

Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale

Katherine Desforges, B.Pharm., M.Sc.,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal
(Marie-Ève Legris, B.Pharm., M.Sc.,
Hôpital Charles-LeMoyne, CISSS de la Montérégie-Centre)

Assemblée générale annuelle
Comité régional sur les services pharmaceutiques de Montréal
16 mai 2018

Conflits d'intérêts

- Nil

■ PHARMACOTHÉRAPIE

Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale

Marie-Ève Legris^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Katherine Desforges^{2,3}, B.Pharm., M.Sc.

Pharmactuel 2017;50(1):34-44.

- À noter que les opinions exprimées dans l'article et dans cette présentation sont les opinions personnelles des auteures

Objectifs

- Revoir les différentes formules d'estimation de la fonction rénale basées sur la créatinine sérique et leurs avantages et inconvénients
- Positionner leur utilisation pour l'ajustement posologique des médicaments selon la littérature scientifique, les avis d'experts et les recommandations des instances gouvernementales
- Évaluer leur applicabilité chez des populations spéciales : personnes âgées, obèses ou en insuffisance rénale aiguë
- Proposer un algorithme décisionnel pour les cas complexes

Plan de la présentation

- Introduction
- Estimation de la fonction rénale
- Ajustement posologique des médicaments
- Populations spéciales
- Algorithme décisionnel
- Un mot sur l'insuffisance rénale aiguë
- Interprétation
- Conclusion

Abréviations

- Insuffisance rénale aiguë = IRA
- Insuffisance rénale chronique = IRC
- Clairance de la créatinine = Clcr
- Débit de filtration glomérulaire = DFG
- Débit de filtration glomérulaire estimé = DFGe
- Surface corporelle = SC
- Indice de masse corporelle = IMC
- Formule Cockcroft-Gault = CG
- Formule Modification of Diet in Renal Disease = MDRD
- Formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration = CKD-EPI

INTRODUCTION

Statistiques

- Insuffisance rénale, tous stades confondus : 1 Canadien sur 10
- Évaluation fiable de la fonction rénale primordiale
 - Détection insuffisance rénale chronique
 - Suivi
 - Ajustement médicaments

ESTIMATION DE LA FONCTION RÉNALE

Débit de filtration glomérulaire (DFG)

- Somme du taux de filtration de chaque néphron fonctionnel
 - **Mesurable** avec marqueurs exogènes
 - Complexe et coûteux
 - **Estimable** avec la créatinine
 - Clairance urinaire
 - Créatinine sérique

Créatinine

- Issue du métabolisme musculaire de la créatine
 - Influencée par plusieurs facteurs
- Filtration glomérulaire **et** sécrétion tubulaire
 - Pour DFG normal, sécrétion tubulaire $\approx 10\%$
 - Pour IRC terminale, sécrétion tubulaire $> 50\%$
 - Clcr = filtration glomérulaire **+** sécrétion tubulaire \rightarrow **surestime** DFG
- Spectrométrie de masse par dilution isotopique (IDMS)
 - **Standardisation** = meilleure précision et reproductibilité (variabilité ad 20% avec méthode colorimétrique)

Formules disponibles

Se référer au « **Tableau I. Formules d'estimation de la fonction rénale** » disponible au <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1102/921>

Formule Cockcroft-Gault

- Développée à Montréal, publiée en 1976
- Estime la **Clcr** en mL/min
- Limites...
 - Réduction de 15% chez les femmes **arbitraire**
 - Choix du poids (réel, idéal, ajusté) = controverse
 - Ne peut pas être ré-exprimée pour utilisation avec la créatinine standardisée = ↓ **performance**

Formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

- Développée en 1999 par Levey et coll.
- Estime le **DFG** en mL/min/1,73 m²
- Indépendante du poids
- Revalidée en 2005 pour utilisation avec créatinine standardisée
- Plusieurs avantages
 - Mais sous-estime les DFG > 60 mL/min/1,73 m²

Formule Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

- Développée par Levey et coll. en 2009
- Estime le **DFG** en mL/min/1,73 m²
- Déjà exprimée pour utilisation avec créatinine standardisée
- Aussi précise que MDRD pour < 60 mL/min/1,73 m² mais substantiellement plus précise pour > 60 mL/min/1,73 m²
 - Coefficients différents

Cystatine C

- Filtration glomérulaire, puis réabsorption par tubule proximal
- Concentration selon fonction rénale, inversement proportionnelle au DFG (très sensible)
- Indépendante vs genre, âge et masse musculaire
 - Mais influencée par divers facteurs
- Utilisation actuelle:
 - Créatinine seule insuffisamment précise
 - Confirmation IRC lorsque DFGe entre 45 et 59 mL/min/1,73 m², sans marqueur de dommage rénal
 - Études cliniques

AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS

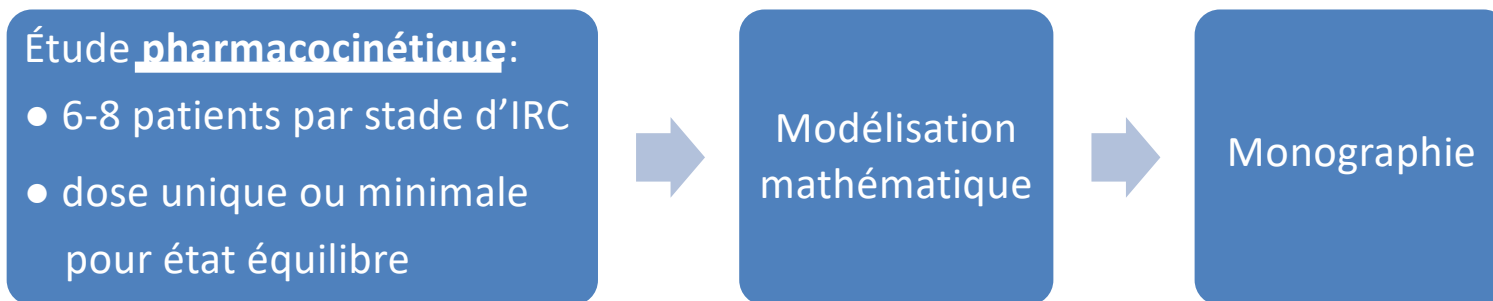
(16)

Recommandations aux compagnies pharmaceutiques pour études pharmacocinétiques

- Santé Canada / Food and Drug Administration
 - 1998 : Cockcroft-Gault
 - 2010 : Clcr_{et} DFG (ébauche jamais officialisée...)
- European Medicines Agency 2016
 - **Mesurer** fonction rénale avec marqueur exogène
 - **Estimer** DFG si élimination hépatique ou suivi concentrations sériques possible
 - Exprimer en mL/min = corriger pour SC des patients à l'étude
 - Utiliser créatinine standardisée

Recommandations aux compagnies pharmaceutiques pour études pharmacocinétiques (suite)

- Tableaux d'ajustement posologique des monographies: remettre en perspective...

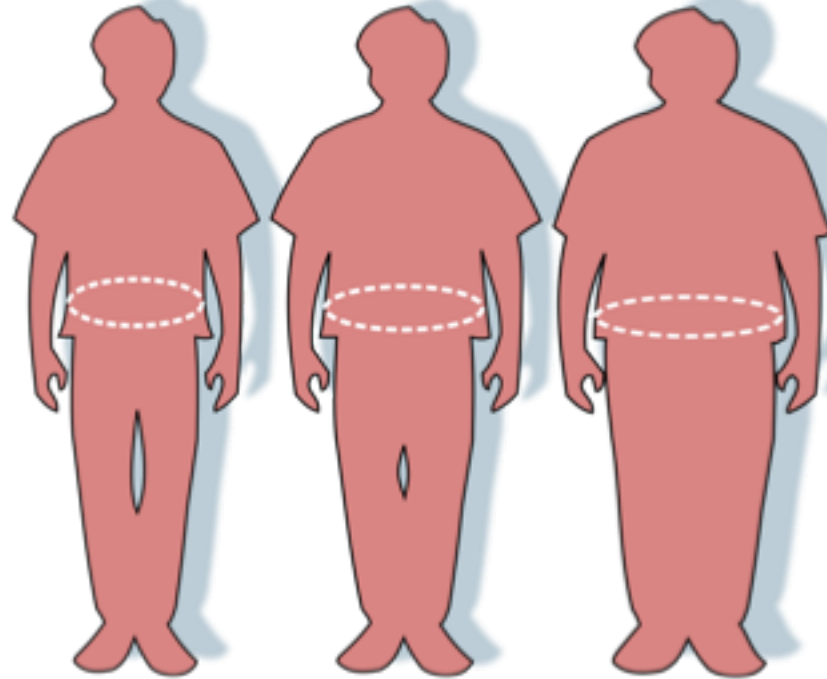


- Limites
 - effectuées pour la plupart avant la standardisation de la créatinine = application inconsistante en clinique
 - pas une étude d'efficacité/sécurité!

Unités

- Médicaments éliminés du corps proportionnellement à la fonction rénale brute en **mL/min**
- MDRD et CKD-EPI : mL/min/1.73 m²
 - Correction pour surface corporelle réelle du patient
 - Formule Dubois et Dubois
 - $SC (m^2) = 0,007184 \times \text{taille (cm)}^{0,725} \times \text{poids réel (kg)}^{0,425}$
 - Basée sur arguments théoriques ; non validée par des études

Unités



Surface corporelle	1,45 m ²	1,73 m ²	2,40 m ²
DFG indexé mL/min/1,73 m ²	60	60	60
DFG brut (désindexé) mL/min	50	60	83

Études comparatives

- Doses plus élevées avec MDRD ou CKD-EPI vs CG
 - Mais variable dans les études
- Étude de Stevens et coll. (2009)
 - 5504 patients
 - Concordance dans les recommandations **hypothétiques** d'ajustement posologique vs DFG mesuré par radio-isotope ($p < 0,001$ pour tous):
 - MDRD corrigée pour SC 88%
 - CG poids réel 85%
 - CG poids idéal 82%
 - Concordance inférieure si nombreux paliers d'ajustement
 - **Significatif en clinique?**

Études comparatives (suite)

- Étude de Valérie Clément, CHUS (2016)
 - 542 patients avec DFG < 60 mL/min/1,73 m²
 - Concordance entre CKD-EPI corrigée pour SC vs CG avec poids réel si IMC < 30 ou ajusté si IMC ≥ 30
 - Dans 84,1% des cas, différence faible ($\pm 5,0$ mL/min)
 - Seulement 1,8% des cas avec différence > 10 mL/min
 - Distribution des résultats similaire lorsque stratifiés selon l'IMC et l'âge

Avis des experts

- Diagnostic, classification et suivi maladie rénale:
 - CKD-EPI
- Ajustement posologique:
 - KDIGO 2011
 - méthode d'évaluation la plus précise (CKD-EPI)
 - considérer la SC réelle
 - NKDEP 2015 / AMBQ-SQN 2010
 - CG ou CKD-EPI corrigée avec SC réelle
 - DFG par collecte urinaire ou radio-isotope si résultats très différents, si index thérapeutique étroit ou si créatinine non fiable

POPULATIONS SPÉCIALES

(24)

Patients âgés

- Créatinine = imprécise
- CKD-EPI aussi performante que chez les plus jeunes
- CG encore utilisée par plusieurs cliniciens
 - Plus grande prudence
- Utiliser créatinine réelle
- BIS-1, -2 et cystatine C : peu d'intérêt, manque d'études

Patients obèses

- CG = seule formule avec poids
 - Étude originale: poids réel, mais peu/pas de patients obèses
 - Attention: poids à utiliser mentionné dans certaines monographies
- Poids maigre (*lean body weight*) = meilleur reflet de la masse musculaire
 - Moins accessible en clinique
- Le poids ajusté semble acceptable, jusqu'à l'obésité morbide
- CKD-EPI, corrigée pour surface corporelle réelle

$$H = (9270 \times PR) / (6680 + 216 \times IMC)$$
$$F = (9270 \times PR) / (8780 + 244 \times IMC)$$

où PR = poids réel en kg

$$PI + [0,4 \times (PR - PI)]$$

où PI = poids idéal en kg et PR = poids réel en kg

Cas # 1

- M. TW, 55 ans
- 1,83 m, 115 kg
- Créatinine = 200 $\mu\text{mol/L}$
- IMC = 34 ; SC = 2,36 m^2
- Poids ajusté = 93 kg, poids maigre = 76 kg

- DFGe = 31 mL/min/1,73 m^2
- DFGe désindexé = 42 mL/min
- Clcr (poids ajusté) = 49 mL/min
- Clcr (poids maigre) = 40 mL/min

ALGORITHME DÉCISIONNEL

(28)

Cas # 2

- Mme RM, 89 ans
- 1,57 m, 40 kg
- Créatinine = 64 $\mu\text{mol/L}$
- IMC = 16 ; SC = 1,35 m^2

- DFGe = 74 mL/min/1,73 m^2
- DFGe désindexé = 58 mL/min
- Clcr (poids réel) = 33 mL/min

Algorithme décisionnel

Se référer à la « **Figure 1. Algorithme décisionnel pour l'utilisation des formules d'estimation de la fonction rénale dans un but d'ajustement posologique** » disponible au <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1102/921>

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

(31)

IRA

- CG, MDRD, CKD-EPI développées chez population en IRC **avec créatinine à l'équilibre**
 - Non fiables en IRA
- Créatinine = mauvais marqueur
 - Décalage temporel entre perte/reprise de fonction rénale et augmentation/diminution de créatinine
 - Modifications de volémie affectent la concentration sérique
 - Aux SI: diminution de production suite à perte rapide de masse musculaire ou dénutrition vs augmentation de production si processus catabolique
- Cystatine-C pas meilleure
 - Aux SI: affectée par l'inflammation

IRA

- Nouveautés en recherche:
 - Méthodes de mesure du DFG en temps réel
 - Biomarqueurs qui détectent dommage rénal plus tôt que la créatinine
 - NGAL, KIM-1, TIMP2, etc.
 - Rôle indéterminé dans l'ajustement posologique

IRA

- Pistes de réflexion en clinique
 - Output urinaire
 - Doser les concentrations sériques des médicaments
 - Réviser le profil pharmacologique en considérant
 - Le potentiel néphrotoxique
 - L'altération de la PK/PD en IRA
 - Les interactions
- Approche individualisée
- Réévaluation fréquente

IRA

- Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup
 - www.adqi.org
 - Ostermann M, Chawla LS, Forni LG, Kane-Gill SL, Kellum JA, Koyner J, et coll. Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. Br J Clin Pharmacol 2018;84(2):396-403.

INTERPRÉTATION

(36)

Interprétation

- CKD-EPI = estimation la plus précise de la fonction rénale
- Pharmaciens conservent attachement pour CG
 - Malgré ses limites connues
 - À cause des tableaux d'ajustements posologiques des monographies
 - À cause des cas de discordances importantes entre les formules
 - Souvent des patients avec production altérée de créatinine
 - Mais < 20% de cas discordants selon les études...

Interprétation

En clinique, si nous avons accès au DFG mesuré par radio-isotope, devrions-nous estimer la fonction rénale avec CG pour ajuster la médication selon la monographie?

À notre connaissance, aucune référence ne contre-indique d'ajuster avec la mesure exacte ou l'estimation la plus précise, peu importe la méthode utilisée dans l'étude cinétique.

Interprétation

- Valeur exacte de la fonction rénale rarement nécessaire pour l'ajustement posologique
 - Tableaux divisés en paliers
 - Ex: < 15 mL/min, 15 à 30 mL/min, 30 à 60 mL/min, > 60 mL/min
 - Formules disponibles assez précises dans la plupart des cas
 - Concordance élevée entre CG et MDRD/CKD-EPI corrigées selon SC
 - Cas embêtants/discordances importantes entre formules
 - Mesurer le DFG si possible
 - Algorithme décisionnel

CONCLUSION

Conclusion

- Raisonnable d'utiliser CG ou CKD-EPI corrigée pour la surface corporelle pour l'ajustement posologique
 - Tendre vers une plus grande utilisation de CKD-EPI
 - Utiliser la même équation pour l'évaluation médicale et l'ajustement posologique serait idéal en pratique
- Reconnaître les limites de la créatinine comme marqueur
- Individualiser notre analyse selon chaque patient:
 - Ajustement prudent ou vigoureux
 - Suivi de l'efficacité/toxicité
 - Suivi des dosages sériques si possible

Merci pour votre attention!

Questions?

[http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/
article/view/1102/921](http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1102/921)

Références pertinentes

- European Medicines Agency, Science Medicines Health; Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP), 1^{er} juillet 2016. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. [en ligne]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500200841.pdf (site visité le 11 août 2016).
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), mai 1998. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. [en ligne]
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072127.pdf> (site visité le 24 novembre 2015).

Références pertinentes (suite)

- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), mars 2010. Guidance for industry: pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling : draft guidance. Clinical pharmacology; revision 1. [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM204959.pdf> (site visité le 24 novembre 2015).
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson Jr AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U et coll. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease – a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:1122-37.

Références pertinentes (suite)

- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Kidney Disease Education Program, révisé en avril 2015. CKD and drug dosing : information for providers. [en ligne]
<http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/a-z/ckd-drug-dosing/Documents/ckd-drug-dosing-508.pdf>
(site visité le 16 septembre 2015).
- Association des médecins biochimistes du Québec, Société québécoise de néphrologie, juin 2010. Estimation du débit de filtration glomérulaire au Québec. [en ligne]
http://www.ambq.org/telechargement/Documents/Onglet%20DPC/AMBQrapport_DFGe_AMBO_SQN_2010.pdf (site visité le 16 septembre 2015).

Références

- Legris ME, Desforges K. Ajustement posologique : pour un choix éclairé de la formule d'estimation de la fonction rénale. *Pharmactuel* 2017;50(1):34-44.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Levey AS, Coresh J, Greene T et coll. Expressing the MDRD study equation for estimating GFR with IDMS traceable (gold standard) serum creatinine values. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:69A. Abstract.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI et coll, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Agente d'évaluation, Direction des produits thérapeutiques, Division cardio-rénale, Santé Canada, communication personnelle, 14 septembre 2016.
- Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:e-53-e62.
- Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R et coll, on behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimation equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
- Clément V. Est-ce que l'équation du Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ajustée selon la surface corporelle du patient donne des résultats similaires à ceux obtenus avec la formule de Cockcroft-Gault pour l'estimation de la fonction rénale? *Pharmactuel* 2016;49(3):158-63.
- Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, St. Peter WL, Joy MS, Nolin TD. Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2011;31:1130-44.
- Nix DE, Mayersohn M, Erstad BL. Should estimates of glomerular filtration rate and creatinine clearance be indexed to body surface area for drug dosing? *Am J Health-Syst Pharm* 2017;74:1814-9.
- Chang AR, Zafar W, Grams ME. Kidney Function in Obesity – Challenges in Indexing and Estimation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:31-40.

Références (suite)

- Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol* 2017;49:1979-88.
- Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T et coll. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:497-507.
- Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(3):405-19.
- Delanaye P. Estimation et mesure du débit de filtration glomérulaire : en quête de précision. *Néphrologie & Thérapeutique* 2018;14:S59-S66.
- Diego E, Castro P, Soy D, Poch E, Nicolàs JM. Predictive performance of glomerular filtration rate estimation equations based on cystatin C versus serum creatinine values in critically ill patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2016;73:206-15.
- Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* 2017;167(9):ITC66-ITC80.
- Meersch M, Volmering S, Zarbock A. Prevention of acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:361-70.
- Patel SS, Palant CE, Mahajan V, Chawla LS. Sequelae of AKI. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:415-25.
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018 Feb 22. pii: S0272-6386(17)31141-1. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021. [Epub ahead of print]
- Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boissramé-Helms J, Darmon M, et coll. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):49.
- Nusslag C, Weigand MA, Zeier M, Morath C, Brenner T. Issues of Acute Kidney Injury Staging and Management in Sepsis and Critical Illness: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2017;18(7). pii: E1387. doi: 10.3390/ijms18071387.
- Bragadottir G, Redfors B, Ricksten S-E. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury – true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care* 2013;17(3):R108.
- Frazee EN, Personett HA, Wood-Wentz CM, Herasevich V, Lieske JC, Kashani KB. Overestimation of Glomerular Filtration Rate Among Critically Ill Adults With Hospital-Acquired Oligoanuric Acute Kidney Injury. *J Pharm Pract* 2016;29:125-31.