

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Mateusz Bartoszewicz

**Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z Covid-19
wymagających procedur z zakresu intensywnej
terapii**

Analysis of bacterial infections in patients with Covid-19 requiring intensive
care procedures

Rozprawa doktorska

Promotor

prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Medycyny Ratunkowej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku I Klinika Chirurgii Ogólnej i
Endokrynologicznej

Promotor pomocniczy

dr n. med. Sławomir Lech Czaban

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Anestezjologii i Intensywnej
Terapii

Białystok 2024

Pragnę złożyć najszersze podziękowania
prof. dr hab. med. Jerzemu Robertowi Ładnemu,
dr n. med. Sławomirowi Lechowi Czaban,
za zaangażowanie, wsparcie, nieustającą motywację, wiele cennych wskazówek oraz
za stworzenie warunków do rozpoczęcia pracy naukowej,
oraz Klaudii i Julianowi za ogromne pokłady cierpliwości, motywację i nieustające
wsparcie.

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
WYKAZ TABEL I RYCIN.....	6
Rozdział 1 Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej.....	7
Rozdział 2. Wprowadzenie	8
Rozdział 3. Cel pracy	11
Rozdział 4. Realizacja celów naukowych	12
Materiały i metody	12
Omówienie publikacji.....	14
Podsumowanie i Dyskusja	16
Rozdział 5. Wnioski.....	17
Rozdział 6. Piśmiennictwo	18
Rozdział 7. Streszczenie w języku polskim	20
Rozdział 8. Streszczenie w języku angielskim (<i>do 2 stron</i>)	22
Rozdział 9. Cykl prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.....	24
Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study.....	24
Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study	38
Rozdział 10. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	46
Rozdział 11. Oświadczenia współautorów oraz informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji	47
Rozdział 12. Dorobek naukowy	61

INDEKS SKRÓTÓW

ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) - zespół ostrej niewydolności oddechowej

BSI (*bloodstream infections*) - zakażenia krwi

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) - choroba koronawirusowa 2019

CRRT (*continuous renal replacement therapy*) - ciągła terapia nerkozastępcza

OIT (*Intensive Care Unit*) - Oddział intensywnej terapii

MDR (*Multi-Drug Resistant*) - wielolekooporny

MDRO (*Multi-Drug Resistant Organisms*) - organizmy wielolekooporne

MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) - koronawirus zespołu oddechowego Bliskiego Wschodu

MV (*mechanical ventilation*) - wentylacja mechaniczna

OIT - Oddział Intensywnej Terapii

POCHP - Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

RNA (*ribonucleic acid*) - kwasy rybonukleinowe

RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją

SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) - koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej

SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) - koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

SI (*artificial intelligence, AI*) - sztuczna inteligencja

VAP (*ventilator-associated pneumonia*) - zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną

WYKAZ TABEL I RYCIN

Rycina 1. Graficzne przedstawienie wyboru grupy do badania

Rozdział 1 Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej

Cykl składa się z dwóch prac oryginalnych. Łączny współczynnik oddziaływania (IF) cyklu wyniósł 5.7. Łączna punktacja MNiSW to 140.0 punktów.

- a) Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ładny.
Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study.
Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2023 : 10, 13 pp.
DOI: 10.1177/20499361231207178
wskaźnik Impact Factor ISI: 5.700 Punktacja MNiSW: 70.000

- b) Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Jerzy Robert Ładny, Sławomir Lech Czaban.
Ventilator-associated pneumonia among patients with COVID-19: a retrospective cohort study.
Emergency Medical Service. 2023: 10, 4, s. 210-216
DOI: 10.36740/EmeMS202304102
Punktacja MNiSW: 70.000

Rozdział 2. Wprowadzenie

Pandemia COVID-19 (ang. coronavirus disease 2019) była jednym z największych globalnych kryzysów zdrowotnych XXI wieku. Pierwsze przypadki zostały zdiagnozowane w grudniu 2019 roku w Wuhan(1), w Chinach, a od tego czasu wirus rozprzestrzenił się na całym świecie, prowadząc do milionów zakażeń i zgonów(2). Pandemia miała głęboki wpływ na społeczeństwa, gospodarkę, systemy opieki zdrowotnej i codzienne życie ludzi, stawiając liczne i zróżnicowane wyzwania(3). Naukowcy i lekarze pracowali nad opracowywaniem skutecznych metod leczenia oraz prewencji.

COVID-19 jest chorobą zakaźną, spowodowaną koronawirusem o nazwie SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)(4). Koronawirusy są grupą wirusów RNA (od ang. ribonucleic acid), które mogą infekować zarówno ludzi, jak i różne gatunki zwierząt, prowadząc do szeregu chorób, od łagodnych do ciężkich. Etiologicznie, wirus ten jest związany z innymi koronawirusami ludzkimi, takimi jak SARS-CoV (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus) i MERS-CoV (ang. Middle East respiratory syndrome coronavirus)(5), które były odpowiedzialne za epidemie w przeszłości(6).

COVID-19 ma szeroki zakres objawów klinicznych(4). Większość przypadków choroby jest łagodna lub bezobjawowa. Typowe symptomy obejmują gorączkę, kaszel, duszność, zmęczenie, ból mięśni i stawów, a także utratę smaku i węchu. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka. Niekiedy przebieg może prowadzić do ciężkiej niewydolności oddechowej i śmierci.

Głównym sposobem transmisji SARS-CoV-2 jest droga kropelkowa przez wydzieliny dróg oddechowych, zwłaszcza przez kichanie, kaszel i rozmowę(4). Transmisja może także nastąpić przez kontakt z powierzchniami

zanieczyszczonymi wirusem, a następnie dotykaniem twarzy(5). Wirus może również przenosić się przez aerozol w sytuacjach, gdzie generowane są drobne kropelki, na przykład podczas zabiegów medycznych(5).

COVID-19 może prowadzić do poważnych powikłań, szczególnie u mężczyzn, osób starszych i z chorobami współistniejącymi: nadciśnieniem, otyłością, cukrzycą, POCHP (Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc), astmą i chorobami układu krążenia (4). Do powikłań należą między innymi: zapalenie płuc, zatorowość płucna, niewydolność wielonarządowa, zakrzepica, oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej ARDS (ang. Acute respiratory distress syndrome)(4). Długotrwałe powikłania i objawy, określane jako "long COVID", również stają się poważnym zagadnieniem zdrowotnym, wpływając na jakość życia pacjentów(7).

COVID-19, może prowadzić do ciężkiego stanu ogólnego wymagającego przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIT). W ciężkich przypadkach COVID-19 prowadzi do ostrej niewydolności oddechowej, wymagającej MV (ang. Mechanical Ventilation). Większość pacjentów przyjętych na OIT z powodu COVID 19 wymaga leczenia MV(4). Konieczność stosowania MV, podobnie jak inne inwazyjne procedury w OIT, znacząco osłabia odporność pacjenta, zwiększając tym samym podatność na koinfekcje.

Koinfekcje bakteryjne są powszechnym problemem u pacjentów z ciężką postacią COVID-19, hospitalizowanych w OIT. Częstość występowania oraz typy infekcji bakteryjnych różnią się w zależności od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, choroby współistniejące, stosowane procedury medyczne oraz specyfika oddziału szpitalnego.

Koinfekcje są niezależnym czynnikiem pogorszającym rokowanie(8). Badania wskazują na różny odsetek koinfekcji bakteryjnych i grzybiczych u krytycznie chorych pacjentów(9). Według metaanalizy A. S. Suleiman i współ. łączny współczynnik koinfekcji bakteryjno-grzybiczych i wirusowych u pacjentów

przebywających na OIT i pacjentów w stanie krytycznym z powodu COVID-19 wyniósł 22,52%(9). Osłabiony układ odpornościowy spowodowany COVID-19, w połączeniu z interwencjami w OIT, takimi jak podaż kortykosteroidów i przedłużone MV, stwarza środowisko sprzyjające koinfekcjom bakteryjnym(10, 11).

Charakter koinfekcji bakteryjnych jest różny, ale często wiążą się one z wysoką śmiertelnością, przedłużonymi pobytami w szpitalu, w konsekwencji zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej(12, 13).

Zakażenia krwi BSI (ang. bloodstream infections) budzą szczególne obawy u pacjentów z COVID-19 przebywających na OIT ze względu na szerokie stosowanie urządzeń inwazyjnych, takich jak respiratory, cewniki wewnątrznaczyniowe, ciągła terapia nerkozastępcza CRRT (ang. Continuous renal replacement therapy). Zakażenia te często dotyczą patogenów oportunistycznych, które wykorzystują stan obniżonej odporności wywołany przez COVID-19.

Zapalenie płuc związane z mechaniczną wentylacją płuc VAP (ang. ventilator-associated pneumonia) to podtyp koinfekcji bakteryjnej, który stwarza wysokie ryzyko dla pacjentów z COVID-19 wentylowanych mechanicznie. Zgodnie z definicją : rozwija się po ponad 48 godzin MV i charakteryzuje się nowymi zmianami w RTG klatki piersiowej, dodatnimi wynikami badań mikrobiologicznych oraz określonymi objawami klinicznymi(14). Rozwój VAP wiąże się z wysoką śmiertelnością, długoterminowym MV, przedłużonymi pobytami na OIT(15).

Pojawienie się patogenów MDR dodatkowo komplikuje leczenie koinfekcji bakteryjnych. U pacjentów z COVID-19 często identyfikowano MDRo (ANG. Multi-Drug Resistant Organisms). Stanowi to wyzwanie dla skutecznej terapii przeciwdrobnoustrojowej i zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Rozdział 3. Cel pracy

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest kompleksowa analiza infekcji bakteryjnych: VAP i BSI u pacjentów chorych na COVID-19 hospitalizowanych na OIT. Cele szczegółowe obejmują:

- Określenie częstości BSI, VAP wśród pacjentów OIT chorych na COVID-19, identyfikacja typowych patogenów bakteryjnych, odsetka patogenów MDR.
- Ocena wpływu infekcji bakteryjnych na wyniki leczenia pacjentów z COVID-19.
- Identyfikacja kluczowych czynników ryzyka koinfekcji bakteryjnych.

Rozdział 4. Realizacja celów naukowych

Materiały i metody

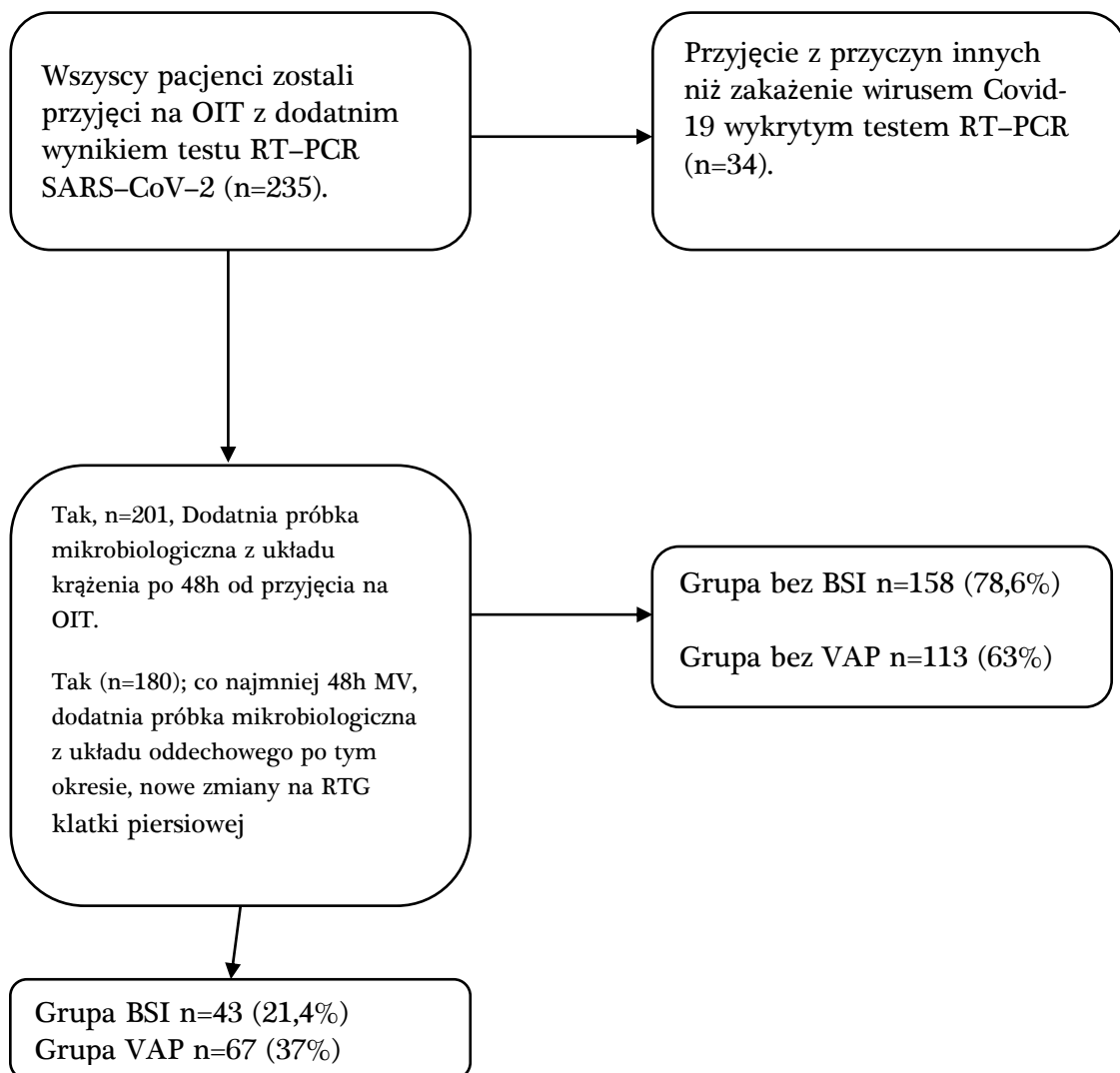
Pracę doktorską zaprojektowano jako serię retrospektywnych badań kohortowych, które obejmowały analizę dokumentacji medycznej pacjentów z COVID-19 przyjętych na OIT USK w Białymstoku, ze szczególnym uwzględnieniem tych, u których rozwinęły się koinfekcje bakteryjne.

Zebrano dane dotyczące demografii pacjentów, cech klinicznych, wyników badań mikrobiologicznych, interwencji terapeutycznych oraz wyników leczenia. W okresie od 3 marca 2020 r. do 1 lipca 2021 r. na OIT Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku przyjęto 235 dorosłych pacjentów chorych na COVID-19.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: osoby, które ukończyły 18. rok życia, chorowały na ostrą infekcję wywołaną przez COVID-19, potwierdzoną reakcją łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją PCR w wymazach z nosa i gardła lub wydzielinie z dolnych dróg oddechowych.

Z badania wykluczono kobiety w ciąży oraz osoby przyjęte na OIT z powodów innych niż COVID-19, takich jak planowe operacje lub nagłe przypadki. Przed podaniem antybiotyku pobierano próbki do badań mikrobiologicznych.

Rycina 1. Graficzne przedstawienie wyboru grupy do badania



OIT, Oddział Intensywnej Terapii; MV, mechanical ventilation; BSI, bloodstream Infection; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction.

Wykorzystano metody statystyczne do analizy zebranych danych, określenia częstości występowania koinfekcji bakteryjnych oraz identyfikacji zależności między różnymi czynnikami a występowaniem tych infekcji. Dane pacjentów zostały wprowadzone do predefiniowanej bazy danych. Do oceny związku między zmiennymi zastosowano t-test lub test chi-kwadrat i podano odpowiadające im wartości p. Ponadto do zbadania czynników, które w istotny sposób wpływały na pacjentów, zastosowano regresję logistyczną. Wartość p mniejszą niż 0,05 uznawano za istotną statystycznie. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R v.4.1.1(16).

Zgoda na badania udzielona została przez Komisję Bioetyczną w Białymstoku nr. APK.002.242.2021, data przyjęcia: 29.04.2021. (kopia załączona w rozdziale 10).

Omówienie publikacji

Publikacja 1: Bartoszewicz M., Czaban S. L., Bartoszewicz K., Kuźmiuk D., Ładny J. R. "Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study." *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2023, 10: 1-13. DOI: 10.1177/20499361231207178

Celem pracy była ocena częstości występowania bakteriemii u pacjentów z COVID-19 na OIT oraz identyfikacja głównych patogenów odpowiedzialnych za zakażenia krwi i czynników ryzyka z nimi związanych. Badanie retrospektywne obejmowało analizę 201 pacjentów z COVID-19, u 43 osób (21,4%) rozwinęło się bakteryjne zakażenie krwi (BSI). Śmiertelność w tej grupie była nieistotnie wyższa (65,1%) niż w grupie bez BSI (58,9%). Znalezione istotne różnice między grupami pod względem częstości występowania otyłości i rozkładu płci, ale nie zaobserwowano różnic w

stosowaniu kortykosteroidów. Czynniki ryzyka BSI obejmowały czas trwania MV, obecność VAP, stosowanie leków blokujących przewodnictwo nerwowomięśniowe, długość pobytu na OIT, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) i płeć męską. Głównymi patogenami były *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Enterococcus faecalis*, 87% przypadków stanowiło MDRo.

Wszystkie przypadki BSI były zakażeniami wewnątrzszpitalnymi, z czego około 60% to pierwotne BSI. Infekcje związane z cewnikiem centralnym stanowiły 6,2% przypadków BSI, a z VAP oraz UTI występowały odpowiednio w 25% i 9,4% przypadków BSI. Pierwszy dodatni posiew krwi występował średnio około 11,4 dnia po przyjęciu na OIT.

Publikacja 2: Bartoszewicz M., Kosel J., Nadolny K., Bartoszewicz K., Wilczyk-Chorostek E., Ładny J. R., Czaban S. L. "Ventilator-associated pneumonia among patients with COVID-19: A retrospective cohort study." *Emergency Medical Services*, 2023, X, 4: 210-216. DOI: 10.36740/EmeMS202304102

Celem pracy była analiza charakterystyki VAP u pacjentów z COVID-19. Do retrospektywnego badania włączono 180 osób. U 67 pacjentów (37%) rozwinęło się VAP, przy czym śmiertelność w tej grupie wyniosła 70,1%. Pacjenci z VAP byli hospitalizowani na OIT dłużej i wymagali dłuższej wentylacji mechanicznej w porównaniu z pacjentami bez VAP. Najczęściej izolowanymi bakteriami były *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, przy czym w 57% przypadków stwierdzono obecność MDR. Mimo wyższej śmiertelności wśród pacjentów z VAP, różnica ta nie była istotna statystycznie.

Podsumowanie i Dyskusja

Koinfekcje bakteryjne były związane z wyższą śmiertelnością, dłuższym pobytem na OIT, zwiększonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej. Znaczna część koinfekcji bakteryjnych to MDRo, co stanowi wyzwanie dla skutecznej terapii przeciwdrobnoustrojowej.

Badanie podkreśla wagę wczesnego identyfikowania i ukierunkowanego leczenia koinfekcji bakteryjnych u pacjentów z COVID-19, a także konieczność indywidualnego podejścia do każdego pacjenta, uwzględniającego czynniki ryzyka i szybką adaptację terapii antybiotykowej na podstawie wyników badań mikrobiologicznych.

Wysoka częstotliwość występowania BSI i VAP u pacjentów z COVID-19 na OIT podkreśla potrzebę monitorowania i wczesnej interwencji. Wyniki te zwracają uwagę na złożoność leczenia pacjentów w obliczu dodatkowego obciążenia koinfekcjami bakteryjnymi.

Chociaż badania dostarczają cennych spostrzeżeń, ograniczenia obejmują retrospektywny charakter i potencjał regionalnej zmienności wskaźników infekcji i profili patogenów.

Rozdział 5. Wnioski

Badania wykazały, że zakażenia bakteryjne, w tym BSI i VAP, są powszechne u pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych w OIT. Te infekcje stanowią istotne wyzwanie kliniczne i pogarszają rokowania pacjentów.

Wysoki odsetek patogenów MDR wśród zakażeń bakteryjnych u pacjentów z COVID-19 stanowi znaczne wyzwanie terapeutyczne i wskazuje na potrzebę ostrożnego stosowania antybiotyków oraz przestrzegania zasad racjonalnej antybiotykoterapii. Wczesna diagnoza i interwencja są kluczowe w ograniczeniu negatywnego wpływu zakażeń bakteryjnych na wyniki leczenia pacjentów z COVID-19. Badania podkreślają znaczenie indywidualnego podejścia do leczenia, uwzględniającego specyficzne czynniki ryzyka oraz potrzebę szybkiego dostosowania terapii antybiotykowej w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych.

Dalsze badania nad metodami prognozowania i diagnostyki zakażeń bakteryjnych, szczególnie opartymi na modelach predykcyjnych (uczenie maszynowe, uczenie głębokie, SI (ang. artificial intelligence, AI)) aby umożliwić wczesne wykrywanie i interwencję.

Rozdział 6. Piśmiennictwo

1. Archived: WHO Timeline - COVID-19
<https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-1927> April 2020 [
2. Worldometers. COVID Live - Coronavirus Statistics Accessed 19th November 2022 [Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
3. Sawicka B, Aslan I, Della Corte V, Periasamy A, Krishnamurthy SK, Mohammed A, et al. The coronavirus global pandemic and its impacts on society. *Coronavirus Drug Discovery*. 2022:267-311.
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

5. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2).
6. Zhou H, Yang J, Zhou C, Chen B, Fang H, Chen S, et al. A Review of SARS-CoV2: Compared With SARS-CoV and MERS-CoV. *Front Med*. 2021;8.
7. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(10):618-34.
8. Patton MJ, Orihuela CJ, Harrod KS, Bhuiyan MAN, Dominic P, Kevil CG, et al. COVID-19 bacteremic co-infection is a major risk factor for mortality, OIT admission, and mechanical ventilation. *Critical Care*. 2023;27(1):34.
9. Suleiman AS, Islam MA, Akter MS, Amin MR, Werkneh AA, Bhattacharya P. A meta-meta-analysis of co-infection, secondary infections, and antimicrobial resistance in COVID-19 patients. *J Infect Public Health*. 2023;16(10):1562-90.
10. Lafuente Cabrero E, Terradas Robledo R, Civit Cunado A, Garcia Sardelli D, Hidalgo Lopez C, Giro Formatger D, et al. Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282290.
11. Gragueb-Chatti I, Hyvernats H, Leone M, Agard G, Peres N, Guervilly C, et al. Incidence, Outcomes and Risk Factors of Recurrent Ventilator Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: A Retrospective Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022;11(23).
12. Alqahtani A, Alamer E, Mir M, Alasmari A, Alshahrani MM, Asiri M, et al. Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4).
13. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoas P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and

mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Critical Care*. 2021;25(1):177.

14. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-Associated Pneumonia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

15. Wicky PH, Dupuis C, Cerf C, Siami S, Cohen Y, Laurent V, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients Admitted in Intensive Care Units: Relapse, Therapeutic Failure and Attributable Mortality-A Multicentric Observational Study from the OutcomeRea Network. *J Clin Med*. 2023;12(4).

16. Pinheiro J, Bates, D., & R Core Team. Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. Version R package version 4.1.1 ed2023.

Rozdział 7. Streszczenie w języku polskim

Pandemia COVID-19, spowodowana przez wirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego koronawirusa 2 (SARS-CoV-2), pojawiła się w Chinach pod koniec 2019 roku i szybko rozprzestrzeniła się na całym świecie, powodując znaczną śmiertelność i obciążając systemy opieki zdrowotnej. Większość przypadków COVID-19 ma łagodny przebieg lub jest bezobjawowa. Niektórzy predysponowani pacjenci, rozwijają poważne powikłania wymagające intensywnej opieki i wentylacji mechanicznej (MV). Pacjenci z COVID-19 przebywający w OIT są narażeni na ryzyko rozwoju poważnych infekcji bakteryjnych, takich jak bakteryjne zakażenia krwi (BSI) i zapalenie płuc związane z wentylacją (VAP). Rozprawa doktorska ma na celu zbadanie tych powikłań, identyfikację czynników ryzyka, powszechnych patogenów.

Krytycznie chorzy pacjenci często wymagają procedur z zakresu intensywnej terapii, które zwiększa ryzyko BSI. Celem badania było zidentyfikowanie patogenów odpowiedzialnych za BSI oraz określenie czynników ryzyka zakażenia u pacjentów z COVID-19 przebywających na OIT. Analizie poddano dane 201 pacjentów, z których 43 (21,4%) rozwinęło BSI. Śmiertelność w grupie z BSI wynosiła 65,1%, a w grupie bez BSI 58,9%, różnica ta nie była istotna statystycznie. Występowanie BSI było istotnie związane z czasem MV; pobytu w OIT, obecnością VAP, używaniem środków zwiotczających mięśnie, wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz płcią męską. Główne patogeny to *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* i *Enterococcus faecalis*. Patogeny MDR stanowiły 87% przypadków. Pierwszy dodatni posiew krwi występował średnio około 11,4 dnia po przyjęciu na OIT.

MV jest powszechnie stosowana w leczeniu ciężkich przypadków COVID-19, ale może prowadzić do powikłań takich jak VAP. W obliczu pandemii COVID-19, znaczna liczba pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową wymagała procedur z zakresu intensywnej terapii, co zwiększyło ryzyko infekcji wtórnych. Przeanalizowano dokumentację medyczną 235 pacjentów, z których 180 spełniło kryteria włączenia. Spośród nich, 67 (37%) rozwinęło VAP, a wskaźnik śmiertelności wynosił 70,1%. Pacjenci z VAP mieli dłuższy czas pobytu w OIT oraz MV w porównaniu do pacjentów bez VAP. Najczęstszymi bakteriami były *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, a 57% przypadków stanowiły patogeny MDR. Mimo że pacjenci z VAP mieli wyższy wskaźnik śmiertelności w porównaniu do tych bez VAP, różnica nie była istotna statystycznie. Wyniki pokazują, że VAP jest

powszechnym powikłaniem u chorych z COVID-19 poddawanych MV, a bakterie MDR stanowią istotny problem, co podkreśla potrzebę skutecznych strategii zapobiegania i leczenia VAP w tej grupie pacjentów.

Rozdział 8. Streszczenie w języku angielskim (do 2 stron)

The COVID-19 pandemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in China in late 2019 and spread rapidly worldwide, causing significant mortality and burdening healthcare systems. Most cases of COVID-19 are mild or asymptomatic. Some predisposed patients develop serious complications requiring intensive care and mechanical ventilation (MV). COVID-19 patients in the ICU are at risk of developing severe bacterial infections, such as bacterial bloodstream infections (BSIs) and ventilator-associated pneumonia (VAP). The PhD dissertation aims to investigate these complications and identify risk factors and common pathogens.

Critically ill patients often require intensive care procedures, which increase the risk of BSI. The study aimed to identify the pathogens responsible for BSI and determine the risk factors for infection in COVID-19 patients in the ICU. Data from 201 patients were analyzed, of whom 43 (21.4%) developed BSI. Mortality in the group with BSI was 65.1% and in the group without BSI, 58.9%; this difference was not statistically significant. The occurrence of BSI was significantly associated with MV time, ICU stay, presence of VAP, use of muscle relaxants, high body mass index (BMI), and male gender. The primary pathogens are *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterococcus faecalis*. MDR pathogens accounted for 87% of cases. The first positive blood culture occurred on average 11.4 days after ICU admission.

MV is commonly used to treat severe cases of COVID-19 but can lead to complications such as VAP. In the wake of the COVID-19 pandemic, a significant number of patients with severe respiratory failure required intensive care procedures, increasing the risk of secondary infections. The medical records of 235 patients were analyzed, of which 180 fulfilled the inclusion criteria. Of these, 67 (37%) developed VAP, and the mortality rate was 70.1%. Patients with VAP had longer ICU and MV duration compared to patients without VAP. The most common bacteria were *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Enterococcus faecalis*, and 57% of cases were MDR pathogens. Patients with VAP had a higher mortality rate compared to those without VAP, the difference was not statistically significant. The results show that VAP is a common complication in COVID-19 patients undergoing MV, and MDR bacteria are a

significant problem, highlighting the need for effective VAP prevention and treatment strategies in this patient group.

Rozdział 9. Cykl prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study

Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study

Mateusz Bartoszewicz^{1D}, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk and Jerzy Robert Ładny

Abstract

Background: Intensive care unit (ICU) patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), have a high risk of developing bloodstream infections (BSIs). However, the characteristics of and risk factors for BSIs in these patients remain unclear.

Objective: We aimed to identify prevalent causative pathogens of BSI and related factors in critically ill patients with COVID-19.

Design: This was a single-center, retrospective cohort study.

Methods: We analyzed the clinical characteristics and outcomes of 201 ICU patients with COVID-19. Logistic regression analysis was conducted to identify factors associated with BSI occurrence. Furthermore, we identified the primary causative pathogens of BSIs. The study outcomes were death or ICU discharge.

Results: Among the 201 included patients, 43 (21.4%) patients developed BSI. The mortality rate was non-significantly higher in the BSI group than in the non-BSI group (65.1% versus 58.9%, $p=0.487$). There were significant between-group differences in the obesity prevalence and sex distribution, but not corticosteroid usage. BSI occurrence was significantly associated with duration of mechanical ventilation (MV), presence of ventilator-associated pneumonia, use of neuromuscular blocking agents, length of stay in ICU (ICU LOS), high body mass index (BMI), and male sex. The main causative pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterococcus faecalis*. Multi-drug-resistant pathogens were found in 87% of cases. Regardless of the origin, the common risk factors for BSI were ICU LOS and MV duration. All BSIs were acquired within the hospital setting, with $\approx 60\%$ of the cases being primary BSIs. A small proportion of the BSI cases were catheter-related (four cases, 6.2%). Ventilator-associated pneumonia and urinary tract infections were present in 25% and 9.4% of the BSI cases, respectively. On average, the first positive blood culture appeared $\approx 11.4 (\pm 9.7)$ days after ICU admission.

Conclusion: Elucidating the risk factors for and common pathogens of BSI can inform prompt management and prevention of BSIs.

Keywords: bloodstream infections, COVID-19, intensive care unit

Received: 19 June 2023; revised manuscript accepted: 27 September 2023.

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has led to the deaths of millions of individuals and added a burden on healthcare systems worldwide.¹ COVID-19 primarily targets the

respiratory system. Most patients with COVID-19 experience mild symptoms or remain asymptomatic; however, a subset of patients progress to severe disease requiring intensive medical care. Critically ill patients with COVID-19 often

Ther Adv Infect Dis

2023, Vol. 10: 1–13

DOI: 10.1177/

20499361231207178

© The Author(s), 2023.

Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions

Correspondence to:

Mateusz Bartoszewicz

Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Białystok, Młodego, Białystok, Podlaskie, 15-089, Poland
mate.barto@gmail.com

Sławomir Lech Czaban

Damian Kuźmiuk
Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Klaudia Bartoszewicz

Department of Clinical Immunology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Jerzy Robert Ładny

Department of Emergency Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

present respiratory failure requiring mechanical ventilation (MV) and are admitted to the intensive care unit (ICU).²

Bloodstream infections (BSIs) are associated with high mortality rates, prolonged hospital stay, and increased healthcare costs in critically ill patients. Hospitalized patients with COVID-19 have an increased risk of developing various bacterial coinfections,³ which have a significant negative prognostic effect. Bacterial BSIs are of particular concern in this patient population given the pathophysiological changes induced by viral infections, the use of immunomodulatory drugs, and the extensive use of invasive devices such as MV and intravascular catheters.⁴ The interaction between viral infections and BSI often prolongs MV and length of stay (LOS); furthermore, it increases the risk of complications such as infection, sepsis, or septic shock.⁵ Various pathogens cause BSIs in patients with COVID-19, including both common hospital-acquired organisms and opportunistic pathogens that exploit the immunocompromise caused by COVID-19. These BSIs are especially challenging to treat given the underlying virus-induced pathophysiological changes and potential drug interactions.⁶ There are varying sources of BSIs, including ventilator-associated pneumonia (VAP), intravascular catheter-related infections, and urinary tract infections.⁷ Common bacterial pathogens involved in BSIs include *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*.⁸ Notably, multi-drug-resistant (MDR) pathogens have been identified. Furthermore, BSIs in patients with COVID-19 are associated with unfavorable clinical outcomes, including high mortality rate as well as extended duration in the ICU and on MV.

Ippolito *et al.*⁵ reported that the prevalence rate of BSIs among ICU patients was 29.6%; additionally, the mortality rate was 41% among all hospitalized patients. This high incidence could be related to several factors, including patient age, demographics, comorbidities, MV duration, and specific therapeutic approaches for COVID-19.⁹

We aimed to determine the characteristics of BSI in ICU patients with COVID-19 and to identify

the risk factors and prevalent causative pathogens for BSI.

Materials and methods

Study design and population

This single-center retrospective cohort study was conducted in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement guidelines. A total of 235 adult patients with COVID-19 were admitted to the University Clinical Hospital ICU in Białystok, Poland, between 3 March 2020, and 1 July 2021. The inclusion criteria were as follows: age >18 years, acute COVID-19 infection confirmed by a reverse transcription polymerase chain reaction test of nasal and pharyngeal swab specimens or lower respiratory tract secretions, and ICU admission for SARS-CoV-2 infection. We excluded pregnant women and patients admitted to the ICU for reasons other than COVID-19, including elective surgery or emergencies. Accordingly, we included 201 eligible participants; among them, 43 patients developed BSI. Figure 1 presents a flowchart of the selection of participants. Positivity for BSI was indicated when at least four blood samples were collected and at least two of them were positive for a clinically significant organism.^{10,11} This was determined prior to the commencement of antibiotic treatment in order to avoid false-negative results.¹² To decrease the risk of falsely identifying contamination cases as clinically significant,^{10,11} we compared the blood test results with the patient's conditions; furthermore, as aforementioned, two positive samples were required. In case of polymicrobial infections, each causal organism identified in the blood culture was considered a unique BSI. Fever and other laboratory findings indicative of infection were considered necessary for assigning a case of BSI. Bacteremia diagnosed ≥ 48 h after hospital admission was classified as hospital-acquired BSI. Primary BSI was identified if the patient lacked a definite infection source. Secondary BSI was identified when an infection source was suspected, and the same microbe as that in the source was found in the blood culture.

Antibiotic treatment was initiated based on clinical judgment, with consideration of factors such

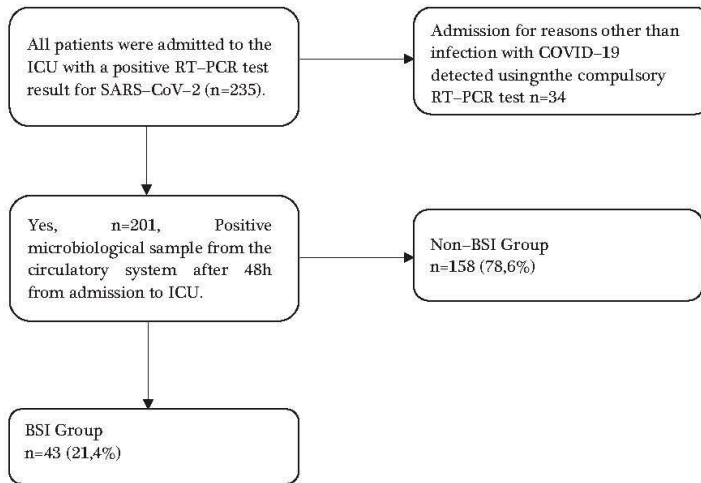


Figure 1. Flowchart of patient screening and inclusion.

BSI, bloodstream Infection; COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

as the presence of fever or other infection signs as well as microbiological examination.

Statistical analysis

A *t*-test or chi-square test was used to assess the relationships between variables, and *p* values were reported. Two-state logistic regression was used to investigate significant risk factors for BSI. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All analyses were performed using the R software version 4.1.1.¹²

Results

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of the patients upon ICU admission and the risk factors for developing BSI. Among 201 included patients, 43 (21.4%) patients developed BSIs (BSI group), whereas 158 patients (78.6%) did not develop BSIs (non-BSI group).

Most patients in the BSI group were women (69.8% *versus* 53.2%, $p = 0.050$). Notably, the BSI group was non-significantly younger than the non-BSI group (63.3% *versus* 66.9%; $p = 0.082$).

There were no significant between-group differences in baseline characteristics such as body mass index (BMI); sex; age; and existing conditions such as diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypertension, and chronic heart failure. However, the percentage of patients with obesity was significantly higher in the BSI group (35.7%) than in the non-BSI group (17.8%) ($p = 0.019$).

Upon arrival at the ICU, there was no significant between-group difference in the mean Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scores ($p = 0.789$). Similarly, there were no significant between-group differences in the other clinical and laboratory parameters such as mean $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, occurrence of acute kidney failure as well as levels of C-reactive protein, D-dimer, international normalized ratio, interleukin 6 (IL-6), neutrophils, procalcitonin, and white blood cells.

During hospitalization, the ICU LOS and duration of MV were significantly longer in the BSI group than in the non-BSI group (both $p < 0.001$). Moreover, the BSI group had a higher incidence of VAP than the non-BSI group (58.1% *versus* 26.6%, $p < 0.001$). In addition, the BSI group

Table 1. Characteristics of ICU patients with COVID-19, risk factors for BSI, disease course, treatments, and outcome.

Headcount	Non-BSI n1 = 158 (78.6%)	BSI n2 = 43 (21.4%)	All n = 201	p Value
Baseline and demographic				
Mean age (\pm SD) – years	66.9 (12.3)	63.3 (10.7)	66.1 (12.1)	0.082
Female – no. (%)	74 (46.8)	13 (30.2)	87 (43.3)	0.050
Average BMI (\pm SD)	31.8 (7.1)	37.2 (34.3)	33.0 (17.0)	0.064
DM	43 (27.2)	17 (39.5)	60 (29.9)	0.134
AF	25 (15.8)	3 (7.0)	28 (13.9)	0.212
HT	92 (58.6)	29 (67.4)	121 (60.5)	0.379
Obesity	28 (17.8)	15 (35.7)	43 (21.6)	0.019
CHF	40 (25.3)	6 (14.3)	46 (23.0)	0.153
On arrival in the ICU				
Mean APACHE II (\pm SD)	29.1 (8.4)	28.8 (6.8)	29.1 (8.0)	0.789
Mean PaO ₂ /FiO ₂ (\pm SD) – mmHg	129.8 (79.1)	116.2 (67.2)	126.9 (76.7)	0.303
Acute kidney failure – no. (%)	53 (33.5)	16 (37.2)	69 (34.3)	0.718
CRP (\pm SD) mg/L	82.3 (91.0)	89.1 (88.1)	83.7 (90.2)	0.659
D-dimer (\pm SD)	4.0 (4.5)	3.6 (4.1)	3.9 (4.4)	0.761
INR (\pm SD)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	1.4 (0.3)	0.060
Interleukin 6 (\pm SD) pg/mL	488.0 (952.5)	341.7 (593.9)	451.4 (876.9)	0.408
Absolute neutrophils ($\times 10^3/\mu$ L)	11.2 (7.3)	8.6 (5.4)	10.5 (6.9)	0.107
Neutrophil percentage (\pm SD)	74.6 (26.9)	76.7 (25.5)	75.2 (26.4)	0.739
Procalcitonin (\pm SD) ng/mL	2.8 (9.5)	0.4 (0.4)	2.3 (8.4)	0.109
White blood cells ($\times 10^3/\mu$ L) (\pm SD)	13.3 (9.1)	11.2 (10.8)	12.9 (9.5)	0.200
FiO ₂ Mean (SD)	0.8 (0.2)	0.9 (0.2)	0.8 (0.2)	0.082
During hospitalization				
Mean LOS at ICU (\pm SD) – days	10.9 (7.9)	20.1 (13.8)	12.8 (10.1)	<0.001
MV – no. (%)	140 (88.6)	43 (100.0)	183 (91.0)	0.015
The average MV duration (\pm SD) – days	9.3 (7.4)	18.0 (10.9)	11.2 (9.0)	<0.001
Infusion of NMBAs at least 1 day (%)	98 (62.0)	37 (86.0)	135 (67.2)	0.003
Corticosteroids – no. (%)	136 (86.1)	41 (95.3)	177 (88.1)	0.116

(Continued)

Table 1. (Continued)

Headcount	Non-BSI n1 = 158 (78.6%)	BSI n2 = 43 [21.4%]	All n = 201	p Value
Prone Position – no. (%)	58 (36.7)	21 (48.8)	79 (39.3)	0.162
Chronic organ insufficiency or immune compromise – no. (%)	105 (66.5)	23 (53.5)	128 (63.7)	0.152
VAP – no. (%)	42 (26.6)	25 (58.1)	67 (33.3)	<0.001
Not ARDS*	8 (5.1)	1 (2.3)	9 (4.5)	0.952
ARDS mild*	16 (10.1)	4 (9.3)	20 (10.0)	
ARDS moderate*	60 (38.0)	16 (37.2)	76 (37.8)	
ARDS sever*	74 (46.8)	22 (51.2)	96 (47.8)	
Antibiotics – no. (%)	140 (88.6)	42 (100)	182 (90.5)	
Characteristics and source of BSI				
Hospital-acquired BSI – no. (%)		64 (100)		
Primary BSI – no. (%)		38 (59.4)		
Community-acquired BSI – no. (%)		0 (0)		
CRBSI – no. (%)		4 (6.2)		
VAP – no. (%)		16 (25)		
UTI – no. (%)		6 (9.4)		
Time to first positive blood culture from ICU admission (±SD) – days		11.4(9.7)		
After 24 h of ICU hospitalization				
CRP (±SD) mg/L	72.5 (77.0)	57.6 (58.4)	69.3 (73.4)	0.324
D-dimer (±SD)	4.8 (5.5)	6.4 (4.8)	5.2 (5.3)	0.339
INR (±SD)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	1.4 (0.3)	0.275
Interleukin 6 (±SD) pg/mL	291.8 (406.0)	317.5 (351.5)	297.0 (391.5)	0.871
Absolute neutrophils (×10 ³ /μL)	11.0 (5.6)	9.7 (4.8)	10.6 (5.4)	0.565
Neutrophils percent (±SD)	80.8 (18.8)	59.2 (39.8)	74.6 (27.5)	0.059
Procalcitonin (±SD) ng/mL	2.2 (6.7)	0.5 (0.4)	1.9 (6.0)	0.166
White blood cells (×10 ³ /μL) (±SD)	13.1 (8.8)	13.8 (14.8)	13.2 (10.0)	0.760
After 48 h of ICU hospitalization				
CRP (±SD) mg/L	54.9 (67.8)	44.4 (62.7)	52.6 (66.6)	0.442
D-dimer (±SD)	5.2 (5.5)	2.9 (2.1)	4.6 (4.9)	0.157

(Continued)

Table 1. (Continued)

Headcount	Non-BSI <i>n</i> 1 = 158 [78.6%]	BSI <i>n</i> 2 = 43 [21.4%]	All <i>n</i> = 201	<i>p</i> Value
INR (±SD)	1.3 [0.2]	1.2 [0.2]	1.3 [0.2]	0.289
Interleukin 6 (±SD) pg/mL	237.7 [311.7]	159.4 [200.7]	218.1 [287.6]	0.463
Absolute neutrophils (×10 ³ /μL)	9.9 [6.6]	9.6 [4.0]	9.8 [5.9]	0.902
Neutrophil percentage (±SD)	71.9 [26.0]	81.4 [5.5]	74.5 [22.6]	0.288
Procalcitonin (±SD) ng/mL	1.5 [4.5]	0.6 [0.5]	1.3 [4.0]	0.278
White blood cells (×10 ³ /μL) (±SD)	13.9 [9.9]	13.9 [13.6]	13.9 [10.8]	0.984
After 72h of ICU hospitalization				
CRP (±SD) mg/L	47.8 [51.3]	40.1 [53.2]	46.1 [51.6]	0.488
D-dimer (±SD)	4.3 [4.3]	4.3 [3.8]	4.3 [4.1]	0.982
INR (±SD)	1.3 [0.3]	1.3 [0.2]	1.3 [0.3]	0.901
Interleukin 6 (±SD) pg/mL	530.2 [1081.2]	967.9 [1455.6]	621.8 [1163.8]	0.322
Absolute neutrophils (×10 ³ /μL)	13.2 [5.8]	11.4 [6.0]	12.6 [5.8]	0.485
Neutrophil percentage (±SD)	69.2 [28.5]	59.0 [34.2]	66.2 [30.0]	0.434
Procalcitonin (±SD) ng/mL	1.0 [2.0]	0.6 [0.6]	0.9 [1.8]	0.303
White blood cells (×10 ³ /μL) (±SD)	15.3 [10.7]	14.4 [10.8]	15.2 [10.7]	0.729
Outcome				
Death – no. (%)	93 [58.9]	28 [65.1]	121 [60.2]	0.487

Results are reported as *n* (%) for categorical variables and as median (IQR) and SD for continuous variables.
*According to Berlin Definition of ARDS.¹³
AF, atrial fibrillation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ARDS, acute respiratory distress syndrome; BMI, body mass index; BSI, bloodstream infection; CHF, chronic heart failure; COVID-19, coronavirus disease 2019; CRP, C-reactive protein; DM, diabetes mellitus; HT, Hypertension; ICU, intensive care unit; INR, International normalised ratio; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; MV, mechanical ventilation; NMBAs, neuromuscular blocking agents; SD, standard deviation; UTI, urinary tract infection; VAP, ventilator-associated pneumonia; CRBSI, catheter-related BSI.

had a higher rate of infusions of neuromuscular blocking agents (NMBAs) compared with the non-BSI group (86% versus 62%, *p* = 0.003). The usage rate of corticosteroids was high in both groups, with no significant between-group difference (non-BSI, 86.1%; BSI, 95.3; *p* = 0.116).

All BSI cases (*n* = 64, 100%) were identified as hospital-acquired BSIs. Among them, 38 (59.4%) were primary BSIs. Catheter-related

BSIs (CRBSIs) comprised a small proportion of the BSI cases (*n* = 4, 6.2%). VAP and urinary tract infections were reported in 16 (25%) and six (9.4%) patients with BSI, respectively. The average time from ICU admission to the first positive blood culture was 11.4 (±9.7) days. A high proportion of patients in both groups was treated with antibiotics, with no significant between-group difference (non-BSI, 88.6%; BSI, 100%; *p* = 0.132).

Regarding laboratory parameters at 24, 48, and 72 h after ICU admission, there were no significant between-group differences.

Finally, the mortality rate was non-significantly higher in the BSI group (65.1%) than in the non-BSI group (58.9%) ($p=0.487$).

Table 2 shows the logistic regression analysis of factors associated with BSI occurrence. Univariate analysis identified six factors significantly associated with BSI occurrence, including the use of NMBAs [odds ratio (OR): 3.776, 95% confidence interval (CI): 0.95–1.01, $p=0.153$], ICU LOS [1.086 (0.0467–0.118), $p<0.001$], BMI [1.017 (–0.01 to –0.9), $p<0.001$], sex [0.492 (–1.43–0.01), $p=0.05$], VAP [3.836 (0.643–7.734), $p<0.001$], and MV duration [1.11 (0.06–0.147), $p<0.001$]. Table 2 also shows the results of the

multivariate analysis of the factors associated with the occurrence of BSI.

We examined factors associated with the occurrence of CRBSI. Univariate logistic regression analysis identified that the ICU LOS (OR: 1.05; 95% CI: 1.007–1.1031, $p=0.024$) and duration of MV (OR: 1.06; 95% CI: 1.004–1.12, $p=0.033$) were significantly associated with an increased risk of CRBSI. However, the significance of these relationships disappeared in the multivariate analysis (ICU LOS: OR 0.932, $p=0.548$; duration of MV: OR 1.040, $p=0.726$).

Regarding VAP, ICU LOS and duration of MV were significantly associated with VAP in the univariate analysis (ICU LOS: OR 1.0376, 95% CI 1.0077–1.0685, $p=0.013$; duration of MV: OR 1.0493, 95% CI 1.0140–1.0859, $p=0.006$).

Table 2. Logistic regression of factors associated with BSI occurrence.

Independent variables	Univariate analysis OR (95% CI), p value	Multivariate analysis OR (95% CI), p value
Use of NMBA	3.776 [0.4–2.25, $p=0.005$]	3.14 [0.06–2.32, $p=0.039$]
ICU LOS	1.086 [0.0467–0.118, $p<0.001$]	1.1 [0.04318–0.1234, $p<0.001$]
BMI	1.017 [–0.01–0.9, $p<0.001$]	1.03 [0–0.06, $p=0.064$]
Sex	0.492 [–1.43–0.01, $p=0.05$]	2.1 [–0.09–1.54, $p=0.081$]
Use of corticosteroids	3.32 [–0.29–2.687, $p=0.114$]	5.51 [–0.29–3.71, $p=0.094$]
VAP	3.836 [0.643–7.734, $p<0.001$]	1.96351 [0.877–1.4913, $p=0.101$]
Death	1.305 [–0.437–0.969, $p=0.458$]	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	0.58 [–1.23–0.14, $p=0.119$]	
Age	0.9769 [–0.05–0.00, $p=0.084$]	
Duration of MV	1.11 [0.06–0.147, $p<0.001$]	
Prone position	1.65 [–0.18–1.18, $p=0.151$]	
APACHE II	0.994 [–0.05–0.04, $p=0.788$]	
CLABSI		
Use of NMBA	2.22e+7 [0.00–Inf., $p=0.993$]	
ICU LOS	1.05 [1.007–1.1031, $p=0.024$]	0.932 [0.7395–1.17, $p=0.548$]

(Continued)

Table 2. (Continued)

Independent variables	Univariate analysis OR (95% CI), p value	Multivariate analysis OR (95% CI), p value
BMI	0.9934 (0.897–1.100, $p=0.898$)	
Sex	0.4 (0.05–4.337, $p=0.485$)	
Use of corticosteroids	6.29e+6 (0.00–Inf., $p=0.994$)	
VAP	1.19e+8 (0.00–Inf., $p=0.994$)	
Death	1.9149 (0.196–18.7, $p=0.576$)	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	0.1905 (0.02–1.860, $p=0.154$)	0.571 (0.0341–9.55, $p=0.696$)
Age	0.957 (0.89774–1.02, $p=0.173$)	0.973 (0.8676–1.09, $p=0.638$)
Duration of MV	1.06 (1.004–1.12, $p=0.033$)	1.040 (0.8343–1.30, $p=0.726$)
Prone position	1.82 (0.25–13.14, $p=0.554$)	
APACHE II	0.9593 (0.85–1.08, $p=0.502$)	
VAP		
Use of NMBA	3.646 (0.807–16.47, $p=0.09$)	3.5645 (0.393–32.34, $p=0.26$)
ICU LOS	1.0376 (1.008–1.069, $p=0.013$)	0.9885 (0.857–1.14, $p=0.874$)
BMI	1.0236 (0.9931–1.055, $p=0.131$)	1.0249 (0.979–1.07, $p=0.293$)
Sex	0.5933 (0.1994–1.765, $p=0.348$)	
Use of corticosteroids	1.0684 (0.2308–4.945, $p=0.93$)	
Death	1.4226 (0.4776–4.237, $p=0.527$)	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	0.9783 (0.3428–2.792, $p=0.967$)	
Age	0.971 (0.9373–1.01, $p=0.107$)	1.0026 (0.952–1.06, $p=0.922$)
Duration of MV	1.05 (1.014–1.09, $p=0.006$)	1.0308 (0.870–1.22, $p=0.726$)
Prone position	1.0846 (0.38–3.09, $p=0.879$)	
APACHE II	1.04 (0.97–1.1, $p=0.255$)	
UTI		
Use of NMBA	0.974 (0.175–5.438, $p=0.976$)	
ICU LOS	1.05 (1.00997–1.0930, $p=0.014$)	0.888 (0.68–1.15, $p=0.36$)
BMI	0.97 (0.853–1.11, $p=0.663$)	
Sex	0.2626 (0.03–2.2838, $p=0.226$)	
Use of corticosteroids	0.29 (0.0508–1.655, $p=0.164$)	0.3824 (0.06–2.59, $p=0.325$)
VAP	3.87 (0.69–21.6, $p=0.123$)	

(Continued)

Table 2. (Continued)

Independent variables	Univariate analysis OR (95% CI), <i>p</i> value	Multivariate analysis OR (95% CI), <i>p</i> value
Death	3.23 [0.372–28.166, <i>p</i> = 0.287]	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	1.1806 [0.218–6.5823, <i>p</i> = 0.850]	
Age	0.9811 [0.92620–1.04, <i>p</i> = 0.515]	
Duration of MV	1.06 [1.018–1.12, <i>p</i> = 0.007]	1.2155 [0.904–1.6, <i>p</i> = 0.196]
Prone position	0.3518 [0.040–3.0624, <i>p</i> = 0.344]	
APACHE II	1.05751 [0.948–1.180, <i>p</i> = 0.316]	
Primary BSI		
Use of NMBA	2.3294 [0.8466–6.410, <i>p</i> = 0.102]	1.5 [0.503–4.39, <i>p</i> = 0.47]
ICU LOS	1.0349 [1.0091–1.061, <i>p</i> = 0.008]	0.96 [0.85–1.07, <i>p</i> = 0.43]
BMI	0.999 [0.9711–1.027, <i>p</i> = 0.916]	
Sex	0.531 [0.222–1.267, <i>p</i> = 0.154]	
Use of corticosteroids	4.3820 [0.573–33.5, <i>p</i> = 0.155]	
VAP	1.577 [0.7004–3.551, <i>p</i> = 0.271]	
Death	1.577 [0.6597–3.77, <i>p</i> = 0.306]	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	0.502 [0.224–1.125, <i>p</i> = 0.094]	
Age	0.987 [0.9577–1.02, <i>p</i> = 0.369]	
Duration of MV	1.047 [1.01–1.08, <i>p</i> = 0.002]	1.1 [0.97–1.25, <i>p</i> = 0.15]
Prone position	2.5181 [1.12–5.67, <i>p</i> = 0.026]	2.3 [0.99–5.4, <i>p</i> = 0.052]
APACHE II	0.977 [0.9296–1.03, <i>p</i> = 0.358]	

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BMI, body mass index; BSI, bloodstream infection; CLABSI, Central Line-associated bloodstream infection; ICU, intensive care unit; Inf., infinity; LOS, length of stay; MV, mechanical ventilation; NMBA, neuromuscular blocking agent; OR, odds ratio; UTI, urinary tract infection; VAP, ventilator-associated pneumonia.

However, these significant associations were nullified in multivariate analysis (ICU LOS: OR 0.9885, *p* = 0.874; duration of MV: OR 1.0308, *p* = 0.726).

Regarding, primary BSI, univariate analysis revealed that ICU LOS (OR: 1.0349, 95% CI: 1.0091–1.061, *p* = 0.008), duration of MV (OR: 1.0470; 95% CI: 1.0164–1.079, *p* = 0.002), and prone positioning (OR: 2.5181; 95% CI: 1.1178–5.672, *p* = 0.026) were significantly associated

with the occurrence of primary BSI. However, these significant associations were nullified in multivariate analysis (ICU LOS: OR 0.9556, *p* = 0.426; MV duration: OR 1.1009, *p* = 0.149; prone position: OR 2.3230, *p* = 0.052).

The most common circulatory pathogens were *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Enterococcus faecalis* (Table 3). Bacterial pathogens responsible for BSI were classified as sensitive, MDR, or extensively drug-resistant based

Table 3. Causative pathogens for BSI.

Bacterial BSI pathogens	Frequency in patients' samples
<i>Cutibacterium acnes</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Enterobacter hormaechei</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3
<i>Enterococcus faecium</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22

BSI, bloodstream infection.

on the European Centre for Disease Prevention and Control definition.¹¹ Interestingly, most of the bacterial pathogens were MDR (87%), with only 13% present of the cases being caused by sensitive pathogens.

Discussion

This study investigated the characteristics of BSI characteristics in ICU patients with COVID-19 as well as the related risk factors and prevalent pathogens. BSIs occurred in only 21.4% of our study cohort. Furthermore, there were no significant between-group differences in the mortality rates. Obesity, sex, and age, but not corticosteroid usage, differed significantly between the groups. The common risk factors for BSI, independent of the infection source, were ICU LOS and MV duration. The predominant causative pathogens were *K. pneumoniae*, *A. baumannii*,

and *E. faecalis*, with 87% of the cases being caused by MDR pathogens. Furthermore, all BSI cases were hospital-acquired (100%), with 59.4% of them being primary. The average time to the first positive blood culture was 11.4 days.

The occurrence of BSI did not significantly influence mortality, which may be attributed to prompt and appropriate interventions, including early detection and appropriate management. Prompt initiation of empirical antibiotics, followed by adjustment according to culture results, may help prevent adverse outcomes. Additionally, all patients in this study had severe COVID-19, which may have been the major determinant of mortality. Factors related to COVID-19 infection, including acute respiratory distress syndrome, systemic inflammatory response, and multi-organ failure, could have influenced the overall mortality regardless of the presence of BSIs. Additionally, other factors such as the presence of comorbidities, age, and other risk factors could play a more significant role in determining the mortality outcome than the presence of BSI. Furthermore, immune responses may significantly vary across individuals according to genetics, underlying health conditions, and other factors such as nutrition. Consistent with previous reports,⁴ our findings demonstrate the significance of BSIs as adverse complications in ICU patients with COVID-19 since it extends the duration of hospital stay, increases healthcare costs, and increases the patient's morbidity and mortality risk.¹⁴ Previous studies have reported a prevalence rate of BSIs among ICU patients of 29.6%,⁴ 29.6%, 57%,⁸ and 19.5%.¹⁵

Consistent with previous reports,¹⁶ we found that the BSI group had higher BMI values than the non-BMI group, implying a relationship between obesity and an elevated risk of BSI. The immune system can be compromised by obesity and related chronic inflammatory conditions, which increases the susceptibility to infections.¹⁶

Our results revealed that the risk of BSI increased with longer ICU stay and extended MV duration, which is consistent with previous reports.¹⁷ However, the COVID-19 pandemic has added another layer of complexity. Specifically, these extended durations could be a result of severe respiratory complications related to COVID-19, which further increase the risk of BSI. An extended

ICU stay has been shown to increase the risk of nosocomial infections due to prolonged exposure to potential pathogens.¹⁸

Notably, the use of corticosteroids was not a significant risk factor, which is consistent with a previous report.^{19,20} This may inform further research regarding the efficacy and safety of different treatment strategies for COVID-19, including the role of other medications such as tocilizumab or other drugs targeting cytokines, which modulate the immune response and may influence the risk of bacterial infections. Tocilizumab, which is an IL-6 receptor antagonist, reduces the severity of cytokine storms in patients with severe COVID-19.²¹ However, these immunosuppressive effects increase the risk of bacterial infections.²¹ Taken together, the widespread use of immunomodulatory drugs, MV, and intravascular catheters for treating patients with COVID-19 produces a conducive environment for the occurrence of BSI.²²

Our findings highlight the multifactorial etiology of BSIs among ICU patients with COVID-19, which is consistent with previous reports demonstrating the complex interplay between several factors in the development of secondary bacterial infections in ICU settings.²² Additionally, the most frequently isolated pathogens were similar to those in previous reports,²³ which may inform potential targets for diagnostic and therapeutic interventions. Contrastingly, a high rate of coinfection with *S. aureus* has been reported in patients with flu.²⁴

Consistent with previous reports,¹⁷ we observed a high prevalence of MDR pathogens (87%). Previous studies have cautioned against the overuse of antibiotics given the risk of multi-drug resistance,²⁵ which is consistent with our findings. However, the heightened antibiotic use during the COVID-19 pandemic for severe respiratory complications and co-infections may potentially worsen the MDR crisis.²⁶

These findings emphasize the need for effective infection control measures, antimicrobial stewardship, and early detection and management of BSIs in critically ill patients with COVID-19. Moreover, our findings regarding multi-drug resistance demonstrate the need for more stringent antibiotic stewardship in the ICU, especially during pandemics involving surges in antibiotic

use. The variations observed in the risk factors for COVID-19 indicate the need for a more personalized approach to ICU care involving customized medication regimens and monitoring protocols. Additionally, our findings regarding the risk factors for BSI may inform clinical decision-making and management of these patients in ICU settings. Specifically, they demonstrate the need to optimize patient flow and reduce LOS, and thus the need for robust infection control strategies in ICUs.

Our study has several limitations, including its retrospective and single-center design, which introduces inherent biases and limitations associated with the use of existing medical records. Nonetheless, the large sample size and meticulous data collection strengthen the reliability of our conclusions.

Conclusion

Our investigation of critically ill COVID-19 patients in the ICU revealed a significant association between BSI and prolonged ICU stays and MV durations without impacting mortality. These findings underscore the need for heightened vigilance in monitoring BSI symptoms, an emphasis on antimicrobial stewardship given the rise of MDR pathogens, and a call for personalized care plans based on identified risk factors. Addressing these aspects can potentially enhance patient outcomes, reduce health-care costs, and optimize ICU resource allocation amidst the ongoing pandemic challenges. Further prospective studies are warranted to validate our findings and elucidate the underlying mechanisms.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Medical University of Białystok, Poland (protocol code: APK.002.242.2021, date of approval: 29.04.2021). The requirement for patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Consent for publication

Not applicable.

Author contributions

Mateusz Bartoszewicz: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Methodology; Project administration; Resources; Software; Visualization; Writing – original draft.

Sławomir Lech Czaban: Writing – review & editing.

Klaudia Bartoszewicz: Validation.

Damian Kuzmiuk: Investigation; Project administration.

Jerzy Robert Ładny: Conceptualization; Supervision.

Acknowledgements

None.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Competing interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Availability of data and materials

The data presented in this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to the hospital's policies.

ORCID iD


Mateusz Bartoszewicz  <https://orcid.org/0000-0001-6455-6962>

References

1. Worldometers. COVID live coronavirus statistics, <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 19 November 2022); 1.
2. Ouyang L, Yu M, Zhu Y, *et al.* Respiratory supports of COVID-19 patients in intensive care unit: a systematic review. *Heliyon* 2021; 7: e06813.
3. Alshaiikh FS, Godman B, Sindi ON, *et al.* Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0272375.
4. Lafuente Cabrero E, Terradas Robledo R, Civit Cuñado A, *et al.* Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023; 18: e0282290.
5. Ippolito M, Simone B, Filisina C, *et al.* Bloodstream infections in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms* 2021; 9: 20210923.
6. Guchhait P, Chaudhuri BN and Das S. Bloodstream infections with opportunistic pathogens in COVID-19 era: a real challenge necessitates stringent infection control. *J Lab Physicians* 2023; 15: 131–138.
7. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, *et al.* Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med* 2020; 46: 266–284.
8. Foglia F, Della Rocca MT, Melardo C, *et al.* Bloodstream infections and antibiotic resistance patterns: a six-year surveillance study from Southern Italy. *Pathog Glob Health* 2023; 117: 381–391.
9. Fakhreddine S, Fawaz M, Hassanein S, *et al.* Prevalence and mortality rate of healthcare-associated infections among COVID-19 patients: a retrospective cohort community-based approach. *Front Public Health* 2023; 11: 1235636.
10. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, *et al.* Practical guidance for clinical microbiology laboratories: a comprehensive update on the problem of blood culture contamination and a discussion of methods for addressing the problem. *Clin Microbiol Rev* 2019; 33: 20191030.
11. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, *et al.* The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123: 819–828.
12. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, *et al.* Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med* 2019; 171: 547–554.
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533.
14. Bassetti M, Righi E and Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence* 2016; 7: 267–279.
15. Massart N, Maxime V, Fillatre P, *et al.* Characteristics and prognosis of bloodstream infection in patients with COVID-19 admitted in

- the ICU: an ancillary study of the COVID-ICU study. *Ann Intensive Care* 2021; 11: 183.
16. Huttunen R and Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes* 2013; 37: 333–340.
 17. Mantzarlis K, Deskata K, Papaspyrou D, *et al.* Incidence and risk factors for blood stream infection in mechanically ventilated COVID-19 patients. *Antibiotics* 2022; 11: 20220803.
 18. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, *et al.* Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect* 2013; 66: 401–414.
 19. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, *et al.* COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med* 2021; 47: 180–187.
 20. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, *et al.* Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 1330.
 21. Saffo Z, Guo W, Springer K, *et al.* The role of tocilizumab therapy in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Osteopath Med* 2021; 121: 705–714.
 22. Abelenda-Alonso G, Rombauts A, Gudiol C, *et al.* Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID). *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 1685–1692.
 23. Palanisamy N, Vihari N, Meena DS, *et al.* Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 933.
 24. Chertow DS and Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA* 2013; 309: 275–282.
 25. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, *et al.* Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014; 18: 480–20140813.
 26. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, *et al.* Implications of COVID-19 pandemic on the emergence of antimicrobial resistance: adjusting the response to future outbreaks. *Life* 2021; 11: 20210310.

Visit Sage journals online
[journals.sagepub.com/
 home/tai](https://journals.sagepub.com/home/tai)

 Sage journals

Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study

VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AMONG PATIENTS WITH COVID-19: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Mateusz Bartoszewicz¹, Juliusz Kosel¹, Klaudiusz Nadolny², Klaudia Bartoszewicz³,
Edyta Wilczyk-Chorostek¹, Jerzy Robert Ładny⁴, Sławomir Lech Czaban¹

¹DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE, MEDICAL UNIVERSITY OF BIALYSTOK, BIALYSTOK, POLAND

²DEPARTMENT EMERGENCY MEDICAL SERVICE, FACULTY OF MEDICINE, ACADEMY OF SILESIA IN KATOWICE, KATOWICE, POLAND

³DEPARTMENT OF CLINICAL IMMUNOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY OF BIALYSTOK, BIALYSTOK, POLAND

⁴DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY OF BIALYSTOK, BIALYSTOK, POLAND

ABSTRACT

Aim: Mechanical ventilation (MV) is common in severe cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19), but can lead to complications, such as ventilator-associated pneumonia (VAP). This retrospective cohort study aimed to investigate the VAP characteristics in patients with COVID-19.

Material and methods: We assessed the prevalence of VAP and its effects on mortality, length of stay in the intensive care unit (ICU), and MV time. We also identified the most common bacteria causing VAP and their resistance patterns.

Results: Medical records of 235 patients with COVID-19 were analysed. After excluding 55 patients, a total of 180 patients were included in the study. Of the 180 patients included in this study, 67 (37%) developed VAP, and the mortality rate was 70.1%. Patients with VAP had a longer duration of stay in the ICU and required MV for longer durations than those without VAP. *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Enterococcus faecalis* were the most prevalent bacterial species. Multi-drug resistant pathogens were found in 57% of cases. Although patients with VAP exhibited a higher mortality rate compared to those without VAP, the difference was not statistically significant.

Conclusions: Our findings suggest that VAP is a common complication in patients with COVID-19 receiving MV and that multidrug-resistant bacteria are a significant concern. This highlights the need for effective prevention and management strategies for VAP in this population.

KEY WORDS

ventilator-associated pneumonia; COVID-19, intensive care unit

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent for coronavirus disease 2019 (COVID-19), was first identified in China's Hubei region in December 2019 and has since spread worldwide [1]. Although most clinically detectable SARS-CoV-2 infections are asymptomatic and mild [2], patients with pre-existing cardiovascular risk factors, such as men over 50 years of age with hypertension, obesity, diabetes, heart failure, chronic bronchitis, and asthma, are at significant risk of developing severe conditions [3]. In addition, SARS-CoV-2 infection can cause acute respiratory failure, necessitating mechanical ventilation (MV) [4]. Coinfections are independent factors that worsen the prognosis of surviving patients in the intensive care unit (ICU), with rates ranging from 0% to 55% [5].

Studies have shown that more than 69% of patients admitted to the ICU because of COVID-19 may require MV [6]. During admission to the ICU, the patient's natural immunity is weakened owing to the use of MV, corticosteroids, analgesia, and sedation, and the impairment of coughing and mucociliary function, making them more susceptible to ventilator-associated pneumonia (VAP). Several studies

have reported that VAP can occur in up to 100% of these patients [7-9], with a mortality rate of 42.7% [10]. Apart from a high mortality rate, VAP is associated with long-term MV and ICU admission and a high incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [6].

VAP usually develops after a patient has been on invasive MV for more than 48 hours. Features that can help healthcare providers identify VAP include new changes on chest radiographs, microbiological verification, and the manifestation of clinical signs. In this study, we aimed to determine the characteristics of VAP among patients with COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN AND POPULATION

We conducted a single-centre retrospective cohort study in accordance with the STROBE guidelines to investigate the effects of COVID-19 on VAP development. A total of 235 adult patients with COVID-19 were admitted to the University Clinical Hospital ICU in Białystok, Poland, between March 3, 2020, and July 1, 2021. The inclusion criteria for this study were individuals older than 18 years of age with an acute infection caused by COVID-19,

confirmed by reverse transcription-polymerase chain reaction of nasal and pharyngeal swab specimens or lower respiratory tract secretions. Pregnant women, and those admitted to the ICU for reasons other than COVID-19, such as elective operations or emergency issues, were excluded from the study. Therefore, 180 individuals who met the inclusion criteria were included in this study, of whom 67 were classified into the VAP group. All information regarding the selection criteria is shown in the flowchart in Figure 1. Regarding the VAP criteria, we based our assessment on the European Centre for Disease Prevention and Control guidelines [11]. Samples of the lower respiratory tract secretions were obtained before antibiotic administration. The day on which these samples were positive for all suspected VAP pathogens was considered the start of VAP.

STATISTICAL ANALYSIS

The patients' data were entered into a predefined, institutional database. A t-test or chi-square test was used to assess the relationship between the variables, and corresponding p-values were reported. In addition, two-state logistic regression was used to investigate the factors that significantly affected patients. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All the analyses were performed using R software v.4.1.1 [12].

RESULTS

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of the patients at ICU admission, as well as the risk factors for developing VAP. Notably, bacterial co-infection occurred in only 33% of the participants in our study. Interestingly, the mean age of patients in the group who developed VAP (63.4) was statistically significantly lower than that of the other group (67.6, p-value=0.029). Additionally, the number of female patients who developed VAP (n=20) was statistically significantly lower than that of male patients (n=47). Comorbidities were common in the study population, with diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypertension, and chronic heart failure being the most prevalent comorbidities. The mean score for the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) was 30 at the time of the patients' admission to the ICU. Moreover, there was a statistically significant difference between the two groups in the mean ratio of the partial pressure of oxygen in the arterial blood to the fraction of inspiratory oxygen concentration (measured in mmHg), international normalized ratio, and neutrophil count. The C-reactive protein, procalcitonin, and neutrophil counts were not statistically significantly different between the two groups.

Considering the hospitalization period, the mean hospital stay was 16.8 days in the patients with VAP,

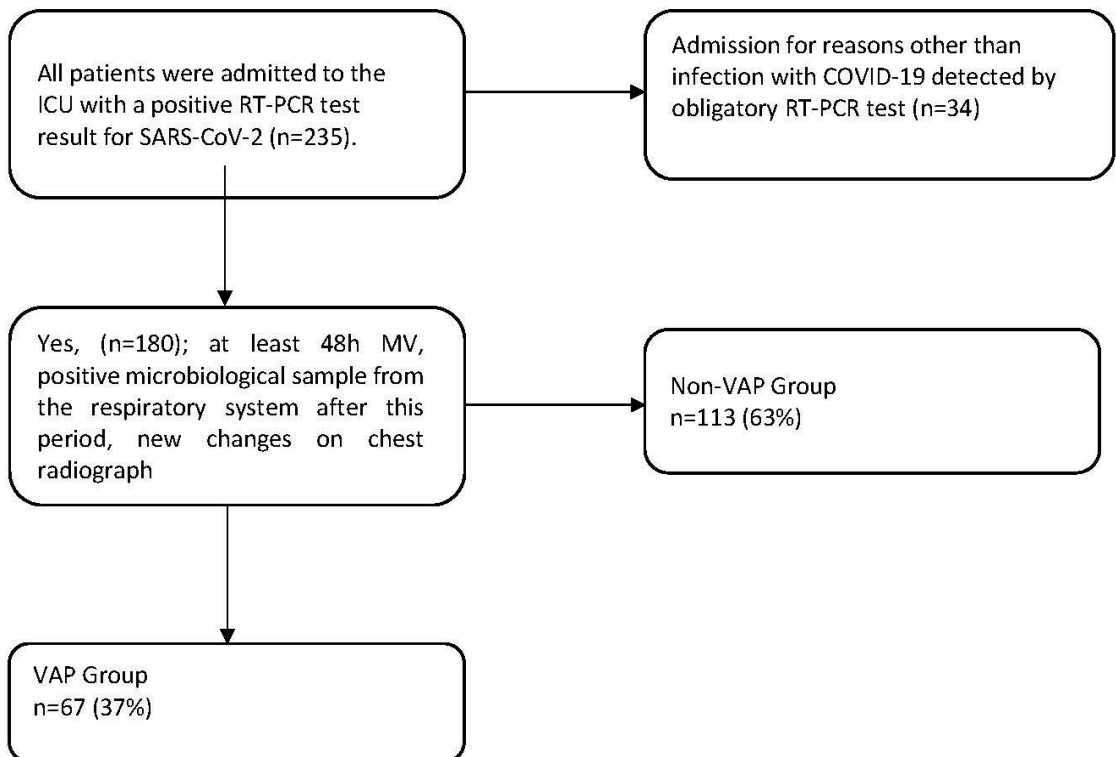


Fig. 1. Flowchart of patient screening and inclusion. ICU: intensive care unit; MV: mechanical ventilation; VAP: ventilator-associated pneumonia; SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19: coronavirus disease 2019; RT-PCR: reverse transcription-polymerase chain reaction.

Table 1. Characteristics of patients with COVID-19 at ICU admission, risk factors for developing ventilator-associated pneumonia, disease course, treatment, and outcomes.

Headcount	Non-VAP n= 113 (63%)	VAP n=67 (37%)	All n=180	p-value
Baseline and demographic				
Mean age (± SD) - years	67.6 (12.4)	63.4 (12.0)	66.0 (12.4)	0.029
Female; n (%)	59 (52.2)	20 (29.9)	79 (43.9)	0.006
Average BMI (± SD)	32.2 (7.3)	35.1 (27.8)	33.3 (17.9)	0.282
DM; n (%)	32 (27.6)	24 (35.8)	56 (30.6)	0.25
AF; n (%)	15 (12.9)	10 (14.9)	25 (13.7)	0.824
HT; n (%)	67 (57.8)	44 (66.7)	111 (61)	0.270
Obesity; n (%)	24 (20.7)	15 (23.1)	39 (21.5)	0.710
CHF; n (%)	27 (23.3)	14 (21.2)	41 (22.5)	0.854
On arrival in the ICU				
Mean APACHE II (± SD)	31 (8)	29.0 (7)	30 (7)	0.150
Mean PaO ₂ /FiO ₂ (± SD) [mmHg]	134.1 (86.6)	115.6 (54.7)	127.2 (76.6)	0.118
INR (± SD)	1.4 (0.3)	1.3 (0.2)	1.4 (0.3)	0.034
CRP (± SD) [mg/L]	81.2 (90.1)	90.8 (94.6)	84.8 (91.6)	0.501
Interleukin 6 (± SD) [pg/mL]	378.4 (778.6)	622.8 (1053.8)	481.4 (908.8)	0.145
White Blood Cells (±SD) [×10 ³ /μL]	14.1 (10.3)	12.5 (8.7)	13.5 (9.7)	0.273
Absolute neutrophils (±SD) [×10 ³ /μL]	10.7 (6.6)	11.4 (7.3)	11.0 (6.9)	0.628
Neutrophils Percent (± SD)	69.1 (32.6)	82.8 (14.1)	75.0 (27.0)	0.017
Procalcitonin (± SD) [ng/mL]	3.0 (10.6)	1.4 (4.8)	2.4 (8.9)	0.230
During hospitalization				
Mean LOS at ICU (± SD) [days]	11.6 (9.8)	16.8 (10.6)	13.6 (10.3)	0.001
The average MV duration (± SD) [days]	10.9 (8.4)	14.8 (8.6)	12.4 (8.7)	0.004
Corticosteroids; n (%)	97 (85.8)	60 (89.6)	157 (87.2)	0.624
Prone Position; n (%)	42 (37.2)	30 (44.8)	72 (40.0)	0.395
Infusion of NMBAs at least 1 day; n (%)	74 (65.5)	58 (86.6)	132 (73.3)	0.004
INR; n (± SD)	1.3 (0.2)	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)	0.288
CRP; n (± SD)	107.0 (73.7)	99.8 (85.9)	104.3 (78.3)	0.556
Interleukin 6; n (± SD)	532.4 (866.6)	655.0 (888.1)	583.3 (874.7)	0.396
Absolute neutrophils; n (±SD); [×10 ³ /μL]	13.0 (7.2)	11.2 (5.4)	12.3 (6.6)	0.125
Neutrophils Percent; n (± SD)	82.2 (10.5)	81.0 (10.9)	81.7 (10.6)	0.521
Procalcitonin; n (± SD)	4.1 (10.1)	2.7 (5.3)	3.6 (8.6)	0.282
After 24 hours of ICU hospitalization				
CRP; n (± SD) [mg/L]	70.3 (79.4)	71.2 (68.4)	70.6 (75.1)	0.946
INR; n (± SD)	1.3 (0.3)	1.4 (0.3)	1.4 (0.3)	0.087
Interleukin 6; n (± SD) [pg/mL]	207.6 (252.8)	395.5 (520.1)	273.6 (373.2)	0.146
Absolute neutrophils; n (±SD) [×10 ³ /μL]	11.9 (5.3)	8.2 (4.9)	10.6 (5.4)	0.079
Neutrophils Percent; n (± SD)	69.1 (33.0)	84.6 (6.8)	74.6 (27.5)	0.156
Procalcitonin (± SD) [ng/mL]	2.4 (7.2)	1.2 (3.8)	1.9 (6.2)	0.326

White Blood Cells; n (±SD) [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	14.9 (11.4)	11.6 (7.5)	13.7 (10.3)	0.088
After 48 hours of ICU hospitalization				
CRP; n (±SD) [mg/L]	57.2 (74.5)	50.8 (59.8)	54.6 (68.8)	0.610
Procalcitonin; n (±SD) [ng/mL]	1.8 (5.1)	0.9 (2.3)	1.4 (4.1)	0.283
White Blood Cells; n (±SD) [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	16.0 (12.9)	11.5 (6.5)	14.2 (11.1)	0.027
Interleukin 6; n (±SD) [pg/mL]	256.8 (370.7)	135.8 (143.3)	187.6 (267.8)	0.190
Absolute neutrophils; n (±SD) [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	11.7 (6.7)	7.8 (4.7)	9.8 (6.0)	0.074
Neutrophils Percent; n (±SD)	68.4 (30.6)	78.7 (7.8)	73.4 (22.9)	0.216
INR; n (±SD)	1.3 (0.2)	1.2 (0.2)	1.3 (0.2)	0.043
After 72 hours of ICU hospitalization				
CRP; n (±SD) [mg/L]	54.5 (58.5)	38.4 (41.9)	48.4 (53.2)	0.118
Interleukin 6; n (±SD) [pg/mL]	843.0 (1516.6)	313.9 (556.6)	637.2 (1250.4)	0.221
White Blood Cells; n (±SD) [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	17.3 (12.5)	12.5 (6.8)	15.6 (11.0)	0.030
Absolute neutrophils; n (±SD) [$\times 10^3/\mu\text{L}$]	14.3 (5.4)	11.3 (5.9)	12.6 (5.8)	0.180
Neutrophils Percent; n (±SD)	76.6 (23.3)	57.8 (32.9)	66.2 (30.0)	0.107
Procalcitonin; n (±SD) [ng/mL]	1.1 (2.0)	0.7 (1.5)	1.0 (1.9)	0.231
Outcome				
Death; n (%)	63 (55.8)	47 (70.1)	110 (61.1)	0.079

The results are reported as a number (percentage) for categorical variables and median [IQR] and SD for continuous variables. DM - Diabetes Mellitus; AF - Atrial Fibrillation; HT - Hypertension; CHF - Chronic Heart Failure; APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; NMBA - neuromuscular blocking agents; LOS - length of stay; ICU - Intensive Care Unit.

which was longer than that in the non-VAP group (10.9 days). The same trend was observed for the average MV duration. Among the other interventions, only the infusion of muscle relaxants showed statistically significant differences. The results also suggested that patients with VAP had higher mortality rates (70.1%) than those without VAP (55.8%). However, this difference was not statistically significant (p -value=0.079).

In the multivariate analysis, several factors were independently associated with VAP occurrence, including age (Odds Ratio (OR): 0.98, 95% confidence interval (CI): 0.95–1.01, $p=0.153$), sex (OR: 2.60, 95% CI: 1.33–5.23, $p=0.010$), MV duration (OR: 1.06, 95% CI: 1.02–1.10, $p=0.004$), and infusion of muscle relaxants for at least one day (OR: 3.74, 95% CI: 1.66–9.06, $p=0.002$). The results of the univariate analysis of factors associated with VAP are shown in Table 2.

A total of 67 individuals had positive microbiological results for co-infection. The most common pulmonary pathogens were *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Enterococcus faecalis* (Table 3). The mean time to VAP onset was 6 days from admission to the ICU, with a range of 0 to 12 days. Bacterial pathogens responsible for VAP were classified as sensitive, multidrug-resistant (MDR), or extensively-drug-resistant based on the European Centre for Disease Prevention and Control definition [11]. Interestingly, MDR was the predominant type of antimicrobial resistance, accounting for 57% of

the cases, while sensitive pathogens represented 43% of the cases. Furthermore, 91% of the individuals were infected with MDR pathogens, whereas only 8% of them were infected with sensitive pathogens.

DISCUSSION

Our findings suggest that patients with COVID-19 who develop VAP have a higher mortality rate than those who do not. This is consistent with other research results indicating that VAP is more frequent and more likely to result in death in patients with COVID-19 than in those without COVID-19 [10, 11]. Additionally, prolonged MV and length of stay in the ICU are common features of VAP [11, 13]. Conversely, a longer MV duration increases the risk of VAP [11], which is consistent with our findings.

In our study, we observed a lower occurrence rate of VAP compared to other European countries [14], while the mortality rate associated with VAP was higher. In contrast, an Egyptian study reported 100% mortality among patients with COVID-19 and VAP [7], whereas a study conducted in Italy revealed that only 25.6% of patients with COVID-19 who were admitted to the ICU developed VAP [15]. These differences could be related to the healthcare systems in different regions of the world, the severity of COVID-19 in late-stage patients, and overwhelming ICU capacities.

Infection-induced immune impairment, prolonged MV duration, prolonged use of sedation, frequent prone

Table 2. Logistic regression of factors associated with VAP occurrence.

Independent variables	Univariate Analysis	Multivariate Analysis
	OR (95%CI), p-value	OR (95%CI), p-value
Muscle relaxants	4.77 (2.28–11.03), p<0.001	3.74 (1.66–9.06), p=0.002
MV duration	1.07 (1.04–1.11), p<0.001	1.06 (1.02–1.10), p=0.004
APACHE III	1.00 (0.96–1.04), p=0.970	
ICU LOS	1.06 (1.03–1.10), p<0.001	
Chronic organ insufficiency or immunocompromised	1.03 (0.56–1.92), p=0.917	
Sex	2.43 (1.25–4.87), p=0.010	2.60 (1.33–5.23), p=0.010
Age	0.97 (0.95–1.00), p=0.027	0.98 (0.95–1.01), p=0.153
Prone position	1.41 (0.77–2.56), p=0.262	
Use of corticosteroids	1.25 (0.51–3.37), p=0.645	

ICU - Intensive Care Unit; LOS - length of stay; MV - mechanical ventilation; APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome; OR - Odds Ratio.

Table 3. Pathogens causing ventilator-associated pneumonia.

Ventilator-associated Pneumonia Pathogens	Frequency in patients' samples
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33
<i>Staphylococcus aureus</i>	22
<i>Enterococcus faecalis</i>	14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8
<i>Escherichia coli</i>	7
<i>Corynebacterium species</i>	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	5
<i>Proteus mirabilis</i>	4
<i>Citrobacter freundii</i>	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
<i>Burkholderia gladioli</i>	1
<i>Corynebacterium striatum</i>	1
<i>Delftia acidovorans</i>	1
<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1

ventilation, and a higher risk of pulmonary infection are other factors that may have contributed to the increased risk of VAP in COVID-19 infections compared to other ARDSs [16-18]. Our study identified sex and the use of neuromuscular blocking agents as independent factors influencing the occurrence of VAP, which is consistent with another study [19]. Additionally, obesity and other comorbidities are important factors that cannot be ignored [13], as they are linked to a higher risk of severe COVID-19 rather than the development of VAP [13]. In our study, 59% of patients had a BMI over 30 kg/m², which is a notable number given the prevalence of obesity in the Polish population (19%) [20]. Obesity may also indicate poorer baseline health owing to its association with lower socioeconomic status [21]. Similar to a previous study [22] prone positioning did not affect the occurrence of VAP in our study. Corticosteroids, which are commonly used to control ARDS development in severe COVID-19 cases, may decrease the immune system response [23] and indirectly increase the risk of co-infection [24]. However, this dependence was not observed in our study.

The main pathogens identified in our study were *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Enterococcus faecalis*, which is consistent with previous reports on non-pandemic cases [11], as well as other pandemic-related studies [13]. The emergence of MDR strains in our study was found to be associated with several factors including ARDS and other reasons that contribute to the development of MDR. Our findings are in agreement with similar reports that the overuse of antibiotics is related to an increase in MDR rates [25]. Therefore, we suggest that patients with COVID-19 should receive empirical treatment based on clinical evidence and appropriate antimicrobial medications following regional guidelines [26]. Our findings highlight the importance of promptly modifying empirical therapy based on the availability of microbiological test results. Therefore, we recommend that healthcare providers closely moni-

tor the progress of their patients and adjust their treatment plans accordingly once the results of the microbiological tests are ready. MDR organisms and inadequate early antibiotic therapy are well-known risk factors for mortality in patients with VAP [27, 28]. However, Blonz et al. [29] found that the first empirical therapy appeared to reduce the prevalence of polymicrobial VAP, although prior antibiotic treatment may predispose the organisms to resistance.

LIMITATIONS

The layout and structure of our study were strong, with clearly defined variables used in the analysis. The VAP specifications also adhered to the European Centre for Disease Prevention and Control guidelines. Furthermore, our

study identified a possible risk factor for mortality in critically ill patients. However, our study had some limitations. Firstly, our results may not be applicable to other hospitals owing to the monocentric study design. Secondly, the retrospective design of this study prevented the elimination of several covariates. Additionally, it can be difficult to distinguish between bacterial VAP and upper respiratory colonisation in patients with severe COVID-19 [30].

CONCLUSIONS

Our findings suggest that VAP is a common complication in patients with COVID-19 receiving MV and that multidrug-resistant bacteria are a significant concern. This highlights the need for effective prevention and management strategies for VAP in this population.

REFERENCES

- Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev.* 2020;100(4):1455-66.
- Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2137257.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1069-76.
- Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100738.
- Omoush SA, Alzyoud JAM. The Prevalence and Impact of Coinfection and Superinfection on the Severity and Outcome of COVID-19 Infection: An Updated Literature Review. *Pathogens.* 2022;11(4):445.
- Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246318.
- Meawed TE, Ahmed SM, Mowafy SMS, Samir GM, Anis RH. Bacterial and fungal ventilator associated pneumonia in critically ill COVID-19 patients during the second wave. *J Infect Public Health.* 2021;14(10):1375-80.
- Jamrani AN, Montazeri M, Mirzakhani M, Moosazadeh M, Haghghi M. Evaluation of Bacterial Coinfection and Antibiotic Resistance in Patients with COVID-19 Under Mechanical Ventilation. *SN Compr Clin Med.* 2022;4(1):19.
- Pedersen HP, Hildebrandt T, Poulsen A, Uslu B, Knudsen HH, Roed J, et al. Initial experiences from patients with COVID-19 on ventilatory support in Denmark. *Dan Med J.* 2020;67(5):A04200232.
- Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):545.
- Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888-906.
- Pinheiro J, Bates D, Sarkar D, et al. Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. Version R package version 4.1.1 ed2023. <https://cran.r-project.org/web/packages/nlme/nlme.pdf> [Access: August 2023]
- Russo A, Olivadese V, Treccarichi EM, Torti C. Bacterial Ventilator-Associated Pneumonia in COVID-19 Patients: Data from the Second and Third Waves of the Pandemic. *J Clin Med.* 2022;11(9).
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoia P, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):188-98.
- De Santis V, Corona A, Vitale D, et al. Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study. *Infection.* 2022;50(1):139-48.
- Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2184-93.
- Nseir S, Martin-Loeches I, Povoia P, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care.* 2021;25(1):177.
- Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, et al. COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(3):354-62.
- Garnier M, Constantin JM, Heming N, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of ventilator-associated pneumonia during severe COVID-19: multicenter observational study across 149 European intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;101184.
- Obesity W. Global Obesity Observatory 2022. https://data.worldobesity.org/country/poland-173/#data_prevalence [Access: January 2023].
- Anekwe CV, Jarrell AR, Townsend MJ, Gaudier GI, Hiserodt JM, Stanford FC. Socioeconomics of Obesity. *Curr Obes Rep.* 2020;9(3):272-9.
- Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):871-8.
- Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):2-13.

24. Scaravilli V, Guzzardella A, Madotto F, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: a propensity-matched cohort study. *Crit Care*. 2022;26(1):176.
25. Dambroso-Altafini D, dos Santos Saalfeld SM, de Souza Ferreira de Mattos M, et al. Overuse of empirical antibiotics in a COVID-19 intensive care unit led to the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a teaching hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2022;30:100-2.
26. Baghdadi JD, Coffey KC, Adediran T, et al. Antibiotic use and bacterial infection among inpatients in the first wave of covid-19: A retrospective cohort study of 64,691 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(11): e0134121.
27. Yohannes S, Ahmed Z, Schelling R, Perinkulam Sathyanarayanan S, Pratt A, Schreiber MP. Incidence and Impact of Ventilator Associated Multidrug Resistant Pneumonia in Patients with SARS-COV2. *Crit Care Res Pract*. 2022;2022:9730895.
28. Bailey KL, Kalil AC. Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Multidrug-Resistant (MDR) Pathogens: Optimal Treatment? *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(8):494.
29. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021;25(1):72.
30. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):289.

ORCID AND CONTRIBUTIONSHIP *

Mateusz Bartoszewicz - 0000-0001-6455-6962A-F
Juliusz Kosel - 0000-0003-3522-5827 E-F
Klaudiusz Nadolny - 0000-0003-0355-241X E-F
Klaudia Bartoszewicz - 0000-0002-5294-1887 C,F
Edyta Wilczyk-Chorostek - 0000-0002-8062-6390 B,F
Jerzy Robert Ładny - 0000-0003-4167-1962 A,E-F
Sławomir Lech Czaban - 0000-0002-8938-0809 E-F

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Medical University of Białystok, Poland (protocol code: APK.002.242.2021, date of approval: 29.04.2021). Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

CONFLICT OF INTEREST

The Authors declare no conflict of interest.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Sławomir Lech Czaban
Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Białystok, Poland
e-mail: slawomir.czaban@umb.edu.pl



RECEIVED
10.09.2023

ACCEPTED
20.11.2023

* Contribution: A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval.

Rozdział 10. Zgoda Komisji Bioetycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU**
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. 85 748 54 07, fax 85 748 55 08
komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 29.04.2021 r.

Uchwała nr: APK.002.242.2021

Na podstawie art. 29 ust. 2 i 14 ustawy dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U z 2020, poz. 514 ze zm.), Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Wielokierunkowa analiza przebiegu leczenia chorych z COVID-19 wymagających procedur z zakresu intensywnej terapii” przez dr n. med. Sławomira Lecha Czabana wraz z zespołem badawczym z UMB.

Planowany okres realizacji od 29.04.2021 r. do 2 miesiące po oficjalnym ogłoszeniu zakończenia pandemii.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab. Otylia Kowal-Bielecka

Pouczenie:

1. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:

1) wnioskodawca;

2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;

3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wielośrodkowym eksperymencie medycznym.

2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.

Potwierdzam, że Pan Mateusz Bartaszedicz jest członkiem zespołu badawczego w w.w. projekcie badawczym.

UNIWERSYTET MEDYCZNY
w Białymstoku
KOMISJA BIOETYCZNA
15-089 Białystok, ul. Jana Kilińskiego 1
Katarzyna Piuk

Rozdział 11. Oświadczenia współautorów oraz informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

„Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: a retrospective cohort study.”
autorów: Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk,
Jerzy Robert Ładny, opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2023 : 10, 13 pp.
DOI: 10.1177/20499361231207178

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału
kandydat - lek. Mateusz Bartoszewicz	- opracowanie koncepcji badań, - stworzenie hipotezy badawczej, - opracowanie koncepcji badania, - stworzenie bazy danych, - analiza zebranego materiału, - opracowanie wyników oraz ich interpretacja, - przygotowanie manuskryptu.
dr n. med Sławomir Lech Czaban	-przygotowanie manuskryptu, -krytyczna recenzja manuskryptu.
lek. dent. Klaudia Bartoszewicz	- walidacja.
lek. Damian Kuźmiuk	- nadzór nad prowadzonymi badaniami, - opracowanie koncepcji badań.
prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny	-opracowanie koncepcji badań, -nadzór nad prowadzonymi badaniami.

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Mateusza Bartoszewicza.

Podpis kandydata
Mateusz
Bartoszewicz

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora

KIEROWNIK
Kliniki Medycyny Ratunkowej

prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny

Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

„Ventilator-associated pneumonia among patients with COVID-19: a retrospective cohort study” autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Jerzy Ładny, Sławomir Czaban, opublikowanej w *Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne*, 2023: 10, 4, s. 210-216
DOI: 10.36740/EmeMS202304102

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału
kandydat - lek. Mateusz Bartoszewicz	- opracowanie pomysłu badań, - stworzenie hipotezy badawczej, - opracowanie koncepcji badania, - stworzenie bazy danych, - analiza zebranego materiału, - opracowanie wyników oraz ich interpretacji, - przygotowanie manuskryptu.
dr n. med. Juliusz Kosel	- przygotowanie i krytyczna recenzja manuskryptu.
dr hab. n. med. i n. o zdr. prof. AŚ Klaudiusz Nadolny	-krytyczna recenzja manuskryptu.
lek. dent. Klaudia Bartoszewicz	- opracowanie wyników oraz ich interpretacja.
lek. Edyta Wilczyk-Chorostek	- stworzenie bazy danych.
prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny	-opracowanie koncepcji badań, -nadzór nad prowadzonymi badaniami, -krytyczna recenzji manuskryptu.
dr n. med. Sławomir Lech Czaban	- przygotowanie manuskryptu, - krytyczna recenzja manuskryptu.

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Mateusza Bartoszewicza.

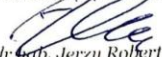
Podpis kandydata

Mateusz
Bartoszewicz

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład kandydata w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

Podpis promotora

KIEROWNIK
Klinika Medycyny Ratunkowej


prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny

Lek. Mateusz Bartoszewicz

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"*Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study*" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej "*Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii*" wynoszący 88% polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- opracowaniu koncepcji badania,
- stworzeniu bazy danych,
- analizie zebranego materiału,
- opracowaniu wyników oraz ich interpretacji,
- przygotowaniu manuskryptu.

Mateusz Bartoszewicz

Dr n. med. Sławomir Lech Czaban

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 5% polegał na:

- przygotowaniu manuskryptu,
- krytycznej recenzji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

p.o. KIEROWNIKA
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym

dr n. med. Sławomir Lech Czaban

Lek. dent. Klaudia Bartoszewicz
Zakład Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 04.04.2024

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"*Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study*" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ladny opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej "*Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii*" wynoszący 1% polegał na:

- walidacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusz Bartoszewicz publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Klaudia Bartoszewicz

Lek. Damian Kuźmiuk

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 1% polegał na:

- nadzorze nad prowadzonymi badaniami,
- opracowaniu koncepcji badań.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Damian Kuźmiuk

Prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny

Białystok 8.03.2024

Klinika Medycyny Ratunkowej

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Bacterial bloodstream infection in critically ill patients with COVID-19: A retrospective cohort study" autorów Mateusz Bartoszewicz, Sławomir Lech Czaban, Klaudia Bartoszewicz, Damian Kuźmiuk, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w *Therapeutic Advances in Infectious Disease* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- nadzorze nad prowadzonymi badaniami.

Mój udział w publikacji wynosi 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Klinika Medycyny Ratunkowej

prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny

Lek. Mateusz Bartoszewicz
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 04.04.2024

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 78% polegał na:

- opracowaniu pomysłu badań,
- stworzeniu hipotezy badawczej,
- opracowaniu koncepcji badania,
- stworzeniu bazy danych,
- analizie zebranego materiału,
- opracowaniu wyników oraz ich interpretacji,
- przygotowaniu manuskryptu.

Mateusz Bartoszewicz

Dr n. med. Juliusz Kosel

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 5% polegał na:

- przygotowaniu i krytycznej recenzji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



dr n. med. Juliusz Kosel
specjalista anestezjologii
i intensywnej terapii
2470367

Dr hab. n. med. i n. o zdr. prof. AŚ

Klaudiusz Nadolny

Katedra i Zakład Ratownictwa Medycznego

Akademia Śląska w Katowicach

Rejonowe Pogotowie Ratunkowe w Sosnowcu

Białystok, 04.04.2024

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 5% polegał na:

-krytycznej recenzji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusz Bartoszewicz publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Prof. AŚ dr hab. n. med. i n. o zdr.
KLAUDIUSZ NADOLNY
Kierownik Katedry
Ratownictwa Medycznego
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Akademia Śląska w Katowicach

Lek. dent. Klaudia Bartoszewicz
Zakład Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 04.04.2024

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 1% polegał na:

- opracowaniu wyników oraz ich interpretacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusz Bartoszewicz publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Klaudia Bartoszewicz

Lek. Edyta Wilczyk-Chorostek

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 1% polegał na:
- stworzeniu bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Edyta Wilczyk-Chorostek

Prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny

Białystok 8.03.2024

Klinika Medycyny Ratunkowej

Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study" autorów Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* polegał na:

- opracowaniu koncepcji badań,
- nadzorze nad prowadzonymi badaniami,
- krytycznej recenzji manuskryptu.

Mój udział w publikacji wynosi 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusz Bartoszewicz publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Klinika Medycyny Ratunkowej


prof. dr hab. Jerzy Robert Ładny

Dr n. med. Sławomir Lech Czaban

Białystok, 04.04.2024

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

"Ventilator-Associated Pneumonia among Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study"
autorów: Mateusz Bartoszewicz, Juliusz Kosel, Klaudiusz Nadolny, Klaudia Bartoszewicz, Edyta Wilczyk-Chorostek, Sławomir Lech Czaban, Jerzy Robert Ładny opublikowanej w Emergency Medical Service. Ratownictwo Medyczne wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *"Analiza zakażeń bakteryjnych u chorych z COVID-19 hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii"* wynoszący 5% polegał na:

- przygotowaniu manuskryptu,
- krytycznej recenzji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez Mateusza Bartoszewicza publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

p.o. KIEROWNIKA
Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
z Blokiem Operacyjnym

dr n. med. Sławomir Lech Czaban

Rozdział 12. Dorobek naukowy

Rodzaj publikacji	Liczba	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Prace włączone do rozprawy doktorskie	2	5.700	140.0
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	2	0	170.0
Streszczenia zjazdowe	6	0	0
Razem	9	5.700	310.0