



Colloque Vaud-Genève, 6 juin 2013

Adaptation posologique lors d'insuffisance rénale

L. Rothuizen
Pharmacologie clinique
Lausanne CHUV



Insuffisance rénale - épidémiologie



Définition (K/DOQI) - « chronic kidney disease »:
Lésion rénale ou GFR $< 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2 \geq 3 \text{ mois}$

Prévalence de l'insuffisance rénale: variable !!

15% des patients hospitalisés

50% des patients en unité de soins intensifs

50% des patients > 65 ans?

médiane 7.2% ≥ 30 ans

23.4% - 35.8% ≥ 64 ans

- ! Diabète
- ! Maladie cardiovasculaire
- ! Age

[Bodmer M et al. Forum Med Suisse 2013]
[Zhang QL et al. BMC Public Health 2008]

IR & médicaments



IR: Impact sur absorption, distribution, métabolisme et surtout excrétion

Seuil (*théorique*) de relevance clinique si:

- Médicaments éliminés à $\geq 50\%$ ($\geq 30\%$) par voie rénale
- GFR < 60 mL/min

Cl totale = Cl rénale + Cl métabolique



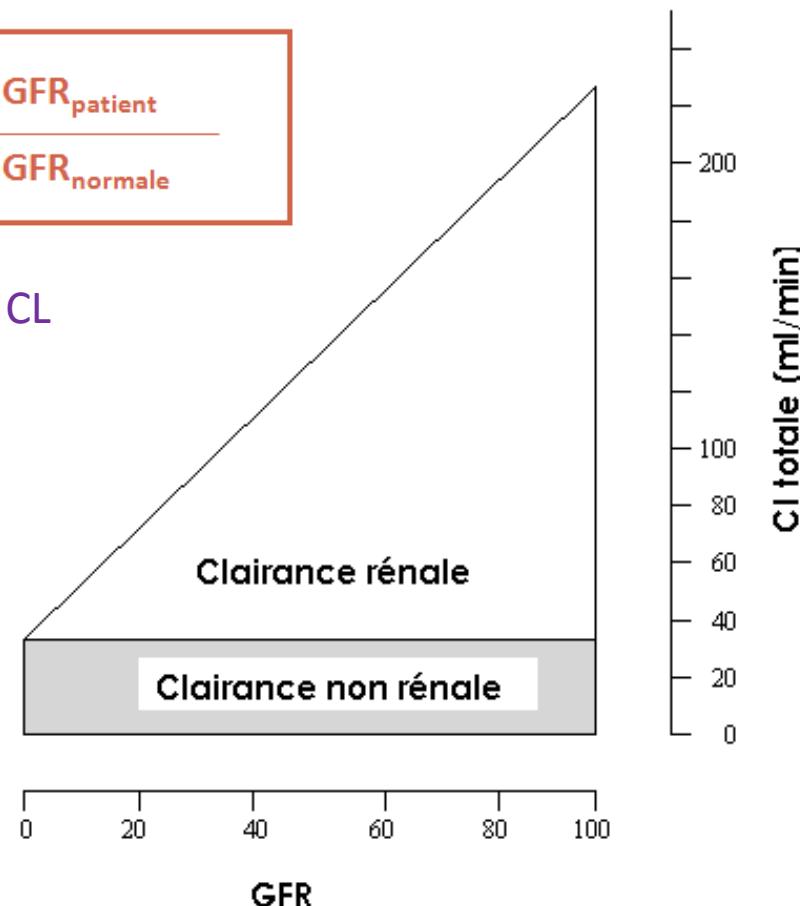
$$Q = \frac{D_{\text{adapt}} / \tau_{\text{adapt}}}{D_{\text{std}} / \tau_{\text{std}}} = Q_0 + (1 - Q_0) \cdot \frac{GFR_{\text{patient}}}{GFR_{\text{normale}}}$$

Q = fraction d'élimination individuelle = CL patient/CL totale normale

Q_0 = fraction d'élimination extrarénale
= CL extrarénale/CL totale normale (entre 0 et 1 selon le médicament)

D = dose unitaire [mg]

τ = intervalle de dosage [h]



IR: exemple d'adaptation pour la digoxine



Marge thérapeutique étroite

Q_{rénal} 0.7

Q_{non rénal} 0.3

GFR 30 ml/'

$$Q_{\text{non rénal}} + (Q_{\text{rénal}} \times \frac{\text{GFR}}{100})$$

$$0.3 + (0.7 \times 0.3) = 0.5$$

Adaptation : 50% dose

Nomogramme de Dettli



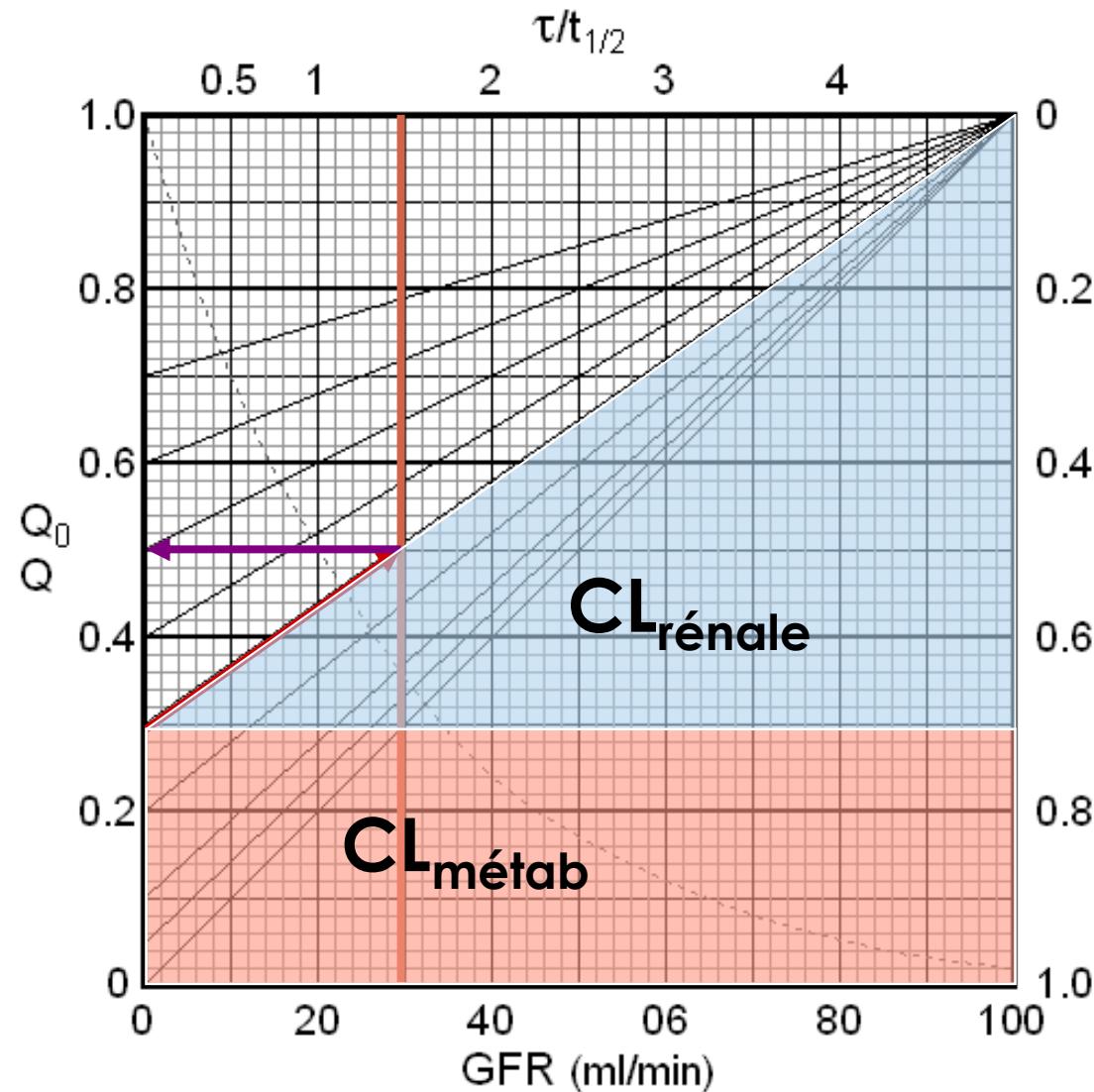
Luzius Dettli, 1923

Exemple : digoxine

$\text{GFR}_{\text{patient}} = 30 \text{ ml/min}$

$Q_0 = 0.3$

$Q = 0.5$



Exemple : Amikacine



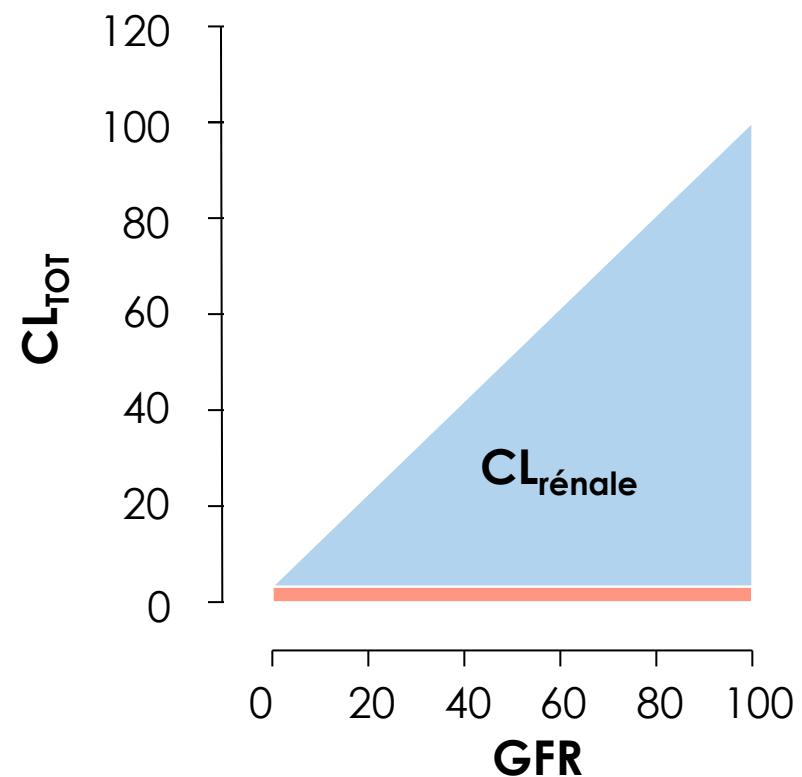
Elimination exclusivement rénale par filtration glomérulaire pure

$$\rightarrow Q_0 \approx 0$$

\rightarrow Adaptation purement proportionnelle à GFR

NB: Cave surdosage:

- \rightarrow accumulation plasmatique
- \rightarrow néphrotoxicité cumulative
(tentative de réabsorption tubulaire -> accumulation intracellulaire)
- \rightarrow ototoxicité cumulative



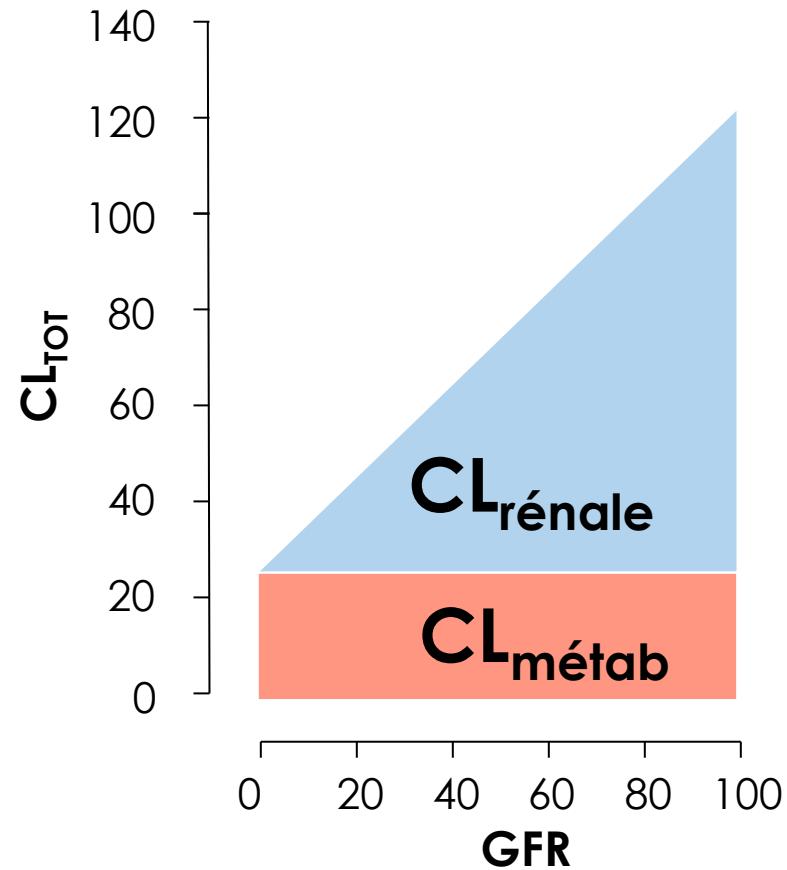
Exemple : Pipéracilline



Faible liaison protéique
→ élimination par filtration
glomérulaire
+ hydrolyse spontanée
→ $Q_0 = 0.2$

→ Adaptation
sous-proportionnelle
à GFR

Cas fréquent des médicaments
à élimination mixte hépatique
et rénale



Exemple : Doxycycline



Forte liaison protéique

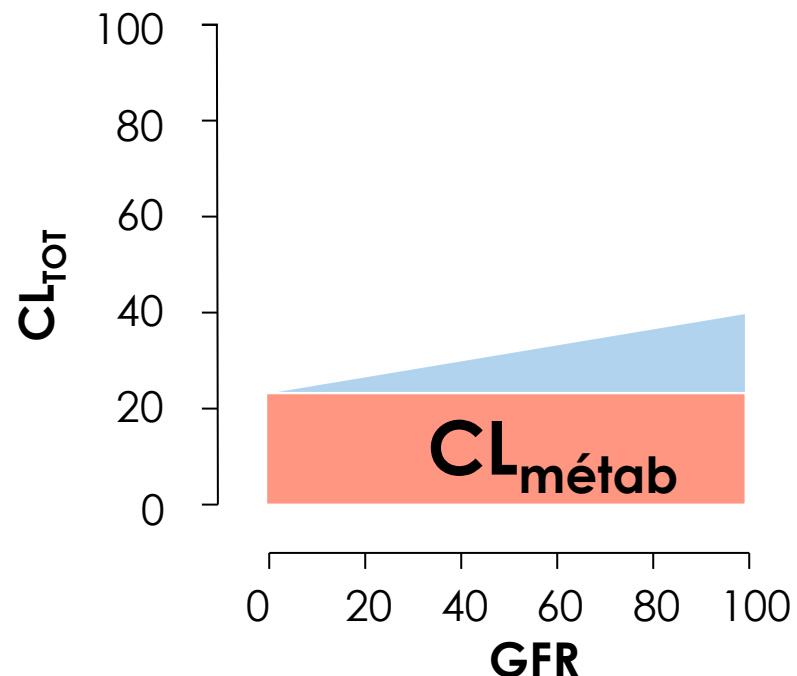
→ filtration glomérulaire mineure

+ excretion biliaire

→ $Q_0 = 0.7$

→ Pas d'adaptation
conseillée

Cas de nombreux
médicaments lipophiles
principalement éliminés
par métabolisme



Dettli – assumptions & limites (1)



- Suggère une estimation fiable de la fonction rénale
- Se base sur l'hypothèse du néphron intact
- Ne tient pas compte du risque d'accumulation de métabolites actifs/ toxiques
- Ne tient pas compte de répercussions métaboliques/PK lors d'IR

Estimation de la fonction rénale



Créatinine plasmatique : marqueur très imparfait de la GFR

Particulièrement c/o sujets âgés, dénutris, hospitalisés

Résultante de :

Filtration glomérulaire

Sécrétion tubulaire

Masse musculaire

Diète

Cl créatinine - adaptation posologique



Cl créatinine selon Cockcroft-Gault (1976)

$$eCL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{Créat}_p}$$

x 1.23 si homme
x 1.03 si femme

Surestimation si poids élevé (obésité, anasarque...)

Estimation GFR - adaptation posologique



Débit de filtration glomérulaire (GFR) par MDRD (1999, 2006)

eGFR (mL/min/1.73m²) =

$$175 \times (\text{Créat}_p / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$$

x 0.742 si femme

x 1.212 si noir

Créat_p en µmol/L, standardisée

Estimation GFR - adaptation posologique



Débit de filtration glomérulaire (GFR) par CKD-EPI (2009)

Table 2. The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

* Expressed for specified race, sex, and serum creatinine level

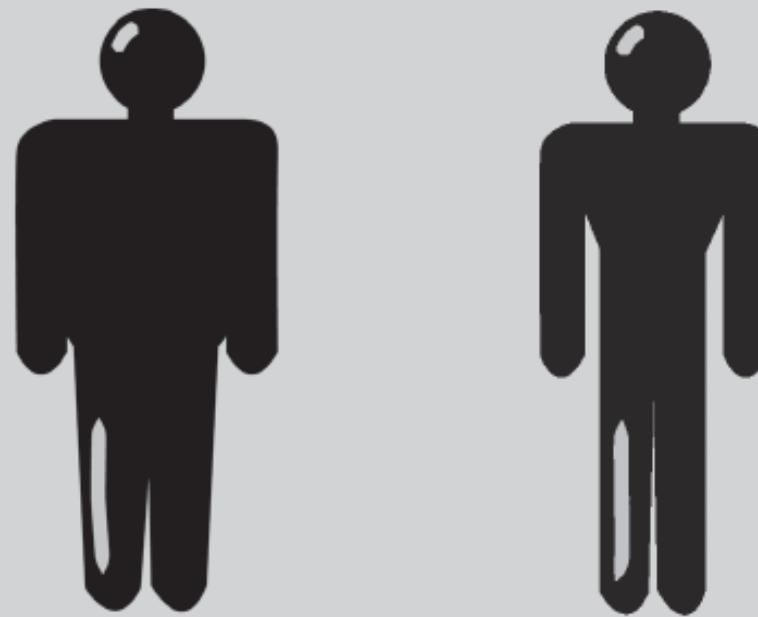
Race and Sex	Serum Creatinine Level, $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Equation
Black		
Female	$\leq 62 (\leq 0.7)$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62 (> 0.7)$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	$\leq 80 (\leq 0.9)$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80 (> 0.9)$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other		
Female	$\leq 62 (\leq 0.7)$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 62 (> 0.7)$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Male	$\leq 80 (\leq 0.9)$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	$> 80 (> 0.9)$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Levey AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9):604-12.

MDRD normalisé versus dénormalisé



Dénormalisation :
MDRD · BSA/1.73



GFR (mL/min/1.73m ²)	90	90
BSA (m ²)	2.70	1.55
eGFR (mL/min)	140	80

[Jones. Clin Biochem Rev 2011;32:81-8]

Estimation de la GFR



On oublie souvent qu'il faut parfois adapter les posologies à la hausse (jeunes hommes corpulents)

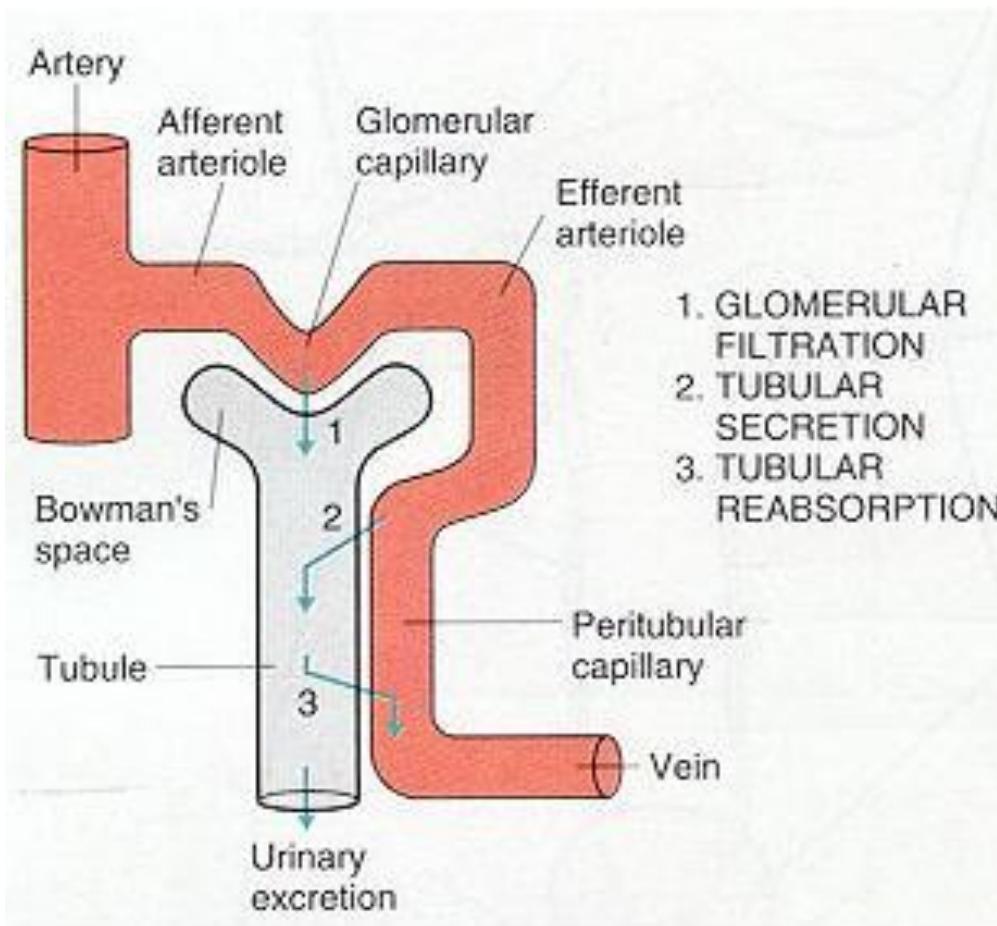
La GFR est > doublée en fin de grossesse
(lithium, lamotrigine)

Dettli – assumptions & limites (2)



- Suggère une estimation fiable de la fonction rénale
- Se base sur l'hypothèse du néphron intact
Attention à l'éventuelle discordance glomérulaire/tubulaire pour les médicaments sécrétés/réabsorbés
- Ne tient pas compte du risque d'accumulation de métabolites actifs/toxiques
- Ne tient pas compte de répercussions métaboliques/PK lors d'IR

Excrétion rénale de médicaments



1. Filtration
petites molécules
non liées

+

2. Sécrétion
processus actif,
transporteurs

-

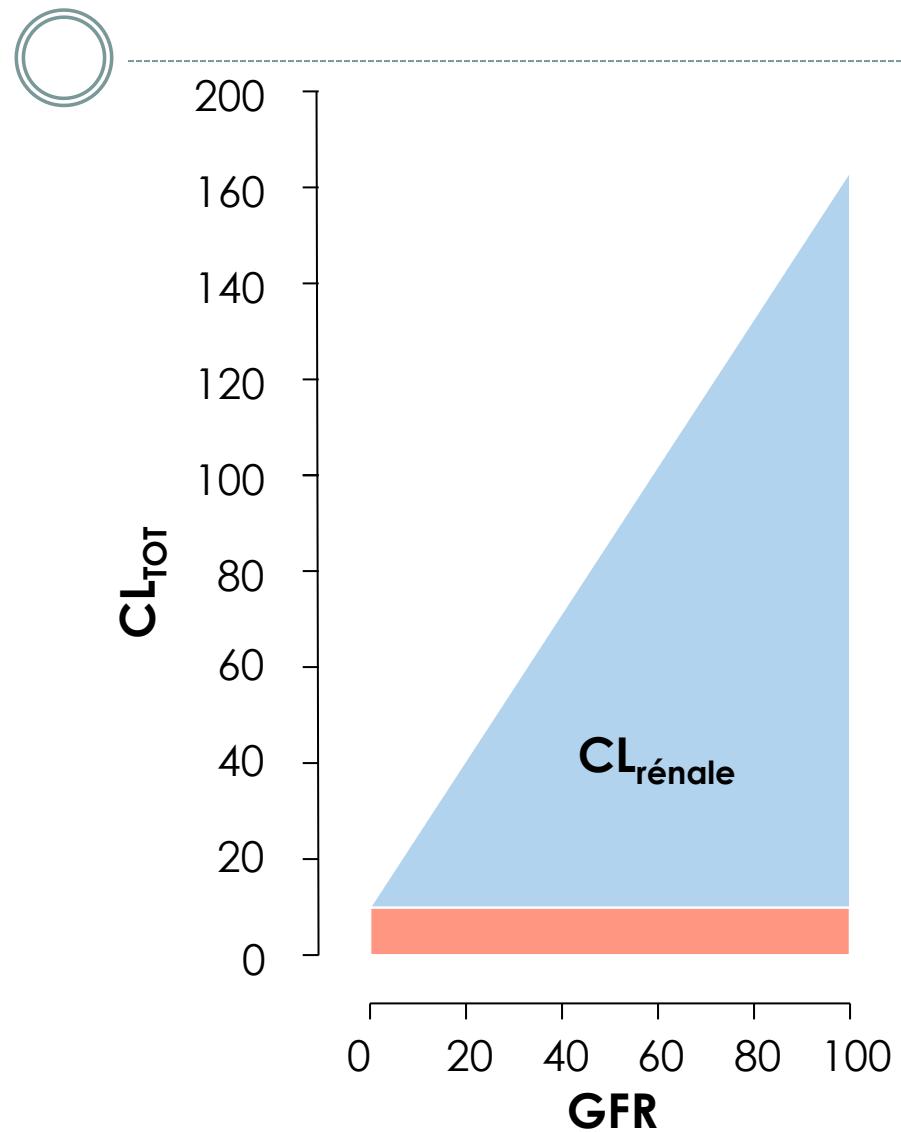
3. Réabsorption

Exemple : Pénicilline

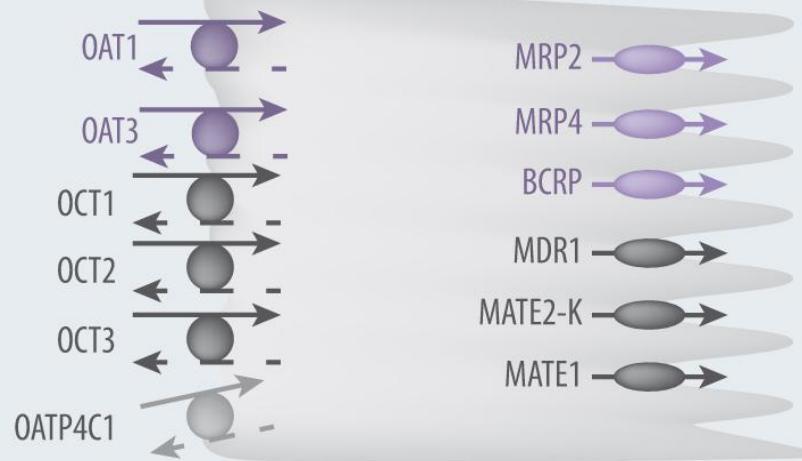
Elimination par filtration glomérulaire
+ sécrétion tubulaire
+ faible hydrolyse spontanée
→ $Q_0 = 0.1$

→ Adaptation
~proportionnelle
à GFR

Cas des anions organiques,
en particulier des métabolites
glucuroconjugués

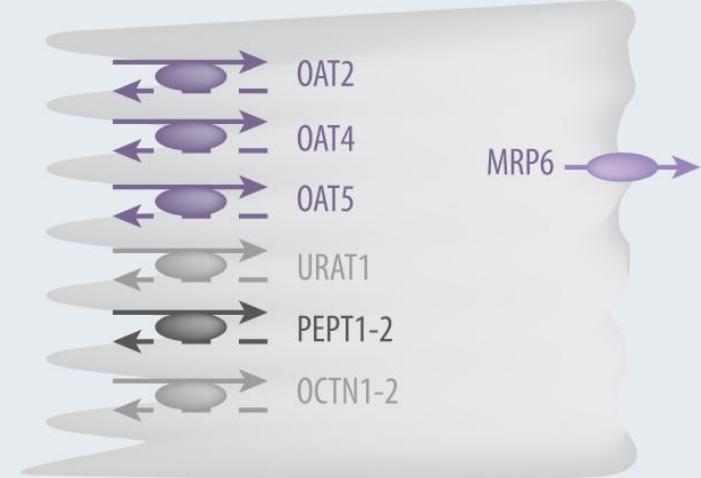


Transporteurs rénaux



Sécrétion

urine



Réabsorption

Dettli – assumptions & limites (3)



- Suggère une estimation fiable de la fonction rénale
- Se base sur l'hypothèse du néphron intact
- Ne tient pas compte du risque d'accumulation de métabolites actifs/ toxiques
 - Néglige l'accumulation des métabolites actifs ou toxiques pour les médicaments à Q_0 élevé (ex: morphine, BZDs)
 - Néglige une éventuelle activité métabolique propre des reins (ex: vit D, insuline, imipenem)
- Ne tient pas compte de répercussions métaboliques/PK lors d'IR

Métabolites actifs

Médicaments avec métabolites actifs et/ou toxiques susceptibles d'accumulation en cas d'insuffisance rénale, d'après [5].

Médicament	Classe de médicaments	Substance accumulée	Conséquence clinique
Allopurinol	Inhibiteur de la xanthine-oxidase	MA: Oxypurinol	Risque d'EI (hypersensibilité) augmenté
Codéine	Opioïde	MA: Morphine	Risque d'EI (sédation, dépression respiratoire) augmenté
Morphine	Opioïde	MA: morphine-6-glucuronide MT: morphine-3-glucuronide	Risque d'EI (sédation, dépression respiratoire) augmenté
Péthidine	Opioïde	MT: norpéthidine	Risque d'EI (sédation, dépression respiratoire, crise épileptique) augmenté
Spironolactone	Antagoniste du récepteur AR	MA: canrénoate	Risque d'EI (hyperkaliémie [?]) augmenté
Tapentadol	Opioïde	MT: tapentadol-O-glucuronide	Risque d'EI SNC (crises épileptiques?) augmentés

AR: récepteur de l'aldostérone; EI: effet indésirable; MA: métabolite actif; MT: métabolite toxique; SNC: système nerveux central

[Bodmer M et al. Forum Med Suisse 2013]

Autres: Fluoxétine → Norfluoxétine
Diazepam -> Desméthyldiazepam
Midazolam -> 1'- Hydroxymidazolam
Tamoxifen -> Endoxifen

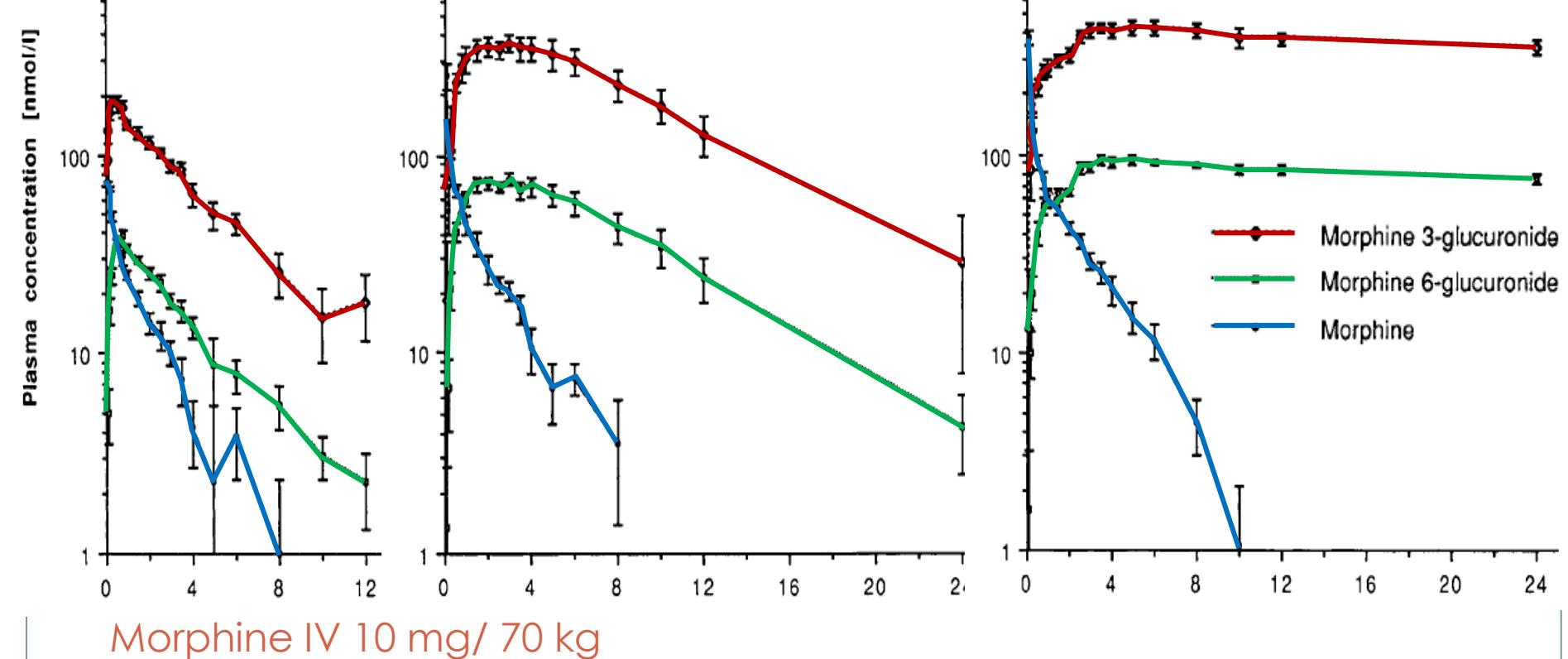
Morphine et insuffisance rénale



Healthy

Kidney transplant

Kidney failure



Morphine IV 10 mg/ 70 kg

Q_0 morphine: 0.9

Q_0 métabolite actif: 0.25

Osborne R & al. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. Clin Pharmacol Ther 1993; 54:158–167

Dettli – assumptions & limites (4)



- Suggère une estimation fiable de la fonction rénale
- Se base sur l'hypothèse du néphron intact
- Ne tient pas compte du risque d'accumulation de métabolites actifs/ toxiques
- Ne tient pas compte de répercussions métaboliques/PK lors d'IR

Modifications PK & métaboliques lors d'IR



Impact de l'IR:

- Biodisponibilité:
tr. motilité GI, ↑ pH gastrique: peu d'impact sur AUC
chélateurs? , ↓ 1er passage ? (propranolol)
- Liaison aux protéines
↓ liaison: surtout entre médicaments acides et albumine
↓ liaison à l'albumine: hypoalbuminémie, compétition avec les molécules organiques, modification structurale des récepteurs
Ex: phénytoïne ($V_D \uparrow$), valproate, coumarines, AINS
- V_D : peut être ↓, ↑ ou =
Œdème, anasarque (aminoglycosides)
Digoxine: affinité tissulaire diminuée lors d'IR : $V_D \downarrow$

Modifications PK & métaboliques lors d'IR



Impact de l'IR:

- Métabolisme:
 - ↓ CYP P450 (3A4, 2C9, 2D6, 2C19)
 - ↓ ou ↑ UGT, OAT, P-gP

Influence sur la résorption intestinale, clairance hépatique, sécrétion biliaire,

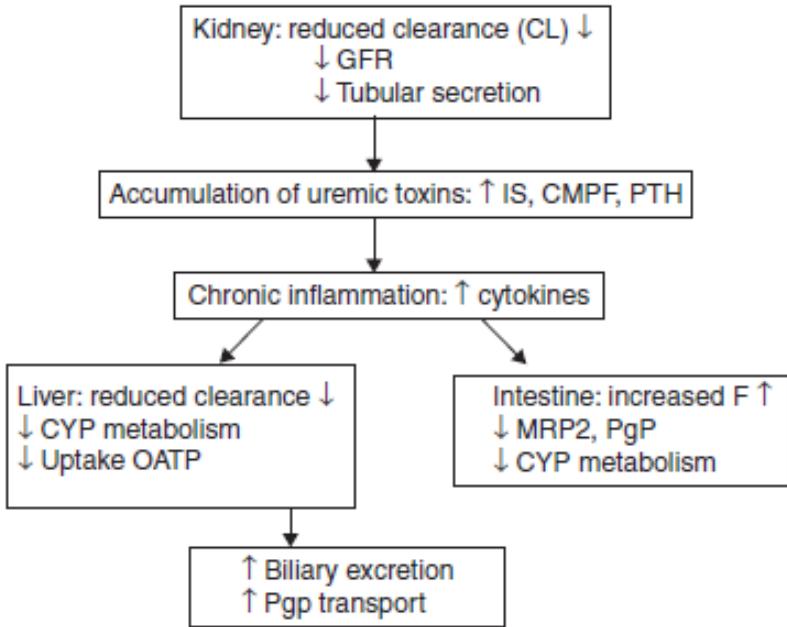


Figure 1. Summary of physiological and pharmacologic effects of CRF on drug metabolism and transport.

CMPF: 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furan-propanoic acid; CRF: Chronic renal failure; CYP: Cytochrome P450; GFR: Glomerular filtration rate; IS: Indoxyl Sulfate; MRP-2: Multi-drug resistance protein-2; OATP: Organic anion transporting polypeptide; Pgp: P-glycoprotein; PTH: Parathyroid hormone.

Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Aug;4(8):1065-74

Modifications PK & métaboliques lors d'IR



Table 2. Effect of CRF on CL_{nr} in human subjects.

Drug	Change in CL_{nr} (in %)	Enzyme	Metabolism
Captopril	-50	TPMT	Sulfoxidation
Morphine	-40	UGT2B7	Glucuronidation
Procainamide	-60	NAT-2	Acetylation
Imipenem	-58	Dehydropeptidase	
Nimodipine	-87	CYP3A4	Dealkylation
Verapamil	-54	CYP3A4	Demethylation
Metoclopramide	-66	CYP2D6	Dealkylation, sulfation
Desmethyl diazepam	-63	CYP2C9	Hydroxylation
Warfarin	-50	CYP2C9	Hydroxylation

CL_{nr} : Nonrenal clearance; CRF: Chronic renal failure; CYP: Cytochrome P450; NAT: N-acetyltransferase; TPMT: Thiopurine methyl transferase; UGT: Glucuronosyltransferase.

Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008 Aug;4(8):1065-74

Autres aspects à intégrer ...



- Possible retentissement de l'insuffisance rénale sur la **sensibilité aux effets** recherchés ou toxiques (ex: psychotropes; ex inverse: diurétiques thiazidiques)
- **Néphrotoxicité potentielle** du médicament lui-même (ex: aminoglycosides, vancomycine, cisplatine...). Alternative(s) thérapeutique(s)?
- **Marge thérapeutique**
- **Mode d'action (pic, CMI)**

Adaptation : en pratique ...



Dose entretien

Dose unitaire réduite – intervalle inchangé

ex. **beta-lactames, vancomycine**

Dose unitaire inchangée – intervalle augmenté

ex. **aminoglycosides**

<http://www.doseadapt.unibas.ch>

<http://www.dosing.de> (université Heidelberg)

Guide de l'antibiothérapie (Version 2.2 mars 2013):

http://intranet.intranet.chuv/mph/mph_home/mph_informations/mph_guideab.htm

(<http://www.crrt.ch/>)

Adaptation : en pratique ...



http://intranet.intranet.chuv/mph/mph_home/mph_informations/mph_guideab.htm

Antibiotiques	Fonction rénale normale	Stade 2 89-60 ml/min	Stade 3 59-30 ml/min	Stade 4 29-15 ml/min	Stade 5 < 15 ml/min	Dialyse	CRRT*
Aminosides							
Amikacine iv	15 mg/kg/24h	11 mg/kg/24h	7.5 mg/kg/24h	7.5 mg/kg/36h	4.5 mg/kg/48h ¹	4.5 mg/kg 2-3 h avant dialyse	7.5 mg/kg/24h
Gentamicine iv	3 - 5 mg/kg/24h	3 - 4.5 mg/kg/24h	2 - 3.5 mg/kg/36h	2 - 3.0 mg/kg/48h	1 - 1.5 mg/kg/48h ¹	1.5 mg/kg 2-3 h avant dialyse	2 - 3.5 mg/kg/36h
Tobramycine iv	5 - 7 mg/kg/24h	4 - 5.5 mg/kg/24h	3.5 - 5.0 mg/kg/36h	2.5 - 3.5 mg/kg/48h	1.5 - 2.0 mg/kg/48h ¹	2 mg/kg 2-3 h avant dialyse	3.5 - 5.0 mg/kg/36h
Pénicillines							
Amoxicilline iv	1000 mg/6h 2000 mg/4h	1000 mg/6h 2000 mg/4h	1000 mg/8h 2000 mg/6h	500 mg/8h 2000 mg/12h	750 mg/24h 2000 mg/24h	500 mg/24h + extra 500 mg post dialyse 1500 mg/24 h + extra 1500 mg post dialyse	1000 mg/24h 2000 mg/24h
Amoxicilline po	500 mg/8h 750 mg/8h	500 mg/8h 750 mg/8h	500 mg/12h 750 mg/12h	500 mg/24h 500 mg/12h	375 mg/24h 500 mg/24h	375 mg/24h dose post dialyse 500 mg/24h dose post dialyse	Pas relevant
Amoxicilline/ac. clavulanique iv	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/6h 1200 mg/4h 2200 mg/6h	1200 mg/8h 1200 mg/6h 1200 mg/6h	1200 mg/12h 1200 mg/8h 1200 mg/8h	600 mg/12h 600 mg/8h 600 mg/8h	600 mg/12h dose post dialyse	600 mg/12h 600 mg/8h 1200 mg/12h
Amoxicilline/ac. clavulanique po	625 mg/8h 1000 mg/12h	625 mg/8h 1000 mg/12h	625 mg/12h 625 mg/12h	625 mg/24h 625 mg/24h	312.5 mg/24h 312.5 mg/24h	312.5 mg/24h + extra 312.5 mg post dialyse	Pas relevant
Flucloxacilline iv	2000 mg/6h 2000 mg/4h	2000 mg/6h 2000 mg/4h	2000 mg/8h 2000 mg/4h	1500 mg/8h 1500 mg/4h	1000 mg/12h 1000 mg/8h	1000 mg/12h dose post dialyse	1000 mg/12h 1000 mg/8h
Pénicilline G iv	5 Mio/6h	4 Mio/6h	3 Mio/6h	1.5 Mio/6h	1 Mio/6h	1 Mio/6h	1 Mio/6h
Piperacilline/tazobactam iv	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/8h 4500 mg/6h	4500 mg/12h 4500 mg/8h	2250 mg/8h 4500 mg/12h	2250 mg/12h 2250 mg/8h	2250 mg/12h dose post dialyse 2250 mg/8h dose post dialyse	2250 mg/12h 2250 mg/8h

* CRRT : Continuous Renal Replacement Therapy

¹ En principe déconseillé lors d'insuffisance rénale avancée (accumulation de métabolites etc). Les doses proposées ne concernent que les situations à indication impérative.

Quelques médicaments à clairance rénale prédominante

Drugs that do and do not depend on renal function (e2)

Class	Dependent on renal function	Independent of renal function
Analgesics	Morphine (M6-glucuronide), pethidine (norpethidine)	Fentanyl, levomethadone
Antiarrhythmic drugs	Sotalol	Amiodarone
Antibiotics	Ciprofloxacin, levofloxacin	Moxifloxacin
Antidiabetic drugs	Glibenclamide, glimepride (hydroxy metabolite)	Gliquidone, gliclazide
	Nateglinide	Pioglitazone
	Sitagliptine	
Anticonvulsants	Gabapentin, pregabalin, lamotrigine, levetiracetam	Carbamazepine, phenytoin, valproate
Antihypertensive drugs	Atenolol	Bisoprolol, carvedilol, metoprolol, propranolol
Cholesterol-lowering drugs	Bezafibrate, fenofibrate	Simvastatin, niacin
Drugs for gout and other rheumatological conditions	Methotrexate	Colchicine, hydroxychloroquine, leflunomide
Cardiovascular drugs	Digoxin	Digitoxin

Non exhaustif !
Cave métabolites actifs à clairance rénale

[Hartmann B et al. Dtsch Arztebl Int. 2010 Sep;107(37):647-55]

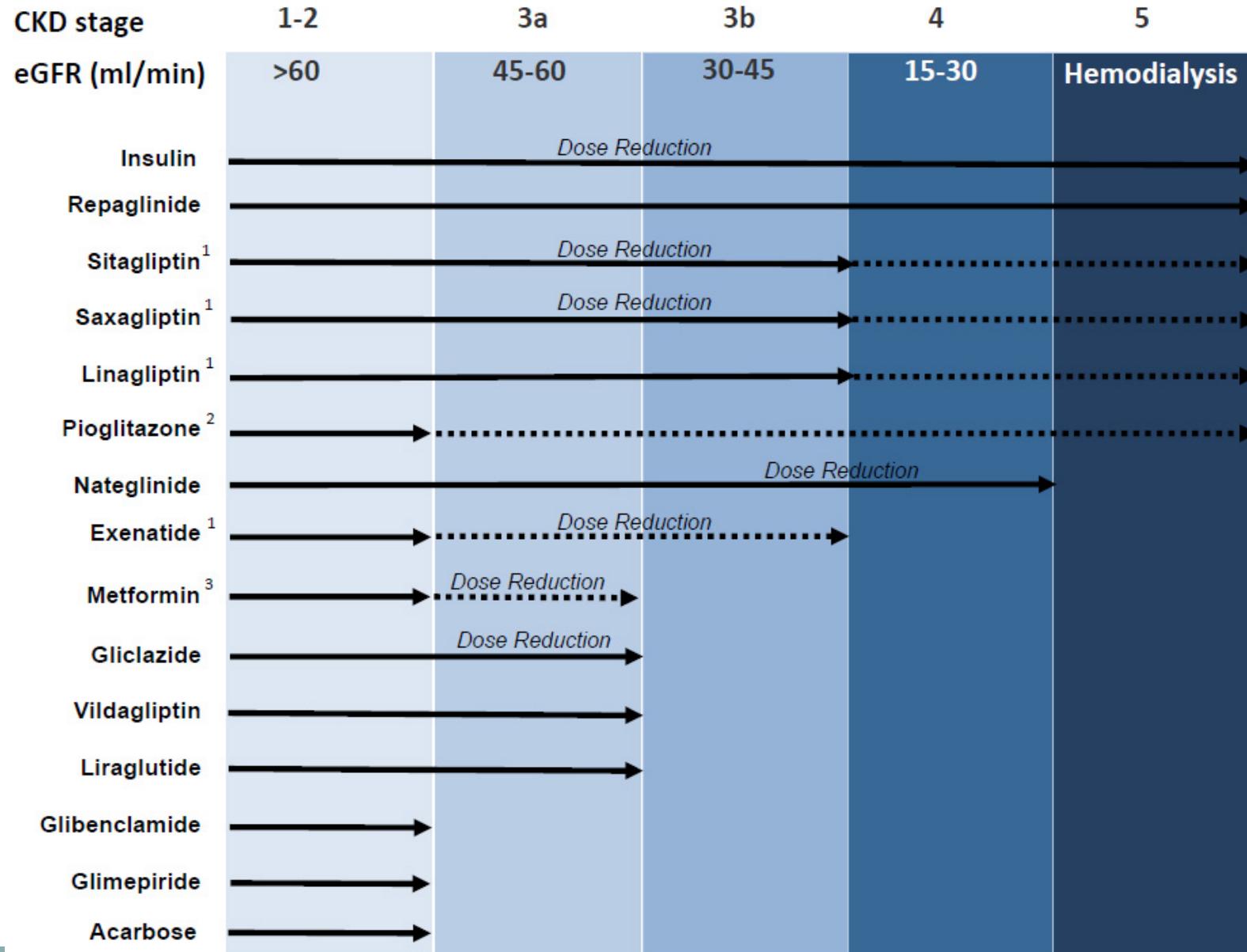
Quelques médicaments à clairance rénale prédominante

Drugs that do and do not depend on renal function (e2)

Class	Dependent on renal function	Independent of renal function
Psychoactive drugs	Lithium, mirtazapine	Amitriptyline, citalopram (metabolites?), haloperidol, risperidone
Antiviral drugs	Acyclovir	Brivudine
Cytostatic drugs (20)	Actinomycin D, bleomycin, capecitabine, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, etoposide, gemcitabine (dFdU), ifosfamide, irinotecan, melphalan, methotrexate, oxaliplatin, topotecan	Anastrozole, docetaxel, doxorubicin-peg-liposomal, erlotinib, fluorouracil, gefitinib, leuprorelin, megestrol, paclitaxel, tamoxifen, terozol, vincristine, trastuzumab

[Hartmann B et al. Dtsch Arztebl Int. 2010 Sep;107(37):647-55]

Antidiabétiques et insuffisance rénale



TDM: Therapeutic Drug Monitoring



Faible marge thérapeutique

Grande variabilité inter-individuelle

Variabilité intra-individuelle limitée

Intervalle thérapeutique (concentration-réponse) défini

Nécessaire à une interprétation fiable:

- Posologie, voie d'administration
- Délai d'introduction ou du dernier changement de la posologie
- Délai entre la dernière prise du médicament et le prélèvement
- Co-médication/ indication/ poids/ créatininémie

Conclusions I



Adaptation à l'IR: critères principaux à intégrer

1. *Fraction de médicament éliminée par rein*

Métabolites actifs/ toxiques?

Sécrétion/ réabsorption?

2. *Degré d'insuffisance rénale*

3. *Marge thérapeutique* du médicament & *mode d'action* (pic, CMI)

Conclusions II



L'adaptation de dose à la fonction rénale peut être un exercice difficile

La polymédication n'est pas/ peu étudiée

La majorité des difficultés peuvent être surmontés en:

- Identifiant les agents fréquemment prescrits dont l'élimination est principalement rénale (/ potentiellement néphrotoxiques)
- Identifiant les facteurs de risques individuels de surdosage
- En se fixant un objectif de contrôle
- En pensant aux effets indésirables