



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Existe-t-il des indications aux carbapénèmes en hématologie ?

Dr S. Alfandari

Infectiologue et Hygiéniste, CH Tourcoing

Infectiologue du Service des Maladies du Sang, CHRU Lille

Session DPC « carbapénèmes »



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Orateur:**
 - Gilead, Novartis, Pfizer
- **Congrès :**
 - Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi
- **Comme dirigeant de la SPILF:**
 - Astellas - Astra Zeneca - Gilead - Viiv Healthcare - Janssen - MSD – Sanofi - Sanofi Pasteur MSD - Pfizer - Bayer Pharma - BMS – Thermo fisher - Roche - Novartis – Vitalaire - Biofilm control - GSK – Celestis – Qiagen – Bbraun – Abbvie

Les patients d'hématologie

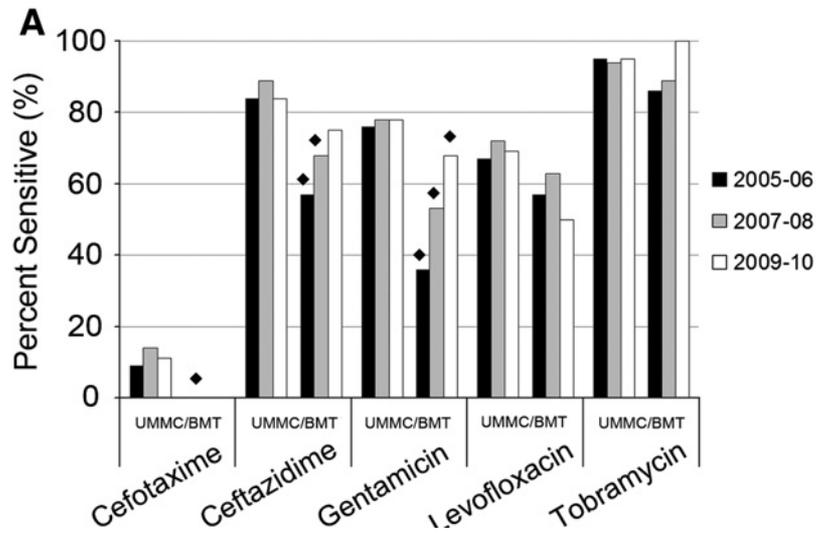
- Sont des patients comme les autres
- Avec des particularités
 - Neutropénie prolongée et/ou répétée
 - Hospitalisations répétées
 - Episodes fébriles fréquents
 - Antibiothérapies itératives

Éléments de discussion

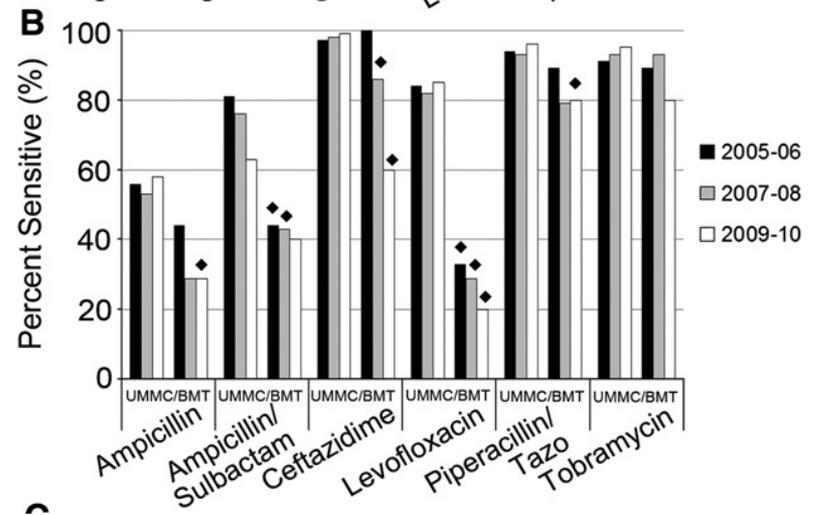
- **Evolution de l'écologie bactérienne**
 - Bactériémies
 - Fréquence BGN/CG+
 - Fréquence souches résistantes
- **Impact sur la survie**
- **Choix antibiotiques**
 - Traitement probabiliste
 - Adaptation selon résultats microbiologiques

Plus de résistances en hématologie

- 613 bactériémies de 2005 à 2010 en greffe de moelle



– *Pseudomonas*



E. coli

De plus en plus de résistances

- 555 bactériémies en greffe de moelle
 - 91-96 vs 06-10

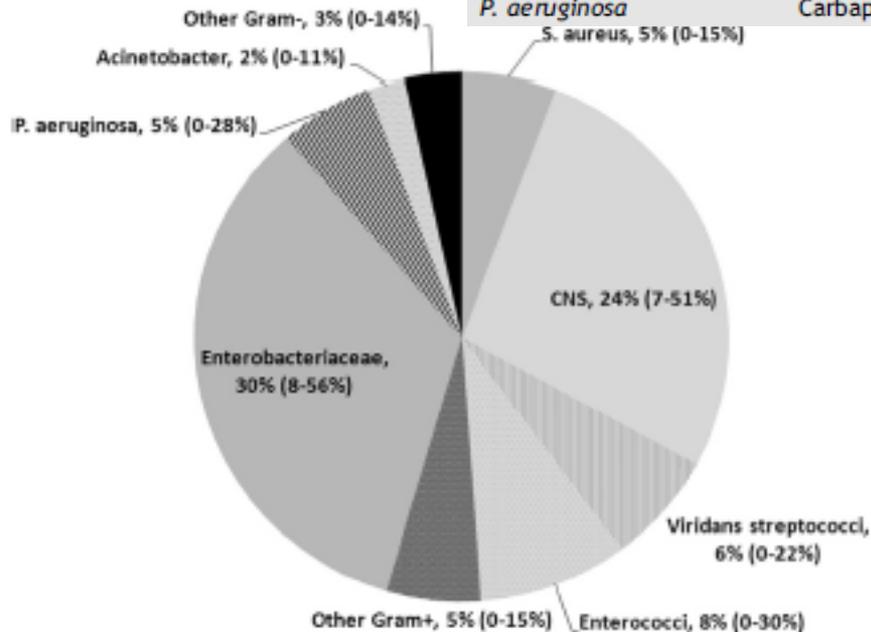
Causative organisms	First period n = 272 (%)	Second period n = 283 (%)	p
Gram-positive bacteria	174 (64)	116 (41)	<0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (6)	14 (12)	–
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	1 (17) ^a	4 (28.6) ^a	–
Coagulase-negative staphylococci	81 (46.5)	50 (43)	–
<i>Corynebacterium</i> spp.	8 (5)	4 (3)	–
Viridans group streptococci	71 (42)	22 (23)	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (3)	7 (6)	–
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (6)	26 (23)	–
<i>E. faecalis</i>	3 (30) ^b	10 (38.5) ^b	–
<i>E. faecium</i>	6 (60) ^b	13 (50) ^b	–
<i>E. gallinarum</i>	1 (10) ^b	3 (11.5) ^b	–
Gram-negative bacteria	75 (28)	138 (49)	<0.001
<i>Escherichia coli</i>	50 (67)	71 (51)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (27)	32 (23)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (7)	31 (22)	–
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1 (1)	–
<i>Proteus mirabilis</i>	0	3 (2)	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (7)	12 (9)	–
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1)	2 (1)	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (1)	–
Multi-drug resistant gram-negative bacilli ^c	2 (3)	16 (11)	0.04

Gudiol et al. CMI 2013;19:474-9.

Revue bactériémies publiées 05-11

Table 3 Median rates of resistance to different antibiotics in pathogens causing bacteraemias in haematology-oncology adults and children, based upon literature reports.

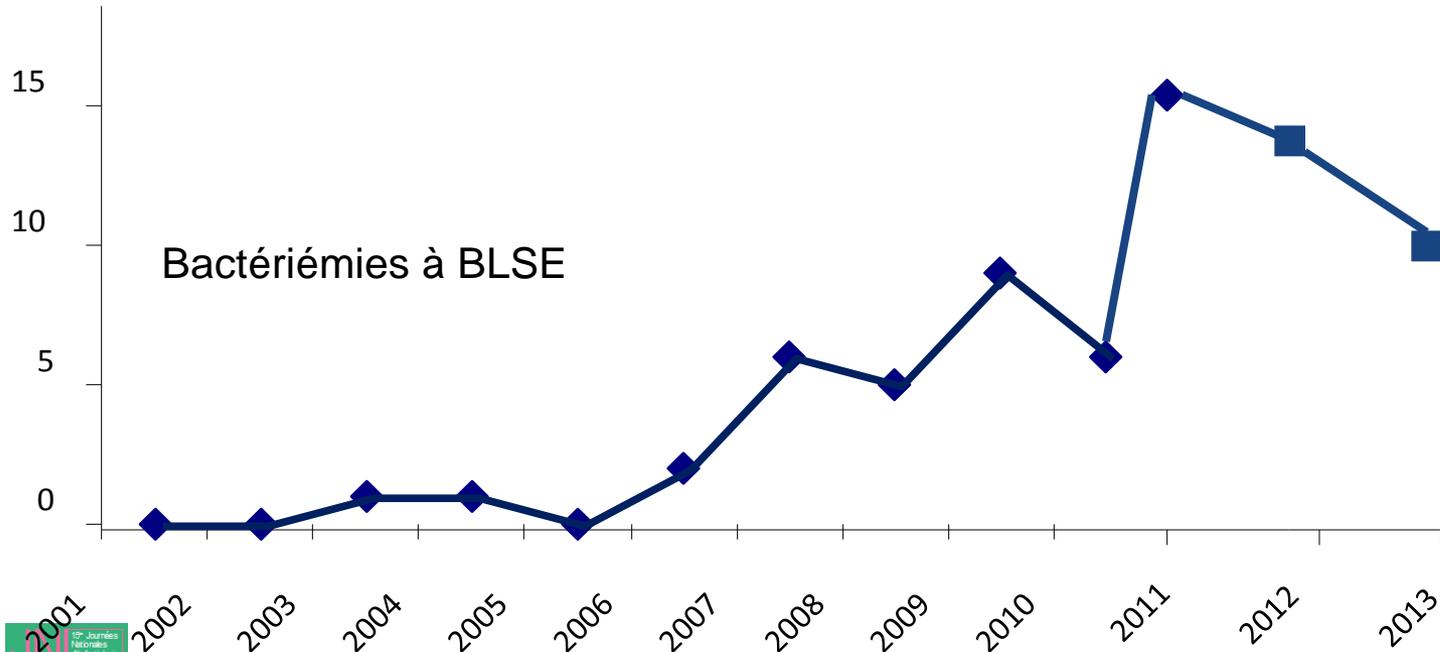
Pathogen and studies	Type of resistance	Adults median rate of resistance (range)	Children median rate of resistance (range)
<i>S. aureus</i>	MRSA	56% (18–100%) ^a	0% (0–26%) ^b
CNS	MR-CNS	80% (33–100%) ^c	38% and 39% ^d
Enterococci	VRE	23% (0–50%) ^e	0% ^f
Gram-negatives	Fluoroquinolone-resistant	41% (18–74%) ^g	7% and 32% ^{t,h}
Gram-negatives	Carbapenem-resistant	20% (11–72%) ⁱ	9% and 10% ^h
Gram-negatives	Aminoglycoside-resistant	28% (6–41%) ^j	Gentamicin-resistant 26% (25–28%) ^k
Gram-negatives	Ceftazidime-resistant	43% (17–45%) ^l	18% and 27% ^h
Enterobacteriaceae	ESBL-producing	34% (16–44%) ^m + 42% of <i>E. coli</i> ⁿ	18% ^o
Enterobacteriaceae	Fluoroquinolone-resistant	56% (28–87%) ^p + 63% of <i>E. coli</i> ^r	4% ^q
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone-resistant	53% (7–72%) ^q	18% ^r
<i>P. aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant	44% (3–66%) ^s	25% ^r



Mikulska et al. J Infect 2014;68:321–31.

Importances des données locales

CHRU Lille	Ensemble hémat	Allogreffe précoce
2013: n BMR/HC+ (%)	17/233 (7%)	3/38 (8%)
2012: n BMR/HC+ (%)	26/224 (12%)	3/42 (7%)
2011: n BMR/HC+ (%)	29/263 (11%)	3/55 (5%)



15^e JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014

Données non publiées

Mortalité des bactériémies en hématologie

- Etude rétrospective / 8ans
 - Mortalité à j30 de 62 bactériémies à *E. coli*
 - 42% BLSE et 63% FQ-R
- Mortalité globale: 20%

Multivariate analysis

Inadequate initial antimicrobial treatment	0.009	14.96 (1.95–114.51)
ESBL production	0.01	8.84 (1.48–52.91)
Prolonged neutropenia (≥ 10 days)	0.02	8.10 (1.29–50.57)

Mortalité des bactériémies en hématologie

- Etude rétrospective 2000-2005
 - 217 bactériémies
 - Mortalité à j30 : 20,3%

Multivariate analysis of factors associated with death at 30 days among patients with hematologic malignancies and bacteremia

Variable	P	OR (95% CI)
Neutropenia ≥ 10 days at bacteremia onset	<0.001	6.07 (2.66–13.82)
Presentation with acute renal failure	0.002	5.62 (1.88–16.77)
Nosocomial bacteremia	0.009	4.22 (1.43–12.41)
Age >55 years	0.007	3.40 (1.40–8.24)
Monomicrobial bacteremia due to AR Gram negative organisms	0.009	3.15 (1.32–7.50)

Mortalité des bactériémies en hématologie

- **Etude prospective 2006-2009**
 - 363 bactériémies BGN dont 51 ATB-R (BLSE, Case, EPC, PARC...)
 - 50% hématologie
 - DC 39% si souche R contre 20% souche S
- **FdR mortalité**
 - Tumeur solide (OR 5.04; 95% CI 2.49–10.19)
 - Corticoides (OR 4.38; 95% CI 2.39–8.05)
 - Admission en réanimation (OR 11.40; 95% CI 3.19–40.74)
 - Bactériémie à BGN-R (OR 3.52; 95% CI 1.36–9.09).

A un échelon local: bactériémies en 2011

- **Décès et antibiothérapie probabiliste**
 - 3,3 vs 8,3% - $p=0,35$

	Survie	Décès
ATB actif (n=151)	146	5
ATB inactif (n=44)	40	4

- **Décès et BMR**
 - 3,6 vs 11,5% - $p=0,19$
 - Les 3 DC: PA IMP-R

	Survie	Décès
Non BMR (n=169)	163	6
BMR (n=26)	23	3

Choix antibiotiques

- Comment intégrer le risque accru de BMR
- ET
- Utiliser à bon escient les carbapénèmes pour préserver l'avenir

La prise en charge « classique » des NF

- **Recommandations IDSA 2011**
 - Monothérapie avec anti-*Pseudomonas* **AI**
 - Céfépime
 - Carbapénème type imipénème ou méropénème
 - Pipéracilline + tazobactam
 - Ajout autre(s) molécule(s) possible pour prise en charge initiale de:
 - complications: hypotension, pneumonie
 - de suspicion de BMR **BIII**
 - Prise en compte possible de BMR si infection/colonisation préalable **BIII**
 - Carbapénème si BLSE

Les nouvelles recommandations de prise en charge des NF

- European Conference on Infections in Leukemia = ECIL
- Révision 4 – 2011
 - Antibiothérapie probabiliste du neutropénique fébrile
 - Antibiothérapie documentée contre les bactéries multi résistantes

ECIL4-2011: 2 stratégies

- **Escalade**
 - Traitement probabiliste initial « classique » monothérapie
 - Pas de carbapénème en traitement initial
 - Escalade éventuelle vers carbapénème si BLSE/aggravation clinique
- **Désescalade**
 - Couverture initiale large: BLSE et *P. aeruginosa* multi-R
 - Désescalade si on ne trouve pas de pathogène résistant

Quelle stratégie pour quels patients

- **Escalade**

- Présentation simple
- Non colonisé BMR
- Sans FdR BMR
- Centre avec peu de BMR sur 1er épisode

- **Désescalade**

- Présentation compliquée
- Colonisé BMR
- FdR BMR
- BMR fréquents d'emblée

Quelles molécules pour quelles stratégies

• Escalade

- Céfépime ou cefta **AI**
- Pipéra-tazo **AI**
- Autres choix
 - Ticar/clavu
 - Pipé/genta
 - Cefoperazone/sulbactam

• Désescalade

- Carbapénème seul **BII**
- BL anti pyo + AG ou FQ **BIII**
- Colistine + BL +/- rifam **BIII**
- Anti G+ si Fdr:
SS/CS/pneumonie,
colonisation, ILC/PTM: **CIII**

Des carbapénèmes en 1^{ère} ligne pour quels patients ?

- Patients en choc septique
- Colonisation ou infection antérieure à BLSE
- Centres avec une prévalence élevée d'infections à BLSE au début des neutropénies fébriles

Les limites de ces recommandations

- **Quel délai d'isolement de BLSE pour en tenir compte dans le traitement probabiliste ?**
 - Aucun donné dans le texte
- **Choc septique initial (s'améliorant)**
 - Ne recommande pas de désescalade systématique (en l'absence de documentation)
- **Patient restant fébrile à 72-96h (même si amélioration de la température)**
 - 2 choix: désescalade ou non (en l'absence de documentation)

Exemple d'algorithme

Antibiothérapie des neutropénies fébrile CHRU Lille 2014

Echec 1^{ère} ligne ou 1^{ère} ligne si > 8j de neutropénie ou patient hospitalisé ou sous C3G/quinolones dans les 3 mois

Pipéracilline-tazobactam

200 mg/kg/j (max 20g)

Ceftazidime

100 mg/kg/j (max 8g)

Cefepime

60 mg/kg/j (max 6g)

Si sepsis sévère ou choc septique ou HC BGN ou portage BLSE

+

Amikacine

25 mg/kg /j - 3j

Ciprofloxacine 400mg/8h si CI aminosides

+

Vancomycine

40 mg/kg/j

Arrêt si pas de CG+ -R aux hémocs

Sepsis sévère et portage CONNU de BLSE dans les 12 mois

1 g / 8h

Méropénème

+

25 mg/kg /j - 3j

Amikacine

Cipro 400mg/8h si CI

Changement pour autre β-lactamine
si pas de BLSE aux hémocs/ECBU
si BLSE sensible autre βlactamine

RÉÉVALUATION A 72h

Conclusion:

- Existe-t-il des indications aux carbapénèmes en hématologie ?
 - Evidemment oui
 - En probabiliste dans certains cas de sepsis grave/choc septique
 - En documenté, s'il n'y a pas d'alternative
- Mais le paradigme a changé:
 - Hors exception, il faut **arrêter ou remplacer un carbapénème** si les prélèvements ne montrent pas un pathogène justifiant sa prescription