<u>Journal Club</u> Sepsisに合併したAFの治療

2016/03/29 聖マリアンナ医科大学 救急医学 後期研修医 吉田英樹

本日の論文

Original Research Critical Care



Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis



A Propensity-Matched Cohort Study

Allan J. Walkey, MD, MSc; Stephen R. Evans, MPH; Michael R. Winter, MPH; and Emelia J. Benjamin, MD, ScM

CHEST 2016; 149(1):74-83

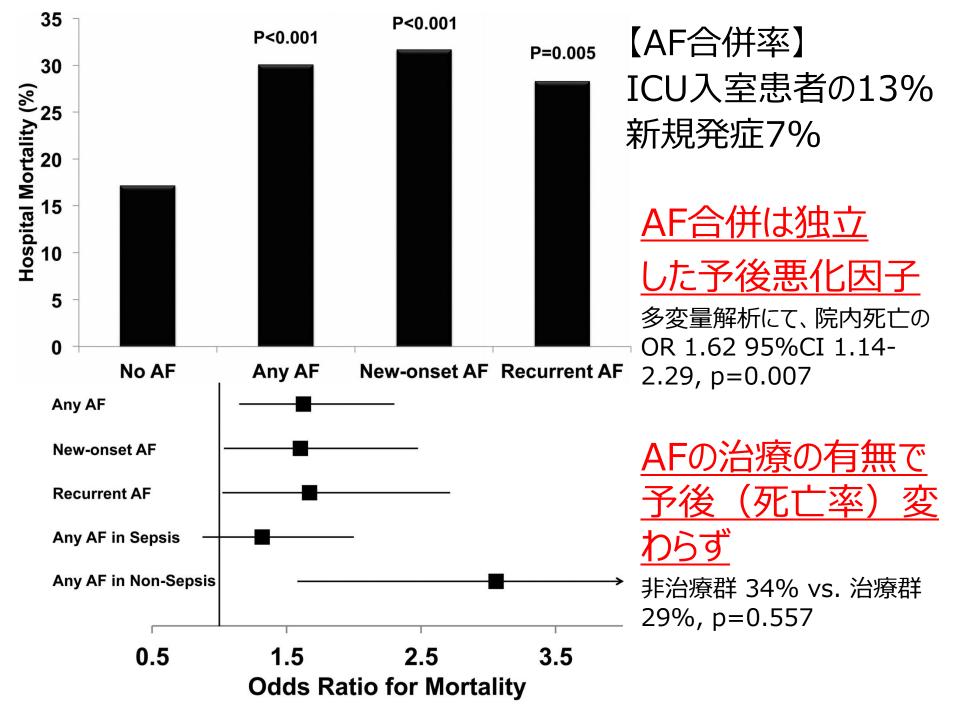
ICU患者のAFに関する背景

Atrial Fibrillation Is an Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Patients.

Crit Care Med. 2015 Oct;43(10):2104-11

AFはICU患者において独立した予後悪化因子か? 新規発症AF vs. 既存のAF 予後に差があるか?

前向きの観察コホート研究



ICU入室Sepsis患者の新規発症AF に関する背景

Incidence, risk factors and outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis: a systematic review.

Crit Care. 2014 Dec 15;18(6):688

ICU入室のSepsis患者を対象 新規AFの発症率、リスク因子、予後

systematic review (11論文がincludeされた)

Table 2 Incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with various stages of sepsis

Reference	Disease stage			
	Sepsis	Severe sepsis		Septic shock
ICU population				
Arora et al., 2007 [16]	[9/18 (50%)		
Christian et al., 2008 [17]		6/184 (3%)		10/90 (11%)
Gomez et al., 2012 [18]	0/10 (0%)	1/28 (4%)		4/62 (6%)
Goodman et al., 2007 [19]	[37/149 (25%) -		
Meierhenrich et al., 2010 [20]				23/50 (46%)
Salman et al., 2008 [21]	2/14 (14%)	3/13 (23%)		20/54 (37%)
Seguin <i>et al.</i> , 2006 [22]		3/29 (10%)		2/7 (29%)
Seguin et al., 2004 [23]		5/84 (6%)		7/23 (30%)
Wells et al., 2011 [26]			132/465 (28%)	
Mixed population				
Walkey et al., 2011 [24]*		1074/20253 (5%)		1822/28829 (6%)

ICU入室のSepsis患者の新規AF 発症率の加重平均 Sepsis患者 8%(0-14%) severe sepsis患者 10%(4-23%) septic shock患者 23%(6-46%)

Table 4 Outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis, severe sepsis or septic shock

Reference	Outcome	Patients with new-onset AF (number of patients with outcome/total)	Patients without new-onset AF (number of patients with outcome/total)	Crude OR	P value	Adjusted OR	P value
Christian et al., 2008 [17]	ICU mortality	11/16 (69%)	102/256 (40%)	3.32 (1.12- 9.84)	0.03		
Meierhenrich et al., 2010 [20]	ICU mortality	10/23 (44%)	6/27 (22%)	2.69 (0.79 - 9.17)	0.14		
	28-day mortality	9/23 (39%)	6/27 (22%)	2.25 (0.66-7.73)	0.22		
Salman et al., 2008 [21]	ICU mortality	12/25 (48%)	15/56 (27%)	2.52 (0.95-6.74)	0.06		
	In-hospital mortality	16/25 (65%)	20/56 (38%)	3.20 (1.20-8.55)	0.02		
	28-day mortality	18/25 (72%)	21/56 (38%)	4.29 (1.53-11.97)	0.004	3.28 (1.13-9.57) ^a	0.03
Walkey et al., 2011 [24]	In-hospital mortality	1629/2896 (56%)	13652/36200 (38%)	2.12 (1.97-2.29)	<.0001	1.07 (1.04-1.11) ^{b,c}	n/a
	In-hospital ischemic stroke	75/2896 (3%)	249/36200 (1%)	3.84 (2.96-4.98)	<.0001	2.70 (2.05-3.57) ^d	n/a
Wells et al., 2011 [26]	ICU/in-hospital mortality	95/132 (72%)	189/333 (57%)	1.96 (1.26-3.03)	0.002		

院内死亡率の予測OR 1.96(95%CI 1.26-3.03)~ 3.32(95%CI 1.12-9.84)。 死亡のみならず、ICU滞在日数、 脳梗塞発症率も増加する。

Crude OR 3.32 (1.12- 9.84)	<i>P</i> value 0.03
2.69 (0.79 -9 .17)	0.14
2.25 (0.66-7.73)	0.22
2.52 (0.95-6.74)	0.06
3.20 (1.20-8.55)	0.02
4.29 (1.53-11.97)	0.004
2.12 (1.97-2.29)	<.0001
3.84 (2.96-4.98)	<.0001
1.96 (1.26-3.03)	0.002

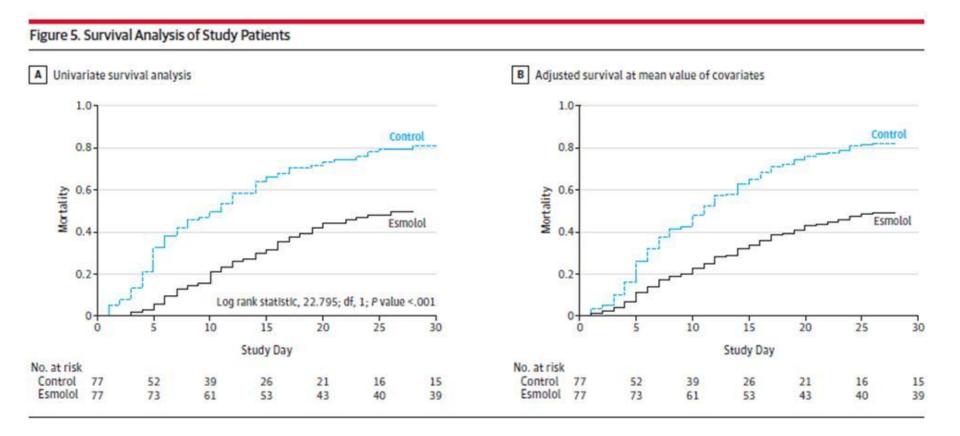
今回の結果と関連する過去の文献 (BBsの有用性を示唆する文献)

Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial.

JAMA. 2013 Oct 23;310(16):1683-91.

ICU入室のSeptic shock、かつ 適切なvolume負荷にも関わらず頻脈の患者 β遮断薬(Esmolol(ブレビブロック®))の効果 単施設の非盲検化ランダム化試験

Primary outcomeはrate control(目標80-94/min)出来たか Secondary outcomeでカテコラミン使用量、有害事象、28日死亡率を検討



Rate controlはβ遮断薬で有意に可能

死亡率低下(49.4% vs. 80.5%, adjusted hazard ratio 0.39(95%CI 0.26-0.59), p<0.001)

背景 (本文より)

【敗血症患者におけるAF】

- 敗血症で入院している患者の25%にAF合併
- AF合併による死亡率、合併症(脳梗塞、心不全) の増加

くにも関わらず>

- ⇒ 介入方法 (rate- or rhythm control)、治療 薬選択が確立されていない
- ⇒ 治療介入において様々な問題がある
- cardioversionはSepsisに伴うAFには無効なことが多い
- ・rate controlによる血圧低下(Septic shockによる血液 分 布異常が生じているため)etc.

目的

【下記の疑問に関して現状を把握する】

- 敗血症に合併したAFの初期治療(最初の選択薬) が実際にどのように行われているか(施設毎に違いがあ るのか)
- 初期治療が異なると、予後に差があるのか
- ⇒「後ろ向き大規模コホート研究」により上記の調査を行った
 - ・データベース(Premier, Inc)を使用(アメリカの約20%の病院の入院データに相当)
 - 2010年~2013年にSepsisで入院した患者
 - ・Sepsisの定義はICD-9-CMにのっとる(かつ、入院初日 に抗菌薬が投与されていること)
 - ・AFの定義もICD-9-CMにのっとる

具体的な調査項目 (Outcome)

- AFの初期治療薬選択に関与する、病院および患者因子 (を把握すること)
- AFの初期治療選択薬による死亡率の違い(を調査)

論文のPICO

Р	敗血症で入院となり、 AFを合併した(している)患者
I, C	AFの治療として、どの静注薬を第一選択とするか
О	施設毎に選択薬が異なるか
	選択薬の違いにより、予後(院内死亡率)に差が生じるか

Inclusion/Exclusion criteria

2010年~2013年のデータベース(Premier, Inc)から、 Sepsisで入院となった患者を抽出

(Inclusion criteria)

- ・ 18歳以上の患者
- 入院初日に抗菌薬治療を受けている
- AFに対して、静注薬で治療開始された患者 (経口摂取の可否というバイアスをさけること、静注薬で治療開始必要な緊急性のある症例に限定するため)
- AFの治療が入院後14日以内に開始された患者(Sepsisの状態でAFが治療されているという可能性を高めるため)

(Exclusion criteria)

• 入院日に複数薬が使用された場合(どちらが初期治療薬か同定できなかったため)

サブグループの作成

- 元々AF or 新規発症AF
 (preexisting AF or new-onset AF)
- AF治療薬使用中に昇圧薬使用あり or なし
- 心不全あり or なし

AFの治療薬剤

【Ca受容体拮抗薬】

diltiazem, verapamil

【β遮断薬】

metoprolol, esmolol, atenolol, labetalol, propranolol

【ジゴキシン】

Cardiac glycosides, digoxin, digitalis

【アミオダロン】

amiodarone

【臨床的な有意差を得るために】 サンプルサイズが大きすぎると、統計学的に有意であっても、 臨床的に有意な差ではない可能性がある

 \Longrightarrow

- "standardized differences"を使用
 (Standardized differences = group differences/standard deviation)
- Standardized differencesのカットオフ値を0.2とした

【AF治療薬選択に関与する交絡因子を除くために】

- Propensity score matchingを使用
- c-statisticは0.74であった
- 各比較毎(次スライド参照)、Subgroup解析毎に新たにpropensity scoreを計算

【多数の比較によるaエラーを防ぐために】

- 段階を踏んだ比較方法を使用
 - ① Ca受容体拮抗薬とβ遮断薬で予後を比較
 - ② ジゴキシンと①で予後が良かった方を比較(同等であった場合は両者を合わせる)
 - ③ アミオダロンと②で予後が良かった方を比較
- ⇒結果、β遮断薬と他3薬剤(Ca拮抗薬、ジゴキシン、 アミオダロン)との比較になった。

【propensity score分析における、交絡因子見逃しを 防ぐために】

• 施設毎のβ遮断薬使用率を含めての解析を行った。

【施設ごとのβ遮断薬使用率と患者予後の解析】

多変量調整ロジスティクス回帰分析を行った。

【解析ソフト】

- SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc) を使用
- 有意水準 0.05を選択

結果

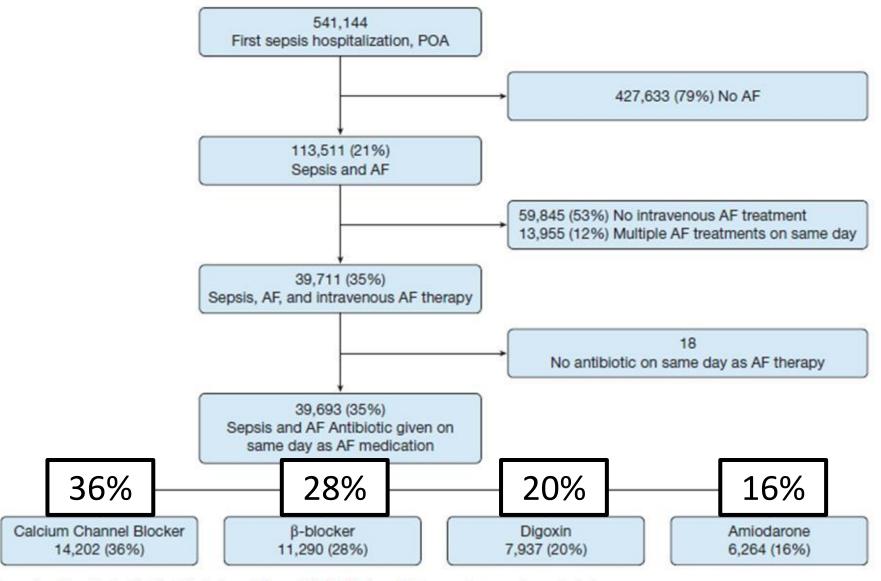


Figure 1 - Flowchart of patient inclusion. AF = atrial fibrillation; POA = sepsis present on admission.

患者背景(Table 1 一部抜粋)

TABLE 1] Characteristics of Patients With Sepsis According to Initial IV Atrial Fibrillation Medication

Variable	β-Blocker	Calcium Channel Blocker	Digoxin	Amiodarone
No. (%)	11,290 (11.3)	14,202 (14.3)	7,937 (8.0)	6,264 (6.3)
Age, y	75.7 ± 11.3	75.6 ± 11.4	77.1 ± 10.7	73.1 ± 11.7
Women	5,598 (49.6)	7,476 (52.6)	4,088 (51.5)	2,814 (44.9)
Teaching hospital	5,098 (45.2)	4,950 (34.9)	2,724 (34.3)	2,630 (42.0)
Attending specialty				
Internal medicine	9.375 (83.1)	12,710 (89.5)	6,958 (87.7)	4,950 (79.1)
Surgical	892 (7.9)	351 (2.5)	211 (2.7)	357 (5.7)
Pulmonary/critical care	809 (7.2)	928 (6.5)	592 (7.5)	732 (11.7)
Cardiology	207 (1.8)	206 (1.5)	173 (2.2)	221 (3.5)
Comorbidities	3.3 ± 1.7	3.1 ± 1.7	3.3 ± 1.7	3.4 ± 1.8
Acute organ failures	1.8 ± 1.3	1.8 ± 1.3	2.1 ± 1.4	2.7 ± 1.4
Intensive care stay	6,406 (56.7)	7,487 (52.7)	4,862 (61.3)	4,730 (75.5)
Intensive care procedures				
Mechanical ventilation on first hospital day	1,842 (16.3)	1,698 (12.0)	1,345 (16.9)	1,932 (30.8)
Hemodialysis on first hospital day	1,157 (10.2)	1,126 (7.9)	804 (10.1)	1,187 (18.9)
Vasopressors on first hospital day	3,291 (29.1)	3,770 (26.5)	3,504 (44.1)	4,012 (64.0)

(私見)重症患者、循環不全を伴っている患者ではアミオ ダロンの使用が多い傾向にありそう

患者背景 (Supply e-Table 2 抜粋)

Variable	Beta-Blocker	Calcium Channel- Blocker	Digoxin	Amiodarone
N (%)	11,290 (11.3%)	14,202 (14.3%)	7,937 (8.0%)	6,264 (6.3%)
Comorbidities				
Heart failure	4,902 (43.4%)	5,843 (41.1%)	4,087 (51.5%)	3,033 (48.4%)
Diabetes mellitus	4,418 (39.1%)	5,066 (35.7%)	2,831 (35.7%)	2,473 (39.5%)
Prior ischemic stroke	356 (3.2%)	357 (2.5%)	169 (2.1%)	165 (2.6%)
Hypertension	8,594 (76.1%)	10,012 (70.5%)	5,400 (68.0%)	4,246 (67.8%)
CAD/Prior MI	4,412 (39.1%)	4,529 (31.9%)	2,918 (36.8%)	2,520 (40.2%)
New-onset AF	1,946 (17.2%)	1,944 (13.7%)	989 (12.5%)	1,402 (22.4%)
Chronic renal Insufficiency	4,119 (36.5%)	4,468 (31.5%)	2,819 (35.5%)	2,513 (40.1%)
COPD	4,226 (37.4%)	5,901 (41.6%)	3,344 (42.1%)	2,486 (39.7%)
Valvular disease	1,665 (14.7%)	2,121 (14.9%)	1,409 (17.8%)	1,022 (16.3%)
Peripheral vascular disease	1,718 (15.2%)	1,709 (12.0%)	1,119 (14.1%)	971 (15.5%)
Cancer	1,135 (10.1%)	1,701 (12.0%)	1,018 (12.8%)	856 (13.7%)
Dementia	838 (7.4%)	1,095 (7.7%)	601 (7.6%)	301 (4.8%)
Venous thromboembolic disease	322 (2.9%)	375 (2.6%)	262 (3.3%)	230 (3.7%)
Cirrhosis	421 (3.7%)	520 (3.7%)	358 (4.5%)	294 (4.7%)
Acute organ failures				
Acute neurologic failure	2,033 (18.0%)	2,148 (15.1%)	1,236 (15.6%)	1,098 (17.5%)
Acute respiratory failure	3,618 (32.0%)	4,862 (34.2%)	2,977 (37.5%)	3,243 (51.8%)
Acute circulatory failure	3,763 (33.3%)	4,488 (31.6%)	3,921 (49.4%)	3,883 (62.0%)

患者背景 (Supply e-Table 2 抜粋)

Variable	Beta-Blocker	Calcium Channel- Blocker	Digoxin	Amiodarone
Acute renal failure	6,778 (60.0%)	7,963 (56.1%)	4,999 (63.0%)	4,529 (72.3%)
Acute hematologic failure	1,602 (14.2%)	2,017 (14.2%)	1,305 (16.4%)	1,297 (20,7%)
Acute metabolic failure/acidosis	2,590 (22.9%)	2,992 (21.1%)	1,885 (23.7%)	2,215 (35.4%)
Acute hepatic failure	390 (3.5%)	473 (3.3%)	390 (4.9%)	498 (8.0%)

結果(β遮断薬 vs Ca受容体拮抗薬) covariates

Patient age in years

Sex

Race or ethnicity

Geographic location

Teaching hospital

Heart failure

Attending specialty

Severe sepsis

Time to first atrial fibrillation medication

Diabetes mellitus

Prior ischemic stroke

Hypertension

CAD/Prior MI

Atrial fibrillation

Chronic renal insufficiency

COPD

Valvular disease

Peripheral vascular disease

Cancer

Dementia

Venous thromboembolic disease

Cinhosis

Acute organ failures

Acute neurologio failure

Acute respiratory failure

Acute circulatory failure

Acute renal failure

Acute hematologic failure

Acute metabolio failure/acidosis

Acute hepatic failure

Intensive care stay

Mechanical ventilation on first hospital day

Hemodialysis on first hospital day

Pneumonia

Gastrointestinal infection

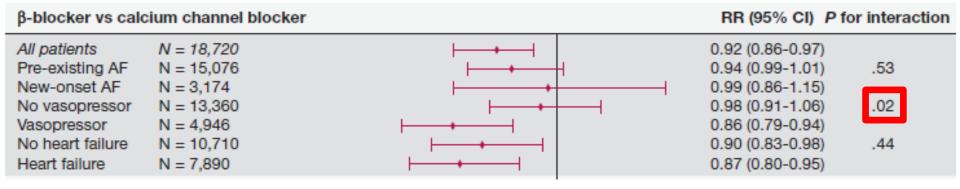
Urinary tract infection

Skin or soft tissue infection

Primary bacteremia or fungemia

Year of sepsis hospitalization

結果 (β遮断薬 vs Ca受容体拮抗薬)



【Propensity-matched患者での結果】 < 院内死亡率> BBs(18.3%) vs CCBs(20.0%) 有意差あり(RR: 0.92, 95%CI: 0.86-0.97)

Shock) RR: 0.86, 95%CI: 0.79-0.94)

Non shock) RR: 0.98, 95%CI: 0.91-1.06

 \Rightarrow P for interaction = 0.01

→ vasopressor使用が効果の変化に有意差を与えている

結果 (β遮断薬 vs ジゴキシン) covariates

Patient age in years Cancer

Sex Dementia

Race or ethnicity Venous thromboembolic disease

Cinhosis

Geographic location Acute organifailures

Teaching hospital Acute neurologic failure

Heart failure Acute respiratory failure

Attending specialty Acute circulatory failure

Severe sepsis Acute renal failure

Time to first atrial fibrillation medication

Acute hematologic failure

Acute metabolic failure/acidosis

Prior ischemic stroke Acute hepatic failure Intensive care stav

Hypertension Mechanical ventilation on first hospital day

CAD/Prior MI Hemodialysis on first hospital day

Atrial fibrillation New Onset Pneumonia

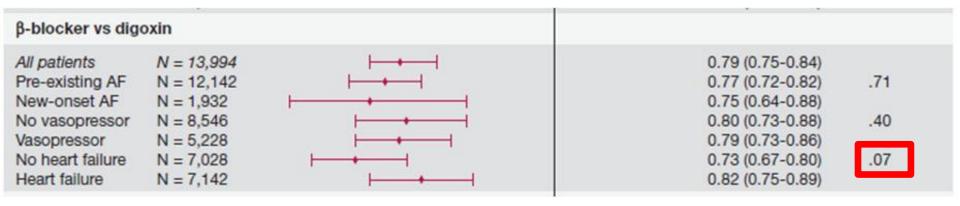
Chronic renal insufficiency Gastrointestinal infection

COPD Urinary tract infection

Skin or soft tissue infection
Valvular disease

Primary bacteremia or fungemia
Peripheral vascular disease
Year of sepsis hospitalization

結果 (β遮断薬 vs ジゴキシン)



【Propensity-matched患者での結果】 < 院内死亡率> BBs(20.5%) vs ジゴキシン(25.7%) 有意差あり(RR: 0.79, 95%CI: 0.75-0.85)

すべてのサブグループ解析(shock患者、AFのタイプ、心不全合併患者)において、ジゴキシンで予後が悪かった

結果 (β遮断薬 vs アミオダロン) covariates

Patient age in years

Sex

Race or ethnicity

Geographic location

Teaching hospital

Heart failure

Attending specialty

Severe sepsis

Time to first atrial fibrillation medication

Diabetes mellitus

Prior ischemic stroke

Hypertension:

CAD/Prior MI

Atrial fibrillation New Onset

Chronic renal insufficiency

COPD

Valvular disease

Peripheral vascular disease

Cancer

Dementia

Venous thromboembolic disease

Cinhosis

Acute organ failures

Acute neurologic failure

Acute respiratory failure Acute circulatory failure

Acute renal failure

Acute hematologic failure

Acute metabolic failure/acidosis

Acute hepatic failure

Intensive care stay

Mechanical ventilation on first hospital day

Hemodialysis on first hospital day

Pneumonia

Gastrointestinal infection

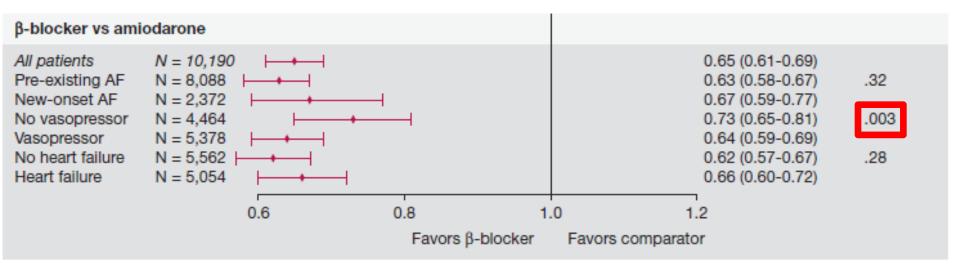
Urinary tract infection

Skin or soft tissue infection

Primary bacteremia or fungemia

Year of sepsis hospitalization

結果 (β遮断薬 vs アミオダロン)



【Propensity-matched患者での結果】 < 院内死亡率> RR: 0.65, 95%CI: 0.61-0.69

Shock患者(Vassopressor使用患者)において有意に死亡率低下BBs(27%) vs アミオダロン(42%) 有意差あり(RR: 0.64, 95%CI: 0.59-0.69)

施設での治療薬使用割合

治療薬	平均使用率	IQR (Interquartile range)
ССВ	34%	34 – 45%
BBs	25.7%	18.7 – 35.9%
Digoxin	18.7%	21.1 – 27.5%
amiodarone	13.5%	6.6 – 20.4%

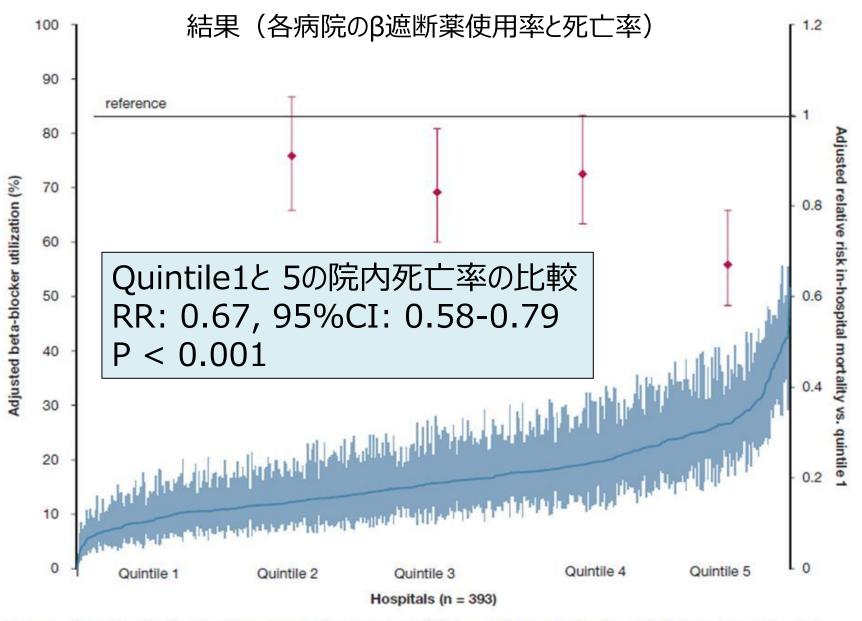


Figure 3 – Caterpillar plot of multivariable-adjusted utilization rates of β -blocker as initial medication for atrial fibrillation for each hospital (left y-axis). Superimposed is the multivariable-adjusted relative risk of hospital morality (right y-axis) associated with each quintile (2-5) of hospital β -blocker utilization as compared with quintile 1. The x-axis shows hospitals treating patients with sepsis and atrial fibrillation, sorted in order of increasing rate of β -blocker use.

Discussion (今回の結果)

• BBsの使用がCCB, digoxin, amiodaroneと 比較して院内死亡率を低下させた。

• AF発症の時期(新規か既存か)、ショックの有無、心不全の有無、高血圧の有無で、結果は上記と変わらなかった。

 Sepsisを合併したAFの治療は施設毎(地域、 教育状況)、主治医の専門分野毎、患者の 状態毎で違いがある。

今回の結果と関連する過去の文献 (BBsの有用性を示唆する文献)

 単施設研究におけるICU以外の状況での試験にて、 新規発症AFに対して、BBsの方がCCBよりもsinus rhythmへ戻る率が大きく、rate control達成には差 がなかった。

Mooss AN, et al. Am Heart J. 2000;140(1): 176-180. Balser JR, et al. Anesthesiology. 1998;89(5):1052-1059. Platia EV, et al. Am J Cardiol. 1989;63(13): 925-929. Sticherling C, et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2002;7(2):81-88.

 単施設研究において、sinus tachycardiaを認める Septic shock患者において、BBs投与群で死亡率が 改善した。(すでに紹介済み)

Morelli A, et al. JAMA. 2013;310(16): 1683-1691.

Limitation

- 1. 集計されたデータを使用している 個々の症例の詳細がレビューされておらず、ICD-9に 基づいてデータがとられているため、患者の重症度を正確に反映していない可能性がある。
- 2. 考慮されていない交絡因子の存在の可能性
- 3. 計測変数(instrumental variable)が死亡率と 関連がないという想定に基いて解析しているが、それが 確実とは言えない。

Limitation

- 4. 中間的なoutcome (rate control状況、sinusへの復帰など) が分からない。かつ、抗凝固薬使用の有無による調整を行っていない(実質的には結果に影響を与えないと考えられるが)。
- 5. 緊急電気的除細動の使用の有無を正確に把握できていない。
- 6. (入院前に) 元々投与されていたAFの治療薬の影響があるかもしれない(ただし、新規AF発症かどうかに関わらず、かつ、高血圧の有無に関わらず(CCBやBBsを投与されているかどうか)結果は変わらなかった)。

本文の結論

今後Sepsisに合併したAFの治療法に関する RCTが行われることを期待

Limitationがあるため、本結果をもってBBsの有用性は確定づけられないが、その有用性は示唆されるため、今後、Sepsisに合併したAFの治療法に関するRCTを理論づける強い根拠となる。

補足

【本文にあり、日本で使用可能な薬剤の薬価】

薬剤名	薬価	大体の使用量	総計
verapamil	176/5mg	5m g	176円
diltiazem	1391/50mg	10mg	278円
esmolol	4130/100mg	50mg (1mg/kg)	2065円
propranolol	95/2mg	2-10mg	95-475円
digoxin	92/0.25mg	1.0-2.0mg	368-736円
amiodarone	3154/150mg	125mg	2628円

landiolol	6633/50mg	ローディング後	50kg 10分
		0.04mg/kg/min	1326円

聖マリアンナ医科大学救急医学として

下記を考慮する必要がある

- ・後ろ向き研究である
- ・心機能(心収縮力)の詳細な評価がなされていない⇒治療薬選択の大きな判断基準になると考えられる
 - その他、電解質の状態などの評価もなされていない (Limitationにも記載あり)
- コストはかかるが、急性期の対応であれば、長期間の使用とならないことも考えられるので、β遮断薬の使用を考慮してもよいが、上記の通り、研究内容に制限があること、β遮断薬の優位性に関するエビデンスが十分ではないことから、積極的な使用の推奨はできない。⇒今後のさらなるエビデンスの蓄積を待つ。