

# Impact of Intravenous Administration of Voriconazole in Critically Ill Patients with Impaired Renal Function

F. Álvarez-Lerma et al.2008, Journal of Chemotherapy

Thierry Artzner, interne HUS

# Introduction

## Place du Voriconazole dans l'arsenal thérapeutique:

⇒ Candida résistants (*krusei*, *glabrata*, *albicans*), *Aspergillus*

## Forme *orale* du Voriconazole:

⇒ forme *orale*: pas d'adaptation de dose, sauf dans l'insuffisance hépatique

## Forme *IV* du Voriconazole (solvant = sulphobutylether beta cyclodextrin sodium):

⇒ accumulation dans l'insuffisance rénale



Question évaluée

**Toxicité rénale et hépatique du Voriconazole chez les patients insuffisants rénaux traités en IV?**

# Type d'étude

- Retrospective, observationnelle
- Multicentrique (21 centres espagnols)
- **Ancillaire** (Clinical Use and Tolerability of Voriconazole in the Treatment of Fungal Infections in Critically Ill Patients, Álvarez-Ierma et al., Journal of Chemotherapy, 2005)

## Population étudiée

Pendant un an (2003)

21 centres en Espagne

Réanimations médicales et chirurgicales

Adultes



## Critère d'inclusion

Au moins trois jours de traitement par Voriconazole IV

# Matériel et méthode

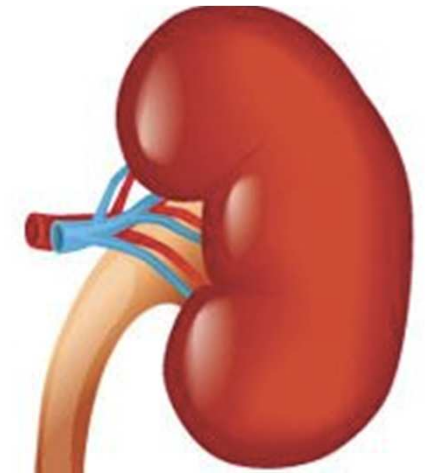
## **Définition de l'insuffisance rénale:**

Créatininémie > 133 $\mu$ mol/L ou clairance de la créatinine < 50 ml/min  
ou EER

## **Dosage de la créatininémie de J-1 à J+5**

## **Enregistrement des autres traitements néphrotoxiques**

# Objectif principal



Apparition ou majoration de l'insuffisance rénale suite à l'administration de Voriconazole IV

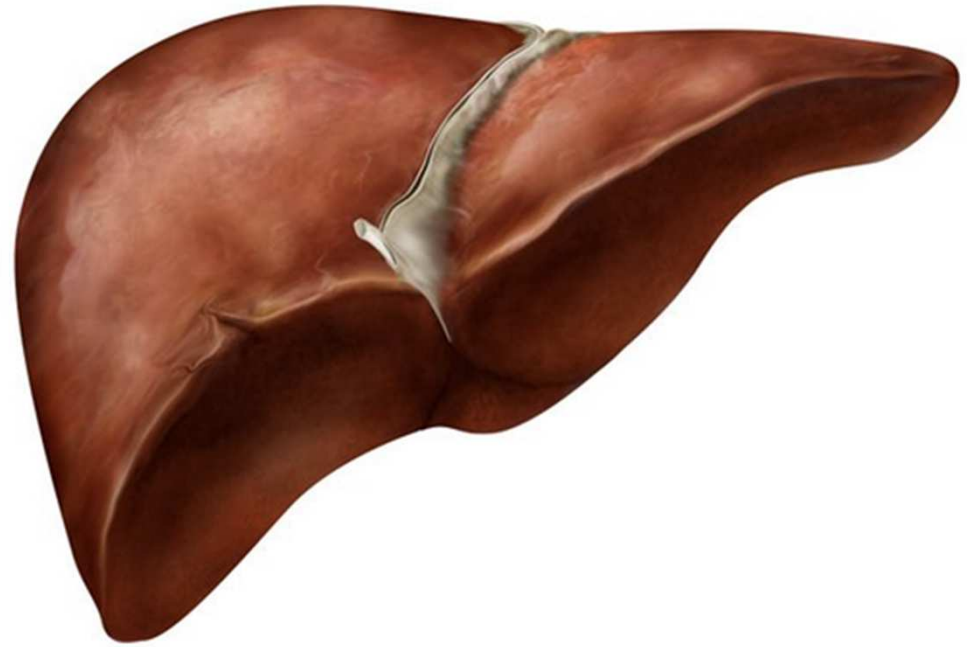
. Chez les patients *sans* IR: majoration de la créatininémie de 133  $\mu\text{mol/L}$  ou diminution de la clairance de la créatininémie de 50 ml/min

. Chez les patients *avec* IR: doublement de la créatininémie ou recours à l'EER

## Objectif secondaire

Atteinte hépatique

. Majoration des enzymes hépatiques x 4





# Résultats principaux

69 patients



```
graph TD; A[69 patients] --> B[43 patients sans IR]; A --> C[26 patients avec IR];
```

43 patients *sans* IR

=> 13j +/- 9.5

26 patients *avec* IR

(dont 10 sont dialysés)

=> 11.2j +/- 6.3

# Résultats principaux

TABLE 2 - Extrinsic risk factors in 69 patients treated with i.v. voriconazole according to renal function at the commencement of therapy.

Variable	Renal function		P value
	Normal n = 43	Altered n = 26	
Days on mechanical ventilation, mean (SD)	16.8 (14.9)	11.1 (8.9)	0.224
Urinary catheter	41 (95.3)	25 (96.2)	1.0
Central venous catheter	41 (95.3)	26 (100)	0.523
Arterial catheter	32 (74.4)	18 (69.2)	0.782
Pulmonary artery catheter	1 (2.3)	6 (23.1)	0.0098
Antibiotic use	43 (100)	26 (100)	
Dialysis	6 (14.3)	8 (30.8)	0.129
Use of corticosteroids	14 (33.3)	6 (23.1)	0.422
Use of immunosuppressant drugs	8 (18.6)	6 (23.1)	0.760
Use of immunostimulant agents	5 (11.9)	2 (7.7)	0.6998
Patients with at least one risk factor, n. (%)	43 (100)	26 (100)	0.184
Number of extrinsic risk factors, mean (SD)	6.1 (1.5)	6.5 (1.5)	0.236
One to three	2 (4.7)	2 (7.7)	
Four to six	23 (53.6)	9 (34.7)	
More than six	18 (41.9)	15 (57.7)	

TABLE 1 - Demographic data and underlying illness in 69 patients treated with i.v. voriconazole according to renal function at the commencement of therapy.

Variable	Renal function		P value
	Normal n = 43	Altered n = 26	
Sex, males, n. (%)	30 (69.8)	20 (76.9)	0.588
Age, years, mean (SD)	55.9 (17.2)	58.8 (18.6)	0.490
APACHE II score on ICU admission, mean (SD)	20.9 (7.9)	24.0 (7.9)	0.146
Previous hospital admission, n. (%)	24 (55.8)	12 (46.2)	0.466
Previous ICU stay, days, mean (SD)	11.3 (18.5)	12.8 (29.3)	0.702
Hospital stay until use of i.v. voriconazole, days, mean (SD)	12.5 (16.6)	24.3 (75.5)	0.692
Total ICU stay, days, mean (SD)	34.5 (23.4)	31.3 (29.4)	0.290

Underlying illness, n. (%)	Normal n = 43	Altered n = 26	P value
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/bronchitis	15 (34.9)	8 (30.8)	0.796
Solid neoplasm	4 (9.3)	3 (11.5)	1.000
Hematologic neoplasm	6 (14.0)	4 (15.4)	1.000
Transplant recipient	3 (7.0)	3 (11.5)	0.665
Treatment with corticosteroids	13 (30.2)	9 (34.6)	0.792
Chemotherapy	5 (11.6)	5 (19.2)	0.485
Radiation therapy	1 (2.3)	0	1.0
Antibiotic treatment	29 (67.4)	14 (53.8)	0.310
Chronic liver disease	2 (4.7)	2 (7.7)	0.629
Insulin-dependent diabetes mellitus	2 (4.7)	5 (19.2)	0.094
Chronic renal failure/hemodialysis	4 (9.3)	2 (7.7)	1.0
Neutropenia	8 (18.6)	3 (11.5)	0.516
HIV infection	2 (4.7)	7 (26.9)	0.021
Permanent urinary catheter	4 (9.5)	3 (11.5)	1.0
Patients with at least one underlying illness, n. (%)	38 (88.4)	21 (80.8)	0.486
Number of Risk factors, mean (SD)	2.3 (1.7)	2.6 (1.8)	0.471
One	13 (28.3)	2 (7.7)	
Two	7 (10.3)	4 (15.4)	
Three or more	18 (41.9)	15 (57.7)	

# Résultats principaux

TABLE 3 - Concomitant administration of potentially nephrotoxic drugs in 69 patients treated with i.v. voriconazole according to renal function at the commencement of therapy.

Variable	Renal function		P value
	Normal n = 43	Altered n = 26	
Patients treated with $\geq$ 1 nephrotoxic drugs, n. (%)	28 (65.0)	13 (50.0)	0.312
Vancomycin, n. (%)	13 (30)	6 (23)	0.588
Duration of treatment, days, mean (SD)	7.9 (5.3)	8.2 (4.9)	
Dose administered, g, mean (SD)	1.3 (0.5)	1.1 (0.5)	
Tetraplanin, no. (%)	8 (19)	3 (12)	0.516
Duration of treatment, days, mean (SD)	5.8 (4.0)	9.7 (3.5)	
Dose administered, g, mean (SD)	0.55 (0.27)	0.33 (0.11)	
Tobramycin, n. (%)	0	1 (4)	0.377
Gentamicin, n. (%)	0	0	
Colistin, n. (%)	1 (2)	0	1.0
Cyclosporine, n. (%)	1 (2)	3 (12)	0.147
Amphotericin B deoxycholate, n. (%)	1 (2)	1 (4)	1.0
Acyclovir, n. (%)	1 (2)	2 (8)	0.551

# Résultats principaux: atteinte rénale

69 patients

43 patients *sans* IR

26 patients *avec* IR

13 patients (30.2%)  
(3 dialysés)

4 patients (15.4%)  
(1 dialysé)

$p= 0.257$

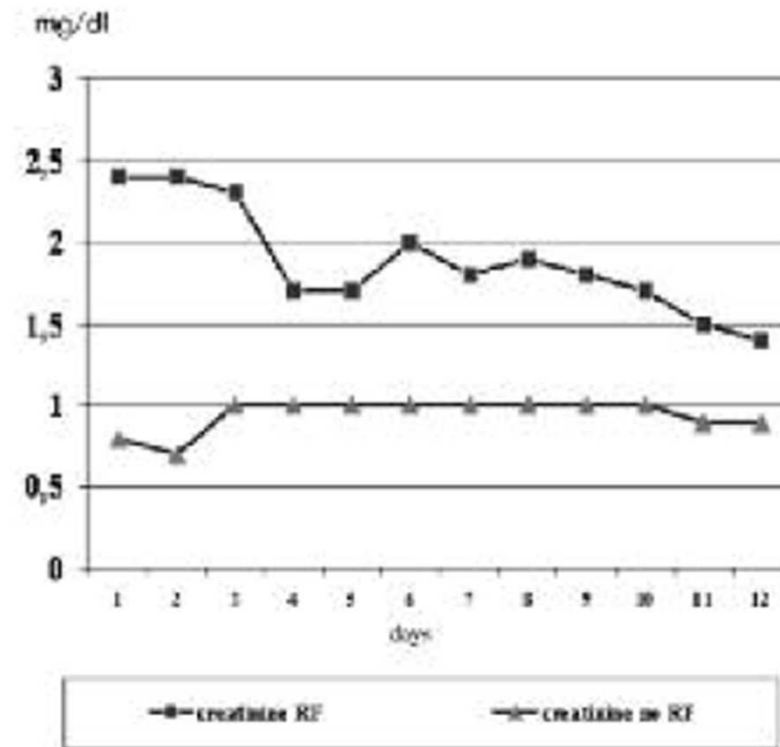


FIGURE 2 - Changes in mean serum creatinine values (mg/dL) in patients with normal or altered renal function at the beginning of the study (RF: renal failure).

# Résultats principaux

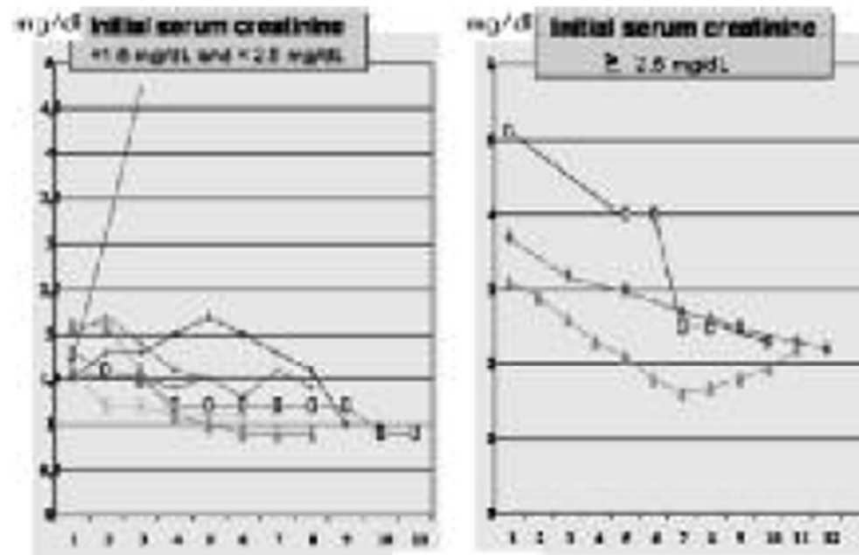


FIGURE 3 - Changes in serum creatinine values (mg/dL) in patients with altered renal function at the start of voriconazole therapy not requiring extrarenal depuration procedures according to initial serum creatinine level.

Amélioration de la fonction rénale chez les patients IR ??

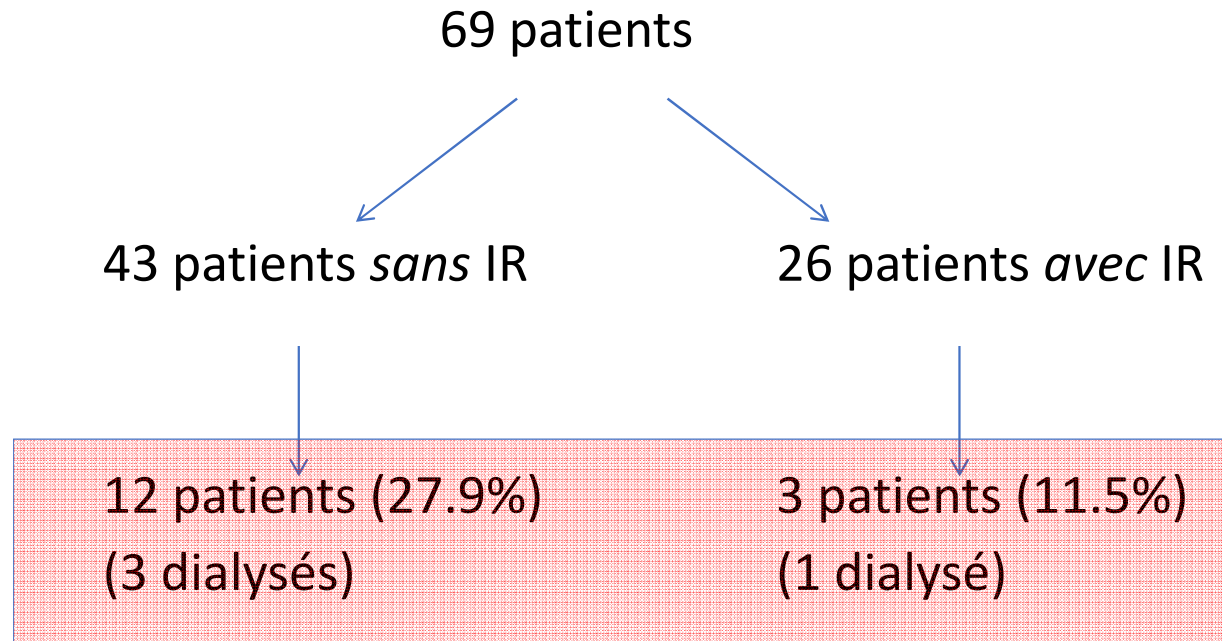
# Résultats principaux

TABLE 5 - Results of multivariate analysis

Variable	Odds ratio (95% confidence Interval)	P value
Renal failure before voriconazole therapy	0.23 (0.05 to 1.07)	0.061
APACHE II score $\leq$ 15	2.72 (0.40 to 18.63)	0.307
Use of any nephrotoxic drug	1.85 (0.46 to 7.47)	0.385



# Fonction hépatique?



$p=0.281$

# Points faibles

## **Conflits d'intérêt?**

**Dosage?** (Clinicaltrials.gov: Voriconazole Plasma Level in Intensive Care Unit (ICU) Patients, 2010)

## **Pertinence du critère de jugement?**

- . 133  $\mu\text{mol/L}$
- . Chez les patients dialysés
- . Critère de diurèse
- . Suivi à court terme



# Points faibles

## Etude ancillaire

Chez 130 patients...

TABLE 7 - Adverse events in 130 critically ill patients treated with voriconazole.

Sign or symptom	Adverse events	
	Total number	Possibly or probably related to voriconazole n. (%)
Cutaneous rash	3	1 (33.3)
Increased serum aminotransferases <sup>†</sup>	21	8 (38.1)
Hypotension	26	2 (7.7)
Chills	2	0
Arrhythmias	7	4 (57.1)
Visual disturbances	2	2 (100)
Diarrhea	9	2 (22.2)

Álvarez-lerma et al., Journal of Chemotherapy, 2005

# Points forts

Etude multiculturelle

Cohorte importante compte tenu de la rareté de la littérature

# Implications et conclusions

- Pas d'aggravation de la fonction rénale/fonction hépatique chez les patients traités par Voriconazole IV, y compris chez les patients qui ont une IR
- Sous groupe de patients avec amélioration de la fonction rénale
- Pas d'adaptation de dose

Merci pour votre attention