



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Antimicrobial stewardship en Hématologie

Dr S. Alfandari

Infectiologue et Hygiéniste, CH Tourcoing





Infectiologue du Service des Maladies du sang, CHU Lille

www.gifar.org

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant: Serge Alfandari

Titre: Antimicrobial stewardship en Hématologie

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription
à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  **Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer**
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Les données du problème

- ▶ Patients à forte exposition ATB
- ▶ Secteurs à forte concentration de BMR
- ▶ Praticiens très impliqués
- ▶ Déterminants de la décision
 - Evolution infection
 - Retard prise en charge carcinologique
 - Ecologie unité

Fréquence des pathologies concernées

- ▶ **Cancers solides et lymphomes 2010/2011**
 - 13559 épisodes de NF / an soit 7,4% des patients
 - Étude Française 2010/2011 à partir du RMSI
 - Toutes NF sauf leucémies et greffe de CSH
- ▶ **Leucémies aiguës**
 - 3800 en 2012
 - Données InVS/SPF
- ▶ **Greffes de CSH en 2015**
 - 1936 allogreffes
 - 3023 autogreffes

Freyer Bull Cancer 2016

Agence de la biomédecine rapport 2015

L'antibiothérapie en hématologie

▶ Le curatif = la neutropénie fébrile

- Fièvre d'origine inconnue: ~ 50%
- Fièvre microbiologiquement documentée: ~ 40%
 - Principalement bactériémies
- Fièvre cliniquement documentée: ~ 10%

▶ La prophylaxie

- DDS
- Antibiotique absorbables

Fréquence épisodes fébriles

- ▶ Etude Italienne prospective, 19 centres – 2007 /2008
 - Hémapathies, hors greffe: 869 NF/3197 patients: 58% de documentation

Pathologie	Patients	% T°	FUC	Bactérien	Fongique	IFI possibles	TT/évolutivité	Virus
LAM	861	69%	30%	27%	5%	6%	3%	1%
LAL	205	33%	11%	17%	1%	1%	2%	2%
LNH	953	14%	7%	5%	1%	0%	1%	0%
SMD	190	9%	4%	2%	1%	1%	1%	0%
MH	138	9%	5%	1%	0%	0%	3%	0%
MM	410	7%	4%	2%	0,20%	1%	0%	0%
LLC	172	6%	3%	0%	1%	1%	1%	1%
LMC	64	2%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
TE/Vaquez	204	1%	0%	0,5%	0%	0%	0%	0%
Total	3197	12%	386	331	59	62	48	12

Des BGN au premier plan

BGN: 35 à 73%

Pseudomonas: 3 à 30%

Study	Country	Period	Setting	Age	Total isolates (n)	Gram-neg %	E. coli %	K. pneumoniae %	P. aeruginosa %	Acinetobacter spp. %	S. aureus %	CNS %	Enterococci %	Viridans streptococci %
Ke <i>et al</i> (2010)	China	2005–2009	H/C	Children	74	69	18	20	16	1	4	15	3	12
Prabash <i>et al</i> (2010)	India	2007	H/C	All	484	68	11	7	30	12	13	11	4	5
Jin <i>et al</i> (2010)	Singapore	2008–2009	H/C	Adults	49	51	11	20	6	0	4	10	0	6
Chong <i>et al</i> (2010)	Japan	2006–2008	H	All	135	50	19	10	16	0	1	14	6	4
Aydin <i>et al</i> (2013)	Turkey	2005–2011	H/C	>60 years	108	49	32	7	6	NR	13	36	NR	NR
Aydi <i>et al</i> (2012)	Turkey	2007–2010	H/C	Children	171	47	8	5	2	0	12	42	9	1
Sood <i>et al</i> (2012)	India	2009–2010	H	All	105	73	17	16	9	19	12	2	10	2
Poon <i>et al</i> (2012)	Singapore	2008–2010	H	Adults	159	52	24	17	7	1	3	16	3	3
Samonis <i>et al</i> (2013)	Greece	2007–2011	H/C	Adults	110	65	17	16	17	3	3	9	7	NR
Gudiol <i>et al</i> (2013)	Spain	2006–2010	H	Adults	245	49	25	11	11	1	5	18	9	8
Lv and Ning (2013)	China	2010	H	Children	78	44	15	15	6	0	5	35	5	NS
Bucaneve <i>et al</i> (2014)	Italy	2008–2010	H	Adults	180	35	21	4	5	NR	2	30	5	NR
Cattaneo <i>et al</i> (2014)	Italy	2004–2011	H	NS	250	NR	46	NR	13	NR	1	15	8	12
Bousquet <i>et al</i> (2014)	France	2003–2010	H	Adults	723	71	19	NR	15	NR	4	4	3	3
Rosa and Goldani (2014)	Brazil	2009–2011	H	Adults	115	66	42	11	10	0	1	31	3	7
Moghnieh <i>et al</i> (2015)	Lebanon	2009–2012	H/C	All	75	57	23	13	3	3	1	37	1	0
Treacarichi <i>et al</i> (2015)	Italy	2009–2012	H	Adults	668	53	28	6	10	0	2	25	10	5

Blennow & Ljungman BJH 2015

Des consommations ATB très élevées

Antibiotiques	Médecine N=632	Hématologie N=37	Maladies infectieuses N=34	Chirurgie N=510	Réanimation N=192
Amoxicilline	109,1	136,5	702,9	69,6	200,5
Amoxicilline ac clavulanique	206,4	100,1	248,1	179,9	208,2
Orale	169,0	84,9	186,6	131,9	74,9
Injectable	37,5	15,2	61,5	47,9	133,4
Pénicillines anti- <i>P. aeruginosa</i> ^a	17,1	151,5	42,3	17,6	121,3
1 ^{er} Pipéracilline tazobactam	16,7	150,8	39,5	17,1	114,5
Pénicillines G	10,8	12,8	95,7	9,8	41,7
C1G + C2G	7,4	6,0	63,0	73,7	24,3
C3G Orales ^b	4,0	2,2	1,7	3,3	0,7
C3G Injectables sans activité sur <i>P. aeruginosa</i> ^c	52,8	59,4	13,0	38,8	154,2
Céfotaxime	11,0	25,5	1,9	9,4	90,8
2 ^{ème} Ceftriaxone	11,8	88,8	78,1	28,1	88,5
C3G actives sur <i>P. aeruginosa</i> ^d	7,7	60,8	27,0	6,4	71,6
1 ^{er} Carbapénèmes	8,7	99,6	39,0	7,9	93,1
Imipénème	5,9	75,2	15,0	4,9	54,6
Méropénème	2,2	22,4	18,7	2,2	35,2
Aminosides	10,7	5,8	32,0	26,7	106,9
Fluoroquinolones	58,5	83,6	115,1	61,8	105,2
Glycopeptides	9,7	102,5	49,3	13,4	55,5
Linézolide	2,2	18,6	9,9	2,2	29,3
Daptomycine	2,6	17,2	29,6	4,4	12,1
1 ^{er} Tédizolide	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0
Anti-SRM ^e	1,5	138,4	89,2	20,1	27,0
Macrolides + kétolides	16,4	18,8	38,7	6,7	74,2
Streptogramines	9,0	5,8	8,4	4,3	2,7
Imidazolés	21,5	27,9	31,0	38,0	54,9
Rifampicine	7,0	4,3	71,8	12,6	18,9
Tous les ATB	591,8	1 089,5	1 948,8	604,5	1 468,4

ATB-RAISIN 2016
DDJ/1000 JH

Les « gold standard » de la prise en charge

▶ Old school

- J0 de T°: BL anti *Pseudomonas* + aminoside
- Si T° à H48: ajout vancomycine
- Si poursuite T° escalade ATB + antifongiques

Pizzo et al. AJM 1979

▶ Recos actuelles (ECIL2011)

- BL anti *Pseudomonas* avec 2 stratégies possibles
 - Escalade: monothérapie « simple » puis selon évolution clinique
 - Désescalade: tt initial large, désescalade à 48-72h si pas de justification bactériologique à poursuivre
- Pas d'association systématique
- Pas d'anti CG+ si pas de point d'appel
- Pas d'escalade si patient stable et persistance fièvre

Averbuch et al. Haematologica 2013

En France: RFE prise en charge du neutropénique en réanimation

- ▶ NF: Bêta lactamine anti *Pseudomonas* active contre les CG+
 - Association à aminoside controversée
- ▶ Si forme sévère
 - Association initiale B-lactamine anti *Pseudomonas* + aminoside
 - Expert opinion, weak agreement
- ▶ Désescalade
 - Pathogène sensible spectre plus étroit
 - Expert opinion, strong agreement
 - Pas de documentation et stable cliniquement
 - Expert opinion, weak agreement

Expériences de bon usage des antibiotiques en hématologie

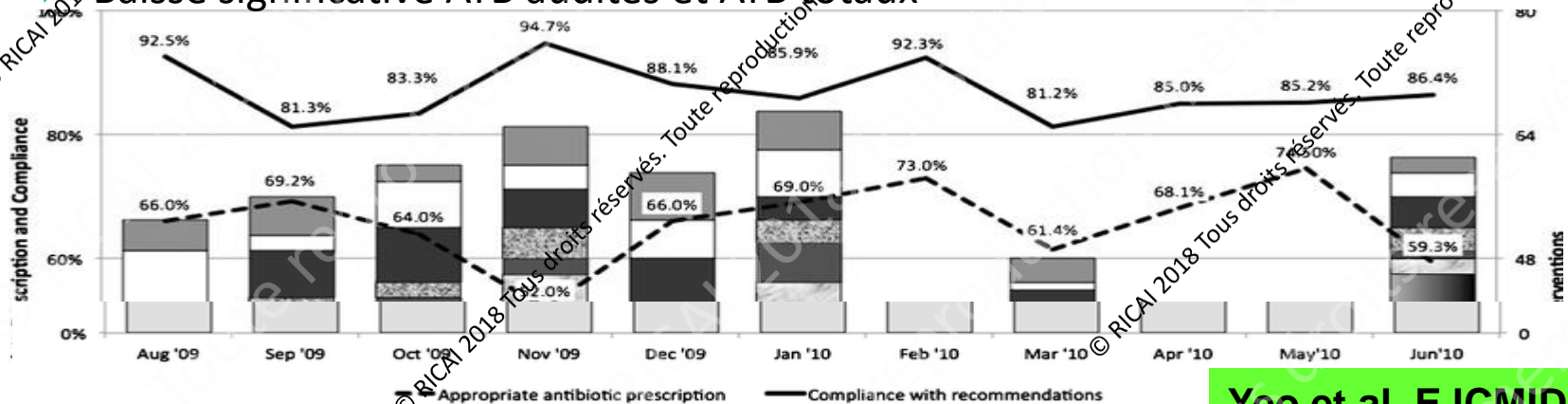
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

A Singapour

- ▶ Evaluation avant/après mise en route AST
 - Pré intervention 8/08 à 6/09
 - Evaluation: 8/09 à 6/10
- ▶ 1 ETP pharmacien + 0,1ETP infectiologue + 0,1ETP µbio
- ▶ Audit continu avec reco non contraignantes
- ▶ Baisse significative ATB audités et ATB totaux



Au Japon

▶ Hématologie pédiatrique

- Evaluation avant/après mise en route AST
 - Avant: revue post prescription des carbapénèmes
 - Après: actions combinées: préautorisation CP, audit prospectif, ATBG restreints, RCP 1/sem

Outcome metrics	Phase 1	Phase 2	P
Average admission duration (d)	72.5 (SD, 47.5)	62.1 (SD, 34.9)	0.66
All caused mortality rate per 1,000 patient-days	0.228	0.221	1.00
Infection-related mortality at 30 d per 1,000 patient-days	0.076	0.11	1.00

Antimicrobial agents	Phase 1, average (SD)	Phase 2, average (SD)	P
Cefepime	183.2 (31.6)	147.6 (40.9)	0.001*
Piperacillin/tazobactam	64.8 (27.3)	35.8 (23.4)	< 0.001*
Meropenem	7.3 (18.5)	7.4 (17.1)	0.007*
Vancomycin	37.6 (25.1)	23.2 (19.2)	0.022*
All four antibiotic agents	302.6 (8.7)	214.2 (8.0)	< 0.001*

Horikoshi et al. PIDJ 2018

Au Canada

- ▶ Etude observationnelle rétrospective Toronto
 - Dans 3 unités de leucémie (44 lits en 2012)
 - 4/2005-01/2010: pré intervention
 - 6 mois de programme BU « pilote » 2/2010 à 7/2010:
 - 1 passage/semaine AST
 - 4 mois sans d'intervention: 8/2010 à 11/2010
 - 28 mois de programme BU complet: 12/2010-03/2013
 - 3 passages/semaine AST
 - Contrôles interne (unité d'alloG) et externe (Vancouver)
 - Avis ID sur demande mais non systématiques

Toronto: AST

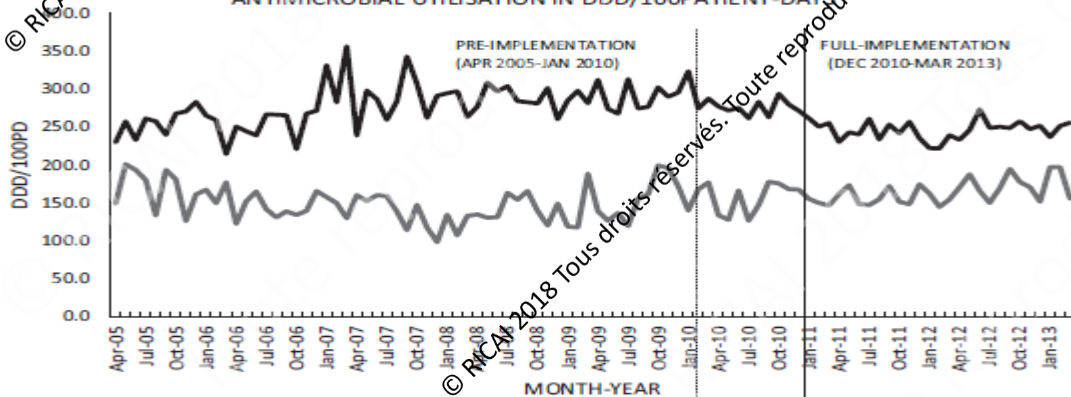
- ▶ AST: 1 infectiologue et 1 pharmacien
 - Recommandations individualisée de TT et/ou diagnostic
 - Non contraignant
 - ~10h/semaine en programme complet
- ▶ Rapport trimestriel
 - Consommation ATB
 - Cout ATB
 - ICD

Toronto: Evolution de consommation

► Baisse de consommation

	Pre-intervention (Apr 05-Jan 10)	Pilot (Feb-Jul 10)	No intervention (Aug-Dec 10)	Post-intervention (Dec 10-Mar 11)	% change/pre/post
Intervention group	176,8	165,8	175,6	141,7	-19,8%
Internal control	110,4	104,3	119,1	108,7	-1,7%
External control	135,6	139,6	162,6	124,3	-8,2%

ANTIMICROBIAL UTILISATION IN DDD/100PATIENT-DAYS



Toronto: Stabilité clinique

▶ Durée de séjour

- Groupe intervention (24,7 vs 25,4 j ; $p = 0,29$)
- Contrôle interne (22,2 vs 27,7 j ; $p = 0,01$)
- Contrôle externe (19,6 vs 18 j ; $p = 0,42$)

▶ Mortalité

- Groupe intervention (0,34 vs 0,31 ; $p = 0,64$)
- Contrôle interne (0,29 vs 0,33 ; $p = 0,34$)
- Contrôle externe (0,35 vs 0,44 ; $p = 0,08$)

▶ ICD

- 0,66 vs 0,77 par 1000 Pj ; $p = 0,27$)

Quelle durée de traitement ?

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Recommandations

- ▶ Old school
 - Jusqu'à la sortie d'aplasie
- ▶ Recos actuelles (ECIL2011)
 - Arret ATB probabiliste à $\geq 72h$
 - Si apyrexie $\geq 48h$ et stable
 - Quelque soit profondeur et durée de neutropénie
 - Si infection documentée (microbio ou clinique)
 - Jusqu'à éradication microbiologique (i.e., contrôle HC)
 - Jusqu'à résolution de tous les signes d'infection
 - Au moins 7 jours dont 4 d'apyrexie

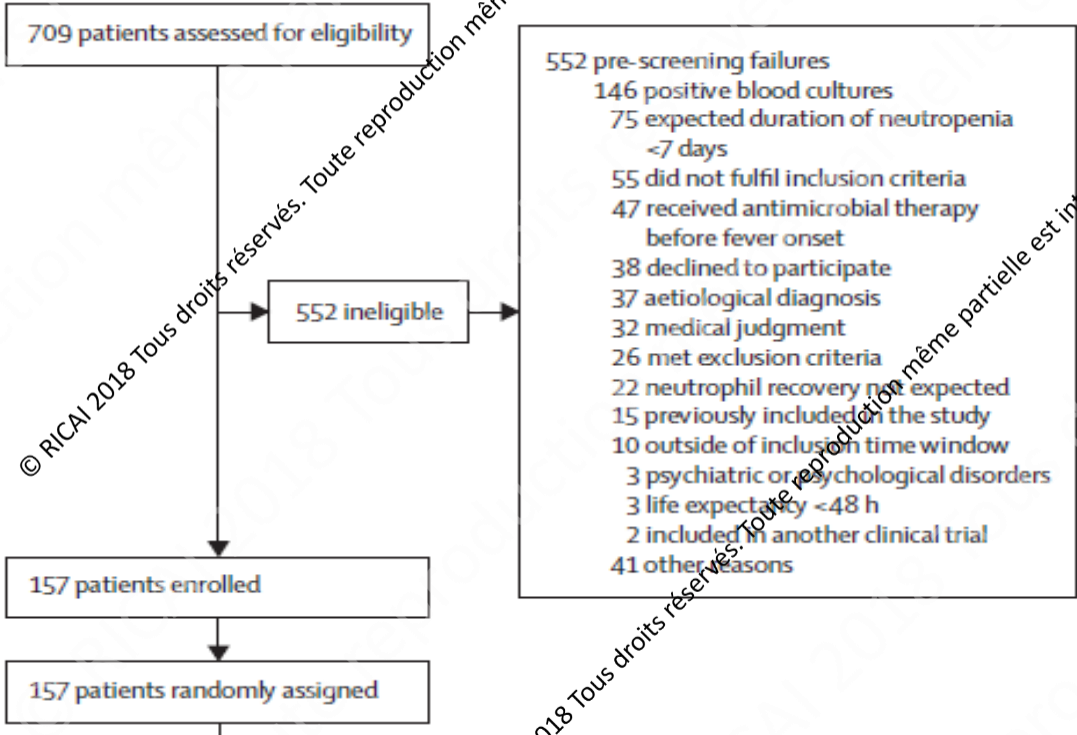
Etude pilote Française

- ▶ Cohorte monocentrique 59 cures / 38 patients LAM
 - Arrêt chez 7 patients
 - Fièvre d'origine inconnue
 - 7J ATB / j apyrexie
 - Monitoring T° / 3h
 - Reprise ATB si T°
- ▶ Succès: n= 4
- ▶ Echec: N=3
- ▶ Epargne ATB médiane = 3 j

Essai randomisé Espagnol

- ▶ Etude espagnole, multicentrique (6 centres), prospective, entre 2012 et 2016
- ▶ Inclusions fièvres d'origine inconnue ou cliniquement documentées
 - Mais pas les infections documentées
- ▶ β -lactamine anti-*Pseudomonas* \pm 2^{ème} ATB (aminoside, quinolone, glycopeptide)
 - Pas de prophylaxie FQ
- ▶ **Randomisation 2 groupes**
 - Arrêt ATB selon ECIL4: **72h d'apyrexie**, résolution des symptômes cliniques, normalisation TA/FR/FC/SaO2/diurèse
 - Poursuite ATB jusqu'à PNN > 500 + critères Gr expérimental

Essai randomisé Espagnol



	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)
Haematological disease and treatment		
Acute leukaemia	40 (51%)	31 (39%)
Induction or reinduction	24 (31%)	18 (23%)
Other chemotherapy	8 (10%)	6 (8%)
Autologous HSCT	3 (4%)	3 (4%)
Allogeneic HSCT	5 (6%)	4 (5%)
Lymphoma	23 (29%)	29 (37%)
Chemotherapy	5 (6%)	6 (8%)
Autologous HSCT	17 (22%)	13 (17%)
Allogeneic HSCT	1 (2%)	1 (1%)
Chronic lymphocytic leukaemia	2 (3%)	0
Chemotherapy	2 (3%)	0
Multiple myeloma	7 (9%)	14 (18%)
Chemotherapy	0	1 (1%)
Autologous HSCT	6 (8%)	13 (16%)
Allogeneic HSCT	1 (1%)	0
Myelodysplastic syndrome	2 (3%)	0
Allogeneic HSCT	2 (3%)	0
Severe aplastic anaemia	0	1 (1%)
Immunosuppressive treatment	0	1 (1%)
Other diagnosis	4 (5%)	4 (5%)
Chemotherapy	1 (1%)	--
Autologous HSCT	3 (4%)	4 (5%)

Essai randomisé Espagnol

- ▶ Résultats ITT et PP identiques:
 - Nb jours sans ATB statistiquement plus élevé dans groupe intervention

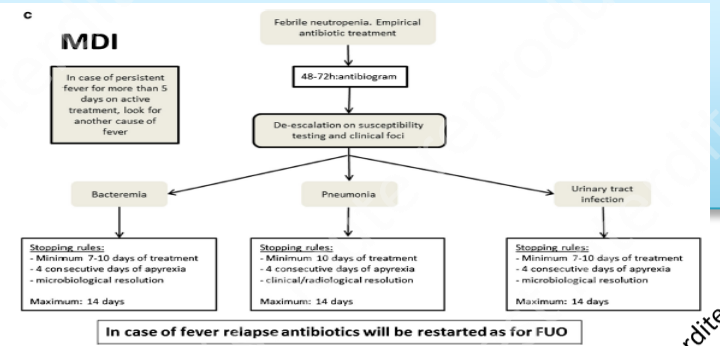
	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)	Between-group absolute difference (95% CI)	p value
Intention-to-treat population				
Number of patients (%)	78 (100%)	79 (100%)
Efficacy variable				
EAT-free days	16.1 (6.3)	13.6 (7.2)	-2.4 (-4.6 to -0.2)	0.026
Safety variables				
Crude mortality	1 (1.3)	3 (3.8)	NA	0.62
Days of fever	5.7 (5.0)	6.3 (5.9)	0.5 (-0.2 to 2.3)	0.53
Modified per-protocol population				
Number of patients (%)	36 (46%)	30 (38%)		
Efficacy variable				
EAT-free days	17.5 (6.4)	11.3 (7.0)	-6.4 (-9.7 to -3.0)	0.0003
Safety variables				
Crude mortality	0 (0)	0 (0)	NA	1.00
Days of fever	4.9 (5.4)	5.4 (6.3)	0.5 (-2.4 to 3.4)	0.72

patients toujours en aplasie après apyrexie et
résolution des symptômes cliniques: n=36 vs 30

Triple A: Arrêt des Antibiotiques en Aplasie

- ▶ Etude monocentrique Lille Aout 2014 – octobre 2017
 - 195 patients avec chimio intensive pour LAM (hors rechutes/rattrapage)
 - 45 séjours sans épisode fébrile (27 patients)
 - 35 non évaluables car passage en réanimation pour S/CS
 - **115 épisodes de NF, dont FUO, et documentation clinique ou microbiologique**
 - 66 sans triple A
 - 30 sortie de neutropénie avec J7 ATB
 - 18 absence d'apyrexie
 - 18 non respect de la politique
- ▶ 49 épisodes avec arrêt des ATB
 - Durée médiane ATB 10j [7-16]
 - Succès = 39 (79,6%): Jours de neutropénie sans ATB = 5j [2-8,5]
 - Echec = 10 (80,4%): Réprise thermique: 5,5J [3-7,5]
 - Aucun DC, SG, CS, transfert en réa

Epargne de 287 J ATB



▶ Monocentrique avant/apres

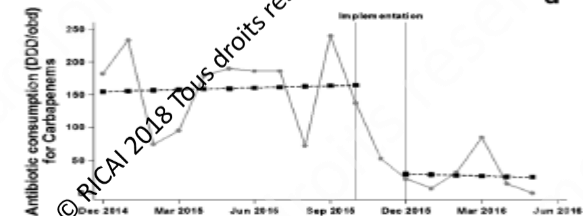
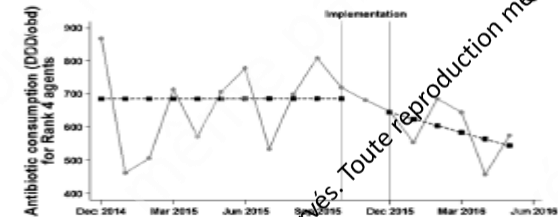
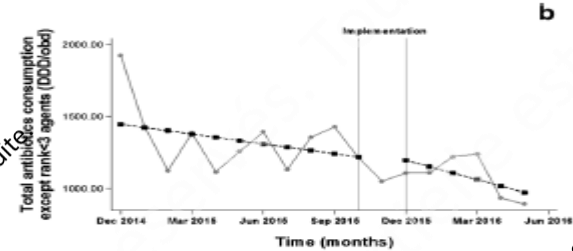
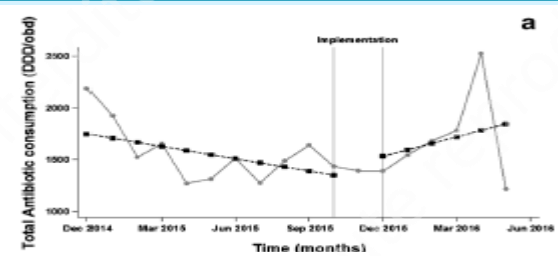
- Avant poursuite ATB jusqu'à sortie d'aplasie
 - BL anti Pseudomonas +/- AG/VAN (choc/sepsis G, foyer)

▶ Intervention 11/15-06/16:

- guidelines ECIL avec infectiologue junior affecté en hémato: avis 1/J
 - Création et mise en place de logigrammes d'aide à la décision
- Arrêt ATB
 - FUO: 5j ATB dont 2 d'apyrexie
 - Documentation clinique/μbio: 7-10j ATB dont 4j apyrexie
 - Désescalade CP/anti G+ conseillée si bactério – (sauf colonisation BLSE)
 - Escalade déconseillée sur persistance T° stable

Consommation ATB

- Conso ATB totale (a)
 - Hausse non significative
- Conso ATB large spectre (b)
 - Baisse non significative
- Céfépime et pip/taz (c)
 - Baisse non significative
- Carbapénèmes (d)
 - Baisse significative



Durée ATB

▶ 100 épisodes NF / 66 patients (médiane aplasie 19j)

▶ Arrêt précoce impossible = 42

- 23 sortie de neutropénie avant fin ATB
- 19 absence d'apyrexie ou reprise HT sous ATB

▶ Arrêt précoce 52 faits / 58 possibles (refus cliniciens = 6)

Résultat: Aucune reprise T°

- Pas de différence avant/après pour
 - Recours en réa: 2,03 vs 0,62/1000 patients; p=0,16
 - Bactériémies: 9,67/1000 vs 11,27/1000 patients; p = 0,49
 - ICD: 2,17/1000 vs 1,76/1000 patients; p = 0,86

▶ Epargne antibiotique: 3,6 j ATB /épisode

First-line empirical antibiotic treatment

- Cefepime-containing regimens	63
- Piperacillin/tazobactam-containing regimens	17
- Cefotaxime-containing regimens	16
- Imipenem-containing regimens	4
- Combinations	27
- Combinations containing vancomycin	14
Antibiotic discontinuation, (acceptance rate %)	
- Applicable [FUO]	58 [40] (89)
- Not applicable	42 (100)
Antibiotic de-escalation, (acceptance rate %)*	
- Anti-Gram-positive agent discontinuation	20 (95)
- Reduction of beta-lactam spectrum	20 (95)
- Discontinuation of another companion antibiotic	8 (88)

Conclusion: AS en hématologie

▶ Il est possible de:

- Moins consommer de molécules à très large spectre
- Désescalader, y compris en l'absence de documentation
- Arrêter une antibiothérapie chez un patient restant aplasique

▶ On peut améliorer l'usage des antibiotiques en hématologie

- Mais il faut
 - Du temps
 - De la confiance