

## Administration of Voriconazole in patients with renal dysfunction

---

CID 2012;54 913-921 ; Neofytos et al.

### Hintergrund

- Voriconazol ist ein Triazol und wird sowohl zur Prophylaxe, als auch zu Therapie einer invasiven Pilzinfektion verwendet.
- Die i.v. Gabe erfordert die Zugabe von sulphobutylether- $\beta$ -cyclodextrin (SBECD), welches bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren kann.
- Bisherige Daten: Dosismodelle bei Ratten und Mäusen ergaben eine Dosis-abhängige Nierentoxizität, v.a. bei sehr hohen Dosen (50-fache als b. Mensch) und bei langer Therapiedauer (1-6 Monate).
- Bisherige Guidelines: keine i.v.-Gabe (sondern p.o.) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (= GFR<50ml/min, HD oder Hämofilter).
- Nachteile: p.o. oft subtherapeutische Spiegel mit Therapieversagen, tlw. keine orale Gabe möglich, bei lebensbedrohlichen Pilzinfektionen i.v.- Gabe für guten Outcome zwingend.

### Hypothese

Intravenöse Voriconazol-Gaben bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann gut toleriert und sicher verabreicht werden.

### Methode

- Retrospektive Observationsstudie, Datenanalyse an 2 akademischen med. Zentren (Johns Hopkins Hospital, University of Pittsburgh Medical Center)
- Suchkriterien (Apothekendatenbank): Patienten >18 Jahre, mind. 3-tägige Therapie mit Voriconazol
- Ausschlusskriterien: vorangegangene Voriconazol-Gabe innerhalb 30 Tagen zuvor, HD und Hämofilter, GFR>50ml/min mit oraler Voriconazol-Gabe
- Statistische Analysen: Univariat- und Multivariatanalyse

### Ergebnissen

Patienten (*Figure 1, S. 915*)

- 1096 Patienten erhielten mind. 3 Tage das gleiche Voriconazol-Präparat, 930 wurden ausgeschlossen → 166 eingeschlossen.
- Einteilung in 3 Gruppen: 42 in Gruppe 1 (i.v. + GFR<50ml/min), 47 in Gruppe 2 (p.o. + GFR<50ml/min), 77 in Gruppe 3 (i.v. + GFR >50ml/min)

Baseline characteristics (*Table 1, S. 916*)

- Beispiele für signifikante Unterschiede:
  - Alter, Loading Dose, Indikation, St.n. Organtransplantation, St.n. antifungaler Therapie, Antibiotika (v.a. Fluorchinolone, Vancomycin), Immunsuppressiva.

Kreatininwerte (*Figure 2, S. 917*) (*Umrechnungsformel: 1mg/dl = 88,42  $\mu$ mol/l (Vereinfacht:  $\times 100 - 10\%$ )*)

- Gruppe 1: Tag 1: 170 $\mu$ mol/l, Tag 3: 170 $\mu$ mol/l, Tag 7: 137 $\mu$ mol/l, EOT: 162 $\mu$ mol/l
- Gruppe 2: Tag 1: 189 $\mu$ mol/l, Tag 3: 194 $\mu$ mol/l, Tag 7: 183 $\mu$ mol/l, EOT: 179 $\mu$ mol/l
- Gruppe 3: Tag 1: 77 $\mu$ mol/l, Tag 3: 82 $\mu$ mol/l, Tag 7: 81 $\mu$ mol/l, EOT: 90 $\mu$ mol/l
- GFR-Änderungen mittels RIFLE-Score eingeteilt (s. Anhang)
- Ergebnis: Nachweis einer Änderung der renalen Funktion an Tag 3, 7 und EOT bei 19 (11,4%), 14 (8,4%) und 28 (16,9%) Patienten.

Univariatanalyse der Risikofaktoren bzgl. der Nierenfunktion (Tabelle 2, S. 918)

- Kaum signifikante Risikofaktoren gefunden. Für Tag 3 nur Dauer Vancomycingabe, Tag 7 Leberdysfunktion vor Therapiebeginn, EOT Voriconazolspiegel  $\geq 5\mu$ g/ml, Penicillin

- Variablen mit einem p-Wert  $\leq 0,2$  wurden in die Multivariatanalyse eingeschlossen. (Tabelle 3)

#### Hauptprädiktoren für die Nierenfunktion (Multivariatanalyse)

- Tag 3: Hämatologische Vorerkrankung, Fluconazol-Einnahme innerhalb 30 Tagen vor Voriconazolgabe, Penicillingabe und Immunsuppressiva. (Protektive Wirkung: Voriconazolgabe länger als 7 Tage, Gabe von Vasopressiva.)
- Tag 7: Leberfunktionseinschränkung vor Therapie
- EOT: Penicillingabe. (Protektiv: weisse Hautfarbe/ethnische Zugehörigkeit)
- Tree prediction model (Figure 3).

#### Diskussion/Interpretation

- CreaClearance vor Therapiebeginn und die Applikationsart zeigt KEINEN Einfluss (auch nicht in Kombination) auf die renale Funktion.
- Der stärkste Einfluss wurde nachgewiesen bei Leberfunktionseinschränkung vor Therapie, gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente (z.B. Penicillin, Fluorchinolone, Immunsuppressiva).

#### Interpretation

- Fluconazol-Einnahme, Penicillingabe, hämatologische Vorerkrankung = whs. indirekte Marker der Schwere der Grundkrankheit
- Immunsuppressiva: Nephrotoxizität bekannt, evt. aber auch indirekter Marker
- Leberfunktionseinschränkung: ggf. verstärkte Nephrotoxizität anderer Medikamente, zusätzlich aber auch Marker der Schwere der Krankheit. Laut Tree prediction model ist die Leberfunktion der stärkste Prädiktor unabhängig von der initialen Nierenfunktion.
- Ethnische Herkunft: Ergebnis wahrscheinlich in Zusammenhang mit kardiovaskulärem Risikoprofil zu werten.

**Fazit des Paper:** Relativ wenige entwickeln eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Die i.v. Gabe scheint bei  $GFR < 50 \text{ ml/min}$  keinen relevanten Einfluss gehabt zu haben. Prospektive Studien nötig.

#### Kritik

- wenig eingeschlossene Patienten
- wenig Patienten mit Voriconazol-Spiegelkontrollen.
- Gruppen sehr heterogen, daher Vergleiche untereinander schwierig
- Zu wenig Patienten die Voriconazol > 7 Tage erhalten haben (Akkumulation von Cyclodextrin?)
- Kreatininmessungen wurden nicht mit einer einheitlichen Methode durchgeführt.

## **Anhang:**

### **Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney (RIFLE) classification**

Class	Glomerular filtration rate criteria	Urine output criteria
Risk	Serum creatinine $\times 1.5$	$< 0.5$ ml/kg/hour $\times 6$ hours
Injury	Serum creatinine $\times 2$	$< 0.5$ ml/kg/hour $\times 12$ hours
Failure	Serum creatinine $\times 3$ , or serum creatinine $\geq 4$ mg/dl with an acute rise $> 0.5$ mg/dl	$< 0.3$ ml/kg/hour $\times 24$ hours, or anuria $\times 12$ hours
Loss	Persistent acute renal failure = complete loss of kidney function $> 4$ weeks	
End-stage kidney disease	End-stage kidney disease $> 3$ months	

Hoste *et al. Critical Care* 2006 **10**:R73 doi:10.1186/cc4915

### **Weissbuch Empfehlungen:**

Normale Dosierung: 2 Ladedosierungen a 6mg/kg 12h dann 4mg/kg 12h, Spiegelbestimmung

Niereninsuffizienz: Normale Dosierung. Bei Niereninsuffizienz wenn möglich p.o.

Hämodialyse: Normale Dosierung

Hämofilter: Normale Dosierung

Leicht-mittelschwere Leberinsuffizienz: 4mg/kg Ladedosis, danach 2mg/kg i.v.

### **mg/dl vs. umol/l**

Umrechnungsformel:  $1\text{mg/dl} = 88,42 \mu\text{mol/l}$  (Vereinfacht:  $\times 100 - 10\%$ )

Normwerte in mg/dl: Männer 0,8-1,25 mg/dl, Frauen 0,7-1,1mg/dl