

# A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent b-Lactam Infusion in Severe Sepsis

Am J Respir Crit Care Med Vol 192, Iss 11, pp 1298–1305, Dec 1, 2015



Journal Club

2016/3/15

聖マリアンナ医科大学  
救急医学/腎臓高血圧内科  
蜂須賀里菜



# 背景

- **βラクタム系抗菌薬の特徴**
  - MICの4-5倍の血中濃度で最大の抗菌力を発揮する
  - $T > MIC$  (time above MIC: MICを超える薬剤血中濃度を維持できている時間) は治療期間の50%以上必要 (50%  $T > MIC$ )
  - 投与回数、点滴時間を延ばすほど両者を達成しやすい
  - 一般に行われている間欠投与よりも、extended therapy (ex. T/P4.5gを4時間化かけて投与) や持続投与のほうが高い血中濃度、50%  $T > MIC$  を達成できる
- 高いMICを示す耐性菌に対して持続投与またはextended therapyの有効性が期待されている

# 背景

- 動物実験や*in vitro*ではβラクタム系抗菌薬の持続投与で殺菌効果が増すことが証明されている
- 2013年にオーストラリアと香港にわたる5つのICUを対象とした二重盲検化のランダム試験で持続投与の有用性が示唆されている

# 持続投与 vs 間欠投与

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics  
in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind,  
Randomized Controlled Trial

Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236-44

- 2013年 AustraliaとHong Kongの5つのICU
  - 対象: sever sepsis 60人(透析患者を除く)
  - 無作為二重盲検ダブルダミー比較試験
  - T/P、MEPM、チカルシリン・クラブラン酸の持続投与群(30人)と間欠投与群(30人)に無作為割り付け
- 一次アウトカム
  - 投与開始から3,4日目の抗菌薬の血中濃度(MICを超えていたかどうか)
- 二次アウトカム
  - 抗菌薬投与から7-14日後の臨床効果

# Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236-44

Table 4. Study Endpoints by Treatment Group

Endpoint	Intervention Group	Control Group	P
Plasma antibiotic concentration >MIC	18 (81.8%) <sup>a</sup>	6 (28.6%) <sup>a</sup>	.001
Clinical cure (test of cure date)	23 (76.7%)	15 (50.0%)	.032

- 投与開始から3-4日目の抗菌薬血中濃度がMICを超えていた患者の割合は持続投与群で有意に多い
  - ただし抗菌薬別に見ると有意差が見られたのはMEPMのみ
- 臨床効果も持続投与群で高い

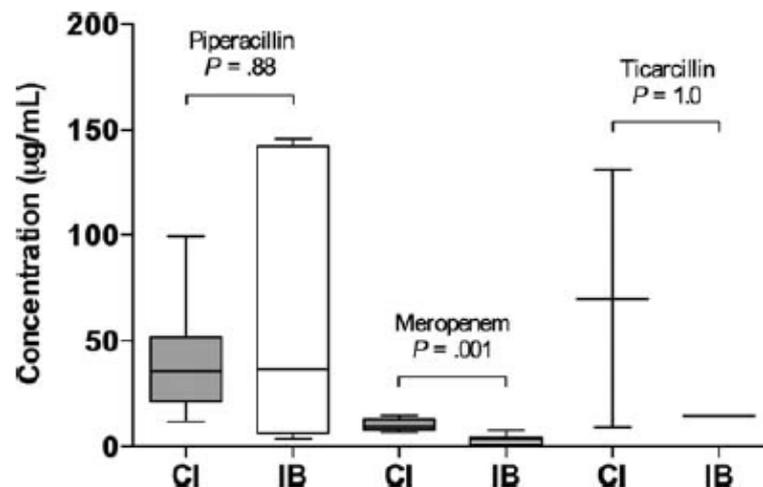


Figure 2. Free plasma antibiotic concentration between treatment groups on the first sample. Abbreviations: CI, continuous infusion; IB, intermittent bolus.

# 背景

- Dulhuntyらの研究をはじめとしていくつかのヒトを対象とした無作為比較試験でβラクタム系抗菌薬の持続投与の有効性が示されている
  - ICUの敗血症患者に対するCTRXの1回投与と持続投与を比較したオープンラベルRCT(パイロット研究) 臨床効果は持続投与のほうが高い J Antimicrob Chemother 2007;59:285–291.
- しかしメタアナリシスでは持続投与でも間欠投与でも生存率や治癒率には差を認めなかった
  - 死亡率、腎障害に差なし(AGやVCMも含む) Lancet Infect Dis 2005;5:581–589.
  - 臨床効果、死亡率に差なし Crit Care Med 2009;37:2071–2078.
  - 死亡率、感染再燃率などに差なし Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD008481.

# 背景と目的

- 過去の研究の問題点
  - 重症患者を対象としていない場合がある
  - パワー不足である
- 今回、2013年の研究をもとに、さらに多くのICUの重症敗血症患者を対象としてβラクタム系抗菌薬の持続投与と間欠投与の効果を比較

# 方法

- 多施設（オーストラリア、ニュージーランド、香港の25のICU）
- Double-blind
- Double-dummy
- 無作為比較試験

# 登録・除外の基準

## <登録>

- Severe sepsis
- PIPC/TAZ,TIPC/CVA,MEPM使用

## <除外>

- 治療開始まで24時間以上経過
- 18歳未満
- 研究に使用している薬剤にアレルギーがある
- 妊娠中

など

# 抗菌薬投与方法

**eTable 3.** Concentration of compounded study drugs

Study drug	Continuous (Infusion bag)	Intermittent (Syringe)*
Meropenem	1 g / 100 ml = 0.01 g/ml	1 g / 20 ml = 0.05 g/ml
Piperacillin-tazobactam	13.5 g / 250 ml = 0.05 g/ml	4.5 g / 20 ml = 0.23 g/ml
Ticarcillin-clavulanate	12.4 g / 250 ml = 0.05 g/ml	3.1 g / 20 ml = 0.16 g/ml

Reported concentrations are based on median doses administered. \*Concentrations for study drugs prepared by Baxter Healthcare Pty Ltd were lower due to use of 50 ml syringes.

- 初回は両群ともローディングドーズを投与
- 必要な治療期間、もしくはICU転出まで継続
- 24時間の総投与量は持続でも間欠投与でも同量（投与量は治療担当医師が決定）
- ダブルダミーとして、一人の患者に間欠投与の点滴と持続投与の点滴を両方行う（間欠投与群に割り付けられていれば、持続投与のほうは生食のみ）
- 患者、治療に当たる医療スタッフ、治療効果評価者、データ管理者にはどちらの群に割り付けられたか盲検化
- 3つの抗菌薬間での変更は14日以内なら許容（盲検化は継続）

# 細菌学的検査

- 抗菌薬開始前に血液培養採取
- その後毎日血液培養を採取
- 48時間陰性が確認できれば血液培養採取を終了

# アウトカム

## <Primary>

- ランダム化から28日までのICU生存退出期間  
(日数)

## <Secondly>

- 90日死亡率
- 抗菌薬終了から14日後の臨床的改善
- 14日までに臓器障害がなく生存していた日数
- ランダム化後の菌血症の持続日数

# 統計

- 同じ研究者らの2013年の研究結果に基づき
- 今回のプライマリアウトカムに両群で3日以上  
の差を生じさせるためには各群210人が必要  
と判断(パワー 90%、 $\alpha$ エラー 0.05)

# 結果

Table 1.  
振り分け

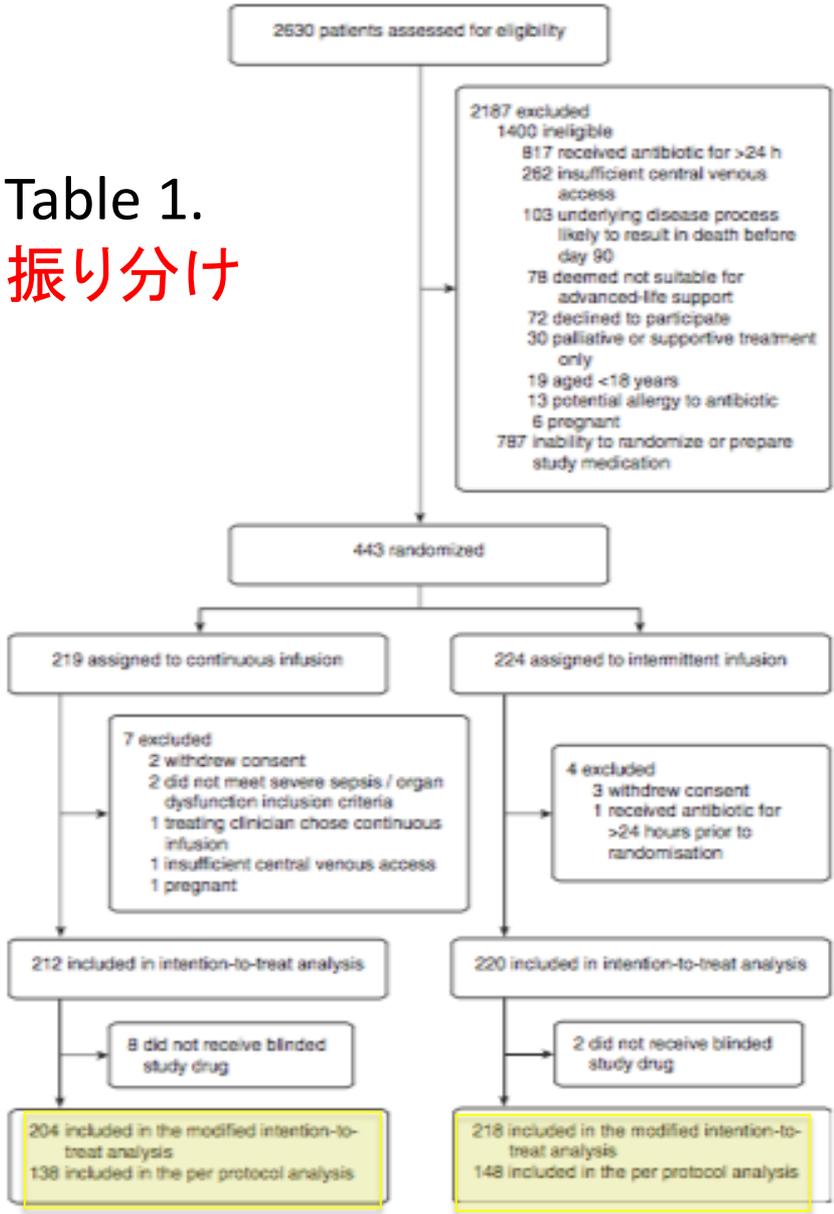


Figure 1. Trial profile.

- 432人が条件に適合し、そのうち422人が対象となる薬剤を使用

eTable 5. Study numbers by site

Site	Eligible participants (%)
Austin Hospital	49 (11.3)
Royal Brisbane and Women's Hospital	45 (10.4)
Wellington Hospital	39 (9.0)
Auckland City Hospital (Cardiothoracic and Vascular ICU)	34 (7.9)
Blacktown Hospital	28 (6.5)
Westmead Hospital	26 (6.0)
Christchurch Hospital	25 (5.8)
Flinders Medical Centre	20 (4.6)
Royal Hobart Hospital	20 (4.6)
Geelong Hospital	18 (4.2)
Lyle McEwin Hospital	18 (4.2)
St George Hospital	18 (4.2)
Bendigo Hospital	14 (3.2)
Hawkes Bay Hospital	13 (3.0)
Toowoomba Hospital	11 (2.5)
Middlemore Hospital	10 (2.3)
Redcliffe Hospital	9 (2.1)
Auckland City Hospital (Department of Intensive Care Medicine)	8 (1.9)
Canberra Hospital	8 (1.9)
Gosford Hospital	8 (1.9)
St Vincent's Hospital	5 (1.2)
QEII Jubilee Hospital	2 (0.5)
Sir Charles Gairdner Hospital	2 (0.5)
Prince of Wales Hospital	1 (0.2)
Waikato Hospital	1 (0.2)

eTable 5.  
Entryした病院の登録人数

# 結果

## 患者背景：両群間に差はない

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Intention-to-Treat Population

	Continuous ( <i>n</i> = 212)	Intermittent ( <i>n</i> = 220)
Age, yr	64 (54–72)	65 (53–72)
Sex, male	130 (61.3)	135 (61.4)
APACHE II score	21 (17–26)	20 (16–25)
Immunocompromise	27 (12.7)	34 (15.5)
Study drug		
Piperacillin–tazobactam	147 (69.3)	157 (71.4)
Meropenem	63 (29.7)	60 (27.3)
Ticarcillin–clavulanate	2 (0.9)	3 (1.4)
Site of infection*		
Lung	115 (54.2)	120 (54.5)
Intraabdominal	53 (25.0)	57 (25.9)
Primary bloodstream infection	17 (8.0)	18 (8.2)
Urinary tract	16 (7.5)	18 (8.2)
Skin or skin structure	13 (6.1)	18 (8.2)
Other <sup>†</sup>	22 (10.4)	12 (5.5)
Unknown	14 (6.6)	14 (6.4)
Organ dysfunction		
Cardiovascular (shock)	154 (72.6)	163 (74.1)
Respiratory	135 (63.7)	139 (63.2)
Metabolic acidosis	68 (32.1)	70 (31.8)
Renal	49 (23.1)	53 (24.1)
Hematologic	26 (12.3)	22 (10.0)

# 抗菌薬

- 投与期間: 持続投与群3.2日、間欠投与群3.7日
- 投与量(24時間):
  - PIPC/TAZ:13.5g
  - MEPM:3.0g
  - TIPC/CVA:12.4g
- 併用抗菌薬

	持続投与(%)	間欠投与(%)
グリコペプチド系	36.3	31.4
マクロライド系	19.8	23.2
ニトロミダゾール系	12.7	14.5
アミノグリコシド系	11.3	15.0
キノロン系	9.4	13.6

# 起因菌

- 83人に血液から起因菌が判明

**Table 2.** Microbiologic Characteristics

	Continuous ( <i>n</i> = 40)	Intermittent ( <i>n</i> = 43)
Gram positive	11 (27.5)	11 (25.6)
Gram negative	29 (72.5)	31 (72.1)
Susceptible to study drug*	39 (97.5)	37 (86.0)
Nonsusceptible to study drug <sup>†</sup>	1 (2.5)	6 (14.0)

Results are presented as number (percentage) of participants with a pathogenic organism identified on blood culture. Multiple pathogens identified in four participants in the continuous group and two participants in the intermittent group.

\*See Table E7.

<sup>†</sup>See Table E8.

eTable 7. Susceptible organisms

# 起炎菌

Organism	Continuous (n = 39)*	Intermittent (n = 37)*
<i>Escherichia coli</i> †	15	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	3
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-sensitive)	5	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2
<i>Enterobacter cloacae</i> †	2	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	2
<i>Klebsiella</i> unspecified sp.	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	2
<i>Pseudomonas putida</i>	0	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1
<i>Acinetobacter</i> unspecified sp.	1	0
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0
<i>Dialister pneumosintes</i>	1	0
<i>Granulicatella adiacens</i>	0	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	0
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1	0
<i>Raoultella planticola</i>	0	1

大腸菌やクレブシエラが多い。

抗菌薬投与が有効な可能性がある緑膿菌、アシネトバクターが非常に少ない。



抗菌薬持続投与があまり意味のない菌が多い

# Primary and secondary outcomes

- ICU生存退出期間や90日生存率、菌血症持続期間など2群間に有意差なし

**Table 3.** Primary and Secondary Outcomes, Clinical Results, and Adverse Events

	Continuous (n = 212)	Intermittent (n = 220)	P Value
Alive ICU-free days	18 (2–24)	20 (3–24)	0.38
ICU survivors	21 (12–24)	22 (14–25)	0.12
Day-90 survival*†	156 (74.3)	158 (72.5)	0.67
ICU survival†	180 (84.9)	182 (82.7)	0.54
Hospital survival†‡	168 (79.2)	164 (74.9)	0.28
Clinical cure	111 (52.4)	109 (49.5)	0.56
Organ failure-free days	6 (0–10)	6 (0–11)	0.27
Duration of bacteremia, d <sup>§</sup>	0 (0–0)	0 (0–1)	0.24
ICU length of stay, d <sup>  </sup>	7 (3–13)	6 (3–11)	0.042
Hospital length of stay, d <sup>  </sup>	16 (8–32)	14 (8–27)	0.25
Adverse events	20 (9.4)	28 (12.7)	0.28
Serious adverse events	19 (9.0)	25 (11.4)	0.41

# 90日死亡率 intention-to-treat解析

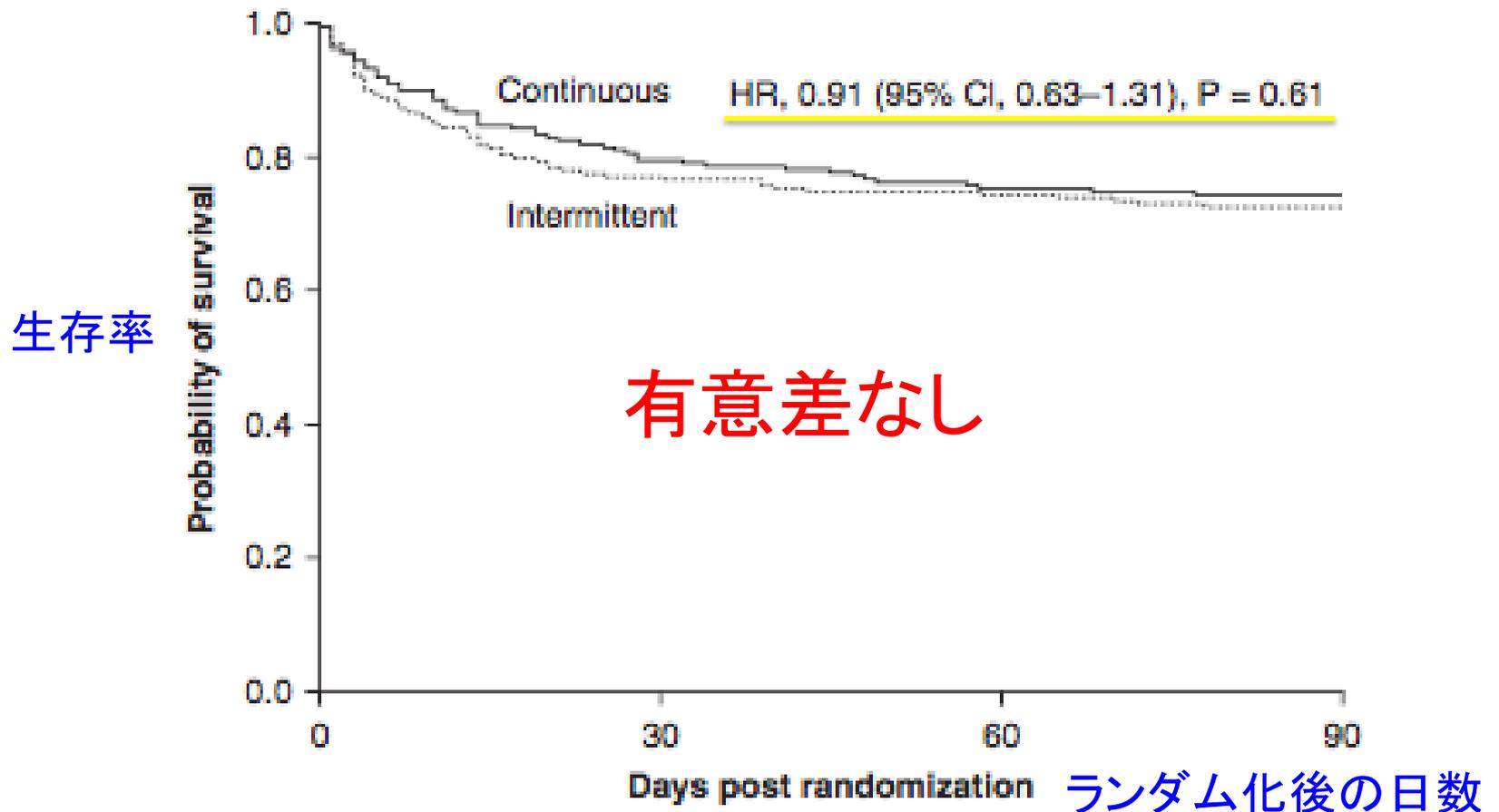


Figure 2. Kaplan-Meier plot for intention-to-treat population. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

# 90日死亡率 modified intention-to-treat解析

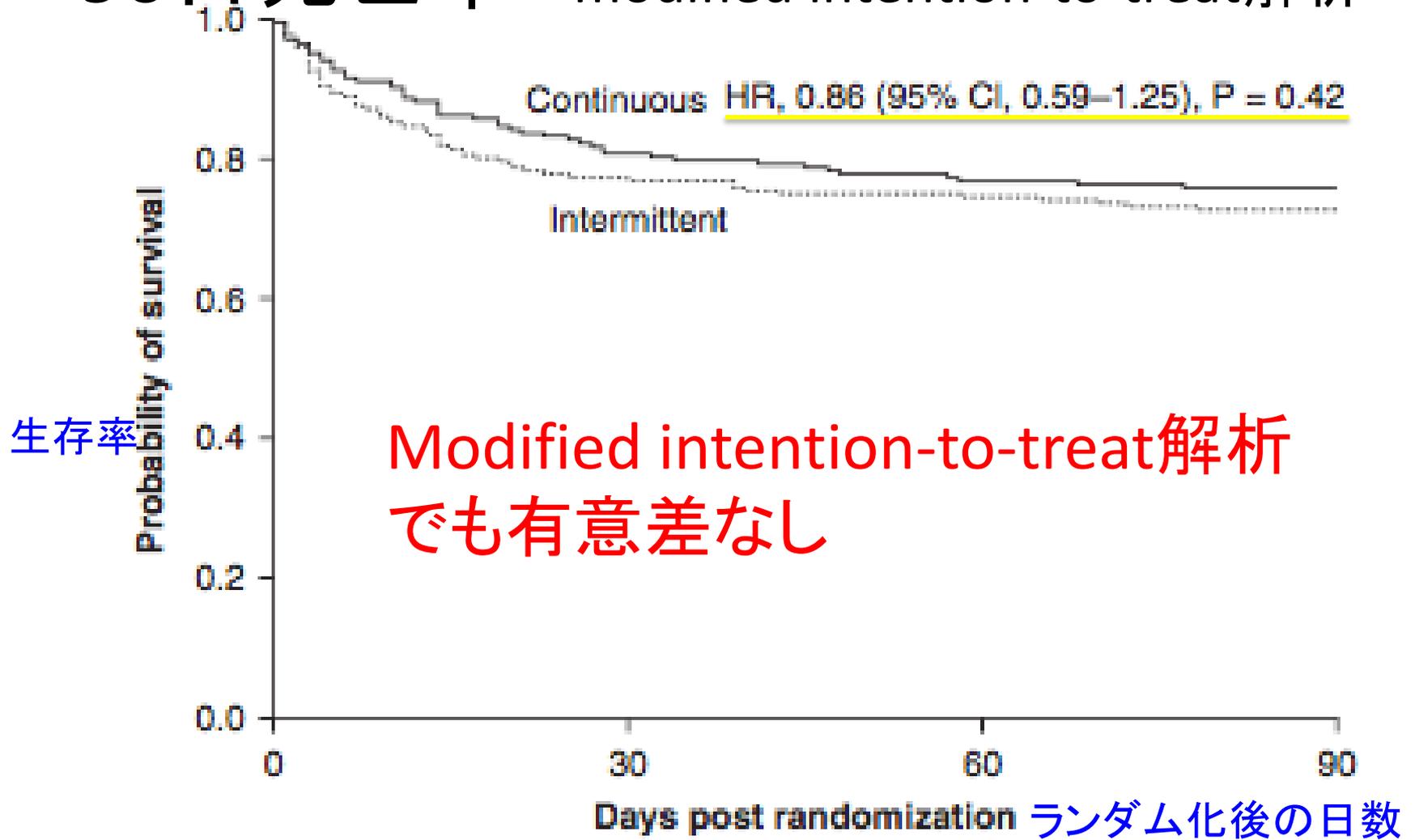
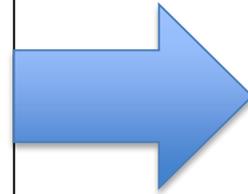


Figure 3. Kaplan-Meier plot for modified intention-to-treat population. CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

# Discussion

28日までのICU生存退出期間  
90日生存率  
臨床的回復  
14日までの臓器障害改善  
菌血症の持続期間



両群間に差がなかった

# Discussion

- 今回の研究で持続投与の有効性が示せなかった原因①
  - 2013年の前回の研究と異なり、腎代替療法を行った患者を26%程度含んでいる(前回は含まず)(腎代替)
  - 盲検化後の抗菌薬投与期間が短い(持続投与群で今回3日、前回の研究では5日)

# Discussion

- 今回の研究で持続投与の有効性が示せなかった原因②
  - ICUではMICの高い菌が多いためβラクタム系抗菌薬持続投与の効果が高いと期待された
  - 今回起炎菌が判明したのは全体の19%のみ
  - しかも最多分離菌は*E. coli*, *K. pneumoniae*で、オーストラリアでは耐性化が少ない(0-4.5%)菌であった(★今回の研究ではMICは測定していないとのこと)
  - MICが低ければ、間欠投与でも効果が期待でき、持続投与にするメリットがない⇒そのため今回の研究では持続投与の効果が示せなかったのではないか

# Discussion

- 本研究の限界 (limitations)
  - ICU退室以降は追跡できていないため抗菌薬の効果を低く見積もった可能性がある
  - 感染症ではない患者も含んでいる可能性がある
  - 起炎菌の同定が19%しかできていない
  - ICU退室後の治療は不明
  - 死亡率を検討するにはパワー不足

# 結論

- 様々な背景のsevere sepsis患者を対象とした今回の研究では代表的な3種類のβラクタム系抗菌薬の間欠投与と持続投与を比較しても28日までのICU生存退室期間は変わらなかった
- 今後、死亡率を検討するにはさらに大規模な多施設研究が必要
- どのようなICU患者に持続投与が有効なのかサブグループでの検討が必要

# 補足：同時期に報告された、βラクタム持続投与と間欠投与を比較したRCT

**Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS):  
a prospective, two-centre, open-labelled  
randomised controlled trial of continuous  
versus intermittent beta-lactam infusion  
in critically ill patients with severe sepsis**

Intensive Care Med  
DOI 10.1007/s00134-015-4188-0

E pub ahead of print

- マレーシアの2つのICU
- Severe sepsisで、CFPM、MEPM、T/Pを投与される患者（腎代替療法患者を除外）
- 持続投与群（70人）と間欠投与群（70人）に無作為割り付け
- 一次アウトカム：抗菌薬中止から14日後の臨床的治癒
- 二次アウトカム：PK/PD達成度、ICU退室期間、生存率など

# 結果

**Table 2** Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat population and the subgroups of interest

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) <sup>a,b</sup>
<i>Clinical cure for ITT population, n (%)</i>	39 (56)	24 (34)	22 (-0.4 to -0.1)	<b>0.011</b>
Clinical cure by antibiotic, n (%) <sup>c</sup>				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	15 (32)	26 (-0.4 to -0.1)	<b>0.016</b>
Meropenem	14 (67)	8 (38)	29 (-0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	1 (50)	23 (-0.3 to 0.7)	1.000
Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%) <sup>d</sup>				
Yes	14 (42)	13 (39)	3 (-0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	11 (30)	38 (-0.6 to -0.2)	<b>0.001</b>
Clinical cure by site of infection, n (%) <sup>e</sup>				
Lung	27 (59)	12 (33)	25 (-0.4 to -0.1)	<b>0.022</b>
Clinical cure by <i>A. baumannii</i> or <i>P. aeruginosa</i> infection, n (%) <sup>f</sup>				
Yes	13 (52)	6 (25)	27 (-0.5 to 0.1)	0.052
No	10 (44)	12 (38)	6 (-0.3 to 0.2)	0.655

- 持続投与のほうが間欠投与に比べ臨床的治癒率が有意に高い(特にT/Pで顕著)

# 結果

Secondary endpoints	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) <sup>a,b</sup>
PK/PD target attainment, n (%) <sup>g</sup>				
50 % $fT_{>MIC}$ on day 1	56 (98)	49 (93)	5 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 1	55 (97)	37 (70)	27 (-0.4 to -0.1)	<b>&lt;0.001</b>
50 % $fT_{>MIC}$ on day 3	56 (98)	49 (93)	5 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % $fT_{>MIC}$ on day 3	55 (97)	36 (68)	29 (-0.4 to -0.1)	<b>&lt;0.001</b>
ICU-free days	20 (12-23)	17 (0-24)	3 (-3 to 9)	0.378
ICU survivors <sup>h</sup>	21 (19-23)	21 (14-24)	0 (-3 to 3)	0.824
Ventilator-free days	22 (0-24)	14 (0-24)	8 (-2 to 18)	<b>0.043</b>
ICU survivors <sup>i</sup>	23 (21-25)	21 (0-25)	2 (-3 to 7)	0.076
14-day survival, n (%)	56 (80)	50 (71)	9 (-0.2 to 0.1)	0.237
30-day survival, n (%)	52 (74)	44 (63)	11 (-0.3 to 0.1)	0.145
WCC normalisation days	3 (2-7)	8 (4-15)	5 (1 to 5)	<b>&lt;0.001</b>

- 持続投与のほうが間欠投与に比べ高いT>MIC維持を示す

# 結果

- 14日、30日生存率も持続投与のほうが間欠投与よりも高い
- 結論：持続投与は間欠投与よりも臨床効果が高く、 $T > MIC$ も高く維持できる

Dulhuntyらの研究との違い：耐性菌の多いアジアで行われている、RRT患者を除外している、PK/PDの検討も行っている、起炎菌として緑膿菌（持続投与群で37%）、アシネトバクター（25%）が多い

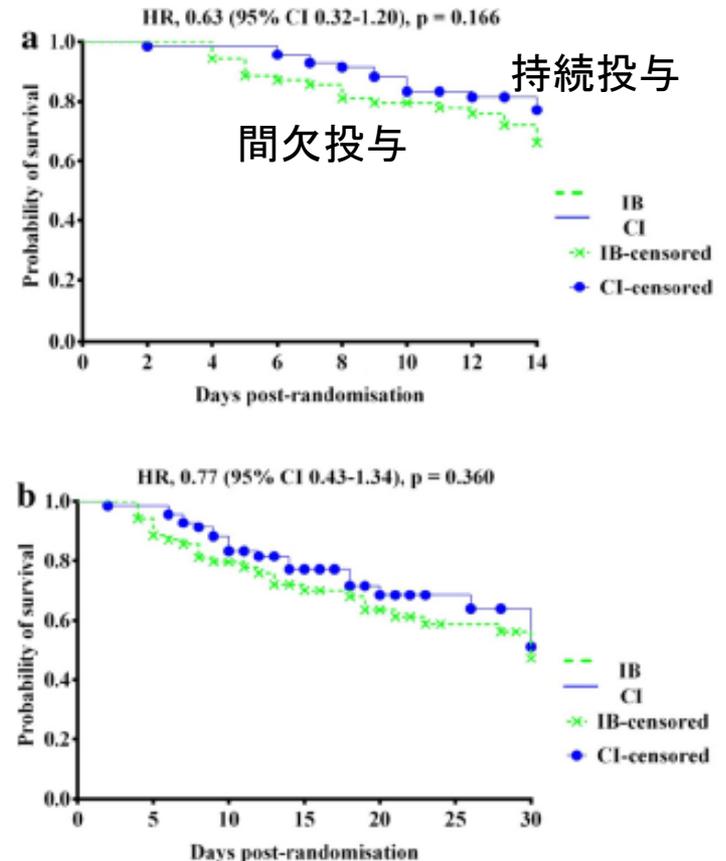


Fig. 1 Kaplan-Meier survival curves for the intention-to-treat population censored at a 14 days and b 30 days post-randomisation. HR hazard ratio, CI confidence interval

# St. Marianna ICUとして

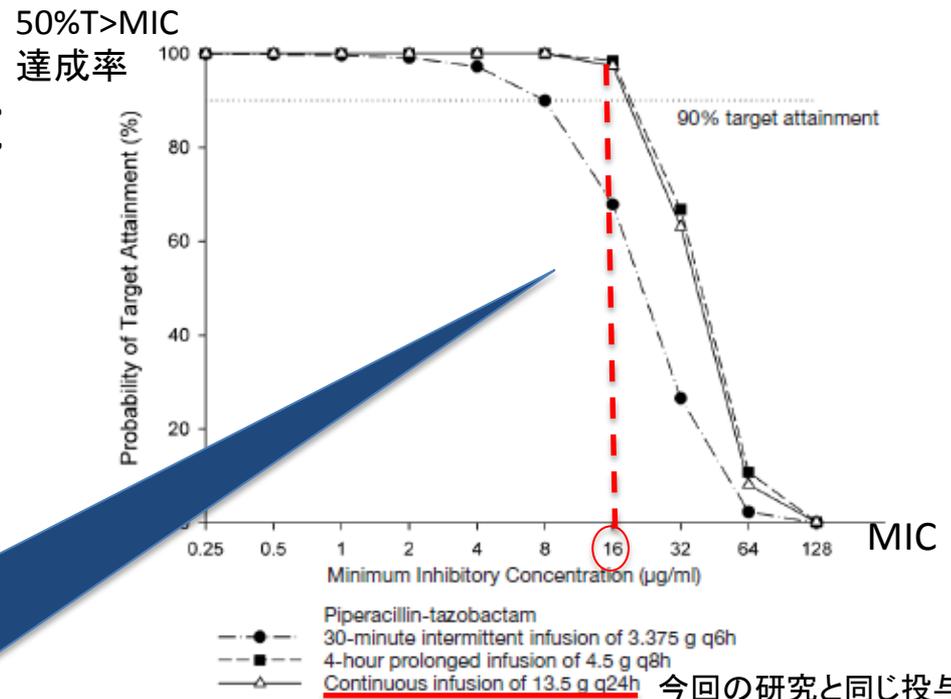
- Bラクタム系抗菌薬の持続投与は本来MICの高い菌に対する効果を期待して行われるべきものである(緑膿菌、アシネトバクターなど)
- たとえば緑膿菌とT/Pについて言えば・・・

# St. Marianna ICUとして

- マリアンナICUの2015年1年間の緑膿菌分離株27株のT/Pに対するMICは

- <8 : 85.2%
- 8以上16未満 : 7.4%
- 16以上32未満 : 0%
- 32以上64未満 : 7.4%
- 64< : 0%

T/Pの50%T>MIC達成率を  
間欠投与、extended therapy, 持続投与で比較



持続投与・extended therapyと間欠投与で50%T>MICに大きく差が出ると思われるMIC>16の株は7.4%

Figure 2. Probability of target attainment at doubling minimum inhibitory concentration dilutions for piperacillin-tazobactam regimens containing piperacillin 12 g/day.

(Pharmacotherapy 2007;27(11):1490-1497)

# St. Marianna ICUとして

- 当院ICUでは現段階では緑膿菌感染症は多くなく、耐性化も高くないため重症感染症疑い症例すべてに対する抗緑膿菌βラクタム系抗菌薬の持続投与は必要ないと考えられる
  - 持続投与ではルートが1本抗菌薬に確保されてしまう、看護師の手間が増えるなどの問題もある
- MICの高い菌が起炎菌として分離された場合には持続投与を検討する余地はあるかもしれない
- 緑膿菌に対するT/Pについては持続投与とextended therapy (4.5gを4時間かけて投与)では同等の50%T>MIC達成率を示すため、MICの高い緑膿菌治療時にはT/Pのextended therapyをやってみてもよいかもしれない

結論:βラクタム系抗菌薬の持続投与は重症感染症疑い患者全例には行わない  
MICの高い菌が起炎菌と判明した場合に検討する(extended therapy含め)