

Impact de recommandations écrites sur le monitoring thérapeutique (TDM) de la gentamicine et de la vancomycine en néonatalogie

**Maîtrise Universitaire en Pharmacie
Travail Personnel de Recherche**

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

ANA COELHO

17 juin 2011

Plan

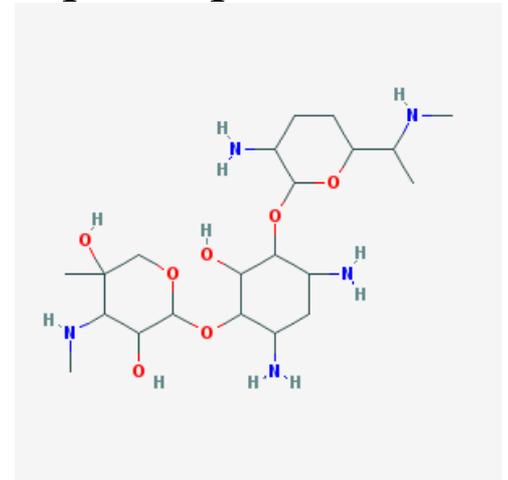
- ◆ Introduction
- ◆ Etat des lieux du TDM aux HUG
- ◆ Recommandations établies
- ◆ Etude rétrospective
- ◆ Résultats
- ◆ Conclusion

Septicémie bactérienne

- ❖ Cause majeure de complications néonatales
- ❖ Infections néonatales précoces
 - ◆ Dans les 7 premiers jours après la naissance
 - ◆ D'origine prénatale
 - ◆ En général, bactéries à Gram –
 - ◆ TTT : **gentamicine** et amoxicilline
- ❖ Infections néonatales tardives (nosocomiales)
 - ◆ > 7 jours après la naissance
 - ◆ Transmission par contact, environnement, dispositifs i.v.
 - ◆ Staphylocoques
 - ◆ TTT : **vancomycine**

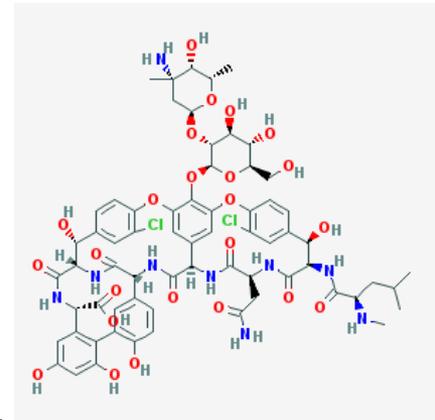
Gentamicine

- ❖ Aminoglycoside
- ❖ Large spectre d'activité antibactérienne, mais principalement contre bactéries aérobies à Gram –
- ❖ Ototoxicité et néphrotoxicité
- ❖ **Efficacité concentration-dépendante**
 - ◆ **Indicateur : taux au pic**
- ❖ Administration i.v. ou i.m.
- ❖ Elimination par voie rénale sous forme inchangée



Vancomycine

- ❖ Glycopeptide
- ❖ Activité contre bactéries aérobies et anaérobies à Gram +
- ❖ *red man syndrome*, (ototoxicité, néphrotoxicité)
- ❖ Efficacité temps-dépendante
 - ◆ Indicateur : taux résiduel
- ❖ Administration i.v.
- ❖ Elimination par voie rénale sous forme inchangée



TDM : gentamicine et vancomycine

Principe : maintenir une concentration adéquate de l'antibiotique via le dosage de la concentration sérique, l'interprétation du résultat et l'adaptation du traitement (ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration)

 But : Augmenter l'**efficacité** et la **sécurité** du traitement et améliorer les résultats cliniques

Nouveau-nés et prématurés

- ◆ Grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques
 - ◆ Vancomycine : **dosage du taux résiduel**
 - ◆ Gentamicine : **dosage du taux résiduel et/ou du taux au pic**
 - ◆ Schéma MDD (*multiple daily dosing*) : plusieurs doses par jour
 - ◆ Schéma EID (*extended interval dosing*) : à intervalle prolongé

Problèmes du TDM en néonatalogie

- ❖ Très petit volume de sang chez les nouveau-nés et particulièrement les prématurés
 - ◆ Prises de sang répétitives associées à une **anémie néonatale**
 - ◆ Douleur, stress engendré lors de piqûres



Eviter les prélèvements inutiles tels que :

- ◆ Dosages du taux au pic
- ◆ Dosages à la 1^{ère} dose
- ◆ Dosages avant l'état d'équilibre
- ◆ Contrôles itératifs

Etat des lieux du TDM aux HUG : gentamicine

Recommandations HUG :

- ❖ Schéma MDD : 2.5 mg/kg/dose, intervalle selon l'âge gestationnel
- ❖ Dosage du taux résiduel et du taux au pic à la 3^{ème} dose

Observations :

- ❖ 40% MDD et 56% EID
- ❖ De nombreux prélèvements inutiles
 - ◆ > 50% des ttt ont duré moins de 3 jours
 - ◆ Taux résiduel après la 1^{ère} dose dans 38% des cas
- ❖ 83% des prélèvements effectués pour doser le taux résiduel et seulement 17% pour le taux au pic
 - ◆ 21% = contrôles itératifs

Etat des lieux du TDM aux HUG : vancomycine

Recommandations HUG :

- ❖ Administration par doses intermittente : 15 mg/kg/dose, intervalle selon l'âge gestationnel
- ❖ Dosages du taux résiduel

Observations :

- ❖ Schéma thérapeutique suivi dans
 - ◆ 88% pour la dose
 - ◆ 73% pour l'intervalle
- ❖ **De nombreux prélèvements inutiles**
 - ◆ 75% des prélèvements effectués pour doser le taux résiduel et 25 % pour le taux au pic
 - ◆ 14% = contrôles itératifs
 - ◆ 26% des prélèvements effectués avant l'état d'équilibre

Recommandations établies

Gentamicine

- ❖ Passage d'un schéma MDD à un schéma EID
 - ◆ 4-5 mg/kg/dose toutes les 24 à 48 heures (en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal)
- ❖ TDM si le ttt dure > 48 h
- ❖ Dosage du taux résiduel avant la 3^{ème} dose
 - ◆ Taux ciblé \approx 1 mg/L
- ❖ Suppression du dosage du taux au pic
- ❖ Protocole d'adaptation du ttt lors de taux résiduel
 - ◆ < 0.5 mg/L
 - ◆ > 2 mg/L

Vancomycine

- ❖ Administration en dose intermittente reste le mode de choix
 - ◆ 15 mg/kg/dose toutes les 12 à 24 heures (en fonction de l'âge gestationnel)
- ❖ TDM indiqué
- ❖ Dosage du taux résiduel avant la 4^{ème} dose
 - ◆ Taux ciblé entre 5 et 10 mg/L
- ❖ Suppression du dosage du taux au pic
- ❖ Protocole d'adaptation du ttt lors de taux résiduel
 - ◆ > 15 mg/L
 - ◆ < 5 mg/L

Interventions multiples pour la diffusion des recommandations

- ❖ Cartes de poches distribuées dans les unités de soins
- ❖ Implémentation dans Clinisoft[©] sous forme de prescriptions informatisées par défaut
- ❖ Site internet de la pharmacie des HUG
- ❖ Cahier de l'interne en pédiatrie
- ❖ Colloques organisés auprès du personnel médico-soignant

Exemple : gentamicine

Choix Médicaments

Aperçu

Groupe patient: NéoNat Unité: NEONA

Groupes Médicaments

- Tout
- > MEDICAMENTS SI
- > MEDICAMENTS NN
- ANTALGIQUE
- ANTIALLERGIQUE

Préparations	Noms génériques
Gardenal fiol 40mg=2ml	Gentamicine
Gentamicine (= Refobacin)	Glucagon
Glucagen fiol sec 1mg=1ml	Glucagon
Glucagen ser 1mg=1ml	Glycerol

Prescrip. primaire

Prescriptions par déf...

- Gentamicine <29SA <7J vie
- Gentamicine <29SA >29j vie
- Gentamicine <29SA 8-28J vie
- Gentamicine >35SA
- Gentamicine 30-34SA <7j vie
- Gentamicine 30-34SA >8j vie

Régulier PSE Fermer

Rappel

Gentamicine (= Refobacin)
Gentamicinum(mg):
Faire tx résiduel si le traitement est poursuivi > 48h.

Si taux trop élevé, se référer aux recommandations TDM pour l'adaptation (cahier de l'interne)

Dosage à programmer 1h avant l'administration.

OK

Régulier: Gentamicine (= Refobacin)

Détails prescription

Préparation: Gentamicine (= Refobacin)

* Voie: I.V. Inject°

* Fluides & Quant...: ad G 5% Dilution 0 ml

* Quantité: 5.08 mg Concentration: mg/ml

Dosage: 4 mg/kg (1.27 kg) **Reset**

* Intervalle: 24 h Nb de doses:

* Valide: 16.03.2011 11:04 -

* Prescrit par: y

Notes

Pour les enfants <29 SA et >29j de vie
Dose : 4-5mg/kg, intervalle : 24h
En IV sur 30 (-60) min. Dilution G5% ou NaCl0,9%.
Compatible avec G10%, nutrition parentérale.
Incompatible avec pénicillines, héparine.
Se référer au protocole ad hoc.

OK Annuler Aide...

Etude rétrospective

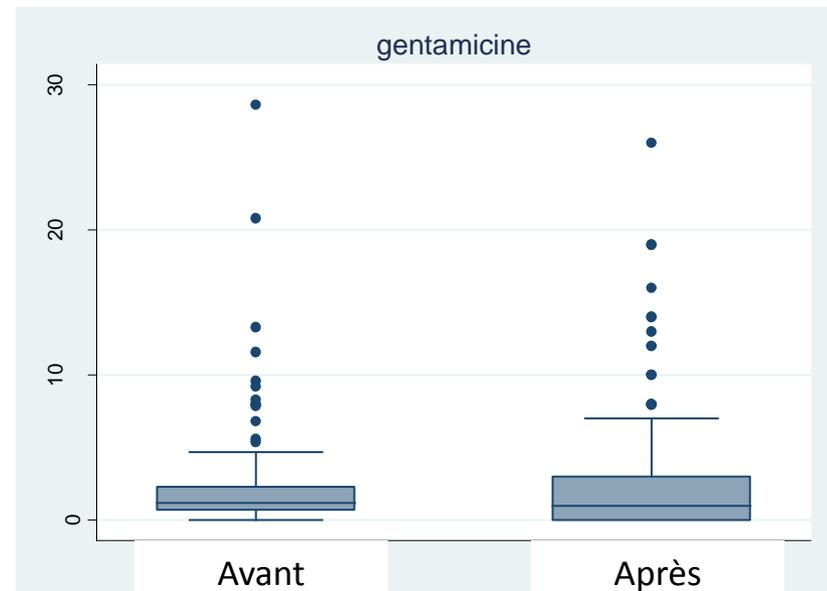
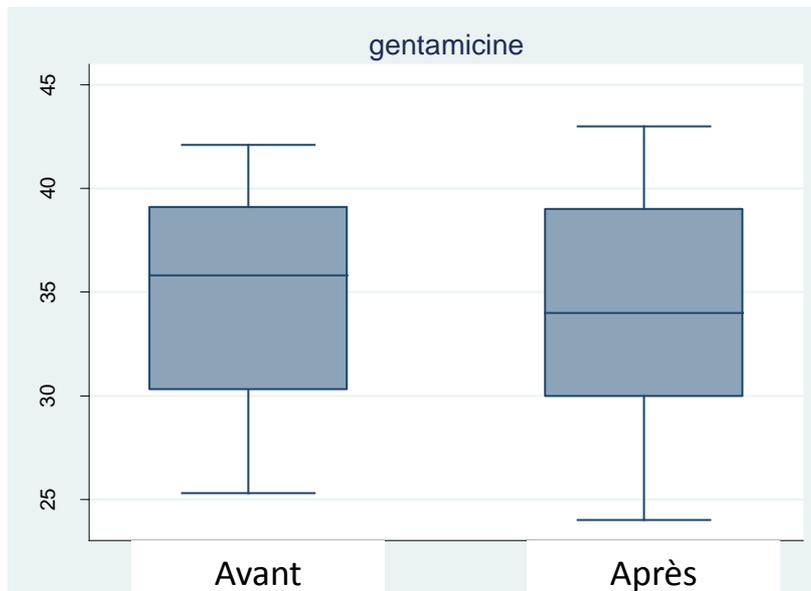
- ❖ But : évaluer l'impact des recommandations sur les prescriptions et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine en NEONAT et aux USI
- ❖ Population étudiée : NN (prématurés et nés à terme) < 31 jours ayant eu une prescription de gentamicine et/ou de vancomycine, du 01.01.2010 au 31.12.2010
- ❖ Outils : requête SQL
 - ◆ Clinisoft[©] : données du patient, poids et taille, OM, administration, examens
 - ◆ Unilab[©] : dosages
- ❖ Méthode :
 - ◆ Regroupement des informations grâce au numéro EDS
 - ◆ Comparaison des résultats avant (2008-2009)/après (2010)
 - ◆ Analyse descriptive avec MS Excel[©]
 - ◆ Résultats exprimés par la moyenne \pm déviation standard ou en % rapportés au nombre d'observations
 - ◆ Comparaison des populations (uniquement) avec STATA[©]11.0 ($p < 0.05$ considéré comme statistiquement significatif)

Résultats : gentamicine (1)

❖ Population

◆ 102 nouveau-nés vs 141 en 2010

◆ Age post-natal moyen [jours] : 2.6 ± 4.1 vs 2.6 ± 4.4
($p = 0.03$)



Résultats : gentamicine (2)

❖ Traitements

	Avant	Après
Schéma EID	56%	97%
Dose prescrite [mg/kg/dose]	5.1 ± 0.5	4.6 ± 0.6
Intervalle adéquat choisi	79%	93%

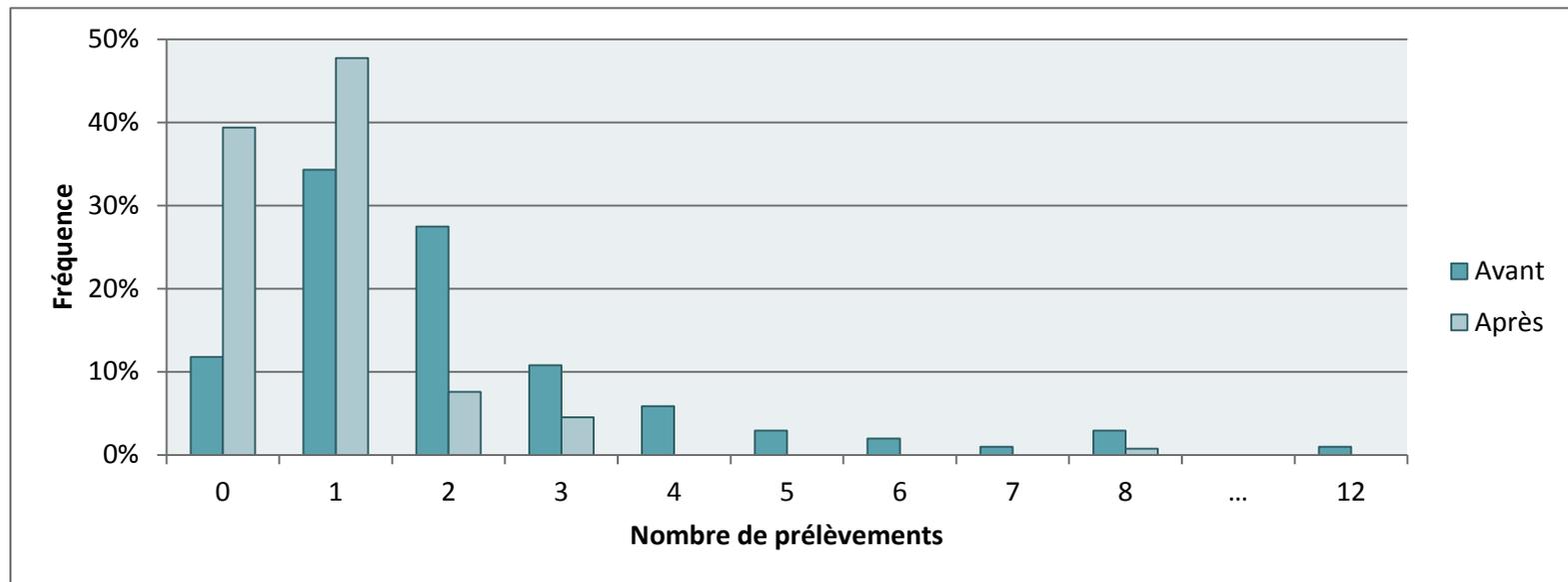
Résultats : gentamicine (3)

❖ TDM

	Avant	Après
Nouveau-nés avec TDM	88%	61%
Dosages / traitement	4.0 ± 3.0	1.2 ± 0.8
Dosages effectués		
• Taux résiduel	83%	99%
• Contrôles itératifs	21%	6%
Dosages après 2 doses	52%	71%
Dosages avant l'état d'équilibre	35%	18%
Taux résiduel		
• ≤ 1 mg/L	35%	71%
• ≥ à 2 mg/L	17%	4%

En résumé

- ❖ ↑ nouveau-nés sans TDM : 12% vs 39% en 2010
- ❖ ↓ nouveau-nés ayant plus d'un prélèvement : 54% vs 13%



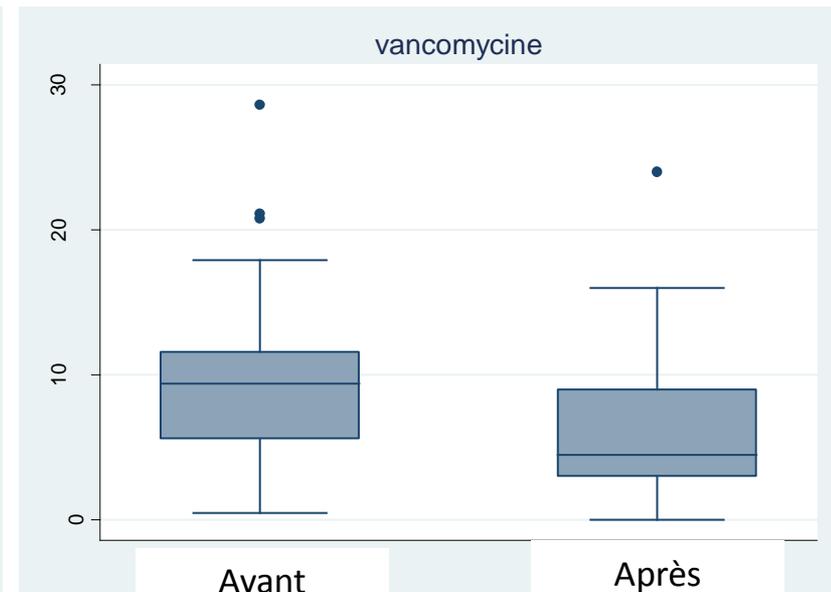
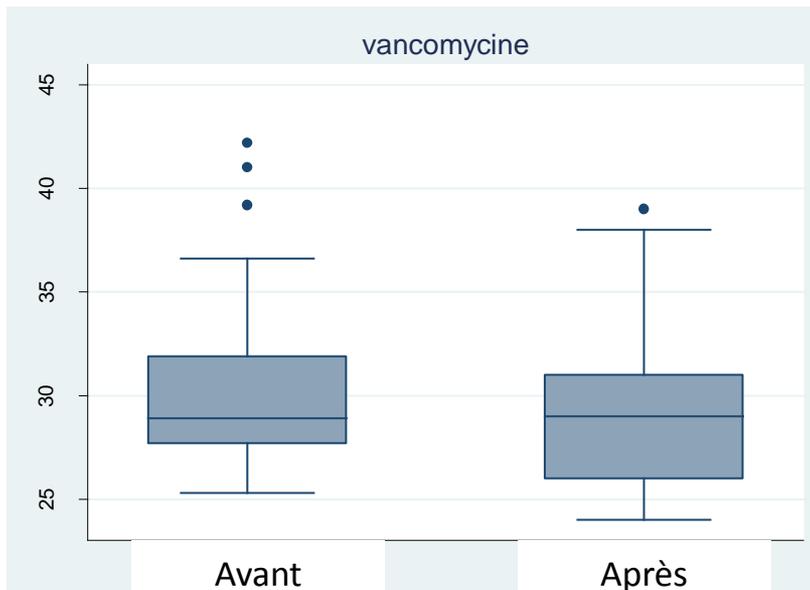
- ❖ ↓ dosages du taux au pic (schéma EID): 10% vs 0%

➡ **Nette diminution des prélèvements sanguins**

Résultats : vancomycine (1)

❖ Population

- ◆ 37 nouveau-nés vs 38 en 2010
- ◆ Age post-natal moyen [jours] : 9.7 ± 5.8 vs 6.2 ± 4.9
($p = 0.003$)



Résultats : vancomycine (2)

❖ Traitements

	Avant	Après
Dose prescrite [mg/kg/dose]	14.5 ± 1.3	14.8 ± 2.0
Intervalle adéquat choisi	73%	67%

- ◆ 15 intervalles non-adéquats :
 - ◆ Tous plus courts
 - ◆ 12/15 : 18h au lieu de 24h
 - ◆ 8/12 : prématurés avec 26 semaines d'âge gestationnel

Résultats : vancomycine (3)

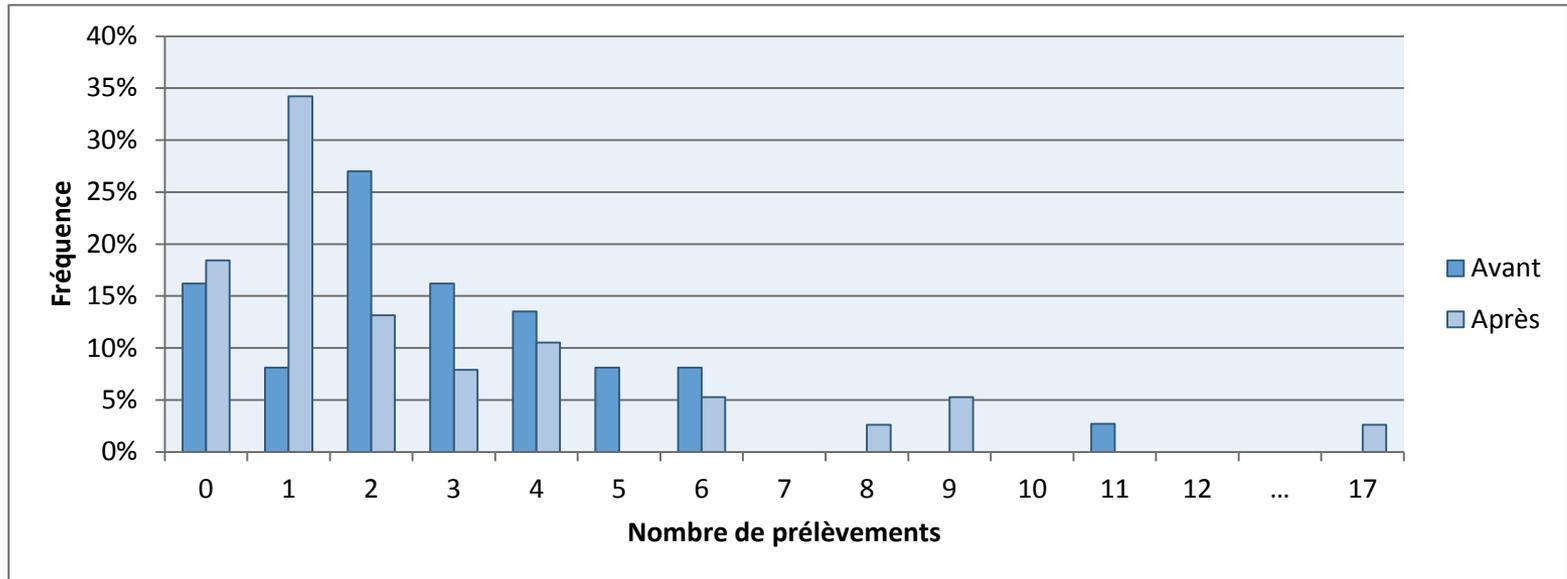
❖ TDM

	Avant	Après
Nouveau-nés avec TDM	84%	82%
Dosages / traitement	2.5 ± 2.1	2.0 ± 2.9
Dosages effectués		
• Taux résiduel	75%	100%
• Contrôles itératifs	14%	21%
Dosages après 3 doses (ou plus)	env. 10%	71%
Taux résiduel		
• < 5 mg/L	11%	5%
• Entre 5-10 mg/L	58%	48%
• ≥ à 15 mg/L	5%	19%

En résumé

❖ Nouveau-né sans TDM : 15% vs 18% en 2010

❖ ↓ nouveau-nés ayant plus d'un prélèvement : 76% vs 47%



❖ ↓ dosages du taux au pic : 25% vs 0%

➔ **Diminution des prélèvements sanguins**

Utilisation des prescriptions par défaut sur Clinisoft[©]

❖ Gentamicine : 86%

❖ Vancomycine : 94%



Améliorations du TDM dues au système de prescription informatisée et aux recommandations écrites (cahier de l'interne et cartes de poches)

Conclusion

❖ Gentamicine

- ◆ Amélioration des prescriptions : schéma EID, intervalles adéquats
- ◆ Amélioration du TDM : moins de dosages, plus de taux au pic, dosages effectués avant la 3^{ème} dose, augmentation des taux résiduels dans la marge thérapeutique

❖ Vancomycine

- ◆ Impact négatif concernant la prescription : diminution du nombre d'intervalles adéquats → modification des guidelines à envisager
- ◆ Amélioration du TDM : plus de taux au pic, dosages effectués avant la 4^{ème} dose
 - ◆ Impact négatif : augmentation des contrôles itératifs, diminution des taux résiduels dans la marge thérapeutique

Merci de votre attention