

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Specyfika oddziału intensywnej terapii, w tym konieczność stosowania procedur inwazyjnych, zwiększa ryzyko występowania powikłań infekcyjnych, zwłaszcza szpitalnych zakażeń związanych ze stosowaniem urządzeń medycznych - DA-HAIs (ang. device-associated - hospital acquired infections). Zapalenie płuc związane z obecnością sztucznych dróg oddechowych i wentylacją mechaniczną (ang. intubation-associated pneumonia - IAP) zwane również odrespiratorowym zapaleniem płuc (ang. ventilator-associated pneumonia - VAP) jest wciąż najczęstszym obciążonym około 30% śmiertelnością zakażeniem rejestrowanym w OIT. W ostatnich dekadach coraz częściej zakażenia szpitalne, w tym VAP, wywołują drobnoustroje wielolekooporne, co stanowi znaczące ograniczenie możliwości skutecznego leczenia i narastający problem lecznictwa szpitalnego o zasięgu globalnym. W tym aspekcie fundamentalne znaczenie zyskują działania profilaktyczne zmierzające do zmniejszenia częstości zakażeń szpitalnych. Zabieg dekolonizacji jamy ustnej jest powszechnie akceptowanym elementem „pakietu prewencyjnego VAP”. Wobec wciąż pojawiających się kontrowersji w zakresie profilaktyki VAP oraz konieczności stosowania zabiegów pielęgnacyjnych w obrębie jamy ustnej u chorych wentylowanych mechanicznie nadal istnieje zasadność prowadzenia badań w zakresie poszukiwania zależności między stosowaniem dekolonizacji środkami odkażającymi a efektem klinicznym w postaci redukcji VAP oraz liczby szczepów MRSA i wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych. Interesującym zagadnieniem wydaje się być także wpływ różnych metod dekolonizacji na czas leczenia w OIT i śmiertelność oraz wymiar farmakoekonomiczny dekolonizacji.

**Cel:** W pracy podjęto się oceny zastosowania u pacjentów wentylowanych mechanicznie przez rurkę intubacyjną lub tracheostomijną w oddziale intensywnej terapii 3 metod dekolonizacji jamy ustnej: chlorheksydyną 0,2%, oktenidyną 0,1%, chlorheksydyną 2% w 1 i 2 dobie wentylacji, a następnie 0,5% roztworem CHX. Celem badania była próba określenia zależności pomiędzy stosowaniem trzech różnych metod dekolonizacji a częstością występowania VAP i jakością flory zarówno kolonizującej gardło, jak i odpowiedzialnej za zapalenie płuc z uwzględnieniem tzw. „patogenów alarmowych”. Analizie poddano również wpływ wystąpienia VAP oraz różnych metod dekolonizacji jamy ustnej i gardła na czas leczenia w OIT, całkowity czas hospitalizacji, śmiertelność i farmakoekonomikę szpitala.

**Materiał i metoda:** Badaniem o charakterze obserwacyjnym, retrospektywno-prospektywnym objęto 1732 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii USK we Wrocławiu w okresie od 01 stycznia 2017 roku do 31 grudnia 2019 roku wymagających po instrumentacji dróg oddechowych rurką intubacyjną lub tracheostomijną terapii respiratorem przez czas dłuższy niż 48 godzin. W trzech różnych okresach czasowych stosowano odmienne metody dekolonizacji jamy ustnej. Rutynową toaletę jamy ustnej i gardła, w trybie codziennym co 8 godzin, wykonywano w grupie I (n=581) od 01.01.2017 do 31.12.2017 - 0,2% roztworem chlorheksydyny, w grupie II (n=578) od 01.01.2018 do 31.12.2018 - 0,1% oktenidyną, w grupie III (n=573) od 01.01.2019 do 31.12.2019 - chlorheksydyną 2% przez pierwsze 48 godzin wentylacji, a następnie 0,5% roztworem chlorheksydyny. Dane umożliwiające opracowanie charakterystyk badanych grup oraz przeprowadzenie analiz dotyczących problemów badawczych stanowiących cel niniejszej pracy uzyskano z historii chorób pacjentów, dokumentacji elektronicznej szpitala i wyników badań mikrobiologicznych Laboratorium Mikrobiologicznego USK. Wykorzystano również dane gromadzone podczas rejestracji zakażeń szpitalnych w postaci comiesięcznych raportów oddziałowych. Zapalenie płuc rozpoznawano na podstawie objawów: klinicznych, biochemicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych, zgodnie z wytycznymi ECDC zaakceptowanymi przez NPOA. Do oceny wpływu częstości występowania VAP na ekonomikę szpitala zastosowano uproszczone wyliczenia kosztów publikowane przez INICC w oparciu o wyliczenia kosztu osobodnia hospitalizacji w OIT sporządzone przez administrację USK w 2018r.

**Wyniki:** VAP rozpoznano u 52 badanych pacjentów z grupy I, 50 chorych z grupy II i 39 z grupy III podczas odpowiednio 5012, 4660 i 5530 dni wentylacji. Wskaźnik wykorzystania wentylacji mechanicznej w trzech badanych okresach kształtował się na podobnym poziomie wynosząc odpowiednio 79,48%; 79,96%; 80,3%. Częstość VAP w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 8,95%, 8,65%, 6,81% i nie różniła się statystycznie. Najniższą wartość gęstości zapadalności na VAP stwierdzono w grupie III i różniła się ona istotnie statystycznie zarówno w porównaniu do grupy II (7,04 vs 10,79, p=0.01) jak i grupy I (7,04 vs 10,36, p=0.02). W przeprowadzonych analizach nie wykazano istotnych statycznie różnic w czasie leczenia w OIT, całkowitym czasie hospitalizacji oraz śmiertelności zarówno w OIT, jak i szpitalnej u chorych z VAP przy zastosowaniu różnych metod dekolonizacji jamy ustnej. Najczęściej izolowanym drobnoustrojem z gardła we wszystkich grupach był *A. baumannii* XDR/MDR 88/313 (28,11%), w dalszej kolejności *Enterococcus spp.* 40/313 (12,78%) i *K. pneumoniae* 39/313 (12,5%). Odsetek „patogenów alarmowych” izolowanych z gardła u chorych z VAP w

latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 42,6% (49/115), 49,56% (56/113) i 56,5% (48/85). Wykazano istotną statystycznie 9,3% redukcję kolonizacji gardła szczepami *A. baumannii* XDR/MDR przy zastosowaniu CHX 0,2% w porównaniu do oktenidyny (22,6% vs 31,9%,  $p=0,023$ ). Najskuteczniejsza w zmniejszeniu kolonizacji gardła przez szczepy MRSA i *P. aeruginosa* oraz *Enterococcus spp* okazała się oktenidyna. W trzyletnim okresie obserwacji w etiologii VAP dominowały bakterie Gram-ujemne, a najczęściej izolowanymi z drzewa oskrzelowego drobnoustrojami były *A. baumannii* XDR/MDR 80/204 (39,2%), w dalszej kolejności *K. pneumoniae* 32/204 (15,68%) i *P. aeruginosa* 24/204 (11,76%). Odsetek „patogenów alarmowych” w latach 2017, 2018 i 2019 wynosił odpowiednio 54,28% (38/70), 67,56% (50/74) i 80% (48/60). Chlorheksydyna 0,2% wykazała największą skuteczność w redukcji VAP wywołanych przez *A. baumannii* XDR/MDR i *K. pneumoniae* ESBL(+). Odsetek VAP o etiologii *A. baumannii* XDR/MDR był znamienne statystycznie o 20% niższy niż w grupie dekolonizacji oktenidyną (46,15% vs 66%,  $p=0,04$ ). Najniższy odsetek VAP wywołanych *P. aeruginosa* i MRSA stwierdzono podczas stosowania oktenidyny. Wydłużenie czasu leczenia w OIT średnio o 27,02 dni spowodowane wystąpieniem VAP przekładało się na wzrost kosztu leczenia o 85 086 złotych na 1 pacjenta i powodowało średni wzrost kosztów leczenia o 3 999 042 zł rocznie. Również całkowity czas leczenia szpitalnego pacjentów z rozpoznaniem VAP był istotnie statystycznie dłuższy (64,7 vs 28,5,  $p=0,00$ ) Zarówno śmiertelność w OIT, jak i szpitalna u chorych z VAP w porównaniu do pacjentów bez DA-HAIs jest wyższa (35,5% vs 31,3%,  $p=0,31$ ; 48,9% vs 42,2%,  $p=0,1$ ).

**Wnioski:** Zapalenie płuc u pacjentów wentylowanych mechanicznie wywołane jest najczęściej patogenami wielolekoopornymi i pozostaje problemem klinicznym mającym wpływ na wydłużenie czasu leczenia w OIT i szpitalu, zwiększającym koszty hospitalizacji i śmiertelność. Dekolonizacja jamy ustnej i gardła jest istotnym elementem prewencji VAP, jednak w badaniu nie wykazano różnicy w śmiertelności w OIT i szpitalnej przy stosowaniu różnych jej metod. Wyniki badania sugerują jednoznacznie większą skuteczność w prewencji VAP roztworów CHX w wyższych stężeniach. Zastosowanie przez pierwsze 2 dni roztworu 2%, a następnie roztworu 0,5% chlorheksydyny do dekolonizacji jamy ustnej i gardła związane było z najniższą częstością występowania VAP na 1000 dni wentylacji, większą skutecznością w redukcji częstości kolonizacji gardła bakteriami Gram-dodatnimi w tym MRSA i nieistotną statystycznie mniejszą efektywnością w stosunku do *A. baumannii* XDR/MDR w porównaniu do roztworu 0,2% CHX. Wobec zbliżonych wartości gęstości zapadalności na VAP przy zastosowaniu OCT i CHX 0,2% oraz z uwagi na wysoki profil bezpieczeństwa (brak

opisywanych działań ubocznych) i udowodnioną skuteczność w redukcji płytki nazębnej OCT wydaje się być atrakcyjną alternatywą dla szeroko stosowanej chlorheksydy w stężeniu 0,2%. Wyniki badania potwierdziły jej wysoką efektywność w zmniejszeniu kolonizacji gardła szczepami MRSA i *P. aeruginosa* oraz redukcji częstości VAP wywołanych tymi patogenami. Jednak wobec wykazanego stale rosnącego odsetka udziału „patogenów alarmowych” w zakażeniach VAP z dominacją *A. baumannii* XDR/MDR w tutejszym ośrodku oraz istotnie statystycznie niższą skutecznością w erydykacji tego patogenu w porównaniu do 0,2% CHX korzyści płynące z zastosowania OCT w dekolonizacji jamy ustnej u pacjentów OIT budzą aktualnie wątpliwości. Z uwagi na istniejące kontrowersje dotyczące CHX (jej związek ze śmiertelnością, doniesienia o oporności niektórych szczepów bakteryjnych w badaniach in vitro) konieczne jest przeprowadzenie wielośrodkowych badań dotyczących wpływu zabiegu dekolonizacji jamy ustnej z użyciem różnych środków antyseptycznych na zróżnicowane punkty końcowe takie jak częstość VAP, kolonizacja gardła, czas wentylacji mechanicznej, czas leczenia w OIT, śmiertelność.

# SUMMARY

**Introduction:** The specificity of the intensive care unit, including the need to use invasive procedures, increases the risk of infectious complications, especially device-associated - hospital acquired infections - DA-HAIs. Intubation-associated pneumonia (IAP), also known as ventilator-associated pneumonia (VAP) is still the most common hospital-acquired infection recorded in the ICU associated with a mortality rate of 30%. In recent decades, nosocomial infections including VAP are increasingly caused by multidrug-resistant microorganisms, which is a significant limitation of the effective treatment and a growing problem of hospital treatment on a global scale. In this aspect, preventive measures aimed at reducing the incidence of nosocomial infections are of fundamental importance. Oral decolonization is a widely accepted component of the "VAP bundles." In view of the still emerging controversies regarding VAP prevention strategies and the need for oral care treatment in mechanically ventilated patients, there is still a reason to conduct research on a relationship between the use of decolonization with different oral antiseptics and the clinical effect in the form of reduction of VAP rates and the number of MRSA and multidrug-resistant Gram-negative rods. An interesting issue seems to be the impact of different oral care methods on the ICU length of stay and mortality, as well as the pharmaco-economic dimension of decolonization.

**Objective:** The study assessed the use of three methods of oral decolonization in patients undergoing mechanical ventilation by endotracheal or tracheostomy tube in ICU: chlorhexidine 0.2%, octenidine 0.1%, chlorhexidine 2% on days 1 and 2 of ventilation, and then 0.5 % CHX solution. The objective of this study was to determine the relationship between the use of three different decolonization methods and the incidence of VAP, the quality of oropharyngeal flora and microbiological profile of VAP, including the so-called "alarm pathogens". The impact of VAP and various decolonization methods on the ICU length of stay, the length of hospital stays, mortality and hospital pharmaco-economic were also analyzed.

**Material and methods:** The observational, retrospective-prospective study included 1732 patients treated at the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy of University Teaching Hospital in Wrocław from January 1, 2017 to December 31, 2019, who received mechanical ventilation for up to 48 hours after airway instrumentation with an endotracheal or tracheostomy tube. Different methods of oral decolonization were used in three different time periods. Routine oral care, in daily mode every 8 hours, was performed in group I (n=581) from

01.01.2017 to 31.12.2017 – with 0.2% chlorhexidine solution, in group II (n=578) from 01.01.2018 to 31.12.2018 – with 0.1% octenidine, in group III (n=573) from 01.01.2019 to 31.12.2019 – with chlorhexidine 2% for the first 48 hours of ventilation, followed by 0.5% chlorhexidine solution. Data enabling the development of the characteristics of the studied groups and conducting analysis of the research problems constituting the aim of this work was obtained from the patients' medical history, electronic documentation of the hospital and the results of microbiological tests of the USK Microbiological Laboratory. Data collected during the monitoring program of nosocomial infections in the form of monthly ward reports was also used. Pneumonia was diagnosed on the basis of clinical, biochemical, radiological and microbiological symptoms in accordance with ECDC guidelines accepted by the NPOA. Simplified cost calculations published by INICC based on the average cost of a person-day for ICU in 2018 prepared by the USK administration were used to assess the impact of VAP incidence on hospital economics.

**Results:** VAP was diagnosed in 52 patients from group I, 50 patients from group II and 39 from group III during 5012, 4660 and 5530 days of ventilation, respectively. V-UR at ICU in the three examined periods was similar amounting to 79.48%, 79.96%; 80.3%, respectively. The VAP rates/100 admissions were 8.95, 8.65, 6.81, respectively, and did not differ statistically. The lowest incidence density of VAP was found in group III and differed statistically significantly from both group II (7.04 vs 10.79, p=0.01) and group I (7.04 vs 10.36, p=0.02). The analyses showed no statically significant differences in the ICU length of stay, total hospitalisation time, as well as ICU and in-hospital mortality in patients with VAP using different oral care methods. The most frequently isolated pharyngeal microorganism in all groups was *A. baumannii* XDR/MDR 88/313 (28.11%), followed by *Enterococcus spp.* 40/313 (12.78%) and *K. pneumoniae* 39/313 (12.5%). The rate of "alarm pathogens" isolated from the pharynx in patients with VAP in 2017, 2018, and 2019 was 42.6% (49/115), 49.56% (56/113), and 56.5% (48/85), respectively. A statistically significant 9.3% reduction in oropharyngeal colonization with *A. baumannii* XDR/MDR strains was demonstrated using CHX 0.2% compared to octenidine (22.6% vs 31.9%, p=0.023). Octenidine proved to be the most effective in reducing oropharyngeal colonization with MRSA, *P. aeruginosa* and *Enterococcus spp.* During the three-year observation period, Gram-negative bacteria dominated in the etiology of VAP, and the main VAP pathogens were: *A. baumannii* XDR/MDR 80/204 (39.2%), followed by *K. pneumoniae* 32/204 (15.68%) and *P. aeruginosa* 24/204 (11.76%). The rate of "alarm pathogens" isolated from bronchoalveolar secretion in 2017, 2018 and 2019 was 54.28%

(38/70), 67.56% (50/74) and 80% (48/60), respectively. Chlorhexidine 0.2% was most effective in reducing rates of VAP caused by *A. baumannii* XDR/MDR and *K. pneumoniae* ESBL(+). A statistically significant decrease of 20% in *A. baumannii* XDR/MDR infections rate was demonstrated using CHX 0.2% compared to octenidine (46.15% vs. 66%,  $p=0.04$ ). The lowest rates of VAP caused by *P. aeruginosa* and MRSA was found with octenidine. ICU stays were extended by VAP for 27,02 days and increased the cost of therapy by PLN 85,086 per patient, which resulted in an average increase in treatment costs by PLN 3,999,042 per year. Also, the hospital length of stay of patients with diagnosed VAP was statistically significantly longer (64.7 vs 28.5,  $p=0.00$ ). Both, the ICU and in-hospital mortality rate in patients with VAP compared to patients without DA-HAIs are higher (35.5% vs 31.3%,  $p=0.31$ ; 48.9% vs 42.2%,  $p=0.1$ ).

**Conclusions:** Pneumonia in mechanically ventilated patients is mostly caused by multidrug-resistant pathogens and remains a clinical problem that extends the duration of ICU and hospital treatment, increases the costs of therapy and mortality. Oropharyngeal decolonization is an important component of VAP prevention strategies; however, the study found no difference in ICU and in-hospital mortality between the use of different oral antiseptics. The results of the study clearly suggest greater efficacy of CHX solutions at higher concentrations in the VAP rates reduction. The use of a 2% solution for the first 2 days of ventilation, followed by a 0.5% chlorhexidine solution for oral decolonization, was associated with the lowest incidence rate of VAP per 1000 days of ventilation, greater efficacy in reducing the frequency of oropharyngeal colonization with Gram-positive bacteria, including MRSA, and a statistically insignificantly lower effectiveness against *A. baumannii* XDR/MDR compared to the 0.2% CHX solution. Regarding the similar values of incidence density of VAP using OCT and CHX 0.2% for oral hygiene, and due to the high safety profile (no described side effects) and proven effectiveness in dental plaque inhibition, OCT seems to be an attractive alternative to the widely used chlorhexidine at the concentration of 0.2%. The results of the study confirmed its high effectiveness in reducing oropharyngeal colonization with MRSA and *P. aeruginosa* strains, as well as the VAP rates caused by these pathogens. However, in view of the constantly growing share of “alarm pathogens” in VAP etiology with the dominance of *A. baumannii* XDR/MDR in the local center and the statistically significantly lower effectiveness in eradication of this pathogen compared to 0.2% CHX, the benefits of OCT in oral decolonization in ICU patients are currently questionable. Due to the existing controversies regarding CHX (its relationship to mortality, reports of in-vitro resistance of some bacterial strains), it is necessary to conduct

multicenter studies on the effect of oral decolonization with different antiseptics on various endpoints such as VAP rate, oropharyngeal colonization, duration of mechanical ventilation, ICU length of stay and mortality.