów *Escherichia coli* z krwi wzrosła 2,3-krotnie w stosunku do roku 2022, a oporność *Escherichia coli* na FQ była ok. 3-krotnie niższa w roku 2023 w stosunku do roku 2022. Większa liczba wykrytych drobnoustrojów w post-IP przekładała się na bardziej precyzyjny rezultat w tamtym okresie, co pokazuje, że zbyt

rzadkie stosowanie diagnostyki mikrobiologicznej może spowodować pozorne zafałszowanie wyników lekowrażliwości w tworzonym antybiogramie skumulowanym. W następstwie może to prowadzić do usunięcia z terapii empirycznej realnie skutecznej grupy antybiotyków.

W Europie wzrost prewalencji drobnoustrojów opornych na różne antybiotyki [110] zbiegł się w czasie z globalnymi zmianami w opiece zdrowotnej spowodowanymi pojawieniem się oraz utrzymywaniem się pandemii COVID-19. Pandemia miała niewątpliwy wpływ na prewencję i kontrolę zakażeń spowodowanych przez drobnoustroje lekooporne, ale również na ich rozprzestrzenianie, szczególnie wielolekoopornego *Acinetobacter* spp. [110].

Obserwowana prewalencja i zapadalność CRAB w badanych szpitalach Polski południowej znacząco przekroczyły spodziewane wartości, a szczepy CRAB prezentowały oporność na większość badanych antybiotyków. Antybiotyki z lepszym profilem wrażliwości były powiązane z działaniami niepożądanymi (np. kolistyna). To podkreśla pilność prewencji zakażeń wywołanych przez CRAB, włączając w to ograniczenie rozprzestrzeniania się CRAB oraz potrzebę nowych możliwości leczenia zakażeń o etiologii CRAB.

Większość zbadanych szczepów *Acinetobacter baumannii* prezentowała wiele genów kodujących karbapenemazy, co podkreśla ich zdolność do korzystania z wielu możliwości ochrony przed antybiotykami. Najczęstszą kombinacją była *bla*_{OXA-66-1} z *bla*_{OXA-40}. Gen *bla*_{OXA-66-1} (będący częścią rodziny genu *bla*_{OXA-51-like}) jest naturalny dla *Acinetobacter baumannii* [111]. U *Acinetobacter baumannii* przy odpowiednim poziomie ekspresji jest on powiązany z wysokim poziomem oporności na imipenem [112], ale trzeba pamiętać, że oporność na karbapenemy zależy również od ekspresji innych genów oraz mechanizmów oporności jakie ten gatunek prezentuje [113]. W badanej populacji CRAB, *bla*_{OXA-66-1} został wykryty wspólnie z innymi genami kodującymi β -laktamazy u wszystkich szczepów za wyjątkiem czterech, wskazując właśnie na zależność karbapenemooporności od innych mechanizmów. Występowanie genu *bla*_{OXA-40} zostało opisane wcześniej w latach 2005-2010, kiedy to 51 ze 104 (49%) szczepów *Acinetobacter baumannii* prezentowało obecność tego genu [114]. Enzymatyczny produkt wspomnianego genu posiada możliwość hydrolizy karbapenemów oraz innych β -laktamów [113]. Spośród badanych szczepów CRAB 54,2% posiadało gen *bla*_{OXA-40}. Jest to niepokojące zjawisko wskazujące, że prewalencja genu *bla*_{OXA-40} jest około 3-krotnie wyższa niż w zachodniej części Europy [115]. Prawie połowa (41%) analizowanych szczepów prezentowała obecność genu *bla*_{TEM}. Geny *bla*_{TEM} typowo odpowiadają za oporność na penicyliny oraz cefalosporyny pierwszej generacji, ale produkty

ich ekspresji są zdolne do zapewnienia oporności na cefalosporyny drugiej, trzeciej i czwartej generacji, monobaktamy oraz braku efektywności inhibitorów β -laktamaz [116]. Szczepy produkujące β -laktamazy TEM są bardzo często znajdowane w zakażeniach w szpitalach na świecie [117], a geny je kodujące współwystępują z innymi chromosomalnymi (*bla_{AmpC}*) lub plazmidowymi (*bla_{SHV}*, *bla_{OXA}*, *bla_{CTX-M}*) genami kodującymi β -laktamazy [118]. Prewalencja *bla_{OXA-23}* w badanej próbie wynosiła 24% i była 3-krotnie niższa niż w zachodniej części Europy, gdzie geny *bla_{OXA-23}* identyfikowano u 74,5% analizowanych szczepów *Acinetobacter baumannii* [115].

Rozpoczynając proces diagnostyczno-leczniczy od etapu profilaktyki, czyli np. badań przesiewowych w kierunku GNB, należy zawsze pamiętać o ograniczeniach tego rodzaju badań. Komercyjnie dostępne antygenowe szybkie testy diagnostyczne (Rapid Antigen Detecting Test – RADT) umożliwiają wykrywanie tylko 5 enzymów (lub ich genów): VIM, NDM, IMP, KPC oraz OXA-48. Niestety (jak wynika z badania) te enzymy/geny nie są najczęstszymi odpowiedzialnymi za antybiotykooporność *Acinetobacter baumannii*, natomiast często są znajdowane u *Enterobacterales* [119]. W Małopolsce oraz na Śląsku dominującym problemem karbapenemooporności *Acinetobacter baumannii* są β -laktamazy z grupy OXA-23, OXA-24, OXA-40/58 oraz OXA-66-1 [120,121]. W okresie pandemii COVID-19 w roku 2021 w największym szpitalu klinicznym w południowej Polsce zapadalność na zakażenia o etiologii CRE wynosiła 24,8/10 tys. hospitalizacji (37,2/10 tys. w OIT i 8,3/10 tys. w nie-OIT), zaś na zakażenia o etiologii CRAB około 8,5-krotnie więcej, tj. 208,8/10 tys. hospitalizacji (359,7/10 tys. w OIT i 8,3/10 tys. w nie-OIT) [122]. W 2013 roku w badaniu wieloośrodkowym na terenach Polski południowej spośród niefermentujących GNB to właśnie *Acinetobacter baumannii* prezentował największą prewalencję w ciężkich BSI, zapaleniach płuc oraz zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, odpowiednio: 1,3%, 11,1% i 3,2%, a 76,1% badanych szczepów prezentowało oporność XDR [123].

Stąd w Małopolsce i na Śląsku nadzór nad opornością na karbapenemy nie może być realizowany w oparciu o badanie przesiewowe ukierunkowane na powyższe pięć karbapenemaz. Nowe RADT wykrywające OXA-24, OXA-40 oraz OXA-58 opracowane z poprawy identyfikacji karbapenemoopornych *Acinetobacter baumannii* mogą pomóc w wykrywaniu karbapenemooporności, ale nie rozwiązują definitywnie problemu nadzoru nad CRAB. Prewencja zakażeń CRAB jest więc kluczowym elementem w nadzorze nad CRAB. Badania przesiewowe w kierunku nosicielstwa CRAB mogą zmniejszyć prewalencję zakażeń wywołanych CRAB w OIT poprzez wczesne zastosowanie izolacji

hamującej rozprzestrzenianie się CRAB na innych pacjentów [124]. Dodatkową trudność stanowi fakt, że poszczególne drobnoustroje zasiedlają różne nisze organizmu człowieka. Standardowym materiałem w badaniach przesiewowych w kierunku kolonizacji CRE jest wymaz z odbytu [47], natomiast w przypadku pałeczek niefermentujących, szczególnie *Acinetobacter baumannii* dotychczas nie wskazano optymalnego, dostępnego nieinwazyjnie miejsca pobrania. Największe czułości osiągnęto pobierając wymaz ze zdrowej skóry z okolicy ramienia lub uda (92%) lub z okolicy pachwiny i błony śluzowej policzka pobranych jednocześnie (99%) [125,126]. Pobieranie materiału do badań przesiewowych w kierunku CRAB z innych miejsc wiąże się z wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych – wymaz z odbytu (rutynowo stosowany dla CPE) charakteryzuje czułość na poziomie 50% w przypadku próby detekcji nosicielstwa CRAB [126]. Stąd, według WHO wydanie zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku CRAB nie jest obecnie możliwe i wymaga dalszych badań [47]. Istotnym czynnikiem modyfikującym czułość badania przesiewowego jest wcześniejsze podanie chociaż pojedynczej dawki antybiotyku [127].

W związku z tym, prewencja oraz nadzór nad drobnoustrojami karbapenemoopornymi w regionie gdzie prowadzono badania realnie ogranicza się do metod nieswoistych, takich jak higiena rąk i izolacja związana z drogami przenoszenia. Jak pokazują badania zgodność stosowanych procedur higieny rąk personelu medycznego nie przekracza 40% w oddziałach non-OIT, a 80% w OIT [128]. Jeszcze niższe wartości rejestruje się wśród personelu sprzątającego, jest to tylko ok 10% [129]. Nawet czas pandemii COVID-19, kiedy posiadano wiedzę o transmisji SARS-CoV-2 drogą powietrzno-kropelkową przez co położono nacisk na stosowanie środków ochrony osobistej oraz higienę rąk, nie przyniósł efektu w postaci zwiększenia przestrzegania zaleceń dotyczących higieny rąk [130].

W literaturze przedmiotu od wielu lat pojawia się temat użyteczności wyników badań przesiewowych GNB MDR w kontekście modyfikacji antybiotykoterapii empirycznej w razie rozwoju zakażenia u skolonizowanego pacjenta. Zidentyfikowany w badaniach przesiewowych drobnoustroj wraz z mechanizmem oporności mógłby być przesłanką dla lekarza do modyfikacji antybiotykoterapii empirycznej. Dla przykładu, wykrycie w wymazie z odbytu GNB MDR, może skutkować rozwojem zakażenia o takiej etiologii np. BSI lub VAP i umożliwić uprzedzające empiryczne zastosowanie w wypadku rozwoju zakażenia leku zgodnego z profilem oporności drobnoustroju wykrytego w badaniu przesiewowym [131]. Jednak jak wykazano w badaniu przeprowadzonym przez Alstrom i wsp. tylko u 21,1%

pacjentów hematologicznych skolonizowanych *Enterobacteriaceae* ESBL (+) oraz u 13,3% skolonizowanych karbapenemoopornymi *Enterobacteriaceae* doszło do rozwoju BSI o tej samej etiologii [132], dlatego w chwili obecnej modyfikacja antybiotykoterapii empirycznej na podstawie wyników badania przesiewowego nie znajduje uzasadnienia.

Zakażenia powodowane przez *Acinetobacter baumannii* są z natury trudne do leczenia, z racji prezentowania przez *Acinetobacter baumannii* wielu mechanizmów oporności. U CRAB oporność na karbapenemy jest często powiązana z opornością na inne kategorie antybiotyków, jak np. FQ [133], co potwierdzają wyniki. Nie ma jasnej odpowiedzi który antybiotyk lub kombinację antybiotyków powinno się zastosować w leczeniu zakażeń o etiologii CRAB. Wytyczne ESCMID oraz IDSA są w większości zgodne – rekomendowane jest zastosowanie terapii skojarzonej [134,135]. Wiele zakażeń o etiologii CRAB występuje w OIT, gdzie pacjenci będący w ciężkim stanie ogólnym mają zwiększone ryzyko rozwinięcia zakażenia, a dodatkowo zwiększone zużycie antybiotyków również predysponuje ich do zakażeń o etiologii CRAB [136]. W OIT często stosowane są zaawansowane metody leczenia jak np. ciągła terapia nerkozastępcza lub pozaustrojowa oksygenacja membranowa (Extracorporeal Membrane Oxygenation – ECMO), które dodatkowo komplikują leczenie przeciwdrobnoustrojowe poprzez wpływ zjawisk fizycznych będących istotą tych zabiegów, tj. dyfuzji, konwekcji i ultrafiltracji na stężenie antybiotyku w poszczególnych tkankach [137].

Wytyczne IDSA rekomendują stosowanie sulbaktamu jako inhibitora β -laktamaz w większości schematów leczenia CRAB [134], niezależnie od wyniku badania wrażliwości na ampicylinę z sulbaktamem *in vitro* [138]. W badanej próbie tylko 36% szczepów CRAB było wrażliwych na ampicylinę z sulbaktamem, co zgodnie z wytycznymi IDSA nie wyklucza go z leczenia, ale wskazuje na konieczność zastosowania wysokich dawek ampicyliny z sulbaktamem (przeliczając na 9g sulbaktamu) we wlewie przedłużonym [134].

Jednak ESCMID, w przeciwieństwie do IDSA, dopuszcza stosowanie ampicyliny z sulbaktamem tylko, kiedy potwierdzono na nie wrażliwość. Polimyksyny (kolistyna) lub tygecyklina w wysokiej dawce mogą być zastosowane jeśli szczep jest wrażliwy *in vitro* oraz dodatkowo prezentuje oporność na ampicylinę z sulbaktamem [135]. Badane szczepy prezentowały względnie wysoką wrażliwość na te antybiotyki (96% na kolistynę oraz 77% na tygecyklinę). Niestety ich użycie jest obarczone ryzykiem niepowodzenia terapii oraz działaniami niepożądanymi, kolistynę cechuje słaba penetracja do tkanki płuc, a jej toksyczność powoduje ostre uszkodzenie nerek [139,140]. Ostatnia wersja

amerykańskiego Clinical and Laboratory Standards Institute dotycząca punktów odcięcia (breakpoints) dla kolistyny nie zawiera referencyjnych wartości minimalnego stężenia hamującego (Minimum Inhibitory Concentration – MIC) [141], w przeciwieństwie do europejskiego EUCAST [53]. Zastosowanie tygecykliny w zakażeniach CRAB należy rozważać w kontekście ograniczonych danych naukowych – ESCMID sugeruje jej użycie w powikłanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych oraz zakażeniach skóry i tkanek miękkich [135]. Cefiderokol stanowi opcję leczenia w zapaleniach płuc powodowanych przez CRAB [142] i sugeruje się jego użycie w skojarzeniu z preparatem ampicyliny z sulbaktamem [140]. Wszystkie badane szczepy CRAB były wrażliwe na cefiderokol, ale występowały problemy na poziomie laboratorium w określaniu wartości MIC cefiderokolu [143]. Badania nie wykazały powiązania pomiędzy występowaniem genów *bla_{OXA}*, a opornością na cefiderokol [144], co jest odzwierciedlone w 100% wrażliwości badanych szczepów na cefiderokol. FQ nie są rekomendowane przez IDSA oraz nie są użyteczne w leczeniu zakażeń CRAB z uwagi na niski poziom wrażliwości CRAB na nie [134]. Wytyczne ESCMID nie odnoszą się do stosowania FQ w leczeniu zakażeń o etiologii CRAB [135]. Wybór kombinacji antybiotyków zależy od wielu czynników, takich jak miejsce zakażenia, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne antybiotyku oraz profil wrażliwości drobnoustroju. Na przykład Shields i wsp. [140] zalecają ampicylinę z sulbaktamem w połączeniu z tygecykliną lub cefiderokolem w zapaleniach płuc oraz ampicylinę z sulbaktamem w połączeniu z niedostępną na polskim rynku polimyksyną B lub cefiderokolem w zakażeniach krwi.

Stosowanie meropenemu w skojarzeniu z innymi antybiotykami wypadło obecnie z łask. Dwa badania kliniczne [145,146] porównujące stosowanie kolistyny w monoterapii ze stosowaniem terapii skojarzonej kolistyną z meropenemem wykazały brak różnic w leczeniu zakażeń o etiologii CRAB. To sugeruje, że zastosowanie meropenemu nie zwiększa efektywności kolistyny, nawet jeśli zastosowano meropenem w wysokiej dawce oraz we wlewach przedłużonych. Wytyczne IDSA nie rekomendują stosowania karbapenemów w zakażeniach o etiologii CRAB [134]. ESCMID zezwala na podaż wysokich dawek karbapenemu we wlewach przedłużonych tylko kiedy MIC jest $\leq 8 \mu\text{g/l}$ oraz wyłącznie jako składnik terapii skojarzonej. Trzeba zaznaczyć, że jest to dowód o sile opinii ekspertów oraz deklaracja dobrej praktyki [135].

Pilnie potrzebne są nowe opcje leczenia zakażeń o etiologii CRAB. Jedną z ostatnio wprowadzonych możliwości w USA jest preparat łączący dwa inhibitory β -laktamaz:

sulbaktam z durlobaktamem [147]. Analizowany w leczeniu skojarzonym z imipenemem w badaniu klinicznym o typie nie mniejszej skuteczności (noninferiority trial) [148] wykazał mniejszą śmiertelność w porównaniu do leczenia skojarzonego prowadzonego przy zastosowaniu kolistyny i imipenemu. Aktywnym wobec CRAB składnikiem preparatu jest sulbaktam. Durlobaktam jest składnikiem odpowiedzialnym za inaktywację karbapenemaz z grupy OXA, co pozwala sulbaktamowi na dotarcie do miejsca aktywnego. Ostatnio preparat sulbaktamu z durlobaktamem został zaaprobowany przez FDA do leczenia zapaleń płuc wywołanych przez CRAB, ale potrzebne są kolejne badania celem zdefiniowania czy powinien być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi antybiotykami [63]. Ze względu na nowość tej terapii i brak dostępności preparatu sulbaktamu z durlobaktamem w Polsce, nie udało się go zastosować w badanej populacji szczepów CRAB. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wskazuje, że inne β -laktamy z inhibitorami β -laktamaz, np. meropenem z waborbaktamem, mogą być efektywne w zakażeniach wielolekoopornymi GNB. Szczególnie dotyczy to zakażeń wywołanych przez CPE, prezentującymi ekspresję KPC oraz enzymów z grupy OXA-48-like [149]. Niestety nie dotyczy to zakażeń wywołanych CRAB.

VII. Wnioski

Zarówno oporność wybranych GNB na FQ, jak i konsumpcja FQ różniła się na wszystkich badanych poziomach, tj. pomiędzy krajami EU/EEA, w Polsce oraz na poziomie lokalnym, tj. w pojedynczym szpitalu II stopnia referencyjności w południowej Polsce.

Nie wykazano, że zwiększone zużycie FQ jako jedyny czynnik przyczynia się do wzrostu Resistance Rate analizowanych GNB względem FQ, a spadek konsumpcji FQ nie jest jedyną przyczyną odpowiedzialną za spadek Resistance Rate analizowanych GNB względem FQ.

Stwierdzono, że wśród wszystkich analizowanych GNB oporność na FQ przekraczała wartość dopuszczającą stosowanie FQ w terapii empirycznej, stąd FQ nie powinny być zalecane do leczenia empirycznego w Polsce.

W pojedynczych szpitalach i/lub szpitalach mniejszych niż duże szpitale kliniczne liczba pacjentów hospitalizowanych jest mniejsza, co sprawia, że wykonuje się mniejszą liczbę badań mikrobiologicznych, a w konsekwencji mniejsza liczba wykrywanych czynników etiologicznych zakażeń podlega analizie lekowrażliwości. To zjawisko może powodować pozorne zafałszowanie wyników antybiogramów skumulowanych, z uwagi na niewielką liczbę danych o wartościach skrajnych tj. wrażliwy/oporny.

Efektem pojedynczej interwencji AST był spadek Resistance Rate analizowanych GNB względem FQ oraz zwiększenie konsumpcji leków przeciwdrobnoustrojowych ogółem.

Testy wykorzystywane w badaniach przesiewowych identyfikujące producentów wybranych karbapenemaz (VIM, KPC, NDM, OXA-48, IMP oraz OXA-23 i OXA-40/58) nie wykrywają najczęstszych genów warunkujących oporność na karbapenemy występujące u analizowanych w Polsce południowej szczepów *Acinetobacter baumannii*.

Stosowanie badań przesiewowych w nadzorze nad drobnoustrojami produkującymi karbapenemazy wiąże się z ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie ujemnego, sugerującego brak takich drobnoustrojów w pobranym materiale.

VIII. Piśmiennictwo

- [1] Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *J Clin Med* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11113204>.
- [2] Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24:239. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>.
- [3] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases 2023.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net) 2023. https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.html#eu-consumption-tab (accessed January 31, 2024).
- [6] Tan SY, Khan RA, Khalid KE, Chong CW, Bakhtiar A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: a 3-year observational study. *Sci Rep* 2022;12:3106. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07142-2>.
- [7] Gong W, Tang W, Luo L, Zhang F, Cai C, Zhang J, et al. Trends and Correlation Between Antimicrobial Resistance and Antibiotics Consumption in a Specialist Children’s Hospital from 2016 to 2021. *Infect Drug Resist* 2022;Volume 15:5679–89. <https://doi.org/10.2147/IDR.S381604>.
- [8] Abdullah S, Rahman S ur, Muhammad F, Mohsin M. Association between antimicrobial consumption and resistance rate of *Escherichia coli* in hospital settings. *J Appl Microbiol* 2023;134. <https://doi.org/10.1093/jambio/lxac003>.
- [9] Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill* 2018;23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>.
- [10] Adan FN, Jeele MOO, Omar NMS. Epidemiology of Multidrug Resistant Non-Fermentative Gram Negative Bacilli in Patients with Hospital Acquired Pneumonia: An Alarming Report from Somalia. *Infect Drug Resist* 2022;15:6297–305. <https://doi.org/10.2147/IDR.S387370>.

- [11] Pascale R, Corcione S, Bussini L, Pancaldi L, Giacobbe DR, Ambretti S, et al. Non-fermentative gram-negative bloodstream infection in northern Italy: a multicenter cohort study. *BMC Infect Dis* 2021;21:806. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06496-8>.
- [12] Gajdács M, Burián K, Terhes G. Resistance Levels and Epidemiology of Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics* 2019;8:143. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030143>.
- [13] Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:157–76, ix–x. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.004>.
- [14] Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia* 2024;67:1168–80. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06102-x>.
- [15] Heath MR, Fan W, Leu C-S, Gomez-Simmonds A, Lodise T, Freedberg DE. Gut colonization with multidrug resistant organisms in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2024;28:211. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04999-9>.
- [16] Gaudet A, Kreitmann L, Nseir S. ICU-Acquired Colonization and Infection Related to Multidrug-Resistant Bacteria in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12091464>.
- [17] Stockholm: ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2021. 2024.
- [18] Kollef MH, Shorr AF, Bassetti M, Timsit J-F, Micek ST, Michelson AP, et al. Timing of antibiotic therapy in the ICU. *Crit Care* 2021;25:360. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03787-z>.
- [19] Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011;86:156–67. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>.
- [20] Pasquau-Liaño J, Sadyrbaeva-Dolgova S, Sequera-Arquellada S, García-Vallecillos C, Hidalgo-Tenorio C. Timing in antibiotic therapy: when and how to start, de-escalate and stop antibiotic therapy. Proposals from a stablished antimicrobial stewardship program. *Rev Esp Quimioter* 2022;35 Suppl 3:102–7. <https://doi.org/10.37201/req/s03.22.2022>.
- [21] Karlafti E, Tsavdaris D, Kotzakioulafi E, Kaiafa G, Savopoulos C, Netta S, et al. The Diagnostic Accuracy of SARS-CoV-2 Nasal Rapid Antigen Self-Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/life13020281>.

- [22] Rystedt K, Hedin K, Tyrstrup M, Skoog-Ståhlgren G, Edlund C, Giske CG, et al. Agreement between rapid antigen detection test and culture for group A streptococcus in patients recently treated for pharyngotonsillitis - a prospective observational study in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2023;41:91–7. <https://doi.org/10.1080/02813432.2023.2182631>.
- [23] Trombetta VK, Chan YL, Bankowski MJ. Are Rapid Influenza Antigen Tests Still Clinically Useful in Today's Molecular Diagnostics World? *Hawaii J Med Public Health* 2018;77:226–30.
- [24] Wang H, Zhang W, Tang Y-W. Clinical microbiology in detection and identification of emerging microbial pathogens: past, present and future. *Emerg Microbes Infect* 2022;11:2579–89. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2125345>.
- [25] Arbefeville SS, Timbrook TT, Garner CD. Evolving strategies in microbe identification-a comprehensive review of biochemical, MALDI-TOF MS and molecular testing methods. *J Antimicrob Chemother* 2024;79:i2–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae275>.
- [26] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- [27] Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a025320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>.
- [28] Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm* 2009;66:587–604.
- [29] Saravolatz LD, Leggett J. Gatifloxacin, Gemifloxacin, and Moxifloxacin: The Role of 3 Newer Fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases* 2003;37:1210–5. <https://doi.org/10.1086/378809>.
- [30] Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2019;14:1080–90. <https://doi.org/10.2215/CJN.08140718>.
- [31] Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases* 2019;81:128–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.005>.
- [32] Stockholm: ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. 2014.
- [33] European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics 2019.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> (accessed July 10, 2024).

- [34] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for antimicrobial consumption 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data> (accessed November 4, 2024).
- [35] World Health Organization. The ATC/DDD Methodology 2023. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology> (accessed January 23, 2024).
- [36] National Institute for Health and Care Excellence. Suspected acute respiratory infection in over 16s: assessment at first presentation and initial management 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng237/chapter/recommendations-for-research#2-point-of-care-microbiological-tests> (accessed October 20, 2024).
- [37] Oliveira VDC, Rubio FG, Almeida MTG, Nogueira MCL, Pignatari ACC. Trends of 9,416 multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Rev Assoc Med Bras* 2015;61:244–9. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.244>.
- [38] Nagvekar V, Sawant S, Amey S. Prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria cases at admission in a multispeciality hospital. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:457–61. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.030>.
- [39] Tsalidou M, Stergiopoulou T, Bostanitis I, Nikaki C, Skoumpa K, Koutsoukou T, et al. Surveillance of Antimicrobial Resistance and Multidrug Resistance Prevalence of Clinical Isolates in a Regional Hospital in Northern Greece. *Antibiotics* 2023;12:1595. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111595>.
- [40] Centers for Disease Control and Prevention. Early-Onset Neonatal Sepsis Surveillance and Trends 2024. <https://www.cdc.gov/abcs/reports/neonatal-sepsis.html> (accessed November 6, 2024).
- [41] Shabayek S, Spellerberg B. Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00437>.
- [42] Centers for Disease Control and Prevention. Screening for Group B Strep Bacteria 2024. <https://www.cdc.gov/group-b-strep/testing/index.html> (accessed November 6, 2024).
- [43] Chan YTV, Lau SYF, Hui SYA, Ma T, Kong CW, Kwong LT, et al. Incidence of neonatal sepsis after universal antenatal culture-based screening of group B streptococcus and intrapartum antibiotics: A multicentre retrospective cohort study. *BJOG* 2023;130:24–31. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17279>.
- [44] Geneva: 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. 2024.

- [45] Geneva: World Health Organization. 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis 2024.
- [46] World Health Organization. Lack of innovation set to undermine antibiotic performance and health gains 2022. <https://www.who.int/news/item/22-06-2022-22-06-2022-lack-of-innovation-set-to-undermine-antibiotic-performance-and-health-gains> (accessed November 6, 2024).
- [47] Geneva: World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017.
- [48] Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040186>.
- [49] Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos ML, Zavala A, Dortet L, et al. Beta-lactamase database (BLDB) – structure and function. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32:917–9. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1344235>.
- [50] European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) 2025. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net> (accessed March 12, 2025).
- [51] European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2025. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data> (accessed March 12, 2025).
- [52] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf (accessed December 7, 2023).
- [53] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance 2024. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (accessed December 30, 2024).
- [54] Centers for Disease Control and Prevention. Collect Adult Blood Culture Sets 2024. <https://www.cdc.gov/lab-quality/php/preventing-adult-blood-culture-contamination/collect.html> (accessed February 27, 2025).
- [55] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units. Stockholm: ECDC. 2017.
- [56] Cerezales M, Biniossek L, Gerson S, Xanthopoulou K, Wille J, Wohlfarth E, et al. Novel multiplex PCRs for detection of the most prevalent carbapenemase genes in

- Gram-negative bacteria within Germany. *J Med Microbiol* 2021;70. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001310>.
- [57] Han L, Lei J, Xu J, Han S. blaOXA-23-like and blaTEM rather than blaOXA-51-like contributed to a high level of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* strains from a teaching hospital in Xi'an, China. *Medicine* 2017;96:e8965. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008965>.
 - [58] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: 2022.
 - [59] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015> (accessed December 18, 2024).
 - [60] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> (accessed December 18, 2024).
 - [61] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022> (accessed December 18, 2024).
 - [62] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones 2016. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/fda-approves-safety-labeling-changes-fluoroquinolones> (accessed April 27, 2023).
 - [63] Food and Drug Administration (U.S.). FDA Approves New Treatment for Pneumonia Caused by Certain Difficult-to-Treat Bacteria 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria> (accessed June 25, 2023).
 - [64] Ly NF, Flach C, Lysen TS, Markov E, van Ballegooijen H, Rijnbeek P, et al. Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone-Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use: Post-Referral Prescribing Trends. *Drug Saf* 2023;46:405–16. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01286-4>.
 - [65] Opalska A, Gardarsdottir H, Kwa M, Wójkowska-Mach J, Sabate M, Ballarin ME, et al. Use of antibiotics in the early COVID-19 pandemic in Poland, the Netherlands and Spain, from erraticism to (more) logic. *Eur J Clin Pharmacol* 2024;80:1581–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03726-1>.
 - [66] CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 2019.

<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html> (accessed January 23, 2024).

- [67] Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use and Stewardship in the United States, 2024 Update: Progress and Opportunities. 2024.
- [68] Lin K, Zahlanie Y, Ortwine JK, Mang NS, Wei W, Brown LS, et al. Decreased Outpatient Fluoroquinolone Prescribing Using a Multimodal Antimicrobial Stewardship Initiative. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa182. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa182>.
- [69] Gouin KA, King LM, Bartoces M, Roberts SKRM, Tsay S, Hicks L. 20. Fluoroquinolone and Overall Outpatient Antibiotic Prescribing Trends in Adults, 2011 to 2018. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:S10–1. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa417.019>.
- [70] Binda F, Tebano G, Kallen MC, Ten Oever J, Hulscher ME, Schouten JA, et al. Nationwide survey of hospital antibiotic stewardship programs in France. *Med Mal Infect* 2020;50:414–22. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.007>.
- [71] Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, et al. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis* 2023;23:706–18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00796-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00796-4).
- [72] Mölstad S, Löfmark S, Carlin K, Erntell M, Aspevall O, Blad L, et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ* 2017;95:764–73. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.184374>.
- [73] Berrevoets MA, ten Oever J, Sprong T, van Hest RM, Groothuis I, van Heijl I, et al. Monitoring, documenting and reporting the quality of antibiotic use in the Netherlands: a pilot study to establish a national antimicrobial stewardship registry. *BMC Infect Dis* 2017;17:565. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2673-5>.
- [74] Ruzsa R, Benkő R, Hambalek H, Papfalvi E, Csupor D, Nacsá R, et al. Hospital Antibiotic Consumption before and during the COVID-19 Pandemic in Hungary. *Antibiotics* 2024;13:102. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010102>.
- [75] Olivieri R, Vannini P, Corzani A, Bianco MT, Franchi F, Cusi MG, et al. Rapid Decrease in Fluoroquinolones Consumption following Implementation of a Simple Antimicrobial Stewardship Bundled Intervention in a University Hospital during the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics* 2023;12:694. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040694>.
- [76] Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:585–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02605.x>.

- [77] Taccone FS, Hites M, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F. Appropriate Antibiotic Dosage Levels in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:406. <https://doi.org/10.1007/s11908-011-0203-y>.
- [78] Martínez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis* 2020;12:1007–21. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.47>.
- [79] Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52:e103–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
- [80] Auzin A, Spits M, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J, Hulscher M, Adang E, et al. What is the evidence base of used aggregated antibiotic resistance percentages to change empirical antibiotic treatment? A scoping review. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28:928–35. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.12.003>.
- [81] Shah A, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN. Application of fluoroquinolone resistance score in management of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.02313-16>.
- [82] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC. 2024.
- [83] European Association of Urology. EAU Urological Infections Guidelines 2023. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections> (accessed March 27, 2024).
- [84] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023;61. <https://doi.org/10.1183/13993003.00735-2022>.
- [85] Żukowska A, Hryniewicz W. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. 2020.
- [86] National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138> (accessed June 12, 2024).
- [87] Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling A-M, et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;17:25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.11.004>.

- [88] Jurałowicz E, Bartoszko-Tyczkowska A, Tyczkowska-Sieroń E, Kurnatowska I. Etiology and bacterial susceptibility to antibiotics in patients with recurrent lower urinary tract infections. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:373–81. <https://doi.org/10.20452/pamw.15284>.
- [89] Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W. Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1363–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2673-1>.
- [90] Zeana C, Palmieri FE, Gupta V, Ye G, Lao P, Yu K, et al. Association between fluoroquinolone utilization rates and susceptibilities of gram-negative bacilli: Results from an 8-year intervention by an antibiotic stewardship program in an inner-city United States hospital. *Sci Prog* 2021;104. <https://doi.org/10.1177/00368504211011876>.
- [91] Schuts EC, Boyd A, Muller AE, Mouton JW, Prins JM. The effect of antibiotic restriction programs on prevalence of antimicrobial resistance: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2021;8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab070>.
- [92] Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Alzahrani AJ, Tobaiqy M, Alresasi AM, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive and gram-negative bacteria: a 5-year retrospective analysis at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021;20:43. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00450-x>.
- [93] Azargun R, Gholizadeh P, Sadeghi V, Hosainzadegan H, Tarhriz V, Memar MY, et al. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2020;114:770–81. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa041>.
- [94] Olczak-Pieńkowska A, Hryniewicz W. Impact of Social, Economic, and Healthcare Factors on the Regional Structure of Antibiotic Consumption in Primary Care in Poland (2013-2017). *Front Public Health* 2021;9:680975. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.680975>.
- [95] Wojkowska-Mach J, Godman B, Glassman A, Kurdi A, Pilc A, Rozanska A, et al. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in Poland; findings and implications. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:136. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0428-8>.
- [96] Centers for Disease Control and Prevention. Clostridioides difficile infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018–2020. Stockholm: ECDC. 2024.
- [97] Centers for Disease Control and Prevention. European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC. 2022.

- [98] Jachowicz E, Wałaszek M, Sulimka G, Maciejczak A, Zieńczuk W, Kołodziej D, et al. Long-Term Antibiotic Prophylaxis in Urology and High Incidence of *Clostridioides difficile* Infections in Surgical Adult Patients. *Microorganisms* 2020;8. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060810>.
- [99] Ziółkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Mach J. Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014-2015. *J Infect Public Health* 2018;11:626–30. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.02.003>.
- [100] Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:411–21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30514-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30514-X).
- [101] Lawes T, Lopez-Lozano J-M, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, et al. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:194–206. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30397-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30397-8).
- [102] Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:990–1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0).
- [103] Fortin E, Thirion DJG, Ouakki M, Garenc C, Lalancette C, Bergeron L, et al. Role of high-risk antibiotic use in incidence of health-care-associated *Clostridioides difficile* infection in Quebec, Canada: a population-level ecological study. *Lancet Microbe* 2021;2:e182–90. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00005-7).
- [104] Jen S-P, Horng H, Swaminathan S, Cennimo D, Kapila R. Antimicrobial Restriction and Preauthorization: Easier Said Than Done? *Open Forum Infect Dis* 2015;2. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv133.959>.
- [105] Jenkins TC, Tamma PD. Thinking Beyond the “Core” Antibiotic Stewardship Interventions: Shifting the Onus for Appropriate Antibiotic Use from Stewardship Teams to Prescribing Clinicians. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72:1457–62. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1003>.
- [106] Ruiz-Ramos J, Escolà-Vergé L, Monje-López ÁE, Herrera-Mateo S, Rivera A. The Interventions and Challenges of Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Antibiotics (Basel)* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101522>.
- [107] Pierce J, Stevens MP. The Emerging Role of Telehealth in Antimicrobial Stewardship: A Systematic Review and Perspective. *Curr Treat Options Infect Dis* 2021;13:175–91. <https://doi.org/10.1007/s40506-021-00256-7>.

- [108] Van Dort BA, Penm J, Ritchie A, Baysari MT. The impact of digital interventions on antimicrobial stewardship in hospitals: a qualitative synthesis of systematic reviews. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022;77:1828–37. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac112>.
- [109] Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;62:608–16. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn218>.
- [110] Kinross P, Gagliotti C, Merk H, Plachouras D, Monnet DL, Högberg LD. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Eurosurveillance* 2022;27. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.
- [111] Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol* 2006;44:2974–6. <https://doi.org/10.1128/JCM.01021-06>.
- [112] Hu WS, Yao S-M, Fung C-P, Hsieh Y-P, Liu C-P, Lin J-F. An OXA-66/OXA-51-like carbapenemase and possibly an efflux pump are associated with resistance to imipenem in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3844–52. <https://doi.org/10.1128/AAC.01512-06>.
- [113] Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules* 2020;10. <https://doi.org/10.3390/biom10050720>.
- [114] Nowak P, Paluchowska P, Budak A. Distribution of blaOXA genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial strains in Poland. *New Microbiol* 2012;35:317–25.
- [115] Mendes RE, Doyle TB, Kantro V, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M. Cefiderocol In Vitro Activity against Molecularly Characterized *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates Causing Infection in Europe and Adjacent Regions (2020) 2022. <https://www.jmilabs.com/data/posters/21-SHI-06-P2-CFDC-Mol-NF-ECCMID-2022V2.pdf?x17136> (accessed December 3, 2023).
- [116] Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933–51, table of contents. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>.
- [117] Salverda MLM, De Visser JAGM, Barlow M. Natural evolution of TEM-1 β -lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *FEMS Microbiol Rev* 2010;34:1015–36. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00222.x>.

- [118] Park Y-J, Park SY, Oh E-J, Park J-J, Lee K-Y, Woo G-J, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among chromosomal AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens* in Korea and investigation of screening criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:265–9. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.009>.
- [119] Simner PJ, Opene BNA, Chambers KK, Naumann ME, Carroll KC, Tamma PD. Carbapenemase Detection among Carbapenem-Resistant Glucose-Nonfermenting Gram-Negative Bacilli. *J Clin Microbiol* 2017;55:2858–64. <https://doi.org/10.1128/JCM.00775-17>.
- [120] Chmielarczyk A, Pilarczyk-Żurek M, Kamińska W, Pobiega M, Romaniszyn D, Ziółkowski G, et al. Molecular Epidemiology and Drug Resistance of *Acinetobacter baumannii* Isolated from Hospitals in Southern Poland: ICU as a Risk Factor for XDR Strains. *Microbial Drug Resistance* 2016;22:328–35. <https://doi.org/10.1089/mdr.2015.0224>.
- [121] Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, et al. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes among carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> isolates in southern Poland. *Pol Arch Intern Med* 2024. <https://doi.org/10.20452/pamw.16734>.
- [122] Pałka A, Kujawska A, Hareza DA, Gajda M, Wordliczek J, Jachowicz-Matczak E, et al. Secondary bacterial infections & extensively drug-resistant bacteria among COVID-19 hospitalized patients at the University Hospital in Kraków. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2023;22:77. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00625-8>.
- [123] Chmielarczyk A, Pobiega M, Ziółkowski G, Pomorska-Wesołowska M, Romaniszyn D, Krawczyk L, et al. Severe infections caused by multidrug-resistant non-fermentative bacilli in southern Poland. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2018;27:401–7. <https://doi.org/10.17219/acem/68545>.
- [124] Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, Santanirand P, Chaihongsa N, Sirichot S, et al. Rapid screening and early precautions for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carriers decreased nosocomial transmission in hospital settings: a quasi-experimental study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:110. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0564-9>.
- [125] Doi Y, Onuoha EO, Adams-Haduch JM, Pakstis DL, McGaha TL, Werner CA, et al. Screening for *Acinetobacter baumannii* colonization by use of sponges. *J Clin Microbiol* 2011;49:154–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.01043-10>.
- [126] Nutman A, Temkin E, Lellouche J, Ben David D, Schwartz D, Carmeli Y. Detecting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) carriage: Which body site should be cultured? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:965–7. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.197>.

- [127] Ridgway JP, Peterson LR, Thomson RB, Miller BA, Wright M-O, Schora DM, et al. Sensitivity of surveillance testing for multidrug-resistant Gram-negative bacteria in the intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2014;52:4047–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.02369-14>.
- [128] Chavali S, Menon V, Shukla U. Hand hygiene compliance among healthcare workers in an accredited tertiary care hospital. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:689–93. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.142179>.
- [129] Harun MGD, Anwar MMU, Sumon SA, Mohona TM, Hassan MZ, Rahman A, et al. Hand hygiene compliance and associated factors among healthcare workers in selected tertiary-care hospitals in Bangladesh. *Journal of Hospital Infection* 2023;139:220–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.07.012>.
- [130] Sandbøl SG, Glassou EN, Ellermann-Eriksen S, Haagerup A. Hand hygiene compliance among healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control* 2022;50:719–23. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.03.014>.
- [131] Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008;34:2169. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1247-9>.
- [132] Alrstom A, Alsuliman T, Daher N, Abouharb R. The Impact of Modifying Empirical Antibiotic Therapy Based on Intestinal Colonization Status on Clinical Outcomes of Febrile Neutropenic Patients. *Infect Chemother* 2021;53:63. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.0111>.
- [133] Tawfick MM, Adulall AK, El-Kholy AA, Manakhly AR El. Mutation-based fluoroquinolone resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli* isolates causing catheter-related bloodstream infections. *Int J Health Sci (Qassim)* 2023;17:18–25.
- [134] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>.
- [135] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:521–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
- [136] Baditoiu L, Axente C, Lungeanu D, Muntean D, Horhat F, Moldovan R, et al. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:71. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0251-8>.

- [137] Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care* 2020;24:664. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03397-1>.
- [138] Deng Y, Chen L, Yue M, Huang X, Yang Y, Yu H. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *BMC Infect Dis* 2022;22:795. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07778-5>.
- [139] Zhang J, Song C, Wu M, Yue J, Zhu S, Zhu P, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to inform dosing regimens and routes of administration of rifampicin and colistin combination against *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci* 2023;185:106443. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106443>.
- [140] Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex Infections. *Clin Infect Dis* 2023;76:S179–93. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad094>.
- [141] CLSI. CLSI M100-ED33:2023 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition 2023. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED33:2023&sbsok=CLSI%20M100%20ED33:2023%20TABLE%20B-2&format=HTML&hl=acinetobacter> (accessed July 4, 2023).
- [142] Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In Vitro Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0271221. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02712-21>.
- [143] Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. <https://doi.org/10.1128/AAC.01968-17>.
- [144] Seifert H, Müller C, Stefanik D, Higgins PG, Wohlfarth E, Kresken M. In Vitro Activity of Cefiderocol against a Global Collection of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates. *Antibiotics (Basel)* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071172>.
- [145] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9).

- [146] Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu C-H, Daikos G, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence* 2023;2. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200131>.
- [147] Kabbara WK, Sadek E, Mansour H. Sulbactam–Durlobactam: A Novel Antibiotic Combination for the Treatment of *Acinetobacter baumannii* –Calcoaceticus Complex (ABC) Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2025;2025. <https://doi.org/10.1155/cjid/2001136>.
- [148] Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, Du B, Poirier GE, Rana K, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis* 2023;23:1072–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00184-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00184-6).
- [149] Ham DC, Mahon G, Bhauria SK, Horwich-Scholefield S, Klein L, Dotson N, et al. Gram-Negative Bacteria Harboring Multiple Carbapenemase Genes, United States, 2012–2019. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2475–9. <https://doi.org/10.3201/eid2709.210456>.

IX. Streszczenie

Wprowadzenie

Celem pracy była analiza możliwości stosowania efektywnej antybiotykoterapii empirycznej, w tym fluorochinolonami (FQ), w kontekście danych epidemiologicznych z systemów nadzoru ECDC i danych lokalnych oraz identyfikacja barier mogących zakłócać proces diagnostyczno-terapeutyczny w odniesieniu do zakażeń wywołanych pałeczkami Gram-ujemnymi (GNB).

Materiały i metody

Przeanalizowano konsumpcję FQ oraz wrażliwość wybranych GNB na wybrane FQ w krajach EU/EEA oraz w Polsce w latach 2012-2021 w oparciu o dane z ESAC-Net i EARS-Net. Wprowadzono oryginalny parametr „resistance rate” (RR%). W pracy jednośrodkowej przeprowadzono podobną ocenę w latach 2018, 2019 i 2022, tj. przed interwencją w roku 2023 polegającą na wprowadzeniu restrykcji stosowania FQ połączonej z preautoryzacją: analizie porównawczej poddano konsumpcję FQ, konsumpcję antybiotyków ogółem, udział FQ w konsumpcji ogólnej oraz RR% GNB na FQ. Analizowano prewalencje genów kodujących wybrane karbapenemazy możliwe do wykrycia komercyjnie dostępnymi testami przesiewowym pośród *Acinetobacter baumannii* (CRAB) izolowanych z przypadków zakażeń.

Wyniki i wnioski

Konsumpcja FQ w krajach EU/EEA uległa zmniejszeniu, natomiast w Polsce pozostawała na stabilnym poziomie. W Polsce prewalencja badanych GNB opornych na FQ wzrosła 2-krotnie w porównaniu do krajów EU/EEA, a RR% wobec FQ w Polsce wykazał tendencję wzrostową.

W badaniu interwencyjnym stwierdzono 10-krotne zmniejszenie udziału zużycia FQ, wzrost ogólnej konsumpcji antybiotyków oraz zmniejszenie RR% analizowanych GNB na FQ. Oporność na FQ wśród analizowanych GNB przekraczała wartość dopuszczającą stosowanie FQ w terapii empirycznej.

Stosowane komercyjnie dostępne badania przesiewowe identyfikujące producentów karbapenemaz nie wykrywają najczęstszych genów warunkujących oporność na karbapenemy występujących u analizowanych w Polsce południowej szczepów CRAB.

X. Abstract

Introduction

The aim of the study was to analyze the possibility of using effective empirical antibiotic therapy, including fluoroquinolones (FQ), in the context of epidemiological data from ECDC surveillance systems and local data, and to identify barriers that may interfere with the diagnostic and therapeutic process in relation to infections caused by Gram-negative bacilli (GNB).

Materials and methods

FQ consumption and susceptibility of selected GNB to selected FQs in EU/EEA countries and in Poland in the years 2012–2021 were analyzed using ESAC-NET and EARS-Net data. The original "resistance rate" (RR%) parameter has been introduced. A similar assessment was carried out in 2018, 2019 and 2022 in the single-center study, i.e. before the intervention in 2023 to restrict the use of FQ combined with pre-authorization: The consumption of FQ, total consumption of antibiotics, FQ share in total consumption and RR% GNB per FQ were compared. The prevalence of genes encoding selected carbapenemases detectable with commercially available screening tests among *Acinetobacter baumannii* (CRAB) isolated from cases of infection was analyzed.

Results and conclusions

FQ consumption in EU/EEA countries decreased, while in Poland it remained stable. In Poland, the prevalence of FQ-resistant GNBs has increased 2-fold compared to EU/EEA countries, and FQ RR% in Poland has shown an upward trend.

The intervention study found a 10-fold reduction in the share of FQ consumption, an increase in overall antibiotic consumption and a decrease in RR% of the GNB analyzed on FQ. Resistance to FQ among analyzed GNBs exceeded the value allowing the use of FQ in empirical therapy.

Commercially available screening tests identifying carbapenemases producers do not detect the most common genes determining resistance to carbapenem occurring in the CRAB strains analyzed in southern Poland.

XI. Załączniki

Załącznik nr 1: Zgoda Komisji Bioetycznej UJ nr 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 r.

Załącznik nr 2: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2 wraz z oświadczeniami współautorów.

Załącznik nr 3: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. *Am J Infect Control.* 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017 wraz z oświadczeniami współautorów.

Załącznik nr 4: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734 wraz z oświadczeniami współautorów.

Załącznik nr 1: Zgoda Komisji Bioetycznej UJ nr 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 r.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

OPINIA

Komisji ds. Etyki Badań Naukowych
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
nr 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 r.

Na posiedzeniu w dniu 15 czerwca 2023 r. Komisja ds. Etyki Badań Naukowych UJ CM zapoznała się z wnioskiem z dnia 05 maja 2023 r.

złożonym przez:

kierownik badania:

miejsce zatrudnienia:

prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii
Wydział Lekarski
ul. Czusta 18, 31-121 Kraków

dotyczącym przeprowadzenia badania pt. **"Wpływ pandemii na epidemiologię i mikrobiologię wybranych form zakażeń związanych z COVID-19 i konsumpcją antybiotyków, w tym szczególnie zakażeń grzybiczych oraz Clostridioides difficile"**.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

1. obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami,
2. obowiązek przedstawienia Komisji:
 - wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
 - zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
 - corocznego sprawozdania z przebiegu badania,
 - raportu końcowego.

Badanie może być prowadzone do dnia 30 czerwca 2024 r.

Skład i działanie Komisji zgodne z Regulaminem Komisji ds. Etyki Badań Naukowych UJ CM.

Komisja ds. Etyki Badań Naukowych
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

dr hab. n. med. Paweł Matusik
specjalista II
dr hab. Paweł Matusik
Zastępca Przewodniczącego

Kraków, dnia 29 czerwca 2023 r.



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

AKCEPTACJA

Komisji ds. Etyki Badań Naukowych
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
dot. opinii nr: 118.6120.42.2023 z dnia 15 czerwca 2023 roku

TYTUŁ BADANIA:

„Wpływ pandemii na epidemiologię i mikrobiologię wybranych form zakażeń związanych z COVID-19 i konsumpcją antybiotyków, w tym szczególnie zakażeń grzybiczych oraz Clostridioides difficile.”

WNIOSKODAWCA:

Prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii, Wydział Lekarski
ul. Czusta 18, 31-121 Kraków

PRZEDSTAWIONE DOKUMENTY:

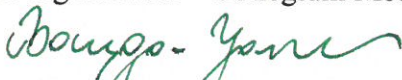
1. Zgłoszenie poprawki z dnia 08.12.2023 r.;
2. Protokół badania, wersja 2.0 z dnia 4.12.2023 r.;
3. Zgoda Wojewódzkiego Szpitala im Św. Łukasza w Tarnowie;
4. Zgoda Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej „Szpital Powiatowy” im. Bł. Marty Wielickiej w Bochni.

Komisja ds. Etyki Badań Naukowych Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum na posiedzeniu w dniu 26 stycznia 2024 r., po zapoznaniu się z wyżej wymienioną dokumentacją, pozytywnie zaopiniowała zgłoszoną poprawkę w zakresie wnioskowanych zmian dotyczących **przedłużenia badania do dnia 31 grudnia 2024 r. oraz włączenia do badania następujących ośrodków:**

1. Wojewódzki Szpital im Św. Łukasza w Tarnowie
ul. Lwowska 178a, 33-100 Tarnów
2. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Szpital Powiatowy” im. Bł. Marty Wielickiej w Bochni
ul. Krakowska 31, 32-700 Bochnia

Skład i działanie Komisji zgodne z Regulaminem Komisji ds. Etyki Badań Naukowych UJ CM.

Komisja ds. Etyki Badań Naukowych
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum


dr hab. Monika Bociągga-Jasik
Przewodnicząca

Kraków, dnia 26.01.2024 r.

Załącznik nr 2: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską:
Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J.
Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the
context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in
EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024
Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2 wraz z oświadczeniami
współautorów.



Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021

Piotr Serwacki¹ · Mateusz Gajda² · Wioletta Świątek-Kwapniewska¹ · Marta Wałaszek^{1,3} · Karolina Nowak⁴ · Jadwiga Wójkowska-Mach²

Received: 14 March 2023 / Accepted: 10 July 2023 / Published online: 26 July 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

The aim of this study was to re-evaluate fluoroquinolone (FQ) use in treatment by analyzing the consumption of FQ and the resistance levels of selected Gram-negative bacilli, as well as *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycobacterium tuberculosis complex* in EU/EEA countries and in Poland between 2016 and 2021. Data from ECDC surveillance systems EARS-Net, Euro-GASP, and the European Tuberculosis Surveillance Network were included in the description of pathogen resistance. And the ESAC-Net project for determining FQ consumption. In over half of the EU/EEA countries, the consumption of fluoroquinolones decreased in both the community sector and the hospital sector between 2016 and 2021. The prevalence of FQ-R *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Mycobacterium tuberculosis complex*, and *Neisseria gonorrhoeae* exceeded 20%. The prevalence of fluoroquinolone-resistant (FQ-R) *Pseudomonas aeruginosa* in EU/EEA countries was less than 20% except for 2017. In most EU/EEA countries, the use of FQ has reduced in last years, except for countries like Poland where FQ were an overused group of antibiotics in the treatment of various types of infections. Fluoroquinolones, as life-saving antibiotics in severe infections, should be withdrawn from empirical treatment in Poland and in countries with a high prevalence of FQ-R microorganisms.

Keywords Antibiotic consumption · Antimicrobial resistance · European Union · Fluoroquinolones · Poland

Introduction

Fluoroquinolones (FQs) represent a significant breakthrough in the field of infectious disease medicine since their introduction to the market in the 1970s. Their broad-spectrum activity made them an attractive option for empirical

treatment of common infections when the etiological agent was uncertain. However, according to World Health Organization (WHO), the emergence of FQ-resistant microorganisms such as *Neisseria gonorrhoeae* poses a serious threat to the classification of microorganisms because of the need for new antibiotics (Geneva: World Health Organization 2019).

✉ Piotr Serwacki
pserwacki@lukasz.med.pl

✉ Jadwiga Wójkowska-Mach
jadwiga.wojkowska-mach@uj.edu.pl

Mateusz Gajda
mateusz14.gajda@uj.edu.pl

Wioletta Świątek-Kwapniewska
wkwapniewska@lukasz.med.pl

Marta Wałaszek
mz.walaszek@gmail.com

Karolina Nowak
ka.nowak@5wszk.com.pl

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Luke's Provincial Hospital, Lwowska 178A, 33-100 Tarnów, Poland

² Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, 18 Czysa Street, 31-121 Kraków, Poland

³ Academy of Science in Tarnów - Public University in Tarnów, Mickiewicza 8, 33-100 Tarnów, Poland

⁴ 5th Military Hospital with Policlinic, Wrocławska 1-3, 30-901 Kraków, Poland

The mechanism of action of FQs involves restraining enzymes such as topoisomerase IV and gyrase (topoisomerase II). This results in the inhibition of DNA or RNA synthesis and a separation of their strands. Finally, the accumulation of damaged DNA in bacterial cells leads to apoptosis (Hooper and Jacoby 2016; Naeem et al. 2016). Fluoroquinolones derive from the quinolone group of antibiotics (generation I). The fluorination of the quinolone molecule at position C6 is a crucial step in the synthesis process (Hooper and Jacoby 2016; Naeem et al. 2016; Postma et al. 2015; Markiewicz et al. 2021). The first fluorinated derivative, flumequine (generation I), was patented in 1973. Subsequent generation II members such as norfloxacin (patented in 1973 and introduced to the market in 1987) and ciprofloxacin (patented in 1981 and introduced to the market in 1986) showed improved activity against Gram-negative bacteria, a very important group of microorganisms associated with the most common infections, as well as atypical bacteria. Subsequent generations of FQs (III and IV) were modified to increase their activity against Gram-positive bacteria and anaerobic bacteria (Hooper and Jacoby 2016; Postma et al. 2015; Sharma et al. 2009). Some of the newer FQs such as levofloxacin, moxifloxacin, and gatifloxacin have excellent pharmacological properties, particularly in the treatment of lower respiratory tract infections, due to their ability to penetrate and achieve high concentrations in lung tissues (Postma et al. 2015; Karampela and Dalamaga 2020; Kaysin and Viera 2016).

As a result, a group of antibiotics was created that are willingly used in the treatment of primarily community and healthcare-associated pneumonia (PNU), community and healthcare-associated urinary tract infection (UTI), and various forms of sexually transmitted infections (STI) (Naeem et al. 2016).

Despite their broad antimicrobial spectrum, using FQs is inseparably linked with major side effects, e.g., increased risk of acute valve insufficiency, aortic dissection or aortic aneurysm, tendon rupture, peripheral neuropathy, or hypoglycemic coma. For this reason, both the American Food and Drug Administration (FDA) (Food and Administration 2016, 2018a, 2018b, 2018c) and the European Medicines Agency (EMA) (European Medicines Agency 2019) have issued several warnings regulating the use of FQs in recent years (i.e., 2016–2019), both in systemic and inhalational form. The EMA official warning states that FQs should not be used:

- To treat infections that might get better without treatment or are not severe (such as throat infections).
- To treat non-bacterial infections, e.g., non-bacterial (chronic) prostatitis.
- To prevent traveler's diarrhea or recurring lower urinary tract infections (urine infections that do not extend beyond the bladder).
- To treat mild or moderate bacterial infections unless other antibacterial medicines commonly recommended

for these infections cannot be used (European Medicines Agency 2019).

Furthermore, the improper use of antibiotics carries negative individual effects for patients who undergo such treatment. The effects result directly from the properties of the substance used—the adverse effects of the drug or the consequence of its primary action, e.g., changes in a patient's microbiota. The most common effect of intestinal dysbiosis is a *Clostridioides difficile* infection (CDI) that occurs during or after treatment with antibiotics, especially those with broad-spectrum activity, such as fluoroquinolones (Jachowicz et al. 2020; Centers for Disease Control and Prevention 2022).

Simultaneously, numerous systemic, transnational studies on antimicrobial resistance and the use of antibiotics are being conducted. Due to their scope, the most significant are the surveillance systems conducted by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). In the European Union/European Economic Area (EU/EEA), several projects function to monitor the spread and changes in drug susceptibility of pathogens: the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., the European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (Euro-GASP) for *Neisseria gonorrhoeae*, and the European Tuberculosis Surveillance Network for *Mycobacterium tuberculosis*. Antibiotic consumption is reported in the European Surveillance Antibiotic Consumption Network (ESAC-Net) coordinated by the ECDC. Data is updated annually.

Benchmarking of surveillance data for healthcare management, including the prevalence of antibiotic resistance and antibiotic consumption, is used to inform prevention strategies and improve patient safety. The aim of this study was to determine the place of FQ in contemporary antimicrobial therapy, particularly in empirical therapy. This was achieved based on the analysis of fluoroquinolone antibiotic consumption and the prevalence of fluoroquinolone-resistant (FQ-R) selected microorganisms, including *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycobacterium tuberculosis*, in EU/EEA countries, including Poland, from 2016 to 2021. The period after the EMA recommendations on limiting the use of FQ, i.e., 2019–2021, which included the first two years of the COVID-19 pandemic was particularly considered. Selected microorganisms are or were closely related to the use of fluoroquinolones, often as a first-line treatment for infections they cause. It is believed that the misuse of antibiotics causes selective pressure favoring the emergence and spread of resistant pathogens, and since these changes occur over the years, the analysis period of antibiotic consumption was extended to 2012–2021.

Materials and methods

Consumption of fluoroquinolones

Based on the ESAC-Net 2022 report on antibiotic consumption in 27 EU countries (currently, the UK is not included due to their exit from the EU) and 2 EEA countries (Iceland and Norway) (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a) along with the attached tables (D6 and D14), the consumption of FQ in PL and EU/EEA countries was compared from 2012 to 2021. The lack of hospital-level consumption data from Cyprus and Germany is not justified in the ESAC-Net 2022 report (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a).

Antibiotic consumption was expressed as the aggregate sum of defined daily doses (DDD) according to the ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical) system of the World Health Organization. All antibacterials designated for systemic use were included in the ECDC study. Defined daily dose (DDD) is the assumed average maintenance dose of a drug used by adults for approved indications per day. Fluoroquinolones have the ATC code J01M and are a subgroup of quinolone and quinoxaline antibacterials (World Health Organization 2023).

Microorganism resistance

The study included microorganisms for which resistance to FQ was monitored by ECDC surveillance from 2016 to 2021:

- Selected Gram-negative bacilli: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. isolated from invasive infections (mostly bloodstream infections, but isolates from cerebrospinal fluid are reportable). Data sources: EARS-Net (European Centre for Disease Prevention and Control 2022b) and the interactive ECDC “Surveillance Atlas of Infectious Diseases” (European Centre for Disease Prevention and Control 2023). Data refers only to the resistance to ciprofloxacin and levofloxacin.

- *Neisseria gonorrhoeae* isolated from different materials and anatomical areas (genital, rectal, pharyngeal, blood, eye, joint fluid) of patients with gonorrhea. Data sources: Euro-GASP, Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the Europe Union/European Economic Area Summary of results for 2020 (European Centre for Disease Prevention and Control 2022c) and the interactive ECDC “Surveillance Atlas of Infectious Diseases” (European Centre for Disease Prevention and Control 2023). Data refers only to the resistance to ciprofloxacin.
- *Mycobacterium tuberculosis* isolated from pulmonary tuberculosis cases. Data source: ECDC and WHO “Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022” (European Centre for Disease Prevention and Control WHO for E 2022). Data covers 2016–2020 due to the lack of published data for 2021 at the time of completing this study. Data refers only to countries reporting second-line anti-TB drug susceptibility testing for at least one fluoroquinolone (ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and ofloxacin) and one injectable drug (amikacin, capreomycin, and kanamycin). According to the ECDC and WHO report (European Centre for Disease Prevention and Control WHO for E 2022), drug resistance surveillance methods vary across countries and local regulations. Drug susceptibility testing for second-line drugs has been conducted only on multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases, unlike the testing for selected Gram-negative bacilli and *Neisseria gonorrhoeae* where it is performed on the total number of cases.

In order to conduct a comprehensive analysis of the prevalence of fluoroquinolone resistance among selected Gram-negative bacilli, a composite resistance index endpoint described as the “resistance rate” was introduced due to the large amount of related data. This metric was based on the average resistance observed in four Gram-negative bacilli that were available in the ECDC database. The resistance rate was calculated to provide a more comprehensive understanding of the overall resistance patterns in different locations:

$$\text{Resistance rate} = \frac{\text{Resistance for pathogen 1} + \dots + \text{resistance for pathogen } N}{N}$$

Resistance rates were computed for Poland, as well as for countries that exhibited the most significant increases and decreases in FQ consumption trends. Resistance rates for countries that had the lowest overall FQ consumption (which was below 0.11) were also calculated.

The statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics ver. 28.0.1.0. The figure was prepared with Microsoft Excel ver. 16.72.

Results

Consumption of FQs in Poland and Europe

In the analyzed countries, excluding Germany and Cyprus which do not report hospital-level consumption data, the consumption of FQ in hospital sector was significantly lower than in outpatient. In 2012, it was respectively 0.26

and 1.98 DDD/1000 citizens/day. After 9 years, in 2021, it was respectively 0.15 and 1.16 DDD/1000 citizens/day.

In the community sector (Table 1), consumption in 11 (39.3%) of the countries was lower than the EU/EEA average, with the lowest consumption in Norway (0.22 DDD/1000 citizens/day). The greatest decrease in consumption, over sixfold, was noted in Belgium (from 2.77 to 0.45 DDD/1000 citizens/day), while Bulgaria had the highest increase in consumption (from 2.40 to 3.92 DDD/1000 citizens/day), approximately 160%. In Poland, during the analyzed period, consumption levels were stable from 1.19 to 1.27 DDD/1000 citizens/day with a short-term increase of approximately 23% from 2015 to 2018.

In the hospital sector (Table 2), 14 (51.8%) countries showed lower FQ consumption than the EU/EEA average, the lowest

(0.03 DDD/1000 citizens/day), again, in Norway. The greatest consumption decrease, over threefold, was noted in Latvia (from 0.30 to 0.11 DDD/1000 citizens/day). In Bulgaria and Croatia, consumption increases were noted—the greatest in Bulgaria for approx. 283% starting value (from 0.12 to 0.34 DDD/1000 citizens/day). In Poland, during the analyzed period, consumption levels were stable from 0.15 to 0.16 DDD/1000 citizens/day.

Resistance levels

Gram-negative bacilli

Nearly all analyzed selected Gram-negative bacilli have exceeded the FQ 30% population-weighted mean resistance

Table 1 Trends in the consumption of quinolone antibacterials (ATC J01M) in the community sector, EU/EEA countries, and Poland, 2012–2021, expressed as DDD per 1000 inhabitants per day (based on Table D6 (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a))

Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trend
Austria	1.30	1.47	1.30	1.31	1.20	1.23	1.04	0.73	0.57	0.52	↓
Belgium	2.77	2.64	2.55	2.57	2.40	2.17	1.16	0.57	0.46	0.45	↓
Bulgaria	2.40	2.52	2.87	2.83	2.78	2.86	2.83	2.76	3.35	3.92	↑
Croatia	1.49	1.47	1.50	1.50	1.49	1.50	1.48	1.36	1.22	1.44	NC
Czechia	1.03	0.85	0.88	0.88	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.48	N/A
Denmark	0.55	0.52	0.50	0.49	0.48	0.44	0.41	0.37	0.33	0.32	↓
Estonia	0.85	0.89	0.90	0.92	0.85	0.79	0.75	0.65	0.72	0.59	↓
Finland	0.89	0.84	0.82	0.73	0.74	0.67	0.62	0.47	0.39	0.36	↓
France	1.92	1.84	1.75	1.60	1.51	1.37	1.30	1.21	1.09	0.99	↓
Germany	1.45	1.42	1.34	1.33	1.24	1.11	0.96	0.63	0.49	0.43	↓
Greece	2.36	2.06	2.56	2.64	2.61	2.60	2.94	3.04	2.61	2.16	NC
Hungary	1.97	2.11	2.43	2.71	2.38	2.40	2.31	1.93	1.41	1.42	NC
Iceland	n/d	n/d	0.88	0.92	0.92	0.82	0.83	0.57	0.49	0.45	↓
Ireland	0.87	0.87	0.84	0.92	0.87	0.81	0.76	0.55	0.42	0.38	↓
Italy	3.48	3.55	3.41	3.37	3.23	2.68	2.65	1.99	1.67	1.62	↓
Latvia	1.03	1.05	1.05	1.05	1.05	1.03	0.94	0.85	0.77	0.71	↓
Lithuania	1.00	0.96	0.91	0.91	0.88	0.87	0.88	0.82	0.73	0.66	↓
Luxembourg	2.77	2.65	2.57	2.48	2.41	2.77	2.05	1.57	1.27	1.26	N/A
Malta	2.01	2.92	3.06	2.64	2.37	2.18	2.27	1.89	1.36	1.31	↓
Netherlands	0.81	0.76	0.79	0.77	0.75	0.73	0.73	0.67	0.64	0.64	↓
Norway	0.56	0.54	0.50	0.46	0.41	0.35	0.32	0.28	0.24	0.22	↓
^aPoland	1.19	1.18	1.21	1.40	1.42	1.49	1.48	1.35	1.15	1.27	NC
Portugal	2.47	2.18	2.12	2.05	1.92	1.75	1.71	1.54	1.21	1.17	↓
Romania	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	3.12	2.96	3.17	N/A
Slovakia	1.95	2.18	0.63	2.40	2.26	2.12	2.07	1.47	1.14	1.17	NC
Slovenia	1.08	1.10	1.11	1.16	1.14	1.11	1.11	0.99	0.84	0.85	↓
Spain	2.46	2.36	2.31	2.35	2.90	2.82	2.71	2.30	1.78	1.72	N/A
Sweden	0.75	0.71	0.69	0.68	0.66	0.63	0.61	0.56	0.49	0.49	↓
^{a, b}EU/EEA	1.98	1.96	1.92	1.93	1.88	1.76	1.68	1.40	1.20	1.16	↓

Abbreviations: NC, no change; N/A, not applicable; n/d, no data. Trend analysis was not performed because of missing data, changes in the type of data, or changes in data process—see reference (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a)

^aRows with Poland and EU/EEA results were bolded

^bEU/EEA refers to the population-weighted mean consumption based on reported or imputed antimicrobial consumption data from all 29 EU/EEA countries and excludes the UK. Country adjustments were applied—see reference (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a)

Table 2 Trends in consumption of quinolone antibacterials (ATC J01M) in the hospital sector, EU/EEA countries, and Poland, 2012–2021, expressed as DDD per 1000 inhabitants per day (based on Table D14 (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a))

Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Trend
Austria	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.17	0.13	0.12	N/A
Belgium	0.23	0.22	0.21	0.21	0.20	0.19	0.17	0.16	0.13	0.13	↓
Bulgaria	0.12	0.11	0.14	0.14	0.15	0.14	0.17	0.17	0.33	0.34	↑
Croatia	0.19	0.19	0.20	0.21	0.21	0.23	0.24	0.24	0.20	0.24	↑
Czechia	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.12	N/A
Denmark	0.19	0.19	0.18	0.17	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10	↓
Estonia	0.30	0.19	0.18	0.15	0.14	0.20	0.11	0.13	0.16	0.11	↓
Finland	0.30	0.29	0.29	0.26	0.25	0.22	0.20	0.15	0.16	0.12	↓
France	0.26	0.25	0.24	0.23	0.22	0.19	0.23	0.17	0.16	0.17	↓
Greece	0.21	0.18	0.22	0.26	0.21	0.20	0.22	0.20	0.19	0.20	NC
Hungary	0.22	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.19	0.14	0.14	0.12	↓
Iceland	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.09	0.08	0.05	0.04	0.05	N/A
Ireland	0.11	0.11	0.10	0.11	0.10	0.10	0.10	0.08	0.06	0.05	↓
Italy	0.43	0.42	0.40	0.43	0.40	0.39	0.36	0.26	0.21	0.15	↓
Latvia	0.30	0.31	0.30	0.27	0.26	0.24	0.26	0.23	0.15	0.11	↓
Lithuania	0.37	0.17	0.17	0.28	0.27	0.24	0.18	0.19	0.19	0.12	NC
Luxembourg	0.24	0.23	0.21	0.19	0.21	0.19	0.16	0.14	0.12	0.12	N/A
Malta	0.21	0.24	0.37	0.47	0.30	0.30	0.33	0.23	0.28	0.16	NC
Netherlands	0.11	0.10	0.10	0.10	0.09	0.09	0.08	0.07	0.07	0.06	↓
Norway	0.08	0.07	0.07	0.06	0.05	0.05	0.04	0.04	0.03	0.03	↓
^aPoland	n/d	n/d	0.15	0.15	0.20	0.17	0.18	0.16	0.15	0.16	NC
Portugal	0.09	0.16	0.15	0.14	0.13	0.11	0.11	0.10	0.09	0.09	NC
Romania	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	0.20	0.17	0.16	N/A
Slovakia	0.25	0.27	0.30	0.31	0.29	0.28	0.27	0.20	0.18	0.19	↓
Slovenia	0.21	0.20	0.21	0.22	0.21	0.20	0.19	0.17	0.13	0.13	↓
Spain	n/d	n/d	n/d	n/d	0.34	0.30	0.27	0.23	0.19	0.17	N/A
Sweden	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.14	0.13	0.13	0.13	↓
^{a, b}EU/EEA	0.26	0.26	0.25	0.25	0.24	0.22	0.23	0.18	0.16	0.15	↓

Abbreviations: NC, no change; N/A, not applicable; n/d, no data. Trend analysis was not performed because of missing data, changes in the type of data, or changes in data process—see reference (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a)

^aRows with Poland and EU/EEA results were bolded

^bEU/EEA refers to the population-weighted mean consumption based on reported or imputed antimicrobial consumption data from the 21 EU/EEA countries that reported hospital sector data for the entire 10 years and excludes the UK

threshold over the entire period considered, both in EU/EEA countries and in Poland, with the exception of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in EU/EEA countries (see Appendix I).

To illustrate the range/variability of fluoroquinolone resistance across different regions, resistance rates were calculated in the countries with the greatest reduction (Italy) and greatest increase (Bulgaria) in fluoroquinolone consumption trends. The results are compared with the data for Poland and countries with the lowest FQ consumption rates ($p < 0.12$, Fig. 1).

The prevalence of FQ-R microorganisms in Poland has increased more than twofold in the case of *Klebsiella pneumoniae* (70.4% in 2021), *Acinetobacter* spp. (92.6% in 2021), and *Pseudomonas aeruginosa* (32.3% in 2021)

when compared to EU/EEA countries, respectively: 33.6%, 43.0%, and 18.7%. In 2021, a slightly lower difference in the prevalence of FQ-R was observed in *Escherichia coli*. In Poland and in EU/EEA countries, respectively: 33.1% and 21.9% (see Appendix I).

Neisseria gonorrhoeae

In EU/EEA countries, the prevalence of FQ-R *Neisseria gonorrhoeae* (only ciprofloxacin susceptibility testing) was 63.2% in 2021 which was higher than in 2016 (46.8%). Whereas, in Poland, the prevalence of FQ-R has decreased from 57.1% in 2016 to 47.8% in 2020 and then increased to 50% in 2021 (Table 3).

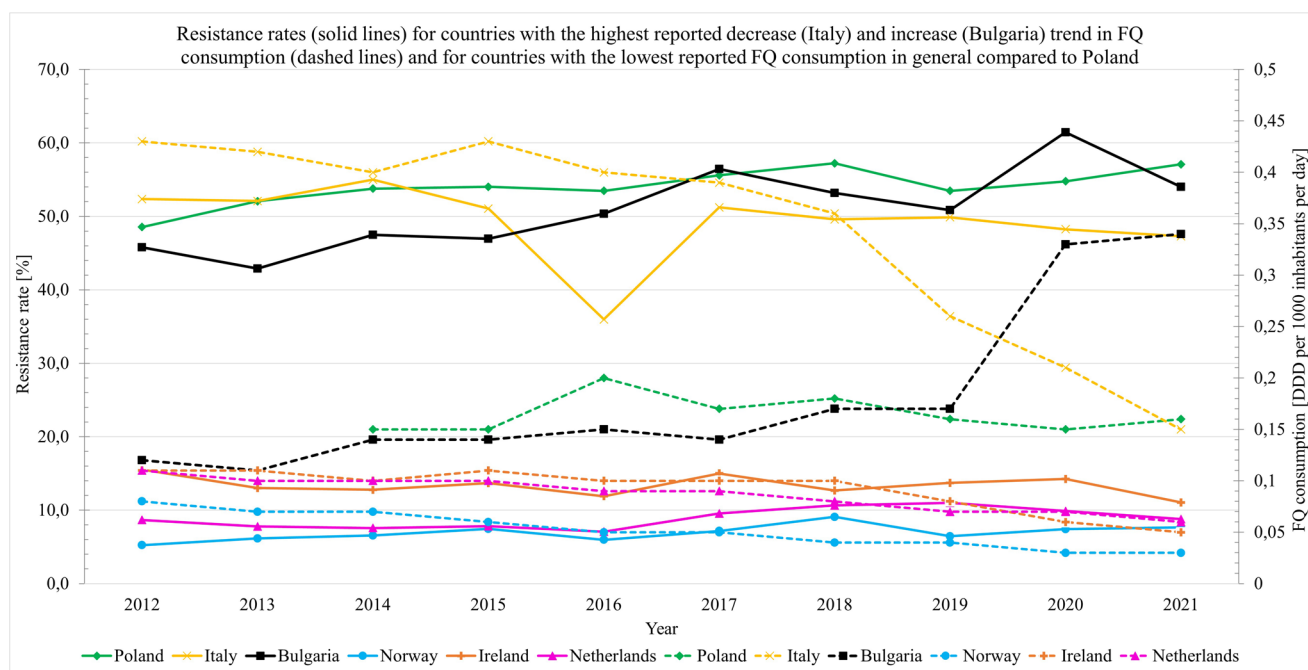


Fig. 1 Resistance rates (solid lines) for countries with the highest reported decrease (Italy) and increase (Bulgaria) trend in FQ consumption (dashed lines) and for countries with the lowest reported FQ consumption in general compared to Poland

lands, and Ireland) compared to Poland. Adapted from (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a, 2023)

$$\text{Resistance rate} = \frac{\text{Resistance for pathogen 1} + \dots + \text{resistance for pathogen } N}{N}$$

Mycobacterium tuberculosis complex

In EU/EEA countries, the prevalence of FQ-R *Mycobacterium tuberculosis complex* was 27.6% in 2020 so it was a lower value than in 2016 (34.6%). Whereas, in Poland, the prevalence of FQ-R increased more than twofold from 34.2% in 2016 to 85.7% in 2020 (Table 4).

Discussion

In most of the surveyed countries, the implementation of EMA and FDA recommendations regarding the restriction of fluoroquinolone use has coincided with a reduction in FQ

consumption. The recommendation was mainly related to the adverse effects of FQ, but this decision is also consistent with observations regarding the growing problem of FQ-R microorganisms. The limitation in the use of FQ has been visible since 2017, where a decrease in FQ consumption in outpatient care was noted in 6 out of 28 countries. It is worth noting that the decrease in hospital settings was only noted in 2019, with a 2-year delay in relation to the introduced warnings. Despite the reduced consumption in most EU/EEA countries, the resistance of the studied microorganisms remains at a consistently high level or is increasing. As depicted in Fig. 1, Italy serves as an example of a country that has reported the greatest reduction

Table 3 Total ciprofloxacin tested *Neisseria gonorrhoeae* isolates (N) of confirmed cases and prevalence of ^afluoroquinolone resistant isolates (%) in the EU/EEA and Poland, 2016–2021 (based on Euro-

pean Centre for Disease Prevention and Control 2023; European Centre for Disease Prevention and Control 2022c))

Region	ABX	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	2019 N (%)	2020 N (%)	2021 N (%)
^b EU/EEA	CFx	2811 (46.8)	3247 (46.5)	3299 (50.3)	4164 (57.3)	3291 (57.7)	3598 (63.2)
Polska	CFx	77 (57.1)	65 (76.9)	73 (50.7)	53 (64.2)	23 (47.8)	14 (50)

Abbreviations: ABX, antimicrobial; CFx, ciprofloxacin

^aDefined as fluoroquinolone-resistant if tested and interpreted as resistant (R) to ciprofloxacin in accordance with the clinical breakpoints, defined by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and the EU case definition for AMR

^bEU/EEA refers to data reported from 27 EU/EEA countries. Germany does not report gonorrhea surveillance data. Austria has not reported data since 2014

Table 4 Total number of pulmonary RR/MDR-TB (N) isolates and prevalence of fluoroquinolone-resistant isolates (%)—^apre-XDR-TB—in the EU/EEA and Poland, 2016–2020 (based on (European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E 2022))

Region	ABX	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	2019 N (%)	2020 N (%)
^b EU/EEA	FQ ^a	879 (34.6)	904 (31.9)	812 (31.8)	602 (32.9)	417 (27.6)
Polska	FQ ^a	38 (34.2)	36 (30.6)	41 (43.9)	31 (22.6)	14 (85.7)

Abbreviations: ABX, antimicrobial; FQ, one of ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, or ofloxacin

^aPre-XDR-TB—defined as TB that fulfills the definition of RR/MDR-TB (resistance to at least rifampicin) and is also resistant to any fluoroquinolone

^bEU/EEA refers to data reported from 30 EU/EEA countries. Iceland, Lichtenstein, Luxembourg, and Malta reported no RR/MDR-TB isolates between 2016 and 2020

in consumption, resulting in a decrease in resistance rates. Conversely, Bulgaria, which has reported the greatest increase in consumption during the reported period, shows an increase in resistance rates.

Countries such as Croatia, Greece, Hungary, Slovakia, and Poland (Fig. 1), despite increasing pathogen resistance and EMA and FDA warnings, not only did not ultimately reduce fluoroquinolone consumption in outpatient care, but also recorded several years of increased consumption between 2012 and 2021. Similar changes were noted in closed healthcare settings in Greece, Malta, and Slovakia.

Clinically, antibiotic treatment is most often empirical because most non-critical infections are diagnosed and treated in outpatient settings, where full microbiological diagnostics, including pathogen identification and drug susceptibility testing, are not always performed. Therefore, the literature on FQ resistance in the most common outpatient infections, such as PNU, UTI, and STI, is very scarce. In the Polish study by Stefaniuk et al. in 2013 (Stefaniuk et al. 2016), the resistance of *Enterobacteriaceae* bacilli, including *E. coli* isolated from community-acquired UTI cases, affected around 40% of strains, while according to Jurałowicz et al., in cases of outpatient recurrent UTI, 40% of *E. coli* isolates and 55% of *K. pneumoniae* isolates were ciprofloxacin-resistant (Jurałowicz et al. 2020). In another study by Ny et al. (data from 2015 to 2017 from Russia) ¼ of *E. coli* isolates from patients with UTI were ciprofloxacin-resistant (Ny et al. 2019). According to Mlynarczyk-Bonikowska et al. in Poland (2010–2012), 61% of *N. gonorrhoeae* isolates were resistant to ciprofloxacin. Nowadays, the epidemiological situation of FQ-R *N. gonorrhoeae* in Poland generally has not changed (Mlynarczyk-Bonikowska et al. 2014).

In cases of low consumption, expressed as less than or equal to 0.11 DDD per 1000 inhabitants per day, resistance may, as a result, be reduced below 18% as shown in Fig. 1. However, from the present analysis, it is difficult to observe a level of consumption that could be associated with lower resistance. The data for the Netherlands indicates that a reduction in

consumption, which had been declining until 2021, did not result in significant decrease in the resistance rate.

Only in hospital conditions, with a wider availability of microbiological diagnostics, the utilization of targeted antibiotic therapy is increasing. However, even in a closed healthcare setting, it is not satisfactory. According to many authors, e.g., the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases guidelines, only a microbial resistance level of < 10% is considered permissible for the empirical use of a given antibiotic in the treatment of infections mainly associated with a specific microorganism (Shah et al. 2017; Gupta et al. 2011). As shown by the above data, in the surveyed countries, all analyzed microorganisms exceeded the resistance threshold for the empirical use of fluoroquinolones (WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control 2022; European Centre for Disease Prevention and Control 2022b, 2023; European Centre for Disease Prevention and Control 2022c; European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E 2022).

According to a study conducted by Rostkowska et al. in Poland between October 2019 and March 2020, among 504 doctors aged 25–59 years, when evaluating the application of knowledge about antibiotic resistance of pathogens to prescribed antibiotics, it was shown that in 90% of infection treatment cases, doctors most often relied on clinical practice guidelines and their own experience. Seventy-eight percent of the 504 doctors prescribed antimicrobials at least once a week (Rostkowska et al. 2022). The two main sources of recommendations in antimicrobial therapy in Poland are the National Antibiotic Protection Program (Narodowy Program Ochrony Antybiotyków) and Practical Medicine (Medycyna Praktyczna), both freely accessible in everyday doctor practice. In the recommendations or guidelines published by them, fluoroquinolones (FQ) are recommended as first-line antimicrobials in community and healthcare-associated pneumonia, infectious exacerbations of COPD, and urinary tract infections (UTI) (Waleria and Agnieszka 2020; Filip 2017; Jan and Drabczyk 2022).

Therefore, for the invasive infections associated with the Gram-negative rods mentioned in this study, fluoroquinolones should not be used empirically in Poland and in EU/EEA countries. This applies especially to *Klebsiella pneumoniae* (resistance respectively: > 60% and > 30% in recent years) and *Acinetobacter* spp. (resistance respectively: > 80% and > 35% in recent years), which are microorganisms causing both hospital and community-acquired infections, notably in intensive care units. Particularly in Poland, as indicated by the presented data (Stefaniuk et al. 2016; Jurałowicz et al. 2020; Ny et al. 2019; Mlynarczyk-Bonikowska et al. 2014), there is no place for FQ in empiric treatment, especially in UTI, STI, and PNU.

The above-presented data suggest that the increasing levels of resistance of Gram-negative rods, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycobacterium tuberculosis* complex, as well as the warnings and recommendations of EMA regarding the rational use of FQ, have been reflected in treatment guidelines for specific diseases and in clinical practice. An example is the WHO recommendation from 2016 and the CDC recommendation from 2021 regarding the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infections, where FQ use is not recommended, leaving cephalosporins as the only class of antibiotics of choice for treatment, even though FQ were previously—in 2007—indicated as first-line treatment (Walensky et al. 2021; World Health Organization 2016; St Cyr et al. 2020).

A slightly different situation is observed in the epidemiology and treatment of tuberculosis (TB), in which, according to WHO recommendations (Geneva: World Health Organization 2020) from 2020, FQs are recommended for use as additional drugs. This is due to the acquisition of resistance by strains of *Mycobacterium tuberculosis*. This concerns strains described as Hr-TB which are susceptible to rifampicin and resistant to isoniazid (most common among drug-resistant strains), RR-TB—rifampicin-resistant, MDR-TB—multi-drug resistant (resistant to at least rifampicin and isoniazid), XDR-TB—extensively drug-resistant (resistant to any FQ and ≥ 1 of the 3 s-line drugs administered intravenously, i.e., capreomycin, kanamycin, amikacin, as well as rifampicin and isoniazid). It is precisely in relation to cases of Hr-TB in treatment that a 6-month regimen with levofloxacin (Seung et al. 2015) is recommended, while for cases of RR/MDR-TB, levofloxacin or moxifloxacin are recommended in extended regimens (Geneva: World Health Organization 2020; Seung et al. 2015). The differences in reporting second-line drug-resistant TB cases between countries, influenced by local regulations, make it difficult to apply a unified methodology with selected Enterobacterales and *N. gonorrhoeae* mentioned in this study. To ensure a uniform assessment, the standardization of surveillance and drug susceptibility testing rules is necessary.

In addition to implementing the EMA and FDA recommendations regarding FQ treatment, a study was conducted

on behalf of the EMA to assess the effectiveness of the issued regulations based on an analysis of FQ consumption, prescribing patterns of FQs, and physician compliance with issued warnings regarding FQ adverse effects in the years 2016–2021 in 6 EU/EEA countries. According to the authors, the regulations had only a moderate impact on the use of FQs in clinical practice, and the observed decrease in FQ consumption began even before their issuance (Pacurariu et al. 2019).

Undoubtedly, antibiotic stewardship programs (ASPs) (CDC 2019) play a significant role in developing and adhering to the proper principles of antibiotic use, including FQ. In the USA, where the ASP idea originated, the effects of both ASPs and FDA warnings are visible in many care settings. The results constitute a lower FQ prescription rate and a re-evaluation of fluoroquinolones to be the last-line treatment in serious infections (Lin et al. 2020; Gouin et al. 2020). The importance of education for doctors in proper antibiotic use, including local training, also remains highly significant (Lin et al. 2020). Thanks to the implementation and practical application of ASP recommendations (Berrevoets et al. 2017; Mölsted et al. 2017; Patel et al. 2023; Binda et al. 2020) among EU/EEA countries, countries such as Austria, France, the Netherlands, Norway, and Sweden can boast declining trends in FQ consumption in both ambulatory and closed healthcare settings, which unfortunately does not apply to Poland.

Considering the causation between FQ usage and CDI prevalence, the authors indicate that this manuscript does not cover CDI incidence rates due to the limited availability of EU/EEA surveillance data (the latest available ECDC CDI Epidemiological Report only covers 2016 and 2017). In a study by Jachowicz et al. (Jachowicz et al. 2020) conducted from 2012 to 2018 in a hospital in southern Poland, a total of 198 CDI cases were identified, predominantly in the urology and general surgery departments. It was also found that fluoroquinolones were the most frequently used antibiotics in the urology department, and a positive correlation was confirmed between the use of fluoroquinolones and the incidence of CDI. An antibiotic stewardship intervention policy for reduced use of FQ in the hospital setting has been linked to a decrease in CDI prevalence (Lawes et al. 2017; Dingle et al. 2017). Also, the results presented by Ziolkowski et al. indicate a significant relationship between the consumption of antibiotics, including FQ, and the incidence of CDI in the ICU (Ziolkowski et al. 2018). However, it is important to note that decreased FQ consumption is not the only factor impacting CDI prevalence (Fortin et al. 2021).

One of the factors that increases the risk of high resistance of microorganisms is their improper use, for example, in surgical or procedural prophylaxis (Menz et al. 2021). Therefore, the European Commission has officially deleted the indication statement that FQ should be used as an agent of infection prevention in surgical procedures; concurrently, the European Association of Urology (EAU) was obliged to change their recommendations (Bonkat et al. 2019). Pilatz

et al. suggest that fosfomycin is a good alternative to fluoroquinolones in prostate biopsy. This was confirmed in a meta-analysis that included three RCTs and two retrospective cohorts (RR = 0.2, 95% CI = 0.58–5.23, $p = 0.00001$) (Pilatz et al. 2019). In Maciejczak A. et al.'s research (Maciejczak et al. 2019), conducted between 2003 and 2014 in a single hospital in southern Poland, ciprofloxacin was used in perioperative antibiotic prophylaxis in spine surgery for patients who were allergic to beta-lactams despite the ASHP antibiotic prophylaxis guidelines from 2013 which have been recommending either clindamycin or vancomycin in neurosurgery for patients with beta-lactam allergies (Bratzler et al. 2013).

The years 2020 and 2021 coincide with the period of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic, which causes COVID-19. Reporting of cases of pathogens resistant to various antibiotics coincided with global changes in healthcare due to the occurrence and persistence of the COVID-19 pandemic. The pandemic had an undisputed impact on the prevention and control of infections caused by antibiotic-resistant pathogens, but unfortunately also on their spread, especially the highly resistant *Acinetobacter* spp. (Kinross et al. 2022). Despite the clinical picture of viral pneumonia, often coinciding with ARDS, during COVID-19, in many EU/EEA countries, there was no increase in the consumption of fluoroquinolones (European Centre for Disease Prevention and Control 2022a). The increasing resistance of Polish isolates may be related to the increased consumption of fluoroquinolones in Poland in 2021 due to them being frequently prescribed as an empirical broad-spectrum treatment for pneumonia in patients infected with SARS-CoV-2, but evidence is hard to come by.

In modern medicine, the loss of a group of antibiotics with such a broad spectrum of antimicrobial activity and unique pharmacological properties as fluoroquinolones due to the increasing microbial resistance is inconceivable. According to numerous authors, fluoroquinolones should be withdrawn from the empirical treatment of infectious diseases caused by microorganisms that have little or no susceptibility to fluoroquinolones. Instead, they should be restricted for targeted treatment of infections caused by microorganisms that have been shown to be susceptible to fluoroquinolones in the antibiotic susceptibility test since they constitute an invaluable life-saving group of antibiotics.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02622-2>.

Author contributions Piotr Serwacki and Jadwiga Wójkowska-Mach conceived the concept of the study and are corresponding authors. Piotr Serwacki, Mateusz Gajda and Jadwiga Wójkowska-Mach contributed to the design of the research. Mateusz Gajda contributed to the visualization of results. Piotr Serwacki, Mateusz Gajda, Wioletta Świątek-Kwapniewska, Marta Wałaszek, and Karolina Nowak were involved in data collection and analyzed the data. Jadwiga Wójkowska-Mach coordinated funding for the project. All authors edited and approved the final version of the manuscript. The authors declare that all data were generated in-house and that no paper mill was used.

Data availability The data that support the findings of this study are available from references.

Declarations

Ethical approval Not applicable.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Berrevoets MAH, ten Oever J, Sprong T, van Hest RM, Groothuis I, van Heijl I, Schouten JA, Hulscher ME, Kullberg BJ (2017) Monitoring, documenting and reporting the quality of antibiotic use in the Netherlands: a pilot study to establish a national antimicrobial stewardship registry. *BMC Infect Dis*. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2673-5>
- Binda F, Tebano G, Kallen MC, ten Oever J, Hulscher ME, Schouten JA, Pulcini C (2020) Nationwide survey of hospital antibiotic stewardship programs in France. *Med Mal Infect* 50:414–422
- Bonkat G, Pilatz A, Wagenlehner F (2019) Time to adapt our practice? The European Commission has restricted the use of fluoroquinolones since March 2019. *Eur Urol* 76:273–275
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Berríos-Torres S, Bongiorno-Karcher R (2013) Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 70:195–283
- CDC (2019) Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. US Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, GA
- Centers for Disease Control and Prevention (2022) Emerging infections program, healthcare-associated infections-community interface surveillance report, *Clostridioides difficile* infection (CDI), 2020. <https://www.cdc.gov/hai/eip/pdf/cdiff/2020-CDI-Report-H.pdf>
- Dingle KE, Didelot X, Quan TP et al (2017) Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 17:411–421
- European Centre for Disease Prevention and Control (2022a) Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm:
- European Centre for Disease Prevention and Control (2022b) Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf
- European Centre for Disease Prevention and Control (2022c) Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the Europe Union/ European Economic Area. Summary of results 2020. Stockholm: ECDC. <https://doi.org/10.2900/998412>

- European Centre for Disease Prevention and Control (2023) Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=21>. Accessed 28 Feb 2023
- European Centre for Disease Prevention and Control WRO for E (2022) Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe and Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control
- European Medicines Agency (2019) Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
- Filip M (2017) Postępowanie u dorosłych chorych na szpitalne zapalenie płuc. Omówienie wytycznych Infectious Diseases Society of America i American Thoracic Society 2016. *Medycyna Praktyczna* 3:35–50
- Fortin E, Thirion DJG, Ouakki M et al (2021) Role of high-risk antibiotic use in incidence of health-care-associated *Clostridioides difficile* infection in Quebec, Canada: a population-level ecological study. *Lancet Microbe* 2:e182–e190
- Geneva: World Health Organization (2019) Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision
- Geneva: World Health Organization (2020) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- Gouin KA, King LM, Bartoces M, Roberts SKRM, Tsay S, Hicks L (2020) 20. Fluoroquinolone and Overall Outpatient Antibiotic Prescribing Trends in Adults, 2011 to 2018. *Open Forum Infect Dis* 7:S10–S11
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 52:103–120
- Hooper DC, Jacoby GA (2016) Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Jachowicz E, Wałaszek M, Sulimka G, Maciejczak A, Zienczuk W, Kołodziej D, Karas J, Pobiega M, Ójkowska-Mach JW (2020) Long-term antibiotic prophylaxis in urology and high incidence of *Clostridioides difficile* infections in surgical adult patients. *Microorganisms*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060810>
- Jan D, Drabczyk R (2022) Niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. In: *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8.3>. Accessed 13 Jun 2023
- Jurałowicz E, Bartoszek-Tyczkowska A, Tyczkowska-Sieroń E, Kurnatowska I (2020) Etiology and bacterial susceptibility to antibiotics in patients with recurrent lower urinary tract infections. *Pol Arch Intern Med* 130:373–381
- Karampela I, Dalamaga M (2020) Could respiratory fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19? *Arch Med Res* 51:741–742
- Kaysin A, Viera AJ (2016) Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 94:698–706
- Kinross P, Gagliotti C, Merk H et al (2022) Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Eurosurveillance*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>
- Lawes T, Lopez-Lozano J-M, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM (2017) Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 17:194–206
- Lin K, Zahlanie Y, Ortwine JK, Mang NS, Wei W, Brown LS, Prokesh BC (2020) Decreased outpatient fluoroquinolone prescribing using a multimodal antimicrobial stewardship initiative. *Open Forum Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa182>
- Maciejczak A, Wolan-Nieroda A, Wałaszek M, Kołpa M, Wolak Z (2019) Antibiotic prophylaxis in spine surgery: a comparison of single-dose and 72-hour protocols. *J Hosp Infect* 103:303–310
- Markiewicz Z (2021) 1.1.1. Antybiotyki hamujące biosyntezę DNA. In: Markiewicz Z, Korsak D, Popowska M. *Antybiotyki w dobie narastającej lekooporności*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, pp 45–48
- Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJM, Ramani Moonesinghe S, Phillips CJ (2021) Surgical antibiotic prophylaxis in an era of antibiotic resistance: common resistant bacteria and wider considerations for practice. *Infect Drug Resist* 14:5235–5252
- Młynarczyk-Bonikowska B, Serwin AB, Golparian D, Walter de Walthoff S, Majewski S, Koper M, Malejczyk M, Domeika M, Unemo M (2014) Antimicrobial susceptibility/resistance and genetic characteristics of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Poland, 2010–2012. *BMC Infect Dis*. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-65>
- Mölstad S, Löfmark S, Carlin K et al (2017) Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ* 95:764–773
- Naeem A, Badshah SL, Muska M, Ahmad N, Khan K (2016) The current case of quinolones: synthetic approaches and antibacterial activity. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules21040268>
- Ny S, Edquist P, Dumpis U et al (2019) Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. *J Glob Antimicrob Resist* 17:25–34
- Pacurariu A, Flach C, Markov E, Lysen T, Ly N, Layton D (2019) Study of impact of EU label changes for fluoroquinolone containing medicinal products for systemic and inhalation use - post-referral prescribing trends. <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/48007>
- Patel J, Harant A, Fernandes G, Mwamelo AJ, Hein W, Dekker D, Sridhar D (2023) Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries. *Lancet Infect Dis*. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00796-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00796-4)
- Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, Bruyère F, Geerlings S, Bonkat G, Pradere B (2019) Update on strategies to reduce infectious complications after prostate biopsy. *Eur Urol Focus* 5:20–28
- Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR et al (2015) Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372:1312–1323
- Rostkowska OM, Racziewicz D, Knap-Wielgus W, Zgliczyński WS (2022) Polish medical doctors' opinions on available resources and information campaigns concerning antibiotics and antibiotic resistance, a cross-sectional study. *Antibiotics*. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070882>
- Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML (2015) Multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017863>
- Shah A, Justo JA, Bookstaver PB, Kohn J, Albrecht H, Al-Hasan MN (2017) Application of fluoroquinolone resistance score in management of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. <https://doi.org/10.1128/AAC.02313-16>
- Sharma PC, Jain A, Jain S (2009) Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm Drug Res* 66:587–604
- St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, Torrone E, Weinstock H, Kersh EN, Thorpe P (2020) Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:1911–1916

- Stefaniuk E, Suchocka U, Bosacka K, Hryniewicz W (2016) Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35:1363–1369
- U.S. Food and Drug Administration (2016) FDA approves safety labeling changes for fluoroquinolones. <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/fda-approves-safety-labeling-changes-fluoroquinolones>. Accessed 27 Apr 2023
- U.S. Food and Drug Administration (2018a) FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed 27 Apr 2023
- U.S. Food and Drug Administration (2018b) FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>. Accessed 27 Apr 2023
- U.S. Food and Drug Administration (2018c) FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed 27 Apr 2023
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA (2021) Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 70:1–187
- Waleria H, Agnieszka Z (2020) Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu - 2020: materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii polskich szpitali. Narodowy Instytut Leków
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen
- World Health Organization (2016) WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549691>
- World Health Organization (2023) Defined Daily Dose (DDD). <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>. Accessed 28 Feb 2023
- Ziółkowski G, Pawłowska I, Krawczyk L, Wojkowska-Mach J (2018) Antibiotic consumption versus the prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Clostridium difficile* infections at an ICU from 2014–2015. *J Infect Public Health* 11:626–630

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Kraków, dnia 01.03.2024

Lek. Piotr Serwacki

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Zespół ds. Zakażeń Szpitalnych

Zespół ds. Antybiotykoterapii

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój samodzielny i możliwy do wyodrębnienia wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.03.2024

Dr n. med. Mateusz Gajda
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

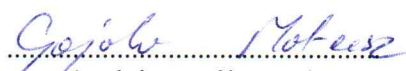
Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zaprojektowaniu badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- wizualizacji wyników,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.03.2024

Mgr Wioletta Świątek-Kwapniewska
Laboratorium Mikrobiologii
Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

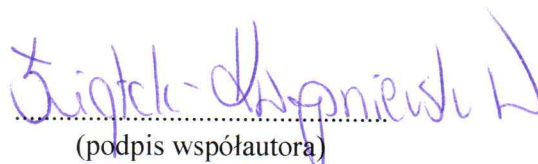
Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.03.2024

Dr hab. Marta Wałaszek, prof. Akademii Tarnowskiej
Akademia Tarnowska w Tarnowie
Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.03.2024

Lek. Karolina Nowak

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.03.2024

Prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

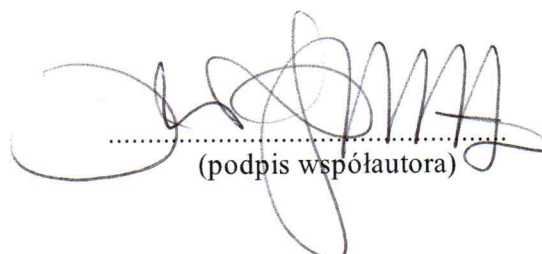
Jako współautor pracy: Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Wałaszek M, Nowak K, Wójkowska-Mach J. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Feb;397(2):795-805. doi: 10.1007/s00210-023-02622-2. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37493678; PMCID: PMC10791944 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników,
- przygotowaniu manuskryptu pracy,
- koordynowaniu finansowania badania.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- selekcji danych dotyczących konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów zaszeregowanych do badania,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.



(podpis współautora)

Załącznik nr 3: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017 wraz z oświadczeniami współautorów.



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Major article

Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention—An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023

P. Serwacki MD ^{a,1}, D.A. Hareza MD ^{b,2}, M. Gajda MD, PhD ^{c,*,3},
 W. Świątek-Kwapniewska MSc ^{a,4}, M. Adamowska MSc ^{a,5}, K. Serwacka MD ^{a,6},
 G. Zawada MD ^{a,7}, M. Wałaszek Assoc. Prof. ^{a,d,8}, J. Wójkowska-Mach Prof. ^{c,9}

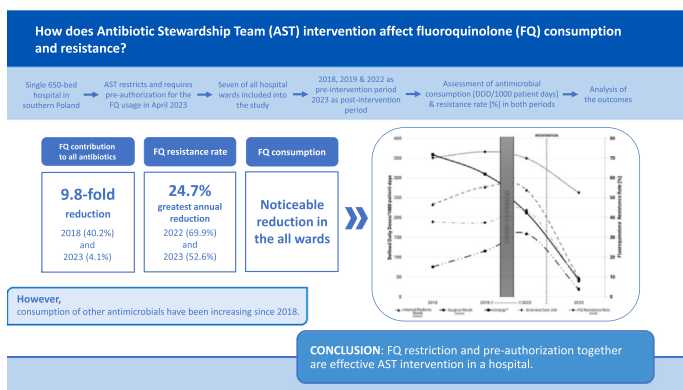
^a St. Luke's Provincial Hospital, Tarnów, Poland

^b Division of Infectious Diseases, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL 60611, USA

^c Department of Infection Control and Mycology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

^d Department of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Applied Sciences in Tarnów, Tarnów, Poland

GRAPHICAL ABSTRACT



* Address correspondence to M. Gajda, MD, PhD, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Czysa 18 St, 31-121 Kraków, Poland.
 E-mail address: mateusz14.gajda@uj.edu.pl (M. Gajda).

Funding/support: The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this paper.

Conflicts of interest: None to report.

Ethics approval and consent to participate: This work was approved by the BLINDED (approval no. 118.6120.42.2023 from 15 June, 2023).

Availability of data and materials: The datasets analyzed during the current study are available from Piotr Serwacki (e-mail: pservacki@lukasz.med.pl) upon reasonable request.

¹ ORCID 0000-0001-9946-7855

² ORCID 0000-0002-5425-7958

³ ORCID 0000-0003-4383-7380

⁴ ORCID 0000-0002-6592-4680

⁵ ORCID 0009-0006-3931-3399

⁶ ORCID 0000-0003-3899-076X

⁷ ORCID 0009-0002-9626-3057

⁸ ORCID 0000-0001-6712-0726

⁹ ORCID 0000-0003-0756-1639

<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2025.01.017>

0196-6553/© 2025 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Key Words:

Antibiotic consumption
Antibiotic resistance
Antibiotic stewardship
Fluoroquinolones
Poland

Background: Fluoroquinolones (FQs) are widely used in empiric treatment with progressively rising resistance. Using in-hospital surveillance and following the recommendations of the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency, our Antibiotic Stewardship Team (AST) decided to pursue a restrictive policy for FQ utilization. The aim of this study was to evaluate AST intervention restricting FQ use with preauthorization to determine its effectiveness in decreasing consumption and resistance.

Methods: This study was conducted in a 650-bed hospital in Poland during 2018 to 2019 and 2022 (pre-intervention) and 2023 (postintervention). Antibiotic consumption (ABC) and antibiotic resistance were compared for both periods. ABC was expressed as a defined daily doses (DDD) per 1,000 pds, and antibiotic resistance was expressed as a resistance rate parameter to FQ in select gram-negative bacilli.

Results: The ABC of all antibiotics varied significantly from 2,987.7 DDD/1,000 pds to 3,741.1 DDD/1,000 pds (2018 vs. 2023). The urology ward showed decreasing FQ consumption from 358.9 DDD/1,000 pds to 43.4 DDD/1,000 pds (from 2018 to 2023, $P < .001$). A 25% reduction in the resistance rate to FQ was observed, with the greatest difference between 2022 (69.9%) and 2023 (52.6%).

Conclusions: This study demonstrates the effectiveness of FQ restriction and preauthorization in a hospital.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

BACKGROUND

Proper antibiotic management relies on patient and micro-organism characteristics. Various antibiotic and infection characteristics affect clinical outcomes, such as the source of infection,¹ antibiotic properties, the patient's clinical condition and comorbidities, and the ability to identify the organism and its resistance profile to target treatment.²

Distinguishing between infectious and noninfectious causes of patients' symptoms and recognizing diseases that mimic infections is an art but also an important first step in determining appropriate antibiotic management.³ Treating noninfectious diseases or non-bacterial syndromes (eg, asymptomatic bacteriuria or viral infections) with antibiotics leads to inappropriate antibiotic therapy and contributes to clinical failure and adverse effects, but also the rise of antibiotic resistance.

One of the most important elements of ensuring patient safety in the context of antibiotic use is the presence of an Antibiotic Stewardship Team (AST) in the hospital. The support of an AST—usually consisting of a physician, a microbiologist, and a pharmacist—is invaluable, especially in situations of uncertainty.⁴ Appropriate empiric antibiotic therapy is important, particularly in critically ill patients, those with transient immunosuppression (eg, septic shock and febrile neutropenic patients), bacterial meningitis, or a rapidly deteriorating clinical status.⁵ One of the goals of ASTs is to develop an antibiotic local hospital guide utilizing national guidelines to suggest empiric treatments based on local hospital microbiological data⁶ and to integrate national management policies into local interventions. The widespread and inappropriate use of antibiotics is the most important cause of antibiotic resistance.^{4,7} Interventions that can improve antibiotic treatment include prospective audits, feedback, education, restriction based on establishing specific indications for certain antibiotics, and preauthorization.⁸ The last 2 lend themselves to timely implementation by ASTs in hospitals.

Among the many classes of antibiotics, fluoroquinolones (FQs) are widely used in empiric treatment due to their broad-spectrum coverage and excellent tissue penetration.⁹ Thanks to the availability of both parenteral and oral routes, therapy interruption is typically not an issue. Levofloxacin represents one of the newer FQ generations. Along with moxifloxacin and gatifloxacin, they are called “respiratory FQ” because of their favorable lung tissue penetration and coverage of typical respiratory pathogens.¹⁰ FQs are also widely used in community-acquired infections and health care-associated infections (HAIs) such as urinary tract infections or pneumonia. In males, they are a treatment of choice in chronic bacterial

prostatitis.¹¹ Unfortunately, resistance to FQ is progressively rising.¹² According to the latest data, there are only a few organisms with excellent susceptibility to FQs, such as *Streptococcus pneumoniae*.¹³ Yet, according to a US Food and Drug Administration (FDA) opinion piece, FQ benefits probably outweigh their risks when used in severe community-acquired pneumonia.¹⁴ The use of antibiotics is connected with “collateral damage”—a phenomenon that leads to the selection of antibiotic-resistant organisms and the development of colonization or infection with multidrug-resistant organisms. In the case of FQs, their use increases the risk of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and increases FQ resistance in gram-negative bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁵

Despite these beneficial properties, due to high-level resistance in common gram-negative bacilli (eg, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*)¹³ and variable resistance among *Staphylococcus aureus* isolates, utilization of FQs is limited. Additionally, the FDA and the European Medicines Agency (EMA) warn of potentially severe and long-lasting adverse effects of FQs, which further limit their usage.^{14,16}

Surveillance of HAIs and their antibiotic susceptibility has been carried out for many years in our hospital.^{17,18} Using the results of these surveillance data that included very high levels of microbial resistance to FQ and due to the opinions of the FDA and EMA, we decided to pursue a restrictive policy regarding the use of FQ. The aim of this study was to evaluate the impact of an AST intervention restricting providers' ability to use FQs based on indication and requiring FQ preauthorization to determine its effectiveness on decreasing FQ consumption and resistance.

MATERIALS AND METHODS*Study setting*

In the studied 650-bed hospital in southern Poland, an AST was first established in August 2022. The members were 2 microbiologists, 1 pharmacist, and 2 physicians (an infectious disease physician and an intensivist) who graduated from 2 postgraduate studies in the fields of infection control and antibiotic stewardship. All AST members were volunteers without full-time employment in the AST and their work took place during regular working hours in their primary wards, laboratory, and hospital pharmacy.

A retrospective, observational study evaluating an AST intervention was conducted from 2018 to 2023. The years 2018 to 2019 and 2022 were considered to be the preintervention period (pre IP), and

2023 was the postintervention period (post IP). Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), our hospital was partially redesignated (from March 2020 to February 2022) only for COVID-19 patients, similar to many hospitals in Poland. Thus, the years 2020 to 2021 were excluded from the analysis due to concerns that antibiotic consumption (ABC) measurements were directly affected by changes in Polish antibiotic use from the pandemic.^{19,20}

Study design

Before the creation of the AST, there was no local antibiotic policy or local guidelines for the treatment of infections; physicians were likely abiding by their own experience and diverse sources of literature.

The intervention's purpose was to limit the use of FQs based on AST-administered preauthorization and restriction in all hospital departments. General antibiotic restriction principles involved excluding all ciprofloxacin use and allowing levofloxacin use only after confirmation of sensitivity and lack of other safer therapeutic options. The hospital pharmacy department was informed that an FQ can be given for treatment only with the written consent of the AST in paper form. Thus, each physician had to obtain written consent from an AST member to treat with an FQ. Each application had to contain the antibiotic sensitivity results and justification for the use of an FQ. If an AST member questioned the need to use an FQ, they would not give consent for FQ use and suggested withdrawing treatment or using a different antibiotic.

Data from only a few hospital departments were analyzed in detail. The wards were chosen based on 2 inclusion criteria:

1. Higher FQ consumption compared with other hospital wards, that is, FQ consumption > 50 defined daily doses (DDD)/1,000 patient-days (pds)—data were obtained from the hospital pharmacy department;
2. Regular microbiological sampling with FQ susceptibility testing over the entire study period, that is, > 100 microbiological sampling taken from blood, urine, or lower respiratory tract over the entire analyzed period—data were obtained from the clinical microbiology lab.

Other wards represented very low levels of FQ consumption or—as in the case of orthopedic surgery—FQ consumption level was high, but the microbiologic sample count was suboptimal. Ultimately, 7 hospital wards were selected and included in this study: the intensive care unit (ICU), 2 internal medicine wards, 2 surgery wards (general and oncologic), a urology ward, and a neurosurgery ward. The wards were combined into 4 groups based on similar patient profiles: neurosurgery with the 2 surgery units and the 2 internal medicine units. Urology and the ICU were analyzed separately.

Antibiotic consumption

According to the World Health Organization (WHO) methodology, levels of consumption of FQ (J01MA group) and other antibiotics (belonging to groups: J01A, J01C, J01D, J01E, J01F, J01G, J01R, and J01X) were expressed as a DDD per 1,000 pds (DDD/1,000 pds). DDD values were based on the latest values from the WHO.²¹ Among the FQs, only ciprofloxacin and levofloxacin (both oral and intravenous) were included in the analysis due to high utilization rates and are presented below collectively as “FQ.” Other FQs (ie, moxifloxacin, ofloxacin, and gatifloxacin) were not used in the selected wards due to a lack of registration in our hospital's formulary. Norfloxacin was used in the selected wards in limited amounts, so it was not included. Antibiotics used for treatment as well as prophylaxis (including surgical prophylaxis) were analyzed.

Bacterial isolates and drug sensitivity

Only select microorganisms among gram-negative bacilli were included (*E coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., and *Pseudomonas* spp.), like our previous analysis.²² Only the results of blood, urine, and lower respiratory tract cultures from HAIs were included in the study. Organisms were identified using the biochemical method VITEK 2 (bioMérieux, France) or mass spectrophotometry with the VITEK MS (bioMérieux, France). Bacterial HAIs were defined as a case of infection diagnosed more than 48 hours (ie, day 3 onward) after admission to the hospital.²³ Only the first isolate from each patient was selected for microbiological analysis, excluding subsequent cultures from the same patient and HAI case. Antibiotic susceptibility tests were prepared using the broth microdilution method with VITEK 2 (bioMérieux, France) and interpreted in accordance with the EUCAST recommendations for the relevant calendar year.²⁴

The combined antibiotic resistance of the selected 4 gram-negative bacilli was presented as the “resistance rate.” The resistance rate (RR) parameter has also been introduced in our previous work²² and is used to account for the inability to attribute a specific pathogen to a particular infection, especially in HAIs, and to provide a more comprehensive understanding of the overall resistance patterns.

$$\text{Resistance rate} = \frac{\text{Resistance for pathogen1} + \dots + \text{resistance for pathogen N}}{N}$$

Studied endpoints

The pre- and postintervention analysis included the following outcomes:

1. Antibiotic consumption using DDD/1,000 pds
2. FQ consumption using DDD/1,000 pds
3. The contribution of FQ consumption among all antibiotics, as a percentage of FQ
4. The FQ RR in select gram-negative bacilli compared with the combined data from EU/EEA (European Union/European Economic Area) countries and Poland²⁵
5. Blood culture set utilization as a measure of the use of microbiological diagnostics

Statistical analysis

In the statistical analysis, relative and absolute frequencies were used for nominal variables (described as *n*) and median values due to non-normal distribution of all data. For independent samples with nominal variables, the Chi2 test was used. The Yates correction was used for 2 × 2 tables of nominal variables and the Fisher's exact test was used for 2 × (*n*) tables when expected values were below 5. For continuous variables with a non-normal distribution of data, the Mann-Whitney's U test was used, and Spearman's correlation analysis was performed (described as *R* and *p* value).

The analysis was carried out in the International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences, version 29 (IBM Corporation). In all analyses, the significance level was *P* < .05.

Ethical approval and consent to participate

This work was approved by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University (approval no. 118.6120.42.2023 from 15 June, 2023). All data analyzed during this study were anonymized prior to analysis.

RESULTS

Patient demographics and ABC

Total hospital admissions to the studied units were 11,388 in 2018 and 9,331 in 2023 and changed significantly over the studied period. The highest number of admissions was noted in the surgical wards (N=5,651) and the lowest in the ICU (N=365) in 2018. In the surgical and internal medicine wards, admissions progressively decreased during the analyzed period contrary to the ICU and urology where they remained stable. The average length of stay was similar in all analyzed wards, except for the peak values in the ICU and internal medicine wards in 2022 (7.1 and 7.6 days, respectively). The statistically significantly shortest hospital stays were noted in urology (3.1–3.5 days). In the analyzed period, general consumption of all antibiotics varied significantly from 2,987.7 DDD/1,000 pds in 2018 to 3,741.1 DDD/1,000 pds in 2023 (Table 1), but there was no significant change in FQ consumption in the surgical, internal medicine, and ICU wards.

The urology ward showed a statistically significant decreasing FQ consumption from 358.9 DDD/1,000 pds in 2018 to 43.4 DDD/1,000 pds in 2023 ($R = -0.952$, $P < .001$, Table 2).

Despite similarly decreasing trend lines from 2018 to 2022 (Fig. 1), we observed a decrease in the contribution of FQ to all ABC—from 40.2% in 2018 to 4.1% in 2023. In 2023 (the intervention year), there was a 5.8-fold reduction in FQ consumption.

Microbiologic diagnosis of HAIs and RR

The number of blood culture sets in the pre IP went from 147/1,000 admissions in 2019 to 194/1,000 admissions in 2022, while in the post IP, it was 278/1,000 admissions. In the overall analyzed period, a 28.1% FQ RR reduction was observed, with the greatest difference between 2022 (69.9%) and 2023 (52.6%). A parallel change was observed in FQ consumption, while other antibiotics consumption increased by 21.6% between 2022 and 2023. Overall, both in the EU/EEA countries and in Poland, resistance levels of select gram-negative bacilli isolated from blood remained stable in the analyzed period, except for descending resistance levels of *P. aeruginosa* in Poland (39.1% in 2018 vs 24.4% in 2022). In our hospital, only *E. coli* isolated from blood had a smaller resistance level in 2023 (15.4%) than in 2019 (57.5%); in 2023, there was double the amount of isolates compared with 2019, 72 vs 30, respectively (Supplementary Table 1).

DISCUSSION

The study shows that even a small AST intervention can have significant effects on in-hospital antibiotic management. Positive effects of the implemented AST intervention are visible, both in FQ consumption and the RR in all analyzed wards. FQ consumption as

Table 2

Patient demographics with the FQ consumption and resistance rate in the studied wards during the analyzed period (2018–2019 and 2022–2023), excluding 2020–2021 due to the COVID-19 pandemic

Ward/ward group ^a	Admissions (n) ^b				P value
	2018	2019	2022	2023	
ICU	365	419	398	404	<.001
Urology	1,801	1,626	1,627	1,918	<.001
Surgery	5,651	5,255	4,650	4,532	<.001
Internal medicine	3,571	3,194	2,235	2,477	<.001
Patient-days (pds) ^c					
ICU	2,328	2,201	2,834	2,358	<.001
Urology	6,015	5,022	5,737	6,456	<.001
Surgery	28,255	27,496	26,692	23,523	<.001
Internal medicine	22,568	22,506	16,960	16,713	<.001
Average length of stay (days)					
ICU	6.4	5.3	7.1	5.8	n/a
Urology	3.3	3.1	3.5	3.4	n/a
Surgery	5.0	5.2	5.7	5.2	n/a
Internal medicine	6.3	7.0	7.6	6.7	n/a
FQ consumption (DDD/1,000 pds) ^b					
ICU	189.0	187.2	218.4	39.0	<.001
Urology	358.9	309.5	211.8	43.4	<.001
Surgery	297.6	389.4	317.6	37.6	<.001
Internal medicine	466.7	554.3	539.2	94.6	<.001
FQ resistance rate (%)					
ICU	64.93	44.99	81.67	60.50	.058
Urology	96.67	0	100	47.95	.007
Surgery	62.12	86.36	91.07	44.58	.002
Internal medicine	71.84	95.84	30.33	47.94	.005

AST, antibiotic susceptibility testing; DDD, defined daily dose; FQ, fluoroquinolones; ICU, intensive care unit; n/a, not applicable; pds, patient-days.

^aInternal medicine included 2 medicine wards and surgery included a neurosurgery, oncologic surgery, and general surgery ward.

^bAnalysis with reference to the median value from the other wards.

the percent of the total antibiotics in-hospital usage had been reduced approximately 5–7-fold in the post IP compared with the pre IP (from 29.1% to 4.1%, respectively). Taking into consideration the FDA and EMA warnings from previous years^{14,16} regarding the balance of FQ benefits and risks, the detected FQ consumption reduction is a desired outcome. An additional positive change was the improvement in the use of microbiological diagnostics expressed by an increased number of microbiological tests performed, blood cultures went from 147/1,000 admissions in 2019 to 278/1,000 admissions in 2023.

Unfortunately, a very high overall consumption of antibiotics during the analyzed period turned out to be a significant problem in the studied hospital compared with other hospitals.²⁶ Limiting the use of one antibiotic can lead to increased use of another, likely due to the need to treat infections, regardless of the type of antibiotic available. A limitation of the WHO methodology of DDD calculations for antibiotics is that it is based on the daily use in infections of moderate severity.^{21,27} Currently, maximum doses are recommended, especially in severe or invasive infections. As an example, the maximum dose of intravenous cefotaxime can be 1.5 DDD instead of 1 DDD (6 g instead of 4 g). This can overestimate the overall consumption of antibiotics. Since there may also be other factors responsible for increased ABC, it is necessary to perform a broader analysis of the causes of ABC growth caused by AST interventions.

In our hospital, the FQ RR detected in select gram-negative bacilli decreased to the lowest rate ever recorded (52.6%) during the post IP (compared with 73.2% in the pre IP). Previous studies have shown that a decrease in FQ consumption led to a slow decrease in FQ resistance in certain gram-negative bacilli over the years.^{28,29} Surprisingly, just 1 year after implementing our intervention, a similar phenomenon was also observed in our hospital. Yet, it is too early to

Table 1

General antibiotic consumption changes in the analyzed units compared with FQ resistance rate in the analyzed period (2018–2019 and 2022–2023), excluding 2020–2021 due to the COVID-19 pandemic

Years	2018	2019	2022	2023
Antibiotic consumption (DDD/1,000 pds)				
FQ	856.4	889.0	858.6	148.5
Others	2,131.3	2,340.4	2,955.0	3,592.6
Total	2,987.7	3,229.4	3,913.6	3,741.1
Ratio of consumption of FQ to others (%)	40.2	38.0	29.1	4.1
FQ resistance rate (%)	70.2	73.2	69.9	52.6

DDD, defined daily dose; FQ, fluoroquinolone; n/a, not applicable; pds, patient-days.

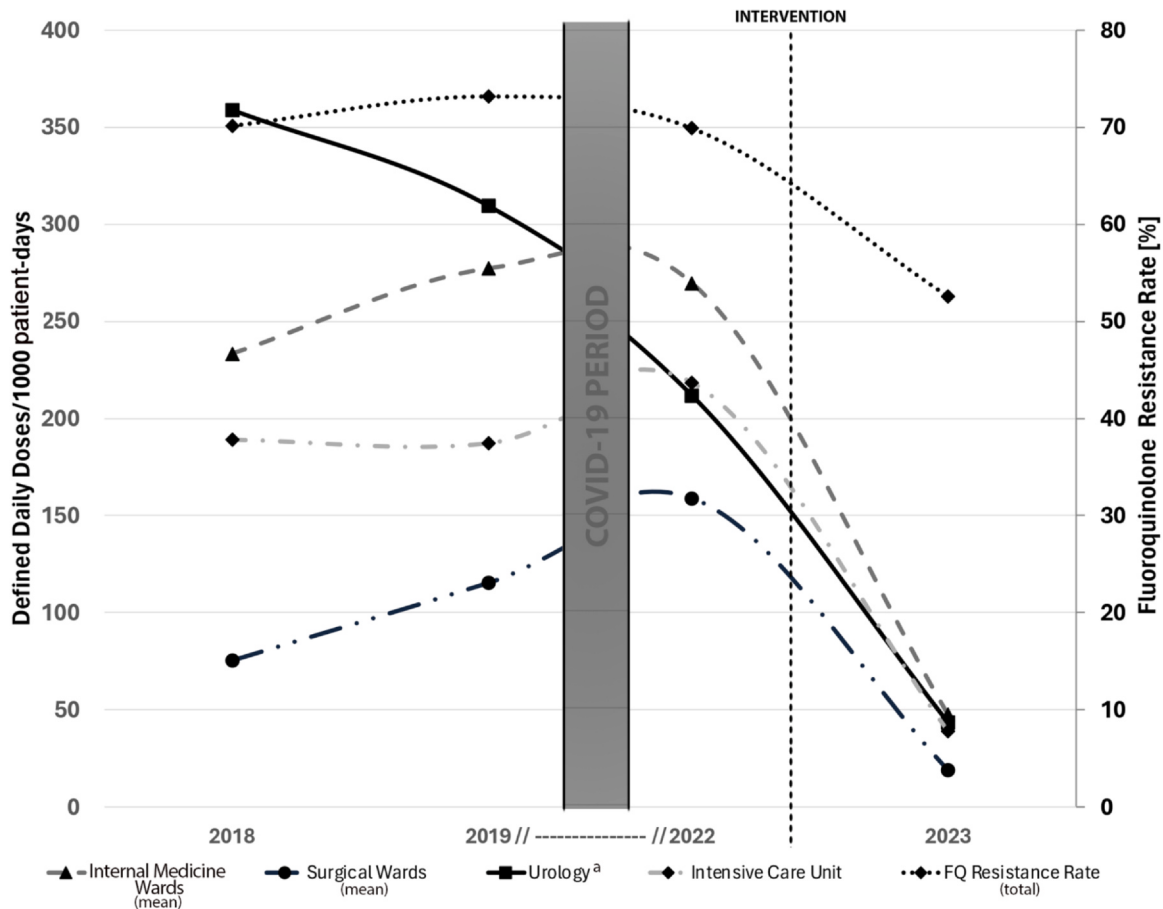


Fig. 1. Changes in fluoroquinolone (FQ) consumption and resistance rate in the analyzed period (2018–2019 and 2022–2023) highlighting the pre IP and post IP. ^aStatistically significant trendline. *pre IP*, preintervention period; *post IP*, postintervention period.

conclude that this effect will last for further years. Also, the fall in the RR cannot be attributed solely to a reduction in hospital FQ consumption. The cause of FQ resistance is not univariate; exposure of microorganisms to FQs in the environment (particularly the hospital environment) is only one of many factors responsible for the development or expression of FQ resistance.³⁰ The interpenetration of the hospital and nonhospital environments may be of great importance for the described resistance phenomenon, but in southern Poland, actual data on outpatient FQ consumption and FQ resistance are unavailable due to a lack of surveillance. A single Polish study showed that between 2013 and 2017, outpatient FQ consumption increased from 1.16 to 1.47 DDD/1,000 inhabitants.³¹ Implementing an outpatient and inpatient consumption and resistance surveillance system can provide useful information about empiric treatment in both settings.

Policies regarding FQ use in most EU/EEA countries have changed toward restriction of FQ use and it is reflected in decreasing FQ consumption in most EU/EEA countries.³² Yet, FQ resistance levels have remained stable in the last few years reflecting the delayed effect restriction has on resistance levels and supporting the need for longer observational periods to detect changes from interventions. The European Association of Urology recently introduced more restrictive regulations for FQ usage in 2023. Their recommendation was that FQ can be used in urinary tract infections only when local FQ resistance is below 10%, when a patient had not been treated with a FQ during the last 6 months, and when other groups of antibiotics are unavailable. Limitations on FQ use were placed on almost all forms of urologic infections, except for chronic bacterial prostatitis

due to FQ's excellent prostate gland tissue penetration.¹¹ In cases of community-acquired pneumonia (CAP)/severe CAP, macrolides have been compared with FQ in terms of effectiveness.³³ There is no high-quality evidence (such as a randomized control trial) that indicates superiority of macrolides over FQs in CAP, although from observational studies there is an association between macrolide use and mortality reduction, as well as a decreased need for noninvasive and mechanical ventilation.³³ Lastly, Polish recommendations from 2020 still regard FQs in both, urinary tract infections and CAP as first-line agents, equally to beta-lactams and macrolides,³⁴ while the British National Institute for Health and Care Excellence Guidelines for CAP and HAP suggested in 2019 that levofloxacin can be considered as a last-line treatment depending on specific patient safety considerations.³⁵

Available literature indicates that an antibiotic preauthorization/restriction stewardship method is one small, albeit effective step in reducing ABC and can feasibly be introduced into a range of hospital settings.³⁶ However, such intervention without a local in-hospital antibiotic guide incorporating therapy guidelines and properly trained medical personnel is fraught with the risk of shifting the onus for appropriate antibiotic prescribing from physicians to AST members.³⁷ Performing preauthorization can be dangerous in emergency situations when there is an urgent need to use antibiotics and delays in antibiotic authorization can worsen the patient's condition. According to Ruiz-Ramos et al, in emergency departments, care must be taken when performing preauthorization.³⁸ In such cases, introducing preauthorization from the second dose is a possible solution as a consensus between the necessities of infection

treatment and antimicrobial stewardship. When no AST members are available in person, it is also possible to authorize antibiotics by phone, thus avoiding delays in the optimal therapy.³⁹

In addition to restriction and preauthorization, prospective audit and feedback (PAF) is another AST method that can be implemented as an alternative or parallel intervention to restriction and preauthorization. The greatest advantage of the PAF strategy is that physicians maintain autonomy in antibiotic prescribing due to the fact that acceptance of recommendations is voluntary, which reduces resistance to AST policies. This strategy also provides opportunities for education through a feedback mechanism and can be customized to the size of the institution depending on the resources available. It is also similarly effective in ABC reduction compared with restriction and preauthorization.^{40,41} Unfortunately, the PAF strategy also has disadvantages. It requires increased human resources and work due to regular overseeing and checking on antibiotic prescriptions. It takes more time to achieve the initial effects compared with preauthorization and restriction.⁴¹ In our setting, due to a small AST and (as mentioned in part Study setting) the fact that AST work took place during regular working hours in their primary wards, laboratory, and hospital pharmacy, the PAF strategy could not be as easily implemented as restriction and preauthorization.

Also, all notifications, warnings, and orders about antibiotic therapy were processed only in paper form. Recently, it has been shown that usage of electronic databases and management systems in the context of antibiotic management is more effective.⁴² In the long-term perspective, it translates into the facilitation of workflows and leads to shorter time to antibiotic order acceptance, decreases in ABC, and shortens antibiotic therapy time. Unfortunately, length of stay and 30-day mortality stay similar.⁴³

Additionally, parallel to the conducted intervention, there was a positive phenomenon regarding an approximately 1.9-fold increase in the amount of blood cultures collected per 1,000 admissions, which can improve patient safety and increase the chance of therapeutic success. In 2023, the number of isolated *E coli* from blood cultures increased 2.3-fold compared with 2022 and *E coli* resistance was approximately 3-fold lower. The higher sample size in the post IP likely contributes to a more precise result in that period.

Limitations

The authors are aware of the need for a longer observation period (approximately 3–5 years after intervention) to draw sustainable conclusions about changes in FQ resistance levels in the analyzed GNB.⁴⁴ In the analyzed hospital, there was no electronic health record (EHR) aiding antibiotic management.

CONCLUSIONS

Restricting FQ with preauthorization was a small local step forward in implementing an effective ASP. This study was also a pilot that demonstrates the effectiveness of preauthorization and restriction (as well as increasing the collection of blood cultures to obtain antibiotic susceptibility results to inform FQ prescribing) at reducing FQ consumption and decreasing *E coli* FQ resistance in a hospital without the need for vast resources, although overall ABC has increased. It should encourage such interventions in other hospitals, regardless of budgetary constraints. Even though the hospital in this study lacked numerous qualified personnel, an electronic health record, staff with extensive knowledge about antibiotic therapy, and had a low budget, these challenges were able to be overcome by a dedicated team who chose a feasible intervention in the context of the available resources. It is highly probable that a similar intervention will take place for other antibiotic classes, particularly carbapenems. Another lesson learned from this hospital

intervention was that in-person, phone, or written communications educating prescribers about the reasons for antibiotic request denials helped improve antibiotic prescribing.

Acknowledgments

BLINDED.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at [doi:10.1016/j.ajic.2025.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2025.01.017).

References

- Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, et al. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1–13.
- Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections. *Drugs*. 2003;63:2157–2168.
- Alves dos Santos JW, Torres A, Michel GT, et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2004;98:488–494.
- Thabit AK, Turkistani SA, Alsabaie SA, et al. When antibiotics experts say no to antibiotics. *Germs*. 2020;10:380–384.
- Bassetti M, Rello J, Blasi F, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106184.
- 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–e77.
- Chavada J, Muneshwar KN, Ghulaxe Y, et al. Antibiotic resistance: challenges and strategies in combating infections. *Cureus*. 2023;15(9):1–7.
- CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC 2019. Accessed January 23, 2024. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
- Viaggi B, Cangialosi A, Langer M, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review—part II. *Antibiotics*. 2022;11:1–21.
- Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs*. 2005;65:949–991.
- European Association of Urology. EAU urological infections guidelines; 2023. Accessed March 27, 2024. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>.
- Naem A, Badshah SL, Muska M, et al. The current case of quinolones: synthetic approaches and antibacterial activity. *Molecules*. 2016;21(268):1–19.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Accessed December 7, 2023. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects; 2016. Accessed January 23, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>.
- Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:S341–S345.
- European Medicines Agency. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects; 2023. Accessed January 23, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-and-potentially-irreversible-side-effects>.
- Kolpa M, Walaszek M, Gniadek A, et al. Incidence, microbiological profile and risk factors of healthcare-associated infections in intensive care units: a 10 year observation in a Provincial Hospital in Southern Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1–16.
- Rafa E, Walaszek MZ, Walaszek MJ, et al. The incidence of healthcare-associated infections, their clinical forms, and microbiological agents in intensive care units in Southern Poland in a multicentre study from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1–12.
- Siewierska M, Gajda M, Opalska A, et al. Hospital antibiotic consumption—an interrupted time series analysis of the early and late phases of the COVID-19 pandemic in Poland, a retrospective study. *Pharmacol Rep*. 2023;75:715–725.
- Wójkowska-Mach J, Krzyściak P, Gajda M, Różańska A. COVID-19 and antibiotic consumption in the intensive care units of the Polish tertiary hospital. *J Hosp Infect*. 2024;145:230–231.
- World Health Organization. The ATC/DDD methodology; 2023. Accessed January 23, 2024. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>.
- Serwacki P, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, et al. Re-evaluating the suitability of using fluoroquinolones in the treatment of infections in the context of FQ consumption and correlating changes to microorganism resistance levels in EU/EEA countries between 2016 and 2021. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2024;397:795–805.

23. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – ECDC PPS validation protocol version 3.1.2. Stockholm: 2019.
24. EUCAST. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance; n.d. Accessed June 2, 2024. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases; 2023. Accessed June 2, 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
26. Bansal D, Mangla S, Undela K, et al. Measurement of adult antimicrobial drug use in tertiary care hospital using defined daily dose and days of therapy. *Indian J Pharm Sci.* 2014;76:211–217.
27. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:585–591.
28. Zeana C, Palmieri FE, Gupta V, et al. Association between fluoroquinolone utilization rates and susceptibilities of gram-negative bacilli: results from an 8-year intervention by an antibiotic stewardship program in an inner-city United States hospital. 003685042110118 *Sci Prog.* 2021;104.
29. Schuts EC, Boyd A, Muller AE, et al. The effect of antibiotic restriction programs on prevalence of antimicrobial resistance: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(4):1–9.
30. Azargun R, Gholizadeh P, Sadeghi V, et al. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114:770–781.
31. Olczak-Pieńkowska A, Hryniewicz W. Impact of social, economic, and healthcare factors on the regional structure of antibiotic consumption in primary care in Poland (2013–2017). *Front Public Health.* 2021;9:680975.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption dashboard (ESAC-Net); 2023. Accessed January 31, 2024. https://gap.ecdc.europa.eu/public/extensions/AMC2_Dashboard/AMC2_Dashboard.html#eu-consumption-tab.
33. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023;61:2200735.
34. Żukowska A, Hryniewicz W. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu – 2020. 2020.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing; 2019. Accessed June 12, 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138>.
36. Jen S-P, Horng H, Swaminathan S, et al. Antimicrobial restriction and pre-authorization: easier said than done? *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:1405.
37. Jenkins TC, Tamma PD. Thinking beyond the “core” antibiotic stewardship interventions: shifting the onus for appropriate antibiotic use from stewardship teams to prescribing clinicians. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1457–1462.
38. Ruiz-Ramos J, Escolà-Vergé L, Monje-López Á.E, et al. The interventions and challenges of antimicrobial stewardship in the emergency department. *Antibiotics.* 2023;12(10):1–15.
39. Pierce J, Stevens MP. The emerging role of telehealth in antimicrobial stewardship: a systematic review and perspective. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2021;13:175–191.
40. Sarkhi KA, Eljaaly K, Kaki R, et al. Impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship program on antibiotic utilization and clinical outcomes at a tertiary hospital in Saudi Arabia: a quasi-experimental study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2024;22:115–120.
41. Chung GW, Wu JE, Yeo CL, et al. Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes. *Virulence.* 2013;4:151–157.
42. Van Dort BA, Penm J, Ritchie A, Baysari MT. The impact of digital interventions on antimicrobial stewardship in hospitals: a qualitative synthesis of systematic reviews. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77:1828–1837.
43. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship–reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:608–616.
44. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-positive and gram-negative bacteria: a 5-year retrospective analysis at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20:1–18.

Kraków, dnia 01.02.2025

Lek. Piotr Serwacki

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Zespół ds. Zakażeń Szpitalnych

Zespół ds. Antybiotykoterapii

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój samodzielny i możliwy do wyodrębnienia wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Coauthor statement

Dariusz Hareza

Division of Infectious Diseases,
Northwestern University Feinberg School of Medicine,
Chicago, IL 60611, USA

Chicago, 01 Feb 2024

Statement

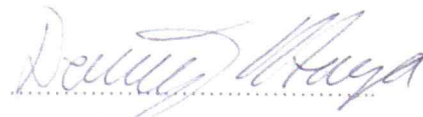
As a co-author of the publication: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. *Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023*. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854, I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of a publication consisted of:

- contributed to the design of the research,
- cooperation in preparing the manuscript.

I consent to the submission of the above-mentioned work by Piotr Serwacki as part of his doctoral dissertation in the form of a thematically coherent set of articles published in scientific journals.

I declare that an independent and separable part of the above-mentioned work shows the individual contribution of Piotr Serwacki, consisted of:

- creating a research hypothesis,
- conceived the concept of the study and the design of the study,
- preparing database for retrospective part of the study and prospective data collection,
- analyzed the data,
- development and interpretation of results of antibiotic consumption and antimicrobial resistance,
- preparation of the preliminary, subsequent and final version of the manuscript.



Coauthor signature

Kraków, dnia 01.02.2025

Dr n. med. Mateusz Gajda
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zaprojektowaniu badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- wizualizacji wyników,
- przeprowadzeniu analizy statystycznej,
- przygotowaniu manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Mgr Wioletta Świątek-Kwapniewska
Laboratorium Mikrobiologii
Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

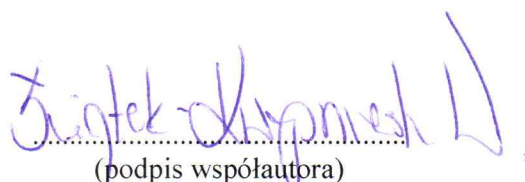
Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- przygotowaniu danych mikrobiologicznych dotyczących lekowrażliwości drobnoustrojów włączonych do badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Mgr Marta Adamowska
Kierownik Apteki Szpitalnej
Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- przygotowaniu danych dotyczących szpitalnej konsumpcji antybiotyków,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Lek. Karolina Serwacka

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Lek. Grażyna Zawada

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych dotyczących szpitalnej konsumpcji antybiotyków,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Dr hab. Marta Wałaszek, prof. Akademii Tarnowskiej

Akademia Tarnowska w Tarnowie

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych dotyczących wdrożenia interwencji,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.02.2025

Prof. dr hab. Jadwiga Wójkowska-Mach
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

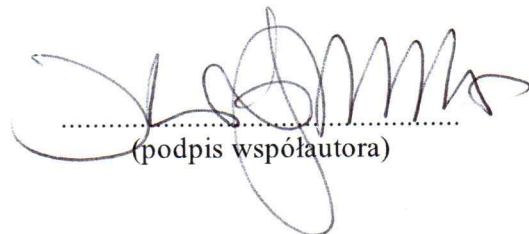
Jako współautor pracy: Serwacki P, Hareza DA, Gajda M, Świątek-Kwapniewska W, Adamowska M, Serwacka K, Zawada G, Wałaszek M, Wójkowska-Mach J. Fluoroquinolone consumption and resistance after an Antibiotic Stewardship Team intervention-An interventional study in a single hospital in Southern Poland from 2018 to 2023. Am J Infect Control. 2025 Jan 30:S0196-6553(25)00048-3. doi: 10.1016/j.ajic.2025.01.017. Epub ahead of print. PMID: 39892854 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- opracowaniu i interpretacji wyników,
- przygotowaniu wstępnej oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu hipotezy wstępnej,
- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- przygotowaniu bazy danych do retrospektywnej części pracy oraz prospektywnym gromadzeniu danych,
- analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu konsumpcji antybiotyków oraz antybiotykooporności drobnoustrojów,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Załącznik nr 4: Artykuł z monotematycznego cyklu składającego się na rozprawę doktorską: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734 wraz z oświadczeniami współautorów.

Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland

Piotr A. Serwacki^{1*}, Dariusz A. Hareza^{2*}, Anna Kujawska³, Anna Pałka³,
Ester Jachowicz-Matczak⁴, Agata Rybka-Grymek⁵, Wioletta Świątek-Kwapniewska⁶,
Iwona Pawłowska⁷, Zofia Gniadek⁴, Karolina Gutkowska⁴, Mateusz Gajda⁴,
Jadwiga Wójkowska-Mach⁴

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Luke's Provincial Hospital, Tarnów, Poland

² Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States

³ Department of Microbiology, University Hospital in Krakow, Kraków, Poland

⁴ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

⁵ Laboratory of Microbiology and Epidemiology, District Hospital in Bochnia, Bochnia, Poland

⁶ Laboratory of Microbiology, St. Luke's Provincial Hospital, Tarnów, Poland

⁷ Division of Microbiology, St. Barbara Specialized Regional Hospital No. 5, Sosnowiec, Poland

KEY WORDS

Acinetobacter baumannii,
antimicrobial
resistance,
oxacillinases, Poland

ABSTRACT

INTRODUCTION A complex interplay between *Acinetobacter* spp., patients, and the environment has made it increasingly difficult to optimally treat patients infected with *Acinetobacter* spp., mainly due to rising antimicrobial resistance and challenges with surveillance.

OBJECTIVES This study evaluated carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) isolates to determine their resistance profiles and the presence of specific β -lactamases to inform CRAB surveillance upon hospital admission and regional empiric antibiotic therapies.

PATIENTS AND METHODS The study was conducted at 4 hospitals in southern Poland between June and December 2022. Only health care-associated infections caused by *A. baumannii* were considered. A total of 82 CRAB isolates were included in the analysis. Species identification was performed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, antimicrobial susceptibility was determined phenotypically, and polymerase chain reactions were carried out to identify the resistance genes.

RESULTS Depending on the hospital, the incidence of CRAB infections varied from 428.6 to 759.5 per 10 000 admissions in intensive care units (ICUs), and from 0.3 to 21 per 10 000 admissions in non-ICUs. CRAB antibiotic susceptibility was the highest for cefiderocol (100%), colistin (96%), tigecycline (77%), gentamicin (51%), and ampicillin/sulbactam (36%). The most prevalent *bla*_{OXA} genes were *bla*_{OXA-66-1} (95%) and *bla*_{OXA-40} (71%), and additionally the extended-spectrum β -lactamase gene *bla*_{TEM-1} (41%).

CONCLUSIONS An unexpectedly high incidence of CRAB infections occurred in Polish hospitals. There is a need for effective CRAB prevention and control that includes effective hospital screening, national surveillance, and improved treatment options.

INTRODUCTION *Acinetobacter* spp. are nonfermenting gram-negative opportunistic pathogens that can colonize the skin, respiratory system, and gastrointestinal tract. They are responsible

for many health care-associated infections, including ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections (BSIs), especially in patients hospitalized in intensive care units (ICUs).¹

Correspondence to:
Mateusz Gajda, MD,
Department of Microbiology,
Faculty of Medicine, Jagiellonian
University Medical College,
ul. Czysta 18, 31-121 Kraków,
Poland, phone: +48 12 633 6033,
email: mateusz14.gajda@uj.edu.pl
Received: January 4, 2024.
Revision accepted: April 18, 2024.
Published online: April 23, 2024.
Pol Arch Intern Med. 2024;
134 (6): 16734
doi:10.20452/pamw.16734
Copyright by the Author(s), 2024

* PAS and DAH contributed equally
to this work.

WHAT'S NEW?

The genes encoding carbapenemases in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) vary not only globally but also regionally. These mechanisms of resistance are encountered frequently in southern Poland, but formal assessments of CRAB β -lactamases are lacking. Such knowledge has important implications for patient outcomes, as knowing the most prevalent CRAB resistance mechanisms in a region can guide initial therapy to ensure patients are started on optimal treatment as quickly as possible. The CRAB isolates in this study produced carbapenemases that are not identified on commercial rapid screening tests, so the usefulness of these tests in identifying CRAB for prevention and control is limited. Therefore, the use of such screening methods, specifically for carbapenem-producing organisms, can be misleading for clinical practitioners, and may lead to suboptimal empiric therapy choices.

Their ability to evade the host immune system significantly complicates efforts to manage and treat these infections.² Since 2017, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) has consistently remained a critical priority pathogen and urgent threat to the public according to the World Health Organization and the United States (US) Centers for Disease Control and Prevention (CDC).^{3,4}

Importantly, the epidemiology of *Acinetobacter* spp. can vary greatly by region. In the European Union / European Economic Area, approximately one-third of all *Acinetobacter* spp. isolates between 2017 and 2021 were carbapenem-resistant.⁵ After the peak of the COVID-19 pandemic in 2021, the number of reported *Acinetobacter* spp. cases resistant to carbapenems, fluoroquinolones, and aminoglycosides more than doubled, as compared with the 2018–2019 average. The greatest increases in *Acinetobacter* spp. antimicrobial resistant (AMR) cases were reported by countries that already had high AMR prevalence, such as Poland.⁵

In the US, incidence of CRAB has decreased from 3.3 per 10 000 hospitalizations in 2012 to 2.47 in 2017.⁴ The decrease is generally attributed to improved infection control and antibiotic stewardship practices that have become requirements for hospital accreditation in the US.⁶ There is concern this progress has been hampered by the COVID-19 pandemic, which led to increased antibiotic use and breakdown of infection control practices leading to reports of CRAB outbreaks.⁷ The global impact of CRAB is in part due to the ability of its resistance genes to spread via mobile genetic elements, as well as widespread antibiotic use.² This has a negative impact on patient outcomes, as the mortality rate of *A. baumannii* infections ranges from 45% to 70%. One of its main predictors is carbapenem resistance,¹ and carbapenems are frequently an empiric treatment choice for infections in areas such as Poland, where the prevalence of extensively drug-resistant organisms was 22.6% in the ICUs and 14.8% in non-ICUs,⁸ leading to delays in optimal antibiotic

coverage for CRAB infections. This is further emphasized by CRAB being the fifth leading cause of death from resistant pathogens worldwide.⁹

In terms of resistance, *A. baumannii* employs a variety of mechanisms to reduce the effectiveness of antibiotic therapy. They include the use of efflux pumps, changes to antibiotic active sites, reduction of cell membrane permeability, and, probably the most common, the use of enzymes to inactivate antibiotics, particularly β -lactamases.¹⁰ *A. baumannii* has 2 intrinsic types of β -lactamases: AmpC-type cephalosporinases (no effect on extended-spectrum cephalosporin efficacy) and oxacillinases, mainly represented by the OXA-51-like variants^{11,12} and belonging to the OXAAb enzyme group, including OXA-66.¹³ In addition to the intrinsic β -lactamases, other β -lactamases have also been identified in *A. baumannii* as a source of resistance to carbapenems, including OXA-23, OXA-40, OXA-48, and OXA-58.¹⁴ The mechanisms of resistance related to carbapenemase production can be classified into 3 groups: Ambler class A (plasmid-mediated KPC and chromosomal IMI, SME, GES, and NMC-A genes), Ambler class B (metallo- β -lactamases whose genes are located on integrons and plasmids [NDM, IMP, VIM, GIM, SPM, and SIM genes]), and Ambler class D (plasmid-mediated oxacillinases, eg, OXA-48 or OXA-23).¹⁵ Prevalence of the resistance genes is geographically-specific, which results in difficulty generalizing local studies to other regions, and highlights the importance of local and regional studies to guide locally-relevant optimal treatment approaches.

Treatment of CRAB is difficult both in terms of diagnosis and antibiotic therapy. Rapid diagnostics (eg, based on nucleic acid amplification tests) to confirm infections with CRAB are often lacking in areas with high CRAB prevalence, which may result in delayed administration of appropriate antibiotics and negatively affect patient outcomes.¹⁶ The most common CRAB-related infection is pneumonia,¹⁷ and there are specific pharmacokinetic / pharmacodynamic properties of antibiotics used against CRAB that result in difficulty achieving appropriate drug levels in lung tissues.^{18,19} In addition, minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints for antibiotics against CRAB differ by organization^{20,21} (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST] recommendations apply in Poland) or do not exist, posing challenges for antibiotic choice and dosing. In other infections, especially those involving medical devices, such as endotracheal or tracheostomy tubes, CRAB's ability to form biofilms can prevent antibiotics from penetrating and reaching the pathogen.^{22,23}

In this study, we evaluated the resistance profiles of CRAB in 4 hospitals in southern Poland to characterize the prevalence of various CRAB β -lactamases and to inform regional empiric therapies for these difficult-to-treat infections. We also commented on the utility of commercial rapid

tests in CRAB surveillance upon hospital admission. The resistance genes identified by these tests are not commonly detected in CRAB. Consequently, there is a potential risk of missing CRAB infections or colonization when these tests are utilized.

PATIENTS AND METHODS This laboratory-based study was carried out at the University Hospital in Kraków, St. Luke's Provincial Hospital in Tarnów, the Provincial Hospital No. 5 in Sosnowiec, and the District Hospital in Bochnia.

Ethical approval was waived by the Bioethics Committee of the Jagiellonian University in view of the retrospective nature of the study, all procedures being performed as part of routine care, and the analysis not including any participant-identifying data. All data analyzed during this study were anonymized prior to the analysis. As a result, no informed consent was required from the participants.

The samples were collected between July and December 2022. A total number of admissions was 70 859. During the study, a multiplex polymerase chain reaction (PCR) (GeneXpert System, Cepheid, Sunnyvale, California, United States) was used for screening of the carbapenemase genes (types: *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}) to confirm the presence of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) isolates on admission to the hospital in the cases of suspected CPE colonization (eg, antibiotic therapy, previous hospitalization, stay in long-term care facilities). A bacterial health care-associated infection (HAI) in adult patients was defined as a symptomatic infection diagnosed (or recognized) over 48 hours since the hospital admission. HAI cases were analyzed retrospectively using definitions from the Healthcare-Associated Infections Surveillance Network,²⁴ which included BSIs, pneumonia, and urinary tract infections. As recommended by the European Centre for Disease Prevention and Control, bacterial diagnostic testing and its interpretation were performed according to the specimen type.

Some of the specimens were analyzed quantitatively; these included urine and positive quantitative cultures from minimally or possibly contaminated lower respiratory tract (LRT) specimens. Interpretation of quantitative results in mono- and polymicrobial cultures depended on the relative quantity of each microorganism. For a urine culture to be positive, the sample was required to have no more than 2 organism species and at least 10⁵ colony forming units (CFUs) per milliliter. For an LRT culture to be positive, bronchoalveolar lavage (BAL) was required to have at least 10⁴ CFU/ml or at least 5% of BAL-obtained cells needed to contain intracellular bacteria on direct microscopic examination, specimens from the LRT collected with a Wimberley protected brush were required to have at least 10³ CFU/ml, distal protected aspirate needed at least 10³ CFU/ml, and endotracheal aspirate needed at least 10⁶ CFU/ml.²⁴

Microbiologic samples were obtained from the sites of infection. Only laboratory-confirmed *A. baumannii* HAI cases based on culture growth were qualified for the analysis; only the first isolate from each HAI case was analyzed. During the study period, 120 HAI cases (eg, pneumonia) were identified as caused by *A. baumannii*. As many as 107 out of the 120 isolates (89.2%) were identified as CRAB, and 82 CRAB isolates were analyzed (25 isolates were lost to follow-up for reasons independent from the authors).

The isolated organisms were identified by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (Bruker, Billerica, Massachusetts, United States or VITEK MS, bioMérieux, Craponne, France). Antibiotic susceptibility tests were performed by the hospital diagnostic laboratories using the automatic VITEK 2 method (bioMérieux), Phoenix M50 system (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, United States), disc diffusion (Oxoid, Basingstoke, United Kingdom), MIC test strips (Liofilchem, Rose to degli Abruzzi, Italy), or broth microdilution in the case of colistin (MIC stripped plates, Diagnostics, Galanta, Slovakia), according to the EUCAST guidelines.²⁰

The GeneMATRIX bacterial and yeast genomic DNA purification kit (EURx, Gdańsk, Poland) was used to extract genomic DNA from the CRAB isolates following the manufacturer's protocol. The concentration and purity of the isolated DNA were assessed using a Nano Drop Lite spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, United States). DNA extracted from pure cultures was stored at -20 °C for further analyses.

The carbapenemase genes were identified using multiplex PCR (*bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{IMP}, *bla*_{GIM}, *bla*_{GES}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{IMI}, and *bla*_{VIM})²⁵ and real-time PCR (*bla*_{OXA-66} and *bla*_{TEM}).²⁶ PCR amplification was performed using the Color OptiTaQ PCR Master Mix (EURx) in a final volume of 25 µl and a final primer concentration of 0.1 µl for each primer. Bacterial DNA served as a template. For the multiplex PCR, the reaction was conducted with an initial denaturation step of 3 minutes at 94 °C, followed by 30 cycles of 30 seconds at 94 °C, 15 seconds at 58 °C, and 1 minute at 72 °C for amplification. A final extension step of 5 minutes at 72 °C was performed. The PCR products were analyzed via gel electrophoresis. For the real-time PCR, cycling was carried out at 50 °C for 2 minutes, and then 95 °C for 2 minutes, followed by 40 cycles at 95 °C for 15 seconds, 55 °C for 15 seconds, and 72 °C for 1 minute (primer data are described in Supplementary material, Table S1). The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Statistical analysis In the statistical analysis, relative and absolute frequencies were used for nominal variables (described as number and

TABLE 1 Patient demographics and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* hospital-acquired infections in southern Poland between June and December 2022

Parameter	ICU (n = 52)	non-ICU (n = 30)	P value
Demographic data			
Age, y, median (IQR)	65 (63–73)	68 (52–80)	0.44
Sex, n (%)			
Male	42 (80.8)	17 (56.7)	0.04
Female	10 (19.2)	13 (43.3)	
Admissions, n (%)			
Tarnów	199 (21.4)	14 114 (20.1)	<0.001
Sosnowiec	210 (22.6)	13 323 (19.1)	
Kraków	441 (47.5)	31 398 (44.9)	
Bochnia	79 (8.5)	11 095 (15.9)	
Non-CRAB infections, n (%)			
Tarnów	1 (25)	0 (0)	0.15
Sosnowiec	2 (50)	9 (100)	
Kraków	0 (0)	0 (0)	
Bochnia	1 (25)	0 (0)	
CRAB infections ^a , n (%)			
Tarnów	12 (21.4)	20 (39.2)	<0.001
Sosnowiec	9 (16.1)	28 (54.9)	
Kraków	29 (51.8)	1 (2)	
Bochnia	6 (10.7)	2 (4)	
Prevalence of CRAB, %			
Tarnów	92.3	100	0.73
Sosnowiec	81.8	75.7	
Kraków	100	100	
Bochnia	85.7	100	
Incidence rate of CRAB infections (10 000 admissions)			
Tarnów	603	14.2	<0.001
Sosnowiec	428.6	21	
Kraków	657.6	0.3	
Bochnia	759.5	1.8	

a CRAB infections by hospital type are provided for 82 out of the 107 isolates identified as CRAB.

Abbreviations: CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range

percentage), and mean values with SD were used for quantitative variables. For data with non-normal distribution, median with interquartile range (IQR) was used. For independent samples with nominal variables, the χ^2 test was employed. The Yates correction was used for 2×2 tables of nominal variables (when the expected values were <5) and the Fisher exact test was used for $2 \times (n)$ tables (when the expected values were <5 and there was a small overall sample size [$n < 40$]). For continuous data with normal distribution, the t test was used. For continuous variables without normal distribution and independent samples, the Mann–Whitney test was performed.

The analyses were carried out with the International Business Machines Corporation Statistical

Package for the Social Sciences, version 29 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). In all analyses, the significance level was set at a P value below 0.05.

RESULTS In total, 82 CRAB isolates collected from the patients with *A. baumannii* infection were analyzed. Median (IQR) age of the patients was 65 (ICU, 65 [63–73]; non-ICU, 68 [52–80]) years (TABLE 1). Sources of infection included LRT ($n = 38$), bloodstream ($n = 23$), urinary tract ($n = 13$), and others ($n = 8$; including 6 wounds and 2 cerebrospinal fluid sources). Fifty-two CRAB isolates were collected from ICU patients and the most common CRAB sources in the ICU were LRT infections ($n = 28$; 54%) and BSIs ($n = 14$; 27%). In the non-ICU setting, 30 CRAB isolates were collected, and the most common CRAB sources were also LRT infections ($n = 10$; 33%) and BSIs ($n = 9$; 30%).

Depending on the hospital, the incidence rate of CRAB infections ranged from 428.6 to 759.5 per 10 000 admissions in ICUs, and from 0.3 to 21 per 10 000 admissions in non-ICUs. The proportion of CRAB isolates (in particular units) ranged from 81.8% to 100% in the ICUs and 75.7% to 100% in the non-ICUs (TABLE 1).

The most prevalent *bla*_{OXA} genes were *bla*_{OXA-66-1} (95%), *bla*_{OXA-40} (71%), *bla*_{OXA-23} (24%), and *bla*_{OXA-51} (12%). The *bla*_{NDM} genes were detected in 2% of the isolates, and *bla*_{TEM-1} genes were detected in 41% of the isolates. No *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{VIM}, *bla*_{KPC}, *bla*_{IMP}, *bla*_{GES}, *bla*_{GIM}, or *bla*_{IMP} genes were detected (TABLE 2). The *bla*_{OXA-23} gene was found more often in men than in women (32.2% vs 4.3%; $P = 0.019$).

Only 4 isolates had a single gene encoding carbapenemases, while the other had multiple β -lactamase genes. As many as 43 isolates had 2 genes, 29 had 3, and 5 had 4. Frequency of the detected gene patterns is shown in TABLE 3 (additional data are provided in Supplementary material, Table S2).

CRAB antibiotic susceptibility was the highest for cefiderocol (100%), colistin (96%), tigecycline (77%), gentamicin (51%), and ampicillin/sulbactam (36%). Less than 4% susceptibility was found in the case of ciprofloxacin, levofloxacin, meropenem, imipenem, trimethoprim/sulfamethoxazole, piperacillin/tazobactam, piperacillin, and imipenem/relebactam (TABLE 4) (additional data are provided in Supplementary material, Table S3). Statistical analysis did not reveal significant differences among the sources of infection (blood, urine, or LRT), and susceptibility of CRAB to individual antibiotics.

DISCUSSION The observed prevalence and incidence of CRAB in the studied hospitals significantly exceeded expected values. In addition, CRAB resistance was high against most antibiotics, and the antibiotics with better susceptibility profiles are generally associated with toxicities (eg, colistin). This highlights an urgent need

TABLE 2 β -Lactamase gene prevalence in 82 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from 4 hospitals in southern Poland between June and December 2022

Gene ^a	ICU (n = 52), n (%)	Non-ICU (n = 30), n (%)	P value
<i>bla</i> _{OXA-23}	15 (28.8)	5 (16.7)	0.33
<i>bla</i> _{OXA-40}	33 (63.5)	25 (83.3)	0.1
<i>bla</i> _{OXA-51}	10 (19.2)	0	0.03
<i>bla</i> _{OXA-66-1}	52 (100)	26 (86.7)	0.03
<i>bla</i> _{NDM}	2 (3.8)	0	0.73
<i>bla</i> _{TEM}	17 (32.7)	17 (56.7)	0.06

a There were no carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates with the *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{GES}, *bla*_{GIM}, *bla*_{IMI}, *bla*_{IMP}, *bla*_{KPC}, and *bla*_{VIM} genes.

Abbreviations: see TABLE 1

TABLE 3 Prevalence of detected gene patterns in 82 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolates from health care-associated infections at 4 hospitals in southern Poland between June and December 2022

Gene pattern	Number of strains	%
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-66-1}	27	32.9
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{TEM}	22	26.8
<i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1}	8	9.8
<i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{TEM}	4	4.9
<i>bla</i> _{OXA-66-1}	4	4.9
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51} , <i>bla</i> _{TEM}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{TEM}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{TEM}	2	2.4
<i>bla</i> _{OXA-40} , <i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51}	1	1.2
<i>bla</i> _{OXA-23} , <i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51} , <i>bla</i> _{NDM} , <i>bla</i> _{TEM}	1	1.2
<i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51}	1	1.2
<i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{OXA-51} , <i>bla</i> _{TEM}	1	1.2
<i>bla</i> _{OXA-66-1} , <i>bla</i> _{NDM}	1	1.2

to prevent CRAB infections, including avoiding the spread of CRAB, and the need for new treatments against CRAB infections.

Most *A. baumannii* isolates harbored multiple carbapenemase genes highlighting their ability to use many resistance mechanisms. The most common combination was *bla*_{OXA-66-1} with *bla*_{OXA-40}. The *bla*_{OXA-66-1} gene (part of the *bla*_{OXA-51-like} gene family) is intrinsic to *A. baumannii*.¹² At appropriate levels of expression, it has been associated with high levels of imipenem resistance in *A. baumannii*,²⁷ but there is evidence that the degree of carbapenem resistance can be associated with the expression of other genes and resistance mechanisms within the pathogen.²⁸ In our sample of carbapenem-resistant organisms, *bla*_{OXA-66-1} was found with another β -lactamase gene in all but 4 organisms, indicating possible reliance on other enzymes for carbapenem resistance. The *bla*_{OXA-40} gene prevalence has previously been described in southern Poland for the years

2005–2010, when 51 out of 104 isolates (49%) harbored this gene.²⁹ Its enzymatic product is capable of hydrolyzing carbapenems as well as other β -lactams.²⁸ As many as 58% of our isolates (54.2%) contained the *bla*_{OXA-40} genes, thus showing approximately a 5% point increase in its prevalence. This is a worrying phenomenon, which indicates that the prevalence of *bla*_{OXA-40} in Poland is approximately 3-fold higher than in the rest of Europe.³⁰ Almost half of the studied isolates (41%), harbored *bla*_{TEM} genes. The *TEM* genes typically confer resistance to penicillins and early cephalosporins but have expanded their activity to include resistance against second-, third- and fourth-generation cephalosporins, monobactam, and β -lactamase inhibitors.³¹ The *TEM* genes are found at high frequencies in hospitals and clinics around the world,³² and often co-occur with other chromosomal (*AmpC*) or plasmid-mediated (*SHV*, *OXA*, *CTX-M*) β -lactamase encoding genes.³³ The 24% prevalence of *bla*_{OXA-23} in our sample is 3-fold lower than in the rest of Europe, where *bla*_{OXA-23} genes were identified in 74.5% of analyzed *A. baumannii* isolates.³⁰ Of note, commercially available rapid diagnostic tests only cover 5 enzymes (or their genes) (*VIM*, *NDM*, *IMP*, *KPC*, and *OXA-48*). Unfortunately, these genes/enzymes are not the major driver of *A. baumannii* resistance (as noted in our study), complicating efforts to detect the resistance mechanisms in *A. baumannii*.

A. baumannii is inherently difficult to treat, as it exhibits a variety of resistance mechanisms. In CRAB, the resistance to carbapenems is often associated with resistance to other categories of antibiotics, such as fluoroquinolones.³⁴ Thus, the aim of this study was to provide clinicians with insight on empiric antibiotic regimens in Poland. There is no clear answer which antibiotic or which combination of antibiotics is a superior choice in treatment of CRAB infections. Yet, even with this uncertainty, the guidelines of both the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) are mostly consistent in their CRAB treatment recommendations; they recommend the use of a combination therapy for treating CRAB infections.^{35,36} This increases the likelihood that one of the agents is effective against CRAB, given the lack of efficacy of single antibiotic regimens. Many CRAB infections occur in the ICU, where severely ill patients are at high risk for these infections and increased antibiotic use predisposes them to infections with resistant pathogens.³⁷ The ICU setting often involves advanced life support interventions, such as continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation, further complicating antibiotic treatment and dosing considerations due to diffusion, convection, and ultrafiltration mechanisms that alter antimicrobial concentrations in tissues.³⁸

The IDSA guidelines recommend the use of sulbactam as the basis in most treatment regimens,³⁵

TABLE 4 Antibacterial susceptibility^a of 82 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with health care–associated infections at 4 hospitals in southern Poland between June and December 2022 by the sampling source

Antibiotics	Susceptibility, %			
	Total (n = 82) ^b	Respiratory tract (n = 38)	Bloodstream (n = 23)	Urine (n = 13)
β-Lactams, penicillins				
Ampicillin/sulbactam	52.4	52.6	65.2	30.8
Piperacillin	0	0	0	0
Piperacillin/tazobactam	0	0	0	0
Carbapenems				
Imipenem	1.2	0	0	0
Imipenem/relebactam	0	0	0	0
Meropenem	2.4	0	4.3	0
Aminoglycosides				
Amikacin	24.4	26.3	21.7	23.1
Gentamicin	51.2	60.5	39.1	38.5
Tobramycin	19.5	23.7	13	15.4
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacin	4.9	5.3	0	7.7
Levofloxacin	3.7	2.6	4.3	7.7
Other antibiotics				
Cefiderocol	100	100	100	100
Colistin	96.3	97.4	91.3	100
Minocycline	39	47.4	30.4	30.8
Tigecycline	76.8	78.9	73.9	69.2
Trimethoprim/sulfamethoxazole	2.4	2.6	4.3	0

a Antibiotic susceptibility results were interpreted using the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines.²⁰

b Includes 8 other sources

regardless of the susceptibility profile of ampicillin/sulbactam.³⁹ Only 36% of our CRAB isolates were susceptible to ampicillin/sulbactam, so in accordance with the IDSA guidelines, most isolates would need to be treated with high-dose ampicillin/sulbactam (9 g of sulbactam component) over an extended infusion time due to ampicillin/sulbactam resistance.³⁵

ESCMID, contrary to IDSA, recommends ampicillin/sulbactam only when susceptibility is confirmed. Polymyxin (colistin) or high-dose tigecycline, if an isolate is susceptible in vitro, can be used when resistance to ampicillin/sulbactam occurs.³⁶ Our isolates exhibited relatively high susceptibility to these antibiotics (colistin 96% and tigecycline 77%). Unfortunately, their use is not free from issues. Colistin-related toxicities include kidney injury and poor lung penetration,^{16,40} and the most recent Clinical and Laboratory Standards Institute update on colistin breakpoints does not include reference MIC values,²¹ though EUCAST does.²⁰ The use of tigecycline against CRAB infections needs to be considered in the context of limited clinical data (ESCMID suggests its use in complicated intra-abdominal infections and in skin and soft tissue infections)³⁶. Cefiderocol is an option against CRAB, especially for pneumonia,⁴¹

and has been suggested in combination with sulbactam.¹⁶ Our isolates were equally susceptible to cefiderocol but there were issues with laboratory techniques and obtaining accurate cefiderocol MICs.⁴² Studies have not found an association between the *bla*_{OXA} genes and cefiderocol resistance,⁴³ which is reflected in 100% sensitivity of our isolates to cefiderocol. Fluoroquinolones are not recommended by IDSA, and would not be useful given low susceptibility of our isolates.³⁵ The ESCMID guidelines do not refer to fluoroquinolones in CRAB treatment.³⁶ Thus, the combination antibiotic regimen of choice depends on multiple factors that include the site of infection, pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations, and the pathogen's susceptibility profile. For example, Shields et al¹⁸ recommend ampicillin/sulbactam with tigecycline or cefiderocol for pneumonia and ampicillin/sulbactam with polymyxin B or cefiderocol for BSIs.

The use of meropenem in combination with other antibiotics has fallen out of favor. There were 2 clinical trials comparing colistin and colistin plus meropenem,^{44,45} which showed no difference between the colistin arm and the combination of meropenem with colistin in patients with CRAB. This suggests the use of meropenem

did not add to the efficacy of colistin even when dosed appropriately and over an extended infusion period. Thus, the IDSA guidelines do not recommend the use of carbapenems in CRAB infections.³⁵ ESCMID allows for administration of high-dose extended-infusion of carbapenem when the MIC is equal to or below 8 µg/l but as part of a combination therapy. It is worth noting that this is a good practice statement and expert opinion.³⁶

New treatments against CRAB are thus urgently needed. Some of the most recently introduced agents are sulbactam / durlobactam. They were studied, in combination with imipenem / cilastatin, in a clinical noninferiority trial⁴⁶ that showed higher mortality outcomes for colistin with imipenem / cilastatin than sulbactam / durlobactam with imipenem / cilastatin. The active component in sulbactam / durlobactam combination is sulbactam; durlobactam was added to inactivate OXA carbapenemases, which allows sulbactam to reach its target. The sulbactam / durlobactam combination has been recently approved by the US Food and Drug Administration against *A. baumannii* pneumonia but further data are needed to determine whether it should be used as monotherapy or in combination with other active antibiotics.⁴⁷ Due to novelty of this therapy, we were unable to include sulbactam / durlobactam in our study, and this combination has not yet been approved for clinical use in Europe. The CDC indicates that other β-lactam / β-lactam inhibitors, meropenem / vaborbactam, can be effective in resistant gram-negative infections, but specifically in infections caused by CPE that express KPC and OXA-48-like enzymes, not in CRAB infections.⁴⁸

Given difficult treatment of CRAB infections, prevention is a key component in their surveillance. Screening for CRAB can decrease prevalence of CRAB infections in an ICU by reducing transmission between patients when early isolation is implemented.⁴⁹ It is important to consider which body site to utilize for CRAB screening, since the sites harbor isolates of different sensitivity.⁵⁰ The skin swab isolates show the highest sensitivity (92% sensitivity from skin alone and 99% sensitivity from a combination of buccal mucosal and skin samples). Isolates collected from other sites can show a high rate of false-negative results (eg, 50% sensitivity in detecting CRAB colonization from the rectal site).⁵⁰ The prevalence of CRAB colonization in our hospitals is unknown since screening is not routinely performed.

Carbapenem resistance markers found on routine early detection tests are common in Enterobacterales but not in *A. baumannii*, limiting utility of these methods in CRAB detection. These early-detection tests include phenotype-based methods detecting the activity of selected carbapenemases (eg, rapid colorimetric methods), immunochromatographic tests, and molecular methods (mainly based on polymerase chain reaction). The main limitation preventing their use is the small number of detected carbapenemases (only KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM, or

the genes encoding them). All of them are characteristic for the Enterobacterales order⁵¹; almost none of them occurred in the *A. baumannii* isolates we tested. Only 5% of the tested isolates (4 of 82) had at least 1 gene encoding these carbapenemases. Other tests, detecting OXA-23, OXA-40, and OXA-58 dedicated to *A. baumannii*, can be used for screening, but this still does not fully solve the surveillance problem of CRAB. Hence, infection control and prevention of carbapenemase-producing microorganisms, including CRAB infections is limited to nonspecific methods, such as hand hygiene.

Limitations Poland does not have an effective national system of surveillance for AMR,⁵² which limits comparability of the current data with the rest of the country and restricts the possibility of properly assessing temporal trends. Such systems are crucial to understand the epidemiology of CRAB and to evaluate the effect of interventions to slow its spread. Our samples came from 4 hospitals of different type but from the same geographic area, which limits generalizability of this study to other parts of Poland. These limitations provide opportunities for further research into the epidemiology of CRAB in Poland and support the need for a national plan to better understand and curb antimicrobial resistance.

Conclusions CRAB is an urgent public health threat. It is widespread throughout the world and is a major pathogen in Polish hospitals. Understanding its epidemiology, resistance mechanisms, and antibiotic susceptibility is crucial to implement focused infection control and antibiotic stewardship techniques and to help inform empiric and directed antibiotic treatments. This study provides up-to-date data on CRAB epidemiology in southern Poland, and interprets international treatment guidelines in the regional context. It indicates that southern Poland's CRAB prevalence is higher, as compared with the rest of Europe, and is probably rising. This is concerning, since the antibiotic susceptibility profiles established in this study showed that the isolates are highly resistant to most used antibiotics, regardless of the infection site, leaving patients with less effective and more toxic treatment options. The genes involved in CRAB resistance are also not detected by routine surveillance tests, further complicating surveillance efforts. Thus, our study highlights the need for effective AMR prevention initiatives, better diagnostic surveillance tests, and improved treatment options against this difficult-to-treat pathogen.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at www.mp.pl/paim.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS We would like to thank the staff of the participating units for their help and interest in the study.

FUNDING This publication was supported by the National Centre for Research and Development through the initiative "Support for specialist hospitals in fighting the spread of SARS-CoV-2 infection and in treating COVID-19" (contract number: SZPITALE-JEDNOIMIENNE/18/2020) and by a grant from the Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/001019; to MG).

CONTRIBUTION STATEMENT PS, DAH, AK, EJ-M, and JW-M conceived the concept of the study. PS, DAH, AK, AP, and JW-M contributed to its design. PS, AK, AP, EJ-M, AR-G, WŚ-K, IP, ZG, KG, and MG were involved in data collection and analyzed the data. JW-M supervised the entire project and coordinated its financing. All authors edited and approved the final version of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0), allowing anyone to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, including commercial purposes, provided the original work is properly cited.

HOW TO CITE Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, et al. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2024; 134: 16734. doi:10.20452/pamw.16734

REFERENCES

- Bartal C, Rolston KVI, Neshler L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: colonization, infection and current treatment options. *Infect Dis Ther.* 2022; 11: 683-694. [↗](#)
- Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30: 409-447. [↗](#)
- World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed December 10, 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), National Center for Emerging Zoonotic and Infectious Diseases (U.S.). Division of Healthcare Quality Promotion. Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>. Accessed December 10, 2023.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC. 2022. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf. Accessed December 15, 2023.
- Baker DW, Hyun D, Neuhauser MM, et al. Leading practices in antimicrobial stewardship: conference summary. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2019; 45: 517-523. [↗](#)
- Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and colonization in an acute care hospital during a surge in COVID-19 admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 1827-1831. [↗](#)
- Palka A, Kujawska A, Hareza DA, et al. Secondary bacterial infections & extensively drug-resistant bacteria among COVID-19 hospitalized patients at the University Hospital in Kraków. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023; 22: 77.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; 399: 629-655.
- Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens.* 2021; 10: 373. [↗](#)
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 826-836. [↗](#)
- Turton JF, Woodford N, Glover J, et al. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the bla_{OXA-51-like} carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2974-2976. [↗](#)
- Takebayashi Y, Henderson SR, Chirgadze DY, et al. OXA-66 structure and oligomerisation of OXAAb enzymes. *Access Microbiol.* 2022; 4: acmi000412. [↗](#)
- Castanheira M, Mendes RE, Gales AC. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Clin Infect Dis.* 2023; 76: S166-S178. [↗](#)
- Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017; 215: S28-S36. [↗](#)
- Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infections. *Clin Infect Dis.* 2023; 76: S179-S193. [↗](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Emerging Infections Program, Healthcare-Associated Infections - Community Interface Surveillance Report, Multi-site Gram-negative Surveillance Initiative (MuGSI), Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex surveillance, 2021.

<https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/media/pdfs/2021-CRAB-Report-508.pdf>. Accessed April 6, 2024.

- Finazzi S, Luci G, Olivieri C, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review—part I. *Antibiotics.* 2022; 11: 1164. [↗](#)
- Viaggi B, Cangialosi A, Langer M, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review—part II. *Antibiotics.* 2022; 11: 1193. [↗](#)
- EUCAST. Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. 2023. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints. Accessed December 15, 2023.
- CLSI. CLSI M100-ED33:2023 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd Edition. 2023. https://clsi.org/media/tc4b1paf/m10033_samplepages-1.pdf. Accessed April 6, 2024.
- Upmanyu K, Haq QMohdR, Singh R. Factors mediating *Acinetobacter baumannii* biofilm formation: opportunities for developing therapeutics. *Curr Res Microb Sci.* 2022; 3: 100131. [↗](#)
- Smitran A, Lukovic B, Bozic LJ, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: biofilm-associated genes, biofilm-eradication potential of disinfectants, and biofilm-inhibitory effects of selenium nanoparticles. *Microorganisms.* 2023; 11: 171. [↗](#)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units. Stockholm: ECDC. 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-healthcare-associated-infections-and-prevention-indicators-european>. Accessed December 15, 2024.
- Cerezales M, Biniossek L, Gerson S, et al. Novel multiplex PCRs for detection of the most prevalent carbapenemase genes in Gram-negative bacteria within Germany. *J Med Microbiol.* 2021; 70: 001310. [↗](#)
- Han L, Lei J, Xu J, Han S. blaOXA-23-like and blaTEM rather than blaOXA-51-like contributed to a high level of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* strains from a teaching hospital in Xi'an, China. *Medicine.* 2017; 96: e8965. [↗](#)
- Hu WS, Yao SM, Fung CP, et al. An OXA-66/OXA-51-like carbapenemase and possibly an efflux pump are associated with resistance to imipenem in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 3844-3852. [↗](#)
- Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. *Biomolecules.* 2020; 10: 720. [↗](#)
- Nowak P, Paluchowska P, Budak A. Distribution of blaOXA genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial strains in Poland. *New Microbiol.* 2012; 35: 317-325.
- Mendes RE, Doyle TB, Kantro V, et al. Cefiderocol in vitro activity against molecularly characterized *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates causing infection in Europe and adjacent regions (2020). 2022. <https://www.jmlabs.com/data/posters/21-SHI-06-P2-CFDC-Mol-NF-ECCMID-2022V2.pdf?x17136>. Accessed December 15, 2023. [↗](#)
- Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001; 14: 933-951. [↗](#)
- Salverda MLM, De Visser JAGM, Barlow M. Natural evolution of TEM-1 β -lactamase: experimental reconstruction and clinical relevance. *FEMS Microbiol Rev.* 2010; 34: 1015-1036. [↗](#)
- Park YJ, Park SY, Oh EJ, et al. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among chromosomal AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, and *Serratia marcescens* in Korea and investigation of screening criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51: 265-269. [↗](#)
- Tawfik MM, Adulali AK, El-Kholy AA, Manakhly ARE. Mutation-based fluoroquinolone resistance in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli* isolates causing catheter-related bloodstream infections. *Int J Health Sci (Qassim).* 2023; 17: 18-25.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2023 Jul 18. [Epub ahead of print]. [↗](#)
- Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28: 521-547. [↗](#)
- Baditoliu L, Axente C, Lungeanu D, et al. Intensive care antibiotic consumption and resistance patterns: a cross-correlation analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017; 16: 71. [↗](#)
- Kühn D, Metz C, Seiler F, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Crit Care.* 2020; 24: 664. [↗](#)
- Deng Y, Chen L, Yue M, et al. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2022; 22: 795. [↗](#)
- Zhang J, Song C, Wu M, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to inform dosing regimens and routes of administration of

rifampicin and colistin combination against *Acinetobacter baumannii*. Eur J Pharm Sci. 2023; 185: 106443. [↗](#)

41 Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In vitro activity of cefiderocol against U.S. and European gram-negative clinical isolates collected in 2020 as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Microbiol Spectr. 2022; 10: e0271221. [↗](#)

42 Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, et al. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e01968-17. [↗](#)

43 Seifert H, Müller C, Stefanik D, et al. In vitro activity of cefiderocol against a global collection of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. Antibiotics (Basel). 2023; 12: 1172. [↗](#)

44 Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. NEJM Evid. 2023; 2: 10.1056/evidoa2200131. [↗](#)

45 Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 391-400. [↗](#)

46 Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). Lancet Infect Dis. 2023; 23: 1072-1084. [↗](#)

47 Food and Drug Administration (U.S.). FDA approves new treatment for pneumonia caused by certain difficult-to-treat bacteria. 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria>. Accessed December 15, 2023.

48 Ham DC, Mahon G, Bhauria SK, et al. Gram-negative bacteria harboring multiple carbapenemase genes, United States, 2012-2019. Emerg Infect Dis. 2021; 27: 2475-2479. [↗](#)

49 Yamamoto N, Hamaguchi S, Akeda Y, et al. Rapid screening and early precautions for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carriers decreased nosocomial transmission in hospital settings: a quasi-experimental study. Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8: 110. [↗](#)

50 Nutman A, Temkin E, Lellouche J, et al. Detecting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) carriage: which body site should be cultured? Infect Control Hosp Epidemiol. 2020; 41: 965-967. [↗](#)

51 Simner PJ, Opene BNA, Chambers KK, et al. carbapenemase detection among carbapenem-resistant glucose-nonfermenting Gram-negative bacilli. J Clin Microbiol. 2017; 55: 2858-2864. [↗](#)

52 Lötsch F, Albiger B, Monnet DL, et al. Epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Europe, 2019. Euro Surveill. 2020; 25: 2001735. [↗](#)

Kraków, dnia 01.08.2024

Lek. Piotr Serwacki

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Zespół ds. Zakażeń Szpitalnych

Zespół ds. Antybiotykoterapii

Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój samodzielny i możliwy do wyodrębnienia wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.

.....Piotr Serwacki.....
(podpis współautora)

Coauthor statement

Dariusz Hareza

Division of Infectious Diseases,
Johns Hopkins School of Medicine, 1830E
Monument St, 4th Floor, Baltimore, MD, USA

Baltimore, 18 May 2024

Statement

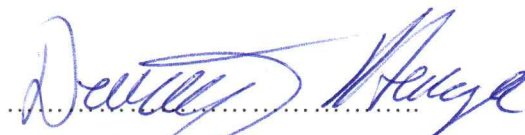
As a co-author of the publication: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. *Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes among carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates in southern Poland*. Pol Arch Intern Med. 2024 Apr 23:16734. doi: 10.20452/pamw.16734,

I declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of a publication consisted of:

- conceived the concept of the study,
- contributed to the design of the research,
- cooperation in preparing the manuscript.

I consent to the submission of the above-mentioned work by Piotr Serwacki as part of his doctoral dissertation in the form of a thematically coherent set of articles published in scientific journals. I declare that an independent and separable part of the above-mentioned work shows the individual contribution of Piotr Serwacki, consisted of:

- conceived the concept of the study and the design of the study,
- collected, analyzed and interpreted the data,
- creating a research hypothesis,
- development of the research concept and protocol,
- describing laboratory-confirmed infections in patients recruited for the study along with a quantitative description of the microbial etiology of infections,
- development and interpretation of the results of this work,
- preparing the manuscript.



Coauthor signature

Mgr Anna Kujawska

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Mateczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- opracowaniu fenotypowym, przygotowaniu i zabezpieczeniu izolatów *Acinetobacter baumannii* z 1 z 4 szpitali do kolejnych etapów badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Mgr Anna Pałka
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

OŚWIADCZENIE

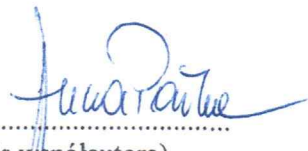
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zaprojektowaniu badania,
- opracowaniu fenotypowym, przygotowaniu i zabezpieczeniu izolatów *Acinetobacter baumannii* z 1 z 4 szpitali do kolejnych etapów badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Dr n. med. Estera Jachowicz-Matczak
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji badania,
- opracowaniu protokołu badań molekularnych zebranych szczepów *Acinetobacter baumannii*,
- wykonaniu badań molekularnych zebranych szczepów *Acinetobacter baumannii*,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.

Estera Jachowicz-Matczak
.....
(podpis współautora)

Mgr Agata Rybka-Grymek
Laboratorium Mikrobiologii
Szpital Powiatowy im. bł. Marty Wieckiej w Bochni

OŚWIADCZENIE

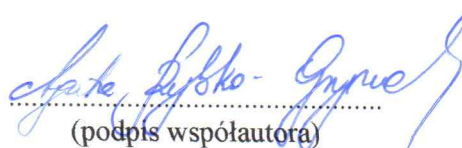
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu fenotypowym, przygotowaniu i zabezpieczeniu izolatów *Acinetobacter baumannii* z 1 z 4 szpitali do kolejnych etapów badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Mgr Wioletta Świątek-Kwapniewska
Laboratorium Mikrobiologii
Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza w Tarnowie

OŚWIADCZENIE

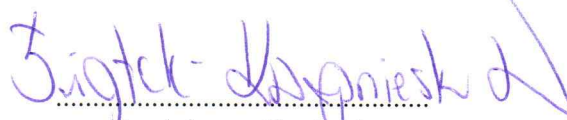
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu fenotypowym, przygotowaniu i zabezpieczeniu izolatów *Acinetobacter baumannii* z 1 z 4 szpitali do kolejnych etapów badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Dr n. med. Iwona Pawłowska

Zakład Mikrobiologii Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5, im. św. Barbary w Sosnowcu

OŚWIADCZENIE

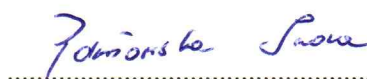
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Palka A, Jachowicz-Mateczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu fenotypowym, przygotowaniu i zabezpieczeniu izolatów *Acinetobacter baumannii* z 1 z 4 szpitali do kolejnych etapów badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Zofia Gniadek

Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

Wydział lekarski CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

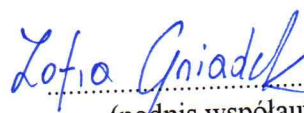
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- wykonaniu badań molekularnych zebranych szczepów *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Karolina Gutkowska

Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

Wydział lekarski CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- wykonaniu badań molekularnych zebranych szczepów *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu manuskryptu pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.

Karolina Gutkowska
(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Dr n. med. Mateusz Gajda
Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii
Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

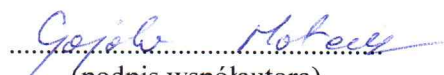
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Mateczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- zebraniu oraz analizie danych,
- przygotowaniu manuskryptu pracy,
- pełnieniu funkcji autora korespondencyjnego.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 01.08.2024

Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Wójkowska-Mach

Zakład Kontroli Zakażeń i Mykologii

Katedra Mikrobiologii CMUJ w Krakowie

OŚWIADCZENIE

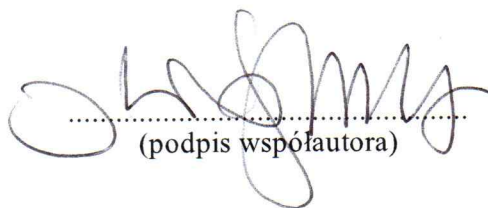
Jako współautor pracy: Serwacki PA, Hareza DA, Kujawska A, Pałka A, Jachowicz-Matczak E, Rybka-Grymek A, Świątek-Kwapniewska W, Pawłowska I, Gniadek Z, Gutkowska K, Gajda M, Wójkowska-Mach J. Molecular epidemiology and clinical significance of carbapenemase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16734. doi: 10.20452/pamw.16734. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38656082. oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji polegał na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- zebraniu oraz analizie danych,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu badań molekularnych oraz lekowrażliwości *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu manuskryptu pracy,
- nadzorowaniu całego projektu,
- koordynowaniu finansowania badania.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie ww. pracy przez lek. Piotra Serwackiego jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Piotra Serwackiego polegający na:

- opracowaniu koncepcji oraz zaprojektowaniu badania,
- kolekcji szczepów z 2 z 4 szpitali uczestniczących w badaniu,
- badaniach fenotypowych *Acinetobacter baumannii*,
- analizie danych i ich stratyfikacji,
- opracowaniu i interpretacji wyników z zakresu wykrytych genów kodujących karbapenemazy oraz antybiotykooporności *Acinetobacter baumannii*,
- przygotowaniu wstępnej, kolejnych oraz ostatecznej wersji manuskryptu pracy.



(podpis współautora)