

Geen nefrotoxiciteit na continue infusie amfotericine B met TDM bij ernstig zieke patiënten met abdominale sepsis

T.H. Geersing ^{a*}, P.H.J. van der Voort ^b, P.E. Spronk ^c,
H.J.M. van Kan ^d, P.M. den Reijer ^e en E.J.F. Franssen ^a

^a Ziekenhuisapotheek, OLVG, Amsterdam.

^b Intensive Care, UMCG, Groningen.

^c Intensive Care, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn.

^d Ziekenhuisapotheek, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn.

^e Medische Microbiologie, Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn.

* Correspondentie: t.geersing@antoniusziekenhuis.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Geersing TH, van der Voort PHJ, Spronk PE, van Kan HJM, den Reijer PM, Franssen EJF. Geen nefrotoxiciteit na continue infusie amfotericine B met TDM bij ernstig zieke patiënten met abdominale sepsis. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2021;6:a1746.

KERNPUNTEN

- Continu toegediend conventioneel amfotericine B met TDM leidt niet tot nefrotoxiciteit bij IC-patiënten.
- Geen van alle uitkomstmaten voor nefrotoxiciteit toont een relatie met continu toegediend conventioneel amfotericine B.
- Toepassing van continu toegediend conventioneel amfotericine B is goedkoper dan alternatieve antifungale geneesmiddelen.

ABSTRACT

Nephrotoxicity of continuous infusion of amphotericin B in critically ill patients with abdominal sepsis

Background

Continuous infusion of conventional amphotericin B (CCAB) is used in intensive care units (ICUs) for pre-emptive treatment of invasive fungal infections. Conventional amphotericin B treatment has been associated with increased nephrotoxicity.

Objective

The aim of this retrospective multicenter cohort study is to investigate if CCAB with therapeutic drug monitoring (TDM) in critically ill patients results in impaired kidney function over time.

Design and methods

The study was conducted at mixed medical-surgical ICUs of two large teaching hospitals in the Netherlands. All consecutive patients who were admitted to the ICU and treated between 2006 and 2019 for abdominal infection were included. Serum creatinine concentrations and renal failure scores of patients with CCAB treatment were compared with those without CCAB treatment. Excluded were patients treated with CCAB for less than 72 hours, patients treated for other reason than abdominal infection and patients with renal replacement therapy at the start of treatment. Amphotericin B dosing was guided by TDM, with serum levels determined in the local hospital pharmacies (target serum levels 0.5-1.0 mg/L).

Results

A total of 319 patients were included, 185 treated with CCAB and 134 controls. A multiple linear regression model showed that the serum creatinine concentration was independent of CCAB treatment ($\beta = -0.023$; 95% confidence interval [CI] = $-12.2-7.2$; $P = 0.615$). Propensity score matching resulted in 134 pairs of CCAB treated and non-treated patients. The regression results including propensity score showed that the cumulative CCAB dose was not associated with serum creatinine concentration during intensive care treatment ($\beta = 0.299$; 95% CI = $-0.38-0.98$; $P = 0.388$).

Conclusion

This study demonstrates that CCAB with TDM did not result in renal impairment over time in critically ill patients.

INLEIDING

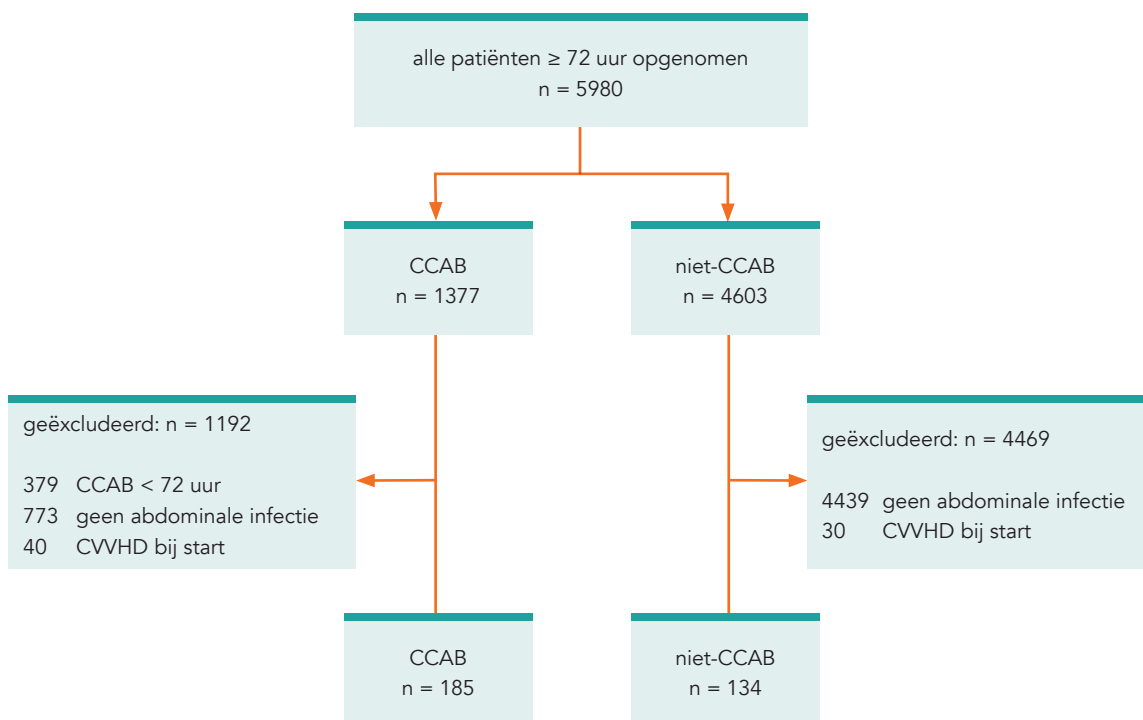
Continue toediening van conventioneel amfotericine B (CCAB) wordt weinig toegepast op intensive cares (IC's) vanwege mogelijk meer nefrotoxiciteit dan alternatieve antifungale therapieën [1]. CCAB kan op IC's worden gebruikt bij kwetsbare patiëntgroepen met een verhoogd risico op invasieve schimmelinfecties [2]. Risicofactoren voor invasieve schimmelinfecties zijn bijvoorbeeld dragerschap met *Candida* of *Aspergillus* spp. [3], ernstige luchtweginfecties zoals influenza en COVID-19 [4], en abdominale sepsis bij secundaire peritonitis na darmperforatie [5]. Invasieve schimmelinfecties hebben een significante impact op mortaliteit en zorgkosten, waardoor pre-emptieve antifungale therapie is geïndiceerd [3,6-8].

Infusie van conventioneel amfotericine B (c-AmB) was meer dan 40 jaar de voorkeursbehandeling voor inva-

sieve schimmelinfecties, maar gerapporteerde nefrotoxiciteit na toediening van intermitterende amfotericine B zorgde voor een overstap naar liposomaal amfotericine B en echinocandinen in behandelrichtlijnen [9-17]. CCAB vertoont echter minder nefrotoxiciteit dan c-AmB en nierinsufficiëntie is mild en omkeerbaar bij patiënten met acute myeloïde leukemie [18-20]. Door continue toepassing van amfotericine B worden hoge, potentieel nefrotoxische piekconcentraties voorkomen [18-20].

Amfotericine B kan worden toegepast als pre-emptieve antischimmeltherapie, bijvoorbeeld bij patiënten *at risk* voor invasieve schimmelinfecties zoals bij COVID-19 en gecompliceerd beloop na abdominale chirurgie, maar nefrotoxiciteit kan een reden zijn om hiermee terughoudend te zijn. Amfotericine B heeft een breed antifungaal spectrum en is goedkoper dan de meeste andere antifungale therapieën, waaronder lipidenformuleringen

FIGUUR 1 STUDIE STROOMSCHEMA



CCAB: continue toediening van conventioneel amfotericine B, CVVHD: continue venovenueuze hemodialyse.

TABEL 1 BASISKARAKTERISTIEKEN*

	abdominale sepsis niet-CCAB (n = 134)	abdominale sepsis CCAB (n = 185)	P-waarde
man, n (%)	85 (63)	101 (55)	0,135
leeftijd, jaren	66 [57-75]	71 [65-76]	0,004
lengte, cm	173 (9)	172 (10)	0,154
gewicht bij opname, kg	79 (18)	82 (19)	0,304
APACHE III-score	78 (20)	84 (23)	0,015
APACHE IV-score	0,31 [0,17-0,47]	0,36 [0,20-0,52]	0,189
mechanische beademing bij opname, n (%)	69 (51%)	116 (63%)	0,051
immunologisch gecompromitteerd, n (%)	15 (11%)	16 (9%)	0,451
EMV-score	15 [15-15]	15 [15-15]	0,704
SOFA-score	7,3 (2,7)	7,1 (2,9)	0,441
startwaarde [†] serumcreatinineconcentratie, µmol/L	117 [74-188]	92 [70-153]	0,188
chronisch nierfalen, n (%)	6 (4%)	10 (5%)	0,799
acuut nierfalen, n (%)	25 (19%)	42 (23%)	0,406
renale SOFA-score, n (%)			0,212
0	63 (47)	102 (55)	
1	27 (20)	34 (18)	
2	24 (18)	23 (12)	
3	17 (13)	16 (9)	
4	3 (2)	10 (5)	
RIFLE-score, n (%)			0,161
0	71 (53)	121 (65)	
1	10 (7)	11 (6)	
2	26 (19)	29 (16)	
3	27 (20)	23 (12)	
4	0 (0)	0 (0)	
5	0 (0)	1 (1)	
diurese, mL/dag [‡]	1675 [1119-2783]	1445 [903-2285]	0,006
ureum, mmol/L	13 [8-18]	12 [8-18]	0,901

Gegevens worden gegeven als aantal en percentage (%), gemiddelde met standaarddeviatie (SD) of mediaan met interkwartielbereik [IQR].

* Definities van Stichting NICE worden gevolgd: <https://www.stichting-nice.nl/>.

[†] 'Startwaarde': voor het CCAB-cohort de eerste behandeldag met CCAB en voor controles de opnamedag op de intensive care.

[‡] Dit betreft de diurese tijdens de eerste 24 uur van de intensive care opname.

CCAB: continue toediening van conventioneel amfotericine B, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, EMV: Eye opening, best Motor response, best Verbal response, SOFA: sequential organ failure assessment, RIFLE: risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease.

van amfotericine B, breedspectrumazolen en echinocandinen [19,21]. In deze studie onderzoeken wij of er een associatie is tussen nierfunctie en CCAB, specifiek ingezet als pre-emptieve therapie, met TDM bij IC-patiënten met abdominale sepsis.

METHODEN

ONTWERP EN POPULATIE

Het onderzoek is een retrospectieve multicenter cohort-studie uitgevoerd op twee medisch-chirurgische IC's

in Nederland (OLVG Oost Amsterdam en Gelre ziekenhuis Apeldoorn). Alle patiënten die op deze IC's tussen 2006 en 2019 werden opgenomen voor behandeling van abdominale sepsis werden geïncludeerd. Patiënten met CCAB-behandeling werden geselecteerd als CCAB-cohort en patiënten die geen antifungale therapie kregen als niet-CCAB-cohort. Patiënten die minder dan 72 uur met CCAB werden behandeld, patiënten die werden behandeld voor een andere infectie dan een abdominale sepsis en patiënten met nierfunctievervangende therapie bij aanvang werden geëxcludeerd. De lokale medisch-ethische toetsingscommissies beschouwden dit onderzoek als niet-WMO-plichtig.

SETTING

CCAB wordt toegepast als pre-emptieve behandeling bij abdominale sepsis bij secundaire peritonitis na darm-perforatie. In het Gelre ziekenhuis kregen alle patiënten met een gecompliceerd beloop na gastro-intestinale chirurgie CCAB. In OLVG werd de beslissing over het starten van CCAB-behandeling overgelaten aan de behandelend arts. Amfotericine B werd toegediend via een pompgedreven continue intraveneuze infusie via een centraal

veneuze katheter, waarbij de dosering werd aangepast op basis van *therapeutic drug monitoring* (TDM). De serumconcentraties van amfotericine B werden bepaald in de lokale ziekenhuisapotheken met een gevalideerde *ultra-high performance liquid chromatography*-methode met massaspectrometrie (UHPLC-MS). De startdosering van amfotericine B was 0,7 mg/kg in OLVG en 0,5 mg/kg in het Gelre ziekenhuis en de referentiewaarden waren 0,5-1,0 mg/L in OLVG en 0,2-1,0 mg/L in het Gelre ziekenhuis [5].

UITKOMSTMATEN

Primaire uitkomstmaat was het verschil tussen de gemiddelde serumcreatinineconcentratie tijdens behandeling met amfotericine B (CCAB-cohort) of tijdens IC-opname (niet-CCAB-cohort) en de serumcreatinineconcentratie bij opname. Secundaire uitkomstmaten waren gevalideerde scores gerelateerd aan nierfalen: *risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease* (RIFLE)-score, *renal sequential organ failure assessment* (SOFA)-score en de fractie patiënten die continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD) nodig hadden [22].

TABEL 2 UNIVARIATE LINEAIRE REGRESSIERESULTATEN*

	niet-CCAB (n = 134)	CCAB (n = 185)	P-waarde
primaire uitkomst			
serumcreatinineconcentratie (μmol/L)			
startwaarde [†] serumcreatinineconcentratie	117 [74-188]	92 [70-153]	0,188
verschil gemiddelde en startwaarde [†] serumcreatinine	-19 (51)	-9 (54)	0,086
secundaire uitkomst			
renale SOFA-score			
startwaarde [†] renale SOFA-score	1 [0-2]	0 [0-2]	0,212
verschil gemiddelde en startwaarde [†] renale SOFA-score	-0,06 (0,67)	0,03 (0,67)	0,233
RIFLE-score			
startwaarde [†] RIFLE-score	0 [0-2]	0 [0-2]	0,161
verschil gemiddelde en startwaarde [†] RIFLE-score	0,21 (1,17)	0,48 (1,40)	0,072
CVVHD	0,08 (0,17)	0,10 (0,23)	0,358

Gegevens worden gegeven als gemiddelde met standaarddeviatie (SD) of mediaan met interkwartielbereik [IQR].

* Definities van Stichting NICE worden gevolgd: <https://www.stichting-nice.nl/>.

[†] 'Startwaarde': voor het CCAB-cohort de eerste behandeldag met CCAB en voor controles de opnamedag op de intensive care.

CCAB: continue toediening van conventioneel amfotericine B, SOFA: *sequential organ failure assessment*, RIFLE: *risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease*, CVVHD: continue venoveneuze hemodialyse.

TABEL 3 MULTIPELE LINEAIRE REGRESSIE ANALYSE*

	β	T	P-waarde	95%-BI voor β
CCAB versus niet-CCAB				
startwaarde [†] serumcreatinineconcentratie	-0,023 -0,620	-0,5 -13,0	0,615 < 0,001	-12,2-7,2 -0,35- -0,27
APACHE III-score	0,039	0,8	0,433	-0,14-0,33
leeftijd bij opname	0,076	1,6	0,112	-0,08-0,72

Afhankelijke variabele: verschil tussen gemiddelde en startwaarde[†] serumcreatinine.

* Definities van Stichting NICE worden gevolgd: <https://www.stichting-nice.nl/>.

[†] 'Startwaarde': voor het CCAB-cohort de eerste behandeldag met CCAB en voor controles de opnamedag op de intensive care.

β : gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt, T: toetsingsgrootheid.

BI: betrouwbaarheidsinterval, CCAB: continue toediening van conventioneel amfotericine B, APACHE: *acute physiology and chronic health evaluation*.

TABEL 4 PROPENSITY SCORE MATCHING; BASISKARAKTERISTIEKEN* VAN DE GEMATCHTE POPULATIE

	gematcht, niet-CCAB (n = 134)	gematcht, CCAB (n = 134)	P-waarde
man, n (%)	85 (63)	79 (59)	0,53
leeftijd, jaren	64,7 (14,6)	69,3 (10,3)	0,023
startwaarde [†] serumcreatinineconcentratie, $\mu\text{mol/L}$	117 [74-188]	104 [69-156]	0,39
APACHE III-score	78 (20)	79 (20)	0,91
APACHE IV-score	0,31 [0,17-0,47]	0,30 [0,17-0,46]	0,94
chronisch nierfalen, n (%)	6 (4%)	8 (6%)	0,78
acuut nierfalen, n (%)	25 (19%)	27 (20%)	0,87
SOFA-score	7,3 (2,7)	7,2 (2,5)	0,81

Gegevens worden gegeven als aantal en percentage (%), gemiddelde met standaarddeviatie (SD) of mediaan met interkwartielbereik [IQR].

* Definities van Stichting NICE worden gevolgd: <https://www.stichting-nice.nl/>.

[†] 'Startwaarde': voor het CCAB-cohort de eerste behandeldag met CCAB, en voor controles de opnamedag op de intensive care.

CCAB: continue toediening van conventioneel amfotericine B, APACHE: *acute physiology and chronic health evaluation*, SOFA: *sequential organ failure assessment*.

DATA-ANALYSE

Data werden geëxtraheerd uit de lokale IC-databases Metavision (Tel Aviv, Israël). Laboratoriumwaarden werden routinematig dagelijks om 06.00 uur bepaald. Indien deze bij opname niet beschikbaar waren, werden de waarden van de dag voor of na opname gebruikt. De ongepaarde t-toets, Mann-Whitneytoets, Fischer-exact-toets en de chi-kwadraattoets werden gebruikt voor het weergeven van de basiskarakteristieken. Univariate lineaire regressieanalyses werden uitgevoerd met de

primaire en secundaire uitkomstmaten als afhankelijke variabelen. Multipiele lineaire regressie met standaardselectie werd uitgevoerd met de primaire uitkomstmaat als afhankelijke variabele. Leeftijd, serumcreatinineconcentratie en *acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE) III-score werden op klinische gronden aangemerkt als voorspellers voor CCAB-behandeling. Deze variabelen werden daarom als onafhankelijke variabelen toegevoegd aan het model.

Een *propensity score matching* werd uitgevoerd om te

corrigeren voor mogelijke *confounding* [23]. Deze score berekent de kans op het krijgen van CCAB-behandeling [24], waarbij leeftijd, APACHE III-score en serumcreatinineconcentratie bij aanvang als potentiële voorspelers zijn meegenomen. Behandelde personen werden 1:1 gematcht met onbehandelde personen met een matchtolerantie van 0,1.

Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van het *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versie 26.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois). Een tweezijdige alfa van 5% werd als significantieniveau genomen [23].

RESULTATEN

Figuur 1 toont het stroomdiagram van de geïncludeerde en geëxcludeerde patiënten. Er werden 319 patiënten met abdominale sepsis geïncludeerd, waarvan 185 patiënten (respectievelijk 96 in OLVG en 89 patiënten in het Gelre ziekenhuis) werden behandeld met CCAB en 134 patiënten (allen OLVG-patiënten) in het niet-CCAB cohort. Patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. De niet-CCAB-groep was jonger, minder ernstig ziek en de diurese bij aanvang was hoger. Er waren geen verschillen tussen beide groepen wat betreft nefrotoxische comedicatie, zoals vancomycine.

PRIMAIRE UITKOMST

Univariate regressieresultaten van de 319 geïncludeerde patiënten zijn weergegeven in tabel 2. Er waren geen significante verschillen te zien tussen beide cohorten in

de primaire uitkomstmaat. De multiële lineaire regressieanalyse (tabel 3) toont dat de primaire uitkomst, het verschil tussen de gemiddelde serumcreatinineconcentratie en die bij aanvang, onafhankelijk was van CCAB-behandeling ($\beta = -0,023$; 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = $-12,2-7,2$; $P = 0,615$).

Propensity score matching resulteerde in 134 paren met CCAB behandelde en niet-behandelde patiënten (tabel 4). De patiëntkarakteristieken laten geen verschil tussen beide groepen zien. Matching resulteerde in twee identieke groepen. De *propensity score* was samen met de cumulatieve CCAB-dosering als onafhankelijke variabele opgenomen in een multiële lineair regressiemodel (tabel 5). De cumulatieve CCAB-dosering bleek niet gerelateerd aan de primaire uitkomstmaat ($\beta = 0,299$; 95%-BI = $-0,38-0,98$; $P = 0,388$). Hetzelfde resultaat werd verkregen als CCAB-behandeling als binaire variabele werd ingevoegd in plaats van de cumulatieve CCAB-dosis.

SECUNDAIRE UITKOMSTEN

De secundaire uitkomsten renale SOFA-score, RIFLE-score en CVVHD lieten geen significante verschillen zien tussen beide cohorten (tabel 2).

BESCHOUWING

Dit onderzoek laat zien dat CCAB met TDM geen nefrotoxiciteit veroorzaakt bij IC-patiënten. Deze bevinding weerlegt de opvatting dat alle toedieningswijzen van conventioneel amfotericine B nefrotoxisch zijn.

Dit is de eerste studie die aantoonst dat CCAB niet nefro-

TABEL 5 MULTIPELE LINEAIRE REGRESSIE ANALYSE*

	β	T	P-waarde	95%-BI voor β
constante	30	0,98	0,328	-30-92
<i>Propensity score</i>	-115	-2,0	0,044	-228- -2,9
amfotericine B cumulatieve dosis	0,299	0,86	0,388	-0,38-0,98

Afhankelijke variabele: verschil tussen gemiddelde creatinine gedurende IC-verblijf en creatinine bij opname.

* Definities van Stichting NICE worden gevolgd: <https://www.stichting-nice.nl/>.

β : gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt, T: toetsingsgrootte.

BI: betrouwbaarheidsinterval.

toxisch is als preventieve antischimmeltherapie bij IC-patiënten met abdominale sepsis, waarbij CCAB een groot economisch voordeel biedt ten opzichte van andere antischimmelmiddelen [2,19]. Bovendien zijn er geen studies die superioriteit in effectiviteit of mortaliteit aantonen van andere antifungale behandelingen ten opzichte van CCAB [1,2,18,25,26].

Onze resultaten zijn in overeenstemming met andere onderzoeken, waaruit bleek dat de nierfunctiestoornis mild en reversibel was na behandeling met CCAB [2,18-20,25,27]. Door CCAB worden hoge topspiegels vermeden die kunnen resulteren in nefrotoxiciteit [18-20]. In tegenstelling tot CCAB wordt c-AmB als eenmaaldaagse infusie geassocieerd met aanzienlijke niertoxiciteit [9,10,13-17]. Dit heeft mede geleid tot de ontwikkeling en toepassing van nieuwe, duurder antischimmelmiddelen, waaronder lipidenformuleringen van amfotericine B, breedspectrumazolen en echinocandinen. Deze nieuwe antifungale middelen zijn niet met CCAB vergeleken, enkel met c-AmB [1,11,12,28,29].

TDM kan hebben bijgedragen aan het verkrijgen van effectieve serumwaarden en tegelijkertijd aan het voorkomen van nefrotoxiciteit [2]. Referentiewaarden voor TDM van amfotericine B zijn gebaseerd op het bereiken van fungicide intra-abdominale concentraties [5]. Toediening van c-AmB als eenmaaldaagse infusie resulteert in hogere serumconcentraties in vergelijking met toediening van CCAB. Dit resulteert in grotere en snellere distributie in de nieren wat nefrotoxiciteit kan veroorzaken [2,30]. Het effect van amfotericine B lijkt concentratie- en tijdsafhankelijk, waardoor de kans op nefrotoxiciteit bij CCAB vergeleken tot c-AmB lager is [2].

Onze resultaten tonen voor geen van alle uitkomstmaten voor nefrotoxiciteit een relatie met CCAB. Daarbij werden voor het primaire eindpunt, serumcreatinineconcentratie over tijd, meerdere analyses uitgevoerd, namelijk *propensity score matching*, univariate en multipele lineaire regressie. Bovendien bevatten de eindpunten alle dagelijks gemeten laboratoriumwaarden tijdens IC-opname, terwijl andere studies alleen de hoogste waarde tijdens behandeling rapporteerden. Hierdoor werden potentiële niet door CCAB veroorzaakte uitschieters vermeden.

De retrospectieve niet-gerandomiseerde opzet van deze studie vereist voorzichtigheid bij de interpretatie van de bevinding, omdat deze opzet kan leiden tot selectiebias. De selectiebias voor mogelijk ziekere patiënten door intensivisten in OLVG en het lagere serumcreatinine bij aanvang in de CCAB-groep kunnen zorgen voor een nadelig effect voor CCAB wat betreft nefrotoxiciteit. De mogelijke selectiebias is ingeperkt door vergelijkbare cohorten te creëren middels regressie en *propensity score matching*. Een andere beperking is de specifieke indicatie waarvoor in beide centra CCAB wordt toegepast. Voorzichtigheid is geboden bij het extrapoleren van onze resultaten naar andere indicaties.

CONCLUSIE

Deze studie toont aan dat CCAB met TDM geen nefrotoxiciteit veroorzaakt bij IC-patiënten. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.