

Faut-il intervenir sur l'antibiothérapie en hématologie clinique?

M. Lafaurie

U2i

Hôpital Saint Louis

5 12 2013

OUI, évidemment...

Antimicrobial Stewardship Guidelines • CID 2007:44 the
recommendations in these guidelines are likely to be broadly
applicable to all hospitalized patients.

OUI, mais...

Few studies have included substantial populations of severely immunocompromised patients, such as patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation or receiving chemotherapy likely to cause prolonged neutropenia. Nonetheless, the recommendations in these guidelines are likely to be broadly applicable to all hospitalized patients.

Pas de recommandations spécifiques pour l'hématologie.

Objectifs Antibiotic stewardship

- Optimisation du traitement antibiotique
 - antibiotique approprié (nature, dose)
 - durée appropriée
 - voie d'administration
 - monitoring (toxicité, dosages...)
- Minimiser les effets indésirables
- Faciliter une sortie précoce du patient
- Contribuer à la réduction de la mortalité
- Amélioration prise en charge infectieuse globale
- Réduction consommation antibiotiques
- Limiter la résistance bactérienne

En hématologie

- Risque infectieux élevé
 - Infections fréquentes
 - Infections graves
- utilisation d'agents anti infectieux prépondérante et répétée
- pression écologique pour le patient
- Pression écologique pour l'environnement et donc pour les autres patients

Résistance bactérienne

- FDR majeur : Antibiothérapie
- Bactériémie à BLSE:
 - OR 1,9 à 11,8 (Trecarichi EM, Future Microbiol 2012)
 - Augmentation OR de 1,55 par nouvel antibiotique cumulé (Kang, Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2004).
- OR bactériémie à *pyo multiR* chez patients onco si ≥ 7 jours d'imipénème (Ohmagari et al., Cancer 2005)
- Risque infection à *clostridium difficile*
(Chopra, Expert Rev Anti Infect Ther 2010), 361 greffés (allo et auto), 9 fois plus d'infections à CD vs patients non greffés (allo 18%).

- Epidémiologie des bactériémies à BMR en hémato

- BMR dans 4,7 % de 1148 bactériémies (Bodro et al., Support Care Cancer, 2013)

- BMR 11% des bactériémies à BGN; SARM 28,6% chez neutropénique (Gudiol et al., CMI 2012).

- BGN ceftaR 35%, FQ R 73%, entérocoques ampiR 37%, VRE 11%, bactériémies allogreffés, 149 patients (Mikulska, Infection, 2012).

Hôpital Saint-Louis

Hémocultures de 10/2010 à 11/2013

| | Hématologie | Réa Méd | Urgences | Autres Services | Total |
|---------------------------|--------------------|----------------|-----------------|------------------------|--------------|
| Nb Entérobactéries | 281 | 62 | 204 | 632 | 1179 |
| % E-BLSE | 23,1% | 27,4% | 7,8% | 16,3% | 17,0% |
| | | | | | |
| Nb P. aeruginosa | 92 | 23 | 32 | 147 | 294 |
| % Tazocilline R/I | 14,1% | 8,7% | 6,3% | 21,8% | 16,7% |
| % Ceftazidime R/I | 12,0% | 4,3% | 3,1% | 16,3% | 12,6% |
| % Imipénème R/I | 29,3% | 43,5% | 9,4% | 29,3% | 28,2% |
| | | | | | |
| Nb S. aureus | 56 | 19 | 20 | 191 | 286 |
| % SARM | 10,7% | 21,1% | 15,0% | 14,7% | 14,3% |

Résistance: facteur de risque de traitement inapproprié et conséquences pour le patient

- Bodro, Support Care Cancer, 2013
 - Ttt inapproprié si BMR: 55.6 % vs. 21.5 %, $p < 0.001$.
 - Persistance bactériémie (25% vs. 9.7 %) |
 - Métastases septiques (8% vs. 4 %) | $p < 0,05$
 - Mortalité précoce (23 % vs. 11 %) |
- Saint-Louis, 41 bactériémies à E. coli BLSE (2005-2009), 70% des patients avec maladie hématologique, 32% neutropénie < 100 PNN/mm³
 - Ttt inapproprié: 85% versus 48% si non ESBL
 - Mortalité: 30 % (idem dans les 2 groupes)

- Mortalité et durée de séjour augmentées en cas d'infections à *Pyo* multirésistants (Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau, Infect Control Hosp Epidemiol 2009; Obritsch MD, Fish DN, Pharmacotherapy 2005)
- Mortalité bactériémies chez allogreffés selon ttt approprié ou non: à 7 j 16% vs 45%; à 30 j 21% vs 64% ((Mikulska, Infection, 2012).
- Durée bactériémie et mortalité augmentées si VRE versus entérocoque sensible (DiazGranados CA, Jernigan JA. J Infect Dis 2005)

Consommation antibiotiques 1^{er} semestre 2013, DDJ/1000 JH SELON TYPE D'ACTIVITE, APHP

| | HEMATOLOGIE | REA | MEDECINE | CHIRURGIE |
|-------------------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|
| Amox/A. clav | 86,15 | 168,19 | 166,51 | 190,50 |
| Pipéra/tazobact | 150,08 | 173,88 | 53,80 | 68,88 |
| C3G | 16,60 | 78,48 | 12,37 | 20,31 |
| Carbapenems | 118,17 | 100,63 | 15,44 | 24,40 |
| Fluoroquinolones | 98,39 | 70,26 | 48,14 | 65,02 |
| ciprofloxacine | 73,54 | 39,20 | 18,47 | 30,90 |
| (lev)ofloxacine | 20,45 | 22,46 | 24,09 | 29,4 |
| Anti-SARM | 186,91 | 76,58 | 16,86 | 37,45 |
| linezolide | 9,74 | 15,97 | 2,90 | 4,33 |
| teico | 44,96 | 4,58 | 2,43 | 1,77 |
| vanco | 130,69 | 48,00 | 9,40 | 24,07 |
| TOTAL | 1356,83 | 1 310,06 | 589,28 | 709,88 |

Consommation antibiotiques 1^{er} semestre 2012-2013, DDJ/1000 JH, SERVICES D'HEMATOLOGIE, APHP

| HOPITAUX | DDJ/1000 JH | | EVOLUTION |
|--------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| | 2012 | 2013 | |
| A | 2 948,76 | 2 544,53 | -14% |
| B | 1 704,77 | 1 669,38 | -2% |
| C | 1 415,85 | 1 586,29 | 12% |
| D | 1 282,28 | 1 412,28 | 10% |
| E | 1 327,93 | 1 322,62 | 0% |
| SAINT-LOUIS | 1 079,08 | 1 245,79 | + 15% |
| F | 1 847,61 | 1 211,04 | -34% |
| G | 1 099,98 | 990,66 | -10% |
| H | 1 011,06 | 922,13 | -9% |
| TOTAL | 1 446,77 | 1 356,83 | -6% |

Consommation antibiotiques 1^{er} semestre 2012-2013, DDJ/1000 JH, SERVICES D'HEMATOLOGIE, APHP

| | A | B | C | D | E | F | SAINT-LOUIS | G | H | I | TOTAL | Médiane |
|---------------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-------------|------------|-----------|-----|-------|---------|
| B-LACTAMINES | 552 | 524 | 267 | 256 | 428 | 512 | 662 | 321 | 368 | 331 | 505 | 398 |
| amox | 186 | 119 | 18 | 88 | 69 | 99 | 102 | 149 | 74 | 9 | 86 | 93 |
| Pip/tazo | 139 | 188 | 232 | 46 | 299 | 191 | 183 | 100 | 186 | 177 | 177 | 185 |
| C3G | 112 | 203 | 18 | 628 | 83 | 92 | 55 | 109 | 109 | 50 | 150 | 100 |
| CARBAPENEMES | 224 | 234 | 114 | 73 | 237 | 112 | 77 | 57 | 42 | 80 | 118 | 96 |
| FQ | 79 | 168 | 96 | 60 | 91 | 59 | 60 | 410 | 107 | 96 | 98 | 94 |
| ANTI-SARM | 331 | 220 | 204 | 224 | 255 | 216 | 112 | 116 | 153 | 195 | 186 | 210 |
| linézolide | 28 | 9 | 0 | 23 | 3 | 4 | 8 | 29 | 13 | 1 | 10 | 8 |
| teicoplanine | 130 | 47 | 64 | 13 | 80 | 38 | 21 | 73 | 50 | 54 | 45 | 52 |
| vancomycine | 173 | 158 | 140 | 188 | 167 | 174 | 82 | 4 | 90 | 139 | 131 | 149 |
| TOTAL | 2 544 | 1 669 | 1 586 | 1 412 | 1 323 | 1 269 | 1 246 | 1 211 | 991 | 922 | 1357 | 1296 |

Objectifs antimicrobial stewardship en hématologie

- Efficacité
- Safety
- Lutte contre la résistance
- Minimisation des coûts

- Réduction antibiothérapie empirique non nécessaire chez le neutropénique
- Réduction durée des traitements antibiotiques chez le neutropénique

Champs d'action

- Antibioprophylaxie
 - Méta analyse, 101 essais FQ versus placebo ou pas d'intervention chez neutropénique: réduction significative mortalité globale, mortalité d'origine infectieuse et fièvre pendant neutropénie (Gafer-Gvili A, Paul M, Fraser, J Antimicrob Chemother 2007)
 - Mais autre méta analyse n'incluant que les études randomisées en aveugle contre placebo: mortalité et épisodes fébriles réduits mais non significatif (Imran H, Tleyjeh IM, Arndt C, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008)
 - Problème émergence résistance sous FQ et perte efficacité
 - Risque infections à germes multi résistants (Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Cancer 2010)

- Résistance FQ *E. coli* (bactériémies) > 50%, arrêt prophylaxie pendant 6 mois, sauf allogreffés et CSP: fièvre pdt neutropénie idem mais augmentation bactériémies (20% vs 8%), résistance des BGN 15%.

Reprise prophylaxie → bactériémies 9%, résistance >50% (Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005)

- Résistance entérobactéries aux FQ 75%, arrêt prophylaxie: incidence des bactériémies augmentée (10 % à 20%, $P < 0.0001$) mais mortalité globale ou liée aux infections inchangée, baisse résistance à 17% (Saito T, Yoshioka S, Inuma Y, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007)

- Role stewardship pour utilisation des FQ en prophylaxie: uniquement chez les patients à haut risque infectieux (allogreffés de moelle? LA selon les protocoles de chimiothérapie?).

Choix de l'antibiothérapie de 1^{ère} ligne, chez les patients neutropénique

- Ttt recommandés (IDSA) B-lactamines à spectre large avec activité anti pyo: ceftazidime, céfépime or pipéracilline-tazobactam, carbapénème.
- Mais risque infections à pyo multiR si ttt préalable par carbapénem (Ohmagari N et al. Cancer 2005).

- Recommandations ECIL (02/2012): céfépime*, ceftazidime*, Piperacillin-tazobactam **AI** (* éviter si prévalence élevée de BLSE)

Autres options:

– carbapénèmes anti pyo **AI** (AI pour l'efficacité mais doivent être évités si patient non compliqué et pas de FDR de bactéries résistantes, pour préserver l'activité des antibiotiques chez les patients graves).

– Ticarcilline-clavulanate, céfoperazone-sulbactam

•Rôle stewardship: garder les carbapénèmes en réserve (1ère ligne si patient colonisé à BLSE (prévoir alors déescalade))

Déescalade: ECIL, février 2012

- Traitement initial très large type carbapénème + anti SARM
- En l'absence de germe résistant isolé, rétrocession pour un traitement à spectre moins large (arrêt aminoside, glycopeptide, colistine, carbapénème switch pour céfépime, pip/tazo, ticar/clav, cefoperazone/sulbactam)
- Si hémocultures positives et patient stable, le traitement est adapté au germe isolé:
Rétrocession pour aminopénicilline si strepto alpha hémolytique (BII)

Réévaluation à 72 heures

- Pas de documentation microbiologique:
 - patient stable et apyrétique: pas de changement de traitement et **discuter arrêt des antibiotiques** après 72 heures si apyrexie depuis au moins 48 heures
 - patient toujours fébrile mais stable: pas de changement, **la fièvre isolée n'est pas un critère pour l'escalade thérapeutique (IDSA).**

Utilisation des glycopeptides

- Pas en 1^{ère} ni en 2^{ème} ligne sauf cas particuliers

(instabilité hémodynamique, sepsis sévère, hémoc positive à gram+, suspicion infection grave du KT, pneumonie, infection peau-tissus mous, colonisation à SARM, VRE, ou strepto péniR, mucite sévère et cefta seule).

- Place pour stewardship :

- pas de vancomycine si ceftazidime et pas de mucite sévère

- choix du glycopeptide (pas teico mais vanco si utilisation (CMI staph plus basses)).

- arrêt glycopeptide à J2-3 si pas de germe isolé

- Restriction utilisation vancomycine pour 72 heures jours (ordo restrictive), poursuite si hémoc positive ou après avis infectieux (Shaikh ZH, Osting CA, Hanna H J Hosp Infect 2002).
 - Diminution infections à VRE (0.437/1000 patient-jours en 1996-1997 à 0.229/1000 patient-jours en 1998-1999 (p=0.008))
 - Diminution significative des prescriptions de vancomycine (416 à 208 g/1000 patient-jours (p<0.001))
- Restriction utilisation antibiothérapie peut être plus simple après 72 heures qu'à l'initiation d'un traitement empirique au cours de la neutropénie.

Programmes d'AST

- Elargissement d'un programme à l'hématologie car augmentation consommation antibiotiques. Travail sur Abios à large spectre (avis systématique). Efficacité avec diminution prescriptions antibiotiques à large spectre et baisse résistance Kp à pip/tazo et cefta. Mais service greffe de moelle non inclus (Cheng et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009).
- Audit prospectif et feedback sur antibiotiques à large spectre aux 4^e et 7^e jours de ttt, recommandations sur utilisation appropriée. Compliance de 81 à 95%. Pas d'efficacité en termes de consommation antibiotiques ou résistance. Période trop courte selon les auteurs (11 mois) (Yeo CL et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011).

- Audit et feedback sur hémocultures à SCN. Intervention pour tout ttt par vancomycine pour contamination. Efficacité avec diminution consommation vancomycine, réduction des ttt des contaminations (1 seule hémoc+, de 44 à 26%) baisse des coûts sans réadmission ou nécessité de reprise de ttt (Paskovaty A, et al. Int J Antimicrob Agents 2005).

Freins à l'arrêt du traitement ou réduction de spectre ou la non modification du ttt antibiotique pendant la neutropénie

- patients fragiles (maladie sous jacente et aussi immunosuppression et effets secondaires des ttt)
- prise en charge historique des patients avec procédures mises en places dans les services depuis plusieurs années
- Histoires « de chasse » « un train peut en cacher un autre »
- Nouvelles recommandations reposent parfois sur des études rares ou peu démonstratives ou à petits effectifs
- « claforan, on le fait tous les jours mais amoxicilline c'est compliqué »
- « pourquoi changer un traitement par carbapénème qui a rendu apyrétique un patient? », concept de la dé escalade difficile

- Zuckerman *et al.* Ann hematol 2008

Programme de prise en charge des patients neuropéniques

Compliance totale: 21,6%, compliance partielle 67%...

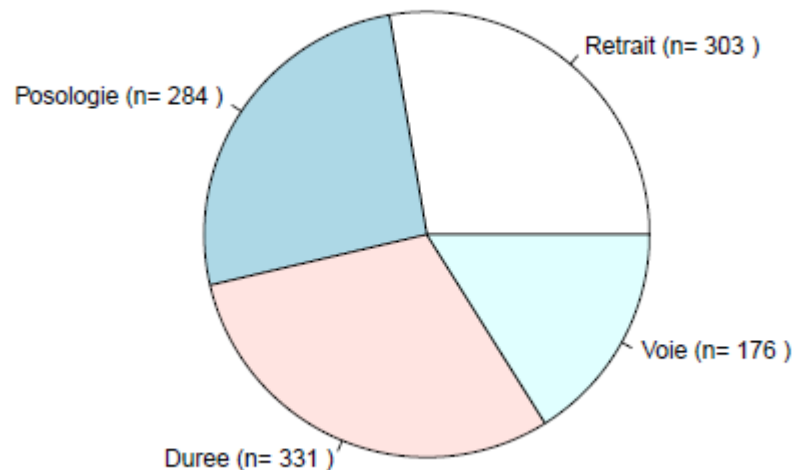
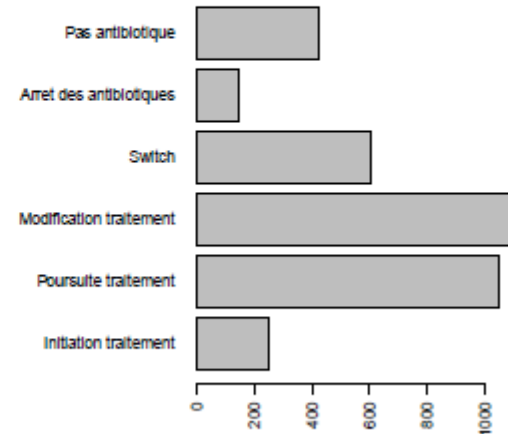
Les jeunes prescripteurs OK.

Mais cible à privilégier: les séniors!

Avis U2i à Saint-Louis (2010, 2013)

Avis unite mobile : Traitement

| | Nb | % |
|-------------------------|------|----|
| Initiation traitement | 253 | 8 |
| Poursuite traitement | 1051 | 35 |
| Modification traitement | 1153 | 39 |
| Switch | 605 | 20 |
| Arret des antibiotiques | 148 | 5 |
| Pas antibiotique | 422 | 14 |



Initiative de l'avis:
service dans 60% des cas

Antimicrobial stewardship: mycologie

- Prescriptions d'antifongiques multiples:
 - Prévention primaire
 - Prévention secondaire
 - Ttt empirique
 - Ttt préemptif
 - Ttt curatif
- Procédures diagnostiques
- Prises ttt/nourriture, dosages et adaptation (Vori, posaco)
 - ... autant de situations où le stewardship peut être déployé

ICAAC 2013

M-1232

Antifungal Stewardship: A Bedside Intervention Approach

M-283

Antifungal Use Evaluation: A First Step Towards the Design of Antifungal Stewardship

M-235

Two Years of an Antifungal Stewardship Program (PROMULGA project)

M-239

Detailed Antifungal Stewardship (AFS) is Key to Achieving Excellent Plasma Levels During Oral Posaconazole (PCZ) Prophylaxis in High Risk Hematology Patients

K-383

Quantifying Interventions of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP)

Conclusion

- Il faut intervenir en hématologie car
 - patients à haut risque d'infections, d'infections répétées et potentiellement graves
 - l'antibiothérapie fait le lit de l'infection suivante en contribuant à l'émergence de germes résistants
 - les recommandations ont l'air de vouloir refaire l'histoire et on doit pouvoir les mettre en avant

- Difficultés car documentation microbiologique rare en cas de neutropénie fébrile
- Difficultés car preuves pour faire moins large et moins longtemps peu nombreuses
- Difficultés car expériences rapportées d'antimicrobial stewardship en hématologie encore peu nombreuses

- Pour déployer l'AMS il faut la coopération
 - des hématologues
 - des spécialistes d'infectieux (antibiotiques et antifongiques)
 - des pharmaciens
 - des statisticiens
 -comme pour les autres spécialités
- Recommandations ECIL en ce sens, c'est lent mais ça vient...