

«CAPCIL®» ADAPTATION POSOLOGIQUE DES TRAITEMENTS PAR AMINOGLYCOSIDES

«CAPCIL®» POSOLOGIC ADAPTATION OF AMINOGLYCOSIDES TREATMENTS

Th. Gougnard, C. Charlier, G. Plomteux

Mots-clefs: Adaptation posologique – Aminoglycosides – Therapeutic drug monitoring – Pharmacocinétique – Administration «once-a-day».

INTRODUCTION

Les aminoglycosides restent l'antibiothérapie de choix dans le traitement des infections à bactéries Gram négatif ainsi que certaines pathologies à staphylo- et streptocoques (1). Mais leur faible index thérapeutique constitue un handicap parfois majeur lorsque des manifestations de néphrotoxicité ou d'ototoxicité apparaissent. La néphrotoxicité des aminoglycosides se développe proportionnellement à leur taux plasmatiques et à leur accumulation tissulaire (2). Un suivi thérapeutique peut permettre de réduire l'importance et la fréquence de cette toxicité. Pour effectuer une adaptation posologique adéquate, on peut se baser sur l'utilisation d'abaques (ou nomogrammes) ou recourir à un programme informatique adapté à la pharmacocinétique, particulièrement utile dans des conditions particulières (insuffisance rénale, interactions médicamenteuses,...).

MATERIEL ET METHODES

Le programme CAPCIL® (Continuous Assessment of Pharmaceutical Care to Improve Life®) version 6.20 (3), marque déposée de la société Simkin Inc. (1981, 1996), est installé sur une station de travail Windows® NT version 4.0. Seule la partie consacrée à la simulation pharmacocinétique est utilisée.

Pour illustrer l'intérêt du programme CAPCIL®, on peut retenir l'exemple d'une patiente en insuffisance rénale légère, âgée de 71 ans (poids 80 kg; taille 1,70 m; créatinine sanguine 24 mg/l) et atteinte de septicémie. Conformément au protocole pharmacologique en vigueur dans la salle de soins intensifs, l'amikacine sera administrée à la dose initiale de 200 mg par 24 heures en IV. Durant les 7 premiers jours de traitement, aucune concentration au pic plasmatique ne dépassera 20 µg/ml.

Après avoir encodé les renseignements relatifs à la patiente (poids, taille, créatinine sanguine, posologie et concentrations plasmatiques mesurées d'amikacine) dans le programme CAPCIL® (tableau 1), nous réalisons une correction bayésienne de l'évolution des concentrations plasmatiques simulées. Les paramètres pharmacocinétiques, temps de demi-vie biologique et volume apparent de distribution, sont recalculés. Au départ de ces nouvelles données, le programme propose une modification posologique, à savoir 1000 mg d'amikacine en une seule administration par 48 heures. Cette nouvelle posologie permettra d'atteindre une concentration légèrement supérieure à 50 µg/ml au pic plasmatique et légèrement inférieure à 2 µg/ml à la vallée. Les critères d'efficacité pour un traitement «once-a-day» (pic > 40 µg/ml et vallée < 2 µg/ml) sont remplis (4).

Le programme fournit également un graphique (figure 1) reprenant la simulation pharmacocinétique corrigée (ligne pleine), les concentrations plasmatiques réellement mesurées (triangles) ainsi que l'évolution prévisible des concentrations d'amikacine dans le cas où la posologie modifiée serait administrée à la patiente.

Service de Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Liège (B35) B-4000 Liège

Reprints: Thierry Gougnard, Service de Toxicologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Liège (B35) B-4000 Liège. Tél.: 04/3667679

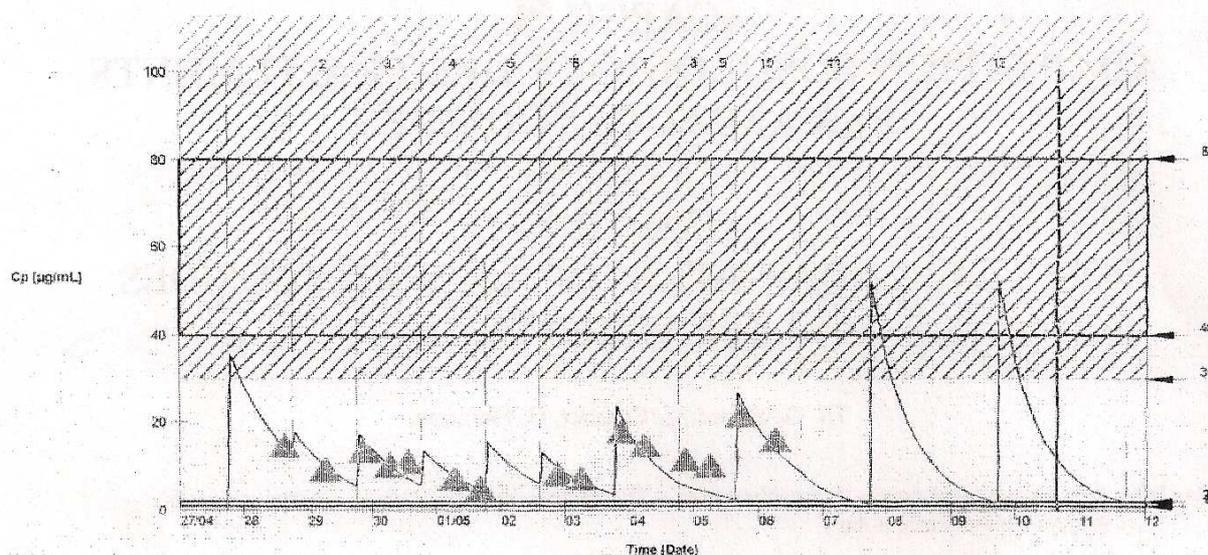


Figure 1 – Compilation des données de la simulation pharmacocinétique

Tableau 1 — Résultats des déterminations des pics et vallées plasmatiques d'amikacine en fonction des doses administrées

Date de la perfusion	Dose d'amikacine (mg)	Pic amikacine (µg/ml)	Vallée amikacine (µg/ml)
27-avr	200	ND	14,9
28-avr	200	ND	9,4
29-avr	200	13,7	11,2
30-avr	200	ND	5,1
01-mai	200	ND	ND
02-mai	250	ND	7,4
03-mai	500	18,1	11,7
04-mai	0	ND	10,3
05-mai	500	21,7	16,2

ND: non déterminé

DISCUSSION

Bien que les essais d'adaptation posologique utilisant la clairance à la créatinine (5) et les nomogrammes (6) s'avèrent une approche intéressante, le programme CAPCIL® de simulation pharmacocinétique est certainement plus précis et surtout automatisable, particulièrement s'il s'agit d'assurer le suivi thérapeutique des patients recevant une administration journalière unique

d'aminoglycoside. Même s'il n'y a pas de consensus sur ce mode de traitement (7,8,9), on ne peut que recommander la détermination simultanée des pics et des vallées plasmatiques pour les aminoglycosides. D'une part, une étude récente a pu démontrer une relation très significative entre la valeur du pic plasmatique et la réussite du traitement au sein d'une population de patients neutropéniques (10). D'autre part, le recours aux vallées plasmatiques permet de détecter plus rapidement une éventuelle accumulation toxique du médicament.

CONCLUSION

Le programme de simulation pharmacocinétique CAPCIL® présente un réel intérêt pour assurer le suivi thérapeutique des médicaments et leur adaptation posologique. Cependant, son utilisation pratique tant pour les patients hospitalisés qu'ambulants doit encore être précisée afin d'éviter les écueils auxquels se sont heurtés des programmes similaires (11).

RÉSUMÉ

Assurer l'efficacité et l'inocuité d'un traitement médicamenteux et vérifier la compliance du patient à la thérapeutique prescrite constituent les objectifs majeurs de la surveillance thérapeutique. L'administration d'un médicament à un patient peut nécessiter une adaptation posologique si les caractéristiques pharmacocinétiques du sujet auquel le pro-

duit est donné, l'imposent. Quand elle a lieu, l'adaptation posologique est très souvent basée sur des notions empiriques et très approximatives, plus rarement sur les résultats fournis par les déterminations des concentrations plasmatiques.

Le programme CAPCIL® permet d'objectiver la décision médicale d'adapter la posologie sur la base de deux paramètres cinétiques: la demi-vie biologique et le volume de distribution. En effet, la plupart des modifications pharmacocinétiques (interactions médicamenteuses, pathologies diverses,...) affectent ces deux paramètres.

Au départ d'informations simples et facilement disponibles (taille et poids du patient, posologie du médicament, concentrations plasmatiques du médicament au pic et à la vallée, objectifs du traitement), le programme propose différents schémas d'adaptation posologique. L'exemple de l'administration «once-a-day» d'amikacine est discuté.

SUMMARY

The objectives of the therapeutic drug monitoring are to assume the efficacy and innocuity of a medical treatment and the patient's observance. The administration of a drug to a patient is not always performed in the same conditions and therefore treatment has to be adapted. When necessary, this one is very often based on empiric or very approximative notions and, more seldom, on results of plasmatic concentrations of the drug. The CAPCIL® program allows the possibility to objectivate the medical decision and adapt the posology on the basis of two kinetic parameters: the biological half-life and the distribution volume. Indeed, most of pharmacokinetics modifications (drug interactions, diseases,...) are affecting the two parameters. With basic informations so as height and weight, posology, treatment objectives and peak/trough plasmatic concentrations of the drug, the program is proposing several posology adaptation

schemes. The example of a once-a-day administration of amikacin is discussed.

RÉFÉRENCES

1. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides – 50 years on. *Br J Clin Pharmacol*. 1995; 39: 597-603.
2. Bertino JS Jr, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26: 71-81.
3. <http://www.simkinrx.com/prodinfo%20Capcil.html>
4. Beaucaire G, Leroy O, Beuscart C, Karp P, Chidiac C, Caillaux M. Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections. *J Antimicrob Chemother*. 1991; 27 (suppl C), 91-103.
5. Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 32: 30-57.
6. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet*. 1976; 1: 126-134.
7. Kaufmann GR, Vozeh S, Wenk M, Haefeli WE. Safety and efficacy of a two-compartment bayesian feedback program for therapeutic tobramycin monitoring in the daily clinical use and comparison with a non-bayesian one-compartment model. *Ther Drug Monitoring*. 1998; 20: 172-180.
8. Nicolau DP, Wu AHB, Finocchiaro S et al. Once-daily aminoglycoside dosing: impact on requests and costs for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monitoring* 1996; 18: 263-266.
9. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PL et al. Experience with a once-daily program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650-655.
10. Binder L, Schiel X, Binder C et al. Clinical outcome and economic impact of aminoglycoside peak concentrations in febrile immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Clin Chem* 1998; 44: 408-414.
11. Baer DM, Kotschi ML. On-line computer pharmacokinetics program: lessons learned from its failure. *Clin Chem* 1995; 41: 491-494.