

# The use of statins for sepsis-associated ARDS

E. Ewalds, P. Pickkers

Department of Intensive Care, Radboudumc, Nijmegen, the Netherlands

## Correspondence

P. Pickkers – email: Peter.Pickkers@radboudumc.nl

## Keywords – statins, sepsis, ARDS

Besides their well-known lowering effect on cholesterol levels, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, better known as statins, also exert systemic and pulmonary anti-inflammatory and immunomodulating effects.<sup>1</sup> Based on these effects it was thought that statins may be able to improve clinical outcome in inflammation and infection, and this potentially beneficial effect was extensively investigated in the last decade. Most animal experiments confirm these immunomodulating effects and statin use has been associated with lower mortality after pneumonia in observational studies, an effect that was found to be attenuated by confounders in a large meta-analysis of mostly retrospective studies.<sup>2</sup> In relatively small prospective randomised studies in intensive care unit (ICU) patients with sepsis conflicting data were obtained.<sup>3,4</sup> A meta-analysis of five randomised, placebo-controlled trials in a total of 650 patients with sepsis, showed that neither atorvastatin nor simvastatin provided benefit with respect to survival.<sup>5</sup>

The need for robust data about the putative benefits of *de novo* statin therapy in ICU patients has now been met with the publication of two large prospective randomised trials. Last October the results of the STATIN-VAP study were published, a trial performed in France by Papazian *et al.*, in which patients were given simvastatin or placebo in order to investigate the effect on mortality following ventilator-associated pneumonia.<sup>6</sup> This trial was terminated for futility after enrolment of 300 patients. Day-28 mortality was not lower in the simvastatin group (21% [95% CI 15% to 29%]) than in the placebo group (15% [95% CI 10% to 22%]), nor was there a significant difference in the subgroup analysis of statin-naïve patients.

Now we also have the results of the National Heart, Lung, and Blood Institute for the ARDS Clinical Trials Network that compared mortality in patients with sepsis-associated ARDS receiving either rosuvastatin or placebo.<sup>7</sup> This randomised prospective trial was ended for futility as well, after enrolment of 745 patients. Most participants suffered moderate

ARDS according to the Berlin criteria and a suspected or proven pulmonary or non-pulmonary infection. They were not allowed to have had a statin in the 48 hours before randomisation. The study drug was continued until the third day after discharge from the ICU for a maximum of 28 days. There was no significant difference between study groups in the 60-day in-hospital mortality or in ventilator-free days. In the rosuvastatin group 29% died, in the placebo group 25%, a difference that was not statistically significant. Of interest, a small, but statistically significant, higher incidence of renal and hepatic dysfunction in the rosuvastatin-treated group was observed. Although in general statins are known for their favourable safety profile, in a compromised ICU population these side effects could have a detrimental effect on survival.<sup>5</sup> In conclusion, these results, combined with the results of the earlier mentioned trials of other statins, do not provide support for initiating or continuing statin therapy for the treatment of sepsis-associated ARDS or sepsis in general. As a consequence, in our view, there is no role for statins as an adjunctive anti-inflammatory drug in the management of sepsis, whether associated with ARDS or not. It appears not to be harmful to continue the use of statins following admission to the ICU, but there is now evidence that statins should not be prescribed *de novo* in a septic patient because of their immune-modulating effects. In contrast to the success of this class of drugs in cardiovascular medicine, for sepsis it is another one that bites the dust.

## References

1. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:977-87.
2. Chopra V, Rogers MAM, Buist M, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125:1111-23.
3. Kruger P, Bailey M, Bellomo R, et al. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Crit Care.* 2013;187:743-50.

- Patel JM, Snaith C, Thickett DR, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care*. 2012;16:R231.
- Pasin L, Landoni G, Castro ML, et al. The effect of statins on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PlosOne*. 2013;12:e82775.
- Papazian L, Roch A, Charles P-E et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1692-700.
- Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:2191-200.

## CALL FOR AUTHORS

The Netherlands Journal of Critical Care (NJCC) is the official journal of the Netherlands Society of Intensive Care (Nederlandse Vereniging voor Intensive Care – NVIC). The journal has a circulation of about 1,750 copies bimonthly in the Netherlands and Belgium.

High quality reports of research related to any aspect of intensive care medicine, whether laboratory, clinical, or epidemiological, will be considered for publication in the NJCC. This includes original articles, reviews, case reports, clinical images, book reviews, structured abstracts of papers from the literature, notes, correspondence etc. All manuscripts pass through an independent review process managed by the editorial board.

The journal is indexed by Embase, Emcare and Scopus. A Medline annotation is in preparation.

**Verkorte productinformatie Mycamine® 50 mg/100 mg** (gebaseerd op SmPC van 18 december 2013) **Samenstelling:** Mycamine® 50 mg/100 mg poeder voor oplossing voor infusie (in natriumvorm). De toe te dienen hoeveelheid na reconstitutie is 10 mg/ml en 20 mg/ml, resp. (in natriumvorm). **Farmacotherapeutische groep:** Overige antimycotica voor systemisch gebruik. ATC-code: J02AX05. **Therapeutische indicaties:** *Volwassenen, adolescenten ≥ 16 jaar en ouderen:* Behandeling van invasieve candidiasis. Behandeling van oesofageale candidiasis bij patiënten voor wie intraveneuze therapie geschikt is. Prophylaxe van *Candida*-infectie bij patiënten die allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan of van wie wordt verwacht dat ze aan neutropenie (absolute neutrofielentelling < 500 cellen/µl) gedurende 10 dagen of langer. Bij de beslissing Mycamine te gebruiken dient rekening gehouden te worden met het potentiële risico voor de ontwikkeling van levertumoren. Mycamine dient daarom uitsluitend te worden gebruikt als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen. **Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van invasieve candidiasis: 100 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 2 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Als de patiënt in onvoldoende mate reageert, bv. indien de kweken positief blijven of de klinische toestand niet verbetert, dan mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg of tot 4 mg/kg/dag bij patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Behandeling van oesofageale candidiasis: 150 mg/dag lichaamsgewicht > 40 kg, 3 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Prophylaxe van *Candida*-infectie: 50 mg/dag bij lichaamsgewicht > 40 kg, 1 mg/kg/dag bij een lichaamsgewicht ≤ 40 kg. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van micalfungine bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere echinocandinen of voor één van de hulpstoffen. Zie de volledige SmPC. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Hepatische effecten:** De ontwikkeling van foci van veranderde hepatocyten (FAH) en hepatocellulaire tumoren werd bij ratten waargenomen na een behandelperiode van 3 maanden of langer. De veronderstelde drempelwaarde voor tumorontwikkeling bij ratten ligt ongeveer in het bereik van de klinische blootstelling. De relevantie van deze bevindingen voor het therapeutisch gebruik bij patiënten kan niet worden uitgesloten. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens behandeling met micalfungine. Om het risico op adaptieve regeneratie en mogelijk daaropvolgende levertumorvorming te minimaliseren, wordt vroegtijdig staken aanbevolen indien significante en persistente verhoging van ALT/AST optreedt. De micalfungine behandeling dient uitgevoerd te worden na een zorgvuldige bepaling van risico's en voordelen met name bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of chronische leverziekten die preneoplastische aandoeningen vertegenwoordigen, zoals gevorderde leverfibrose, cirrose, virale hepatitis, neonatale leverziekte of congenitale enzymdefecten, of bij het tegelijkertijd ondergaan van een behandeling met hepatotoxische en/of genotoxiciteit eigenschappen. Er kunnen anafylactische/anafylactoïde reacties optreden, met inbegrip van shock. Bij het optreden van dergelijke reacties moet infusie van micalfungine worden stopgezet en de juiste behandeling worden ingesteld. Exfoliatieve huidreacties zijn gemeld. Als patiënten huiduitslag ontwikkelen dan dienen zij nauwkeurig geobserveerd te worden en dient de behandeling met micalfungine gestopt te worden als de laesies verspreiden. In zeldzame gevallen is er hemolyse met inbegrip van acute intravasculaire hemolyse of hemolytische anemie gerapporteerd. In dit geval dient nauwlettend te worden gevolgd of er geen verslechtering optreedt en er dient een risico/baten analyse gedaan te worden van voortzetting van de therapie. Micalfungine kan nierproblemen, nierfalen en afwijkende nierfunctietests veroorzaken. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op verslechtering van de nierfunctie. **Interacties:** Micalfungine bezit een gering vermogen tot interactie met geneesmiddelen die via CYP3A-gemedieerde routes worden gemetaboliseerd. Gelijktijdige toediening van micalfungine met amfotericine B-desoxycholaat is alleen toegestaan wanneer de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's, met een scherpe controle op mogelijke toxiciteit van amfotericine B-desoxycholaat. Patiënten die Mycamine in combinatie met sirolimus, mifepridone of itraconazol ontvangen, dienen te worden gecontroleerd op toxiciteit van sirolimus, mifepridone of itraconazol. Indien noodzakelijk moet de dosering van deze middelen worden verlaagd. **Bijwerkingen:** De volgende bijwerkingen deden zich vaak voor: leukopenie, neutropenie, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hoofdpijn, febrilis, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verhoogd bloedalkaline-fosfatase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in het bloed (inclusief hyperbilirubinemie), afwijkende leverfunctietest, uitslag, pyrexie, koude rillingen. Naast bovengenoemde bijwerkingen zijn bij kinderen tevens vaak trombocytopenie, tachycardie, hypertensie, hypotensie, hyperbilirubinemie, hepatomegalie, acuut nierfalen en verhoogd bloedsuiker gemeld. Kinderen < 1 jaar toonden ongeveer 2 keer zo vaak een verhoogde ALT, AST en AP dan oudere kinderen. De volgende bijwerkingen kwamen soms voor: pancytopenie, trombocytopenie, eosinofilie, hypoalbuminemie, anafylactische/anafylactoïde reactie, overgevoeligheid, hypochloëmie, hypomagnesiëmie, hyperkaliëmie, hypofosfatiëmie, anorexia, slapeloosheid, angst, verwardheid, slapeloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, tachycardie, palpaties, bradycardie, hypertensie, hypertensie, blozen, dyspneu, dyspepsie, obstipatie, leverinsufficiëntie, verhoogd gamma-glutamyl-transferase, geelzucht, cholestase, hepatomegalie, hepatitis, urticaria, pruritus, erytheem, bloedcreatinine verhoogd, bloedsuiker verhoogd, verergerde nierinsufficiëntie, trombose op injectieplaats, influenza-achtige ziekte, injectieplaats pijn, perifere oedeem, verhoogde bloedlactaatdehydrogenase. De volgende bijwerkingen kwamen zelden voor: hemolytische anemie en hemolyse. Van de volgende bijwerkingen kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald: gedissemineerde intravasculaire stolling, shock, hepatocellulaire schade inclusief gevallen met dodelijke afloop, toxische huidafruptie, erythema multiforme, het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, nierfunctie-stoornissen, acuut nierfalen. **Afleverstatus:** UR. **Overige productinformatie:** Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden. Tel.: 071-5455854 Fax: 071-5455850.

**Referenties:** 1. Sinds 2002: aantal patiëntendagen berekend over aantal verkochte Kg (Bron: IMS 12/02- 09/12/2012) gedeelde dagdosering gedurende 14 aanbevolen behandeling (bron: SmPC) Veronderstelde behandelduur is 14 dagen. 2. SmPC Mycamine januari 2013 14-MYC-002

