

« IMPACT OF LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B
ON RENAL FUNCTION
IN CRITICALLY ILL PATIENTS
WITH RENAL FUNCTION IMPAIRMENT »

Rev. Esp. Quimioter. 2012

Charlotte Poussardin

DESAR & DESC réanimation médicale

Strasbourg - 6 juin 2018



INTRODUCTION



Azolés

Polyènes

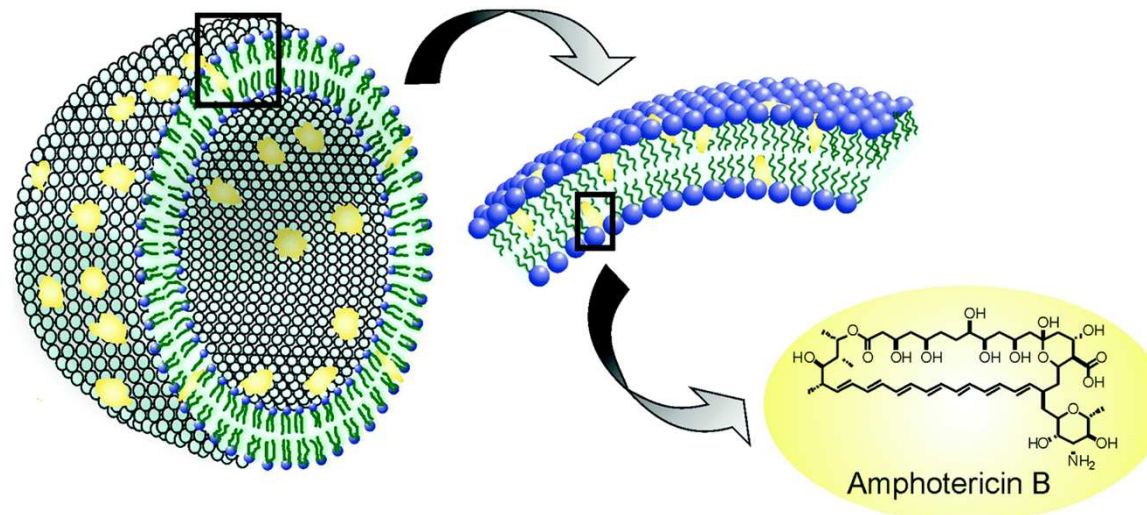
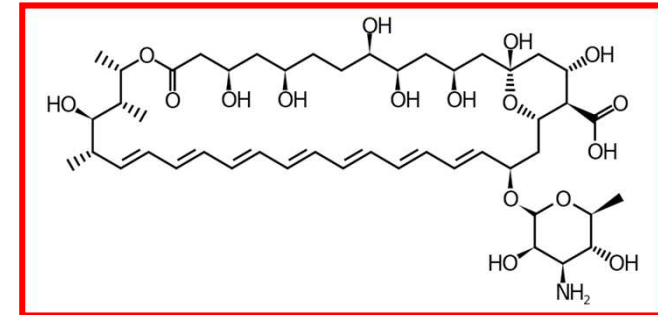
Echinocandines

Antimétabolites

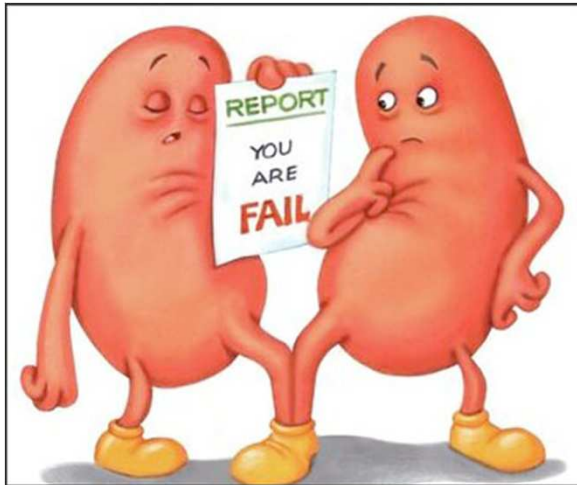
AMPHOTÉRICINE B



- *Streptomyces nodosus*
- 2 formes :
 - Conventionnelle : Fungizone®
 - Liposomale : AmBisome®



TOXICITÉ DE L'AMPHOTERICINE B



- Hypersensibilité
- Rénale +++ :
 - Glomérulaire
 - Tubulaire

Une évaluation biologique régulière de l'équilibre électrolytique, en particulier du potassium et du magnésium, ainsi que des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques doit être réalisée. Ceci est particulièrement important chez les patients recevant en même temps des médicaments néphrotoxiques ([voir rubrique 4.5](#)). En raison des risques d'hypokaliémie, l'administration d'un complément potassique adapté pourra être nécessaire pendant le traitement par AMBISOME. En cas d'altération cliniquement significative des fonctions rénales ou d'aggravation d'autres paramètres, il conviendra de diminuer la posologie, d'interrompre ou d'arrêter le traitement.

Vidal

QUESTION ÉVALUÉE



- Evaluer la tolérance de l'AmB-lipo
- Chez des patients en état critique
- Présentant **déjà** une IR à l'initiation du ttt



TYPE D'ÉTUDE



- observationnelle
- rétrospective
- cohorte
- multicentrique
- nationale



CRITÈRES D'INCLUSION



- Adulte... Et enfant !
- Admis en réa ou soins intensifs
- Septembre 2008 à décembre 2009
- Ttt par L-Amb pendant 3 jours minimum
- Créat > **1,5mg/dL**



LE CRITÈRES D'EXCLUSION



- 1 seul cité
- EER :
 - **avant**
 - ou dans les **48 premières heures** de ttt



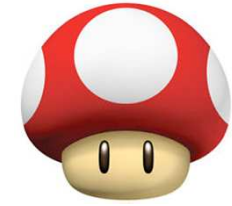
OBJECTIF PRINCIPAL



- Δ moyenne entre créat après et avant ttt
- Pas d'hypothèse formulée



OBJECTIFS SECONDAIRES



- % de variation de créat avant et après ttt
- Arrêt du à la néphrotoxicité
- Nécessité d'EER
- Effets indésirables graves liés au ttt



MATÉRIEL & MÉTHODE

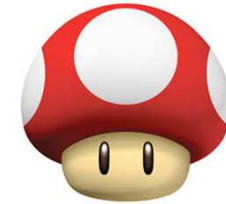


- 122 patients...
 - 16 avec IR (créat > 1,5mg/dL)
 - 106 avec fonction rénale « normale »
- Pas de calcul du nombre de sujets nécessaires
- $P < 0,05$
- Tests Student (quantitative), Chi2 (qualitative)



Characteristics	Creatinine \leq 1.5 mg/dL (n = 106)	Creatinine > 1.5 mg/dL (n = 16)	P value
Age, years			0.002
Mean \pm SD	45 \pm 26	65.6 \pm 9.1	
Median (range)	52.0 (0-85)	68.5 (68.5-79.0)	
Sex, no. (%)			0.022
Men	61 (57.6)	14 (87.5)	
Women	45 (42.5)	2 (12.5)	
APACHE II score			< 0.0001
Mean \pm SD	17.4 \pm 6.3	24.9 \pm 7.8	
Median (range)	18.0 (4-33)	23 (10-31)	
ICU stay, days			0.208
Mean \pm SD	43.3 (53.1)	50.7 (41.1)	
Median (range)	26 (2-353)	38.5 (5-152)	
Hospital stay, days			0.624
Mean \pm SD	81.5 \pm 69.9	69.9 \pm 49.00	
Median (range)	59 (7-367)	50 (26-178)	
Underlying diseases, no. (%)			0.995
Medical	47 (44.3)	9 (56.3)	
Surgical	28 (26.4)	4 (25.0)	
Hematological	14 (13.2)	0	
Trauma	5 (4.7)	1 (6.3)	
Transplantation	5 (4.7)	0	
Burns	4 (3.8)	0	
Other	3 (2.8)	2 (12.5)	
Systemic response, no. (%)			
Severe sepsis/ septic shock	65 (59.4)	13 (81.3)	0.093





	Creatinine \leq 1.5 mg/dL (n = 106)	Creatinine $>$ 1.5 mg/dL (n = 16)	P value
Comorbid conditions, no. (%)			
Immunosuppression	24 (10.4)	2 (12.5)	0.518
COPD	10 (9.4)	7 (43.8)	0.002
HIV infection	8 (7.6)	0	0.595
Renal insufficiency	2 (1.9)	3 (18.9)	0.016
Congestive heart failure	7 (6.6)	3 (18.9)	0.125
Diabetes mellitus	11 (10.4)	6 (37.5)	0.010
Radiation therapy	7 (6.6)	1 (6.3)	1.000
Hematological neoplasm	15 (14.2)	3 (18.9)	0.705
Solid tumor	14 (13.2)	5 (31.3)	0.130
Liver cirrhosis	3 (2.8)	1 (6.3)	0.434
Bone marrow transplantation	2 (1.9)	0	1.000
Solid organ transplantation	6 (5.7)	1 (6.3)	1.000
Chemotherapy	16 (15.1)	5 (31.3)	0.150
Comorbid conditions/patient			0.012
0	39 (36.8)	2 (12.5)	
1 to 3	61 (57.6)	10 (62.5)	
4 to 6	6 (5.7)	4 (25.5)	
Supportive measures, no. (%)			
Arterial catheter	72 (67.9)	14 (87.5)	0.148
Central venous catheter	101 (95.3)	16 (100)	1.000
Mechanical ventilation	79 (74.5)	14 (87.5)	0.354
Antibiotics	91 (85.6)	11 (68.8)	0.138
Steroids	40 (37.7)	3 (18.8)	0.138
Total parenteral nutrition	51 (48.1)	9 (56.3)	0.544
Urinary catheter	94 (88.7)	16 (100)	0.363
Surgery on admission	37 (34.9)	9 (25.0)	0.434



RÉSULTATS



Table 6

Impact of the administration of L-AmB on serum creatinine (Cr) concentration at the end of treatment according to renal function at the initiation of treatment

Patients	Creatinine initial (Cr _i)	Creatinine final (Cr _f)	Cr _i -Cr _f differences	Percentage of change	P value
All patients, n = 122					
Mean (SD)	0.92 (0.85)	0.96 (0.66)	0.03 (0.69)	33.29 (92.8)	<0.001
Median (IQR)	0.65 (0.43-1.11)	0.80 (0.50-1.30)	0.02 (-0.13-0.20)	5.37 (-20.0-43.6)	<0.001
Range	0.03-4.70	0.08-3.80	-2.55-1.85	-71.4-492.9	
Cr > 1.5 mg/dL, n=16					
Mean (SD)	2.71 (1.01)	1.69 (0.77)	-1.02 (1.00)	-32.85	0.035
Median (IQR)	2.40 (1.83-3.64)	1.50 (1.14-1.90)	-1.08 (-1.72- -0.16)	-44.34	0.035
Range	1.60-4.70	0.90-3.80	-2.55-0.90	-71.4 - 50.0	
Cr ≤1.5 mg/dL, n=106					
Mean (SD)	0.65 (0.35)	0.85 (0.57)	0.19 (0.46)	43.28 (94.9)	<0.001
Median (IQR)	0.60 (0.39-0.89)	0.69 (0.45-1.06)	0.07 (-0.07-0.27)	14.87 (-10.26-59.68)	<0.001
Range	0.03-1.50	0.08-2.50	-0.52-1.85	-64.7-492.9	

RÉSULTATS



- Critères secondaires :
 - Pas de recours à l'EER chez les IR (vs 2)
 - Pas d'arrêt du traitement
 - Pas d'EIG



COMMENTAIRES



- Concordante avec étude primaire
- Limites :
 - type de l'étude
 - pas de protocole d'administration
- Seuls 32% des patients ont infection fongique documentée



POINTS FORTS



- Résultats **significatifs** pour critère principal
- Validité externe
- [...]
- A ce jour, l'IR n'est pas une contre-indication à la L-Amb



POINTS FAIBLES



- Type d'étude...
- Effectifs : faible, non comparable, non calculé
- Hypothèse de départ
- Inclusions ?
- Pédiatrie (valeurs créat ?)
- Seuil de créat retenu
- Financement ?



POINTS FAIBLES (SUITE)



- Journal : « Rev. Esp. Quimioter. »

NEJM : 72,46

JAMA : 44,4

...

Rev. Esp. Quimioter. : 0,75



CONCLUSION



- Résultats effectivement **significatifs**
- Mais **puissance** insuffisante
- Recul de 6 ans et plusieurs études :

Pas de CI à la L-AmB chez l'IR
Suivi régulier de la fonction rénale pendant ttt



MERCI

