



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 27 november 2014

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie



Réunion de consensus - 27 novembre 2014

L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	8
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	9
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering is de 32^{ste} in de reeks en heeft het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie als onderwerp.

Tijdens deze consensusvergadering zullen verschillende aspecten van een rationeel gebruik van geneesmiddelen in geval van vermindering van de glomerulaire filtratie (bij nierinsufficiëntie) aan bod komen. Het betreft hier: het goed gebruik van geneesmiddelen in geval van bekende nierinsufficiëntie, naargelang het stadium, de mogelijke valkuilen met (acute) vermindering van de nierfunctie die problemen kunnen veroorzaken bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, de nefrotoxiciteit van bepaalde geneesmiddelen of van bepaalde geneesmiddelencombinaties.

Na een toelichting rond de praktijk van evaluatie van de nierfunctie en van de mogelijke effecten van bepaalde geneesmiddelen op de nierfunctie, zullen een aantal mogelijke valkuilen worden aangehaald waarin, naast een vooraf vastgestelde nierinsufficiëntie, het gebruik van bepaalde geneesmiddelen de nierfunctie kan beïnvloeden met nierfalen tot gevolg, meer bepaald in geval van het gebruik van geneesmiddelencombinaties.

Het goed gebruik van geneesmiddelen bij de verschillende stadia van nierinsufficiëntie, vormt het voornaamste onderwerp van deze consensusvergadering en was het objectief van het literatuuronderzoek. Wij zullen vooral de volgende geneesmiddelen belichten:

- orale antidiabetica;
- anticoagulantia;
- cardiovasculaire geneesmiddelen andere dan anticoagulantia;
- analgetica en ontstekingsremmers;
- andere geneesmiddelen die in België in de praktijk problemen veroorzaken (op grond van de ervaring van zorgverleners en gegevens van geneesmiddelenbewaking).

Voor elk van die specifieke domeinen worden de gegevens uit de literatuur door een praktijkdeskundige becommentarieerd. Er worden ook gegevens verstrekt vanuit de Belgische en internationale geneesmiddelenbewaking met betrekking tot de meest gebruikte NSAID's (en paracetamol). De beperkingen bij de interpretatie van die gegevens worden belicht, evenals het belang van een meer dynamische melding.

Vervolgens bespreken wij de bijzondere follow-up in de huisartsgeneeskunde van de geneesmiddelen met vastgestelde nefrotoxiciteit, alsook de rol van de apotheker bij het gebruik van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die voorbehouden zijn voor het ziekenhuis, zullen niet in detail worden besproken (buiten de noodzakelijke follow-up door de huisarts). De geneesmiddelen die besproken worden, zijn deze die beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Niet alle geneesmiddelen die in alle mogelijke klinische situaties problemen kunnen veroorzaken, zullen besproken worden tijdens deze consensusvergadering. Wij hebben ons om praktische redenen moeten beperken tot de voornaamste geneesmiddelenklassen en tot de meest voorkomende klinische situaties. Wij geven wel een zo volledig mogelijk overzicht van richtlijnen en naslagwerken en hun bronnen.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van deskundigen, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de Belgische klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Pierre Chevalier

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 32^e de la série et concerne l'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale.

Cette conférence de consensus abordera plusieurs aspects d'un usage rationnel des médicaments dans une situation de diminution de la filtration glomérulaire (insuffisance rénale : le bon usage des médicaments en cas d'insuffisance rénale connue, selon le stade de celle-ci, les situations pièges avec diminution (aiguë) de la fonction rénale posant problème pour l'utilisation de certains médicaments, la néphrotoxicité de certains médicaments ou de certaines associations médicamenteuses.

Après un rappel de la pratique d'une évaluation de la fonction rénale et des effets potentiels de certains médicaments sur la fonction rénale, nous aborderons un ensemble de situations pièges dans lesquelles, en dehors d'une insuffisance rénale préalablement identifiée, l'utilisation de certains médicaments peut altérer la fonction rénale et la rendre déficitaire, notamment en cas de recours à des associations médicamenteuses.

Le bon usage des médicaments en cas d'insuffisance rénale connue, selon le stade de cette insuffisance, constitue le sujet essentiel de ce consensus et fut la cible de la recherche dans la littérature pour celui-ci. Nous analyserons surtout les médicaments suivants :

- Les antidiabétiques oraux
- Les anticoagulants
- Les médicaments à visée cardiovasculaire autres que les anticoagulants
- Les analgésiques et anti-inflammatoires
- Les autres médicaments posant problème dans la pratique en Belgique (suivant l'expérience de praticiens et des données de pharmacovigilance).

Pour chacun de ces domaines particuliers, les données issues de la littérature seront commentées par un expert praticien. Des données de la pharmacovigilance belge et internationale seront également fournies en ce qui concerne les AINS les plus couramment utilisés (et la paracétamol) ; les limites dans l'interprétation de ces données seront soulignées tout comme l'importance d'une notification plus dynamique.

Nous aborderons ensuite le suivi particulier en médecine générale des médicaments avec néphrotoxicité identifiée ainsi que le rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale.

Comme les précédents consensus organisés par l'INAMI et la CEM, celui-ci cible la première ligne de soins. Les traitements réservés à l'hôpital ne seront pas détaillés (hors suivi nécessaire par le médecin généraliste). Les médicaments pris en considération sont ceux qui sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Il n'était évidemment pas possible de discuter de tous les médicaments pouvant poser problème dans toutes les situations cliniques possibles ; nous nous sommes limités aux principales classes de médicaments et aux situations cliniques les plus fréquentes. Nous donnons cependant un aperçu des ressources plus complètes possibles sous la forme de guides de pratique ou de traités de référence.

Méthodologie de consensus

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens belges dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Pierre Chevalier

Président du Comité d'organisation de cette réunion de Consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Pierre Chevalier

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Michel Jadoul, Robert Rutsaert

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Dominique Boudry, Liesbeth Christiaens, Catherine De Monie, Jean-Michel Dogné, Griet Goesaert

Leden CEG: Guy Hans, Frie Niesten

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (André Crismer (ULg), Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Christian Tielemans (VUB), Martin Wissing (VUB))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Gert Colpin (specialist)
- Bart De Moor (specialist)
- Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter
- Gilles Henrard (huisarts)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Marie-Anne van Bogaert (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Véronique Lapaige
- Bruno Meunier

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Sandrine Peeters
- Lorenz Van der Linden

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Ayhan Findik
- Marc Glorieux

Vertegenwoordiger van het publiek

- René Vincke

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président: Pierre Chevalier

Secrétaire: Herman Beyers (INAMI)

Experts: Michel Jadoul, Robert Rutsaert

Représentants du groupe bibliographique: Dominique Boudry, Liesbeth Christiaens, Catherine De Monie, Jean-Michel Dogné, Griet Goesaert

Membres CEM: Guy Hans, Frie Niesten

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (André Crismer (ULg), Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Christian Tielemans (VUB), Martin Wissing (VUB))

Jury

Représentants des médecins

- Gert Colpin (spécialiste)
- Bart De Moor (spécialiste)
- Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-président
- Gilles Henrard (médecin généraliste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

- Véronique Lapaige
- Bruno Meunier

Représentants des pharmaciens

- Sandrine Peeters
- Lorenz Van der Linden

Représentants des paramédicaux

- Ayhan Findik
- Marc Glorieux

Représentant du public

- René Vincke

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controverse betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

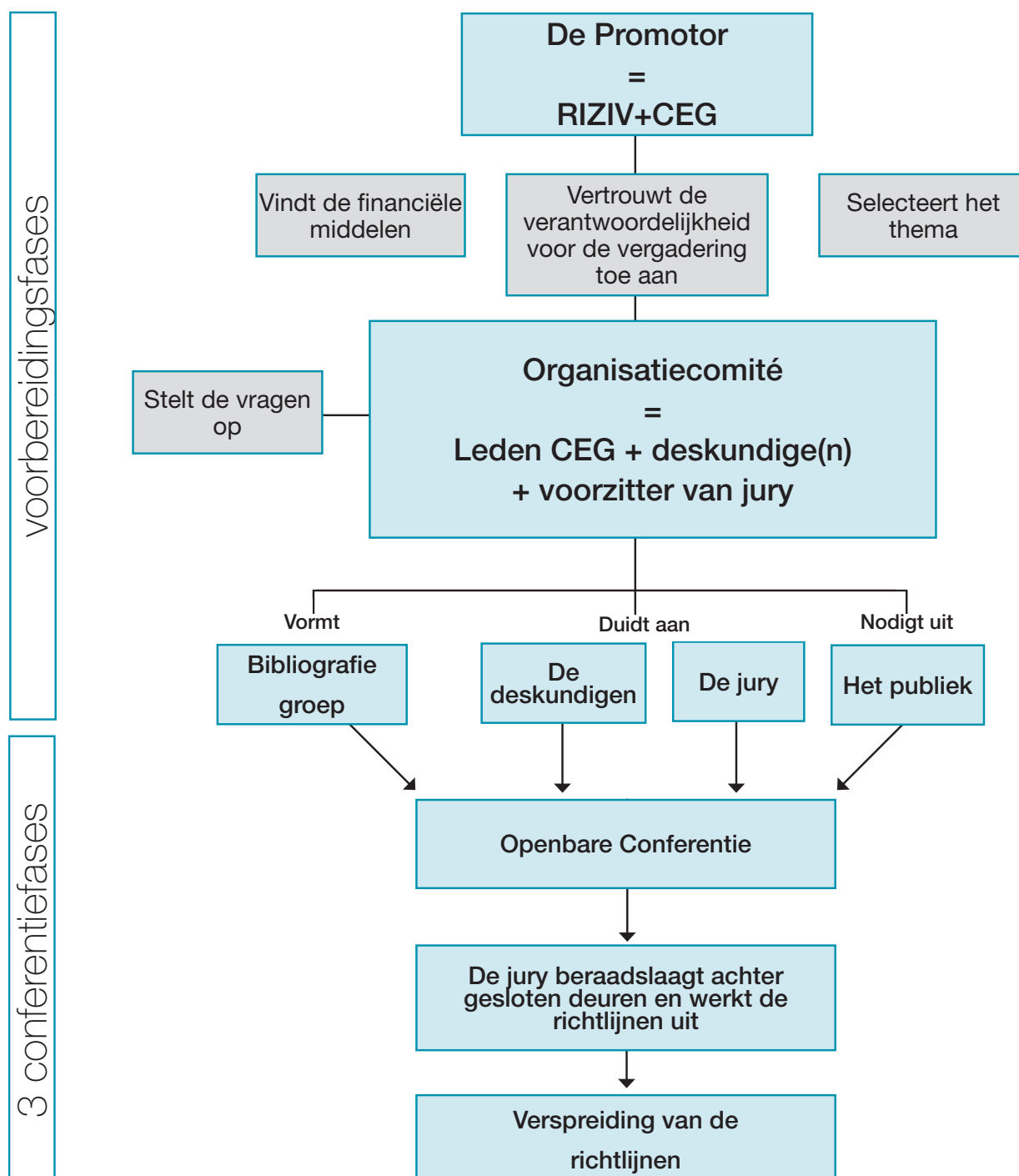
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controverse spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, “relaisbestemmingen” (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

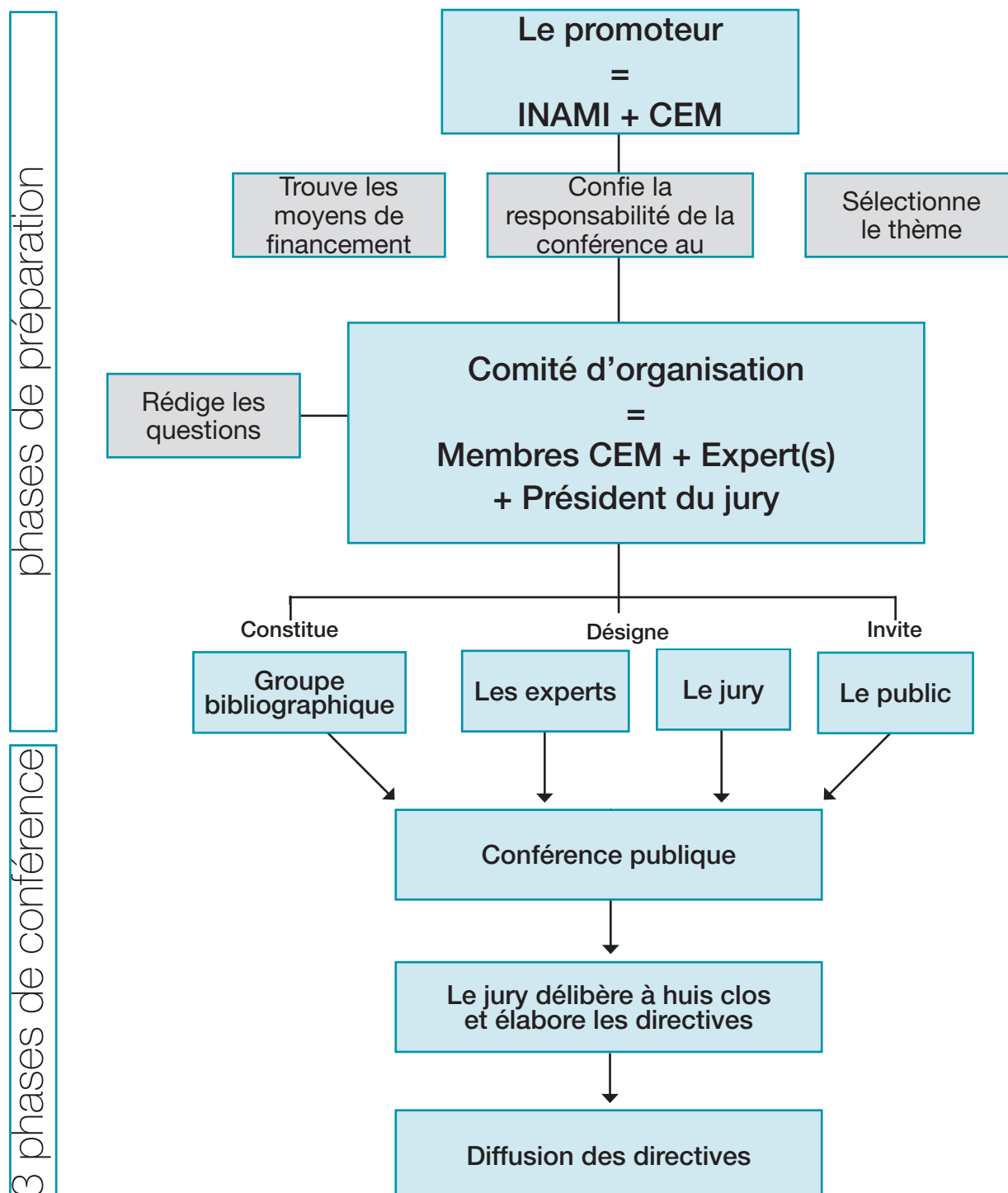
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation délèguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, 1989, 95 (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. JAMA, 1995, 274 : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. JAMA, 1993, 270 : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? JAMA, 1993, 270 : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1994, 271 : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1994, 271 : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. JAMA, 1994, 271 : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA, 1994, 272 : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. JAMA, 1994, 272 : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? JAMA, 1995, 273 : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? JAMA, 1995, 273 : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? JAMA, 1995, 274 : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? JAMA, 1995, 274 : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. JAMA, 1996, 275 : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? J. Polit. Policy Law, 1991, 16 : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? Diab. Métab., 1990, 16 : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Apr. Ellen Vanhaeren, vertegenwoordigt mevrouw Maggie De Block, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Pierre Chevalier, UCL – Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Dr. Liesbeth Christiaens, Bibliografiegroep *
09u45	Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

1. Evaluatie van de nierfunctie - Geneesmiddelen en nierfunctie

09u55	Standpunt van de deskundige Dr. Pierre Delanaye, ULg
10u20	Discussie

2. Mogelijke valkuilen

10u35	Standpunt van de deskundige Prof. Benoit Boland, UCL
11u00	Discussie
11u15	Pauze

3. Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

3.1. Orale antidiabetica

11u35	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Catherine Veys, Bibliografiegroep *
11u45	Commentaar van de deskundige Dr. Paul Arnouts, AZ Turnhout
12u05	Discussie

3.2. Anticoagulantia

12u15	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Liesbeth Christiaens, Bibliografiegroep *
12u25	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-Michel Hougardy, ULB
12u45	Discussie
12u55	Lunch

3.3. Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia)

13u50	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Liesbeth Christiaens, Bibliografiegroep *
14u05	Commentaar van de deskundige Prof. Peter Sinnaeve, KUL
14u25	Discussie

3.4. Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die problemen geven in de praktijk (andere dan vermeld in 3.1 tot 3.3)

14u35	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Gerben Vandermeiren, Bibliografiegroep *
14u45	Acute nierinsufficiëntie en NSAID (de meest gebruikte en de oxicams) of paracetamol: onderzoek in de Europese geneesmiddelenbewakings-databank Dr. Jamila Hamdani, FAGG - Afdeling Vigilantie
15u05	Commentaar van de deskundige Prof. Gert Verpooten, UA
15u25	Discussie
15u35	Pauze

3.5. Nefrotoxische geneesmiddelen: gerichte opvolging in de eerstelijns-gezondheidszorg

15u55	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Dr. Gerben Vandermeiren, Bibliografiegroep *
16u05	Commentaar van de deskundige Prof. Jean-Louis Bosmans, UA

4. Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie

16u25	Standpunt van de deskundige Prof. Stephane Steurbaut, VUB
16u45	Discussie over de punten 3.5. en 4.
17u00	Einde
18u30	Vergadering van de jury

(*) Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (André Crismer (ULg), Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Christian Tielemans (VUB), Martin Wissing (VUB))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Phn. Ellen Vanhaeren, représentant Mme Maggie De Block, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Pierre Chevalier, UCL – Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Dr Liesbeth Christiaens, Groupe bibliographique*
09h45	Chiffres de délivrance des médicaments en cas d'insuffisance rénale Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

1. Evaluation de la fonction rénale - Médicaments et fonction rénale

09h55	Point de vue de l'expert Dr Pierre Delanaye, ULg
10h20	Discussion

2. Les situations pièges

10h35	Point de vue de l'expert Prof. Benoit Boland, UCL
11h00	Discussion
11h15	Pause

3. Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

3.1. Les antidiabétiques oraux

11h35	Résumé de la recherche bibliographique Dr Catherine Veys, Groupe bibliographique*
11h45	Commentaires de l'expert Dr Paul Arnouts, AZ Turnhout
12h05	Discussion

3.2. Les anticoagulants

12h15	Résumé de la recherche bibliographique Dr Liesbeth Christiaens, Groupe bibliographique*
12h25	Commentaires de l'expert Prof. Jean-Michel Hougardy, ULB
12h45	Discussion
12h55	Lunch

3.3. Les médicaments cardiovasculaires (hors anticoagulants)

13h50	Résumé de la recherche bibliographique Dr Liesbeth Christiaens, Groupe bibliographique*
14h05	Commentaires de l'expert Prof. Peter Sinnaeve, KUL
14h25	Discussion

3.4. Les analgésiques/anti-inflammatoires et les médicaments particuliers posant problème dans la pratique (hors points 3.1 à 3.3)

14h35	Résumé de la recherche bibliographique Dr Gerben Vandermeiren, Groupe bibliographique*
14h45	Insuffisance rénale aiguë et AINS (les plus couramment utilisés et les oxicams) ou paracétamol : recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance Dr Jamila Hamdani, AFMPS - Division Vigilance
15h05	Commentaires de l'expert Prof. Gert Verpooten, UA
15h25	Discussion
15h35	Pause

3.5. Médicaments néphrotoxiques : suivi particulier en première ligne de soins

15h55	Résumé de la recherche bibliographique Dr Gerben Vandermeiren, Groupe bibliographique*
16h05	Commentaires de l'expert Prof. Jean-Louis Bosmans, UA

4. Rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale

16h25	Point de vue de l'expert Prof. Stephane Steurbaut, VUB
16h45	Discussion sur les points 3.5. et 4.
17h00	Einde-Fin
18h30	Réunion du jury

(*) Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (André Crismer (ULg), Jean-Michel Dogné (Université de Namur), Christian Tielemans (VUB), Martin Wissing (VUB))

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie



Chiffres de délivrance des médicaments en cas d'insuffisance rénale

Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV -
Service des soins de santé INAMI

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

Marc Van de Casteele, MD PhD

VRAAGSTELLING

In de volgende drie benaderingen worden aantallen patiënten met nierinsufficiëntie opgezocht die potentieel risicovolle farmaca innemen. Elke benadering is anders. Hierbij dienden we keuzes te maken 1° hoe is een patiënt met nierinsufficiëntie te herkennen in de cijfers en 2° welk geneesmiddel potentieel risicovol is. Wat dit laatste betreft, werd omwille van het kort tijdsbestek het gebruik van contrastmiddelen en antibiotica terzijde gelaten. De gegeven data betreffen farmaca voor de omnipracticus waarover de Jury vragen stelt¹.

Concreet gaat het om de associatie niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID) + angiotensine-converterend enzyminhibitoren (ACEI) + diuretica; fibraat; de associatie statine + fibraat; metformine alleen; minstens één oraal antidiabeticum (OAD); digitalisglycoside; sotalol; methotrexaat; allopurinol; lithiumzout.

TECHNISCHE OPMERKINGEN

Voor het gebruik van associaties van farmaca werd als tijdsvenster 1 trimester genomen waarin 1 enkele patiënt deze farmaca afhaalde in de open officina. Voor de jaarcijfers werd vervolgens het gemiddeld aantal patiënten in rekening gebracht per trimester met gebruik van de associatie.

Alle gegeven aantallen patiënten slaan op unieke (anonieme) patiënten. Met andere woorden, er zijn geen dubbeltellingen van patiënten.

Het is evident dat een patiënt met nierinsufficiëntie een lagere dosis dan gewoonlijk inneemt. De voorgeschreven dagdosis is evenwel niet gekend in de Belgische Farmanetdatabank en is slechts indirect via hoeveelheid doses en via het tijdsvenster te berekenen. Vandaar wordt ze om reden van beknoptheid hier niet uitgevoerd.

1^{ste} BENADERING

→ Bron databank: Permanente Steekproef (circa 250.000 Belgen), waarbij op anonieme wijze het gebruik van farma en medische prestaties binnen de ziekteverzekering geïnventariseerd zijn.

→ Jaar: 2012

→ Selectiecriteria nierinsufficiëntie: de 4 codes voor medische honoraria voor huisarts en specialist binnen het Zorgtraject Chronische nierinsufficiëntie, namelijk n° 107096, 107111, 107133, 107155. De groep patiënten met een berekende glomerulaire filtratieratio tussen 60 en 45 ml/min/1,73m² zijn hier dus niet bij, een niet onbelangrijke groep².

Pro deze methode: de patiënten gevolgd in het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie zijn geïdentificeerd.

Contra deze methode: er wordt gestart van ~ 1/40^{ste} van de Belgische populatie.

Het aantal aldus bekomen volwassen patiënten: N = 885.

N	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	2	7	2
fibraat	10	24	10
fibraat + statine	4	7	1
metformine zonder ander OAD	16	35	7
minstens één OAD	57	149	42
digitalis	0	10	7
sotalol	2	15	5
methotrexaat	0	0	0
allopurinol	17	103	51
lithiumzout	0	0	0
per leeftijd	138	490	257
allen	885		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	1,6	1,3	0,9
fibraat	6,9	4,8	3,7
fibraat + statine	2,9	1,5	0,2
metformine zonder ander OAD	11,8	7,1	2,8
minstens één OAD	41,5	30,4	16,4
digitalis	0,0	1,9	2,5
sotalol	1,4	3,0	1,9
methotrexaat	0,0	0,0	0,0
allopurinol	12,1	20,9	19,8
lithiumzout	0,0	0,0	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

2^{de} BENADERING

→ Bron databank: Farmanet publieke apotheken (circa 11 miljoen Belgen), databank die op anonieme wijze het vergoedbaar gebruik van farmaca registreert. Dezelfde databank levert hier ook cijfers over de aanschaf van een bloeddrukmeter in het kader van het zorgtraject nierinsufficiëntie.

→ Jaar: 2013

→ Selectie criterium nierinsufficiëntie: de 2 codes voor de aanschaf van bloeddrukmeters, binnen of buiten de open officina, binnen het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, namelijk 754294 en 757492.

Pro deze methode: het startpunt is de globale Belgische populatie.

Contra deze methode: niet alle patiënten binnen het Zorgtraject zijn meegenomen.

Het aantal aldus bekomen volwassen patiënten: N = 7.295.

N	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	11	28	13
fibraat	58	118	42
fibraat + statine	32	31	7
metformine zonder ander OAD	86	227	52
minstens één OAD	214	723	255
digitalis	8	58	46
sotalol	12	56	31
methotrexaat	4	5	1
allopurinol	285	727	336
lithiumzout	1	3	0
per leeftijd	1.773	3.583	1.939
allen	7.295		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,6	0,8	0,7
fibraat	3,2	3,3	2,2
fibraat + statine	1,8	0,9	0,4
metformine zonder ander OAD	4,8	6,3	2,7
minstens één OAD	12,1	20,2	13,1
digitalis	0,4	1,6	2,3
sotalol	0,7	1,6	1,6
methotrexaat	0,2	0,1	0,1
allopurinol	16,1	20,3	17,3
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

3^{de} BENADERING

→ Bron databank: Farmanet publieke apotheken.

→ Jaar: 2013

→ Selectiecriteria nierinsufficiëntie: de patiënt diende minstens één van de volgende vergoedbare farmaceutische specialiteiten te nemen uit deze tabel:

ATC ³ code en groep	actief principe	merknaam
Vitamine D analogen A11C03	alfacalcidol	1-ALPHA LEO
A11C04	calcitriol	ROCALTROL
A11C06	calcifediol	DEDROGYL
Fosfaatchelatoren V03AE02	sevelamer	RENAGEL; RENVELA
V03AE03	lanthaan	FOSRENOL
A12AA12	calciumacetaat	PHOSLO
V03AE04	calciumacetaat + magnesiumcarbonaat	RENEPHO
Calcimimeticum H05BX01	cinacalcet	MIMPARA doch indien vergoedbaar onder cat. B
Kaliumchelatoren V03AE01	polystyreensulfonaat	KAYEXALATE Ca, KAYEXALATE Na, POLYSTYRIT

Pro deze methode: deze methode neemt patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie en met dialyses in rekening, en dit zowel volwassenen als minderjarigen.

Contra deze methode: Het gebruik van magistrale preparaten met calciumcarbonaat kan hier niet meegenomen worden.

Het aantal aldus bekomen volwassen en minderjarige patiënten: N = 35.714.

N	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	63	103	58
fibraat	170	244	115
fibraat + statine	64	79	15
metformine zonder ander OAD	473	620	223
minstens één OAD	955	1.813	919
digitalis	43	175	162
sotalol	66	181	123
methotrexaat	10	8	6
allopurinol	851	1.621	970
lithiumzout	11	13	2
per leeftijd	12.196	12.976	10.542
allen	35.714		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,5	0,8	0,6
fibraat	1,4	1,9	1,1
fibraat + statine	0,5	0,6	0,1
metformine zonder ander OAD	3,9	4,8	2,1
minstens één OAD	7,8	14,0	8,7
digitalis	0,4	1,4	1,5
sotalol	0,5	1,4	1,2
methotrexaat	0,1	0,1	0,1
allopurinol	7,0	12,5	9,2
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

Cijfers te gebruiken als vergelijkingspunt bij de 3 benaderingen

- a) Aantal Belgische patiënten in Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie⁴.
2009: 4.328; 2010: 12.872; 2011: 17.330; 2012: 20.233; 2013: 21.459 volwassen patiënten.
- b) Aantal Belgische patiënten in dialyse⁵ in 2010.
De prevalentie bedroeg 13.034 patiënten. In 2010 startten 2.111 patiënten dialyse.
- c) Totale Belgische bevolking voor het jaar 2013, met opsplitsing volgens gebruik van farmaca zoals in de 3 benaderingen:

N	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	15.006	13.939	5.881
fibraat	42.704	33.886	13.269
fibraat + statine	11.777	5.872	897
metformine zonder ander OAD	121.305	97.374	28.696
minstens één OAD	184.214	171.650	61.128
digitalis	3.299	11.256	15.457
sotalol	14.436	25.833	15.563
methotrexaat	2.230	1.504	485
allopurinol	61.470	63.996	26.458
lithiumzout	5.034	1.421	208
per leeftijd	9.051.132	1.370.723	589.050
allen	11.010.905		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,2	1,0	1,0
fibraat	0,5	2,5	2,3
fibraat + statine	0,1	0,4	0,2
metformine zonder ander OAD	1,3	7,1	4,9
minstens één OAD	2,0	12,5	10,4
digitalis	0,0	0,8	2,6
sotalol	0,2	1,9	2,6
methotrexaat	0,0	0,1	0,1
allopurinol	0,7	4,7	4,5
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

- d) Literatuurdata over de prevalentie van chronische nierinsufficiëntie.
In de Westerse wereld⁶ is 2,5 à 11,2 % van de volwassen populatie getroffen door chronische nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratieratio minder dan 60 ml/min/1,73m²; door toevoeging van het criterium microalbuminurie of macroalbuminurie stijgt dit naar 10,5 à 13,1 %. Bij ouderen stijgt de prevalentie in de recente decaden zoals geobserveerd in de Verenigde Staten: “Between the 1988-1994 Survey study and the 2003-2006 Survey study, the prevalence of chronic kidney disease in people ages 60 and older jumped from 18,8 % to 24,5 %” National Health and Nutrition Examination Surveys⁷. De jaarlijkse toename van het aantal patiënten met terminaal nierfalen kan in het Westen geschat worden op +5 à 8 % per jaar⁸.

Bespreking en Besluit:

1. Naar aangeven van literatuurcijfers, vermoeden we dat ook in België het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie op termijn stijgt. Dit heeft met de ouder wordende Belgische bevolking te maken. Hoogbejaarden evolueren niet noodzakelijk naar terminaal nierfalen; er bestaan immers hoogrisico- en laagrisico-risicogroepen⁹. Hoe dan ook, oudere patiënten kunnen risico's lopen met de inname van farmaca en zeker met polyfarmacie¹⁰.
2. Het gebruik van fibraten varieert tussen de 1 à 2 % bij patiënten in predialyse en dialyse samen (= geschat door benadering 3) doch ligt opvallend hoger in het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, 2 à 5 %, alsook in de algemene populatie, 2 à 3 % bij 66-plussers.
3. Het gebruik van allopurinol ligt typisch hoger in het Zorgtraject, 12 tot 20 % der patiënten naargelang de leeftijdstranche, maar naar verwachting gebruikt aan gereduceerde dagdosis. Dit gebruik in het Zorgtraject is hoger dan bij patiënten in predialyse en dialyse samen (geschat door benadering 3) 7 à 12 %, of dan bij de algemene populatie, circa 5 %.
4. Metformine in monotherapie kent een opvallend gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie in de leeftijdstranche van 66-80 jaar (4 à 7 %) in de 3 benaderingen, en is zoals verwacht minder vergeleken met dezelfde leeftijdsgroep in de globale populatie (7 %).
5. Het gebruik van methotrexaat, digitalis en sotalol is dan eerder beperkt te noemen bij nierinsufficiëntie, vergeleken met de algemene populatie. Dit geldt ook voor de associatie NSAID + ACEI + diureticum (< 1 %, ook bij hoogbejaarden).

Referenties

-
- ¹ Farmaka. The rational use of drugs in chronic kidney disease: systematic literature review, full report 2014.
 - ² Jha V et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet 2013;382:260-272.
 - ³ ATC = Anatomic Therapeutic Chemical classification of pharmaceuticals of the World Health Association
 - ⁴ Auditrapport 2013, Actuarieat RIZIV-INAMI.
 - ⁵ European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association. Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands 2012.
 - ⁶ James MT et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. The Lancet 2010;375:1296-1309.
 - ⁷ National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. Kidney disease statistics for the United States. US Department of Health and Human Services publication n° 12-3895, 2012.
 - ⁸ Lameire N et al. Chronic kidney disease: a European perspective. Kidney International 2005;68 S99-S30-S38.
 - ⁹ Van Pottelbergh G et al. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. Tijdschrift voor Geneeskunde 2012;68:607-611.
 - ¹⁰ RIZIV Info Spot maart 2014: Polyfarmacie bij ouderen.

Chiffres de délivrance des médicaments en cas d'insuffisance rénale

Marc Van de Casteele, MD PhD

QUESTION DE BASE

Dans les trois approches développées ci-dessous, nous donnons le nombre de patients présentant une insuffisance rénale et consommant des médicaments comportant un risque chez ce type de patient. Chacune des 3 approches est particulière. Il fallait faire un choix : 1° comment repérer dans les chiffres un patient avec une insuffisance rénale et 2° quels sont les médicaments comportant un risque. En ce qui concerne ce dernier point, l'usage des produits de contraste et des antibiotiques n'a pas été analysé par manque de temps. Ainsi les données ci-dessous correspondent aux questions posées par le Jury concernant la pratique du médecin de famille¹.

Concrètement il s'agit de l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) plus un diurétique; des fibrates; de l'association statine plus fibrate; de la metformine en monothérapie; d'au moins un antidiabétique oral (ADO); d'un glycoside digitalique; de sotalol; du méthotrexate; de l'allopurinol; du lithium.

REMARQUES TECHNIQUES

Pour mesurer le nombre de patients prenant une association de médicaments, la fenêtre de durée était d'un trimestre au cours duquel un patient a obtenu un remboursement d'au moins une fois l'association dans une officine publique. Pour calculer le nombre annuel de patients qui prennent l'association, le nombre moyen de patients qui prennent l'association par trimestre a été calculé.

Chaque mention d'un nombre de patients reflète des patients uniques (anonymisés). En d'autres termes, il n'y a pas eu de double comptage de patients.

Il est clair qu'un patient en insuffisance rénale peut prendre une dose réduite. La dose journalière prescrite en Belgique, par contre, n'est pas connue dans la banque de données Pharmanet et n'est qu'indirectement déductible sur base de la quantité de doses et le délai d'utilisation. Par conséquent, pour des raisons de délai ce type d'analyse n'a pas été effectué.

1^{er} APPROCHE

→ Source : banque de données de l'Echantillon Permanent (environ 250.000 belges), qui contient d'une façon anonyme l'usage de médicaments et les prestations médicales dans le cadre de l'assurance-maladie.

→ Année: 2012

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: les 4 codes d'honoraires médicaux propres au Trajet de soins Insuffisance rénale chronique par le médecin généraliste et le spécialiste, notamment les n° 107096, 107111, 107133, 107155. Le groupe de patients présentant un débit de filtration glomérulaire calculé entre 60 et 45 ml/min/1,73m² n'est donc pas repris, un groupe non négligeable².

Pro cette méthode : des patients suivis dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique sont identifiés.

Contre cette méthode : le point de départ concerne ~ 1/40^{ème} de la population belge.

Le nombre de patients adultes obtenu est de N = 885.

N	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	2	7	2
fibrate	10	24	10
fibrate + statine	4	7	1
metformine sans autre ADO	16	35	7
au moins un ADO	57	149	42
glycoside digitalique	0	10	7
sotalol	2	15	5
methotrexate	0	0	0
allopurinol	17	103	51
lithium	0	0	0
par tranche d'âge	138	490	257
tous	885		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	1,6	1,3	0,9
fibrate	6,9	4,8	3,7
fibrate + statine	2,9	1,5	0,2
metformine sans autre ADO	11,8	7,1	2,8
au moins un ADO	41,5	30,4	16,4
glycoside digitalique	0,0	1,9	2,5
sotalol	1,4	3,0	1,9
méthotrexate	0,0	0,0	0,0
allopurinol	12,1	20,9	19,8
lithium	0,0	0,0	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

2^{ème} APPROCHE

→ Source : banque de données de Pharmanet officines publiques (approximativement 11 millions de belges), banque de données qui contient d'une façon anonymisée les données de délivrance remboursée des médicaments. Cette même banque de données nous fournit également des chiffres d'achat d'un tensiomètre dans le cadre du Trajet de soins insuffisance rénale.

→ Année: 2013

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: les 2 codes pour l'achat d'un tensiomètre, dans ou en dehors de l'officine publique, dans le cadre du Trajet de soins insuffisance rénale chronique, c'est-à-dire n° 754294 et 757492.

Pro cette méthode : le point de départ est la population belge globale.

Contre cette méthode : pas tous les patients dans le Trajet de soins ne sont repris ci-dessous.

Le nombre de patients adultes obtenu est de N = 7.295.

N	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	11	28	13
fibrate	58	118	42
fibrate + statine	32	31	7
metformine sans autre ADO	86	227	52
au moins un ADO	214	723	255
glycoside digitalique	8	58	46
sotalol	12	56	31
méthotrexate	4	5	1
allopurinol	285	727	336
lithium	1	3	0
par tranche d'âge	1.773	3.583	1.939
tous	7.295		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	0,6	0,8	0,7
fibrate	3,2	3,3	2,2
fibrate + statine	1,8	0,9	0,4
metformine sans autre ADO	4,8	6,3	2,7
au moins un ADO	12,1	20,2	13,1
glycoside digitalique	0,4	1,6	2,3
sotalol	0,7	1,6	1,6
methotrexate	0,2	0,1	0,1
allopurinol	16,1	20,3	17,3
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

3^{ème} APPROCHE

→ Source : banque de données Pharmanet officines publiques.

→ Année: 2013

→ Critère de sélection pour l'insuffisance rénale: le patient a obtenu au moins une des spécialités pharmaceutiques remboursables suivantes:

Code ATC ³ et groupe	principe actif	nom commercial
Dérivés de la vitamine D A11C03	alfacalcidol	1-ALPHA LEO
A11C04	calcitriol	ROCALTROL
A11C06	calcifédiol	DEDROGYL
Chélateurs de phosphate V03AE02	sévélamer	RENAGEL; RENVELA
V03AE03	lanthane	FOSRENOL
A12AA12	calcium acétate	PHOSLO
V03AE04	calcium acétate + magnésium carbonate	RENEPHO
Calcimimétique H05BX01	cinacalcet	MIMPARA uniquement si remboursé en catégorie B
Chélateur de potassium V03AE01	polystyrène sulfonate	KAYEXALATE Ca, KAYEXALATE Na, POLYSTYRIT

Pro cette méthode : la prise en compte des patients en insuffisance rénale avancée et des patients dialysés, aussi bien des adultes que des mineurs d'âge.

Contre cette méthode : l'utilisation des préparations magistrales à base de calcium carbonate ne peut pas être incorporée ici.

Le nombre de patients adultes et mineurs ainsi obtenu est de N = 35.714.

N	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	63	103	58
fibrate	170	244	115
fibrate + statine	64	79	15
metformine sans autre ADO	473	620	223
au moins un ADO	955	1.813	919
glycoside digitalique	43	175	162
sotalol	66	181	123
methotrexate	10	8	6
allopurinol	851	1.621	970
lithium	11	13	2
par tranche d'âge	12.196	12.976	10.542
tous	35.714		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	0,5	0,8	0,6
fibrate	1,4	1,9	1,1
fibrate + statine	0,5	0,6	0,1
metformine sans autre ADO	3,9	4,8	2,1
au moins un ADO	7,8	14,0	8,7
glycoside digitalique	0,4	1,4	1,5
sotalol	0,5	1,4	1,2
methotrexate	0,1	0,1	0,1
allopurinol	7,0	12,5	9,2
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

Chiffres à utiliser comme point de repère pour les 3 approches précédentes

- a) Le nombre de patients belges dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique⁴.
2009: 4.328; 2010: 12.872; 2011:17.330; 2012: 20.233; 2013: 21.459 patients adultes.
- b) Le nombre de patients belges en dialyse⁵ en 2010.
La prévalence était de 13.034 patients. En 2010, 2.111 nouveaux patients ont commencé une dialyse.
- c) Population belge globale en 2013, avec la même répartition par médicament que celle appliquée dans les 3 approches précédentes:

N	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	15.006	13.939	5.881
fibrate	42.704	33.886	13.269
fibrate + statine	11.777	5.872	897
metformine sans autre ADO	121.305	97.374	28.696
au moins un ADO	184.214	171.650	61.128
glycoside digitalique	3.299	11.256	15.457
sotalol	14.436	25.833	15.563
methotrexate	2.230	1.504	485
allopurinol	61.470	63.996	26.458
lithium	5.034	1.421	208
par tranche d'âge	9.051.132	1.370.723	589.050
tous	11.010.905		

%	≤ 65 ans	66 – 80 ans	≥ 80 ans
AINS + IEC + diurétique	0,2	1,0	1,0
fibrate	0,5	2,5	2,3
fibrate + statine	0,1	0,4	0,2
metformine sans autre ADO	1,3	7,1	4,9
au moins un ADO	2,0	12,5	10,4
glycoside digitalique	0,0	0,8	2,6
sotalol	0,2	1,9	2,6
methotrexate	0,0	0,1	0,1
allopurinol	0,7	4,7	4,5
lithium	0,1	0,1	0,0
par tranche d'âge	100 %	100 %	100 %
tous	-		

- d) Données de la littérature sur la prévalence de l'insuffisance rénale chronique.

Dans le monde occidental⁶, 2,5 à 11,2 % de la population adulte serait en insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire estimée à moins de 60 ml/min/1,73m²; en ajoutant le critère de la microalbuminurie ou macroalbuminurie, ce chiffre augmente jusqu'à 10,5 à 13,1 %. Chez des personnes âgées américaines, une croissance de la prévalence a été observée durant les dernières décennies : *"Between the 1988-1994 Survey study and the 2003-2006 Survey study, the prevalence of chronic kidney disease in people ages 60 and older jumped from 18,8 % to 24,5 %"* National Health and Nutrition Examination Surveys⁷. En ce qui concerne le taux de croissance annuelle de patients en insuffisance rénale terminale, il peut être estimé à + 5 à 8 % par an⁸.

Discussion et conclusion:

1. En se basant sur des chiffres de la littérature, il est probable qu'en Belgique le nombre de patients en insuffisance rénale chronique augmente également, car il faut prendre en considération le vieillissement de la population belge. Il n'a jamais été prouvé que tout patient âgé évolue vers une insuffisance rénale terminale, comme il existe des groupes à haut risque et à faible risque⁹. Quoi qu'il en soit, des patients âgés peuvent avoir un risque important en prenant certains médicaments, et d'avantage en cas de polypharmacie¹⁰.
2. Le taux d'utilisation de fibrates se situe entre 1 et 2 % pour l'ensemble des patients en pré-dialyse et en dialyse (= comme estimé dans l'approche n° 3) mais est remarquablement plus important chez les patients inscrits dans le Trajet de soins insuffisance rénale chronique, entre 2 et 5 %, et pour la totalité des personnes âgées de 66 ans ou plus dans la population globale, 2 à 3 %.
3. Le taux d'utilisation d'allopurinol s'avère typiquement plus élevée dans le Trajet de soins, allant de 12 à 20 % selon la tranche d'âge, mais très probablement administrée à posologie réduite. Ce taux dans le Trajet de soins est plus élevé par rapport à l'ensemble des patients en pré-dialyse et en dialyse (= comme estimé dans l'approche n° 3), 7 à 12 %, ou par rapport à la population globale, approximativement 5 %.
4. Il est à noter que, dans les 3 approches, la metformine en monothérapie est utilisée chez des patients en insuffisance rénale dans la tranche d'âge de 66-80 ans (chez 4 à 7 %), ce qui est inférieur, comme l'on peut s'y attendre, à l'utilisation dans la même tranche d'âge dans la population globale (7 %).
5. L'utilisation de méthotrexate, d'un glycoside digitalique et du sotalol est peu répandue dans la population en insuffisance rénale, par rapport à la population globale. Il en est de même pour l'association d'un AINS + ICE + diurétique (< 1 %, même chez les très âgés).

Références

-
- ¹ Farmaka. The rational use of drugs in chronic kidney disease: systematic literature review, full report 2014.
 - ² Jha V et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. The Lancet 2013;382:260-272.
 - ³ ATC = Anatomic Therapeutic Chemical classification of pharmaceuticals of the World Health Association
 - ⁴ Rapport Audit 2013, Actuariat RIZIV-INAMI.
 - ⁵ European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association. Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands 2012.
 - ⁶ James MT et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. The Lancet 2010;375:1296-1309.
 - ⁷ National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. Kidney disease statistics for the United States. US Department of Health and Human Services publication n° 12-3895, 2012.
 - ⁸ Lameire N et al. Chronic kidney disease: a European perspective. Kidney International 2005;68 S99:S30-S38.
 - ⁹ Van Pottelbergh G et al. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. Tijdschrift voor Geneeskunde 2012;68:607-611.
 - ¹⁰ INAMI Info spot mars 2014: Polymédication chez des personnes âgées.

Evaluation de la fonction rénale - Médicaments et fonction rénale



Evaluatie van de nierfunctie - Geneesmiddelen en nierfunctie

Point de vue de l'expert / Standpunt van de deskundige
Dr Pierre Delanaye, ULg

L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale

Evaluations de la fonction rénale

Docteur Pierre Delanaye

Chef de Clinique

Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation

CHU Sart Tilman

Liège

1. Mesure et estimation de la fonction rénale

1.1 Définitions de la maladie rénale chronique

1.1.1 Les recommandations actuelles : retour sur une polémique

Les recommandations internationales (KDIGO)⁽¹⁾, américaines (KDOQI)⁽²⁾ et anglaises (NICE)⁽³⁾ sont d'accord pour une définition simple de la maladie rénale chronique (MRC), à savoir un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Il est important d'insister sur deux points. Tout d'abord, les recommandations demandent que le diagnostic ne soit retenu que si les critères sont bien confirmés sur le sujet après un intervalle de 3 mois. Il faut remarquer que la plupart des études épidémiologiques n'ont pas pris en compte ce fait et, dès lors, ces études surestiment la prévalence de la MRC en population générale⁽⁴⁾. Le second point sur lequel il faut insister concerne les outils diagnostiques qui sont utilisés. La mesure ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est sans aucun doute le meilleur moyen, même si ce n'est pas le seul, pour appréhender la fonction rénale globale. Cela est d'autant plus vrai quand on aborde la problématique qui nous occupe, à savoir celle de l'adaptation posologique et de l'usage rationnel des médicaments en MRC. Selon les recommandations, un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² est un critère suffisant pour retenir le diagnostic de MRC, alors que pour des DFG plus hauts, ce diagnostic ne sera retenu que s'il y a une « atteinte » rénale autre, atteinte rénale qui prendra le plus souvent la forme d'une protéinurie ou d'une anomalie morphologique. Cette recommandation d'un « cut-off » fixe pour la définition de la MRC est cependant largement débattue dans la littérature^(5,6). Le choix du seuil à 60 mL/min/1,73 m² était justifié, au départ, comme étant la valeur correspondant à la moitié du DFG normal chez un sujet jeune en bonne santé⁽²⁾. Ce seuil a été ensuite justifié par de nombreuses publications, de type épidémiologique, montrant que ce seuil était de fait associé à une augmentation indépendante du risque de mortalité ou d'insuffisance rénale terminale⁽⁷⁾. Ces données ont été largement critiquées^(5,6,8,9). D'autres auteurs, même s'ils ne sont pas à ce stade majoritaires, pensent en effet que cette définition de la MRC selon le DFG devrait être redéfinie en fonction de l'âge^(5,8,6,9). Il apparaît en effet assez clairement dans la littérature que le DFG diminue normalement avec l'âge. Il fait peu de doute, même si les données prospectives sont rares, qu'un pourcentage élevé de la population de plus de 70 ans présente un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², tout en étant en bonne santé (Figure 1)^(10,11). La prévalence de la MRC chez le sujet de plus de 70 ans (près de 50% selon certaines études) serait donc largement surestimée. Cette polémique actuelle doit cependant être intégrée dans la problématique de l'adaptation des doses des médicaments. En effet, dans cette situation, plus que dans tout autre, le DFG représente la capacité du rein à excréter le médicament. Dans ce contexte, il est donc primordial de considérer toute diminution de DFG, qu'elle soit physiologique ou pathologique.

Pour ce qui est de la classification de la MRC selon le DFG en 5 stades, nous sommes globalement d'accord, à quelques détails près, avec cette classification qui, au minimum, présente l'avantage de standardiser la définition de la MRC.

1.1.2 Le rôle de la cystatine C dans la définition du DFG

Une nouveauté importante dans les recommandations KDIGO et NICE est la place donnée à la cystatine C dans le diagnostic de la MRC ⁽¹⁾. Il est recommandé de mesurer la cystatine C chez les patients avec un DFG estimé par la créatinine entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² et qui n'ont, par ailleurs, pas d'autres signes d'atteinte rénale. Si le DFG basé sur la cystatine C ou sur une équation combinant la créatinine et la cystatine C est inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la MRC est confirmée alors que le diagnostic de MRC n'est pas retenu dans le cas contraire. Cette recommandation appelle plusieurs commentaires. Premièrement, il s'agit d'une opinion, d'une suggestion, plus que d'une recommandation à proprement parler. Nous ne pensons pas, à titre personnel, que cette recommandation soit implémentée en pratique clinique en 2014. Elle repose sur un nombre restreint de publications ^(12,13). Ces travaux ne sont pas exempts de critiques, notamment au niveau méthodologique. Deuxièmement, il est fondamental de souligner le fait que cette définition de la MRC n'est pas basée sur la meilleure performance des équations basées sur la cystatine C pour estimer le DFG mais bien sur leur plus grande capacité à prédire des événements comme la mortalité globale ou cardiovasculaire ⁽¹³⁾. Le même groupe de scientifiques n'a d'ailleurs pas pu démontrer la moindre valeur ajoutée de la formule uniquement basée sur la cystatine C, par rapport à la formule basée sur la créatinine, pour estimer le DFG ⁽¹²⁾. Dès lors, si l'on peut accepter cette plus-value de la cystatine C pour prédire un risque, cette capacité de prédiction ne semble pas liée, en tout cas uniquement, à son intrinsèque supériorité pour estimer le DFG mais sans doute à certaines autres propriétés, comme celles de refléter la « microinflammation » ⁽¹³⁾. Encore une fois, dans le sujet qui nous intéresse, le plus important est le niveau de DFG qui reflète la capacité du rein à excréter un médicament. Une formule d'estimation sera donc importante de par sa capacité à estimer le DFG alors que sa capacité de prédiction du risque est, à ce niveau, moins intéressante. Dans ce contexte, nous ne recommandons pas, à titre personnel, de mesurer la cystatine C chez tous les sujets avec un DFG estimé par la créatinine entre 45 et 60 mL/min/1,73 m². Ceci nous semble à tout le moins prématuré. Enfin, nous rappelons que la mesure de la cystatine C n'est actuellement pas remboursée en Belgique.

1.2 Quand et comment estimer ou mesurer le DFG en pratique ?

1.2.1 Mesurer le DFG : Partim I

Mesurer le DFG avec une méthode dite « de référence » reste le meilleur moyen d'appréhender au mieux la fonction globale du rein, et notamment sa capacité de filtration et d'excrétion. Mesurer le DFG chez un patient donné est souvent présenté comme un processus lourd et coûteux. Il est tout à fait correct d'affirmer que réaliser une mesure de DFG via une mesure de la clairance urinaire de l'inuline reste quelque chose de compliquer ⁽¹⁴⁾. Il existe cependant des méthodes alternatives, plus simples pratiquement et moins coûteuses, comme la mesure de la clairance plasmatique d'iohexol ⁽¹⁵⁾. Une telle mesure ne peut pas s'envisager chez tous les patients et dans tous les hôpitaux. Elle doit probablement être réservée à des cas bien précis et aux centres hospitaliers les plus importants. Notons qu'il reste des indications relativement claires de mesure du DFG, comme le bilan néphrologique d'un sujet voulant faire un don de rein. Plusieurs auteurs, y compris les plus grands défenseurs des équations d'estimation, recommandent la mesure du DFG dans ces situations particulières où un DFG précis doit être connu ^(16,15,17). C'est le cas, autre exemple, dans le contexte d'une chimiothérapie néphrotoxique, qui plus est si la fenêtre thérapeutique est étroite. Ainsi, avant une chimiothérapie à base de dérivés du platine, certains auteurs recommandent une mesure du DFG afin d'adapter au mieux la dose à administrer (formule de Calvert) ^(18,19).

1.2.2 L'indexation par la surface corporelle

Le DFG est classiquement rendu pour une valeur indexée par la surface corporelle (BSA pour « body surface area »). Cette indexation est sensée permettre la comparaison du DFG entre personnes de gabarits différents. Les bases physiologiques de cette indexation restent cependant faibles et discutables⁽²⁰⁾. Plus important, et cela n'est pas retrouvé dans les documents de la recherche de littérature, les KDIGO recommandent, même si le niveau de preuve est assez bas, d'utiliser les valeurs de DFG non-indexées quand on considère la problématique de l'adaptation posologique⁽²¹⁾. Ceci est repris par la FDA (« Food and Drug Administration ») et l'EMA (« European Medicines Agency »)^(22,23). Cela implique, pour le DFG mesuré et la formule de Cockcroft, de ne pas indexer les résultats par la BSA. Les autres formules de type MDRD (pour « Modified Diet in Renal Disease ») ou CKD-EPI (pour « Chronic Kidney Disease Epidemiology ») donnent un résultat où l'indexation par la BSA est intégrée^(24,25). Cela implique donc que, pour ce qui est de l'adaptation posologique, on « désindexe » les résultats obtenus par la valeur de BSA^(1,21). Ceci appelle quelques commentaires. Premièrement, il paraît justifié de ne pas indexer un résultat de DFG mesuré ou estimé pour l'adaptation posologique. En effet, on adapte la dose d'un médicament au niveau réel de DFG, pas au niveau du DFG que le patient aurait si sa BSA était de 1,73 m²⁽²⁶⁾. La désindexation des résultats de MDRD et de CKD-EPI est un peu plus discutable d'un point de vue théorique et mathématique⁽²⁶⁾ mais le fait est qu'elle diminue sans doute la différence que l'on peut observer entre les différentes formules d'estimation (Cockcroft et CKD-EPI, par exemple). Enfin, il faut se souvenir que cette problématique de l'indexation du DFG ne va avoir des répercussions réellement importantes et « impactantes » que chez les patients avec un BSA très différent de la normalité, à savoir les sujets obèses ou, à l'inverse, les sujets très maigres^(20,26). Ces sujets ne sont cependant pas exceptionnels, loin s'en faut.

1.2.3 La créatinine sérique

La créatinine seule n'est plus recommandée actuellement pour l'estimation du DFG. Nous sommes d'accord avec cette recommandation, et cela d'autant plus qu'elle s'adresse, avant tout, aux médecins non-néphrologues. Cette recommandation repose sur deux observations fondamentales qu'il est bon de rappeler. Tout d'abord, la relation entre la créatinine et le DFG est une relation exponentielle (Figure 1) et cette relation est donc mieux rendue lorsque la créatinine est dans une équation (avec un facteur exponentiel appliqué à la créatinine) que lorsqu'elle est utilisée seule. Ensuite, une concentration de créatinine ne dépend pas uniquement du DFG mais également de la masse musculaire, la créatinine étant le catabolite de la créatine, une protéine quasiment exclusivement d'origine musculaire. En conséquence, une concentration identique de créatinine correspondra à un DFG différent chez des sujets à masse musculaire différente, et donc à un DFG différent chez des sujets qui diffèrent pour des caractéristiques aussi simples que l'âge, le genre et l'ethnie⁽²⁷⁾. L'intégration de ces paramètres dans les estimateurs permet donc une meilleure appréhension du DFG.

1.2.4 Estimer le DFG par les équations basées sur la créatinine : oui mais laquelle ?

Il apparaît clairement des différentes recommandations et de la revue de la littérature que des formules ou des équations basées sur la créatinine doivent être utilisées pour l'estimation du DFG en première intention. Une question fondamentale, particulièrement pour l'adaptation posologique des médicaments, est celle du choix de cette formule. Cette problématique n'est pas abordée dans la revue de la littérature. Sur base de la littérature et de l'usage clinique, trois formules se détachent clairement des formules qui ont été proposées depuis les années cinquante : la formule de Cockcroft, la formule MDRD et la formule CKD-EPI. Ces formules sont rappelées dans la table 1. La formule de Cockcroft a été proposée en 1976 pour estimer la clairance de créatinine sur les urines de 24 heures. La clairance des urines de 24 heures n'est cependant plus recommandée pour estimer le DFG. Toutes les recommandations sont d'accord sur ce point. En effet, la clairance urinaire de 24 heures est très imprécise, d'une part à cause des erreurs nombreuses dans la récolte des urines, et d'autre part, à cause des variations intraindividuelles énormes de l'excrétion

urinaire de créatinine ⁽²⁸⁾. La formule de Cockcroft a été développée à partir d'un échantillon relativement limité et avec des méthodes statistiques qui paraissent aujourd'hui insuffisantes. Cette équation, qui intègre le poids, a cependant rencontré un grand succès qui s'explique, du moins en partie, par sa grande simplicité d'utilisation ⁽²⁹⁾. Les formules de MDRD et de CKD-EPI, plus récentes (publiées respectivement en 1999 et en 2009) ^(24,25), ont l'avantage d'avoir été développées puis validées sur des milliers de patients et de ne pas intégrer le poids, ce qui permet au laboratoire de rendre un résultat de DFG estimé automatiquement. Enfin, ces formules, contrairement à Cockcroft, estiment un DFG réellement mesuré. En terme d'estimation du DFG, la supériorité de l'équation CKD-EPI sur l'équation MDRD a été quelque peu discutée par certains auteurs ⁽³⁰⁾. En résumé, on peut dire que CKD-EPI présente une meilleure performance que MDRD dans les valeurs hautes de DFG (aux alentours de 90 mL/min/1,73 m²). MDRD a en effet tendance à sous-estimer le DFG des patients sains (et particulièrement des femmes jeunes) et donc de surestimer la prévalence de la MRC ^(30,31). L'avantage de la formule CKD-EPI au niveau épidémiologique est assez clair, alors qu'au niveau individuel, sa valeur ajoutée est plus modeste. Certains auteurs ont même montré que cette meilleure performance de CKD-EPI dans les niveaux hauts de DFG était obtenue au prix de moins bons résultats chez le sujet avec une MRC ^(30,32). Pour ce qui est de l'estimation du DFG par la formule de Cockcroft, les données de la littérature sont claires et concordantes pour affirmer que MDRD, et probablement CKD-EPI, sont meilleures que cette ancienne équation ^(31,24). La situation dans le cadre spécifique de l'adaptation posologique est cependant bien moins évidente ⁽²¹⁾. En effet, il faut bien constater le poids historique indéniable de l'équation de Cockcroft. L'immense majorité des publications sur l'adaptation posologique des médicaments ont, de fait, utilisé la formule de Cockcroft. Jusqu'en 2008, la formule de Cockcroft était d'ailleurs encore la seule à être recommandée par la FDA ⁽²³⁾ pour les études sur l'adaptation posologique des médicaments ⁽²¹⁾. La FDA accepte maintenant l'utilisation de MDRD dans ce type d'étude ⁽²³⁾. Cependant, ces dernières années, force est de constater que c'est encore et toujours l'équation de Cockcroft qui est la plus utilisée dans ces études pharmacologiques ⁽³³⁾. Il existe donc une différence très nette entre les pratiques des néphrologues et celles des pharmacologues, et cette différence persiste aujourd'hui. De nombreuses études ont montré des résultats très différents pour les doses qui seraient administrées selon que Cockcroft ou MDRD/CKD-EPI était utilisé. Toutes ces études sont cependant, pour la plupart, des simulations ^(18,34,35,36,37,38,39). Les études sur la prédiction de la clairance de médicaments par les différentes équations sont rares et les résultats contradictoires ^(40,41). A ce jour, il n'y a aucune étude prospective comparant les doses, les effets secondaires, les éventuels échecs thérapeutiques selon que l'une ou l'autre formule est utilisée. Les choses sont encore compliquées par l'utilisation de « variantes » de l'équation de Cockcroft (avec le poids idéal calculé, le poids maigre etc.), par la problématique de la mesure de créatinine (mesure actuellement standardisée mais qui ne l'était pas à l'époque de la formule de Cockcroft, ce qui, théoriquement, induit un biais), et par l'utilisation différente de l'indexation, ou non, par le BSA selon les études. Les pharmacologues justifient l'utilisation de Cockcroft par différents arguments. D'une part, c'est la formule qui a été utilisée dans les études d'adaptation posologique. D'autre part, le poids est présent dans la formule de Cockcroft. Ceci peut être un avantage au niveau pharmacocinétique car le poids est une estimation, certes vague, du volume de distribution du médicament qui intervient nécessairement dans l'adaptation posologique. Ceci pourrait expliquer que la formule de Cockcroft donne de meilleurs résultats dans certaines études et soit encore préférée par certains auteurs ⁽³⁴⁾. Le problème du choix de l'équation se pose évidemment chez les patients qui présenteront des DFG estimés très différents selon que Cockcroft ou CKD-EPI est utilisé. En simulation (situation, il est vrai un peu artificielle), Cockcroft et CKD-EPI sont d'autant plus concordants que l'âge augmente, ce qui ne veut pas dire que leur performance pour estimer le DFG augmente, que du contraire. Le profil type du patient pour lequel Cockcroft sous-estime CKD-

EPI est le suivant : une créatinine proche de la normale et un patient mince (pour les sujets de 80 ans) ou très maigres (pour les sujets de 70 ans et moins). Le profil type du patient pour lequel Cockcroft surestime CKD-EPI est le suivant: le patient en surcharge pondérale (quels que soient l'âge et la créatinine) ou le patient « normo-pondéral » à créatinine « normale-basse » (données personnelles). Encore une fois, nous insistons sur le fait que ces données concernent les différences entre les deux équations et ne présument pas de la performance d'une ou des deux équations pour estimer réellement le DFG dans une population spécifique. Rappelons pour terminer que toutes ces formules d'estimation du DFG ne sont valables et (relativement) performantes qu'en situation d'équilibre, c'est-à-dire en dehors d'atteinte rénale aigüe.

1.2.5 La problématique du sujet âgé

La problématique de l'estimation du DFG chez le sujet âgé de plus de 70 ans est bien entendu d'une importance capitale vu le pourcentage que représentent ces patients dans la pratique médicale. Il faut remarquer que les sujets âgés de plus de 70 ans représentaient une minorité des patients des cohortes de développement des équations Cockcroft, MDRD et CKD-EPI. Théoriquement, ces équations ne sont donc pas validées pour les sujets de plus de 70 ans. En effet, l'application de ces équations chez le sujet âgé peut se révéler problématique, car la masse musculaire diminue physiologiquement avec l'âge, ce qui modifie théoriquement la relation entre DFG et créatinine. La formule de Cockcroft n'est clairement pas un bon indicateur du DFG dans cette population ^(42,43). Certes, à l'échelle populationnelle, le biais moyen (c'est-à-dire l'erreur systématique par rapport au DFG mesuré) de Cockcroft, par rapport à MDRD et CKD-EPI, est relativement bon. Cependant ce biais a tendance à augmenter avec l'âge et, d'autre part, la précision de la formule est insuffisante, ce qui en fait un estimateur discutable au niveau individuel ^(42,43). La performance de MDRD et CKD-EPI a été étudiée en population âgée ^(42,44,45,43). En situation de population générale (c'est moins le cas en population avec MRC), ces deux formules ont tendance à surestimer le DFG vrai, alors que leur précision reste meilleure, bien que sub-optimale, par rapport à la formule de Cockcroft. Nous avons déjà évoqué les arguments qui motivent encore les pharmacologues à utiliser la formule de Cockcroft. Dans la population spécifique du sujet âgé, un autre argument est souvent avancé par les gériatres. MDRD et CKD-EPI donnent un résultat plus haut par rapport à Cockcroft, et donc, les gériatres proposent souvent d'adapter les doses de médicament en fonction du Cockcroft sur base d'un principe de précaution ⁽³⁶⁾. Cet argument est certes pragmatique mais peu scientifique. Il est difficile de défendre cet argument pleinement quand on sait qu'il est surtout valable pour les patients âgés maigres (alors que, au contraire, Cockcroft aura tendance à donner un résultat de DFG estimé plus haut que CKD-EPI chez le sujet avec un poids normal ou supérieur à la normale) ⁽⁴⁶⁾. De plus, cet argument ne tient pas compte de la performance intrinsèque de la formule à estimer le DFG. Cependant, l'absence de données et d'études comparant les conséquences éventuelles de l'une ou l'autre formule sur la posologie et les effets secondaires éventuellement associés des médicaments néphrotoxiques doit, encore une fois, être soulignée. En 2012, une nouvelle équation basée sur la créatinine, l'équation BIS (pour « Berlin Initiative Study »), a été proposée ⁽⁴³⁾. Le biais de cette nouvelle équation développée uniquement en population générale de plus de 70 ans est excellent et la précision remarquable ⁽⁴³⁾. Les études de validation externe sont cependant encore trop peu nombreuses que pour recommander de manière définitive cette équation chez le sujet âgé ^(47,45,48). Les premières données montrent une excellente performance en population générale ^(47,45) mais la formule BIS pourrait surestimer le DFG en MRC, tout en gardant une meilleure précision ⁽⁴⁸⁾. Cette équation est trop récente que pour pouvoir évaluer son impact éventuel sur la posologie des médicaments mais il est clair qu'il y a un intérêt à l'étudier à l'avenir.

1.2.6 La place de la cystatine C

De très nombreuses études ont été publiées sur la performance de la cystatine C pour estimer le DFG ⁽⁴⁹⁾. Sur base de la littérature actuelle, on peut dire que la cystatine C (et les

formules basées sur la cystatine) apparaît meilleure dans des populations spécifiques où la créatinine est moins performante^(50,49). Ceci est expliqué par la moindre dépendance de la cystatine C à la masse musculaire. Récemment, ce sont principalement les équations combinant, dans la même formule, la créatinine et la cystatine C qui ont démontré leur supériorité en population générale voire en population spécifique (patients âgés ou greffés rénaux par exemple)^(51,52,12,43). En population générale, la performance des équations basées sur la cystatine C seule est finalement relativement décevante^(53,12). Si le DFG estimé par la cystatine C ou par une combinaison de la cystatine C et de la créatinine, est intéressante au niveau épidémiologique, pour prédire un événement cardiovasculaire, la valeur ajoutée, strictement du point de vue de l'estimation du DFG reste donc plus discutée⁽¹³⁾. Nous avons déjà abordé la recommandation d'utiliser la cystatine C pour confirmer un état de MRC. Une seconde recommandation reprise par les KDIGO et NICE est d'utiliser les équations basées sur la cystatine C ou les équations combinées quand les estimateurs basés sur la créatinine sont imprécis. Nous sommes globalement d'accord avec cette recommandation mais il faut avouer que les situations où la créatinine est imprécise ne sont pas systématisées et finalement laissées à l'appréciation du clinicien⁽¹⁷⁾. Dans les centres où une mesure du DFG est disponible, cette recommandation « cystatine C » pourrait rentrer en concurrence avec une autre recommandation (KDIGO et NICE) qui est de mesurer le DFG dans les mêmes situations. Dans la situation particulière, par exemple l'adaptation posologique d'un traitement potentiellement néphrotoxique, nous pensons, mais c'est une opinion personnelle, qu'il reste préférable de mesurer le DFG avec une méthode de référence que d'estimer ce même DFG avec un autre estimateur. Signalons deux études intéressantes, bien que rétrospectives, dont l'une publiée dans le contexte très particulier des soins intensifs, où la cystatine C et les équations basées sur la cystatine C ont montré une meilleure performance pour prédire la concentration de vancomycine⁽⁵⁴⁾ ou la clairance de gentamicine⁽⁵⁵⁾. Des études complémentaires semblent nécessaires avant de pouvoir émettre une recommandation claire sur l'utilité éventuelle de la cystatine C dans le contexte de l'adaptation posologique des médicaments.

1.2.7 Mesurer le DFG : Partim II

Nous pensons que la mesure du DFG par une méthode de référence peut constituer une alternative intéressante pour des patients spécifiques, chez qui l'on soupçonne que la créatinine ne soit pas un bon reflet du DFG, et pour des situations particulières où une mesure précise du DFG est nécessaire. Pour ce qui est de la pharmacologie générale, la situation idéale pour la posologie des médicaments serait la suivante : chaque société pharmaceutique étudie les doses d'un traitement en fonction du stade de la MRC en mesurant le DFG avec une méthode de référence. Notons que c'est ce qui est d'ailleurs recommandé explicitement par l'EMA⁽²²⁾. Ensuite, le clinicien pourrait choisir la formule d'estimation du DFG qui permettra la meilleure estimation de ce DFG. Dans certaines situations exceptionnelles, on pourrait aller jusqu'à mesurer le DFG. Cette situation idéale n'est malheureusement pas la réalité. Dans les études pharmacologiques, les adaptations posologiques sont proposées à partir d'un estimateur qui a été et est encore très souvent le Cockcroft, avec toutes ses limites. Le choix de l'estimateur du DFG dans le contexte de l'adaptation posologique reste, en pratique, bien complexe à appréhender...

1.3 La protéinurie

Dans le contexte de l'adaptation posologique des médicaments en MRC, le facteur « protéinurie ou albuminurie » sera beaucoup moins important que la variable « DFG ». En d'autres mots, l'adaptation d'un médicament se fera en fonction de la capacité du rein à excréter ce médicament, et donc plus en fonction du DFG que d'une éventuelle protéinurie. Globalement, nous sommes d'accord avec le résumé de la revue de littérature pour ce qui est du diagnostic et de la classification de la protéinurie. Encore une fois, les définitions des stades d'albuminurie sont basées sur leur capacité à prédire à l'échelle d'une population

(mais probablement aussi d'un individu), un risque cardiovasculaire ou un risque rénal (progression du DFG, risque de dialyse). Quelques discussions existent cependant dans la littérature pour ce qui est du rôle réel de ce qu'on appelait auparavant la « microalbuminurie » pour l'estimation du risque. La microalbuminurie est-elle réellement un facteur de pronostic indépendant ou seulement un marqueur de l'atteinte vasculaire au niveau rénal suite à l'hypertension et/ou au diabète ⁽⁵⁶⁾? On peut aussi discuter le rôle des bandelettes urinaires. Si il est vrai qu'un résultat positif par bandelette doit toujours être confirmée par une seconde mesure quantitative, le rôle de la bandelette en dépistage, notamment chez le médecin traitant, peut tout de même se discuter et être recommandée, vu sa relative bonne sensibilité (peu de faux négatif).

2. Données pharmacocinétiques en MRC ^(57,58,59,60)

La MRC peut théoriquement interférer avec le métabolisme des médicaments à tout niveau du processus, à savoir lors de son absorption, lors de sa distribution dans l'organisme et, enfin et surtout, lors de son élimination.

L'absorption d'un médicament pris per os se déroule en plusieurs étapes. Après administration orale du médicament, celui-ci va diffuser, passivement ou activement, dans les entérocytes. A ce niveau, le médicament peut être soit métabolisé par le cytochrome P450, soit être sécrété dans la lumière intestinale ou, le plus souvent, être transporté activement ou passivement dans le système porte. A ce dernier niveau, le médicament peut diffuser ou être transporté dans les hépatocytes où il peut être métabolisé par différents systèmes enzymatiques (« effet de premier passage »). Dans la MRC, on assistera à une diminution de certains enzymes de ce métabolisme présystémique ce qui aboutira in fine à une augmentation de la biodisponibilité du médicament. Ainsi, les médicaments suivants voient leur biodisponibilité augmenter en situation de MRC pour cette raison : propranolol (+300% par rapport à la biodisponibilité normale), érythromycine (+100%), dihydrocodéine (+70%), sildenafil. Pour les médicaments dont l'absorption intestinale dépend du pH gastrique, la MRC tend à diminuer ce pH, ce qui entrainera une diminution modérée de l'absorption intestinale et donc de la biodisponibilité.

Le volume de distribution est la deuxième étape importante dans le processus pharmacocinétique d'un médicament. Ce volume virtuel correspond au volume dans lequel est distribué le médicament après une injection intraveineuse, ce volume allant bien entendu influencer la concentration plasmatique finale de la thérapeutique. Le volume de distribution va déterminer la dose de charge d'un traitement. Ce volume de distribution dépendra du rapport entre la capacité du médicament à se lier aux protéines tissulaires versus aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution dépendra aussi des caractéristiques de perméabilité tissulaire du médicament (médicament hydro- versus liposoluble). Ainsi, en cas de MRC avancée, la liaison de la digoxine aux protéines tissulaires est diminuée de moitié, du fait d'une compétition avec divers substrats urémiques. Cette observation impose donc une diminution de moitié de la dose de charge de cette thérapeutique en cas de MRC. La MRC peut s'accompagner à un stade avancé d'une augmentation du compartiment extracellulaire (surcharge hydro-sodée). Les médicaments hydrosolubles peuvent ainsi voir leur volume de distribution augmenté, ce qui peut nécessiter une augmentation modérée de la dose de charge nécessaire. La liaison aux protéines plasmatiques de certains médicaments peut être altérée (vers une diminution ou une augmentation) en cas de MRC, soit via une diminution de l'albumine circulante (en cas de syndrome néphrotique par exemple) ou via un effet compétiteur des toxines urémiques. Cliniquement, cet effet reste assez théorique et aura peu de conséquence en terme d'adaptation posologique.

L'effet de la MRC sera bien entendu le plus important sur la dernière phase de la pharmacocinétique, à savoir sur l'élimination, la clairance du médicament (et de ses métabolites). On considère généralement que la clairance d'un médicament est la somme de sa clairance rénale et non-rénale. La demi-vie d'un médicament dépendra de la clairance

totale et du volume de distribution ($\text{demi-vie} = 0,693 \times \text{Volume de distribution} / \text{clairance totale}$). La concentration à l'équilibre va logiquement dépendre de la dose administrée, de la fréquence à laquelle cette dose est administrée et également de sa clairance totale. Ainsi, un médicament hydrosoluble qui est entièrement éliminé par les reins verra, en cas de diminution de 50% du DFG (le patient étant stable par ailleurs, pas d'atteinte rénale aiguë), sa concentration à l'équilibre doubler si la dose ou la fréquence d'administration n'est pas modifiée de moitié. L'excrétion rénale d'un médicament se fera soit via la filtration glomérulaire soit, plus rarement, via une sécrétion tubulaire active (au niveau du tube proximal). Cette sécrétion active se déroule au niveau tubulaire via des récepteurs organiques anioniques (OAT) ou cationiques (OCT). Les exemples classiques sont ceux du triméthoprim et de la cimétidine qui sont activement sécrétés, comme la créatinine, par OCT. Le médicament est ensuite métabolisé au niveau de la cellule tubulaire proximale par différents systèmes enzymatiques (cytochromes, « multidrug resistant protein » ou P-glycoprotéines ». Bien évidemment, l'activité de ces transporteurs et des ces protéines métaboliques est diminuée en cas de MRC, soit via une diminution simple des tubules actifs (même si une compensation peut avoir lieu dans les néphrons restants) soit par interaction des toxines urémiques (comme l'indoxyl sulfate).

Si le statut de MRC interfère logiquement avec la clairance rénale d'un médicament, la clairance extra-rénale d'un médicament sera potentiellement aussi influencée, de nouveau via une diminution des différents enzymes impliqués dans le processus de métabolisation. Ainsi, la clairance non-rénale du captopril est diminuée de 50%, celle de la morphine de 40%, celle du procainamide de 60, celle de l'imipénème de 58%, celle du vérapamil de 54% et celle de la warfarine de 50%.

La MRC influence et impose donc classiquement une adaptation posologique des médicaments hydrosolubles qui sont éliminés, et éventuellement sécrétés et métabolisés, par le rein. La dose de charge de la plupart de ces médicaments, dose qui dépend du volume de distribution, ne sera pas modifiée en cas de MRC. Cette dose pourrait même théoriquement être un peu augmentée en cas de surcharge hydrosodée. Il existe des exceptions importantes à cette règle (comme les aminoglycosides). La dose d'entretien et/ou la fréquence d'administration seront adaptées en fonction de la perte relative du DFG. Une diminution de 50% du DFG impose, par exemple, une diminution de moitié de la dose ou un doublement du temps entre deux prises. On prendra en compte, pour le choix de la stratégie (diminution de la dose versus augmentation de l'intervalle de prescription) le fait que l'efficacité et/ou la toxicité du produit est lié à un effet « pic » ou à un effet « concentration/temps d'exposition » (aire sous la courbe).

Cependant, comme nous l'avons vu, il apparait clairement que la clairance non-rénale des médicaments est aussi influencée par le milieu urémique. Ceci impose et justifie l'étude du comportement pharmacocinétique de tout médicament en situation de MRC. Une telle étude est maintenant exigée par la FDA et l'EMA^(22,23). En pratique clinique, vu la complexité des interactions possibles et les variations interindividuelles qui peuvent être observées, on conseillera le monitoring sanguin des thérapeutiques les plus délicates à utiliser en MRC, du moins quand un tel monitoring est disponible (antiépileptiques, aminoglycosides, vancomycine, digoxine, gancyclovire, immunosuppresseurs).

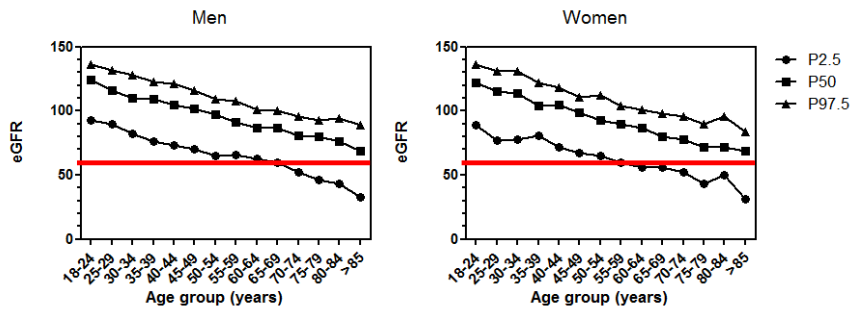


Figure 1 : DFG estimé par la formule CKD-EPI dans une population générale considérée comme saine.

La ligne rouge représente le seuil de 60 mL/min/1,73m². On constate qu'une proportion non négligeable de sujets sains est en dessous de cette limite vers les 70 ans.

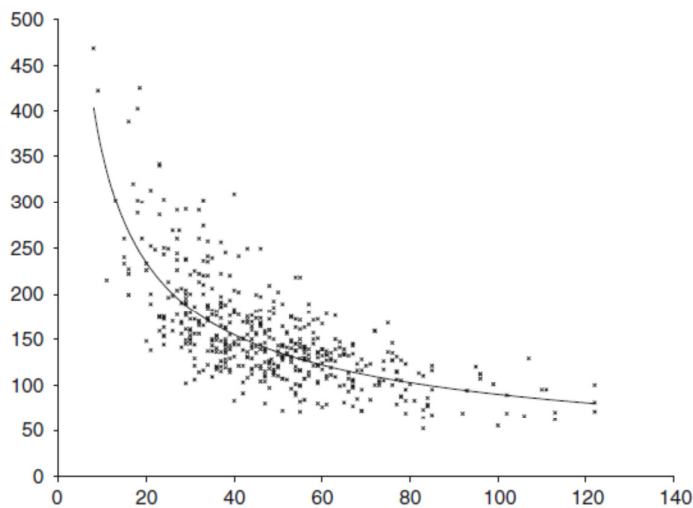


Figure 2 : Relation exponentielle entre créatinine sérique et DFG

Équation MDRD (mL/min/1.73 m²)

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (pour les femmes)}$$

Équation CKD-EPI (mL/min/1.73 m²)

Femmes

Créatinine sérique ≤ 0.7 mg/dL

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}}$$

Créatinine sérique > 0.7 mg/dL

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Hommes

Créatinine sérique ≤ 0.9 mg/dL

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}}$$

Créatinine sérique > 0.9 mg/dL

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}}$$

Équation de Cockcroft-Gault

$$\text{Clairance de créatinine (mL/min)} = [(140 - \text{âge}) / (72 \times \text{SCr})] \times \text{poids} \times (0,85 \text{ pour les femmes})$$

Table 1: Les principales équations basées sur la créatinine (SCr)

Reference List

1. - KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3, 1- 150.
2. - K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39, S1- 266.
3. NICE Guidelines. - <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf>. 2014.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. - Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007, 298, 2038- 2047.
5. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N et al. - Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27, 2664- 2672.
6. Glasscock RJ. - Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29, 774- 779.
7. Matsushita K, van d, V, Astor BC et al. - Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375, 2073- 2081.
8. Delanaye P, Cavalier E. - Staging chronic kidney disease and estimating glomerular filtration rate: an opinion paper about the new international recommendations. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51, 1911- 1917.
9. O'Hare AM. - Measures to define chronic kidney disease. *JAMA*, 2013, 309, 1343-.
10. van den Brand JA, van Boekel GA, Willems HL et al. - Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26, 3176- 3181.
11. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R et al. - Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*, 2009, 75, 1079- 1087.
12. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. - Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*, 2012, 367, 20- 29.
13. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J et al. - Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*, 2013, 369, 932- 943.
14. Smith HW. - The kidney: Structure and function in health and disease. 1951, 1- 1049.
15. Soveri I, Berg UB, Bjork J et al. - Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64, 411- 424.
16. Stevens LA, Levey AS. - Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20, 2305- 2313.
17. Delanaye P, Mariat C. - The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9, 513- 522.
18. Cathomas R, Klingbiel D, Geldart TR et al. - Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol*, 2014, 25, 1591- 1597.
19. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. - Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, 7, 1748- 1756.
20. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E et al. - Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24, 3593- 3596.
21. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al. - 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- 1137.

22. EMA. - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf. 2014.
23. FDA. - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf>. 2010.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. - A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, 130, 461- 470.
25. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. - A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150, 604- 612.
26. Delanaye P, Krzesinski JM. - Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract*, 2011, 119, c289- c292.
27. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. - Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992, 38, 1933- 1953.
28. Toto RD, Kirk KA, Coresh J et al. - Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8, 279- 287.
29. Cockcroft DW, Gault MH. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31- 41.
30. Delanaye P, Pottel H, Botev R. - Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28, 1396- 1403.
31. Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al. - Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16, 763- 773.
32. Murata K, Baumann NA, Saenger AK et al. - Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6, 1963- 1972.
33. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE et al. - Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy*, 2010, 30, 776- 786.
34. Dufour B, Toussaint-Hacquard M, Kearney-Schwartz A et al. - Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16, 647- 652.
35. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O et al. - Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22, 2894- 2899.
36. Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G et al. - Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*, 2013, 3.
37. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. - Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*, 2014, 129, 961- 970.
38. Park EJ, Wu K, Mi Z et al. - A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother*, 2012, 46, 1174- 1187.
39. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. - Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54, 33- 42.
40. Bookstaver PB, Johnson JW, McCoy TP et al. - Modification of Diet in Renal Disease and modified Cockcroft-Gault formulas in predicting aminoglycoside elimination. *Ann Pharmacother*, 2008, 42, 1758- 1765.

41. Chin PK, Florkowski CM, Begg EJ. - The performances of the Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease study and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in predicting gentamicin clearance. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50, 546- 557.
42. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E et al. - GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60, 847- 849.
43. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. - Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, 2012, 157, 471- 481.
44. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G et al. - Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61, 57- 66.
45. Koppe L, Klich A, Dubourg L et al. - Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*, 2013, 26, 716- 723.
46. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F et al. - Association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. *Drugs Aging*, 2011, 28, 379- 390.
47. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE et al. - External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 862- 865.
48. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E et al. - External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 865- 867.
49. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L et al. - Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46, 1664- 1686.
50. Segarra A, de la Torre J, Ramos N et al. - Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6, 2411- 2420.
51. Bjork J, Grubb A, Larsson A et al. - Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med*, 2014.
52. Grubb A, Horio M, Hansson LO et al. - Generation of a New Cystatin C-Based Estimating Equation for Glomerular Filtration Rate by Use of 7 Assays Standardized to the International Calibrator. *Clin Chem*, 2014.
53. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al. - Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int*, 2010, 78, 1305- 1311.
54. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM et al. - Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. *Crit Care*, 2014, 18, R110-.
55. Chin PK, Chew-Harris JS, Florkowski CM et al. - The performance of contemporary cystatin C-based GFR equations in predicting gentamicin clearance. *Br J Clin Pharmacol*, 2014.
56. El-Nahas M. - Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept. *Kidney Int*, 2010, 78, 14- 18.
57. Dreisbach AW, Flessner MF. - Drug metabolism and chronic kidney disease. 2014, First Edition, 674- 681.
58. Verbeeck RK, Musuamba FT. - Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65, 757- 773.
59. Aymanns C, Keller F, Maus S et al. - Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5, 314- 327.
60. Elinder CG, Barany P, Heimbürger O. - The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging*, 2014, 31, 493- 499.

Les situations pièges



Mogelijke valkuilen

Point de vue de l'expert / Standpunt van de deskundige
Prof. Benoît Boland, UCL

Notions pharmacologiques générales indispensables en Médecine de 1^{ère} ligne
pour la bonne gestion de la prescription médicamenteuse
en cas de survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une situation piège.

Nom de l'expert : Professeur Benoit BOLAND.
Chef de Clinique
Service de Gériatrie
Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL ;
Professeur de Gériatrie
Faculté de médecine et de médecine dentaire, UCL
benoit.boland@uclouvain.be

1. Il est utile de préciser la définition des principaux termes de la question « *Quelles sont les notions pharmacologiques générales indispensables en Médecine de première ligne pour la bonne gestion de la prescription médicamenteuse en cas de survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une situation piège ?* »
 - 1.1. Une bonne gestion de la prescription médicamenteuse correspond au concept de **prescription médicamenteuse appropriée** ⁽¹⁾, c'est-à-dire une série d'adaptations de la liste médicamenteuse du patient, qui vise un équilibre minimisant les effets secondaires et optimisant les bénéfices des médicaments, tout en respectant les préférences du patient et les finances de notre système des soins de santé.
 - 1.2. La survenue d'une **insuffisance rénale aiguë** (IRA) correspond dans ce texte à la diminution soudaine du débit de filtration glomérulaire (DFG, exprimé en ml/min/1.73 m²) atteignant le stade 3 (30 à 59 ml/min) ou le stade 4 ou 5 (< 30 ml/min) ⁽²⁾. En pareil cas, la prescription médicamenteuse appropriée vise avant tout à suspendre ou à diminuer la posologie de médicaments à élimination rénale, qui deviendrait toxiques par accumulation dans l'organisme.
 - 1.3. **Les situations-pièges** en pratique médicale courante qui induisent une IRA associent fréquemment des facteurs prédisposants et des facteurs déclenchants.
 - 1.3.1. Les principaux facteurs prédisposants à une IRA, d'une part, sont
les altérations de la fonction rénale, mais aussi cardiaque, pulmonaire, hépatique,
le diabète sucré avec syndrome pluri-métabolique,
les cancers,
l'anémie,
l'hypovolémie,
l'âge avancé; ce dernier facteur de risque est bien souvent associé à plusieurs autres.
 - 1.3.2. Les principaux éléments déclenchants à une IRA, d'autre part, sont
les infections sévères,
les traumatismes (dont les chutes avec fracture),
les interventions chirurgicales importantes,
les états de choc cardio-circulatoires,
les produits néphrotoxiques (tels que les produits de contraste iodés),
les aminoglycosides,
les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'incidence de ces facteurs déclenchants et leurs associations sont les plus fréquentes chez les personnes âgées de 75 ans et plus (PA).

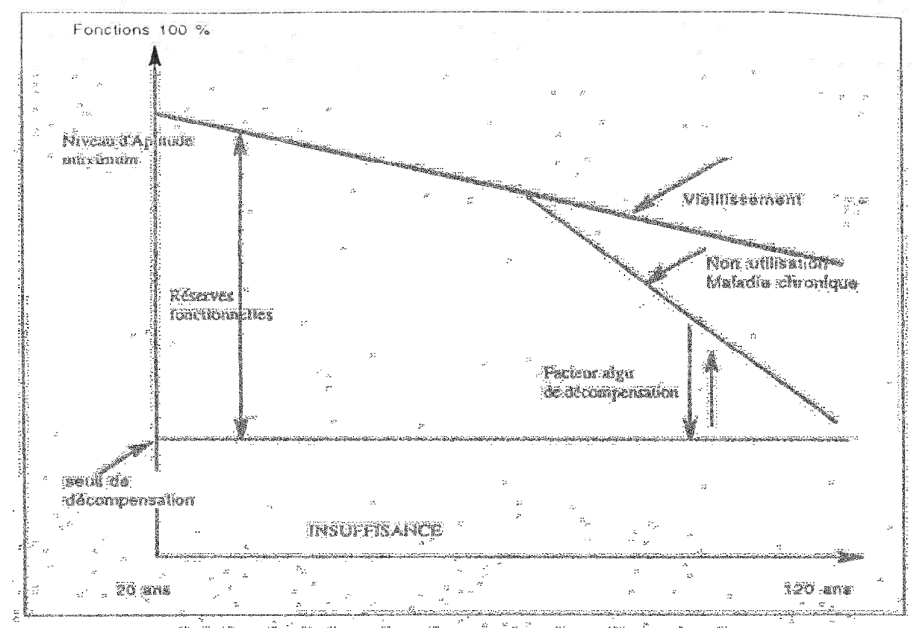
2. La population la plus à risque est celle des personnes âgées de 75 ans et plus (PA).

2.1. En médecine de 1^{ère} ligne ainsi qu'en médecine hospitalière, les PA représentent la tranche de la population dans laquelle une IRA est la plus fréquente, et ce pour trois raisons bien résumées par le « **modèle 1+2+3** », illustré dans la Figure ci-dessous ⁽³⁾. Ce modèle de la défaillance d'une fonction montre la possible superposition de trois phénomènes : le vieillissement naturel + une maladie chronique de l'organe + un événement aigu càd une situation-piège.

2.1.1. Vieillesse physiologique (1). C'est sans doute le rein qui est l'organe humain qui présente la plus grande diminution de fonction, l'âge avançant, qui est représenté par une pente descendante nette dans ce modèle.

2.1.2. Maladie chronique rénale (2). Chez certaines personnes, vient se superposer à cette diminution physiologique une altération accélérée induite par l'une ou l'autre maladie chronique affectant les reins, telle que l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'athérosclérose, la décompensation cardiaque, ou d'autres maladies moins fréquentes.

2.1.3. Un événement aigu ou situation-piège (3) (facteur aigu de décompensation) peut par ailleurs survenir soudainement. Il est souvent réversible, du moins partiellement. Il affecte le DFG par un mécanisme pré-rénal (hypovolémie, déshydratation pure, bas débit cardiaque), rénal (tubulopathie par produit de contraste ; prescription d'AINS ou d'un médicament bloquant l'axe rénine-angiotensine-aldostérone), ou encore post-rénal (globe vésical).



2.2. Il est fondamental, en médecine de 1^{ère} ligne et en médecine hospitalière, de préciser la situation rénale de chaque patient puisque les PA montrent, de ce point de vue, une très grande hétérogénéité entre-elles.

2.2.1. Une PA peut être robuste sur le plan rénal, avec un DFG conservé ($> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) grâce à un vieillissement physiologique modéré, l'absence de maladie rénale et d'événement aigu.

- 2.2.2.A l'autre extrémité du spectre, une PA peut être en IR chronique sévère, par effets cumulés d'un vieillissement physiologique des néphrons, d'agression rénale par maladie(s) chronique(s) (HTA, diabète, ...), le tout avec des fluctuations importantes liées à des situations pièges.
- 2.2.3. Entre ces deux extrêmes, la plupart des patients âgés suivis en médecine générale doit être considéré comme à fonction rénale « fragile » (« renal frailty », « renal frailure »), à haut risque de développer soudainement et sournoisement une IRA profonde (< 30 ml/min).
- 2.3. La figure ci-dessous, issue d'un article de 2014 ⁽⁴⁾, présente la moyenne du DFG (eGFR) exprimé en mL/min/1.73 m², et la prévalence de l'insuffisance rénale (DFG < 60) selon l'âge, en Suède. La ligne en pointillé montre, pour chaque décennie, le nombre moyen de médicaments prescrits chaque année.

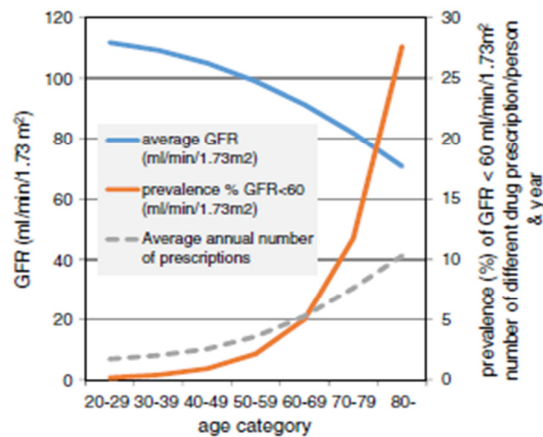


Fig. 1 The average GFR (mL/min/1.73 m²) (left y axis in the figure), the prevalence of lowered renal function (< 60 mL/min/1.73 m²) (right y axis in the figure), and the average number of annual prescriptions in different age categories in Sweden 2011 (right y axis). Data regarding median GFR and the prevalence of lowered eGFR are adopted and modified from [22, 23]. GFR glomerular filtration rate

Cette figure montre que chez les personnes de 80 ans et plus, les moyennes du DFG et du nombre de médicaments sont, respectivement, de 70 ml/min et 10 prescriptions par an, alors que la prévalence de l'insuffisance rénale (DFG <60 ml/min) dépasse les 25 %.

3. Notion de pharmacologie générale (pharmacocinétique, pharmacodynamique).

3.1. Tout médicament prescrit (si il est pris) obéit à quelques règles de base d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. La pharmacocinétique analyse le devenir du médicament dans l'organisme : son absorption, sa distribution dans les tissus, son métabolisme hépatique et son élimination hépatobiliaire et/ou rénale. La pharmacodynamique analyse l'effet de son action sur des récepteurs spécifiques, et les réponses du patient. L'une et l'autre ont des spécificités majeures chez les PA.

3.1.1. La pharmacocinétique après l'âge de 75 ans

3.1.1.1. Cette cinétique est profondément perturbée par l'**altération de la fonction rénale** (voir modèle 1+2+3 ci-dessus) qui diminue l'élimination des médicaments à élimination principalement rénale. Elle s'explique par la diminution du DFG et parfois également par une diminution de la sécrétion tubulaire (co-trimoxazole, cimétidine).

Les autres grands domaines de la pharmacocinétique ne sont que peu modifiés.

- 3.1.1.2. En effet, l'absorption intestinale est bien conservée chez les PA malgré une diminution de l'acidité gastrique, de la motilité gastro-intestinale, et de la concentration des protéines responsables du transport actif au niveau des entérocytes.
- 3.1.1.3. La distribution tissulaire obéit aux modifications de la composition corporelle, avec une diminution de l'eau corporelle totale ce qui diminue le volume de distribution des médicaments hydrosolubles (ex: digoxine, lithium). La majoration relative de la masse adipeuse, quant à elle, augmente le volume de distribution de médicaments liposolubles (exemples : benzodiazépines, antipsychotiques, antidépresseurs, amiodarone).
- 3.1.1.4. Le métabolisme hépatique n'est que modérément diminué : les réactions de base par les enzymes du cytochrome P450, assurant des réactions d'oxydation ou de conjugaison, sont peu altérées au grand âge.

En un mot comme en cent, le DFG est au centre des modifications de pharmacocinétique chez les PA.

- 3.1.2. La pharmacodynamie, ou action des médicaments au niveau cellulaire, est également profondément altérée chez les personnes âgées, qui ont une **sensibilité accrue** à de nombreux médicaments, en particulier à certains d'entre eux, qui affectent le système cardiovasculaire (rythme cardiaque, tendance à l'hypotension orthostatique) ou cérébral (équilibre, vigilance, fonctions cognitives, ...).

Ces altérations pharmacologiques profondes induisent une grande variabilité interpersonnelle chez les personnes âgées, qui doivent inciter à la grande prudence vis-à-vis de plusieurs médicaments potentiellement dangereux (voir plus bas).

A côté de ces mécanismes au niveau tissulaire et cellulaire, il faut également souligner la complexité du système des soins, un même patient recevant des prescriptions médicamenteuses de plusieurs médecins différents, pas toujours suffisamment concertées, avec l'apparition d'erreurs de prescription médicamenteuse, par excès ou par défaut, survenant régulièrement lors des passages d'un lieu à un autre du système de soin (domicile, consultation médicale spécialisée, salle d'urgence, hospitalisation, revalidation, ...).

4. Prescription médicamenteuse inappropriée (PMI) chez les PAgées en insuffisance rénale (IR).

De nombreuses publications scientifiques ont fait état ces dernières années de la fréquence de la prescription médicamenteuse inappropriée (PMI) chez des patients âgés en insuffisance rénale. Les quelques exemples qui suivent ne constituent en rien une liste exhaustive.

- 4.1. L'étude BELFRAIL, actuellement menée en Belgique, a inclus des centaines de personnes âgées de 80 ans et plus (moyenne de 85 ans) dont 43% en insuffisance rénale (eGFR < 60 ml/min), qui vivent en grande majorité à domicile.⁽⁵⁾
 - 4.1.1. Le DFG, estimé par la formule MDRD, était profondément altéré (< 30 ml/min) chez 6%, et modérément altéré (30 à 50 ml/min) chez 20% d'entre elles. Une personne sur trois, dans chacun de ces deux groupes, présentait au moins une PMI au vu de leur fonction rénale altérée.
 - 4.1.2. Pour exemples, les PMI les plus fréquentes étaient : metformine (13/46), gliclazide (8/15), spironolactone (10/22), allopurinol (11/37) et ranitidine (3/35).
 - 4.1.3. De façon interpellante, aucune diminution de la posologie de ces médicaments (DDD : Daily Defined Dose) n'a été observée pour aucun de ces médicaments chez les personnes âgées avec DFG altérée de façon modérée (30 à 50 ml/min) ou sévère (< 30 ml/min).

- 4.2. En France, une étude de population de sujets de 65 ans et plus dans trois villes (Paris, Bordeaux, Montpellier) a inclus 8.700 participants en l'an 2000 ⁽⁶⁾. Le DFG a été analysé par la formule MDRD. La PMI a été définie par la prescription d'un médicament contre-indiqué par la fonction rénale, ou dont la posologie n'a pas été adaptée à la DFG.
 - 4.2.1. Chez ces personnes en IR modérée (DFG entre 30 et 59 ml/min), 5% étaient exposés à un médicament contre-indiqué et 48% à une posologie inadaptée (PMI 53%). Dans le groupe en insuffisance rénale profonde (DFG < 30 ml/min), ces proportions étaient de 48 et 48% respectivement (PMI 96%).
 - 4.2.2. Les deux médicaments contre-indiqués les plus fréquemment prescrits étaient les antidiabétiques oraux et des antihistaminiques.
 - 4.2.3. Les médicaments aux posologies non adaptées étaient les antihypertenseurs, les fibrates et les neuroleptiques.
 - 4.3. Récemment, une étude menée en Australie ⁽⁷⁾ dans les maisons de repos a analysé l'impact d'une revue des médications par un pharmacien, intégrant le DFG selon la formule de Cockcroft-Gault (C+G) et l'outil « Document » qui dépiste des problèmes médicamenteux concernant le choix, la dose, la compliance, la sous-prescription, le monitoring, et le défaut d'information du patient.
 - 4.3.1. Parmi 847 résidents de maison de repos (85 ans en moyenne ; 69% de femmes ; 11±5 médicaments en moyenne), cet outil a diagnostiqué 3054 PMI, présentes chez 98% des résidents. La plupart des recommandations (84%) faites par les pharmaciens ont été acceptées par les médecins généralistes.
 - 4.3.2. Chez 30% de ces résidents, une créatininémie récente était disponible et le DFG a pu être estimé selon la méthode de Cockcroft-Gault (C+G). Une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) était présente chez 154 de ces 323 résidents (48%), le plus souvent de grade 3 (85%), parfois de grade 4 ou 5 (15%). Une PMI liée à la prescription d'un médicament à élimination rénale a été identifiée chez 28 des 154 résidents en IR.
5. Médicaments fréquemment utilisés, dangereux en cas de survenue d'IR.
- 5.1. D'une part, un tableau du « formul R/ info » de février 2009 ⁽⁸⁾, consacré à la fonction rénale chez les personnes âgées, liste dix **médicaments dont la posologie doit être adaptée** en fonction du DFG, sélectionnés par le formulaire MRS.
 - 5.1.1. Il s'agit de médicaments des systèmes cardiaque (digoxine, spironolactone), métabolique (metformine, allopurinol), ostéo-articulaire (ibuprofène, alendronate), digestif (ranitidine) et infectieux (ciprofloxacine, cotrimoxazole, et l'usage chronique de nitrofurantoïne).
 - 5.1.2. Cette table ne reprend pas d'autres médicaments dont les notices soulignent « à utiliser avec prudence » ou « adapter la posologie en fonction des réactions » chez les patients ayant une fonction rénale altérée: benzodiazépines, opioïdes, ISRS, colchicine, HBPM, insulines, IEC, bisoprolol, thiazidés.
 - 5.2. D'autre part, une liste de médicaments à balance bénéfice/risque défavorable a été réactualisée dans la version publiée de l'**outil STOPP/START** en octobre 2014 ⁽⁹⁾. De façon intéressante, par rapport à la version.1 (2008), est apparue une nouvelle section intitulée « Fonction rénale et prescriptions » (section E)
 - 5.2.1. Cette section est introduite par le texte suivant : « *Les prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez une personne âgée présentant une altération aiguë ou chronique de sa fonction rénale, et notamment lorsqu'est atteint un certain **seuil de DFG selon CG** (selon la formule de Cockcroft et Gault, exprimée en ml/min/1.73m²). Se référer par ailleurs aux notices des médicaments et aux recommandations locales* ».
 - 5.2.2. Ces seuils de DFG peuvent être croisés par plusieurs mécanismes, comme illustré par le modèle 1+2+3 (cfr. supra) : une altération chronique de la DFG (vieillesse rénale ± maladie rénale) associée ou non à une situation piège. Parmi ces dernières, citons
 - 5.2.2.1. une hypovolémie par perte rénale (diurétique) et/ou digestive (vomissements, iléostomie, diarrhées)

- 5.2.2.2. une déshydratation pure (diminution du capital hydrique, sans perte sodique) rencontrée dans les maisons de repos en période de canicule, ou chez des patients âgés en coma hyperosmolaire avec polyurie et diurèse osmotique (perte d'eau pure).
- 5.2.2.3. l'injection d'un produit de contraste peut précipiter une IRA, comme expliqué plus haut, de même que la prescription d'un médicament altérant la microcirculation rénale : AINS, ou inhibiteur de l'axe RAA (rénine-angiotensine-aldostérone).

Screening Tool of Older Persons' Prescriptions (STOPP) version 2

The following prescriptions are potentially inappropriate to use in patients aged 65 years and older.

Section E: Renal System. The following drugs are potentially inappropriate in older people with acute or chronic kidney disease with renal function below particular levels of eGFR (refer to summary of product characteristics datasheets and local formulary guidelines)

1. Digoxin at a long-term dose greater than 125µg/day if eGFR < 30 ml/min/1.73m² (risk of digoxin toxicity if plasma levels not measured).
2. Direct thrombin inhibitors (e.g. dabigatran) if eGFR < 30 ml/min/1.73m² (risk of bleeding)
3. Factor Xa inhibitors (e.g. rivaroxaban, apixaban) if eGFR < 15 ml/min/1.73m² (risk of bleeding)
4. NSAID's if eGFR < 50 ml/min/1.73m² (risk of deterioration in renal function).
5. Colchicine if eGFR < 10 ml/min/1.73m² (risk of colchicine toxicity)
6. Metformin if eGFR < 30 ml/min/1.73m² (risk of lactic acidosis).

Ces seuils de DFG doivent être appréciés avec prudence, du moins chez des patients à profil gériatrique, puisqu'une étude française ⁽⁹⁾ a montré des biais, qui étaient négatif mineur pour la formule CG (- 3.5 ml/min) mais positif majeur pour la formule MDRD-4 (+ 20 ml/min) dans l'estimation du DFG, par rapport au gold standard clinique (mesure du DFG sur collectes complète des urines de 24h par sondage urinaire) chez 121 patients âgés hospitalisés en gériatrie (86 ± 6 ans ; 58 ± 12 kg, 54% de femmes) : voir la Table ci-dessous

Table 1. Values of Measured Creatinine Clearance (CrCl), Cockcroft-Gault (CG-CrCl), and Modification Diet in Renal Disease (MDRD-CrCl)

Statistical Parameters	Measured CrCl	CG-CrCl	MDRD-CrCl
Median, Median (Interquartile Range)			
mL/min	43.8 (33.6–61.1)	40.9 (31.0–52.6)*	61.3 (49.4–77.0) [†]
mL/min per 1.73 m ²	49.0 (35.0–62.1)	44.7 (34.2–58.3)*	67.9 (57.0–87.0) [†]
Bias, mean ± standard deviation			
mL/min	—	– 3.5 ± 22.5	20.1 ± 28.2 [‡]
mL/min per 1.73 m ²	—	– 3.7 ± 23.9	22.3 ± 30.5 [‡]
Accuracy, %			
30%	—	66.1	35.5 [‡]
50%	—	83.5	56.2 [‡]

* P = .04 versus measured CrCl.

[†] P < .001 versus measured CrCl.

[‡] P < .001 versus CG-CrCl.

Table issue de l'article « Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula ». R. Péquignot et al. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57:1638–43.

6. Conseils pour éviter les situations pièges.

- 6.1. **Estimer** la fonction rénale (DFG) chez tout patient recevant une polymédication (≥ 5 médicaments/jour), *a fortiori* s'il s'agit d'un patient âgé.

En effet, la probabilité (prévalence) d'une insuffisance rénale ($\text{DGF} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) augmente de 10 à 20 % entre 70 et 80 ans ⁽⁴⁾, et plus encore, l'âge avançant après 80 ans ⁽⁵⁾, de 20 à 45 % dans la population tout venant, et à 50% dans le groupe des octogénaires à profil gériatrique. Chez ces derniers, il convient de retrancher 10 à 20 ml/min de l'estimation fournie par les laboratoires qui utilisent la formule MDRD-4, puisque cette dernière - qui ne considère pas le poids - surestime le DFG de 20 ml/min en moyenne dans cette population ⁽¹⁰⁾

- 6.2. **Réagir** en cas d'IR modérée (DFG 30 à 59 ml/min) ou sévère (DFG < 30 ml/min) :

- 6.2.1. Envisager l'arrêt ou la diminution de la posologie pour les médicaments potentiellement dangereux en présence d'un certain seuil de la DFG_{CG} (selon Cockcroft & Gault), tels que listés par l'outil STOPP.version 2, publié en octobre 2014 : ⁽⁹⁾

DFG < 50 ml/min: les AINS en usage prolongé
DFG < 30 ml/min: la digoxine
les NACO : dabigatran, apixaban, rivaroxaban
la metformine
DFG < 10 ml/min : la colchicine

- 6.2.2. Diminuer la posologie des 10 substances listées par le formul R-info de février 2009 (paru avant l'arrivée des NACO), sélectionnés par le formulaire MRS : ⁽⁸⁾

digoxine, spironolactone,
metformine, allopurinol,
ibuprofène, alendronate, ranitidine,
ciprofloxacine, cotrimoxazole,
et l'usage chronique de nitrofurantoïne

- 6.3. **Etre vigilant** lors de la survenue d'un événement piège qui peut précipiter un IRA, tel que
une perte liquidienne,
une infection importante,
un traumatisme,
une période de canicule,
une décompensation cardiaque, ...
surtout en cas de polypathologie et d'âge avancé

- 6.4. **Prévenir** les incidents en avertissant - en cas d'utilisation « appropriée » de médicaments à risque (ex : metformine, IEC, spironolactone, digoxine, lithium,...) - les patients et leur entourage (dont les Maison de Repos / Maison de Repos et de Soins) que lors de la survenue d'un des événements ci-dessus, s'imposent

- 1) la diminution, voire l'arrêt immédiat, de ces médicaments potentiellement toxiques
- 2) ainsi qu'un contrôle biologique urgent et un suivi rapproché du DFG (recommandation KDIGO 2012, guidelines 2012 CKD). ⁽²⁾

Références

- (1) A. Spinewine et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised ? *Lancet* 2007 ; 370 July 14 : 173-184.
- (2) CKD Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013;3 (suppl):1-150.
- (3) J.P. Bouchon JP. Modèle « 1+2+3 ». *Revue du Praticien* 1984 ; 34 : 888-92.
- (4) C.G. Elinder, P Barany, O Heimbürger. The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31:493–499.
- (5) G. Van Pottelbergh et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur. Journal of General Practice*, 2013 december
- (6) G. Breton et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26(9) : 2852-59.
- (7) P.A. Gheewala. Impact of the pharmacist medication review services on drug-related problems and potentially inappropriate prescribing of renally cleared medications in residents of aged care facilities. *Drugs Aging* 2014 ; 31:825–835.
- (8) Groupe de travail Formulaire MRS. La fonction rénale chez les personnes âgées. *Formul R/ info* 2009, 16, 1 : 1-6
- (9) D. O'Mahony et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014 doi: 10.1093/ageing/afu145 First published online: October 16, 2014
- (10) R. Péquignot et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57:1638–1643.

Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

Orale antidiabetica



Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

Les antidiabétiques oraux

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Dr. Paul Amouts, AZ Turnhout

CONSENSUSVERGADERING

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

Orale Antidiabetica

Commentaar van de deskundige

Dokter Paul Arnouts

**Dienst Nefrologie – Diabetologie
AZ Turnhout – campus St. Jozef
Steenweg op Merksplas 44
2300 Turnhout**

Rational use of drugs in chronic renal insufficiency: oral antidiabetics

Diabetes mellitus is a leading cause of chronic kidney disease (CKD) and a major cause of morbidity and mortality worldwide. Registry data show that the incidence of type 2 diabetes has more than doubled in the last 30 years and time projections of diabetes burden over the next decades paint a global scenario with dramatic perspectives for public health. Furthermore, the co-existence of diabetes and CKD, be it as direct consequence of diabetic nephropathy or as an association of separate diseases, is increasingly prevalent. The presence of CKD influences glycaemic control, making the therapeutic management of diabetes patients challenging. On the one hand, progressive loss of renal function impairs renal gluconeogenesis, whereas on the other hand, insulin resistance can be triggered or worsened by elevated counter-regulatory hormones, altered lipid metabolism, electrolyte abnormalities, uremic acidosis and accumulation of uremic toxins (such as pseudouridine). All these factors make the achievement of an adequate glycaemic control unpredictable. The impact of renal insufficiency on pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucose lowering drugs is thus a timely issue since a reduced GFR may produce dangerous accumulation of these drugs and/or their active metabolites, with a consequent increased risk of side effects or severe hypoglycaemia.

Evidence that intensive glucose-lowering treatment has an effect on loss of glomerular filtration rate (GFR) is sparse. The 2012 update of the KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) clinical practice guidelines for diabetes and CKD recommends a target hemoglobin A1c (HbA1c) of $\approx 7.0\%$ to prevent or delay progression of the microvascular complications of diabetes, including CKD (level of evidence 1A); recommends not treating to an HbA1c target of $<7.0\%$ in patients at risk of hypoglycemia (1B); and suggests that target HbA1c be extended above 7.0% in individuals with comorbidities or limited life expectancy and risk of hypoglycemia (2C). This patient centered approach is in agreement with the 2012 ADA (American Diabetes Association) –EASD (European Association for the Study of Diabetes) position statement.

1. Metformin

1.1 Metformin, the most widely used biguanide, is recommended as first line glucose lowering agent in almost all current diabetes guidelines. Metformin is cheap, has a well characterized efficacy and safety profile, does not increase the risk of hypoglycaemia, has some modest lipid-lowering effects and does not result in weight gain. Furthermore, use of metformin is associated with a lower incidence of macro-vascular complications. Nausea and diarrhea, the most common side effects reported, can be prevented by starting at a low dose and increase it slowly, and by taking the drug with meals. Paradoxically, there are numerous contraindications to the use of metformin because of a theoretical risk of lactic acidosis. "Metformin is contraindicated in patients with impaired kidney function, decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, liver disease, alcohol abuse, heart failure, respiratory failure, sepsis and any condition that might lead to lactic acidosis".

However, such a risk has been probably overestimated in many circumstances. Therefore, contraindications to the use of metformin may deprive numerous type 2 diabetic patients from a drug that may provide more benefits than risks. This is especially the case of patients with mild to moderate CKD who deserve much attention because they represent an increasing proportion of the type 2 diabetic population, notably in the elderly.

1.2 The target of metformin or its mode of action has been very difficult to pinpoint. It consistently reduces endogenous glucose production by inhibiting gluconeogenesis. Proposed mechanisms of action have included delayed intestinal glucose absorption, enhanced release of GLP-I, augmented lactate production by enterocytes, and activation of AMP-activated protein kinase in hepatocytes consequent to decreased energy charge, as well as inhibition of glucagon signalling, glycolytic enzymes, transcription of gluconeogenic enzymes, or mitochondrial complex-1 (which is made up of NADH and a reductase).

Inhibition of Complex-1 was considered the most important effect, leading to activation of AMP-activated protein kinase through decreases in hepatic charge (increasing AMP/ADP and/or ADP/ATP concentration ratios). Very recently Madiraju et al. very elegantly showed that metformin non-competitively inhibits the redox shuttle enzyme mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase,

resulting in an altered hepatocellular redox state, reduced conversion of lactate and glycerol to glucose, and decreased hepatic gluconeogenesis.

1.3 Pharmacokinetics of metformin

Metformin is a hydrophilic drug of which the absorption occurs almost exclusively in the upper gastrointestinal tract. After administration, the maximum peak in plasma concentration (2 µg/mL) is reached within 2 hours. A dose-response study demonstrated that 2000 mg daily is the most effective dose of metformin, resulting in a mean 2% lowering of HbA1c as compared to placebo, while 85% of the maximal effect of metformin is observed at a dose of 500 mg three times daily. The absolute bioavailability of a 500 mg dose of metformin is about 50-60%. The bioavailability is reduced by food and tends to decrease with the increase of the dose administered, suggesting the existence of a saturation- or permeability/transit time-limited absorption mechanism. The overall volume of distribution is 3.1 L/Kg. As metformin is highly distributed in erythrocytes, the blood mean terminal elimination half-life ($t^{1/2}$) is notably higher (17.6 h) than the plasma $t^{1/2}$ (1.5-4.9 h). Metformin is only minimally bound to serum proteins (plasma protein-binding capacity 1.1-2.8%), is not metabolized and is eliminated unchanged by the kidney through glomerular filtration and tubular secretion. This last mechanism (involving the human organic cation transporter-2) accounts for most of metformin elimination and explains the high renal clearance of the drug (~450 mL/min). The elimination half-life ranges from 1.5 to 8.7 h and approximately 90% of a dose is excreted in urine within 12-24 hours. When renal function is impaired, the clearance of metformin decreases in parallel with the decrease of eGFR. In patients with mild to moderate CKD, plasma half-life of metformin can be notably prolonged and dangerous accumulation can be observed in subjects with a severely impaired renal function (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) or in dialysis. As demonstrated by single-dose and steady-state pharmacokinetic assessment, the maximum serum concentration (C_{max}) and the AUC were increased to 173% and 390%, respectively, in patients with moderate to severe CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) compared to subjects with normal renal function.

1.4 Metformin and kidney disease: Lactic Acidosis

In patients with impaired renal function (eGFR < 60 mL/min), a reduction in the daily dosage is recommended. However, recent evidences indicate a strong reduction in mortality in CKD 3 diabetic patients under metformin treatment. Metformin could therefore be used in this range of renal function, provided that daily dose is decreased to no more than 1.5 g per day (eGFR > 45 mL/min) or 850 mg/day (eGFR between 30-45 mL/min). It is important to realise that in CKD4 patients with unstable kidney function (e.g. during episodes of diarrhea or of haemodynamic instability), it might be advisable to (temporarily) withhold the drug, as in these patients small absolute decreases in GFR might result in large variations in serum concentration of metformin.

The mechanism of metformin associated lactic acidosis (MALA) includes the suppression of liver gluconeogenesis and lactate metabolism with consequent lactate accumulation. Tissue hypoxia, dehydration and hypotension are three important co-risk factors of MALA. Severe dehydration may cause acute renal failure, hypoperfusion and dysfunction of the liver. Metformin and lactate may then accumulate as consequence of a combination of the decreased clearance by the liver (decreased gluconeogenesis) and the kidney (reduced urinary excretion). However, mortality in subjects who develop lactic acidosis is not associated with metformin levels, reflecting that rather the primary underlying causes of acidosis (e.g. hypoxia, hemodynamic compromise) are the major drivers of mortality. For a more indepth discussion about the role of metformin in lactic acidosis, I refer to the paper of Lalau, Arnouts et al (2)

1.5 Metformin and Kidney function: Clinical Practice Guidelines

It is surprising that many official guidelines still reason in terms of thresholds for withdrawal of metformin rather than *adjustment* of the metformin dose to suit the patient's renal status (the approach used in guidelines on the vast majority of drugs excreted by the kidney). None of the official guidelines takes into account the instability of kidney function over time as a criterion.

An estimated glomerular filtration rate (eGFR) cut-off of < 60 mL/min/1.73 m² - as a contraindication for the use of metformin is overly conservative. It makes more sense to recommend that, although metformin is contraindicated in those with an eGFR of less than 30 mL/min/1.73 m², it can be used with caution in those with a GFR of 30-45 mL/min/1.73 m². This comes from the Australian diabetic guidelines.

A separate consensus statement, authored by members of the ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes), reports that metformin seems safe unless eGFR falls to $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

The United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence recommends reviewing the clinical circumstances when serum creatinine exceeds $130 \mu\text{mol/l}$ ($1.5 \text{ mg\%}$) or eGFR falls below $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

The Institute further specifies that metformin be stopped if serum creatinine exceeds $150 \mu\text{mol/l}$ ($1.7 \text{ mg\%}$) or eGFR is below $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

The Canadian Diabetes Association, only using eGFR, recommend caution with $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and contraindicate its use with $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Expert opinion

- Dosing Recommendation:

eGFR	> 60	CKD 1-2	$3 \times 850 \text{ mg}$
eGFR	60-45	CKD 3a	$2 \times 850 \text{ mg}$
eGFR	45-30	CKD 3b	$1 \times 850 \text{ mg}$
eGFR	< 30	CKD 4-5-D	STOP

1.6 Conclusion for metformin

Metformin accumulation sufficient to produce lactic acidosis can occur only in the presence of severe renal failure (and rarely hepatic failure).

Metformin will always be avoided in patients whose renal function is deteriorating acutely and in those patients in whom oxygenation, tissue perfusion or liver function are severely compromised.

However, in patients with type 2 diabetes and stable chronic kidney disease or stable cardiac failure (or disease), clinicians are doing their patients a disservice by prematurely and unnecessarily withdrawing metformin treatment.

Physicians should inform all diabetic patients treated with metformin that they have to stop the drug in all circumstances promoting dehydration such as vomiting and diarrhea.

The use of diuretics and/or laxatives may promote dehydration, especially in elderly people. Several medications may interfere with renal function. NSAID and RAAS-inhibitors may promote acute renal insufficiency, especially among dehydrated individuals.

Certainly in CKD 3, metformin should be discontinued temporarily during an acute illness, when radiological investigation using iv contrast is required and when elective surgery is undertaken.

Guidance, likely based on expert opinion and consensus, will need to be supported by comprehensive education for both healthcare professionals and patients regarding not only the benefits of metformin, but situations where metformin should not be used or be temporarily discontinued.

Education should be a priority to widely promote the safe use of metformin in Type 2 diabetes.

2. Other (oral) antidiabetic agents

In the presence of contraindications or intolerance to metformin or when metformin alone does not result in optimal control, other antidiabetic medications are necessary.

Replacing metformin for other classes is however not a neutral one, considering the huge advantages of metformin, including amelioration of insulin resistance and hyperinsulinemia, positive effects on lipid balance in dyslipidemic patients, suppression of AGE formation, improved endothelial function, improved haemostasis, weight reduction and modest reduction in blood pressure in hypertensive patients.

In addition, recent observational data suggests that, when compared to sulphonylureas and insulin, metformin is associated with a reduced risk of developing solid organ cancer.

None of the other current monotherapy regimens show better results than metformin.

Unlike metformin, insulin secretagogues (sulphonylureas or glitinides) and insulin itself cause weight gain but above all hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia with sulphonylurea is reported to be increased by 4-9% when compared with patients treated with other oral hypoglycemic agents. Severe hypoglycemic episodes are estimated to occur at a rate of over 2400 per 100.000 patient-years. Other risk factors for hypoglycaemia include advanced age, combination therapy and comorbid conditions, especially chronic kidney diseases.

A recent nested case-control study using the UK-based General Practice Research Database identified over 50,000 patients with type 2 diabetes taking oral antidiabetic drugs with or without concomitant insulin use. Compared to patients taking metformin alone the adjusted odds ratios for severe hypoglycaemia with sulphonylureas, insulin and the two in combination were 2,8, 16,5 and 39,9, respectively. Renal failure was the only co-morbidity that was significantly associated with an increased risk of hypoglycaemia.

In CKD renal gluconeogenesis is impaired and the clearance of insulin and other hypoglycemic agents is delayed, thus increasing the risk of hypoglycaemia.

Thiazolidinediones reduce insulin resistance, but cause weight gain and fluid retention, and can exacerbate congestive heart failure or trigger its onset.

Further on, a 2011 report from the FDA links long-term pioglitazone use with bladder cancer.

Incretin-based insulin secretagogues clearly have advantages including a very low risk of hypoglycaemia and lack of weight gain. Although cardiovascular safety seems proven, until now no clinical outcome superiority in terms of micro- or macrovascular complications has been shown. (EXAMINE, SAVOR)

Below, we shortly will discuss the impact of renal insufficiency on the different classes of antidiabetic drugs, other than the biguanide, metformin.

2.1 Sulphonylureas

Agents in this class stimulate insulin secretion from the islet beta cell by binding to the sulphonylurea receptor 1 of the adenosine triphosphate-dependent potassium channel, resulting in closure of these channels, depolarisation of the b-cell membrane, calcium influx, and subsequently insulin release.

Sulphonylurea have been studied extensively and are associated with favourable vascular outcomes. The main risk is hypoglycaemia, especially in CKD patients because of fall in renal gluconeogenesis and accumulation. Therefore, low starting doses and slow titration are required.

Glibenclamide is converted in the liver to three major metabolites, one of which (4-hydroxyglibenclamide) has about 15 % of the potency of glibenclamide. This metabolite accumulates in patients with renal failure and likely contributes to an increased risk of hypoglycemia with glibenclamide in patients with renal failure.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4-5-D: avoid

Glimepiride is hepatically metabolized with 2 major metabolites, one of which has some pharmacologic activity. Glimepiride does not accumulate in patients with reduced GFR, but urinary excretion of its metabolites is reduced. Prolonged hypoglycemia has been reported in patients with reduced GFR.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4: Initiate at low dose, 1 mg daily

CKD 5-D: avoid

The metabolism of **gliclazide** occurs in the liver: at least 8 metabolites, none of them has any recorded hypoglycemic activity. Studies with ¹⁴C-gliclazide administered to volunteers have shown that the radioactivity is rapidly and extensively excreted into the urine (81% of the dose) with the remainder being eliminated in faeces over a 48 hour period. The renal clearance of unchanged total gliclazide is low (0,5 ml/min) due to the high protein binding with less than 1% found in the urine, thus making it possible to use the drug in renal failure.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4-5-D: no dose adjustment necessary

Glipizide undergoes near-complete hepatic biotransformation to inactive metabolites, and its half-life is unaffected by kidney function.

Glipizide clearance and elimination half-life, which is 2-4 hours in normal individuals, are unaffected by renal insufficiency, and therefore dose adjustments in patients with reduced GFR is not necessary.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4-5-D: No dose adjustment necessary.

Gliquidone is extensively metabolized in the liver via hydroxylation and demethylation to largely inactive metabolites. These metabolic processes are maintained in patients with hepatic insufficiency. 95% of the gliquidone dose is excreted as metabolites via bile in the faeces. Less than 5% of the gliquidone dose is eliminated by the renal route.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4-5-D: No dose adjustment necessary.

2.2 Nonsulfonylurea insulin secretagogues (Glinides)

Glinides also stimulate insulin secretion from the pancreatic beta islet cells by binding to adenosine triphosphate-dependent potassium channels but at a different site. In contrast with sulfonylureas they have a very short half-life and duration of action (3-4 hours) and therefore are administered shortly before meals. Glinides have modest glycemic efficacy and lack clinical outcome data.

Repaglinide, is almost completely converted to inactive metabolites in the liver, and less than 10% is excreted by the kidneys. There is no increased risk in hypoglycaemia in patients with CKD.

Dosing Recommendation:

CKD 3-4-5-D: no dose adjustment necessary

2.3 Incretin-based insulin secretagogues

Incretin hormones, such as GLP-1, are released after meals and serve to stimulate pancreatic insulin secretion, temper glucagon release, and slow gastric emptying and suppress appetite.

The incretin effect is the augmentation of glucose-stimulated insulin secretion by intestinally derived peptides, which are released in the presence of glucose or nutrients in the gut. This incretin pathway is attenuated in patients with type 2 diabetes. The incretin effect is composed primarily of 2 peptides: glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1).

The incretin effect can be increased by blocking the inactivating enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP4) or by using Incretin mimetics (GLP-1 analogues) which are not inactivated by endogenous DPP4.

Advantages of these drugs include a very low risk of hypoglycaemia and lack of weight gain.

2.3.1 DPP4-Inhibitors

Sitagliptin is an oral, once-daily DPP4 inhibitor that is primarily cleared by the kidneys. In normal, healthy subjects, 75-80% of the drug is excreted unchanged in the urine. Excretion is thought to be via active secretion and glomerular filtration.

Relative to subjects with normal or mildly impaired renal function, patients with moderate renal insufficiency (CrCl 30-60 ml/min), severe renal insufficiency (CrCl < 30 ml/min, not on dialysis) or end-stage renal disease (ESRD) on dialysis, have approximately 2,3-fold, 3,8-fold or 4,5-fold higher plasma sitagliptin exposures, respectively, with C_{max} increased 1,4-fold to 1,8-fold. Compared with values in subjects with normal renal function (12,1 h), the terminal half-life values of sitagliptin in those

with mild, moderate, and severe renal impairment, and ESRD were raised to 16,1, 19,1, 22,5, and 28,4 h, respectively.

Based on these findings, a 50% dose reduction (50 mg daily rather than the usual dose of 100 mg) is recommended in patients with moderate kidney disease, and a 75% dose reduction is recommended in patients with more advanced kidney disease and those on dialysis.

Dosing recommendations:

CKD 1-2: no dosage adjustment is necessary.

CKD 3: 50 % of the dose (50 mg/day).

CKD 4: 25 % of the dose (25 mg/day).

CKD 5-D: 25 % of the dose (25 mg/day)

Vildagliptin is rapidly and for more than 85% absorbed. The major circulating components in the plasma are unchanged drug and a main metabolite (M20.7) which is not biologically active. Elimination of vildagliptin mainly involves renal excretion of unchanged parent drug (23%) and cyano group hydrolysis with little CYP involvement.

In patients with mild, moderate, and severe renal impairment, and ESRD patients on hemodialysis, systemic exposure to vildagliptin was increased (C_{max} 8-66%; AUC 32-135%) compared to subjects with normal renal function. However, changes in exposure to vildagliptin did not correlate with the severity of the renal function. The elimination half-life of vildagliptin was not affected by renal function. By contrast, exposure of the main metabolite (M20.7) increased with increasing severity of renal function (AUC 1,6- to 6,7-fold), but this effect has no clinically relevant consequences as the metabolite is pharmacologically inactive.

Exposure to vildagliptin increases only +/- 2-fold in patients with severe renal insufficiency relative to healthy volunteers with little change in C_{max}.

Dosing Recommendations:

CKD 1-2: 2 x 50 mg/day

CKD 3-4-5D: 50 mg/day

Saxagliptin is a DPP-4 inhibitor usually administered once daily at the therapeutic dose of 5 mg. Although the overall half life is short, metabolism of saxagliptin (mainly by CYP3A4/5) produces an active metabolite (5-hydroxy-saxagliptin) which keeps 50% of the hypoglycemic power of the primary drug. Saxagliptin is eliminated by both hepatic and renal (75%) routes and approximately 95% of the administered dose is recovered in urine. Because mild renal impairment (eGFR 60-90 mL/min) produces only a slight increase in the AUCs of saxagliptin (1.2 fold) and its active metabolite (1.7 fold), dosage adjustment is not usually needed in CKD stage 1-2. On the contrary, when a moderate renal impairment is present, the AUCs of saxagliptin and its active metabolite are 1.4- and 2.9-fold higher, becoming 2.1- and 4.5-fold higher in the presence of a severe renal impairment (eGFR<30 mL/min). Therefore, in order to achieve and keep plasma levels similar to those in patients with normal renal function the starting dose should be halved to 2.5 mg/daily in CKD stage 3-5D. Saxagliptin can be taken after dialysis since a single 4-h dialysis session removes 23% of the dose.

Dosing recommendations:

CKD 1-2: No dosage adjustment is necessary (5 mg/day).

CKD 3: 50 % of the dose (2,5 mg/day).

CKD 4: 50 % of the dose (2,5 mg/day).

CKD 5-D: 50 % of the dose (2,5 mg/day).

Linagliptin is a DPP-4 inhibitor administered at the therapeutic dose of 5 mg once daily. The drug has relatively low absorption and bioavailability (about 30%) and, unlike the other DPP-4 inhibitors, is highly protein-bound (>80%). The half-life is long and drug metabolism produces several inactive metabolites. Almost 85% of the dose undergoes fecal excretion via the entero-hepatic system, while renal excretion accounts for 5% of the dose. As renal excretion is a minor elimination pathway of linagliptin at therapeutic dose levels (<1% of unchanged linagliptin appears in urine), no dose adjustments are required in the presence of impaired renal function.

Dosing Recommendations:

CKD 2-3-4-5-D: No dosage adjustment necessary

Alogliptin is a 339.39 Da highly selective DPP-4 inhibitor administered at the daily dose of 25 mg once daily. After oral administration, alogliptin is rapidly absorbed (median T_{max}, 1-2 hours) with a 100% bioavailability, a modest protein binding (20%) and a limited metabolism which occurs mainly in the liver (CYP2D6- and 3A4-mediated). The two inactive compounds generated account for <2% and <6%, respectively, of total alogliptin concentrations in plasma and urine. The half-life ranges from 12 to 21 hours and the excretion is mainly through the renal route (60-70%). A 1.7-, 2.1- and 3.2 fold increase in alogliptin exposure is observed in patients with mild, moderate and severe renal impairment [91]. No dose adjustment is therefore necessary with eGFR ≥60 mL/min while the daily dose should be reduced to 12.5 mg and 6.25 mg/daily in patients with eGFR 30-60 and <30 mL/min respectively. In a prospective, open-label study of 30 hemodialysis patients, 6.25 mg/day of alogliptin (administered without regard to the timing of dialysis) as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents improved glycaemic control and were generally well tolerated over a 48-week period.

Dosing recommendations:

CKD 1-2: no dosage adjustment is necessary (25 mg).

CKD 3: 50 % of the dose (12,5 mg/day).

CKD 4-5-D: 25 % of the dose (6,25 mg/day).

2.3.2 Incretin Mimetics

Exenatide reaches peak concentrations within 2 hours of administration, undergoes minimal systemic metabolism. The kidney is the primary organ responsible for clearance and degradation of exenatide into small, biologically inactive peptide fragments, with a half life of 2,5 hours in patients with normal renal function. The elimination half-life increases to 3,2 hours in patients with moderately reduced GFR (31-60 ml/min) and up to 6 hours in patients with GFR < 30ml/min or ESRD, associated with an increase in AUC with potentially toxic blood levels detected.

In those with mild-to-moderate renal impairment, clearance of exenatide is only mildly reduced and no dose adjustment is needed.

No dose adjustment is required if the GFR is greater than 30 ml/min, but exenatide is contraindicated in patients undergoing hemodialysis or in patients who have a GFR less than 30 ml/min.

Dosing Recommendation:

in CKD 2: No dosage adjustment is necessary

In CKD 3: Dose escalation from 5 µg bid to 10 µg bid should proceed conservatively

In CKD 4-5-D: not recommended

Liraglutide has a high degree of sequence identity (97%) to human GLP-1, but differs in having a Arg34Lys substitution, and a glutamic acid and 16-C free fatty acid addition to Lys26. Binding to serum albumin (>99%) results in no or very limited renal extraction. Liraglutide is fully metabolized within the body through the widely distributed endogenous enzymes, DPP-IV and NEP. The cleavage sites of liraglutide are similar to those reported for GLP-1, but the degradation is much slower for liraglutide.

Half-life is about 13 hours after subcutaneous injection, with plasma peak levels after 8 to 12 hours.

Liraglutide is not recommended in people with a creatinine clearance <60 ml/min due to lack of clinical trial experience.

But pharmacokinetic and pharmacodynamics studies have demonstrated no significant effect in terms of product accumulation down to a creatinine clearance of 15 ml/min or below.

Reduced GFR does not alter its metabolism or excretion.

Dosing Recommendation:

In CKD 2 : No dosage adjustment is necessary.

In CKD 3: No dosage adjustment is necessary, but limited experience

In CKD 4-5-D: No dosage adjustment is necessary, but no experience

At this moment not recommended for CKD 3-4-5-D

Lixisenatide is administered subcutaneously, once daily, before one of the main meals at the starting dose of 10 mcg which can be increased up to 20 mcg as maintenance dose. Absorption is rapid and the median T_{max} is 1 to 3.5 hours. Lixisenatide is only moderately bound to human proteins (55%) and the apparent volume of distribution after subcutaneous administration is approximately 100 L. The drug is eliminated via glomerular filtration (with a mean apparent clearance of about 35 L/h), followed by tubular reabsorption and metabolic degradation with generation of small and inactive peptides. Mild renal impairment does not influence pharmacokinetics or tolerability of Lixisenatide. Therefore, no

dose adjustment is required for patients with GFR 60-90 mL/min. Conversely, in subjects with moderate (GFR 30-60 mL/min) and severe (GFR 15-30 mL/min) renal impairment the AUC is increased by 24% and 46% respectively. There is limited therapeutic experience in moderate and advanced CKD, so in these patients, the drug should only be used with great caution.

Dosing Recommendation:

in CKD 2 : No dosage adjustment is necessary.

In CKD 3: Probably no dosage adjustment is necessary, but limited experience.

In CKD 4-5-D: No experience

2.4 Thiazolidinediones (Glitazones)

Only one glitazone, namely **pioglitazone**, is left on the market since troglitazone (hepatotoxicity) and rosiglitazone (enhanced myocardial infarction) were removed.

Pioglitazone ameliorates insulin action in insulin-target tissues through binding to peroxisome proliferator-activated receptors gamma (nuclear transcription factors involved in glucose and lipid homeostasis). Pioglitazone decreases insulin resistance, enhances peripheral disposal of glucose, and has some effect on hepatic production of glucose.

Pioglitazone has an elimination half-life of about 3-7 hours, has six hepatic metabolites, of which three are active. There is however no accumulation of the parent drug or the major metabolites in the setting of renal insufficiency.

In fact the area under the curve (AUC) is less in patients with severe renal failure, perhaps due to reduced protein binding.

Important side effects of glitazones, especially in the setting of CKD, include fluid retention with edema and even congestive heart failure (CHF).

Pioglitazone should be used with great caution in patients with increased risk for CHF, and is contraindicated in patients with NYHA Class III and IV heart failure. In 2011 an increased risk of bladder cancer was mentioned for pioglitazone. Soon a 10-year epidemiology study will be published demonstrating that there is no statistically significant increased risk of bladder cancer among patients ever exposed to pioglitazone.

Dosing Recommendation:

In CKD 3-4-5-D: No dosage adjustment is necessary

2.5 Alfa-Glucosidase inhibitors

By inhibiting alfa-glucosidases they delay the absorption of glucose from starch and sucrose, attenuating postprandial glucose increases.

Acarbose is only minimally absorbed from the gastrointestinal tract, where it is largely broken down by intestinal flora and intestinal enzymes into at least 13 metabolites, at least one of which has some biological activity. Some of the metabolites are partially absorbed, although <2% of a dose of acarbose and the active metabolites appears in the urine. In patients with reduced renal function, the plasma levels of the drug and its metabolites can increase several-fold, but the clinical significance of this is not known. Information about the long-term use of acarbose in patients with reduced kidney function is sparse and its use in patients with later stage 3 and stages 4 and 5 CKD is not recommended.

Dosing Recommendation:

In CKD 3-4-5-D: avoid

References

1. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties.
Paul Arnouts, Davide Bolignano, Ionut Nistor, Henk Bilo, Luigi Gnudi, James Heaf, Wim van Biesen.
Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 1284-1300.
2. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients.
Jean-Daniel Lalau, Paul Arnouts, Adnan Sharif, Marc E. De Broe.
Kidney International; 2014 Mar 5. doi: 10.1038/ki.2014.19
3. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world.
F. Kajbaf, P. Arnouts, M. De Broe, J.D. Lalau
Pharmacoepidemiology and drug safety 2013
4. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase.
Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al.
Nature 2014; 510: 542-546.

Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

Les anticoagulants



Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

Anticoagulantia

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Jean-Michel Hougardy, ULB

Avis de l'expert.

Les anticoagulants : quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ?

Professeur Jean-Michel Hougardy

Professeur Associé

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale

Cliniques Universitaires de Bruxelles

Hôpital Erasme

ULB

Avec la Collaboration du **Professeur Serge Motte**, Service de Pathologie Vasculaire. Cliniques Universitaires de Bruxelles, Hôpital Erasme, ULB.

Date : 27.10.2014

1. Introduction.

La maladie rénale chronique (MRC) s'associe à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), de thrombo-embolie systémique, mais aussi d'évènements hémorragiques [1, 2]. Malgré ces spécificités, les principales indications des anticoagulants ne diffèrent pas de la population générale en cas de MRC. Ces indications sont (1) la prévention thromboembolique primaire ou secondaire (après un accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire) dans la fibrillation auriculaire (FA), (2) la prévention thromboembolique primaire en cas de prothèses valvulaires cardiaques, et (3) le traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Si ces différentes indications ne modifient généralement pas le choix de l'anticoagulant dans le traitement à long terme, des doses différentes peuvent être nécessaires. Des indications d'anticoagulation à plus court terme existent également avec (1) la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde lors d'interventions à risque thrombotique modéré ou élevé (p. ex. chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou, chirurgie abdominale ou pelvienne majeure), (2) l'angor instable et infarctus du myocarde sans onde Q, en association à l'acide acétylsalicylique plus ou moins des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa) et (3) l'accident vasculaire cérébral aigu en association avec l'acide acétylsalicylique. Dans toutes ces situations, l'héparine non fractionnée, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et les agents anti-vitamine K (AVK) sont les anticoagulants les plus prescrits. Ces différentes classes présentent chacune leurs propres limitations [1-4].

Un véritable enjeu pour l'anticoagulation dans la population des patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) est celui d'une anticoagulation à moyen et long terme. En effet, pour de courtes durées chez le patient hospitalisé, le recours à l'héparine non fractionnée est aisé. Les HBPM sont une option de choix pour le patient MRC ambulatoire qui nécessite une anticoagulation de durée courte ou intermédiaire (cf. infra). Depuis peu, les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ont été mis sur le marché (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et d'autres sont encore en développement (p. ex. edoxaban, betrixaban). Leur place comme anticoagulants de choix dans la population MRC mérite une véritable attention et nécessite de stratifier leur utilisation selon le grade de sévérité de la MRC.

1.1. La FA comme principal facteur de risque thromboembolique dans la population MRC.

La FA est l'arythmie la plus fréquente tant dans la population générale que MRC, *de facto*, elle constitue la principale indication d'anticoagulation au long terme. La morbi-mortalité augmente de manière significative en cas de FA, essentiellement en raison des complications thromboemboliques (essentiellement les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques) [5]. Parmi d'autres études, l'observation de la cohorte CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) a permis de rapporter une forte association entre MRC et FA [6]. Ainsi, environ 20% des patients présentaient une FA, soit une prévalence de 2 à 3 fois supérieure à la population générale. En plus de la FA, le risque thromboembolique du patient MRC englobe souvent d'autres facteurs de risque thrombotiques tels que le diabète, l'hypertension artérielle, la défaillance cardiaque congestive ou la dilatation auriculaire gauche. En cas de MRC avancée, l'état urémique contribue au risque thrombotique par divers facteurs comme la micro-inflammation chronique, la dysfonction endothéliale et l'altération de la coagulation. De ce fait, la susceptibilité aux évènements thromboembolique augmente avec la sévérité de la MRC. De manière parallèle, le risque d'AVC augmente dès le stade 3a de la MRC (çàd. Débit de filtration glomérulaire (DFG) tel qu'estimé en routine par les équations MDRD ou CKD-EPI 2012 $DFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) non seulement en raison de FA, mais aussi par la survenue de lésions de la substance blanche et des artéioles cérébrales [2, 7]. De manière paradoxale, cette majoration de risque thromboembolique avec la sévérité de la MRC s'accompagne d'un accroissement particulier de la susceptibilité aux évènements hémorragiques en cas d'anticoagulation. Différents facteurs physiopathologiques sous-tendent à cette

susceptibilité (accumulation de toxines urémiques, dysfonction plaquettaire et altération du facteur de von Willebrand) [8]. Le contrôle du risque thromboembolique chez le patient MRC s'accompagne donc d'un dilemme consistant à couvrir suffisamment le risque thrombotique tout en limitant le risque hémorragique [9]. En cas de MRC sévère (stades 4 et 5, soit un DFG de 30-15 ml/min et <15 ml/min respectivement), le rapport bénéfice-risque d'une anticoagulation peut donc devenir faible, voire même défavorable. De manière générale, il convient d'évaluer systématiquement la balance bénéfice/risque de l'anticoagulation, mais aussi de tenir compte des caractéristiques de l'agent anticoagulant choisi [9].

2. Agents anti-vitamine K (AVK) et nouveaux anticoagulants oraux (NACOs)

La prévention thromboembolique primaire ou secondaire impose généralement un traitement de longue durée. La compliance au traitement sera favorisée par une administration aisée de l'agent anticoagulant. De ce fait, les anticoagulants oraux sont les agents de choix pour cette indication et toutes les recommandations internationales les placent en 1^{re} ligne. L'anticoagulation recourt traditionnellement aux agents anti-vitamine K (AVK). Les AVK permettent de réduire le risque d'AVC d'environ 2/3, mais qui impliquent aussi un spectre thérapeutique étroit, des interactions alimentaires et médicamenteuses nombreuses, nécessitent un monitoring et sont associés à des événements hémorragiques. L'arrivée récente des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) modifiera certainement les pratiques à court terme. Cependant, et c'est le cas pour l'ensemble des anticoagulants, les données spécifiques à la population MRC restent peu abondantes et la MRC sévère (DFG <25-30 ml/min) est restée un critère d'exclusion constant des études menées avec les anticoagulants. L'exclusion de la MRC sévère de ces études s'explique par (1) le risque hémorragique accru du patient MRC et (2) l'élimination rénale de l'agent anticoagulant qui varie de $\approx$ 80 à $\approx$ 30% selon les NACOs. L'expérience clinique reste également limitée chez ces patients et ne permet pas d'assurer actuellement que les NACOs présentent une meilleure balance bénéfice/risque que les AVK en cas de MRC sévère.

2.1. Agents anti-vitamine K (AVK). Les AVK ont longtemps été les seuls anticoagulants oraux efficaces disponibles pour la prévention primaire et secondaire des événements thromboemboliques. Les AVK exercent leur effet anticoagulant en empêchant l'action de la vitamine K oxyde-réductase (VKOR) nécessaire pour la γ -carboxylation induisant l'activation des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K (II, VII, IX et X). Les AVK disponibles sur le marché belge sont au nombre de 3 : acenocoumarol (Sintrom®), warfarine (Marevan®) et phenprocoumone (Marcoumar®). Parmi eux, la warfarine est l'AVK le plus étudié. Les principales limitations des AVK sont connues, les principales étant de nécessiter un monitoring régulier de l'INR en raison des importantes variations intra- et interindividuelles et de l'influence des nombreuses interactions médicamenteuses (plus de 200 répertoriées). Les différents AVK se distinguent essentiellement par leur demi-vie et la rémanence de l'effet anticoagulant après la dernière prise (tableau 1). Chez le patient MRC, les nombreuses études (observationnelles et généralement de petite taille) se sont quasiment exclusivement adressées aux patients en dialyse dans un contexte de prévention thromboembolique primaire dans la FA non valvulaire. Malheureusement, peu de données de qualité existent chez le patient atteint de MRC modérée ou sévère (non dialysée). Si le bénéfice sur la réduction d'incidence d'événements thromboembolique par les AVK varie en fonction des études [10, 11], toutes s'accordent sur un risque hémorragique accru en cas de MRC sévère (DFG < 30 ml/min) [4, 12]. Par conséquent, la balance bénéfice/risque de la warfarine chez le patient présentant une MRC modérée à sévère et une FA n'est pas clairement établie [8, 13]. En cas de prescription des AVK et de DFG <50ml/min (càd stades 3b, 4 ou 5 de MRC selon KDIGO), il est donc recommandé (1) d'évaluer la balance bénéfice/risque pour chaque patient (2) d'utiliser des doses plus faibles et (3) de contrôler l'INR plus fréquemment (KDIGO 2012, absence de niveau de preuve). Enfin, malgré les

différences de demi-vie et de rémanence de l'effet anticoagulant entre les 3 molécules disponibles, il n'existe pas de recommandation quant au choix préférentiel d'une molécule.

Tableau 1. Durée des actions des agents anti-vitamine K		
Agent AVK	½ vie (heure)	Durée de l'effet anticoagulant après dernière prise (jours).
Acenocoumarol (Sintrom®)	8	2
Warfarine (Marevan®)	20-60	2-5
Phenprocoumone (Marcoumar®)	140-160	7-14

A noter que les AVK sont contre-indiqués en cas de grossesse et imposent leur remplacement par des héparines de bas-poids moléculaires (HBPM).

2.2. NACOs

2.2.1. Généralités. Les NACOs se distinguent des AVK par leur mécanisme d'action ciblé empêchant l'activation de facteurs de coagulation impliqués en fin de cascade de coagulation. Il s'agira de l'inhibition directe de la thrombine pour le dabigatran ou de l'inhibition du facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban ou l'edoxaban (figure 1).

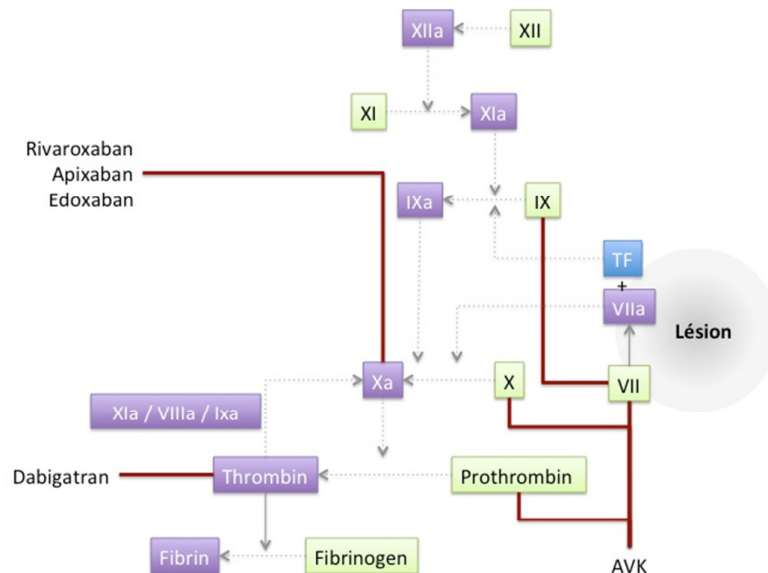


Figure 1. Site d'action des NACOs et des AVK dans la cascade de la coagulation

En comparaison aux AVK, les NACOs ont différents avantages qui peuvent se résumer, outre leur prise orale, en (1) l'absence de monitoring de la coagulation, (2) une pharmacocinétique prévisible, (3) un dosage fixe et surtout, (4) la démonstration récente d'une balance efficacité/sécurité comparable, voire supérieure, à la warfarine en cas de MRC de stades 2 et 3a (DFG 50-80 ml/min), ou modérée (DFG >25 ou 30 ml/min) pour chaque NACO testé [14-22]. Les principaux désavantages des NACOs résident en l'absence d'antidote spécifique et d'une élimination dépendante de la fonction rénale dans des proportions variables (tableau 2). Les variations de fonction rénale (par ex. MRC progressive, IRA) modifient significativement le risque hémorragique par allongement du temps de demi-vie, particulièrement pour les NACOs à forte élimination rénale comme le dabigatran [23, 24]. Pour cette raison, les principales études concernant l'efficacité des NACOs ont exclu la MRC sévère (c.-à-d. DFG <30 ml/min pour le dabigatran et le rivaroxaban et <25 ml/min pour l'apixaban).

Comme rapporté dans les études de phase 3 comparant un des NACO à la warfarine, l'utilisation de doses réduites permet de limiter le risque hémorragique tout en conservant l'efficacité en cas de MRC modérée [21]. Les études pharmacocinétiques ont aussi démontré le risque de surdosage avec des doses complètes [25, 26] et l'équivalence d'exposition en cas de doses réduites pour les DFG entre 30 et 50 ml/min (rivaroxaban, apixaban). Cependant, aucune étude actuelle ne s'est adressée à la population de patients atteints de MRC sévère (<25-30 ml/min) de manière spécifique et prospective. Il y a donc manque évident de données scientifiques quant au rapport bénéfice/risque des NACO en cas de MRC sévère, de stade 4 (c.-à-d. <30 ml/min) ou 5 (c.-à-d. <15 ml/min) selon KDIGO. De même les données chez le patient transplanté rénal ou en hémodialyse ou encore en dialyse péritonéale sont anecdotiques, voire inexistantes. De ce fait, les AVK restent la meilleure solution pour ces patients particuliers. Par ailleurs, aucune étude n'a comparé les différents NACO entre eux, chaque étude s'est orientée vers la comparaison en face à face d'un NACO avec la warfarine. De ce constat, il est donc important d'avoir des études prospectives/contrôlées/randomisées et spécifiques de la population MRC pour juger du rapport bénéfice/risque de chacun des NACO et de pouvoir les comparer entre eux.

Tableau 2. Propriétés des NACO selon la fonction rénale dans la prévention thromboembolique dans la FA (adapté de [27])			
	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Dose usuelle	150 mg 2x/j	5 mg 2x/j	20 mg 1x/j
Excrétion rénale (% dose absorbée)	80%	27%	35%
Bio-disponibilité	3-7%	50%	66 -100%
Usage approuvé pour clairance (ml/min)	≥ 30	≥ 15	≥ 15
Usage démontré pour clairance (ml/min)	≥ 30	≥ 25	≥ 30
Ajustement de dose nécessaire si :	ClCr <50 ml/min	pCr ≥1.5 mg/dl	ClCr <50 ml/min
Etude de phase III de prévention dans la FA	RE-LY	ARISTOTLE (AVERROES)	ROCKET-AF

2.2.2. Dabigatran. Le dabigatran est un inhibiteur oral direct, sélectif et direct de la thrombine qui n'interfère pas avec la vitamine K. Il est administré sous forme d'une prodrogue (dabigatran etexilate). Différentes études ont rapporté l'utilisation du dabigatran dans la prévention thromboembolique après arthroplastie élective du genou ou de la hanche, dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de la thromboembolie veineuse et dans la prévention thromboembolique systémique et de l'AVC dans la FA non valvulaire. Les doses habituelles sont de 150 et 220 mg une fois par jour pour prévenir la complication thromboembolique (en démarrant à la demi-dose rapidement après la chirurgie) et de 110-150 mg 2 fois par jour en cas de FA. La dose de 150 mg 2 fois par jour peut être prescrite pour le traitement de la thromboembolie veineuse. L'élimination rénale du dabigatran est importante (80%), ce qui le rend fortement sensible aux variations de fonction rénale (exposition de 1.5, 3.2 et 6.3 fois plus élevée après une dose de 150 mg de dabigatran pour des clairances de créatinine de 51-80, 31-50 et ≤30 ml/min respectivement) [3]. De ce fait, le risque hémorragique (particulièrement gastro-intestinal) lié à la prise de dabigatran se majore en cas de MRC, ou d'insuffisance rénale aiguë, sévère (DFG <30 ml/min). Ce risque hémorragique a d'ailleurs fait l'objet de multiples publications sous forme de rapport

de cas [23, 24] et illustre le risque lié à des doses non adaptées à la fonction rénale. De ce fait, le dabigatran n'est pas le NACO de choix en cas de MRC sévère et son utilisation chez ce type de patient doit faire l'objet d'une évaluation attentive de la balance bénéfice/risque. La seule étude qui renseigne sur la sécurité d'utilisation du dabigatran est l'étude RE-LY® (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy trial), mais qui a inclus un nombre très important de patients présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale (n=8766 et n=3505 pour un DFG de 50-79 ml/min et de 31-50 ml/min respectivement) [28]. L'étude RE-LY® a comparé le dabigatran à la warfarine chez les patients présentant une FA et au moins un facteur de risque d'AVC. Les patients présentant une clairance de créatinine ≤ 30 ml/min ont été exclus de l'étude. Cette étude démontre que 150 mg 2 fois par jour de dabigatran sont plus efficaces que la warfarine (INR cible 2-3) pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique tout en présentant un profil plus sûr, puisqu'associé à une réduction du risque hémorragique en comparaison avec la warfarine. La supériorité d'efficacité du dabigatran (150 mg 2x/j) sur la warfarine était surtout remarquée pour les DFG entre 30 et 80 ml/min. Le risque hémorragique était encore réduit à la dose de 110 mg 2x/j, même si dans ce cas, l'efficacité du dabigatran devenait comparable à la warfarine [25]. Des données toutes récemment communiquées au cours du Congrès ESC 2014, et issues d'une nouvelle sous-analyse de l'étude RE-LY®, suggèrent également que le déclin de fonction rénale serait ralenti chez les patients (notamment diabétiques) traités par dabigatran etexilate (Böhm M et al. ESC Congress 2014). Sur un plan physiopathologique, ceci pourrait s'expliquer par le fait que la vitamine K est un élément protecteur de la calcification vasculaire. De ce fait, la neutralisation de la vitamine K par les AVK pourrait favoriser les calcifications vasculaires et majorer le risque cardio-vasculaire [29]. Sur base des données pharmacocinétiques et d'une modélisation, une dose réduite de dabigatran (75 mg 2x/j) a été approuvée aux États-Unis pour les cas de MRC sévère (DFG entre 15 et 29 ml/min). Cette dose réduite permettrait d'atteindre une exposition comparable à la dose complète (150 mg 2x/j) proposée chez le patient à fonction rénale normale. Il est important de souligner que les propositions issues de cette modélisation doivent encore faire l'objet d'une validation indépendante en terme d'efficacité et de sécurité. À l'heure actuelle, il n'est donc pas possible de recommander l'utilisation du dabigatran à doses réduites chez le patient MRC de stade 4 ou 5.

2.2.3. Rivaroxaban. Le rivaroxaban est un inhibiteur sélectif et réversible du facteur Xa qui présente une pharmacocinétique prévisible. L'élimination rénale du rivaroxaban est d'environ 1/3, les 2/3 restant étant éliminés par le foie. L'étude ROCKET-AF, étude de phase 3 en double-aveugle et randomisée, a comparé le rivaroxaban à la warfarine pour la prévention thromboembolique dans la FA non valvulaire chez le patient avec une MRC modérée (DFG 30-49 ml/min, n=2950, soit 20.7% de l'ensemble de la cohorte) ou légère (DFG ≥ 50 ml/min) [16, 30]. Au cours de cette étude, tous les patients présentant une MRC ont présenté un risque plus élevé d'AVC, mais aussi d'évènement hémorragique, quel que soit l'anticoagulant choisi [30]. De manière non surprenante, les patients présentant une MRC et une FA étaient aussi plus âgés, avaient un score de risque CHADS2 plus élevé, une prévalence plus importante de décompensation cardiaque, de maladie vasculaire périphérique ou d'antécédent d'infarctus du myocarde. Ce constat de risques thrombotique, mais aussi hémorragique majorés du patient MRC rejoint celui de beaucoup d'études ainsi que celui d'une tendance à sous-traiter les patients avec une MRC qui présente une AF, par crainte des effets indésirables. L'étude ROCKET-AF a démontré que le rivaroxaban n'était pas moins efficace que la warfarine pour réduire l'incidence des évènements thrombotiques (AVC, embolie systémique), avec une efficacité comparable selon les catégories de MRC. En

raison des données pharmacocinétiques, les doses de rivaroxaban avaient été réduites de 25% en cas de DFG entre 30 et 50 ml/min (15 mg 1x/j au lieu de 20 mg 1x/j) au cours de l'étude ROCKET-AF, tout en gardant un bénéfice comparable à la population non-MRC [16, 26]. À noter que des discordances de dosages persistent dans les recommandations d'usage puisque dans le traitement de l'embolie pulmonaire par rivaroxaban (étude EINSTEIN), il est proposé de traiter à raison de 15 mg 2x/j au cours des 3 premières semaines pour réduire ensuite à 20 mg 1x/j, même pour les DFG entre 30 et 50 ml/min [15]. Les auteurs ne commentent pas spécifiquement les résultats dans la population MRC de stade 3 et il n'est pas possible de conclure quant au risque hémorragique pour ces doses en cas de DFG <50ml/min. D'un autre point de vue, les résultats de l'étude ROCKET-AF démontrent qu'il est possible d'anticoaguler, par rivaroxaban, les patients MRC (stades non sévères) avec une FA non valvulaire, et ce, sans excès d'évènement hémorragique. À noter qu'une étude post-hoc de ROCKET-AF suggère que tant la MRC que les antécédents d'AVC/AIC prédisent le risque récurrent d'AVC ischémique ou d'embolie systémique. De ce point de vue, la MRC est un élément à considérer pour la stratification du risque de futur AVC [2].

2.2.4. Apixaban. L'apixaban est un inhibiteur oral direct du facteur Xa, de demi-vie relativement courte (12h) et présentant une élimination rénale limitée (25%). L'apixaban a fait l'objet de plusieurs études dont les plus importantes restent l'étude AVERROES chez les patients présentant une contre-indication aux AVK [19] et l'étude ARISTOTLE comparant l'apixaban à la warfarine dans la prévention thromboembolique chez les patients présentant de la FA et au moins un facteur de risque supplémentaire [18]. Les données de l'apixaban qui concernent le patient MRC sont essentiellement issues d'une analyse secondaire de l'étude ARISTOTLE [13]. Les résultats de cette étude démontrent une réduction plus importante de l'incidence de l'issue principale (survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique ou d'une embolie systémique) avec l'apixaban en comparaison à la warfarine (1.27%/an vs. 1.60%/an respectivement, HR 0.79 IC95% 0.66-0.95, P=0.01). De manière intéressante, cet effet favorable s'est également accompagné d'une réduction de pratiquement de 30% de l'incidence des évènements hémorragiques sévères en comparaison au groupe traité par warfarine (2.13%/an vs. 3.09%/an respectivement, P<0.001). À noter que chez les patients présentant une créatinine plasmatique ≥ 1.5 mg/dl et un âge ≥ 80 ans ou un poids ≤ 60 kg, les auteurs ont réduit la dose quotidienne d'apixaban de 50% (çàd. 2 x 2.5 mg au lieu de 2 x 5 mg) pour obtenir ce même résultat. La sous-analyse de l'étude ARISTOTLE a démontré que les effets positifs de l'apixaban sur l'incidence thromboembolique, les complications hémorragiques et la mortalité étaient indépendants de la fonction rénale. De plus, la réduction du risque hémorragique a surtout été observée pour les DFG compris entre 30 et 50 ml/min/1.73m² selon CKD-EPI 2012 (HR 0.50 IC95M 0.38-0.66 ; P=0.005) [13]. Cette observation plaide donc pour la supériorité de la balance bénéfice/risque de l'apixaban par rapport à la warfarine dans la MRC de stades 3a et 3b, voire même de stade 4 débutant (DFG de 25-29 ml/min) selon KDIGO. Des éléments théoriques plaident également plus en faveur de l'apixaban en comparaison au dabigatran qui perd notamment sa supériorité d'efficacité par rapport à la warfarine en cas de dose réduite (110 mg au lieu de 150 mg, 2x/j). Cependant, il est indispensable d'obtenir des études comparatives des différents NACOs entre eux pour conclure en la supériorité de l'un sur les autres.

2.3. Circonstances particulières et NACOs

2.3.1. NACOs et patient transplanté rénal (problème des interactions médicamenteuses).

Les NACOs peuvent interférer avec le transporteur d'efflux P-glycoprotéines (P-gp ; dabigatran, rivaroxaban, apixaban), la breast cancer resistance protein (BRCP ;

rivaroxaban et apixaban) et/ou le CYP450 (rivaroxaban (via CYP450 3A4 et 2J2), apixaban (via CYP450 3A4/5). Ces interférences ont des implications cliniques dans la mesure où divers médicaments utilisent également ces voies pour leur métabolisme (Lettre d'ICAR 20/4/13). Chez le patient transplanté (rénal particulièrement), l'utilisation des NACOs peut donc interférer avec les médicaments immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteur mTOR). En effet, les anticalcineurines sont contre-indiqués chez le patient transplanté en raison d'une interaction médicamenteuse de transport qui entraîne un doublement de la concentration plasmatique de dabigatran et un risque majoré de saignement. Par ailleurs, les anticalcineurines et le sirolimus présentent des interactions médicamenteuses métaboliques (via CYP450) et de transport (via P-gp) avec le rivaroxaban et l'apixaban. Il en résulte un risque majoré de saignement par augmentation de leur concentration plasmatique. Par ailleurs, chez tout patient, il est important de tenir compte de la présence d'inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp comme les antifongiques azolés (sauf fluconazole) et les inhibiteurs de protéases qui contre-indiquent l'administration des NACOs. Des données spécifiques du patient transplanté rénal ne sont pas actuellement publiées.

2.3.2. MRC terminale (stade 5 en dialyse). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation des NACOs chez le patient en MRC terminale, hémodialysé ou en dialyse péritonéale. Aucune recommandation ne peut donc être formulée quant à leur usage.

- 3. Danaparoïde.** Le danaparoïde est uniquement indiqué pour traiter les patients présentant un épisode de thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et comme prophylaxie chez les patients qui ont des antécédents de TIH. Le danaparoïde (Orgaran®) contient des glycosaminoglycures sulfatés non hépariniques (héparane-sulfate, demartane-sulfate, chondroïtine-sulfate) de faible poids moléculaire, issus de la muqueuse intestinale de porc. Il présente des propriétés antithrombotiques supérieures à l'héparine via une activité anti-Xa bien plus importante que son activité anti-IIa (ratio > 20:1). Son action antithrombotique est plus prolongée que l'héparine (demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa d'environ 25h) et son élimination est principalement rénale. En effet, la demi-vie de l'activité anti-Xa en cas de MRC se prolonge significativement (29 à 35h) et la forte variation individuelle rend difficile la prévision du degré d'activité anti-Xa en cas de MRC. Cependant, il est tout à fait possible d'utiliser le danaparoïde à doses réduites chez le patient présentant un TIH et chez qui une hémodialyse ou une hémofiltration est nécessaire.
- 4. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM).** Les HBPM sont des héparines de longue demi-vie (plus longue que l'héparine non fractionnée). Elles sont administrées par voie sous-cutanée, présentant une biodisponibilité élevée. Les HBPM ne nécessitent pas de monitoring thérapeutique. Elles possèdent une activité anti-Xa, et de manière plus minime, une activité anti-IIa [31-33]. Leur élimination est principalement rénale, avec un risque d'accumulation et de complications hémorragiques chez le patient MRC. Les stades sévères (IV et V, c'est-à-dire un DFG <30 ml/min) de MRC sont une des contre-indications principales des HBPM. Chez le patient MRC, les indications des HBPM ne diffèrent pas de celles de la population générale. Comme souligné et synthétisé récemment, des études ont démontré la sécurité clinique de certaines HBPM chez le patient IRC [33]. Les principales remarques de cette synthèse proposée par le groupe d'Information Conseil Adaptation Rénale (ICAR) sont reprises ci-après.
 - 4.1. Enoxaparine.** L'énoxaparine a démontré un risque hémorragique accru chez le patient MRC. Si le prescripteur désire déroger à la contre-indication, pour un DFG <30 ml/min, il est recommandé de réduire la dose de 50% en cas de MRC sévère. Aucune recommandation spécifique de l'énoxaparine à dose thérapeutique n'est faite pour les DFG intermédiaires (entre 30 et 50 ml/min). Cependant, le risque d'événement hémorragique majeur est nettement accru pour ces valeurs de DFG en comparaison à l'absence de MRC (DFG >80

ml/min ; OR 3.9). Il semble donc que l'énoxaparine à dose curative ne soit pas un bon choix pour le patient IRC de stade 3 et que si il fallait la prescrire, des données encore limitées (n=59 patients MRC), il faut en réduire les doses de 50% [34]. L'énoxaparine à visée curative est contre-indiquée pour les MRC de stades 4 et 5.

- 4.2. **Tinzaparine.** La tinzaparine est une HPBM à haut poids moléculaire et qui semble être bien tolérée chez le patient MRC. Une partie de son élimination est indépendante du rein (par un mécanisme de dégradation au niveau des cellules endothéliales). De ce fait, la tinzaparine ne démontre pas d'accumulation significative en cas de MRC modérée (DFG de 20 à 50 ml/min) après 8-10 jours de traitement. Des données chez le patient en hémodialyse démontrent également une bonne tolérance de la tinzaparine à la dose de 75 UI/kg et permet de conclure en une place de choix pour la tinzaparine dans la prévention et le traitement de la TVP/EP chez le patient HD (tableau 3) [33].

Tableau 3. Comparaison Tinzaparine et Enoxaparine [33]						
	Tinzaparine			Enoxaparine		
	Paramètre	F Acc.	P	Paramètre	F Acc.	P
Cmax J1 (UI/ml)	0.44	J8:J1 =1.05	0.296	0.55	J8:J1 = 1.22	<0.001
Cmax J8 (UI/ml)	0.46			0.67		
AUC J1 (UI/ml.min)	252	J8:J1 = 1.12	0.11	354	J8:J1 = 1.12	<0.001
AUC J8 (UI/ml.min)	273			447		
Résiduelle J1 (UI/ml)	0.05	J8-J1 = 0.01	0.17	0.06	J8-J1 =0.01	0.013
Résiduelle J8 (UI/ml)	0.06			0.11		
F.Acc : facteur d'accumulation ; Cmax : activité anti-Xa maximale (pic) ; AUC : aire sous la courbe						

- 4.3. **Daltéparine.** La daltéparine semble bien tolérée chez les patients MRC présentant un DFG <30 ml/min, que ce soit à visée thérapeutique (durée limitée) ou préventive (durée prolongée). Cependant, les données concernant la daltéparine sont limitées chez le patient IRC et ne permettent pas de produire des recommandations solides quant à son usage.

5. Conclusions.

- 5.1. **Les AVK** restent des molécules de choix pour l'anticoagulation en cas de MRC sévère. Cependant, il est important de souligner que les études réalisées dans cette population de patients sont peu abondantes. Chez le patient MRC, il est recommandé de tenir compte d'une balance bénéfice/risque parfois défavorable, et de la nécessité d'adapter les doses régulièrement.
- 5.2. **Les NACOs** ont pu démontrer leur supériorité par rapport à la warfarine chez le patient ne présentant pas d'MRC ou en cas de MRC de stades 1 à 3b inclus. Les NACOs sont donc des agents de choix, particulièrement chez le patient MRC pour qui il est difficile d'atteindre l'objectif thérapeutique d'INR de 2-3. De plus, leur profil de sécurité est meilleur en cas de MRC modérée (DFG entre 80 et 50 ml/min), ce qui souligne leur intérêt pour cette population particulière de patients. Cependant, nous ne disposons pas des données nécessaires pour conclure en leur intérêt formel chez les patients MRC aux stades sévères (stades 4 et 5) ni chez le patient MRC de stade 3b (c.-à-d. 44-30 ml/min) qui est à risque d'insuffisance rénale aiguë ou de progression rapide. Chez ces patients, le risque hémorragique est certainement majoré, mais dans des proportions encore inconnues et certainement variables selon le NACO concerné. En effet, l'élimination principalement rénale du dabigatran est son talon d'Achille et ne permet pas de le recommander en cas de DFG proche ou inférieur à 30 ml/min (stade 3b, 4 et 5). L'élimination de l'apixaban et du rivaroxaban dépend nettement moins de la fonction rénale. Même si leur usage pourrait être approuvé par les instances (EMA, FDA) pour une clairance de créatinine inférieure (≥ 15 ml/min), les données scientifiques sont limitées et ne permettent pas d'assurer un usage sûr

chez les patients présentant une clairance de créatinine ≤ 25 ml/min (apixaban) ou ≤ 30 ml/min (rivaroxaban, dabigatran). À noter que l'European Society of Cardiology (ESC) s'est prononcée contre l'utilisation actuelle des NACOs chez les patients présentant un DFG < 30 ml/min [35]. Au sein des NACOs, l'apixaban pourrait présenter le profil le plus sûr en cas de MRC de stade 3b ou de stade 4, mais débutante. Cependant, des études spécifiques comparant les NACOs entre eux sont absolument nécessaires pour confirmer cette tendance. Par conséquent, la prudence s'impose quant à leur utilisation chez ce type de patient et leur prescription devrait se limiter aux valeurs de DFG supérieur à 30 ml/min (ou 25 ml/min pour l'apixaban) en tenant compte du risque hémorragique et du risque de voir la fonction rénale se dégrader rapidement (MRC progressive, IRA). Dans les cas particuliers, il est aussi important de considérer les interactions médicamenteuses potentielles via la P-gp et le CYP3A4 qui peuvent modifier significativement le taux plasmatique de certains médicaments à spectre thérapeutique étroit (par ex. tacrolimus, ciclosporine chez le patient transplanté).

- 5.3. **Les HBPM.** Les HBPM sont une alternative valable à l'héparine non fractionnée en raison d'une plus grande facilité d'utilisation (monitoring dispensable) et du risque moins élevé de thrombopénie induite par l'héparine. Les HBPM ne sont pas équivalentes en terme de risque hémorragique chez le patient MRC. De ce point de vue, la tinzaparine possède un profil plus sûr que l'énoxaparine. En effet, les propriétés de dégradation extrarénale de la tinzaparine préviennent son accumulation à moyen terme. La tinzaparine ne s'accumule pas chez le patient IRC et peut être prescrite aux doses habituelles. La tinzaparine est donc une HBPM de choix pour l'anticoagulation en cas de MRC, quel que soit le degré de sévérité de la MRC [33].

En conclusion, l'anticoagulation à moyen et long terme du patient MRC à risque d'événement thromboembolique est un véritable enjeu. La MRC est un facteur de risque thrombotique et hémorragique. Ce risque hémorragique est indépendant du choix de l'anticoagulant (AVK vs NAKOs). Il est aussi important de souligner que ne pas prescrire d'anticoagulation par crainte du risque hémorragique peut participer au pronostic catastrophique des événements thromboemboliques chez le patient MRC. L'arrivée sur le marché des NACOs est une réelle opportunité thérapeutique, non inférieure, voire supérieure aux AVK et relativement sûre, pour une utilisation à long terme chez le patient MRC jusqu'au stade 3b inclus. Des recommandations actuelles vont d'ailleurs dans le sens de privilégier les NACOs (en l'occurrence l'apixaban) en cas de MRC de stade 3 et de FA non valvulaire (NICE CKD 2014). La force des recommandations ne peut cependant être élevée dans la mesure où aucune étude n'a adressé spécifiquement la population MRC. À ce jour, il serait idéalement nécessaire d'obtenir des études spécifiques du patient MRC comparant les différents NACOs de manière prospective et contrôlée et de proposer un choix d'utilisation le plus sûr possible. Nous savons déjà que le patient MRC de stade 3b (plus précisément pour un DFG de 30-50 ml/min) nécessite de réduire les doses des NACOs (çà-d. 15 mg 1x/j pour le rivaroxaban ou 2.5 mg 2x/j pour l'apixaban) pour préserver une balance bénéfice/risque favorable. À noter que les modélisations pharmacocinétiques concernant les doses réduites de dabigatran chez le patient MRC doivent encore démontrer leur efficacité. Les publications de risque hémorragique accru de NACO comme le dabigatran chez le patient qui présente une MRC de stade 3b ou plus sévère, permettent d'insister sur l'importance de l'adaptation des doses, du suivi régulier de la fonction rénale, mais aussi du choix de proposer une anticoagulation ou non. La vérification systématique de la fonction rénale avant de démarrer tout traitement par NACO est aussi corollaire de ces observations. Pour tout patient MRC, il est crucial d'évaluer le risque thromboembolique (par ex. AVC ischémique) par l'utilisation de scores adaptés (par ex. CHA₂DS₂-VASc score) et de proposer une anticoagulation préventive chez le patient à risque en tenant compte de son risque d'événement hémorragique secondaire [5]. Des recommandations canadiennes récentes vont également dans ce sens [36]. Les 6 à 8 premières semaines de traitement, il est indispensable de proposer un contrôle intensifié qui évalue

notamment la fonction rénale [9]. Un suivi régulier s'impose par la suite également, avec le contrôle de la fonction rénale tous les 3 ou 6 mois en cas de MRC sévère ou modérée respectivement [27]. Enfin, toute situation à risque d'insuffisance rénale aiguë (infection, syndrome cardio-rénal aigu, etc.) et/ou de progression de la MRC doit également faire reconsidérer le risque hémorragique en cas de traitement par NACOs.

Références.

1. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2012;8(10):569-78.
2. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KA, Califf RM, Committee RAS, Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127(2):224-32.
3. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, American College of Chest P. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
4. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(7):625-35.
5. Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(10):2935-41.
6. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI, Chronic Renal Insufficiency Cohort Study G. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *American heart journal*. 2010;159(6):1102-7.
7. Camm AJ, Savelieva I. "R" for "renal" and for "risk": refining risk stratification for stroke in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(2):169-71.
8. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(12):1339-48.
9. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz WR, Fisher M, Pavenstadt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):705-11.
10. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(10):2223-33.
11. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(11):2599-604.
12. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):912-21.
13. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanus F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European heart journal*. 2012;33(22):2821-30.
14. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510.
15. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;366(14):1287-97.

16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, Investigators RA. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883-91.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, Investigators P-E. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):699-708.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerales M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, Committees A, Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(11):981-92.
19. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, Committee AS, Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(9):806-17.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ, Investigators R-MT, Investigators R-ST. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;368(8):709-18.
21. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129(9):961-70.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
23. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *The New England journal of medicine*. 2012;366(9):864-6.
24. Wychowski MK, Kouides PA. Dabigatran-induced gastrointestinal bleeding in an elderly patient with moderate renal impairment. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(4):e10.
25. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(4):259-68.
26. Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klaue N, Lufft V, Wand DD, Philipp T, Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(5):703-12.
27. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, European Heart Rhythm A. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):625-51.
28. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72.
29. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood reviews*. 2012;26(4):155-66.
30. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European heart journal*. 2011;32(19):2387-94.

31. Rodger MA, Ramsay T, MacKinnon M, Westphal M, Wells PS, McCormick B, Knoll G. Tinzaparin versus dalteparin for periprocedure prophylaxis of thromboembolic events in hemodialysis patients: a randomized trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(3):427-34.
32. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurm K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(1):29-40.
33. La Lettre d'ICAR en Néphrologie [press release]. Information Conseil Adaptation rénale (ICAR)28 janv 2014.
34. DeCarolis DD, Thorson JG, Clairmont MA, Leuthner AM, Rector TS, Johnson GJ. Enoxaparin outcomes in patients with moderate renal impairment. *Archives of internal medicine*. 2012;172(22):1713-8.
35. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines-CPG ESCCfP, Document R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(10):1385-413.
36. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S, Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines C. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *The Canadian journal of cardiology*. 2012;28(2):125-36.

Therapeutische domeinen en bijzondere
medicamenteuze klassen

Cardiovasculaire geneesmiddelen
(behalve de anticoagulantia)



Domaines thérapeutiques et classes
médicamenteuses particuliers

Les médicaments cardiovasculaires
(hors anticoagulants)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Peter Sinnaeve, KUL

P Sinnaeve, KUL

Het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

3.3 Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia)

Juryvragen:

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een cardiovasculaire behandeling (ie arteriële hypertensie, angina na infarct, hartinsufficiëntie, perifere arteritis, hyperlipidemieën) in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO-graad van chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

Afkortingen:

CNI = Chronische Nierinsufficiëntie

1. Achtergrond

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) en cardiovasculaire aandoeningen (CVD) zijn nauw met elkaar verbonden en delen dezelfde risicofactoren¹. Bijgevolg is CNI erg frequent bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening; dit is zeker zo bij stabiel lijden, maar nog veel opvallender bij patiënten die zich presenteren met een acute cardiovasculaire aandoening, wat ook vaak therapeutische implicaties heeft tijdens een hospitalisatie. Progressie van CVD leidt bovendien tot progressie van de CNI. Het mechanisme van deze relatie is complex, en zowel gedreven door tensie-gerelateerde factoren (hypertensie, linker kamer hypertrofie, microvasculaire beschadiging)

Vice versa, cardiovasculaire comorbiditeit als hyperlipidemie, hypertensie, coronair lijden (CAD), perifeer vaatlijden (PAD), etcetera zijn erg frequent bij patiënten met een beperkte nierfunctie, zeker wanneer de CNI reeds langer aanwezig is. Diabetes (type II) en diabetische nefropathie zijn hierbij een opvallende rode draad. Jammer genoeg wordt CVD en CVD risico in de dagelijkse praktijk niet herkend en vaak onderbehandeld bij CNI patiënten. In essentie: de preventie van en voorkomen van progressie van CNI is bij deze patiënten ook gelijk aan het voorkomen van CVD.

Het is belangrijk voor ogen te zien dat bij patiënten met mild tot matig CNI de mortaliteit vooral cardiovasculair gedreven is, en het risico op terminaal nierfalen flink overstijgt. Dit betekent dat het échte prognostisch risico bij hen gerelateerd is aan hun cardiovasculair risicoprofiel eerder dan het risico op progressie tot eindstadium nierfalen (ESRD) en dialyse.

De behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij CNI is niet altijd eenvoudig, en vaak relatief individueel bepaald in het kader van andere comorbiditeit. Hoewel de behandeling van deze risicofactoren erg belangrijk is, mag niet uit het oog worden verloren dat preventie van verdere deterioratie van de nierfunctie ook een doel op zich zelf is in het kader van z'n directe invloed op het cardiovasculaire risicoprofiel.

Naast de vanzelfsprekende levensstijladviezen (rookstop, gewichtsbepierking, fysieke activiteit) zijn meestal ook (poly)farmacologische en soms ook interventionele ingrepen nodig.

II. Het literatuuronderzoek

Patiënten met CNI zijn notoir ondervertegenwoordigd in klinische studies, al worden de laatste jaren actief patiënten met een gekrompen nierfunctie gerekruteerd binnen klinische studies, meestal als ‘verrijkingcriterium’. Vaak moeten we het bovendien stellen met post-hoc analyses van (dikwijls negatieve) grote klinische studies. Het aantal toegewijde studies bij dialyse patiënten zijn zelfs op één hand te tellen. Wat betreft de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen bij CNI is de wetenschap eerder beperkt. De veronderstelling dat de resultaten van grote klinische studies volledig vertaalbaar zijn naar patiënten met CNI is vaak verdedigbaar, maar vooral de groep met pre-terminaal nierfalen is zo goed als nooit terug te vinden in deze studies; subanalyses binnen de CNI patiënten in deze studies moeten dan ook omzichtig geïnterpreteerd worden.

Literatuuronderzoek: samen genomen werden er enkele pertinente vragen in de behandeling van cardiovasculaire aandoeningen bij CNI patiënten en het gebruik van cardiovasculaire medicatie bij patiënten met CNI:

- Wat zijn de streefwaarden (bloeddruk, lipiden,...) bij CNI patiënten?
- Dragen sommige geneesmiddelen de voorkeur weg bij de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren als de patiënt CNI heeft?

Deze vragen werden erg gedetailleerd besproken in het volledig en synthese rapport van het systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Wat betreft de cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia) wordt er uitgebreid geciteerd uit vrij recente bestaande overzichts- en consensusdocumenten. Vooral wat betreft de antihypertensiva is er vrij veel (maar niet altijd robuuste) evidentie.

De aanbevelingen in het Rapport die de revue passeren zijn vrij vergelijkbaar, op enkele punten en comma's na, al is de één al zorgvuldiger in verwoording dan de andere. De KDIGO aanbevelingen zijn erg recent (2012), uitgebreid en gedetailleerd, net zoals de Britse NICE criteria (2014). De Domus Medica (2012) richtlijnen zijn minder gedetailleerd, en misschien daardoor ook wat pragmatischer voor de dagelijkse praktijk. De richtlijnen maken abstractie van prijs en terugbetalingscriteria; de meeste geneesmiddelen zijn niettemin in generieke vormen beschikbaar (ook de sartanen, met uitzondering van olmesartan en eprosartan). De geciteerde diverse richtlijnen en systematische reviews (pagina's 74-176) geven getrieerd advies afhankelijk van de graad van nierinsufficiëntie, en soms ook in functie van comorbiditeit. De citaties uit de handboeken, wat betreft dosis-aanpassingen en keuze van preparaat binnen een therapeutische groep, en de erg gedetailleerde bespreking van studies en registries met inbegrip van inclusiecriteria en een korte expert opinie bespreking zijn over de ganse lijn adequaat. Vanuit vogelperspectief zijn deze studies vaak post-hoc analyses van een subpopulatie met CNI binnen een grote gerandomizeerde klinische studie, of een (erg) kleine prospectief gerandomiseerde studie, met slechts enkele uitzondering. De validiteit is dan ook beperkt, maar vaak wel transponeerbaar naar de dagelijkse praktijk, zeker wat betreft de grotere post-hoc analyses.

Nuttige andere bronnen van aanbevelingen wat betreft de aanpak van cardiovasculaire aandoening zijn de diverse aanbevelingen van de Europese vereniging van cardiologie, die meestal een apart hoofdstuk toewijden aan patiënten met CNI, niet alleen wat betreft de specifieke medicamenteuze aanpak maar ook de globale benadering en eventueel geprefereerde interventies.²⁻⁷ Een andere standaardbron voor geneesmiddelengebruik en –indicaties is Lionel Opies' Drugs for the Heart (8^e ed 2012, met frequente online updates ISBN 978-14557-3322-4).

III. De praktijk

In de dagdagelijkse praktijk weten de meeste artsen in de eerste en tweede lijn vakkundig om te springen met cardiovasculaire geneesmiddelen bij CNI patiënten. Vooral wat betreft de nieuwe orale anticoagulantia is de ervaring wél nog gelimiteerd, maar dit vormt het onderwerp van een ander toegewijd hoofdstuk.

Pragmatisch weet de gemiddelde Belgische arts wel vaak hoe om te gaan met cardiovasculaire geneesmiddelen bij gekende licht tot matige CNI, toch wat betreft courante middelen. Cardiovasculaire risicofactoren worden aan de andere kant niettemin vaak te weinig agressief aangepakt bij patiënten met CNI, vaak uit een (al of niet terechte) angst op té veel bijwerkingen en/of verdere deterioratie van de renale klaring, zeker wat betreft de ACE inhibitoren en sartanen. Bovendien wordt proteïnurie buiten de toegewijde work-up van CNI niet erg vaak en zeker niet systematisch gemeten.

In de praktijk wordt de nierfunctie té weinig als risicofactor beschouwd in de aanpak van CVD patiënten. Een eerste pragmatische stap, vóór de discussie over de voor-/nadelen van diverse cardiovasculaire geneesmiddelen, zou dan ook de aanbeveling om op regelmatige wijze de nierfunctie (en kaliemie) te bepalen bij deze patiënten.

De keuze van antihypertensivum wordt tegenwoordig voornamelijk bepaald door comorbiditeit. Bij hypertensieve CNI patiënten met proteïnurie is er inderdaad een studie-ondersteunde rationale voor ACEI of ARB. Hoewel niet ondersteund door studies noch richtlijnen, wordt in de praktijk ook voor (licht) hypertensieve CNI patiënten zonder opvallende proteinurie vaak een ACEI of ARB gegeven; merk op dat de 2013 ESC richtlijnen voor hypertensie, ACEI en ARB zonder kwalificatie adviseren als voorkeur bij CNI (ie zonder proteïnurie, zelfs met lichte hypertensie). Dit wordt overigens ook geïllustreerd door de variabele adviezen in Tabel 6 van het syntheserapport. Dit geldt bovendien ook voor diabetici met hypertensie.

Er mag ook niet uit oog verloren worden dat dezelfde groep van antihypertensiva gebruikt worden voor hun 'pleiotrope' specifieke kenmerken (als antianginosum, als antiarritmicum, ...). Gezien de grote prevalentie van CNI bij patiënten met CVD, wordt de keuze dan ook vaak mee bepaald door comorbiditeit en eventuele ongewenste neveneffecten. ACEI en ARB worden naast hypertensie ook frequent gebruikt voor hartfalen, vroege post-infarct behandeling, (late) secundaire preventie, renoprotectie bij diabetes, niet-diabetische proteinurie. De keuze tussen ACEI en ARB en tussen de verschillende geneesmiddelen binnen deze groepen is vaak ingegeven door de verschillende landmark studies binnen een ziekte entiteit. In de dagelijkse praktijk wordt de keuze minder bepaald door de aan/afwezigheid van CNI of proteinurie, wel eerder door vertrouwdheid met het middel en de beschikbare evidentie. De beschikbaarheid (Bf) is tegenwoordig minder relevant met de komst van verschillende generieke sartanen. Het advies om bij het starten of optitreren van ACEI of ARB een lagere initiële dosis te overwegen en om na één week de nierfunctie en het ionogram te controleren zit vrij goed ingebakken in de Belgische medische praktijk. Wel wordt mogelijks nog te vaak deze geneesmiddelen gestopt bij milde stijging van het serum creatinine, terwijl ze wel nefroprotectief zijn. Dit probleem stelt zich nog vaker bij patiënten in cardiorenaal dilemma. De veiligheidsmarges die de NICE criteria aanbieden vormen een erg goede leidraad (tolerantie marges voor creatinine en kalium).

Combinatie van ARB en ACEI is tegenwoordig minder populair (na OnTARGET), al is er wel wat evidentie uit kleinere studies naar nefroprotectie toe. Dit is meestal een weloverwogen uitzondering, met nauwgezette opvolging van de nierfunctie en kalium. Combinaties met aliskiren zijn af te raden. Het combineren van ACEI of ARB met een diureticum gebeurt wel frequent.

Wat betreft de diuretica, toch zeker voor de lisdiuretica (en in mindere mate thiaziden), is er in de dagelijkse praktijk geen groot probleem. Vaak zijn wel hogere dosissen nodig, en in de praktijk wordt meestal naar bumetanide gegrepen (ipv furosemide). Kaliumsparende diuretica zijn populair bij hartfalen

en refractaire hypertensie, en kunnen uiteraard wel een probleem vormen voor het ionogram. Frequentie opvolging van kalium spiegels is dan ook nodig. Soms wordt de bemerking gemaakt of spironolactone (eplerenone is niet terugbetaald) wel effectief is in de lagere (getolereerde) dosissen bij CNI patiënten.

Al zijn er weliswaar verschillen in renale klaring tussen de verschillende betablokkers (BB), dit wordt in de dagelijkse praktijk vrij eenvoudig klinisch getitreerd worden op basis van de rustpols. Ongeacht de manier van klaring van de betablokker blijft het verstandig de CNI patiënt te monitoren op bradyarritmieën, zeker wanneer andere negatief chronotrope medicaties nodig zouden zijn.

Ook wat betreft calciumantagonisten, is de praktijk pragmatischer dan de theorie. CCB's worden niet (puur) gebruikt voor proteïnurie; diltiazem en verapamil zijn trouwens negatief chronotroop en moeten met de nodige omzichtigheid gedoseerd worden bij CNI. In tegenstelling met de noot over barnidipine in de synopsis (pagina 45), kan dit middel wel bij mild tot matige CNI (tenzij bij preterminale CNI). Net zoals bij ACEI, ARB en BB, is de keuze/dosering van het middel eerder ingegeven door de indicatie dan door de aan/afwezigheid van CNI (hypertensie, angor, ...).

Zoals boven vermeld is de prognose van niet-dialyse-dependente CNI patiënten grotendeels bepaald door hun risicoprofiel, daarom is het geïndiceerd om hyperlipidemie aan te pakken. Dit gebeurt bij voorkeur met een (hoog-gedoseerde recente generatie) statine; er is bijzonder weinig evidentie voor fenofibraat of ezetimibe. De aanbeveling van Domus Medica om bij CNI patiënten de normale cardiovasculaire algoritmes te volgen is erg zinvol, zolang ze daarmee niet de recentste Belgische richtlijnen bedoelen (dateren van 2002, het besluit van de 2014 meeting is nog niet gepubliceerd); ze zijn trouwens vrij vergelijkbaar met de KDIGO opinie, in tegenstelling tot de algemene conclusie op pagina 166 van de synthese. Het gevaar op problemen met het combineren van statines en fibraten slaat voornamelijk op

gemfibrozil en minder op fenofibraat; toch is waakzaamheid aangeraden (en er is geen evidentie qua outcome).

Tenslotte nog digoxine en sotalol. Digoxine en aanverwanten zijn te vermijden bij CNI, en meestal goed te vervangen door alternatieve geneesmiddelen. Wanneer ze toch zouden nodig zijn, is een lage instapdosering en frequente monitoring (van de spiegel én de nierfunctie) aan te bevelen. Sotalol is een grotendeels voorbijgestreefd antiarritmicum die met de nodige omzichtigheid moet gebruikt worden bij iedereen inclusief CNI patiënten (al zijn torsades eerder een probleem bij patiënten met concomitante hypokaliëmie, wat minder frequent is bij CNI, in de afwezigheid van diuretica).

Om tenslotte terug te komen op de specifieke vraag (3.3) over de cardiovasculaire geneesmiddelen: de keuze tussen de verschillende beschikbare preparaten voor de verschillende cardiovasculaire aandoeningen is meestal slechts ten dele ingegeven door de graad van CNI. Enkel bij preterminaal nierfalen en combinatietherapieën met risico op hyperkaliëmie is extra verhoogde waakzaamheid aangewezen. (nb “angor na infarct” en “perifere arteritis” zijn verlaten terminologie). Dit betekent met andere woorden dat patiënten met mild/matige CNI met angor, hartfalen, hypertensie, perifere arteriële lijden, CVA, voorkamerfibrillatie, hyperlipidemie,...) vrij vergelijkbaar worden behandeld als patiënten zonder CNI. Het klopt dat de aan/afwezigheid van diabetes en/of proteïnurie wél de keuze stuurt (of zou moeten sturen), maar in de praktijk wordt in de eerste lijn en de tweede lijn toch wat betreft cardiologen dit niet frequent toegepast. De populariteit van ACEI in secundaire preventie (cfr de HOPE studie, en in mindere mate EUROPA), als overkoepelende standaard behandeling los van de indicatie (ie hypertensie, hartfalen,...), verklaart dit zeker ten dele. Wél is uiteraard aanbevolen om bij patiënten met CNI de dosis van renaal geklaarde geneesmiddelen aan te passen, en omzichtig te zijn met de startdosering en gevolgen van ACEI en ARB.

Referenties

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;**382**(9889):339-52.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;**35**(37):2541-619.
3. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoeft A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Luscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;**35**(35):2383-431.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H,

Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;**34**(38):2949-3003.

5. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;**33**(20):2569-619.

6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011.

7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA,

Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;**32**(23):2999-3054.

Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

Insuffisance rénale aiguë et AINS

(les plus couramment utilisés et les oxicams)
ou paracétamol : recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance



Therapeutische domeinen
en bijzondere medicamenteuze klassen

Acute nierinsufficiëntie en NSAID

(de meest gebruikte en de oxicams) of
paracetamol: onderzoek in de Europese
geneesmiddelenbewakings-databank

Insuffisance rénale aiguë et AINS (les plus couramment utilisés et les oxicams) ou paracétamol :

recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance

Dr Pharm. Jamila Hamdani

Chef de la cellule évaluation
Service de Pharmacovigilance humaine – DG Post Autorisation
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Pharm. Cécile Lescrainier

Évaluatrice
Service de Pharmacovigilance humaine – DG Post Autorisation
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

1. Introduction

Il a été demandé au service de Pharmacovigilance humaine de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps) de rechercher, dans la base de données européenne EudraVigilance, les rapports d'insuffisance rénale lors de la prise d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS les plus couramment utilisés et les oxicams) ou de paracétamol.

Afin que les résultats de cette recherche soient correctement interprétés, une présentation d'EudraVigilance, des limitations inhérentes à la base de données et de l'analyse des données est présentée ci-dessous.

2. Informations générales

EudraVigilance est un système conçu pour la collecte de rapports sur les effets indésirables suspectés. Ces rapports servent à évaluer les bénéfices et les risques des médicaments pendant leur développement et à surveiller leur sécurité après leur autorisation dans l'Espace économique européen (EEE). Le système est utilisé depuis décembre 2001. Le système est développé et maintenu par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Les rapports transmis à EudraVigilance comprennent les effets indésirables **suspectés** des médicaments signalés à la fois **avant et après autorisation de mise sur le marché d'un médicament**.

Le système permet de détecter des signaux d'effets indésirables suspectés qui étaient inconnus auparavant, par exemple ceux qui n'ont pu être détectés durant le programme de développement clinique du médicament, ainsi que de nouvelles informations sur des effets indésirables connus.

3. Données rassemblées dans EudraVigilance

Les données rassemblées dans Eudravigilance sont présentes dans deux modules : l'un concerne la phase pré-autorisation de mise sur le marché des médicaments et l'autre la phase post-autorisation de mise sur le marché des médicaments.

Module pré-autorisation:

- effets indésirables graves inattendus suspectés (SUSARs), notifiés par les promoteurs d'essais cliniques;
- données issues d'études cliniques interventionnelles.

Module post-autorisation:

- effets indésirables suspectés;
- notifications spontanées (professionnels de la santé, patients);
- rapports de cas en provenance d'études post-autorisation;
- rapports de cas décrits dans la littérature scientifique;
- rapports de cas décrivant la transmission d'un agent infectieux par l'intermédiaire d'un produit médicamenteux. (1)

Les effets indésirables suspectés sont encodés dans EudraVigilance en termes **MedDRA**, au niveau le plus bas de la hiérarchie MedDRA (Low Level Terms, LLT).

MedDRA est le dictionnaire international de la terminologie standard utilisée pour les activités réglementaires de sécurité des médicaments. Il a été développé par la Conférence internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH).

La hiérarchie MedDRA comprend 5 niveaux : System Organ Classes (SOC) – High Level Group Terms (HLGT) – High Level Terms (HLT) – Preferred Terms (PT) – Low Level Terms (LLT).

4. Décharge de responsabilité de l'EMA

Les informations présentées dans EudraVigilance **ne reflètent aucune confirmation d'un lien de causalité potentiel entre le médicament et le ou les effets observés.**

Les informations présentées dans EudraVigilance concernent des suspicions d'associations qui **reflètent les observations et les opinions de l'auteur du rapport.** Une évaluation scientifique d'un lien de cause à effet entre un médicament et un effet fait partie de la surveillance continue des bénéfices et des risques d'un médicament; l'évaluation prend en compte de nombreux autres facteurs, tels que l'état de santé et les antécédents médicaux du patient.

Les informations peuvent inclure **des effets indésirables connus** déjà énumérés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice.

Le nombre d'effets indésirables suspectés dans la base de données EudraVigilance **ne doit pas** servir de base pour la détermination de la **probabilité de la survenue d'un effet indésirable.** Cela est dû au fait que les nombres doivent être replacés dans un contexte avec d'autres facteurs, comme le nombre de personnes qui prennent le médicament et la durée depuis laquelle le médicament est déjà commercialisé.

Chaque cas individuel enregistré dans le système EudraVigilance concerne **en général un seul patient**; cependant, plus d'un effet indésirable a pu être signalé dans un rapport. Par conséquent, le nombre d'effets indésirables ne sera pas toujours identique au nombre de cas individuels.

Les rapports sur les effets indésirables contenus dans le système EudraVigilance ne représentent pas l'ensemble des informations disponibles concernant les bénéfices et les risques d'un médicament et **ne doivent pas être utilisés isolément** pour prendre des décisions concernant la posologie du traitement d'un patient; d'autres sources d'informations, notamment les informations sur le produit et de prescription, doivent d'abord être consultées.

Les patients et les consommateurs ne doivent pas arrêter ou changer leur médication sans consultation préalable d'un professionnel de santé.

5. Analyse des données d'EudraVigilance (2)

5.1. Signal de rapport disproportionné (SDR)

Un 'signal de rapport disproportionné' (Signal of Disproportionate Reporting, SDR) peut être généré à partir des données encodées dans EudraVigilance.

Il s'agit d'un 'signal statistique' montrant qu'une paire médicament-événement est rapportée plus fréquemment que ce qui est statistiquement attendu, compte-tenu du nombre de rapports pour le médicament suspecté et du nombre de rapports pour l'événement en question. Cette association statistique n'implique en aucun cas une relation de causalité entre l'administration du médicament et l'occurrence de l'événement indésirable.

Différentes méthodes statistiques sont utilisées pour générer des SDRs. Le système d'analyse de données EudraVigilance (EudraVigilance Data Analysis System, EVDAS) utilise actuellement le rapport de notification disproportionné (Proportional Reporting Ratio, PRR).

Le SDR ne se base sur aucune analyse clinique des cas. Il se base uniquement sur des données statistiques de disproportionnalité.

Il convient donc de différencier un SDR d'un signal issu d'une analyse de cas individuel ou d'études épidémiologiques. Cependant, ils doivent tous être considérés comme étant des sources d'informations complémentaires.

5.2. Rapport de notification disproportionné (PRR)

Le rapport de notification disproportionné (Proportional Reporting Ratio, PRR) est une mesure de disproportionnalité de notification utilisée pour détecter un SDR dans des bases de données de pharmacovigilance, telles qu'EudraVigilance.

Cette méthode repose sur l'hypothèse que lorsqu'un SDR (impliquant un événement particulier) est identifié pour un produit médicamenteux (P), cet événement indésirable est notifié plus fréquemment en association avec le produit médicamenteux P qu'avec d'autres produits médicamenteux.

Le PRR est calculé à partir des éléments du tableau 1 suivant :

Tableau 1 : éléments utilisés pour le calcul du PRR

	Événement (E)	Tous les autres événements	Total
Produit médicamenteux (P)	A	B	A+B
Tous les autres produits médicamenteux	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	N=A+B+C+D

A représente le nombre de cas individuels enregistrés dans la base de données, suspectant le produit médicamenteux P d'avoir causé l'événement indésirable E.

B représente le nombre de cas individuels enregistrés dans la base de données, suspectant le produit médicamenteux P d'avoir causé n'importe quel événement indésirable (sauf E).

C représente le nombre de cas individuels enregistrés dans la base de données, ayant rapporté l'événement indésirable E associé à n'importe quel produit médicamenteux (sauf P).

D représente le nombre de cas individuels enregistrés dans la base de données, ayant rapporté n'importe quel événement indésirable (sauf E) associé à n'importe quel produit médicamenteux (sauf P).

Donc, un cas individuel donné n'apparaît que dans une des cellules du tableau, même si ce cas individuel se rapporte à plusieurs produits médicamenteux ou à plusieurs événements indésirables.

Le PRR se calcule comme suit :
$$PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Le système d'analyse EVDAS génère aussi l'intervalle de confiance à 95% du PRR.

Les résultats de méthodes quantitatives utilisées pour la détection de signaux doivent être interprétés avec prudence et les limitations des bases de données de notifications spontanées doivent être gardées à l'esprit.

5.3. Valeurs-seuils définissant des SDRs dans EudraVigilance

Il n'y a actuellement pas de 'gold standard' qui établirait des valeurs-seuils universelles pour la détection de SDR. Les valeurs-seuils ne doivent être ni trop basses afin d'éviter la génération de nombreux signaux faussement positifs, ni trop hautes afin de ne pas risquer de manquer de vrais signaux. Les valeurs-seuils utilisées dans EudraVigilance sont empiriques.

Afin d'éviter de trop nombreux signaux faussement positifs, un nombre-seuil de cas (nombre de notifications ≥ 3) est également utilisé, en association avec le PRR.

Finalement, le SDR doit être considéré comme l'un des nombreux éléments devant être pris en compte pour donner la priorité à certaines associations médicament-événement pour de plus amples investigations.

Les critères suivants sont utilisés dans EudraVigilance pour définir un SDR :

- la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du PRR (PRR(-)) est supérieure ou égale à 1
- le nombre de cas individuels est supérieur ou égal à 3

Dans la partie de tableau illustrée ci-dessous (illustration 1), l'anémie, l'aplasie érythrocytaire, la dépression médullaire, l'anémie hémolytique, la leucopénie, la pancytopénie, le purpura thrombotique thrombocytopénique présentent des SDRs pour un médicament donné.

Illustration 1 : extrait de résultats mettant en évidence les SDRs pour un médicament donné

Reaction SOC	Reaction PT	Metrics	PRR (-)	PRR	PRR (+)	New	Total	New EEA	EEA	New Non EEA	Non EEA	New Fatal	Fatal
Blood and lymphatic system disorders													
	Agranulocytosis		0.14	0.44	1.35	1	3	0	2	1	1	0	0
	Anaemia		1.94	2.31	2.77	7	64	0	10	7	54	1	6
	Anaemia megaloblastic		1.05	7.56	54.51	1	1	0	0	1	1	0	0
	Aplasia pure red cell		2.44	4.42	8.00	1	10	0	3	1	7	0	1
	Bone marrow depression		2.09	3.07	4.52	5	17	0	2	5	14	0	2
	Granulocytopenia		0.42	1.32	4.09	1	2	0	1	1	1	0	1
	Haemolytic anaemia		1.19	2.15	3.89	1	9	1	3	0	6	0	2
	Histiocytosis haematophagic		0.88	3.53	14.18	1	2	0	0	1	2	0	1
	Hypoplastic anaemia		1.97	14.43	105.53	1	1	0	0	1	1	1	1
	Idiopathic thrombocytopenic purpura		0.08	0.56	3.98	1	1	0	0	1	1	0	0
	Leukocytosis		0.32	0.85	2.26	1	4	0	1	1	3	0	0
	Leukopenia		1.57	2.12	2.85	2	33	0	7	2	26	0	3
	Lymphadenopathy		0.81	1.62	3.24	1	8	0	1	1	6	0	0
	Macrocytosis		0.60	4.33	31.01	1	1	0	0	1	1	0	0
	Neutropenia		0.75	1.12	1.69	4	20	1	3	3	17	0	1
	Normochromic normocytic anaemia		0.32	1.30	5.19	2	2	2	2	0	0	0	0
	Pancytopenia		1.31	1.81	2.51	6	30	0	7	6	23	2	7
	Red blood cell abnormality		0.89	6.44	46.30	1	1	0	0	1	1	1	1
	Thrombocytopenia		0.60	0.88	1.28	5	23	1	7	4	16	0	5
	Thrombotic thrombocytopenic purpura		5.17	9.38	17.05	1	10	0	2	1	8	1	3
Cardiac disorders													

6. Questions MedDRA normalisées (SMQs) (2, 3)

Les questions MedDRA normalisées (en anglais Standardised MedDRA Queries ou SMQ) sont des groupements de termes MedDRA, se trouvant normalement au niveau des termes préférentiels (PT), qui se rapportent à une affection médicale ou un domaine d'intérêt défini.

Les SMQs ont pour but d'aider à l'identification et à l'extraction de rapports de cas individuels potentiellement pertinents. Les termes inclus peuvent se rapporter aux signes, symptômes, diagnostics, syndromes, constatations physiques, données d'analyses biologiques ou physiologiques, etc.

Les SMQs peuvent contenir un mélange de termes très spécifiques et de termes moins spécifiques qui sont compatibles avec une description du syndrome clinique général associé à un événement indésirable particulier et à une exposition médicamenteuse. Certaines SMQs constituent un groupement de termes évident ; d'autres ont été conçues pour inclure des combinaisons de termes provenant de plusieurs groupes.

Les SMQs peuvent présenter un domaine d'application étroit ou large. En effet, dans certaines situations, un utilisateur peut avoir besoin d'identifier des cas qui très probablement représentent l'affection concernée (un domaine d'application « étroit ») et dans d'autres situations, un utilisateur peut vouloir identifier tous les cas possibles, y compris ceux qui peuvent se révéler sans grand intérêt lors d'un examen plus approfondi (un domaine d'application « large »).

Une recherche « étroite » permet donc la « spécificité » alors qu'une recherche « large » permet la « sensibilité ». Une recherche « large » inclut des termes « étroits » et d'autres termes, d'une nature souvent moins spécifique.

6.1. SMQ Défaillance rénale aiguë - Définition

Une défaillance rénale aiguë est un syndrome démontrant les caractéristiques suivantes :

- Un déclin relativement rapide de la fonction rénale qui mène à l'accumulation d'eau, de solutions cristalloïdes et de métabolites azotés dans le corps.
- Parmi d'autres caractéristiques cliniques, on citera : une augmentation des taux de créatinine sérique et d'azote uréique (azotémie), respectivement supérieure à 0,5 et 10 mg par décilitre ; oligurie et changements de débit urinaire.

Une défaillance rénale aiguë peut se manifester de novo chez des personnes dont la fonction rénale de base se trouvait dans les limites normales. Ou encore, elle peut se manifester sous forme d'exacerbation aiguë d'une insuffisance rénale chronique préexistante.

6.2. SMQ Défaillance rénale aiguë – Critères d'inclusion/exclusion

- Inclus :
 - Champ étroit (narrow) : Les diagnostics et symptômes qui sont uniques ou directement liés à une défaillance rénale aiguë sont inclus. Par exemple, le PT *Insuffisance rénale aiguë* (diagnostic) et le PT *Anurie* (symptôme).
 - Champ large (broad) : Ces termes permettent éventuellement de reconnaître des cas positifs.
 - Les résultats biologiques étroitement liés à une défaillance rénale aiguë, tels que le PT *Urée sanguine augmentée* (résultat de test).
 - Les changements pathologiques clé d'une défaillance rénale aiguë, comme une nécrose tubulaire aiguë.
 - Les principales étiologies d'origine médicamenteuse d'une défaillance rénale aiguë, telles qu'une néphrite interstitielle.
 - Des réactions souvent signalées et reconnues lors d'une insuffisance rénale aiguë d'origine médicamenteuse, telles que des termes se rapportant à une nécrose tubulaire aiguë, une défaillance pré-rénale, une néphropathie vasculaire et une obstruction tubulaire.
 - Les PT relatifs à la dialyse de la SOC *Actes médicaux et chirurgicaux*, par exemple dialyse, hémodialyse et dialyse péritonéale.
- Exclus :
 - Les termes d'exploration courants et non précisés (le PT *Créatininémie*, par exemple).
 - Les PT se rapportant à une insuffisance rénale chronique (tels que le PT *Insuffisance rénale chronique*).
 - Les déséquilibres électrolytiques (tels que les termes d'hyperkaliémie, hyponatrémie et augmentation du potassium sanguin) : ils ne sont pas considérés comme suffisamment spécifiques pour traduire une défaillance rénale aiguë.
 - Les termes représentant des étiologies pré-rénales (tels que le PT *Occlusion de la veine rénale*, le PT *Insuffisance cardiaque* et le PT *Cirrhose hépatique*) ou des termes évoquant une insuffisance rénale d'origine non médicamenteuse (tels que le PT *Glomérulonéphrite aiguë*).
 - Le PT *Syndrome néphritique* car celui-ci est souvent provoqué par une infection ou d'autres événements d'origine non médicamenteuse.
 - Cette SMQ est axée sur la phase aiguë, c.-à-d. une défaillance subite, réversible de la fonction rénale. Les termes se rapportant aux réactions prolongées sont exclus, comme glomérulosclérose focale (formation de tissu cicatriciel dans certains glomérules du rein), glomérulonéphrite proliférative et glomérulonéphrite rapidement progressive, qui incluent les états dans lesquels une perte progressive de la fonction rénale se produit sur plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les termes MedDRA inclus dans les SMQs Défaillance rénale aiguë sont listés dans le tableau 2. La SMQ Défaillance rénale aiguë - champ étroit contient 18 termes au niveau hiérarchique 'PT'. La SMQ Défaillance rénale aiguë - champ large contient ces mêmes 18 PTs ainsi que 26 PTs supplémentaires.

Tableau 2 : PTs inclus dans les SMQs Défaillance rénale aiguë (champs étroit et large)

SMQ Acute Renal Failure - narrow	SMQ Acute Renal Failure - broad
Acute phosphate nephropathy	
Acute prerenal failure	Albuminuria
Anuria	Blood creatinine abnormal
Azotaemia	Blood creatinine increased
Continuous haemodiafiltration	Blood urea abnormal
Dialysis	Blood urea increased
Haemodialysis	Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased
Haemofiltration	Creatinine renal clearance abnormal
Neonatal anuria	Creatinine renal clearance decreased
Nephropathy toxic	Creatinine urine abnormal
Oliguria	Creatinine urine decreased
Peritoneal dialysis	Crystal nephropathy
Prerenal failure	Glomerular filtration rate abnormal
Renal failure	Glomerular filtration rate decreased
Renal failure acute	Hypercreatininaemia
Renal failure neonatal	Intradialytic parenteral nutrition
Renal impairment	Nephritis
Renal impairment neonatal	Oedema due to renal disease
	Protein urine present
	Proteinuria
	Renal transplant
	Renal tubular disorder
	Renal tubular necrosis
	Tubulointerstitial nephritis
	Urea renal clearance decreased
	Urine output decreased

7. Recherches effectuées dans EudraVigilance, dans le cadre de la réunion de consensus de l'INAMI

Une analyse PRR statique a été effectuée le 08 août 2014 pour les molécules suivantes : ibuprofène, diclofénac, kétoprofène, naproxène, piroxicam, méloxicam, paracétamol et paracétamol+codéine.

La SMQ Acute Renal Failure broad a été utilisée.

Seuls les cas graves issus des données post-autorisation ont été envisagés, et ce pour la période du 08.08.2009 au 08.08.2014.

Cette analyse a été effectuée globalement puis pour la Belgique uniquement.

Lorsqu'un PT est associé à une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du PRR (PRR(-)) supérieure à 1 et à un nombre de rapports supérieur ou égal à 3, la cellule à la croisée de la colonne PPR(-) et du PT en question est surlignée en orange. Dans ce cas, le PT correspond à un 'signal de rapport disproportionné' (Signal of Disproportionate Reporting, SDR).

Un SDR peut également être identifié au niveau de la SMQ. Il a été recherché dans EudraVigilance, pour les différentes molécules envisagées, si la SMQ Acute Renal Failure broad correspondait à un SDR. Cette information est mentionnée à la fin de chaque recherche effectuée dans le cadre de la présente analyse.

7.1. Ibuprofène

7.1.1. All countries : 1154 reports (tableau 3)

Il convient de noter que le nombre de rapports ne correspond pas forcément à la somme des rapports pour les différents PTs puisqu'un rapport peut inclure plusieurs PTs.

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Acute prerenal failure	0,08	0,57	4,09	0,3153	1
Albuminuria	5,86	12,03	24,70	75,1097	8
Anuria	2,60	3,63	5,08	65,2853	35
Azotaemia	1,51	2,68	4,73	12,3792	12
Blood creatinine abnormal	0,27	1,07	4,31	0,0097	2
Blood creatinine increased	2,23	2,58	2,98	174,6894	183
Blood urea increased	2,33	2,97	3,78	84,5802	66
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	0,31	2,25	16,17	0,6810	1
Creatinine renal clearance abnormal	3,88	10,69	29,43	32,8522	4
Creatinine renal clearance decreased	1,35	2,39	4,22	9,5261	12
Crystal nephropathy	15,84	38,74	94,75	176,4561	6
Dialysis	0,32	0,87	2,31	0,0830	4
Glomerular filtration rate decreased	3,17	4,42	6,15	92,6790	36
Haemodialysis	0,21	0,82	3,31	0,0747	2
Hypercreatininaemia	0,30	2,15	15,48	0,6082	1
Nephritis	1,20	2,68	6,00	6,2079	6
Nephropathy toxic	0,61	1,08	1,90	0,0640	12
Oliguria	2,07	3,03	4,43	35,9736	27
Peritoneal dialysis	0,56	4,08	29,70	2,2631	1
Prerenal failure	0,26	1,84	13,25	0,3821	1
Protein urine present	0,76	1,84	4,44	1,8958	5
Proteinuria	2,32	3,05	4,01	70,3936	52
Renal failure	1,34	1,54	1,77	37,4169	199
Renal failure acute	4,38	4,72	5,09	1.931,0877	670
Renal function test abnormal	1,52	3,06	6,16	10,8857	8
Renal impairment	0,89	1,11	1,38	0,8075	79
Renal tubular disorder	2,05	3,36	5,52	26,0213	16

Renal tubular necrosis	4,75	6,34	8,46	207,5450	48
Tubulointerstitial nephritis	5,82	6,98	8,37	594,0139	121
Urine output decreased	1,60	2,47	3,80	18,0738	21

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.43 et le nombre de rapports (n) = 1154.
La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.1.2. Belgium: 19 reports (tableau 4)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Blood creatinine increased	0,25	1,79	12,71	0,3460	1
Blood urea increased	12,77	36,90	106,66	115,5624	4
Creatinine renal clearance decreased	1,19	8,76	64,72	6,5583	1
Haemodialysis	4,13	35,06	297,57	27,5808	1
Oliguria	0,89	6,49	47,35	4,4870	1
Renal failure	0,10	0,67	4,74	0,1622	1
Renal failure acute	7,53	12,04	19,25	153,5444	16
Renal impairment	0,84	3,37	13,48	3,2908	2
Tubulointerstitial nephritis	0,69	5,01	36,23	3,1248	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.92 et le n = 19.
La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.2. Piroxicam

7.2.1. All countries: 48 reports (tableau 5)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Albuminuria	3,79	27,13	194,03	24,9397	1
Azotaemia	0,60	4,23	30,00	2,4607	1
Blood creatinine increased	1,26	2,40	4,60	7,4070	9
Blood urea increased	1,28	3,40	9,04	6,7867	4
Glomerular filtration rate decreased	0,32	2,30	16,32	0,7353	1
Nephropathy toxic	0,24	1,72	12,17	0,2988	1

Oliguria	0,30	2,12	15,03	0,5912	1
Protein urine present	0,99	7,02	49,89	5,1528	1
Proteinuria	1,08	3,33	10,30	4,8866	3
Renal failure	0,59	1,18	2,35	0,2201	8
Renal failure acute	2,35	3,43	5,00	45,2375	26
Renal function test abnormal	1,02	7,24	51,47	5,3691	1
Renal impairment	0,56	1,34	3,21	0,4330	5
Tubulointerstitial nephritis	3,57	7,46	15,60	39,1175	7

Pour la SMQ, le PRR(-) = 1.54 et le n = 48.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.2.2. Belgium: 3 reports (tableau 6)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Blood creatinine increased	1,34	9,16	62,63	7,2293	1
Renal failure acute	1,93	7,27	27,31	10,8621	2

Pour la SMQ, le PRR(-) = 1.22 et le n = 3.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.3. Diclofénac

7.3.1. All countries: 1095 reports (tableau 7)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Acute phosphate nephropathy	1,93	6,09	19,26	12,3374	3
Acute prerenal failure	2,63	5,31	10,73	27,1774	8
Albuminuria	2,41	6,53	17,71	18,0511	4
Anuria	3,84	5,18	6,98	144,1505	44
Azotaemia	0,52	1,24	3,00	0,2373	5
Blood creatinine abnormal	0,30	1,21	4,85	0,0714	2
Blood creatinine increased	3,16	3,60	4,10	418,3254	226
Blood urea increased	4,91	5,91	7,11	454,5435	115

Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	0,35	2,53	18,22	0,9127	1
Continuous haemodiafiltration	1,92	7,94	32,74	11,6000	2
Creatinine renal clearance decreased	1,69	2,92	5,05	16,1250	13
Creatinine urine decreased	3,07	24,95	202,75	20,1133	1
Dialysis	2,23	3,72	6,19	29,1589	15
Glomerular filtration rate decreased	1,12	1,90	3,22	5,9481	14
Haemodialysis	3,22	5,73	10,17	45,3236	12
Haemofiltration	0,82	6,02	44,20	4,0481	1
Neonatal anuria	2,73	21,83	174,51	17,6658	1
Nephritis	2,01	4,05	8,16	17,9567	8
Nephropathy toxic	0,40	0,81	1,62	0,3697	8
Oliguria	3,29	4,58	6,37	98,1909	36
Protein urine present	1,66	3,34	6,73	12,8867	8
Proteinuria	1,82	2,50	3,44	33,7422	38
Renal failure	1,41	1,63	1,88	45,2800	187
Renal failure acute	4,17	4,53	4,91	1.549,0918	572
Renal failure neonatal	59,44	113,89	218,20	1.015,9037	15
Renal function test abnormal	0,64	1,71	4,57	1,1623	4
Renal impairment	1,49	1,79	2,15	39,1531	113
Renal tubular disorder	1,60	2,83	5,00	13,9579	12
Renal tubular necrosis	3,81	5,31	7,39	122,1348	36
Tubulointerstitial nephritis	5,05	6,18	7,57	403,4606	96
Urine output decreased	3,58	4,96	6,88	113,9086	37

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.59 et le n = 1095.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.3.2. Belgium: 22 reports (tableau 8)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Blood creatinine increased	2,04	6,31	19,54	13,0596	3
Blood urea increased	21,26	56,06	147,84	211,8803	5

Glomerular filtration rate decreased	2,61	20,18	156,08	16,5845	1
Haemodialysis	4,76	40,37	342,19	32,0022	1
Oliguria	1,03	7,48	54,44	5,4166	1
Renal failure	0,76	2,34	7,16	2,3023	3
Renal failure acute	10,19	15,73	24,28	233,3642	18
Renal impairment	0,27	1,92	13,63	0,4407	1
Renal tubular disorder	10,86	50,46	234,44	77,6040	2
Renal tubular necrosis	12,14	57,67	273,93	86,6585	2
Tubulointerstitial nephritis	0,80	5,77	41,65	3,8378	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 4.08 et le n = 22.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.4. Naproxène

7.4.1. All countries: 355 reports (tableau 9)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Anuria	1,36	2,61	5,02	8,8821	9
Azotaemia	0,31	1,25	5,00	0,0991	2
Blood creatinine increased	1,29	1,74	2,33	13,8318	44
Blood urea increased	1,14	1,89	3,13	6,2491	15
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	0,89	6,38	45,94	4,4729	1
Creatinine renal clearance decreased	0,84	2,24	5,97	2,7258	4
Dialysis	0,09	0,61	4,35	0,2451	1
Glomerular filtration rate decreased	0,71	1,70	4,10	1,4449	5
Haemodialysis	1,76	4,71	12,61	11,5635	4
Nephritis	2,62	6,33	15,29	22,1061	5
Nephropathy toxic	0,53	1,27	3,05	0,2842	5
Oliguria	0,16	0,63	2,50	0,4471	2
Protein urine present	1,00	3,12	9,72	4,2989	3

Proteinuria	1,24	2,14	3,68	7,8237	13
Renal failure	1,35	1,68	2,10	21,3486	77
Renal failure acute	2,95	3,41	3,95	297,4215	174
Renal function test abnormal	1,04	3,22	10,03	4,5635	3
Renal impairment	1,40	1,87	2,48	18,8853	47
Renal tubular disorder	0,29	1,17	4,70	0,0507	2
Renal tubular necrosis	2,48	4,37	7,71	30,8988	12
Tubulointerstitial nephritis	3,72	5,24	7,37	111,9709	33
Urine output decreased	0,89	1,98	4,42	2,9070	6

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.01 et le n = 355.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.4.2. Belgium: 9 reports (tableau 10)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Blood creatinine increased	5,13	15,48	46,70	39,6135	3
Blood urea increased	11,46	47,18	194,23	82,6429	2
Renal failure	0,98	3,81	14,76	4,1726	2
Renal failure acute	4,44	10,15	23,19	40,9626	5
Renal impairment	0,68	4,72	32,94	2,9188	1
Renal tubular necrosis	7,94	61,92	483,14	53,3059	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 3.28 et le n = 9.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.5. Méloxicam

7.5.1. All countries: 112 reports (tableau 11)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Azotaemia	0,33	2,36	16,78	0,7850	1
Blood creatinine increased	1,82	2,84	4,43	22,7047	19

Blood urea increased	0,24	0,95	3,80	0,0052	2
Creatinine renal clearance decreased	1,06	4,23	16,92	4,9185	2
Glomerular filtration rate abnormal	3,62	26,06	187,71	23,7301	1
Haemodialysis	0,62	4,42	31,47	2,6438	1
Nephritis	2,37	9,50	38,11	15,1349	2
Nephropathy toxic	0,14	0,96	6,81	0,0017	1
Oliguria	2,47	5,94	14,27	20,4833	5
Proteinuria	1,29	3,10	7,45	7,1209	5
Renal failure	0,87	1,40	2,25	1,9721	17
Renal failure acute	2,49	3,32	4,43	73,7120	45
Renal function test abnormal	0,57	4,05	28,79	2,2904	1
Renal impairment	3,29	4,65	6,59	89,1756	31
Renal tubular necrosis	4,59	9,62	20,17	53,7735	7
Tubulointerstitial nephritis	2,80	5,37	10,30	31,9059	9
Urine output decreased	0,18	1,25	8,85	0,0488	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.21 et le n = 112.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.5.2. Belgium: 0 report

7.6. Kétoprofène

7.6.1. All countries: 332 reports (tableau 12)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Anuria	1,31	2,76	5,79	7,8123	7
Azotaemia	0,12	0,85	6,05	0,0257	1
Blood creatinine increased	0,61	0,97	1,54	0,0178	18
Blood urea increased	0,26	0,69	1,83	0,5784	4
Haemodialysis	0,79	3,17	12,71	2,9534	2
Hypercreatininaemia	1,17	8,40	60,43	6,4248	1
Nephritis	0,24	1,70	12,09	0,2867	1
Oliguria	2,02	3,90	7,50	19,2569	9

Proteinuria	0,11	0,45	1,80	1,3391	2
Renal failure	1,41	1,80	2,31	21,9962	61
Renal failure acute	5,64	6,38	7,22	1.075,7831	237
Renal impairment	0,05	0,16	0,50	13,0816	3
Renal tubular disorder	0,78	2,42	7,52	2,4960	3
Renal tubular necrosis	3,38	5,96	10,51	49,0377	12
Tubulointerstitial nephritis	2,98	4,57	7,00	58,0972	21
Urine output decreased	0,06	0,45	3,22	0,6596	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.55 et le n = 33.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.6.2. Belgium: 0 report

7.7. Paracétamol

7.7.1. All countries: 948 reports (tableau 13)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Albuminuria	0,14	0,98	7,01	0,0005	1
Anuria	1,56	2,23	3,18	20,5702	31
Azotaemia	0,23	0,61	1,64	0,9777	4
Blood creatinine abnormal	1,51	3,04	6,14	10,6614	8
Blood creatinine increased	0,89	1,07	1,29	0,4809	110
Blood urea abnormal	3,84	8,28	17,85	41,5811	7
Blood urea increased	1,20	1,58	2,09	10,8682	51
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	0,22	1,56	11,23	0,1977	1
Continuous haemodiafiltration	2,33	7,51	24,19	15,8150	3
Creatinine renal clearance abnormal	0,24	1,76	12,72	0,3254	1
Creatinine renal clearance decreased	0,37	0,82	1,84	0,2287	6
Dialysis	0,02	0,15	1,06	4,8276	1
Glomerular filtration rate abnormal	0,23	1,68	12,12	0,2717	1

Glomerular filtration rate decreased	0,17	0,42	1,00	4,0852	5
Haemodialysis	0,77	1,74	3,89	1,8400	6
Haemofiltration	0,51	3,71	27,23	1,9135	1
Hypercreatininaemia	0,21	1,49	10,75	0,1613	1
Nephritis	0,30	0,92	2,87	0,0195	3
Nephropathy toxic	1,37	1,95	2,78	14,1391	31
Oliguria	2,03	2,82	3,93	41,2635	36
Protein urine present	0,38	1,02	2,73	0,0015	4
Proteinuria	0,52	0,80	1,25	0,9390	20
Renal failure	1,10	1,25	1,42	11,8194	233
Renal failure acute	1,90	2,09	2,29	242,3564	431
Renal failure neonatal	6,36	16,30	41,75	62,3645	5
Renal function test abnormal	1,06	2,13	4,28	4,6745	8
Renal impairment	0,74	0,91	1,11	0,9133	93
Renal transplant	0,04	0,30	2,13	1,6323	1
Renal tubular disorder	1,31	2,19	3,65	9,4717	15
Renal tubular necrosis	2,82	3,83	5,21	84,9565	42
Tubulointerstitial nephritis	2,03	2,59	3,31	63,0283	66
Urine output decreased	1,25	1,88	2,84	9,3229	23

Pour la SMQ, le PRR(-) = 1.37 et le n = 948.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.7.2. Belgium: 18 reports (tableau 14)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Blood creatinine increased	2,36	6,31	16,90	17,2488	4
Haemodialysis	3,53	29,98	254,78	23,3526	1
Oliguria	12,59	32,59	84,35	125,9416	5
Renal failure	0,88	2,32	6,14	3,0133	4
Renal failure acute	2,52	4,98	9,84	24,9287	8

Pour la SMQ, le PRR(-) = 2.32 et le n = 18.

La SMQ Acute Renal Failure broad correspond donc à un SDR.

7.8. Paracétamol + codéine

7.8.1. All countries: 90 reports (tableau 15)

Reaction PT	PRR (-)	PRR	PRR (+)	CHI^2	# Cases
Anuria	0,90	2,39	6,37	3,2210	4
Blood creatinine abnormal	0,44	3,14	22,34	1,4513	1
Blood creatinine increased	0,56	0,98	1,72	0,0065	12
Blood urea increased	0,54	1,30	3,11	0,3397	5
Creatinine renal clearance abnormal	2,07	14,92	107,55	12,7732	1
Creatinine renal clearance decreased	0,16	1,15	8,18	0,0200	1
Glomerular filtration rate abnormal	1,97	14,22	102,43	12,0977	1
Glomerular filtration rate decreased	0,10	0,70	4,98	0,1270	1
Nephropathy toxic	0,07	0,52	3,71	0,4347	1
Oliguria	0,32	1,29	5,17	0,1329	2
Proteinuria	0,91	2,03	4,52	3,1402	6
Renal failure	0,62	0,94	1,45	0,0694	21
Renal failure acute	1,29	1,73	2,33	13,4058	43
Renal impairment	0,33	0,65	1,31	1,4746	8
Renal tubular disorder	0,17	1,21	8,60	0,0364	1
Tubulointerstitial nephritis	0,88	1,95	4,34	2,7701	6
Urine output decreased	0,10	0,68	4,83	0,1506	1

Pour la SMQ, le PRR(-) = 0.95 et le n = 90.

La SMQ Acute Renal Failure broad ne correspond donc pas à un SDR.

7.8.2. Belgium : 0 report

8. CONCLUSIONS

Des notifications pour les médicaments étudiés et incluant un terme associé à l'insuffisance rénale aiguë sont rapportées dans la base de données EudraVigilance de l'EMA, y compris des cas belges.

Ces cas sont notifiés avec un signal de rapport disproportionné, c'est-à-dire un 'signal statistique' montrant qu'une paire médicament-événement est rapportée plus fréquemment que statistiquement attendu, compte-tenu du nombre de rapports pour le médicament suspecté et du nombre de rapports pour l'événement en question. Cette association statistique n'implique en aucun cas une relation de causalité entre l'administration du médicament et l'occurrence de l'événement indésirable. Seule l'analyse individuelle des cas permettrait d'identifier des cas pertinents, avec un lien de causalité au moins possible.

Parmi les médicaments étudiés, pour la période que couvre cette recherche dans la base de données EudraVigilance, 08-08-2009 à 08-08-2014, ceux qui sont le plus fréquemment associés au SMQ Acute Renal Failure-broad) sont, dans l'ordre décroissant :

- Ibuprofène
- Diclofénac
- Paracétamol
- Naproxène
- Kétoprofène
- Meloxicam
- Paracétamol+codéine
- Piroxicam

Cependant, cette énumération doit être considérée avec la plus grande prudence car ces résultats devraient être mis en parallèle avec l'exposition à chacun des médicaments. De plus, un ensemble de limitations sont à considérer : notamment les limitations liées à la co-médication, la co-morbidité ou d'autres paramètres tels que la dose administrée, la durée d'exposition et le contexte d'utilisation. Ainsi, les événements survenant avec le paracétamol apparaissent fréquemment dans un contexte de surdosage (tentative de suicide, ...). Tenant compte de ces limitations, il n'est pas approprié de considérer les données chiffrées d'EudraVigilance comme permettant une quelconque hiérarchisation du niveau de risque.

Les recherches effectuées dans EudraVigilance ne permettent pas de classer les médicaments étudiés par dangerosité ; elles permettent par contre de tirer un signal à investiguer de manière plus approfondie (5). Ainsi, pour confirmer ou infirmer un signal, des données d'information supplémentaires peuvent être demandées aux titulaires d'autorisation de mise sur le marché. Un signal peut aussi déclencher la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques conçues pour réfuter ou confirmer des hypothèses spécifiques.

Une étude récente a montré que l'analyse statistique des SDR dans EudraVigilance permet de réduire le temps de détection d'effets indésirables avérés d'environ 2,45 ans par rapport aux méthodes classiques (analyse de rapports périodiques de sécurité, etc.)(6).

Cependant, pour pouvoir générer des signaux, la base de donnée Eudravigilance a besoin d'être alimentée par des rapports de notifications d'effets indésirables aux médicaments. C'est la raison pour laquelle il est important que les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, dentistes, infirmiers et sages-femmes) notifient les effets indésirables suspectés, survenus suite à la prise d'un médicament, à l'afmps via le système en ligne www.fichejaune.be ou via la fiche jaune papier (7).

Références :

- (1) <http://www.adrreports.eu/FR/eudravigilance.html>
- (2) Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system, Doc. Ref. EMEA/106464/2006 rev. 1
- (3) Guide d'introduction MedDRA Version 17.0 Mars 2014, MSSO-DI-6003-17.0.0
- (4) Guide d'introduction aux SMQs Version 17.0 Mars 2014, MSSO-DI-6226-17.0.0
- (5) <http://www.ema.europa.eu>
- (6) Alvarez Y. et al . Validation of Statistical Signal Detection Procedures in EudraVigilance Post-Authorization Data : A Retrospective Evaluation of the Potential for Earlier Signalling, , Drug Saf. 2010: 33 (6): 475-487
- (7) <http://www.fagg-afmps.be>

Therapeutische domeinen
en bijzondere medicamenteuze klassen

Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die
geneesmiddelen die problemen geven in de praktijk
(andere dan vermeld in 3.1 tot 3.3)



Domaines thérapeutiques et classes
médicamenteuses particuliers

Les analgésiques/anti-inflammatoires et les
médicaments particuliers posant problème dans la
pratique (hors points 3.1 à 3.3)

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Gert Verpooten, UA

Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die
problemen geven in de praktijk.

Commentaar

Prof. em. dr. Gert A. Verpooten

Nefroloog

Laboratorium voor Experimentele Geneeskunde en Pediatrie

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Universiteit Antwerpen

1. Inleiding

Analgetica en anti-inflammatoire middelen zijn frekwent voorgeschreven geneesmiddelen. Een aantal middelen zoals paracetamol, aspirine en ibuprofen, zijn bovendien vrij verkrijgbaar.

Het probleem met deze middelen bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet zozeer een veranderde werkzaamheid maar wel een verhoogde kans op toxiciteit. Uit RCT's is weinig informatie te puren omdat nierpatiënten meestal uitgesloten worden van deelname, tenzij het specifieke studies over geneesmiddelen gericht tegen nierziekten betreft. Daarom moeten wij terugvallen op informatie uit observationele studies, gevallenrapportering en expertenadvies, dat als nadeel heeft dat deze experten meestal geconfronteerd worden met de meest ernstige gevallen en daardoor een vertekend beeld krijgen van de pathologie.

Bovendien bespreken wij kort enkele geneesmiddelen die in de praktijk problemen geven bij nierpatiënten.

2. Paracetamol

Paracetamol is de **eerste keuze** bij de symptomatische behandeling van pijn en koorts, ook bij patiënten met nierinsufficiëntie. Paracetamol heeft de connotatie van nefrotoxiciteit geërfd van de periode, ondertussen twintig jaar geleden, toen het een component vormde van de fenacetine-bevattende samengestelde pijnstillers. Langdurig overmatig gebruik van deze middelen leidde tot chronisch nierlijden dat vaak eindigde in kunstnierbehandeling. In bepaalde regio's zoals Queensland in Australië, North Carolina in de Verenigde Staten, Durban in Zuid-Afrika en Vlaanderen in België leden in de zeventiger jaren van vorige eeuw tot 20 % van de patiënten die met kunstnierbehandeling startten, aan deze zogenaamde analgeticanefropathie. Dank zij de verbanning van fenacetin uit deze samengestelde analgetica behoort deze ziekte nu tot de nefrologische geschiedenis (1).

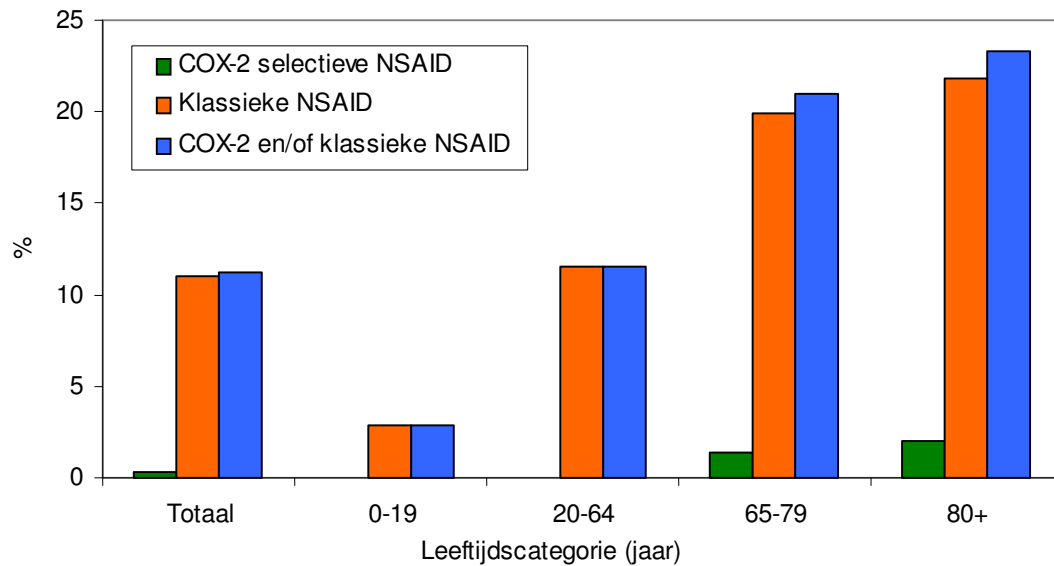
Voor alle duidelijkheid herhalen wij dat er met het gebruik van paracetamol in monotherapie geen gevaar voor nefrotoxiciteit bestaat.

3. Narcotische analgetica

Deze middelen worden in het algemeen gedoseerd in functie van hun effect en neveneffecten. Ervaring leert dat patiënten met ernstig nierfalen en kunstnierbehandeling (KDIGO 4 en 5) meer gevoelig zijn aan neveneffecten zoals **hypotensie, sedatie en ademhalingsonderdrukking** (2). Het is daarom aangewezen om met een verlaagde startdosis te beginnen bij deze patiënten. Obstipatie is een veel voorkomend probleem bij dialysepatiënten, dat kan verergeren onder chronisch gebruik van opioïden zoals tramadol.

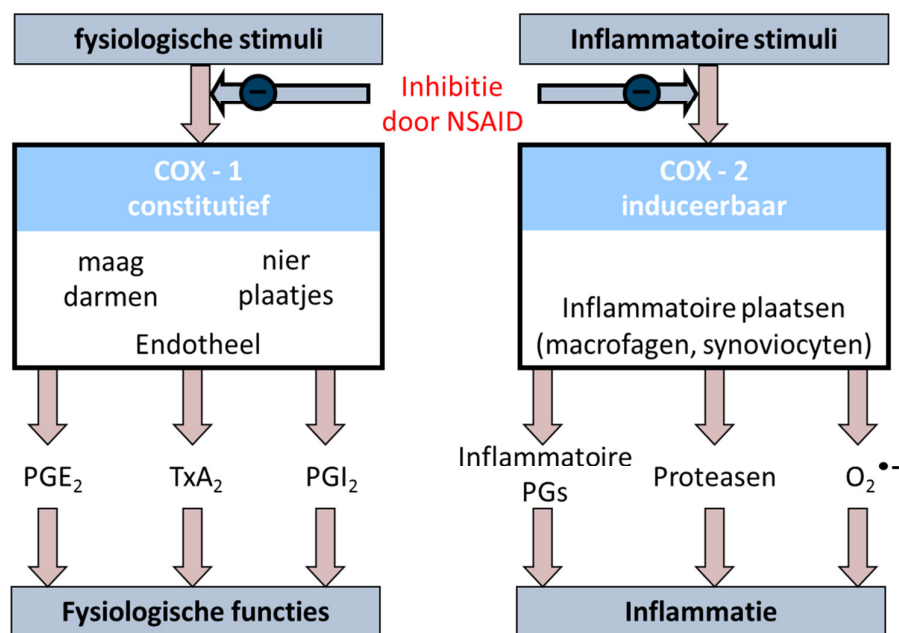
4. Anti-inflammatoire middelen (NSAID)

NSAID's worden vaak voorgeschreven (zie Figuur 1), ook bij bejaarde en hoogbejaarde personen (3). Voorgeschreven NSAID's zijn echter slechts een fractie van het totale verbruik, omdat er ook vrij verkrijgbare NSAID's bestaan, zoals ibuprofen.



Figuur 1: Bevolkingspercentage in België met minstens 1 NSAID-voorschrift volgens type NSAID (2005) (3)

NSAID's zijn geneesmiddelen die het enzym cyclo-oxygenase inhibiëren (Figuur 2). Cyclo-oxygenase is een kritische stap in de synthese van prostaglandines vanuit arachidonzuur. Er zijn twee vormen van dit enzym: COX-1 en COX-2. COX-1 komt in vele organen en weefsels constitutief voor en maakt prostaglandinen aan die belangrijke fysiologische functies uitoefenen. COX-2 komt tot expressie in weefsels bij inflammatie. De klassieke NSAID's zijn aselektief en inhibiëren zowel COX-1 als COX-2. De



Figuur 2: Cyclo-oxygenase en prostaglandinensynthese. PG = prostaglandine; TxA = thromboxaan; O₂^{•-} = vrije zuurstofradicalen

nieuwere COX-2-selectieve NSAID inhibiëren enkel COX-2 en hebben daardoor minder effect op de maagwandprotectie. Zij kwamen echter enkele jaren geleden in opspraak wegens cardiovasculaire neveneffecten. De nier vormt een uitzondering op bovenstaand schema, in de die zin dat ook door COX-2 geïnduceerde prostaglandines een rol spelen in de nierfysiologie.

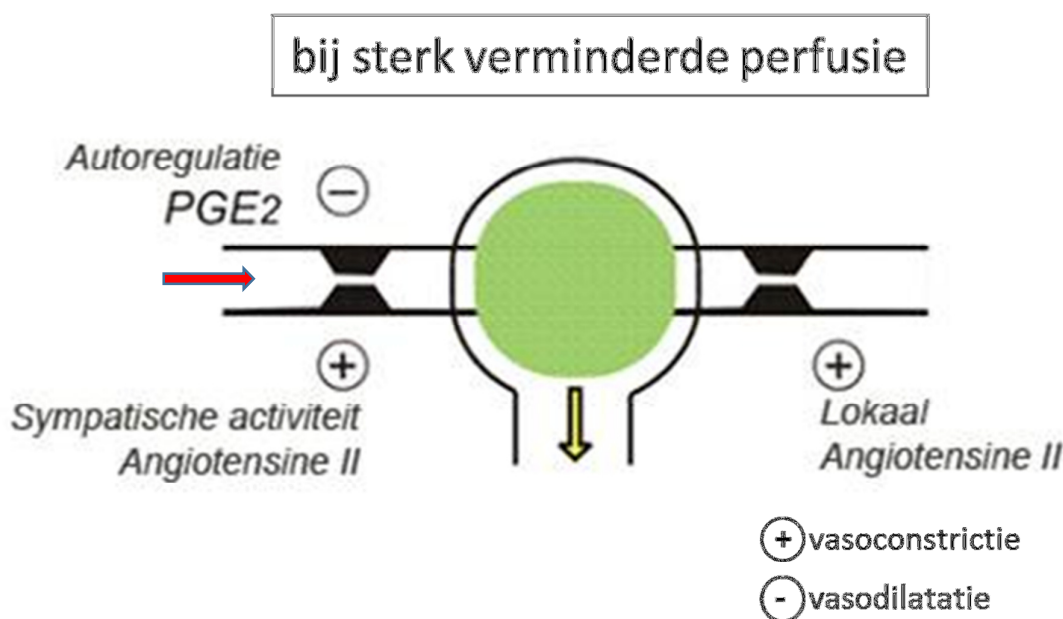
Het hoeft dan geen verder betoog dat NSAID's door hun invloed op de prostaglandinesynthese belangrijke renale neveneffecten kunnen vertonen. Hierna zullen wij ondermeer hun effect op de progressie van chronisch nierlijden bespreken, alsmede het risico dat zij vormen op acuut nierfalen en de electrolytenstoornissen die zij kunnen uitlokken.

4.1. Het effect van NSAID's op de evolutie van chronisch nierlijden

Zoals blijkt uit de literatuurstudie vond Nderitu (4) geen effect van het chronisch gebruik van NSAID's op de progressie van chronisch nierlijden. In een recente longitudinale cohortestudie bij reumapatiënten werd wel een nadelig effect vastgesteld bij patiënten met een nierfunctie onder 30 ml/min (5). Het antwoord op de vraag of chronisch gebruik van NSAID's *de novo* chronisch nierlijden kan uitlokken blijft controversieel (6).

4.2. NSAID's als risicofactor voor acuut nierfalen

Bij hypovolemie of verminderd effectief circulerend volume is er een verhoogde sympathische activiteit en een stimulatie van het Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeem (RAAS). De mediators die hierbij vrijkomen veroorzaken vasoconstrictie in de nier, vooral ter hoogte van het preglomerulaire en postglomerulaire bloedvat (Figuur 3). Dit leidt tot daling van de intraglomerulaire perfusiedruk. Als compensatie zal de nier het vaatverwijdend prostaglandine PGE₂ produceren, dat door preglomerulaire dilatatie de daling van de glomerulaire perfusiedruk zal herstellen en de glomerulaire filtratie zal bewaren bij hypovolemie (7).



Figuur 3: De glomerulaire microcirculatie bij hypovolemie. Preglomerulaire (links) en postglomerulaire (rechts) vasoconstrictie.

Wanneer een patiënt die geconfronteerd wordt met hypovolemie of gedaald effectief circulerend volume, behandeld wordt met NSAID, mist hij dit compenserend mechanisme en treedt er een acute daling op van de glomerulaire filtratie. De daling is nog meer uitgesproken bij patiënten die gelijktijdig remmers van het renine-angiotensine-aldosterone-systeem (RAAS), zoals ACE-inhibitoren of angiotensine-receptorblokkers, toegediend krijgen wegens het wegvallen van de postglomerulaire vasoconstrictie.

Klinisch uit deze situatie zich als **acuut nierfalen** of bij voorafbestaand nierlijden als ‘acute-on-chronic’ nierfalen. Klinische risicofactoren die de kans op acuut nierfalen bij NSAID-gebruikers kunnen versterken, zijn opgesomd in Tabel 1, alsmede de comedities die het risico nog doen toenemen (7,8).

Tabel 1: Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nierfalen onder NSAID's

Patiënt-gebonden factoren

Oudere leeftijd
Chronisch nierlijden
Hypovolemie
Ernstig hartfalen
Leverfalen

Comedicaties

ACE-remmers
Angiotensine-receptorblokkers
Cyclosporine, tacrolimus
Diuretica

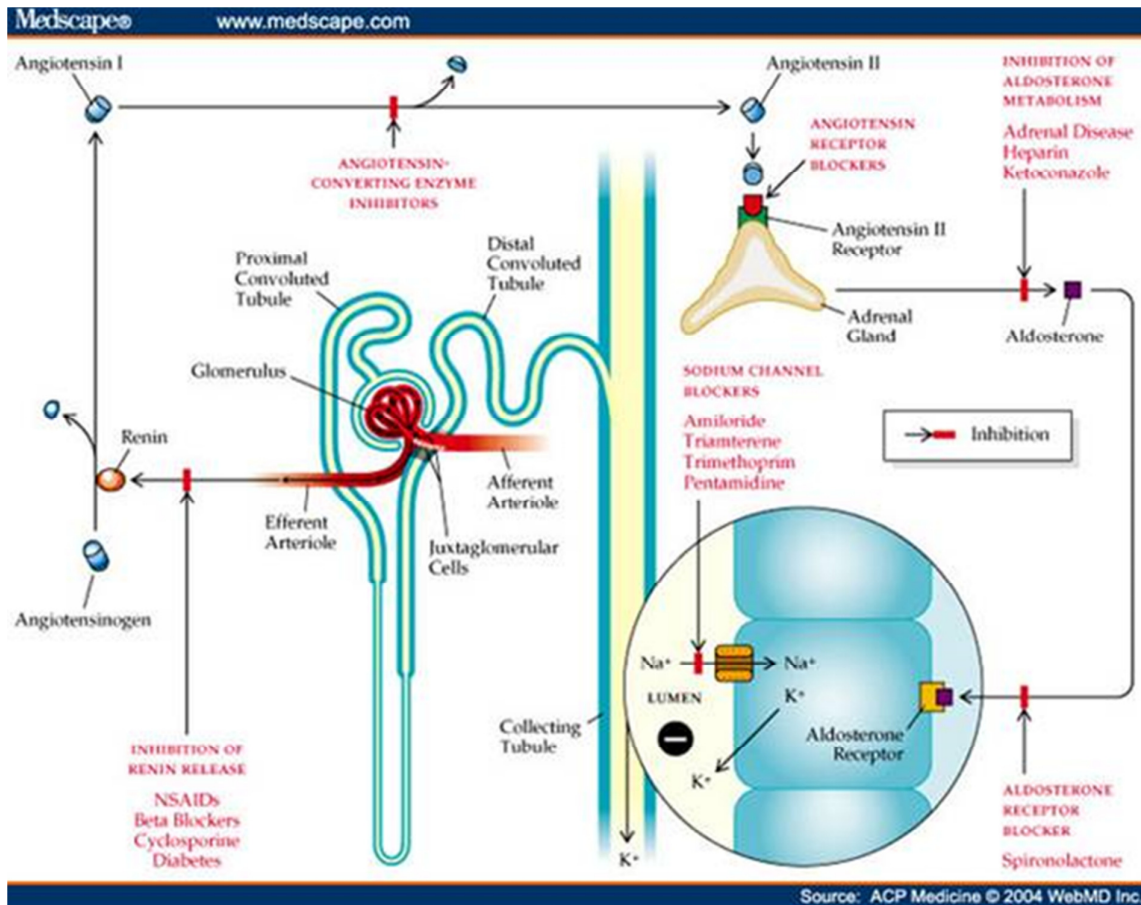
In een studie uitgevoerd in samenwerking met het RIZIV (3) hebben wij aangetoond dat in 2005 30% van de hoogbejaarde patiënten die behandeld werden met een RAAS-blokker minstens één voorschrift met een NSAID ontvingen. Hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk acuut nierfalen ontwikkelden, is onzeker. Uit de beperkte literatuurgegevens blijkt wel dat het risico gering is. In een Medicare studie (8) bleek dat 0.48% van de patiënten bij wie een NSAID werd opgestart binnen de 45 dagen gehospitaliseerd werden voor acuut nierfalen.

Voor de volledigheid vermelden wij nog een andere vorm van acuut nierfalen uitgelokt door NSAID: de **acute interstitiële nefritis**. Klinisch vinden wij bij dit ziektebeeld kort na de opstart van een behandeling met NSAID bilaterale flankpijn, huiduitslag, acuut nierfalen en proteïnurie. Fysiopathologisch betreft het een allergische reactie in de nier, die zich ondermeer uit in hypereosinofilie en eosinofilurie.

4.3. Electrolytenstoornissen uitgelokt door NSAID

De gevaarlijkste electrolytenstoornis die door NSAID's uitgelokt wordt is **hyperkaliëmie**. Wanneer de kaliëmie boven 7 mmol/l stijgt, kan er hartstilstand optreden. Het enige voorspellende klinische teken is spierzwakte.

De onderliggende fysiopathologie van hyperkaliëmie onder NSAID's is onderdrukking van de reninesecretie (zie Figuur 4). Renine is de initiële stap in het RAAS die leidt tot de secretie van aldosterone en aldosterone is de belangrijkste stimulator van kaliumexcretie door de nier.



Figuur 4: De invloed van NSAID en andere geneesmiddelen op het renine-angiotensine-aldosterone-systeem.

De klinische risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie onder NSAID's zijn opgesomd in Tabel 2. Daarnaast is elke comedatie, die naast NSAID's het RAAS onderdrukt, een bijkomende risicofactor.

Tabel 2: Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie onder NSAID's

Patiënt-gebonden factoren

Oudere leeftijd
Ernstig chronisch nierlijden
Diabetes
Insulinedeficiëntie

Comedicaties

ACE-remmers
Angiotensine-receptorblokkers
Cyclosporine, tacrolimus
Kaliumsparende diuretica
Trimethoprim

Naast hyperkaliëmie zijn **natrium- en vochtretentie** onder NSAID's een probleem voor ongeveer één derde van de patiënten. De reden hiervoor is dat intrarenaal aangemaakte prostaglandines een rol spelen in de natriurese. Naast oedeem is het belangrijkste klinisch effect van de natriumretentie dat onder NSAID antihypertensiva en vooral diuretica minder werkzaam zijn.

4.4. Extrarenale nevenwerkingen

Zowel NSAID's als chronisch nierlijden zijn beide onafhankelijke risicofactoren voor **gastrointestinaal bloedverlies**. Een recente case-control studie toonde aan dat hemodialysepatiënten onder behandeling met NSAID's driemaal meer kans hebben op een maagdarmbloeding (9). Patiënten met chronisch nierlijden vertonen in stadium 4 en 5 vaak erosieve letsels in de gastrointestinale tractus. Bovendien treden er in deze stadia stollingsstoornissen op door een functionele trombopathie.

4.5. Conclusie

Uit het voorgaande is het duidelijk dat men voor patiënten met ernstig nierlijden (stadium 4 en 5) best een alternatief zoekt voor een behandeling met NSAID's. Niet alleen bestaat er bij deze patiënten een risico op deterioratie van de nierwerking, maar bovendien vertonen zij een verhoogd risico op ernstige neveneffecten zoals hyperkaliëmie en gastrointestinale bloeding.

Bij een patiënt met een glomerulaire filtratiesnelheid van meer dan 30 ml/min is een behandeling met NSAID's te overwegen op voorwaarde dat hij niet te veel risicofactoren vertoont. In elk geval dient men de patiënt aan te manen de behandeling met NSAID onmiddellijk te staken indien er gevaar bestaat voor hypovolemie, zoals bij diarree of tijdens een hittegolf.

5. De behandeling van jicht en hyperuricemie bij patiënten met chronisch nierlijden

Patiënten met chronisch nierlijden vertonen vaak hyperuricemie door de verminderde renale uitscheiding van urinezuur. Hyperuricemie veroorzaakt niet alleen jicht in deze populatie maar is ook een bevorderende factor voor progressie van het nierlijden (10). Ook bij transplantatiepatiënten onder behandeling met het immunosuppressivum cyclosporine komt jicht meer voor.

5.1. Acute jichtarthritis

Het is duidelijk dat bij vele van deze patiënten **NSAID's** geen eerste keuze zijn voor de behandeling van een acute jichtarthritis. Maar ook het alternatief **colchicine** heeft nadelen. Geneesmiddelenbewakingsrapporten (zie literatuurstudie) waarschuwen voor de nefrotoxiciteit van dit middel. Bovendien kunnen de gekende gastrointestinale neveneffecten van colchicine hypovolemie veroorzaken, wat absoluut te mijden is bij chronisch nierlijden. Of **systemische corticoïden** een waardevol alternatief vormen voor NSAID's en colchicine bij de behandeling van een acute jichtaanval was het onderwerp van een Cochrane Systematic Review in 2007 (11). De auteurs besloten dat een kortdurende kuur met corticoïden veilig was, maar dat er onvoldoende evidentie was om de werkzaamheid en doeltreffendheid van deze behandeling aan te tonen bij een acute jichtaanval. Eén jaar later publiceerden diezelfde auteurs de resultaten van een goed opgezette RCT, waarbij zij nu wel aantoonde dat een vijfdaagse orale kuur met 35 mg prednisolone per dag equivalent was met naproxen 500 mg tweemaal daags met betrekking tot de pijngewaarwording (12).

Een korte kuur met orale prednisolone is dus een heilzaam alternatief voor NSAID's en colchicine bij patiënten met chronisch nierlijden. Het is te betreuren dat er op dit ogenblik in België geen specialiteit beschikbaar is op basis van prednisolone. Een magistraal voorschrift is een alternatief, maar kan in de praktijk een vertraging betekenen voor het instellen van de pijnbehandeling.

5.2. Onderhoudsbehandeling

De standaardbehandeling voor de preventie van jichtaanvallen bij patiënten met hyperuricemie bestaat uit de toediening van de xanthine-oxidaseremmer **allopurinol**. Recente gegevens suggereren tevens dat allopurinol de progressie van chronisch nierlijden kan afzwakken en dat het middel

cardiovasculaire gebeurtenissen kan verminderen in deze populatie. De meest gevreesde nevenwerking van allopurinol is een ernstige huidruptie (SCARs in de Angelsaksische literatuur). Er zijn aanwijzingen dat SCARs meer voorkomen bij patiënten met chronisch nierlijden.

In een recente systematische review (13) besluiten de auteurs dat er op dit ogenblik onvoldoende evidentie is om allopurinol te gebruiken bij nierpatiënten om een andere reden dan jicht. De incidentie van SCARs bij het opstarten van allopurinol was 2%. Of het risico op SCARs afhankelijk is van de dosis allopurinol was in deze studie onduidelijk. De aanbeveling van de richtlijnen om de dosis allopurinol te verminderen bij ernstig nierlijden heeft dus geen wetenschappelijke basis.

Sommige nierpatiënten met een systeemziekte en sommige transplantatiepatiënten worden behandeld met het immunosuppressivum azathioprine. Een interactie tussen allopurinol en azathioprine kan ernstige leucopenie veroorzaken. Deze combinatie is dus te mijden. Hierna bespreken wij de alternatieven wanneer een behandeling met allopurinol niet aangewezen is wegens nevenwerkingen.

Bij een nierfunctie van meer dan 30 ml/min kan **febuxostat** een alternatief zijn. Of er een kruisovergevoeligheid bestaat tussen allopurinol en febuxostat is onduidelijk.

Colchicine wordt in lage dosis soms chronisch gebruikt of bij de opstart van allopurinol. Bij chronisch gebruik kan dit middel een toxische myopathie veroorzaken. Chronisch nierlijden is de voornaamste risicofactor voor deze bijwerking (14). Colchicine wordt daarom best vermeden bij ernstige nierinsufficiëntie (stadium 4) en dialyse (stadium 5).

Tot en met stadium 3 kan bij chronisch nierlijden ook een uricosuricum gebruikt worden. Er is in België geen specialiteit meer beschikbaar met deze werking. Een alternatief is magistraal voorgeschreven **probenecid** in een dosis van 4 x 500 mg per dag.

6. Lithium

Lithium is de standaardbehandeling van de manische fase van de bipolaire stoornis. Het element heeft een nauw therapeutisch venster. Wanneer de lithiumplasmaconcentratie stijgt boven 1 mmol/l kunnen er toxische neurologische nevenverschijnselen optreden.

Lithium wordt door de glomerulus uitgescheiden maar een gedeelte wordt ter hoogte van de proximale niertubulus gereabsorbeerd door de zelfde pompen als natrium. Elke (patho)fysiologische toestand die aanleiding geeft tot verhoogde proximale tubulaire reabsorptie van natrium kan de plasmaconcentratie van lithium doen oplopen. Klinisch vinden wij deze situatie bij hypovolemie met al zijn oorzaken en bij behandeling met diuretica en NSAID's. Lithium heeft bovendien een effect op de functie van het distaal nefron en remt daar de werking van het antidiuretisch hormoon. Klinisch geeft dit polyurie. Een patiënt met een verhoogde lithiumplasmaconcentratie dreigt daarom in een 'vicieuze cirkel' terecht te komen. Polyurie leidt tot hypovolemie en hypovolemie versterkt de reabsorptie van lithium en doet de plasmaconcentratie verder oplopen. Hypovolemie is bovendien een toestand die bij patiënten met chronisch nierfalen absoluut te mijden is.

In de praktijk is een behandeling met lithium bij patiënten met chronisch nierlijden moeilijk te beheren. Daarom verdient het de voorkeur om in overleg met de psychiater te kiezen voor een alternatief zoals valproaat.

7. Fosfaatlaxativa

Een tiental jaar geleden werd een nieuwe vorm van acute nierbeschadiging door geneesmiddelen beschreven, namelijk de fosfaatnephropathie (15). Deze pathologie treedt op na toediening van **orale**

fosfaatlaxativa. Buiten acuut nierfalen vindt men ook electrolytenstoornissen zoals hypocalcemie. In de nier vindt men tubulaire beschadiging met intratubulaire en interstitiële calciumfosfaatneerslagen. De aandoening is vaak niet geheel reversibel, met chronisch nierlijden tot gevolg.

Observationele studies konden de in tabel 3 opgesomde risicofactoren identificeren.

Tabel 3: Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute fosfaatnefropathie	
Patiënt-gebonden factoren	Comedicaties
Oudere leeftijd	ACE-remmers
Chronisch nierlijden	Angiotensine-receptorblokkers
Vrouwelijk geslacht	Diuretica
Hypertensie	NSAID's
Hartfalen	

Preventie van deze aandoening houdt in dat de toediening van orale fosfaatlaxativa vermeden wordt bij hoogrisicopatiënten. Bij de andere moet men tijdens de behandeling deshydratatie ten allen prijze voorkomen, een interval van ten minste twaalf uur tussen de toedieningen handhaven benevens de laagst mogelijke dosis toedienen.

8. Referenties

1. Michielsen P. In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972–2006). *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 999–1001
2. 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.
3. Smets HLE, De Haes JFF, De Swaef A, *et al.* Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug concentrations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2008) 10:1014-9
4. Nderitu P, Doos L, Jones PW, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney progression: a systemic review. *Family Practice* (2013) 30: 247-255
5. Möller B, Pruijm M, Adler S, *et al.* Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* (2013) Online First doi: 10.1136
6. Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA(eds.) Clinical Nephrotoxins. Kluwer Academic Publishers* (2013) chapter 14: 279-306
7. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* (1999) 106: 13S-24S
8. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, *et al.* Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* (2008) 121: 1092-1098
9. Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol* (2009) 22: 502-507

10. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, *et al.* Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 2221-2228
11. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, *et al.* Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) 16: CD005521. doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
12. Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, *et al.* Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* (2008) 371: 1854-1860
13. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, *et al.* Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* (2014) 18:1-77
14. Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. *Pharmacotherapy* (2004) 24: 1784-1792
15. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* (2009) 76:1027-34

Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

Nefrotoxische geneesmiddelen: gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg



Domaines thérapeutiques et classes médicamenteuses particuliers

Médicaments néphrotoxiques : suivi particulier en première ligne de soins

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Jean-Louis Bosmans, UA

CONSENSUSVERGADERING

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN BIJ NIERINSUFFICIËNTIE

Nefrotoxische geneesmiddelen: Gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Welke opvolging moet in de eerstelijnsgezondheidszorg worden gegarandeerd wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat bekend staat om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit?

Prof. dr. Jean-Louis Bosmans
Kliniekhoofd

Dienst Nefrologie-Hypertensie
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Docent aan de Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen van de Universiteit Antwerpen

1. Omschrijving van de vraagstelling

Dit hoofdstuk wil suggesties aanreiken om een gerichte opvolging tot stand te brengen in de eerstelijnsgezondheidszorg van patiënten die behandeld worden met een potentieel (acuut of chronisch) nefrotoxisch geneesmiddel.

1.1. Welke nefrotoxische geneesmiddelen worden hier niet besproken?

Deze omschrijving van de vraagstelling impliceert aldus dat potentieel nefrotoxische geneesmiddelen, waarvan het gebruik de facto beperkt is tot de tweede- en zelfs derdelijnsgezondheidszorg hier niet zullen besproken worden. Onder deze nefrotoxische geneesmiddelen, waarvan de toediening dient beperkt te worden tot hospitaalomgeving, worden de aminoglycosiden, Amfotericine B en Vancomycine gerekend. Het voorschrijven van deze anti-infectieuze geneesmiddelen dient immers beperkt te worden tot zeer specifieke patiëntengroepen die niet op een doelmatige manier kunnen behandeld worden in de eerstelijnsgezondheidszorg:

- het voorschrijven van de Aminoglycosiden dient inderdaad strikt beperkt te worden tot (voornamelijk Gram negatieve) infecties, die weerstandig zijn aan de klassieke eerstelijnsantibiotica. Om deze reden en om adequate monitoring van de toediening en van de dosisaanpassing mogelijk te maken, wordt de toediening van aminoglycosiden best uitgevoerd in hospitaalmidden.
- het voorschrijven van Amfotericine B is voorbehouden voor de behandeling van systemische (invasieve) infecties met schimmels en gisten. Meestal treden dergelijke infecties op bij immuungecompromitteerde patiënten, en zal er voorkeur gegeven worden aan alternatieve behandelingen met niet-nefrotoxische geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld de echinocandines en de azoolderivaten (1)
- het voorschrijven van Vancomycine I.V. dient voorbehouden te worden voor de behandeling van oxacilline-resistente Gram positieve infecties, of voor de behandeling van ernstige Gram positieve infecties bij patiënten met bewezen penicilline-allergie. De parenterale toediening van Vancomycine vereist nauwkeurige opvolging van plasmaconcentraties, en dient om deze reden voorbehouden te worden voor behandeling in hospitaalomgeving (2).

1.2. Welke (potentiële) nefrotoxische geneesmiddelen verdienen gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg ?

In dalende orde van frequentie van voorschrift, en dus potentieel risico op nefrotoxische events, zullen volgende geneesmiddelen besproken worden:

- de ontstekingsremmers, ook vaak niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) genoemd
- de geneesmiddelen inwerkend op het renine angiotensine aldosterone stelsel, namelijk de ACE-inhibitoren, de sartanen en de renine-inhibitoren
- de diuretica, namelijk de lisdiuretica en de thiaziden
- de calcineurine-inhibitoren, namelijk cyclosporine en tacrolimus
- de lithiumzouten
- de intraveneuze contrastmiddelen
- de antiretrovirale middelen, in het bijzonder behandelingen op basis van tenofovir
- sulfamethoxazole (cotrimoxazole)
- de bisfosfonaten
- 5 Aminosalicylzuur (5-ASA)

2. Algemene richtlijnen gericht op het voorkomen of het beperken van nefrotoxiciteit

Voor deze algemene richtlijnen willen wij voornamelijk refereren naar gepubliceerde internationale richtlijnen in de context van zowel acute nierinsufficiëntie (3,4) als van chronisch nierlijden (5,6).

2.1. Hou rekening met de huidige nierfunctie

Hou steeds rekening met de huidige nierfunctie (eGFR) bij het voorschrijven van de posologie van een geneesmiddel (5). Hou hierbij voor ogen dat vrijwel alle laboratoria de nierfunctie berekenen aan de hand van de meest recente mathematische modellen (namelijk berekend met de MDRD- of met de CKD EPI formule), terwijl de medicamenteuze dosisaanpassingen in de meeste bijsluiters van geneesmiddelen berekend werden aan de hand van de Cockcroft en Gault formule (7). Om potentiële fouten te vermijden bij dosisaanpassing volgens de nierfunctie, wordt dus best gebruik gemaakt van de Cockcroft-Gault formule, waarbij:

voor vrouwen:

$$GFR[ml/min] = 0,85 \cdot \frac{(140 - \text{Leeftijd}[\text{jaar}]) \cdot \text{Gewicht}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{Serumcreatinin}[\text{mg/dl}]}$$

voor mannen:

$$GFR[ml/min] = \frac{(140 - \text{Leeftijd}[\text{jaar}]) \cdot \text{Gewicht}[\text{kg}]}{72 \cdot \text{Serumcreatinin}[\text{mg/dl}]}$$

2.2. Bijzondere maatregelen bij intercurrente aandoeningen met verhoogd risico op acuut nierfalen

Bij patiënten met verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) die een intercurrente aandoening vertonen met verhoogd risico op acuut nierfalen, dienen potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die renaal geëxcreteerd worden, tijdelijk onderbroken te worden (3,4). Onder deze geneesmiddelen verstaat men: inhibitoren van het renine-angiotensine-aldosterone stelsel (ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, en aldosterone antagonist), NSAID's, diuretica, metformine, lithium en digoxine.

Tijdig onderkennen van de patiëntenpopulatie at risk, tijdelijk onderbreken van hoger vermelde geneesmiddelen, en daarenboven adequate hydratatie nastreven zijn hier de kritische elementen om acute nefrotoxische events te voorkomen. De populatie at risk wordt weergegeven in onderstaande tabel, ontleend aan de KDIGO richtlijnen voor acuut nierfalen (3).

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	

CKD, chronic kidney disease; CPB, cardiopulmonary bypass.

2.3. Opvolging van patiënten die langdurig (chronisch) behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen

Bij patiënten die langdurig of chronisch behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals calcineurine inhibitoren en lithium, zal men op geregelde tijdsintervallen de nierfunctie en de elektrolyten evalueren. Indien deze nefrotoxische geneesmiddelen daarenboven een nauw therapeutisch venster vertonen, zoals dit het geval is voor de calcineurine inhibitoren en voor lithium, dienen op geregelde tijdsintervallen eveneens bloedconcentraties van deze geneesmiddelen bepaald te worden (5).

Meer specifieke richtlijnen hierover worden verderop beschreven (zie paragraaf 4.4 Opvolging van calcineurine inhibitoren en paragraaf 4.5 Opvolging van lithiumzouten).

2.4. Op welke manier dient de nierfunctie geëvalueerd te worden bij patiënten die behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen?

De KDIGO richtlijnen voor chronisch nierlijden adviseren de bepaling van cystatine C of de rechtstreekse meting van de GFR wanneer een exacte evaluatie van de nierfunctie vereist is (bv. in geval van toediening van geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster) of wanneer de eGFR onbetrouwbaar is, zoals bvb bij lage spiermassa (5). De bepaling van cystatine C en de radio-isotopische bepalingen van de nierfunctie behoren echter niet tot de dagelijkse routine-praktijk, en dienen beperkt te worden tot heel specifieke indicaties, die echter niet thuishoren in de eerstelijnsgezondheidszorg. Voor de evaluatie van de nierfunctie zal men zich steunen op de seriële opvolging van het serum creatinine en van een aanvaarde eGFR formule (bij voorkeur de CKD-EPI, zoniet de MDRD formule). Essentieel hierbij is steeds de actuele waarde te vergelijken met vroegere metingen, zodat snel veranderingen in de nierfunctie kunnen gedetecteerd worden. Bij twijfel over de accuraatheid van het mathematisch model (zoals bij bv. cachexie), kan eventueel een beroep gedaan worden op een 24u urine collectie om de creatinineklaring te meten. Deze dient uiteraard gecorrigeerd te worden voor het lichaamsoppervlak (standaard $1,73\text{m}^2$). Er dient echter steeds rekening gehouden te worden met potentiële fouten tijdens de uitvoering van een 24u urinecollectie. Voor nefrotoxische geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster, zal men naast de nierfunctie ook geregeld de bloedconcentraties bepalen, om dosisaanpassing mogelijk te maken (zie ook paragraaf 2.3).

2.5. Hou rekening met potentiële interacties tussen geneesmiddelen (expert opinion)

De dagelijkse praktijk spoort ons aan om bijzondere aandacht te besteden bij het voorschrijven van een tweede klasse geneesmiddelen bij patiënten die reeds chronisch behandeld worden met een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel. Kennis en aandacht voor potentiële interacties en/of nevenwerkingen is hier cruciaal. Als voorbeeld wil ik de combinatie van clarithromycine en cyclosporine enerzijds en de combinatie van furosemide en lithiumcarbonaat anderzijds citeren.

2.6. Overweeg het voorschrijven van alternatieve klassen van geneesmiddelen, **indien mogelijk** (expert opinion).

Bij het voorschrijven van nefrotoxische geneesmiddelen op chronische basis (onderhoudstherapie) dient men zich steeds te bevragen over de haalbaarheid van een alternatieve medicamenteuze behandeling, zoals bijvoorbeeld in het geval van de NSAID's waar corticosteroïden een alternatief anti-inflammatoir middel zijn en paracetamol en opioïden analgetisch werken. Ook lithium en calcineurine inhibitoren hebben potentieel niet-nefrotoxische alternatieven (bv. valproïnezuur en mTOR-inhibitoren respectievelijk). Het is vanzelfsprekend dat de keuze voor een alternatieve behandeling in overleg zal gebeuren met de verantwoordelijke specialist (bv. neuropsychiater, of arts behorend tot een transplantatieteam).

3. Diagnostische testen voor de opvolging van patiënten behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen

Er is tot op heden geen evidentie dat urinaire merkers of biomerkers in het circulerend bloed (zoals neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), Cystatin C, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-18 (IL-18), N-acetyl-glucosaminidase (NAG), glutathione transferases (GST) en liver fatty acid binding protein (LFABP)) een bijdrage leveren in de vroegtijdige diagnostiek van acuut nierfalen (8,9). Het is dus niet zinvol om dergelijke testen aan te vragen bij de opvolging van patiënten behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Zoals reeds hoger aangehaald dient de nierfunctie opgevolgd te worden door sequentiële bepalingen van het serum creatinine en van gevalideerde eGFR formules (zie 2. 4). In twijfelgevallen (afwijkende spiermassa) dient een creatinineklaring niet berekend, maar gemeten te worden aan de hand van een 24u urine collectie (risico op collectiefouten). De bepaling van Cystatine C en radio-isotopische metingen van de nierfunctie hebben geen plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Tenslotte is het zinvol om de graad van proteïnurie op te volgen bij patiënten die chronisch behandeld worden met een nefrotoxisch geneesmiddel, voornamelijk indien deze patiënten reeds een onderliggend chronisch nierlijden vertonen. Eenvoudige bepalingen van de proteïnurie zijn de albumine / creatinine ratio (normaal < 30 mg/g) op een (ochtend-) urinestaal, of de proteïne / creatinine ratio (normaal < 150 mg/g) op een (ochtend-) urinestaal. Indien meer accuraatheid gewenst is, kan de 24u proteïnurie gemeten worden (normaal < 150 mg/24u) (Ref 5, Tabel 7 blz 31).

4. Specifieke aanbevelingen voor de opvolging van nefrotoxische geneesmiddelen

4.1. De niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's)

Deze uitgebreide klasse van geneesmiddelen heeft voornamelijk het potentieel risico om een functionele (reversiebele) daling van de nierfunctie te veroorzaken, als gevolg van de inhibitie van het vasodilaterend effect van prostaglandines op de afferente arteriole van de glomerulus. Dit risico is dus sterk gepotentieerd bij intravasculair ondervulde patiënten (bv. door diuretica of deshydratatie), bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen, en bij patiënten met diverse co-morbiditeiten, zoals:

- ernstig (congestief) hartfalen
- ernstig leverfalen (levercirrhose)
- nefrotisch syndroom (gedaalde oncotische druk)
- chronisch nierlijden (serum creatinine > 1,5 mg/dl, eGFR < 30 ml/min)
- oudere leeftijd (> 80 j)
- deshydratatie (agressieve diureticatherapie of langdurige intercurrente ziekte)
- patiënten behandeld met lithiumzouten
- patiënten behandeld met calcineurine inhibitoren

Het voorschrijven van NSAIDs aan deze risicopatiënten wordt dus best vermeden. Indien toch opgestart, dient de nierfunctie (serum creatinine, eGFR), de kaliëmie, de proteïnurie (de albumine/creatinine ratio in urine of de proteïne/creatinine ratio in de urine) en de bloeddruk binnen de week na de initiatie van de NSAID opgevolgd te worden. Overweeg steeds alternatieve behandelingen (zoals bijvoorbeeld paracetamol, opioïeden, ...) bij deze risicopatiënten (10).

4.2. De ACE-inhibitoren, sartanen en directe renine-inhibitoren

Deze klassen van geneesmiddelen inhiberen het vasoconstrictorisch effect van Angiotensine II ter hoogte van de efferente arteriole van de glomerulus door te interfereren met het Renine An-

giotensine Aldosterone Stelsel. Hierdoor wordt de autoregulatie van de renale perfusie – en dus onrechtstreeks de nierfunctie – nadelig beïnvloed. Bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min is er dus een daling van de nierfunctie te verwachten na het opstarten van deze klassen van geneesmiddelen, evenals een milde toename van de kaliëmie. Het is dus aan te bevelen om bij deze patiënten **steeds** een controle van de nierfunctie én van de kaliëmie uit te voeren binnen een termijn van 3 à 7 dagen na het opstarten of na dosisverhoging van deze geneesmiddelen. Een toename van het serum creatinine met < 30 % of een daling van de eGFR met < 25 % is aanvaardbaar en mag niet leiden tot dosisreductie of onderbreking van het geneesmiddel. Een controle van de nierfunctie en van de kaliëmie binnen 1 à 2 weken is wel geboden in dat geval. Indien er een hyperkaliëmie > 6 mmol/L en/of een grotere daling van de nierfunctie optreedt dient de RAAS blocker definitief gestaakt te worden (Ref 4, blz. 32-33). De gelijktijdige behandeling met een RAAS blokker en een diureticum of NSAID verhoogt het potentieel nefrotoxisch effect van de RAAS blokkers, en vereist een verhoogde waakzaamheid voor het optreden van acute nierinsufficiëntie en/of hyperkaliëmie. Een tijdelijke onderbreking van RAAS blokkers is aanbevolen bij intercurrente aandoeningen (die gepaard gaan met deshydratatie en/of hypovolemie), bij geplande IV radiocontrast toediening, bij majeure chirurgie, en bij voorbereiding voor coloscopie (Ref. 5, Tabel 32 blz. 103).

Table 32 | Cautionary notes for prescribing in people with CKD

Agents	Cautionary notes
1. Antihypertensives/cardiac medications	
RAAS antagonists (ACE-Is, ARBs, aldosterone antagonists, direct renin inhibitors)	● Avoid in people with suspected functional renal artery stenosis ● Start at lower dose in people with GFR < 45 ml/min/1.73 m² ● Assess GFR and measure serum potassium within 1 week of starting or following any dose escalation ● Temporarily suspend during intercurrent illness, planned IV radiocontrast administration, bowel preparation prior to colonoscopy, or prior to major surgery ● Do not routinely discontinue in people with GFR < 30 ml/min/1.73 m² as they remain nephroprotective
Beta-blockers	● Reduce dose by 50% in people with GFR < 30 ml/min/1.73 m ²
Digoxin	● Reduce dose based on plasma concentrations
2. Analgesics	
NSAIDs	● Avoid in people with GFR < 30 ml/min/1.73 m² ● Prolonged therapy is not recommended in people with GFR < 60 ml/min/1.73 m² ● Should not be used in people taking lithium ● Avoid in people taking RAAS blocking agents
Opioids	● Reduce dose when GFR < 60 ml/min/1.73 m² ● Use with caution in people with GFR < 15 ml/min/1.73 m²

4.3. De lisdiuretica en de thiaziden

Deze klassen van geneesmiddelen induceren een renale zoutexcretie die varieert in intensiteit en tijdsduur in functie van de klasse diuretica (de lisdiuretica enerzijds en de thiaziden anderzijds). De renale zoutexcretie gaat gepaard met eliminatie van vocht. Hoewel deze klassen van geneesmiddelen op zichzelf niet nefrotoxisch zijn, houden zij een groot risico in op aggraving van het (nefro-)toxisch potentieel van andere geneesmiddelen zoals de lithiumzouten, de RAAS blokkers, de NSAID's en de calcineurine inhibitoren. Daarnaast kunnen de diuretica ernstige elektrolytstoornissen induceren. Het is dus aan te bevelen om de nierfunctie en het ionogram te herevalueren binnen de 3 à 7 dagen na het opstarten van diuretica, zeker wanneer zij gecombineerd worden met nefrotoxische geneesmiddelen of wanneer zij bij risicogroepen worden toegediend (zoals bv. ernstig congestief hartfalen of ernstig chronisch leverfalen). Bij deshydratatie en/of hypovolemie moeten diuretica tijdelijk onderbroken worden

4.4. De calcineurine-inhibitoren (tacrolimus en cyclosporine)

Tacrolimus en cyclosporine zijn 2 verschillende calcineurine-inhibitoren die meestal de hoeksteen vormen van de immuunsuppressie na orgaantransplantatie. Beide geneesmiddelen vertonen een zeer vergelijkbaar nefrotoxisch profiel. De pathofysiologie van de nefrotoxiciteit van deze geneesmiddelen is zeer complex, maar centraal staat hun vasoconstrictorisch effect op de afferente arteriole van de glomerulus, die aanleiding geeft tot hypoperfusie en ischemie. Klinisch onderscheidt men de acute nierinsufficiëntie die meestal de uiting is van een overdosering. Deze acute

vorm is vrijwel steeds reversibel na dosisreductie van de calcineurine inhibitor. Daarnaast is er ook een chronische, irreversibele nefrotoxiciteit met histologisch vrijwel steeds gestreepte tubulointerstitiële fibrose en arteriolaire hyalinose. De chronische calcineurine-inhibitorennefrotoxiciteit is een gevreesde complicatie die aanleiding kan geven tot eindstadium nierfalen, met behoefte aan niervervangende therapie (11). Er wordt om deze redenen steeds gestreefd naar de laagst mogelijke onderhoudsdosis van calcineurine-inhibitoren op lange termijn. Dergelijke strategie wordt mogelijk gemaakt dankzij combinatie van meerdere immuunsuppressiva post-transplantatie. Alternatief kan een calcineurine-inhibitor eventueel vervangen worden door een mTOR-inhibitor.

Het opvolgen van calcineurine-inhibitoren, evenals dosisaanpassingen en eventuele conversie naar alternatieve immunosuppressiva vallen onder de expertise en de verantwoordelijkheid van artsen gespecialiseerd in transplantatiegeneeskunde. Nochtans kan het voorkomen dat de arts in de eerstelijnsgezondheidszorg geconfronteerd wordt met een intercurrente aandoening bij deze transplantatiënt. Best wordt er in dat geval een klein nefrologisch bilan opgesteld. Meestal volstaat hiervoor de bepaling van het serum creatinine, de eGFR (aan de hand van de MDRD of de CKD EPI formule), een proteïnurie op een urinestaal (albumine/creatinine ratio of proteïne / creatinine ratio), de elektrolyten met voornamelijk aandacht voor de kaliëmie, en bloedconcentraties van cyclosporine of tacrolimus (deze bloedconcentraties moeten bepaald worden net voor de eerstvolgende inname van het geneesmiddel dus 12u na inname van Neoral, 12u na inname van Prograf of 24u na inname van Advagraf). Bij acute aandoeningen moet er steeds gewaakt worden op adequate hydratatie. Associatie van nefrotoxische geneesmiddelen (bv. NSAID's) moet vermeden worden. De voorschrijvende arts moet zich bewust zijn dat diverse geneesmiddelen kunnen interageren met de metabolisatie van calcineurine inhibitoren en aldus hun nefrotoxiciteit potentialiseren (bv. de macroliden). Bij twijfel is overleg met een arts van het transplantatieteam aangewezen.

4.4.1. KDIGO richtlijnen voor de opvolging van niertransplantatiënten

In 2009 werden de internationaal aanvaarde KDIGO richtlijnen voor de opvolging van niertransplantatiënten gepubliceerd (12). Samengevat worden volgende richtlijnen voor opvolging na niertransplantatie voorgesteld:

Bepaal de bloedconcentratie van cyclosporine of tacrolimus (tijdstip van afname zie hoger):

- bij elke intercurrente aandoening met een invloed op de klinische toestand,
- bij elke medicatiewijziging,
- bij elke achteruitgang van de nierfunctie

Bepaal het serum creatinine en de berekende creatinineklaring (eGFR):

- dagelijks tijdens de posttransplantatiefase tot eerste ontslag
- 2 à 3 maal per week gedurende de eerste maand
- wekelijks tot en met de derde maand
- 2 wekelijks tot en met de zesde maand
- maandelijks tot en met de 12^{de} maand
- nadien 2 à 3 maandelijks

Bepaal de proteïnurie:

- Tijdens de eerste maand
- Vervolgens 3 maandelijks gedurende het eerste jaar
- Nadien jaarlijks

4.5. De lithiumzouten

De lithiumzouten zijn een aparte klasse geneesmiddelen, die voorgeschreven worden voor de behandeling van bipolaire stoornissen. Nefrogene diabetes insipidus is de meest frequente nevenwerking en treedt bij ongeveer 40% van de patiënten op. De nefrotoxiciteit van lithiumzouten wordt gekenmerkt door overmatige water- en zoutdiurese, die kan resulteren in matige deshydratatie, hyperchloremische metabole acidose, en renale tubulaire acidose. Terwijl de tubulaire concentratiedefecten reeds na enkele weken kunnen optreden, ontstaat er na verloop van jaren een chronisch nierlijden met gedaalde glomerulaire filtratie. Centraal hierbij is de dysregulatie van Aquaporine 2 ter hoogte van de collecting duct cellen tengevolge van de accumulatie van de lithiumzouten aldaar (13).

In het licht van deze gegevens, dient deshydratatie absoluut vermeden te worden, zoniet tijdig herkend en gecorrigeerd te worden bij patiënten die behandeld worden met lithiumzouten. Bij deshydratatie is er immers een verhoogd risico voor accumulatie van lithium in het bloed, met bewustzijnsstoornissen tot gevolg. Diuretica dienen dus zoveel mogelijk geweerd te worden, net als de combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen zoals de RAAS blokkers en /of de NSAID's.

Voor de opvolging van patiënten die behandeld worden met lithiumzouten zal men minstens zesmaandelijks de nierfunctie (serum creatinine en eGFR) en de plasmaconcentraties van lithium (gemeten 12u na de laatste inname) bepalen. Bij acute, intercurrente aandoeningen zijn dezelfde bepalingen aangewezen (Ref. 5, Tabel 32 blz. 103). De therapeutische plasmaconcentraties situeren zich tussen 0,6 en 1 mmol/L. Bij bejaarde patiënten kunnen zelfs lagere concentraties nagestreefd worden. Plasmaconcentraties > 2,5 mmol/L zijn toxisch en vereisen hospitalisatie.

Bij langdurige of chronische behandeling met lithiumzouten dient een risico versus baten analyse uitgevoerd te worden, en moeten alternatieve behandelingen (zoals bv. valproïnezuur) in overweging genomen worden. Dit zal best in overleg met een neuropsychiater gebeuren.

4.6. De intraveneuze contrastmiddelen

Bij het aanvragen van een IV contrastonderzoek dient er steeds de balans gemaakt te worden tussen de diagnostische meerwaarde, de therapeutische implicaties, en de potentiële risico's voor acuut nierfalen. Risicogroepen voor acuut nierfalen zijn:

- patiënten met chronisch nierlijden
- patiënten met hartfalen
- diabetes mellitus
- behandeling met nefrotoxische middelen
- deshydratatie

Voor patiënten met een gedaalde nierfunctie (vanaf een eGFR < 60 ml/min/1,73m² rekening houdend met andere risicofactoren) worden best volgende maatregelen genomen (Ref. 5, blz. 104-105):

- zorg voor een adequate hydratatie met IV zoutoplossing vóór en na het onderzoek
- vermijd het gebruik van radiocontrastmiddelen met hoge osmolaliteit
- gebruik de laagst mogelijke dosis IV contrast
- onderbreek tijdelijk (vóór en na het onderzoek) potentieel nefrotoxische middelen
- meet de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) 48 tot 96 u na het onderzoek

Onderzoeken met Gadolinium als contraststof:

- moeten formeel vermeden worden bij patiënten met een eGFR < 15 ml/min, omwille van potentieel risico op de ontwikkeling van nefrogene systemische fibrose (NSF), tenzij er geen alternatief diagnostisch onderzoek mogelijk is (Ref 5, p. 104-105)

- worden best met een macrocyclisch chelaatvorm van gadolinium uitgevoerd, indien de eGFR < 30 ml/min bedraagt (Ref. 5, p. 105)

4.7. De antiretrovirale middelen

De prognose van AIDS-patiënten geïnfecteerd met HIV is significant verbeterd sinds de introductie van antiretrovirale behandelingschema's (HAART). De complexe co-morbiditeit en de complexe medicamenteuze behandelingen bemoeilijken echter vaak een rigoureuze analyse van de nefrotoxiciteit van deze geneesmiddelen. Lactatacidose kan uitgelokt worden door de nucleoside reverse transcriptase inhibitoren. Indinavir kan crystallurie en interstitiële nefritis veroorzaken. Met uitzondering van Tenofovir wordt echter aangenomen dat er geen impliciete nefrotoxiciteit verbonden is aan de meerderheid van de antiretrovirale middelen (14). Wel dient er een dosisreductie van sommige antiretrovirale middelen doorgevoerd te worden, indien de GFR onder een bepaalde drempel gedaald is (7). Indien een HAART op basis van Tenofovir wordt toegepast dient de nierfunctie basaal gemeten te worden, na 1 maand, en vervolgens 4-maandelijks (7). Het gebruik van NSAID's is af te raden bij AIDS patiënten met achteruitgang van de nierfunctie (7).

4.8. Sulfamethoxazole (Cotrimoxazole)

Klinische en experimentele evidentie toont aan dat Cotrimoxazole geassocieerd is met een zeer lage incidentie van nefrotoxiciteit zowel in de setting van de intraveneuze behandeling van specifieke infecties als tijdens de langdurige orale profylaxie voor opportunistische infecties (zoals bijvoorbeeld de profylaxie van *Pneumocystis jirovecii*). Risicofactoren voor nefrotoxiciteit zijn: vooraf bestaand chronisch nierlijden, gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen, hogere leeftijd, volumedepletie, sepsis, en onaangepaste dosissen voor de nierfunctie. Bij deze risicopatiënten is het geboden om op geregelde tijdsintervallen de nierfunctie (serum creatinine en eGFR) en de kaliëmie op te volgen (omwille van een verhoogd risico op hyperkaliëmie). De nefrotoxiciteit van cotrimoxazole kan tubulo-obstructief, tubulotoxisch of immunologisch zijn.

4.9. De bisfosfonaten

De intraveneuze toediening van pamidronaat en zoledronaat kan potentieel nefrotoxiciteit (acute tubulusnecrose of collapsing focale segmentaire glomerulosclerose) induceren zowel experimenteel als in de klinische setting. De bijkomende rol van co-morbiditeiten (oncologische setting, paraproteïnemie, nierinsufficiëntie, associatie van nefrotoxische chemotherapie) kan in deze context echter niet volledig uitgesloten worden. De nefrotoxiciteit van intraveneuze pamidronaat en zoledronaat kan in belangrijke mate gereduceerd worden door de nierfunctie vóór elke infusie te bepalen, en door de aangepaste dosisreductie door te voeren (15).

De orale bisfosfonaten daarentegen werden aan miljoenen patiënten voorgeschreven ter preventie van osteoporotische fracturen en vertonen een uitstekend veiligheidsprofiel met betrekking tot de nier. Bisfosfonaten mogen niet voorgeschreven worden aan patiënten met gevorderd nierlijden (eGFR < 30 ml/min), omdat zij accumuleren bij nierinsufficiëntie. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie dient de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) en de graad van proteïnurie minstens zesmaandelijks geëvalueerd te worden.

4.10. 5-Aminosalicylzuur (5-ASA)

5-ASA is een aanvaarde therapie in de setting van inflammatoire darmaandoeningen (voornamelijk colitis ulcerosa). Case reports wijzen op een mogelijke associatie tussen het gebruik van 5-ASA en (chronische) tubulo-interstitiële nefritis. Er wordt aanbevolen de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) maandelijks op te volgen tijdens de eerste 3 maanden, 3 maandelijks tijdens het verdere eerste jaar, en vervolgens jaarlijks. Patiënten met een stoma of die een acute episode van deshydratatie doormaken, hebben een verhoogd risico op nierinsufficiëntie.

Referenties:

1. Gecommentarieerd geneesmiddelen-repertorium 2014. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Hoofdstuk 11.2 Antimycotica (blz 379-382). www.bcfi.be
2. Gecommentarieerd geneesmiddelen-repertorium 2014. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Hoofdstuk 11.1.10 Glycopeptiden (blz 376-377). www.bcfi.be
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2 (1): 1-138.
4. Acute Kidney Injury: Prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 169. August 2013, p.1-39.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 1-150.
6. Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence. NICE clinical guideline 182. July 2014, p. 1-59.
7. New York State Department of Health. Kidney disease in HIV-infected patients. New York (NY): New York State Department of Health; 2012 Sep. 21 p. [54 references]
8. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28: 254-273.
9. The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline February 2014.
10. Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical Nephrotoxins-Renal injury from drugs and chemicals* (3rd Edition). Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp. 419-457.
11. Burdmann DA, Bennett WM. Nephrotoxicity of calcineurin and mTOR inhibitors. In: *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals* (3rd Edition). Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp.618-682.
12. KDIGO guidelines Tx Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1-S155.
13. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5(5): 270-276.
14. Wikman P, Safont P, Del Palacio M et al. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28(8): 2073-2081.
15. Perazella MA, Markovitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International* 2008; 74 (11): 1385-1393.

Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie



Rôle du pharmacien dans le suivi des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale

Standpunt van de deskundige / Point de vue de l'expert
Prof. Stéphane Steurbaut, VUB

Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie

Welke opvolging moet in de eerstelijnsgezondheidszorg worden gegarandeerd wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat bekend staat om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit?

Prof. Dr. Apr. Stephane Steurbaut

Dienst Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, UZ Brussel

Docent Farmaceutische Zorg en Klinische Farmacie, VUB

Laarbeeklaan 101

1090 Jette

Stephane.Steurbaut@uzbrussel.be

1. Introductie

Nierinsufficiëntie en vooral chronic kidney disease (CKD) is een wereldwijd toenemend probleem dat zo'n 5 à 10% van de populatie treft. Patiënten met CKD hebben een hoger risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en bij progressie van de ziekte nemen de gezondheidskosten eveneens in belangrijke mate toe. Veel patiënten met CKD hebben oa. hypertensie en/of diabetes als co-morbiditeit(en) en zijn hierdoor gepolymediceerd (1,2). Deze polymedicatie verhoogt de kans op geneesmiddeleninteracties en andere geneesmiddelengebonden problemen (GGPs). In het bijzonder is het belangrijk bij patiënten met nierinsufficiëntie de dosis en/of toedieningsfrequentie van potentieel nefrotoxische geneesmiddelen goed te bewaken en adequaat aan te passen waar nodig.

2. Rol van de apotheker

2.1. Rol van de apotheker in de tweedelijnszorg

De meeste literatuur betreffende de rol van de apotheker in de opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie of geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie gaat over interventies uitgevoerd door ziekenhuisapothekers/klinisch apothekers in hospitalen en/of dialysecentra. De belangrijkste interventies uitgevoerd door apothekers in deze context zijn het verlenen van doseeradviezen aan artsen (meestal gebaseerd op beschikbare informatie over nierfunctieparameters zoals eGFR en creatinineklaring) alsook het geven van therapeutische aanbevelingen (bv. opstarten van cardio- en renoprotectieve medicatie), het bewaken van interacties en adverse drug events (ADEs), educatie van zowel patiënten als artsen m.b.t. potentieel nefrotoxische geneesmiddelen, het in kaart brengen van de medicatie van nierinsufficiënte patiënten, het counsellen van patiënten met betrekking tot pathologie, ontslagmedicatie en levensstijlaanpassingen, het aanvragen van laboratoriumtesten alsook het nagaan van de therapietrouw. Vooral wanneer deze interventies worden uitgevoerd in pluridisciplinaire teams (artsen, apothekers en verpleegkundigen) met goede afspraken over ieders rol en bevoegdheden, blijken deze interventies vaak gepaard te gaan met een klinisch relevante afname van het aantal inadequaats voorgeschreven of gedoseerde geneesmiddelen, met een afname van geneesmiddeleninteracties en ADEs, een vermindering van hospitalisatieduur en gerelateerde kosten, een vertraging van de progressie van CKD alsook een verbetering van klinische parameters zoals systolische bloeddruk, LDL en HbA1c (3,4).

Er dient echter wel vermeld te worden dat veel onderzoek een lage mate van evidentie heeft zoals onlangs gepubliceerd in een systematische review over interventies door apothekers met betrekking tot het management van patiënten met CKD (5). Het gaat veelal om niet-gecontroleerd onderzoek dat mogelijk onderhevig was aan bias. Slechts in een klein aantal publicaties werd een randomized controlled trial design (RCT) toegepast. Veel studies rapporteerden ook enkel procesindicatoren en geen uitkomstindicatoren. De aanbeveling van de auteurs van deze systematische review is dan ook om in toekomstig onderzoek meer gebruik te maken van een RCT design met aandacht voor zowel economische, klinische als humanistische uitkomstmaten volgens het ECHO-model (6). De conclusie van deze review is dat ondanks de beperkte evidentie, de variabele kwaliteit van het onderzoek en de heterogene uitkomsten, interventies door apothekers toch een positieve impact kunnen hebben bij patiënten met CKD.

2.2. Rol van de apotheker in de eerstelijnszorg

2.2.1. Buitenlandse ervaringen

Betreffende de rol van de officina-apotheker in de opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie of geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie is het aantal publicaties nog beperkter.

Er zijn echter aanwijzingen dat ook de officina-apotheker hier een toegevoegde waarde kan hebben. Opnieuw gaat het hier veelal om onderzoek met een lagere bewijskracht (niet-gecontroleerd onderzoek/case reports) hoewel er ook (beperkte) data uit gecontroleerd en/of gerandomiseerd onderzoek voorhanden zijn.

In een Canadese studie uitgevoerd met informatie uit 42 officina-apotheken werd het gebruik van over-the-counter (OTC) geneesmiddelen en natuurlijke producten nagegaan bij patiënten met renale insufficiëntie (7). Uit deze studie bleek dat 83% van de patiënten met matige insufficiëntie en 68% van de patiënten met ernstige insufficiëntie minstens 1 OTC geneesmiddel gebruikte. Bij 9% van deze patiënten was het gebruik van OTC middelen gecontra-indiceerd. Voor de natuurlijke producten ging het om respectievelijk 22% (bij matige insufficiëntie) en 29% (bij ernstige insufficiëntie) gebruik met 3% gecontra-indiceerd gebruik. Op een totaal van 166 producten (OTC + natuurlijke middelen) werden er ook 65 GGP's geïdentificeerd. De OTC middelen die het meest betrokken waren in GGP's waren calcium en magnesiumsupplementen.

Deze studie vermeldt tevens dat ondanks het feit dat patiënten met nierinsufficiëntie vaak verschillende artsen consulteren (bv. nefroloog, cardioloog en huisarts) ze veelal slechts 1 huisapotheker hebben, waardoor deze laatste in staat is een goede opvolging van de medicatie te verzekeren.

In een cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie opgezet door dezelfde Canadese onderzoeksgroep werd nagegaan of een programma bestaande uit (i) bijkomende vorming van officina-apothekers, (ii) adviezen verstrekt door ziekenhuisapothekers en (iii) overdracht van klinische informatie (diagnoses, medicatiegegevens en laboratoriumresultaten) van een predialyse centrum naar officina-apotheken bijdraagt tot een beter management van GGP's door officina-apothekers bij patiënten met nierinsufficiëntie (8). Bij bijna 1 op 2 patiënten werd er door de officina-apothekers een beroep gedaan op de informatieve dienstverlening door de ziekenhuisapothekers en in vergelijking met de standaardzorg waren de officina-apothekers die het programma hebben gevolgd performanter met betrekking tot preventie, identificatie en het oplossen van GGP's bij nierinsufficiënte patiënten.

Ondanks de kleinschaligheid van de studie ligt het belang in het aantonen van de meerwaarde van het betrekken van de officina-apotheker bij het geneesmiddelenmanagement van patiënten met nierinsufficiëntie gebaseerd op de uitwisseling van klinisch/biologische gegevens en in samenwerking met ziekenhuisapothekers/klinisch apothekers.

In een Amerikaanse studie werd de meerwaarde van een klinisch apotheker werkzaam in een ambulante polykliniek onderzocht m.b.t. het opsporen van CKD bij patiënten met diabetes en/of hypertensie (9). De klinisch apotheker was daarnaast ook verantwoordelijk voor het screenen van geneesmiddelen op GGP's en het doen van therapeutische aanbevelingen. De klinisch apotheker detecteerde een hoge prevalentie van CKD, identificeerde gemiddeld $3,2 \pm 1,7$ GGP's per patiënt en deed aanbevelingen naar de artsen bij 99% van de patiënten. Ondanks de lage acceptatiegraad van

de aanbevelingen gedaan door de klinisch apotheker (40% in deze studie) concludeerden de auteurs dat een samenwerking tussen apothekers en artsen CKD screening zou kunnen optimaliseren bij hoog-risico patiënten en hun medicatiegebruik zou kunnen verbeteren.

In een recente studie uitgevoerd in 40 Spaanse officina-apotheken bij gepolymediceerde patiënten ouder dan 65 jaar en met nierinsufficiëntie was er een significant verschil in de prevalentie van het aantal GGPs alsook in het aantal inadequate doseringen tussen de controle groep en de interventiegroep in een pre-post onderzoek (10). De interventie bestond uit een training van officina-apothekers m.b.t. het detecteren van patiënten met nierinsufficiëntie en het verrichten van dosisaanpassingen. Ondanks de lage respons van artsen (slechts in 1 op 3 gevallen) op de aanbevelingen van de apotheker, werden deze wel zo goed als volledig gevolgd door de artsen die hiervoor open stonden. De conclusie van de auteurs is dat in een goede samenwerking tussen artsen en apothekers deze laatsten in staat zijn om inadequate doseringen en andere GGPs bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie te detecteren en op te lossen.

In de literatuur wordt ook het nut aangehaald van computertools en clinical decision support systemen voor apothekers met betrekking tot het veilig afleveren van geneesmiddelen (adequaat geneesmiddel in adequate dosering) bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het belang van dergelijke hulpmiddelen mag niet worden onderschat omdat zij in belangrijke en blijvende mate het percentage medicatiefouten deden dalen in een grootschalige Amerikaanse studie met 32.917 patiënten (11).

Uit een kleinschalig Nederlands onderzoek bleek bovendien dat door koppeling van medicatiegegevens uit de apotheeksoftware met eGFR waarden afkomstig van huisartsen, specifieke waarschuwingen werden gegenereerd waardoor officina-apothekers gericht contact konden opnemen met huisartsen en deze in 50% van de gevallen onmiddellijk instemden met de aanbevelingen gedaan door de apothekers (12). Dergelijke systemen verkleinen bijkomend ook de kans op “alert fatigue”.

Op het vlak van richtlijnen zien zowel de KDIGO richtlijn (2012) als de NICE richtlijn CG 169 (2013) een taak weggelegd voor apothekers in het respectievelijk verlenen van advies aan patiënten met CKD betreffende OTC geneesmiddelen en voedingssupplementen en de oppuntstelling van medicatie alsook hun dosis bij patiënten met acute nierinsufficiëntie of risico hierop.

2.2.2. Situatie in België

2.2.2.1. Officina-apothekers

In België hebben officina-apothekers geen toegang tot gegevens uit medische dossiers zoals bv. nierfunctieparameters hetgeen een beperking vormt met betrekking tot het identificeren van patiënten met nierfunctiestoornissen. Daartegenover staat dat officina-apothekers door middel van het gedeeld farmaceutisch dossier inzage kunnen hebben in alle op naam van de patiënt afgeleverde middelen (zowel voorschriftplichtige als niet-voorschriftplichtige geneesmiddelen en fytotherapeutische producten) en dit middels de toelating van de patiënt. In België kunnen patiënten naar verschillende artsen gaan met het risico dat deze niet altijd op de hoogte zijn van elkaars voorschrijfgedrag. Door een vollediger zicht op het medicatiegebruik van patiënten zijn officina-apothekers bijzonder goed geplaatst om aan geneesmiddelenbewaking te doen, bv. met betrekking

tot nefrotoxische geneesmiddelen. Idealiter zouden officina-apothekers echter ook moeten weten of de patiënt voor wie de medicatie moet worden afgeleverd al dan niet nierinsufficiënt is.

In dit kader is het voorbeeld van de vzw Zorgtrajecten Aalst vermeldenswaardig waarbij door nefrologen aan patiënten met nierinsufficiëntie een nierpas werd overhandigd met daarop de naam van de patiënt en het stadium van nierlijden (3B, 4 of 5) alsook de naam van hun huisarts en nefroloog. Aan de patiënten wordt gevraagd deze nierpas te tonen aan andere zorgverleners zoals bv. apothekers. Op deze wijze kan de officina-apotheker rekening houden met de nierproblematiek en gerichte dosisaanbevelingen doen in functie van het stadium van het nierlijden.

In de context van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie vervult de officina-apotheker ook een belangrijke rol via de aflevering van een klinisch gevalideerde elektronische bloeddrukmeter waarvan de apotheker de werking dient uit te leggen aan de patiënt en deze ook dient te wijzen op het belang van een regelmatige bloeddrukmeting. Indien een patiënt in een zorgtraject chronische nierinsufficiëntie is opgenomen, is het een goede praktijkvoering om dit ook te vermelden in het farmaceutisch dossier zodat de officina-apotheker bij de aflevering van geneesmiddelen hier telkens rekening mee kan houden, bv. bewaking van geneesmiddelen op geschiktheid en correcte dosering.

Bijkomend beschikken de meeste officina-apothekers bovendien over software die waarschuwt bij geneesmiddeleninteracties en contra-indicaties (DelphiCare®). Informatie over dosisaanpassing i.f.v. de nierfunctie kan op ad hoc basis worden opgeroepen/weergegeven, maar er bestaat geen nationale databank met geneesmiddelen waarvoor specifieke aandacht vereist is bij verminderde nierfunctie en met advies tot dosisaanpassing zoals bv. het geval is bij de G-Standaard in Nederland.

Op basis van de hierboven beschreven elementen beschikken officina-apothekers ook in België over voldoende kwaliteiten en hulpmiddelen om een belangrijke medezorgbeoefenaar te zijn m.b.t. de opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie en dit via de bewaking (bv. interacties, contra-indicaties en therapietrouw) van alle medicatie evenals van natuurlijke producten die door een patiënt worden genomen alsook door het verlenen van farmacotherapeutische adviezen aan artsen zoals dosisaanpassingen of het verlengen van de duur tussen twee innames. In de context van voortgezette farmaceutische zorg kan de officina-apotheker eveneens GGPs en/of pathologiegebonden problemen opsporen, oplossen of voorkomen (13).

2.2.2.2. Klinisch apothekers

Het verschil tussen de praktijkvoering door klinisch apothekers en officina-apothekers ligt in het feit dat de eersten werken in een ziekenhuis en wel toegang hebben tot het medisch dossier van een patiënt. Hierdoor kunnen zij nierfunctiewaarden bekijken (indien voorhanden) en opvolgen. Vanaf 1 juli 2014 beschikt elk acuut ziekenhuis in België over financiering voor een klinisch apotheker à rato van 0,25 FTE per 200 erkende bedden. Voor de meeste Belgische ziekenhuizen komt dit neer op 0,5 FTE à 1 FTE klinisch apotheker.

De doelstellingen van klinische farmacie liggen op het vlak van (14):

- optimaliseren van de farmaceutische zorg en de zorg met medische hulpmiddelen.
- promoten van klinische farmacie voor een veilige en rationele farmaceutische zorg.
- opstellen van goede praktijken en implementeren van verbeteringen.
- promoten van het elektronisch voorschrift.
- ondersteunen van een naadloze farmaceutische zorg, meer bepaald “medication reconciliation” en informatieoverdracht bij ontslag van de patiënt.
- ontwikkelen en ondersteunen van randvoorwaarden die de farmaceutische zorg optimaliseren (regelgeving aanpassen, gebruik van uitkomstindicatoren, ondersteunen van geneesmiddelendatabanken).

Ook vanuit de ziekenhuizen kunnen klinisch apothekers dus een belangrijke bijdrage leveren m.b.t. de opvolging van nefrotoxische geneesmiddelen en patiënten met nierinsufficiëntie (zie ook 2.1). Bovendien kunnen klinisch apothekers eveneens een liaisonfunctie bekleden en instaan voor de overdracht van informatie (bv. medicatiegegevens en nierfunctiewaarden) naar apothekers in de eerste lijn. Dit uiteraard mits toelating van de patiënt.

Uit een masterproefonderzoek uitgevoerd aan de VUB (academiejaar 2012-2013) bij patiënten op afdelingen geriatrie, orthopedie en nefrologie bleek dat op een totaal van 581 geneesmiddelen die een dosisaanpassing behoeften i.f.v. de nierfunctie dit niet werd gedaan voor 28 geneesmiddelen (ca. 5%). Het ging hierbij vooral om antitrombotica, antibiotica en geneesmiddelen die inwerken op het RAAS-systeem (ACE-inhibitoren en sartanen). Ondanks dat niet werd nagegaan of deze niet-uitgevoerde dosisaanpassingen intentioneel waren, kan worden besloten dat apothekers een bijdrage kunnen leveren op het vlak van farmacotherapeutische opvolging en veiligheid bij patiënten met nierinsufficiëntie (15).

Elk ziekenhuis heeft weliswaar een belangrijke mate van vrijheid om de gesubsidieerde klinisch apotheker in te zetten in een domein dat het meest nuttig wordt geacht. Op dit ogenblik zijn er niet veel klinisch apothekers die specifiek patiënten met nierinsufficiëntie opvolgen. Als nadeel moet daarom worden vermeld dat er veel te weinig klinisch apothekers zijn om alle noden in te vullen. Bijkomende incentives in dit domein zijn daarom wenselijk.

3. Aanbevelingen voor de Belgische praktijk

Op basis van de literatuur en praktijkervaringen in binnenland en buitenland kunnen volgende aanbevelingen worden geformuleerd:

- 1) Bevordering van een diepgaande samenwerking tussen enerzijds huisartsen en officina-apothekers alsook tussen klinisch apothekers en officina-apothekers m.b.t. het management van nefrotoxische geneesmiddelen en patiënten met nierinsufficiëntie. Deze samenwerking kan tot stand worden gebracht in het kader van medisch-farmaceutisch overleg (MFO) en/of transmurale projecten.
- 2) Voor een performante opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie is een uitwisseling van gegevens betreffende diagnoses, nierfunctiewaarden en het geneesmiddelengebruik van deze patiënten tussen huisartsen, ziekenhuizen en officina-apothekers wenselijk en noodzakelijk. eHealth toepassingen kunnen hierbij een faciliterende rol spelen.
- 3) Net zoals in Nederland is het belangrijk om te kunnen beschikken over een nationale databank met geneesmiddelen waarvoor specifieke aandacht vereist is bij verminderde nierfunctie en met inclusie van adviezen voor dosisaanpassing.
- 4) Via de uitwisseling van bovenstaande gegevens en de koppeling hiervan aan exhaustieve geneesmiddelendatabanken (context koppeling) zouden officina-apothekers een performante opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie en een belangrijke bijdrage kunnen leveren in het vermijden van GGPs bij deze populatie.
- 5) Onderzoek is nodig in deze setting ter evaluatie van bovenstaande praktijken en om na te gaan of deze kosten-effectief zijn.

4. Conclusies

Zoals uit vnl. buitenlands onderzoek blijkt, kan de officina-apotheker een belangrijke meerwaarde betekenen m.b.t. de opvolging van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met een reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie via het verlenen van farmaceutische zorgadviezen aan zowel artsen als patiënten, het bewaken van de medicatie, het bevorderen van de therapietrouw, het opstellen van een voor de patiënt overzichtelijk medicatieschema en het opsporen, oplossen en vermijden van GGPs. Door hun goede overzicht over medicatie die patiënten nemen, zijn officina-apothekers uitstekend geplaatst om gerichte waarschuwingen te communiceren naar artsen en patiënten bij het gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of bij gebruik van geneesmiddelencombinaties die de nierfunctie negatief kunnen beïnvloeden.

Indien officina-apothekers zouden kunnen beschikken over klinische gegevens (bv. nierfunctiewaarden) en deze gegevens zouden kunnen integreren in hun apotheekafleversoftware met clinical decision support functionaliteit, zouden zij een nog performantere opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie. Hierdoor zou het immers mogelijk worden om specifieke geneesmiddelenwaarschuwingen te genereren, met een hoge kans op acceptatie door de behandelende arts, en die in belangrijke mate kunnen bijdragen tot het verhogen van de veiligheid van de farmacotherapie bij patiënten met nierinsufficiëntie.

5. Referenties

- 1) Gallagher H, de Lusignan S, Harris K, et al. Quality-improvement strategies for the management of hypertension in chronic kidney disease in primary care: asystematic review. *Br J Gen Pract.* 2010 Jun;60(575):e258-65.
- 2) National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline CG 182. 2014; July 2014.
- 3) Bex SD, Boldt AS, Needham SB, et al. Effectiveness of a hypertension care management program provided by clinical pharmacists for veterans. *Pharmacotherapy.* 2011 Jan;31(1):31-8.
- 4) Odum L and Whaley-Connell A. The Role of Team-Based Care Involving Pharmacists to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes. *Cardiorenal Med.* 2012 Dec;2(4):243-250.
- 5) Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, et al. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):276-92.
- 6) Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther.* 1993 Nov-Dec;15(6):1121-32.
- 7) Laliberté MC, Normandeau M, Lord A, et al. Use of over-the-counter medications and natural products in patients with moderate and severe chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2):245-56.
- 8) Lalonde L, Normandeau M, Lamarre D, et al. Evaluation of a training and communication-network nephrology program for community pharmacists. *Pharm World Sci.* 2008 Dec;30(6):924-33.
- 9) Patel HR, Pruchnicki MC, Hall LE. Assessment for chronic kidney disease service in high-risk patients at community health clinics. *Ann Pharmacother.* 2005 Jan;39(1):22-7.
- 10) Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment--a comparative study. *BMC Fam Pract.* 2013 Jul 13;14:96.
- 11) Bhardwaja B, Carroll NM, Raebel MA, et al. Improving prescribing safety in patients with renal insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program. *Pharmacotherapy.* 2011 Apr;31(4):346-56.
- 12) Geerts AF, Scherpbier-de Haan ND, de Koning FH, et al. A pharmacy medication alert system based on renal function in older patients. *Br J Gen Pract.* 2012 Aug;62(601):e525-9.
- 13) KB nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen en KB van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers.
- 14) <http://health.belgium.be/eportal/Healthcare/Consultativebodies/Committees/MedPharmCommittee/Clinicalpharmacy/index.htm?fodnlang=nl>
- 15) Van Eetvelde M. Verminderde nierfunctie en dosering van geneesmiddelen bij patiënten op de afdelingen geriatrie, orthopedie en nefrologie. Masterproef VUB, academiejaar 2012-2013.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV