

Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: More than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience*

(Crit Care Med 2011; 39:245–251)

Elizabeth R. Ramos, MD; Ruth Reitzel, BS; Ying Jiang, MS; Ray Y. Hachem, MD; Ann Marie Chaftari, MD; Roy F. Chemaly, MD, MPH; Brenda Hackett, BS, MPH; S. Egbert Pravinkumar, MD; Joseph Nates, MD; Jeffrey J. Tarrand, MD; Issam I. Raad, MD

聖マリアンナ医大救急医学

Critical Care Medicine

Springer
Critical Care Medicine
A Journal of Intensive Care Medicine

Volume 39 Number 2 February 2011

ISSN 1073-4497

CLINICAL RESEARCH

Effectiveness and Risk of Emerging Resistance Associated with Prolonged Use of Antibiotic-Impregnated Catheters: More than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience

Elizabeth R. Ramos, MD

Ruth Reitzel, BS

Ying Jiang, MS

Ray Y. Hachem, MD

Ann Marie Chaftari, MD

Roy F. Chemaly, MD, MPH

Brenda Hackett, BS, MPH

S. Egbert Pravinkumar, MD

Joseph Nates, MD

Jeffrey J. Tarrand, MD

Issam I. Raad, MD

DOI: 10.1177/1073449710382222

© 2011 American College of Chest Physicians

背景1

- CVCは重症患者において重要な役割をもつ
- 過去10年
重大な合併症を減らす策が練られた
→CV関連血流感染 (CLABSI) を主として
- 薬剤コーティングCVCの開発
テキサス大学アンダーソン癌センター集中治療医
minocyclineとrifampinをコーティング (M/R CVCs)
→CLABSIを減少できた施設の多くで標準使用された

背景2

- **いくつかのrandomized controlled trials**
重症患者・免疫不全患者などでもCLABSIの発生率減少に効果があった
- **不明確な点**
この技術は独立して感染予防になり得るのか
maximal sterile precautions、手洗い、use of antiseptics on line insertion、不要なラインを入れない
→いずれもCLABSIのリスクを減少させる

背景3

- 既存の研究

M/R CVCsがCLABSIを減少させることは示されているのに、関心事として薬剤耐性菌に関することが多く述べられている

- 本研究

M/R CVCsをルーチンで導入（ICUと院内全体で）
tetracyclineとrifampinへ新たな耐性化について長期リスクを調査した

- Design
Retrospective clinical cohort study
- Setting
A tertiary university-based cancer center

METHODS 1

Use of Catheters Coated With Antibiotics

- MICUにおけるM/R CVCs使用期間
→4つのphaseに分けた
- 調査期間中のカテーテル挿入期間を計算
カテーテル挿入から抜去まで: the infusion therapy databaseより
- rifampinとminocyclineの合計使用量を計算
1999-2006年: pharmacoeconomic department recordsより
- 使用したカテーテル
short-term (polyurethane) : MICU
long-term (silicone) : high-risk areas outside the ICU
(幹細胞移植室など)

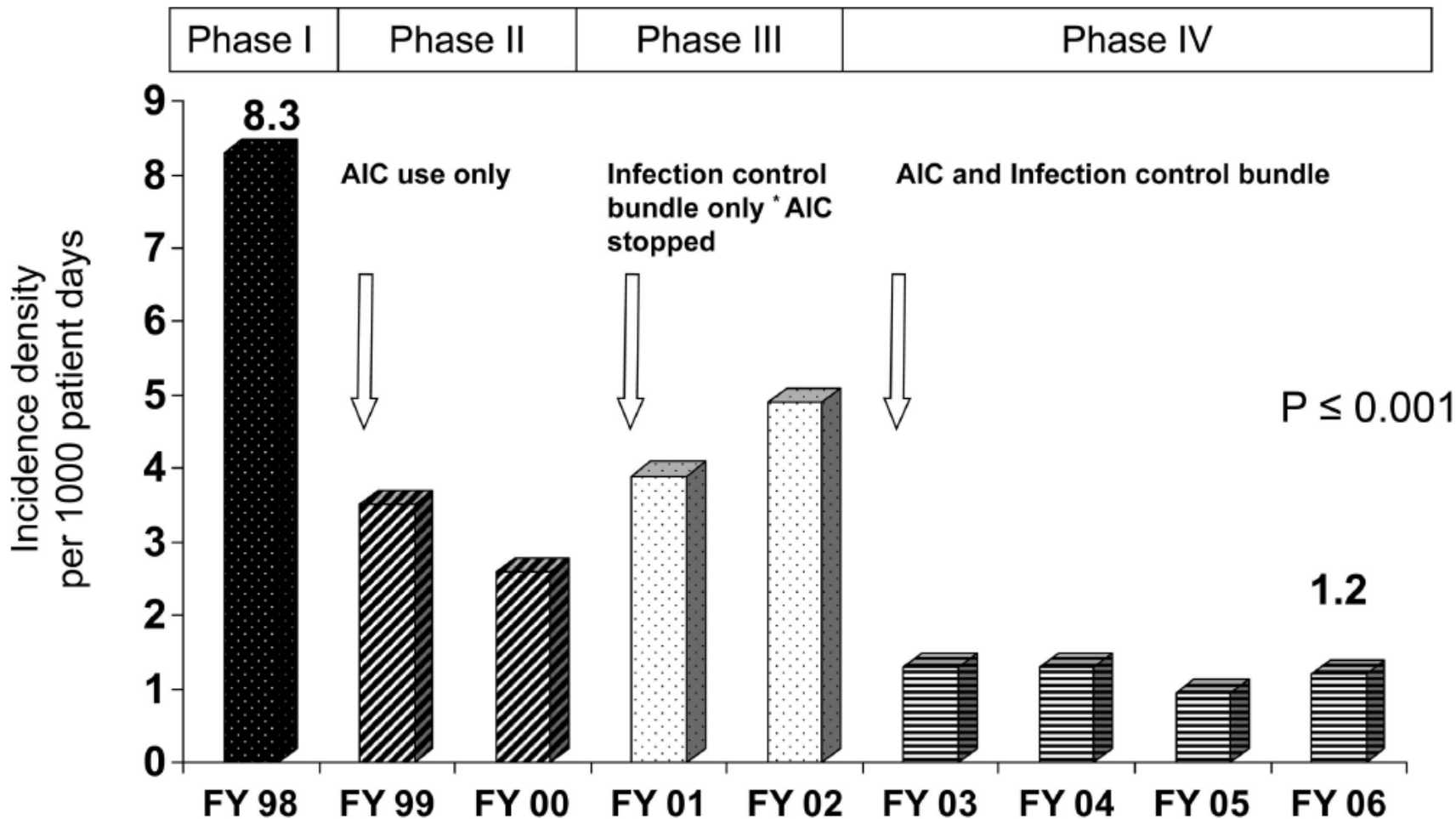


Fig.1 1998-2006年のMICUにおいて患者1000人日あたりCLABSI発症率減少

- Phase I (基本ライン): M/R VCsや感染予防導入前
- Phase II (M/R CVCsのみ): 重症患者に最初にM/R CVCsを使用
- Phase III (感染予防のみ): 他の予防法も取り入れられた
- Phase IV: M/R CVCs + 感染予防

METHODS 2

Clinical Data and Definitions

- MICUでのCLABSI発生例を調査

the infection control surveillance databaseをreview

→CLABSI全てのエピソードを前向きに記録

(1998-2006年MICU26床に入院した成人患者)

ICU databaseから患者情報を取得

→入院患者総数、年齢、悪性疾患のタイプ、ICU滞在期間、
好中球減少

METHODS 3

Clinical Date and Definitions

- **CLABSIの定義**
CDCのクライテリア
: 中心ライン留置中もしくは48時間以内までに留置があり一次性的の血流感染が生じた場合
- **MICUでのCLABSIの定義**
MICU入室48時間以降に診断されたCLABSI
少なくともCLABSI以前2週間感染兆候がなく血液培養陰性である
- **感染予防**
手洗い、CVC挿入時のフル装備、鎖骨下穿刺を選択する、不要なラインを抜去する
2004年以降の皮膚洗淨はchlorhexidineを使用

METHODS 4

Testing Staphylococci Isolates

for Resistance to Antibiotics

- 抗菌薬に対する感受性の管理

the MD Anderson clinical microbiology laboratory

→S.aureusやCNSのtetracyclinとrifampinに対する感受性結果は
管理・分析されている

→サブ解析もされている

- 感受性 (susceptible)

staphylococcal isolates

tetracycline : $MIC \leq 4\mu g$

rifampin : $MIC < 1\mu g$

METHODS 5

USA 100 Strain vs. USA 300 Strain

- USA 100 : healthcare-associated strains
- USA 300 : community-associated MRSA
- USA 300の方が感受性が高い
10年間で報告数増加: 今回の結果に影響の出る可能性あり
今回検出された333のMRSAの耐性を確認
→USA100か300を確認するためDNA解析を行った

RESULTS 1

Hospitalwide Use of M/R CVCs and Administration of Minocycline/Rifampin

- 1999-2006年

M/R CVCs: 9200例 (病院全体)

留置期間: 511520日/7年間 (累積)

- ICUでのカテーテル留置期間 (中間値)

short-term CVC : 7日 / long-term CVC : 38日

- 各phaseでの留置期間の違い

short-term (p=.58) / long-term (p=.1)

いずれも有意差なし

- 抗菌薬投与量

rifampin 36%増加、minocycline 141%増加

RESULTS 2

Clinical Efficacy

- Admitted to the MICU: 8009人 (調査期間中)

男性	56%
血液悪性疾患	46.7%
造血幹細胞移植	10.6%
好中球減少	26.8%
平均年齢	55.3歳
平均滞在日数	5.39日
死亡率	34.5%

RESULTS 3

Clinical Efficacy

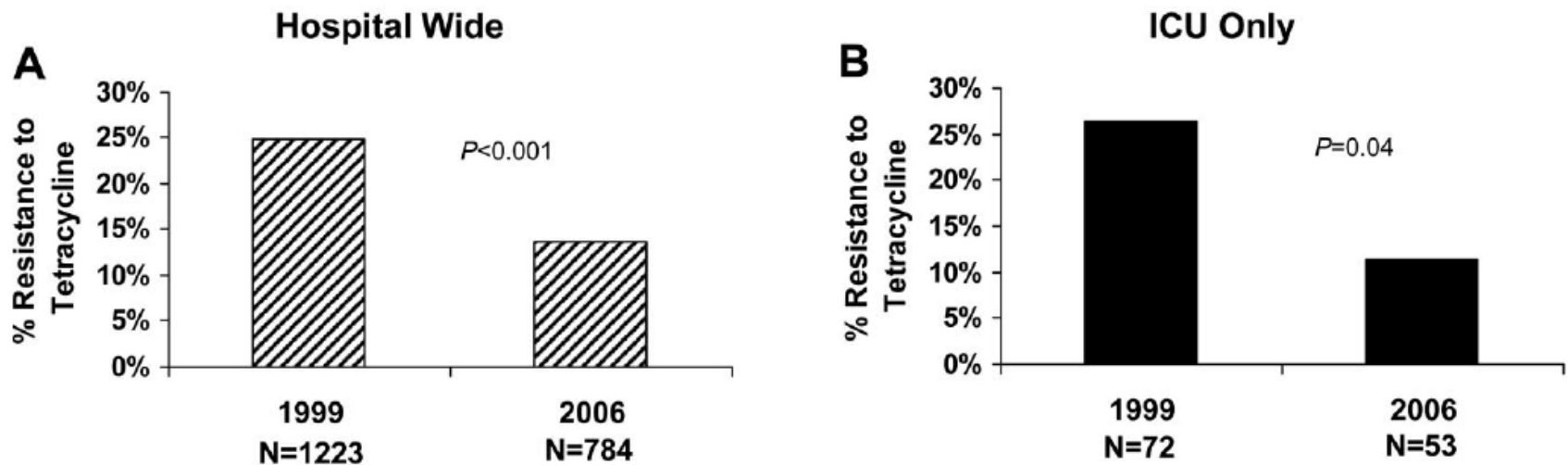
- the density of CLABSI incidence in the MICU
 - 1st phase : 8.3/1000 patient days
 - 2nd phase (1999年) : 3.5/1000 (58%減, $p < .01$)
 - 2nd phase (2000年) : 2.6/1000 (69%減)
 - 3rd phase (2001年) : 2.6- \rightarrow 3.9/1000 (50%増)
 - 3rd phase (2002年) : 2.6- \rightarrow 4.9/1000 (88%増)
 - 4th phase (2003年) : 1.3/1000
(前年比73%以上減少、基礎値から84%減少)
 - 4th phase (2006年) : 1.21/1000

RESULTS 4

Patterns of Resistance to Tetracycline and Rifampin Among Clinically Relevant Staphylococcal Isolates

- 1999-2006年：臨床微生物学的検査
CNS : 8254件 / S.aureus : 11183件
- CNSのTetracyclineに対する耐性は減少
院内全体 ($p < .001$) / ICUのみ ($p < .04$)
- S.aureusのTetracyclineに対する耐性
院内全体 ($p < .001$) / ICUのみでは減少なし

Tetracycline Resistance in Coagulase Negative Staphylococcal Isolates



Tetracycline Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates

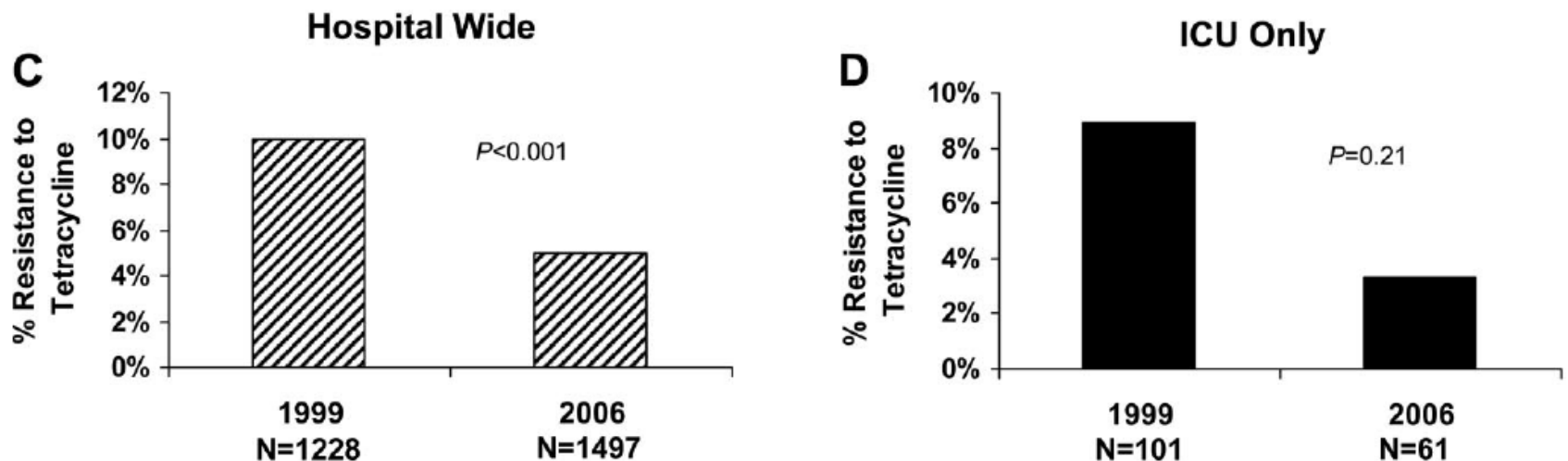
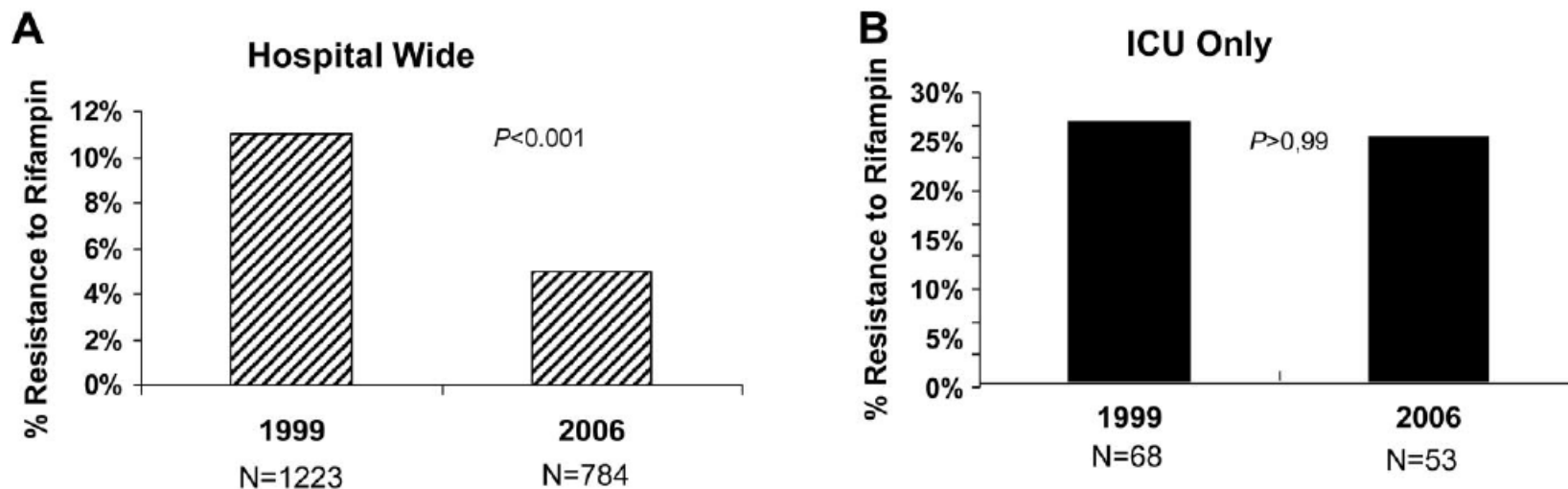


Figure 2. Resistance patterns to tetracycline among staphylococcal isolates.

Rifampin Resistance in Coagulase Negative Staphylococcal Isolates



Rifampin Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates

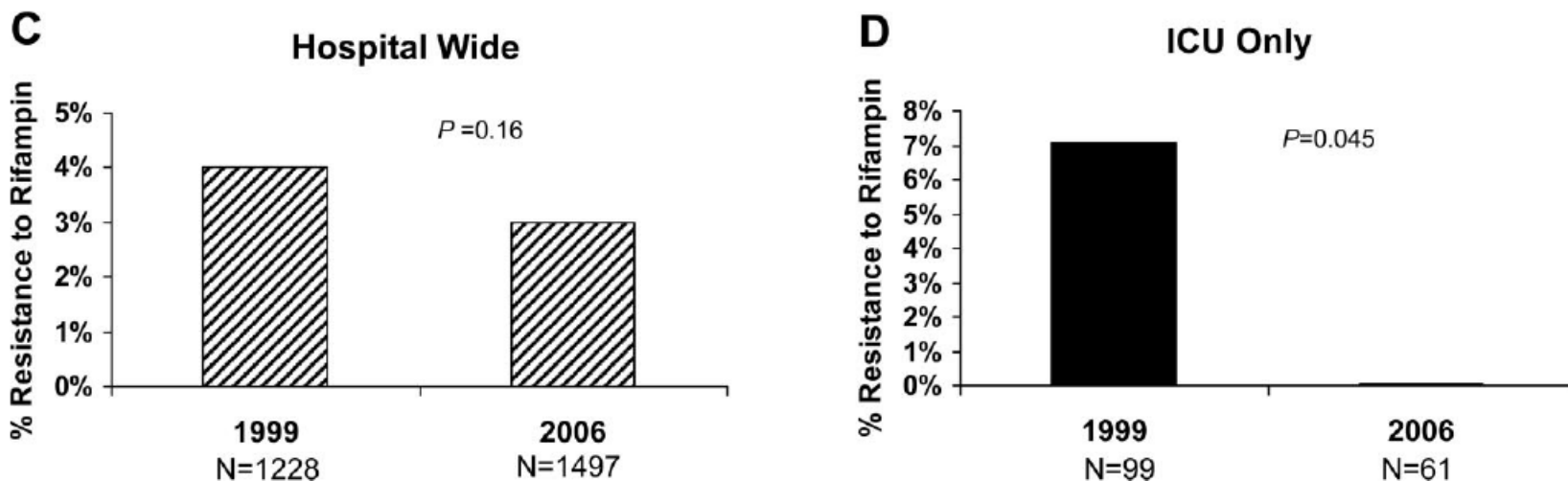


Figure 3. Resistance patterns to rifampin among staphylococcal isolates.

RESULTS 5

Patterns of Resistance to Tetracycline and Rifampin Among Clinically Relevant Staphylococcal Isolates

- CNS、S.aureusのRifampinに対する耐性減少がみられたり、有意差が無い
 - Fig. 3 A & D : 減少あり
 - Fig. 3 B & C : 有意差なし
- 4626件のMRSA(院内全体)の耐性
 - Tetracycline 42%減 ($p=.015$)
 - Rifampin 67%減 ($p<.01$)

Table 1. Frequency and responsiveness to minocycline and rifampin of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the study cohort

Total Number and (%) ^a of Isolates	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Strains			<i>p</i>
	USA 100 (n = 130) No. (%)	USA 300 (n = 78) No. (%)	Other Strains (n = 125) No. (%)	
Isolates susceptible to				
Minocycline	128 (99)	76 (97)	120 (97)	.44
Rifampin	128 (99)	77 (99)	122 (98)	.84
Appearance of MRSA strains (ie, USA 100, 300, other) by time periods				
Before 1999	29/69 (42)	0/69 (0)	40/69 (58)	
2000–2003	23/64 (36)	8/64 (12.5)	33/64 (51.5)	
2004–2006	78/200 (39)	70/200 (35) ^b	52/200 (26)	

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^aThe percentage of MRSA strains is calculated at each given time; ^ba Cochran-Armitage trend test showed an increasing trend in the proportion of USA 300 occurrence in MRSA strains across the three time periods, from 0% in 1999 to 35% in 2006; $p < .001$.

RESULTS 6

USA 100 Strain vs. USA 300 Strain

- 予測通りUSA 300 Strainは増加
1999年以前 0%→2006年 35% (p<.0001)
- 疫学的特徴が異なる
⇔薬剤耐性はUSA 100と有意差なし

DISCUSSION 1

- 当研究で示されたこと
CLABSI減少とM/R CVCsの長期使用とは関連している
CNSとS.aureusのminocyclineとrifampinに対する耐性を増やすわけではない
- 複数のrandomized control trials
M/R CVCsはCLABSIの発症率を減らす
※重症患者や癌患者など高リスク患者でも

DISCUSSION 2

- Crnich and Maki :
CLABSI予防に対してここ30年で最もしっかりと研究された技術かつ重要な利益をもたらした
- 最近のmeta analysis : Falagas et al
8つのRCT: M/R CVCsは非コーティングと比べて安全かつ効果的にコロニゼーションやCLABSIを減らす
- Systematic review : Ramritu et al
M/R CVCsとchlorhexidine/silver sulfadiazine catheters
→uncoated cathetersと比べて有効
- これらからわかること
CLABSI減少にもっとも関連があるのはM/R CVCsの使用

DISCUSSION 3

- 残された疑問

M/R CVCsは感染予防の通常手段としての効果や必要性があるのかどうか

- 最近の研究 : Pronovost et al

感染予防でICUのCLABSIを減らす

: 中間値7.7→1.4/1000catheter day

※感染予防

: 手洗い、maximal sterile barriers、2%chlorhexidine、femoralを避けた穿刺、不要ライン抜去

- Prospective randomized trial : Hanna et al

M/R CVCs + full sterile barriers vs. non-coated catheter + full
decreased CLABSI rate (0.25 vs. 1.28 /1000 catheter days)

DISCUSSION 4

- もうひとつの本質的疑問

phase 3から4におけるCLABSIの発症率低下の要因
感染予防策の徹底と2004年chlorhexidine導入がきっかけか？
→以下の点から疑わしい

- 1) 感染予防の徹底率は4年間変動していない(57-67%)
- 2) 発症率激減の時期はM/R CVCs再導入の時期であり、chlorhexidineはまだ導入されていない
- 3) Furuyaの最近の研究では、感染予防をfullに行った場合とpartialに行った場合とで差がない、chlorhexidineは寄与していなかった
- 4) chlorhexidine導入前は70%coholと10%povidone-iodineを使用していたが後者が劣るという根拠は示されていない

DISCUSSION 5

- 当研究により

当施設では全ての患者に対して、

→M/R CVCs + the infection control precautionsが**必要**

※M/R CVCs導入でCLABSI発症率が下がった(phase1→2)

※感染予防だけではCLABSIが増えた(phase2→3)

2003-2006年では1.2/1000patient dayで維持している

- 最近の文献: Raad

二つの予防手段を併用→カテーテル関連感染症を減らせる
(筆者も同感)

感染予防+M/R CVCs併用というstrategyを主張すべき

DISCUSSION 6

- 薬剤耐性菌の出現について

M/R CVCsがCLABSIを予防することが示されているにも関わらず、使用後の薬剤耐性菌出現が強調される研究が多い
⇔筆者らの研究は異なる

1) CNSのrifampin耐性は変わらないか減少している

2) M/R CVCs使用経験は7年間50万catheter dayの長期間

3) rifampinやminocyclineの使用について評価をした

prospectiveなRCTにおいても薬剤耐性が出ないという結果
→当研究と一致

M/R CVCsや抗菌薬全身投与を行っているのに耐性菌が出ないのは不思議であった

抗菌薬使用の増加はMRSA増加など疫学的変化によるものかもしれない

DISCUSSION 7

- CLABSIを予防するM/R CVCs
→複数のRCTで強調されている
- CDC, SHEA, IDSA
→抗菌薬コーティングカテーテルを成人に対して使用するよう提唱すべき(カテゴリー I として)
- 耐性菌出現のリスクも低い
→ルーチン使用する施設ではサーベイランスを継続すべき

LIMITATION

- Retrospective study
- Single-center study
- CLABSIの結果比較を異なる期間のもの同士で比較している

コメント

- 日本でChlorhexidine/sulfadizine coated cathが以前発売されていたが、アナフィラキシーショックの出現が10数例報告があり、発売中止となった。
- 日本でのCLABSIの正確な疫学データが乏しく、抗菌薬コーティングカテーテルの導入に関してはまだ長い道のりがあると思われる。
- 海外のデータの整理ということにとどまる。