

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG

Messages clés :

- Pour les enfants de > 1 mois, passage d'une administration en plusieurs doses par jour (multiple daily dosing, **MDD**) à une administration en une dose par jour (once daily dosing, **ODD**, **intervalle 24h**).
- Pour les nouveau-nés et prématurés, passage d'une administration en schéma MDD à une administration en une dose toutes les 24 à max 48 heures (extended interval dosing, **EID**, **intervalle >24h**).
- Suppression du dosage du taux pic avec les schémas ODD et EID.
- Le schéma MDD avec dosage du taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale (Clcréat<50 ml/min)

POSOLOGIE				
Nouveau-né et prématuré				
Administration à intervalle prolongé (EID)				
GENTAMICINE	Age gestationnel [semaines]	Age postnatal [Jours de vie]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : ≈ 1 mg/L	≤ 29	≤ 7	5	48
		8-28	4 - 5	36
		≥ 29	4 - 5	24
	30 - 34	≤ 7	4 - 5	36
		≥ 8	4 - 5	24
≥ 35	Tous	4 - 5	24	

Enfants > 1 mois à 18 ans				
Administration en une dose journalière (ODD)				

L'administration par **ODD n'est pas recommandée** en cas de :

- insuffisance rénale (IR)
- brûlures étendues, présence d'un troisième secteur, choc, méningite, endocardite

N'hésitez pas à contacter l'**infectiologue** pour ces situations ou en cas de question **33763**.

GENTAMICINE Taux résiduel ciblé : ≤ 1 mg/L	7 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour
	Patients avec mucoviscidose : 7.5 - 10.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour
AMIKACINE Taux résiduel ciblé : < 2.5 mg/L	15 - 22.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 1.5 g/jour
	<i>Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, mucoviscidose), des doses plus élevées peuvent être nécessaires -> consultation infectiologue</i>

Administration en doses journalières multiples (MDD) et insuffisance rénale			
GENTAMICINE Taux pic ciblé : 5 à 10 mg/L Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
	> 50 ml/min	2 - 2.5	8
	30 - 50 ml/min		12 - 18
	10 - 29 ml/min		18 - 24
< 10 ml/min ; hémodialyse		48 - 72 et selon taux	
AMIKACINE Taux pic ciblé : 20 à 30 mg/L Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
	> 50 ml/min	5 - 7.5	8
	30 - 50 ml/min		12
	10 - 29 ml/min		18 - 24
< 10 ml/min ; hémodialyse		48	

ADMINISTRATION

- De préférence, perfusion IV sur 30 (-60) minutes. Dilution avec Glucose 5% ou NaCl 0.9%. Une administration en IV lent sur 2-3 min ou en IM est possible.
- Gentamicine: concentration de la perfusion 0.1 - 2 mg/mL, max. 10 mg/mL
- Amikacine : concentration de la perfusion ≤ 5 mg/L
- Pour plus d'infos sur administration et compatibilité : **Assistance pharmaceutique** au **31080** ou site internet: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG

TDM

- Faire un **TDM si** le traitement est poursuivi pendant **> 48 heures**
- Mesurer le **taux résiduel avant de recevoir la 3^{ème} dose** ou après le dernier changement posologique car l'état d'équilibre est généralement atteint après 3 doses seulement.
- **Le taux pic ne doit pas être contrôlé en routine.** Il devrait être mesuré si :
 - Administration selon un schéma MDD afin de surveiller l'effet antibactérien
 - Présence d'un « troisième secteur » ou la non réponse au traitement
 - Estimation de la demi-vie
 - Nouveau-né: administration de doses < 4 mg/kg (gentamicine)
 - Le taux pic est à mesurer après la 3^{ème} dose, 30 minutes après la fin de la perfusion
- Un changement de la dose causera un changement proportionnel des concentrations plasmatiques mesurées (taux pic et résiduel). Un changement de l'intervalle influence le taux résiduel et dans une moindre mesure le taux pic. Pour diminuer de moitié le taux résiduel mesuré, il faut rallonger l'intervalle d'une demi-vie estimée.
- En cas de taux très élevés s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage ou que l'intervalle ait été raccourci.
- En cas de taux très élevés ou bas, considérer aussi un problème pré-analytique : prélèvement sur la voie d'administration du médicament ou sur une chambre implantable, extravasation du médicament, mauvais moment de prélèvement, présence de bêta-lactames dans l'échantillon et délai > 2 heures entre le prélèvement et l'analyse.
- Pour des questions sur le TDM, l'adaptation en fonction des taux et effets indésirables sévères : contacter la **pharmacologie clinique au 32747**

Nouveau-né et prématuré

- Le **schéma de posologie prend en compte l'immatunité de la fonction rénale**, le contrôle de la concentration se fait habituellement avant la 3^{ème} dose, à l'équilibre. En cas de suspicion de problèmes rénaux particuliers (diurèse < 1 mL/kg/h dès deux jours de vie) au début du traitement, suivre le « protocole 1^{ère} dose » plus bas tenant compte de l'accumulation à venir.
- Si le traitement est prolongé pendant > 10 jours, répéter le TDM et consulter les **infectiologues au 33763**.

GENTAMICINE

PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L

Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
< 0.5 mg/L	24 heures	Si la dose est correcte, continuer le traitement sans changement.
	36 heures	Diminuer l'intervalle à 24 heures. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	48 heures	Diminuer l'intervalle à 36 heures. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
> 2 mg/L	24 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 36 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	48 heures	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.
> 3 mg/L	<i>(Est correctement choisi pour l'âge)</i>	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.

A DOSER UNIQUEMENT SI INDIQUÉ : Taux pic ciblé 5 – 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe

Taux pic	Action proposée
< 5 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic ; si le taux résiduel est > 0.5 mg/L : augmenter également l'intervalle (environ d'une demi-vie estimée)
> 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic.

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG

PROTOCOLE 1^{ÈRE} DOSE si suspicion atteinte rénale (diurèse < 1 mL/kg/h dès 2j de vie) Donner la 1 ^{ère} dose selon schéma de posologie, faire un dosage 24 heures après l'administration	
< 1.1 mg/L	Donner la prochaine dose, continuer avec un intervalle de 24 heures
1.2 - 2.3 mg/L	Donner la prochaine dose dans 12 heures, continuer avec un intervalle de 36 heures
2.4 – 3.2 mg/L	Donner la prochaine dose dans 24 heures, continuer avec un intervalle de 48 heures
> 3.3 mg/L	Ne pas donner la dose. Contrôler la concentration dans 24 heures et adapter la posologie en fonction du résultat.

Enfants > 1mois à 18 ans

GENTAMICINE

Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)

Taux résiduel ciblé ≤ 1 mg/L

Taux résiduel mesuré	> 1 mg/L	Différer l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
Taux pic	<i>Ne pas doser</i>	

Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR

Taux résiduel ciblé ≤ 2 mg/L

Taux pic ciblé : 5 – 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe

Taux mesurés		
Pic < 5 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic. Si le taux résiduel mesuré est > 0.5 mg/L, augmenter aussi l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	
Pic > 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Résiduel > 2 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	

AMIKACINE

Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)

Taux résiduel ciblé < 2.5 mg/L

Taux résiduel mesuré	≥ 2.5 mg/L	Augmenter l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
Taux pic	<i>Ne pas doser</i>	

Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR

Taux résiduel ciblé < 7.5 mg/L

Taux pic ciblé : 20 – 30 mg/L ou 8-10x la CMI du germe

Taux mesurés		
Pic < 20 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic, prolonger l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	
Pic > 30 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Résiduel ≥ 7.5 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- La gentamicine et l'amikacine sont des antibiotiques de type aminoglycosides.
- Leurs effets antibactériens dépendent de la concentration sérique maximale atteinte (= taux pic, taux post-dose) qui devrait être supérieur à 5 mg/L (gentamicine) resp. 20 mg/L (amikacine). Leurs effets indésirables rénaux et auditifs sont associés à la concentration sérique minimale (= taux résiduel, taux avant-dose) qui ne devrait pas dépasser 2 mg/L (gentamicine) resp. 7.5 mg/L (amikacine). Cependant, la durée du traitement est un facteur de risque plus important et en cas de traitement prolongé, il faut cibler des taux résiduels plus bas que ces limites.
- Les effets néphrotoxiques sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Une diminution de la clairance rénale n'apparaît normalement qu'après quelques jours de traitement.
- Ces antibiotiques ont été administrés longtemps en plusieurs doses par jour, toutes les 8 à 12 heures (MDD). Depuis plusieurs années, plusieurs études ont évalué l'administration en une seule dose par jour (ODD). L'ODD devrait augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité en produisant des taux pic en dessous de la cible habituelle et des taux résiduels plus bas.
- Les méta-analyses des études néonatales et pédiatriques ont montré une supériorité de l'ODD vs le MDD pour atteindre des concentrations pic et résiduelles ciblées. Une supériorité en termes d'efficacité n'est pas démontrée. Une réduction du risque de néphrotoxicité primaire n'a pas été démontrée en pédiatrie et néonatalogie, mais chez l'adulte. Chez les enfants, le risque de la néphrotoxicité secondaire (défini comme la présence d'une protéinurie et de phospholipides dans les urines) était diminué avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée.
- Le schéma ODD permet d'atteindre des taux pic suffisamment élevés, le monitoring du taux pic n'est plus recommandé avec ce schéma de traitement, sauf dans des situations particulières.
- L'application du schéma proposé pour la gentamicine en néonatalogie a montré sur une population de patients des HUG qu'il permettait de réduire significativement le nombre de prélèvements sanguins avec 87% des patients ayant < 2 taux prélevés et d'atteindre un fort pourcentage de taux résiduels < 1 mg/L (69%)
- Pharmacocinétique : la distribution des aminoglycosides est rapide et limitée au compartiment du liquide extracellulaire. Le volume de distribution - paramètre essentiel pour la concentration pic - correspond à peu près au liquide extracellulaire. Celui-ci étant plus grand chez le nouveau-né (env. 45% du poids corporel), la dose relative pour atteindre la même concentration au pic est plus grande chez le nouveau-né que chez l'adulte. Les aminoglycosides sont éliminés par les reins. La demi-vie dépend surtout de la filtration glomérulaire. Pour les deux molécules, elle est entre 4 et 8 heures (jusqu'à > 13 heures) chez les nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel, l'âge postnatal et l'état clinique, entre 3 et 5 heures chez le nourrisson et entre 1 et 3 heures chez les enfants et les adolescents. Les aminoglycosides ne sont éliminés que très lentement des tissus et ils présentent une phase d'élimination secondaire avec une demi-vie terminale de 30 à 700 heures. L'accumulation tissulaire des aminoglycosides devient importante en cas de traitement de longue durée (> 10 jours) ou en cas de traitement à répétition et le risque d'effets néphro- ou ototoxiques augmente avec la durée du traitement. Le risque de néphrotoxicité augmente également lors de traitement néphrotoxique concomitant (ex. indométacine).

Pour des questions sur l'infection / l'indication des aminoglycosides : **infectiologie 33763**

Pour des questions sur le TDM / l'adaptation en fonction des taux et effets indésirables sévères : pharmacologie clinique **32747**

Pour des questions sur l'administration et la compatibilité : Assistance pharmaceutique **31080**

^s
Références : Young T, Mangum B. Neofax 2010. 23 ed. 2010 Montvale: Thomson Reuters / Medicines for children. RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health. 2003 / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Pediatric and neonatal dosage handbook. 18th ed. 2011-2012 Lexicomp / Contopoulos-Ioannidis DG et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-8. / Rao SC et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD005091 / Nestaas E, et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F294-300 / Neonatal formulary. Online comments. 6 ed. Vol. 2011 London: BMJ / Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002009. / Touw DJ et al. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009;48:71-88 / Henderson JL et al. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. Am J Hosp Pharm 1981;38: 1167-70 / Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1998;44:1129-40 / Berza M et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides : a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-44 / König K et al. Gentamicin trough levels using a simplified extended-interval dosing regimen in preterm and term newborns. Eur J Pediatr 2015;174:669-73 / Fonzo-Christe C et al. Impact of Clinical Decision Support Guidelines on Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin in Newborns Ther Drug Monit 2014;36:656-662