

ARTYKUŁ ORYGINALNY / ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 07.03.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 13.03.2024

© Akademia Medycyny

Zużycie antybiotyków w wielodyscyplinarnym oddziale intensywnej terapii w pandemii COVID-19 w porównaniu z okresem sprzed pandemii – analiza retrospektywna***Consumption of antibiotics in the mixed intensive care unit during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic period – a retrospective analysis*****Michał P. Pluta^{1,2}, Michał Kisiołek³, Piotr S. Liberski⁴, Łukasz J. Krzych^{1,2}**¹ Katedra i Zakład Medycyny Stanów Nagłych, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach² Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze³ Studenckie Koło Naukowe „Intensywna_po_godzinach” przy Katedrze i Zakładzie Medycyny Stanów Nagłych, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach⁴ Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**Streszczenie**

Wprowadzenie. Niewłaściwa antybiotykoterapia jest odpowiedzialna za selekcję szczepów wielolekoopornych i może stanowić istotny problem zdrowia publicznego. Podczas pandemii COVID-19, ze względu na brak wiedzy opartej na dowodach, podejście do antybiotykoterapii różniło się w poszczególnych szpitalach i zależało głównie od lokalnych protokołów i indywidualnych decyzji lekarzy. Celem niniejszego badania była ocena zużycia antybiotyków podczas pandemii COVID-19 w porównaniu z okresem przed pandemią u pacjentów krytycznie chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii wyższej referencyjności (OIT). **Metody.** Retrospektywnej analizie poddano roczne zmiany w zużyciu antybiotyków w latach 2018–2022 na wielodyscyplinarnym OIT. Dane dotyczące zużycia antybiotyków uzyskano z apteki szpitalnej i przeliczono je jako dawkę dobową definiowaną (DDD) dla poszczególnych grup leków. **Wyniki.** W okresie pandemii zaobserwowano mniej hospitalizacji, ale były one dłuższe. Całkowite zużycie antybiotyków u pacjentów w stanie krytycznym spadło w porównaniu z okresem przed pandemią. Spośród poszczególnych grup leków częściej zlecano jedynie aminoglikozydy i klindamycynę. **Wnioski.** Podczas Covid-19 ogólne spożycie antybiotyków spadło, jednak ustalenie przyczyn tej korzystnej tendencji wymaga dalszych badań. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 5-10. doi:10.53139/AIR.20241806*

Słowa kluczowe: zarządzanie antybiotykami, COVID-19, krytycznie chorzy

Abstract

Introduction. Inappropriate antibiotic therapy is responsible for the selection of multi-drug resistant strains and may pose a significant public health problem. During the COVID-19 pandemic, due to lack of evidence-based knowledge, the approach to antibiotic therapy varied between hospitals and predominantly depended on local protocols and individual physicians' decisions. The aim of this study was to assess antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic period in critically ill subjects in a tertiary intensive care

unit (ICU). **Methods.** The annual changes in antibiotic consumption from 2018 until 2022 in a multidisciplinary ICU was analyzed retrospectively. Data on antibiotic consumption were obtained from the hospital pharmacy and calculated as daily defined dose (DDD) for individual groups of drugs. **Results.** During the pandemic period, fewer hospitalizations were observed, but they were longer. The overall antibiotic consumption in critically ill patients decreased compared to the pre-pandemic period. Among particular group of drugs, only aminoglycosides and clindamycin were prescribed more frequently. **Conclusions.** During COVID-19, the overall antibiotic consumption decreased, requiring further research to determine the reasons for this favorable trend. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 5-10. doi:10.53139/AIR.20241806*

Keywords: antibiotic stewardship, COVID-19, critically ill

Wprowadzenie

Zakażenia stanowią poważny problem na poziomie zdrowia publicznego, przede wszystkim w kontekście funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej [1]. Krajowy, ale i światowy wzrost liczby zakażeń wynika nie tylko z braku stosowania lub stosowania niewłaściwych metod zapobiegawczych, ale także z nieprawidłowej antybiotykoterapii, rozumianej jako niewłaściwy dobór typu leku, dawki i czasu jego stosowania [2]. Na gruncie krajowym stało się to intencją do stworzenia Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, inicjatywy sprzyjającej zmniejszeniu liczby zakażeń szpitalnych oraz zużycia antybiotyków [3]. Z drugiej jednak strony światowe wytyczne diagnostyki i leczenia sepsy podkreślają znaczenie i postulują wczesne wdrożenie leczenia przeciwdrobnoustrojowego – nawet w przypadku jedynie występowania podejrzenia zakażenia, ale przy objawach wstrząsu jako stanu bezpośredniego zagrożenia życia [4]. Zalecenia te rekomendują rozpoczęcie terapii od leku o szerokim spektrum działania w ramach terapii empirycznej, a następnie jego deeskalowanie, aby leczenie miało charakter celowany. Paradoksalnie, te dwie idee pozostają nieco sprzeczne w kontekście ochrony antybiotyków przed ich niepoprawnym stosowaniem.

Zjawiskiem globalnym, który znacząco wpłynął na opisywany powyżej problem zdrowotny była pandemia COVID-19 [5]. Zalecenia grup roboczych w zakresie racjonalnej terapii pacjentów zakażonych SARS-CoV2 pojawiały się z opóźnieniem, gdyż czekano na choć wstępne wyniki badań klinicznych. Brak wiedzy na temat historii naturalnej choroby, brak informacji na temat celowanej terapii przeciwdrobnoustrojowej, częste występowanie nadkażeń (koinfekcji) bakteryjnych sprzyjały wdrażaniu antybiotykoterapii. Przegląd prac opublikowanych po pandemii unaocznia, że praktyki w zakresie leczenia przeciwdrobnoustrojowego miały

w dużej mierze charakter lokalny [5-7]. Celem naszej pracy była retrospektywna ocena zużycia antybiotyków w trakcie pandemii COVID-19 w porównaniu z okresem przed pandemią.

Materiał i metody

Niniejsza praca ma charakter retrospektywnej analizy trendu zmian w zakresie zużycia antybiotyków w latach 2018-2022 w 10-stanowiskowym oddziale intensywnej terapii. Badanie miało charakter epidemiologicznego badania ekologicznego. Dane dotyczące charakterystyki badanych uzyskano ze szpitalnej dokumentacji medycznej. W analizie bazowano na danych z raportów o sytuacji epidemiologicznej oddziału sporządzonych przez zespół ds. kontroli zakażeń szpitalnych. Dane roczne dotyczące zużycia antybiotyków pozyskano z apteki szpitalnej w odniesieniu do poszczególnych antybiotyków stosowanych w danym czasie i przedstawiono je w postaci dawki dobowej definiowanej (DDD, daily defined dose). Wartości przeliczono na 1000 osobodni. Pojęcie DDD definiowane jest w literaturze jako przypuszczalna średnia dobowo podtrzymująca dawka leku podawana osobie dorosłej (o masie 70 kg) w terapii podstawowego wskazania tego leku (i przy określonej drodze podania). Wszystkie analizowane antybiotyki stosowane były drogą dożylną z wyjątkiem azitromycyny (grupa makrolidów).

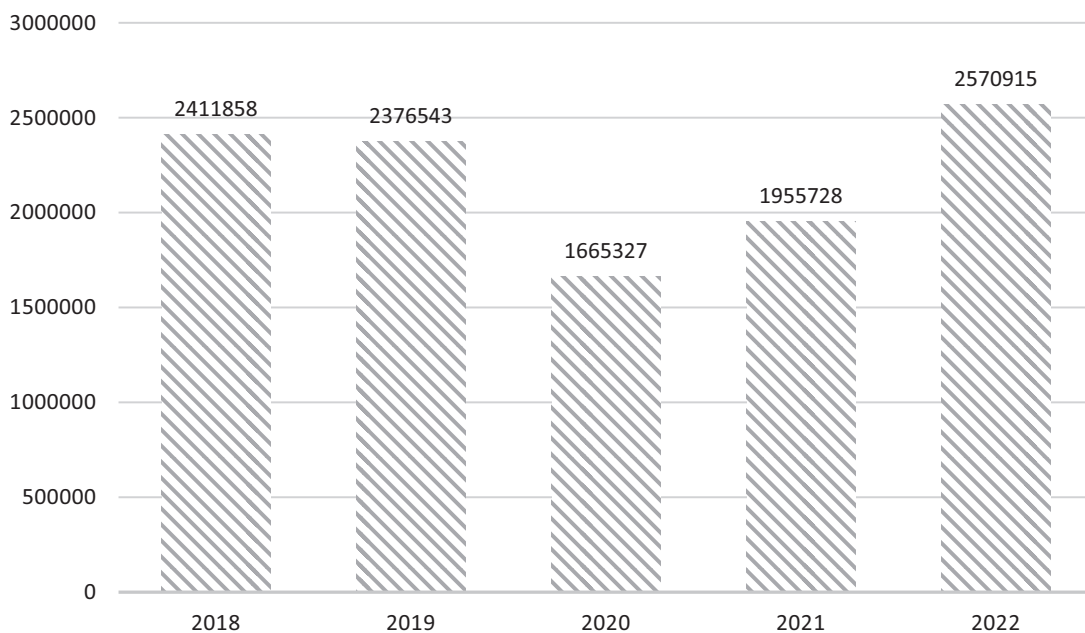
Badanie nie było eksperymentem medycznym i nie wymagało pisemnej zgody pacjentów na udział w nim ani zgody komisji etyki. W analizie statystycznej zastosowano metody statystyki opisowej.

Wyniki

Charakterystykę badanych przedstawia Tabela I. Podczas pandemii obserwowano mniej hospitalizacji,

Tabela I. Podstawowa charakterystyka badanych
Table I. Basic characteristics of the study population

Zmienna	Przed pandemią		Pandemia		Po pandemii
	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba hospitalizacji	342	303	250	261	330
Płeć żeńska	164 (48%)	145 (48%)	111 (44%)	129 (49%)	180 (54%)
Płeć męska	178 (52%)	158 (52%)	139 (56%)	132 (51%)	150 (46%)
Wiek (lata)	59 ± 7	59 ± 7	61 ± 8	61 ± 8	60 ± 5
Średni czas hospitalizacji w oddziale (dni)	9.3 ± 7	10.2 ± 9	11.2 ± 14	10.6 ± 11	8.6 ± 7
Śmiertelność (%)	33	38,6	35,6	37,2	29,4



Rycina 1. Roczne zużycie antybiotyków (DDD/1 000 osobodni) w latach 2018-2022

Figure 1. Annual antibiotic consumption (DDD/ 1,000 patient-days) between 2018 and 2022

Tabela II. Zużycie poszczególnych grup antybiotyków w latach 2018-2022 (DDD/1000 osób)

Table II. Consumption of each group of antibiotics between 2018 and 2022 (DDD/1,000 patient-days)

Zmienna	Przed pandemią			Pandemia			Po pandemii
	2018	2019	Razem	2020	2021	Razem	2022
Penicyliny, w tym połączenia z inhibitorami	267198	259466	526664	230174	300741	530915	295240
Cefalosporyny	565238	184444	749682	167014	156849	323863	266835
Karbapenemy	590643	534928	1125572	435714	573116	1008831	1020202
Makrolidy	49357	0	49357	11429	639	12067	68013
Chinolony	119064	74807	193872	50571	102171	152743	131650
Aminoglikozydy	44854	49784	94637	50001	60559	110560	63973
Tetracykliny, w tym tygocyklina	97222	5501	102723	4286	1596	5882	30303
Wankomycyna, linezolid	300950	385527	686477	286786	299888	586674	405051
Kolistyna	372506	876859	1249365	424974	449352	874326	282970
Klindamycyna	4825	5226	10052	4377	10817	15195	6679

pacjenci byli starsi ale dystrybucja płci i śmiertelność była porównywalna.

Zużycie antybiotyków (DDD/1 000 osobodni) w analizowanym okresie przedstawiono na Rycinie 1. Zmniejszyło się ono w 2020 i 2021 r. w porównaniu z okresem sprzed pandemii i wzrosło w 2022 r.

Zużycie poszczególnych grup antybiotyków przedstawia Tabela II. Zużycie pozostałych grup antybiotyków, nie ujętych w tabeli, było marginalne.

Dyskusja

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki jest jednym z najistotniejszych zagrożeń medycznych. Zjawisko antybiotykoodporności stanowi realne zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjentów na całym świecie, zmniejsza skuteczność terapii, zwiększa śmiertelność z powodu zakażeń bakteryjnych, wydłuża czas ich trwania i czas hospitalizacji, pogarsza jakość życia rekonwalescentów [2]. W niniejszej analizie wykazaliśmy, że podczas pandemii COVID-19 zużycie antybiotyków w naszym oddziale zmalało w porównaniu z okresem sprzed pandemii. Choć to spostrzeżenie wymaga dalszych badań określających przyczyny tego trendu, to jest ono na tyle ciekawe, że postanowiliśmy je przedyskutować.

Porównanie naszych danych z dużymi rejestrami jest oczywiście ograniczone. Na poziomie europejskim dane dotyczące konsumpcji antybiotyków w krajach Unii Europejskiej podsumowują raporty Europejskiego Centrum Zapobiegania i Kontroli Zakażeń (ECDC, European Center for Disease Prevention and Control). W przypadku niniejszej analizy trafniejsze jest odniesienie się do wyników oryginalnych prac opublikowanych w ostatnich latach. Zmiany w zużyciu antybiotyków były widoczne niemal w całej Unii Europejskiej, z tendencją do większego zużycia w latach 2021-2022 [6] ze spadkiem do wartości sprzed pandemii w 2022 roku. Wzrost zużycia antybiotyków podczas COVID-19 w lecznictwie szpitalnym odnotowano także m.in. w Chinach [9] Libanie [10] Pakistanie [11] Brazylii (ceftriakson, piperacylina-tazobactam, kolistyna) [12,13], Arabii Saudyjskiej (piperacylina-tazobactam, azitromycyna) [14], Chile [15]. Jedyna analiza z naszego kraju, dotycząca okresu 02.2020-02.2021 podkreśla znaczącą skalę niewłaściwego użycia antybiotyków podczas COVID-19, przy czym niemal wszyscy pacjenci leczeni w OIT (97,7%) otrzymywali jakiś antybiotyk [16]. Co ciekawe, podczas pandemii spadła liczba ambulatoryjnie przepisywanych anty-

biotyków w Unii Europejskiej [17], Irlandii Północnej [18] czy Finlandii [19].

Zmianę w profilu mikrobiologicznym próbek na niekorzyść występowania szczepów wielolekoopornych wykazano podczas COVID-19 w Libanie (*E.faecium*, *A.baumannii*, Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*- CPE) [10], Holandii (MRSA, *E.faecium*) [20], we Włoszech (VRE) [21], w Grecji [22], w Jordanii [23], Chile (CPE) [15]. Również w badaniu tureckim zauważono wzrost wtórnych zapaleń płuc u pacjentów zarażonych SARS-CoV2 na tle patogenów opornych [24]. Czynniki sprzyjającymi antybiotykoterapii w pandemii były: stosowanie kortykosteroidów (i większej ich dawki) oraz czas wentylacji mechanicznej, niewydolność serca, małe stężenie ferrytyny, leukocytoza oraz stosowanie kortykosteroidów w terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [24,25].

Takie obserwacje mogą wynikać z kilku czynników. Najczęstszą, oczekiwaną przyczyną jest wdrożenie efektywnych programów rozsądnej antybiotykoterapii (tzw. antibiotic stewardship program). Ale to także ograniczenia w dostępie do wybranych leków czy zmiana lokalnej polityki lekowej po opracowaniu map mikrobiologicznych szpitala. Nie można też wykluczyć wpływu przypadku i błędu systematycznego.

Ograniczenia wnioskowania

Badanie ma charakter analizy retrospektywnej. Nie prowadziliśmy oceny miesięcznej a także analizy potencjalnego wpływu zaleceń AOTiM na działania lekarskie, co mogłoby ułatwić analizę zasadności terapii [26]. Także zmieniał się profil pacjentów leczonych w kolejnych latach, stopień nasilenia choroby, obciążenie oddziału i ruch chorych. Jak jednak pokazują obserwacje z pandemii, antybiotykoterapia empiryczna zakażeń bakteryjnych nie zawsze zależała od parametrów demograficznych czy współchorobowości [27] a raczej ciężkości COVID-19 i niewydolności narządowej wymagającej leczenia w warunkach intensywnej terapii [16,28,29]. Nie braliśmy pod uwagę konkretnych wskazań mikrobiologicznych do włączenia leków, co jednak byłoby trudne zważywszy zalecenia leczenia sepsy [4]. Analiza nasza ma charakter badania ekologicznego, nie pozwala na analizę przyczynowo-skutkową, a jedynie obserwowanie trendu zjawiska, jakim było zużycie poszczególnych grup antybiotyków. Badania ekologiczne opisując trendy na poziomie lokalnym mogą być wykorzystywane do badania potencjalnych związków pomiędzy ekspozycją

zycjami na poziomie społeczności i chorobą, jednak dostarczają najmniej danych, ponieważ nie są w stanie rzetelnie oszacować poszczególnych ekspozycji.

Wnioski

Podczas pandemii COVID-19 zużycie antybiotyków zmalało w porównaniu z okresem sprzed pandemii, co wymaga dalszych badań określających przyczyny tego korzystnego trendu.

Praca powstała w ramach badania statutowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (PCN-1-103/N/O/K)

ORCID:

Łukasz Krzych 0000-0002-5252-8398

Michał Pluta 0000-0002-4027-0019

Piotr Liberski 0000-0001-7158-358X

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Łukasz Krzych

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii SCCS,
M.Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

☎ (+48 32) 479 36 00

✉ lkrzych@sum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Zakażenia w szpitalach – przedkontrolny panel ekspertów NIK. Accessed (15.12.2023): <http://www.nik.gov.pl/aktualnosci/zakazenia-szpitalne-panel-ekspertow.html>.
2. News of the National Antibiotic Programme, Issue 3/2011. Accessed (15.12.2023): https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Biuletyn/biuletyn-npoa-2011_3.pdf.
3. National Antibiotic Programme - Programme objectives. Accessed (15.12.2023): <https://antybiotyki.edu.pl/program/cele-programu/>.
4. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 2021;47(11):1181-247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
5. Bassetti M, Brucci G, Vena A, Giacobbe DR. Use of antibiotics in hospitalized patients with COVID-19: evolving concepts in a highly dynamic antimicrobial stewardship scenario. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(15):1679-84. doi:10.1080/14656566.2023.2239154.
6. Ventura-Gabarró C, Leung V H, Vlahović-Palčevski V, et al. Rebound in community antibiotic consumption after the observed decrease during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2022. Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 2023;28(46):2300604. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.46.2300604>.
7. Fukushige M, Ngo NH, Lukmanto D, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. *Front Public Health*. 2022;10:946077. doi:10.3389/fpubh.2022.946077.
8. ECDC. Annual Epidemiological Reports. Antimicrobial consumption. Accessed (15.12.2023): <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring/all-annual-epidemiological-reports>.
9. Cong W, Cheng HY, Stuart B, et al. Prevalence of antibiotic prescribing in COVID-19 patients in China and other low- and middle-income countries during the pandemic (December 2019-March 2021): a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2023;78(12):2787-94. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad302>.
10. Haddad N, Zeenny RM, El Halabi C, et al. (2024). The experience of an antimicrobial stewardship program and antibiotic consumption and resistance trends during the COVID-19 pandemic at a tertiary care center in Beirut. *Journal of infection and public health*, 2024;17(2):254-62. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.12.007>.
11. Mustafa T, Niaz MRK, Lakdawala Z, Mirza S. Regional and National Trends in Consumption of Antimicrobials in Pakistan; Pre and Post-COVID (2019-2021). *Clin Infect Dis*. 2023;77(Supplement_7):S569-S577. doi:10.1093/cid/ciad647.
12. Araújo LA, Veloso CF, Souza MC, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on child growth and development: a systematic review. *Jornal de pediatria*, 2021;97(4):369-77. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.008>.
13. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(9):1374. doi: 10.3390/antibiotics12091374.
14. Haseeb A, Abuhussain SSA, Alghamdi S, et al. Point Prevalence Survey of Antimicrobial Use and Resistance during the COVID-19 Era among Hospitals in Saudi Arabia and the Implications. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2023;12(11):1609. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111609>.
15. Allek K, Peters A, Conejeros J, et al. Antibiotic Consumption During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Emergence of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Lineages Among Inpatients in a Chilean Hospital: A Time-Series Study and Phylogenomic Analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2023;77(Suppl 1):S20-S28. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad151>.

16. Siewierska M, Gajda M, Opalska A, et al. (2023). Hospital antibiotic consumption-an interrupted time series analysis of the early and late phases of the COVID-19 pandemic in Poland, a retrospective study. *Pharmacological reports : PR*, 2023;75(3):715-25. <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00479-z>.
17. Vermeulen H, Hens N, Cateau L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on community antibiotic consumption in the EU/European Economic Area: a changepoint analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(10):2572-2580. doi:10.1093/jac/dkad273.
18. Aldeyab MA, Crowe W, Karasneh RA, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption and prevalence of pathogens in primary and secondary healthcare settings in Northern Ireland. *British journal of clinical pharmacology*, 2023;89(9):2851-66. <https://doi.org/10.1111/bcp.15778>.
19. Kari H, Rättö H, Saastamoinen L, Koskinen H. Outpatient antibiotic prescribing during the first two years of the COVID-19 pandemic: A nationwide register-based time series analysis. *PLoS One*. 2023;18(12):e0296048 doi:10.1371/journal.pone.0296048.
20. Altorf van der Kuil W, Wielders CC, Zwittink RD, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prevalence of highly resistant microorganisms in hospitalised patients in the Netherlands, March 2020 to August 2022. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 2023;28(50):2300152. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.50.2300152>.
21. Cremona A, Bordino V, Vicentini C, et al. Evaluating the Trend of VRE Carriages in Health Facilities: A Retrospective Study from 2019-2022. *Ann Ig*. 2024;36(1):115-20. doi:10.7416/ai.2023.2587.
22. Sorovou G, Schinas G, Pasxali A, et al. Epidemiology and Resistance Phenotypes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Corfu General Hospital (2019-2022): A Comprehensive Time Series Analysis of Resistance Gene Dynamics. *Microorganisms*. 2023;11(10):2537. doi:10.3390/microorganisms11102537.
23. Abu Lubad MA, Abu-Helalah MA, Al-Hajaia TS, et al. COVID-19 pandemic impact on antibiotic sensitivity of *E. coli* and *K. pneumoniae* from urine specimens: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(8):1070-5. doi:10.3855/jidc.17615.
24. Ekiz Iscanli IG, Aydin M, Şaylan B. Clinical characteristics and risk factors associated with secondary bacterial pneumonia among COVID-19 patients in ICU. *J Infect Dev Ctries*. 2023;17(10):1387-93. doi:10.3855/jidc.17066.
25. Antuori A, Giménez M, Linares G, Cardona PJ. Characterization of respiratory bacterial co-infection and assessment of empirical antibiotic treatment in patients with COVID-19 at hospital admission. *Sci Rep*. 2023;13(1):19302. doi:10.1038/s41598-023-46692-x.
26. Elligsen M, Wan M, Lam PW, et al. Trends in hospital antibiotic utilization during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter interrupted time-series analysis. *Antimicrobial stewardship & healthcare epidemiology: ASHE*, 2022;2(1):e128. <https://doi.org/10.1017/ash.2022.268>.
27. Orak F, Nazik S, Yalcinkaya KT, et al. The Relationship of Comorbid Diseases and Empirical Antibiotic Usage with Superinfection in COVID-19 Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023;33(8):852-6. doi:10.29271/jcpsp.2023.08.852.
28. Choi Y, Kang M, Shin DH, et al. Antibiotic Prescription in Patients with Coronavirus Disease 2019: Analysis of National Health Insurance System Data in the Republic of Korea. *Journal of Korean medical science*, 2023;38(25):e189. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e189>.
29. López-Herrero R, Sánchez-de Prada L, Tamayo-Velasco A, et al. Epidemiology of bacterial co-infections and risk factors in COVID-19-hospitalized patients in Spain: a nationwide study. *European journal of public health*, 2023;33(4):675-81. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad060>.