

# Fièvre chez un patient neutropénique

**JP Brion**

**Maladies Infectieuses et  
Tropicales**

**CHU de Grenoble**

**Janvier 2011**



# Plan de l'exposé

- Neutrophile, rappels, fonctions
  - La granulomatose septique chronique, un exemple de déficit fonctionnel
- Les neutropénies fébriles
  - Etiologies
  - Définition
  - Traitement empirique
  - Critères d'efficacité
  - Formes intriquées
  - Stratégie d'antibiothérapie, état des recommandations

- Immunité innée

- Humorale

- Complément
    - MBL
    - TLR

- Cellulaire

- Polynucléaires  
neutrophiles
    - Monocytes/macrophages

- Immunité adaptative

- Humorale

- Anticorps

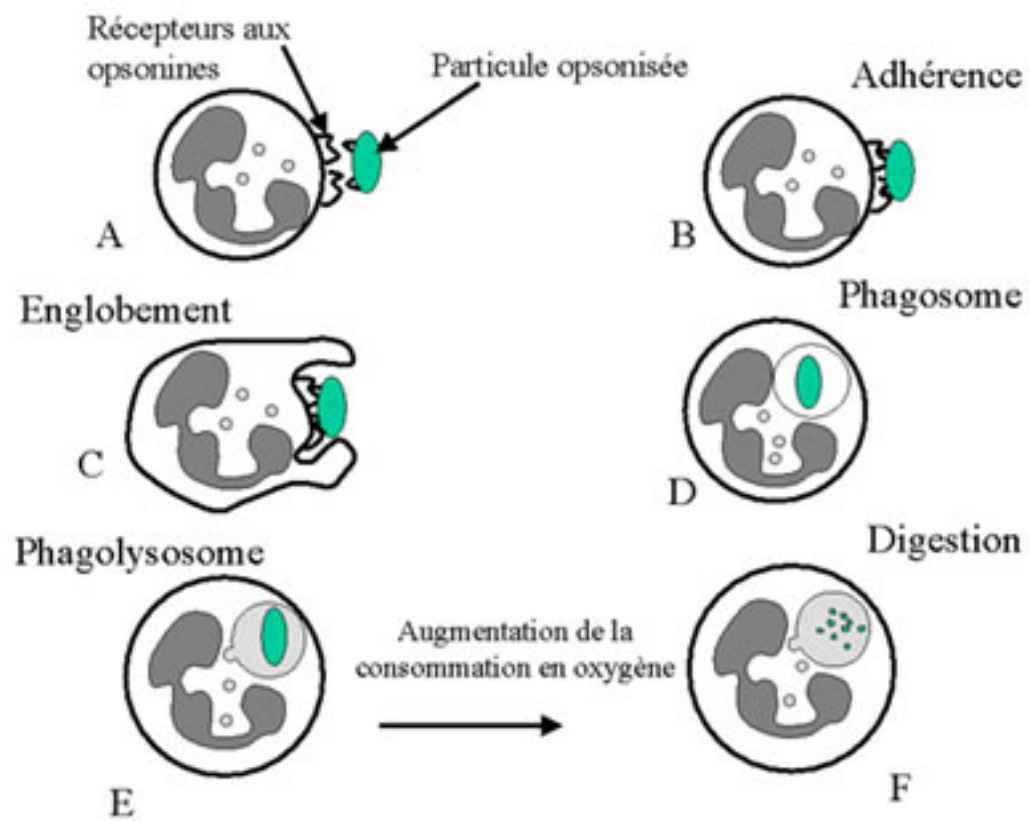
- Cellulaire

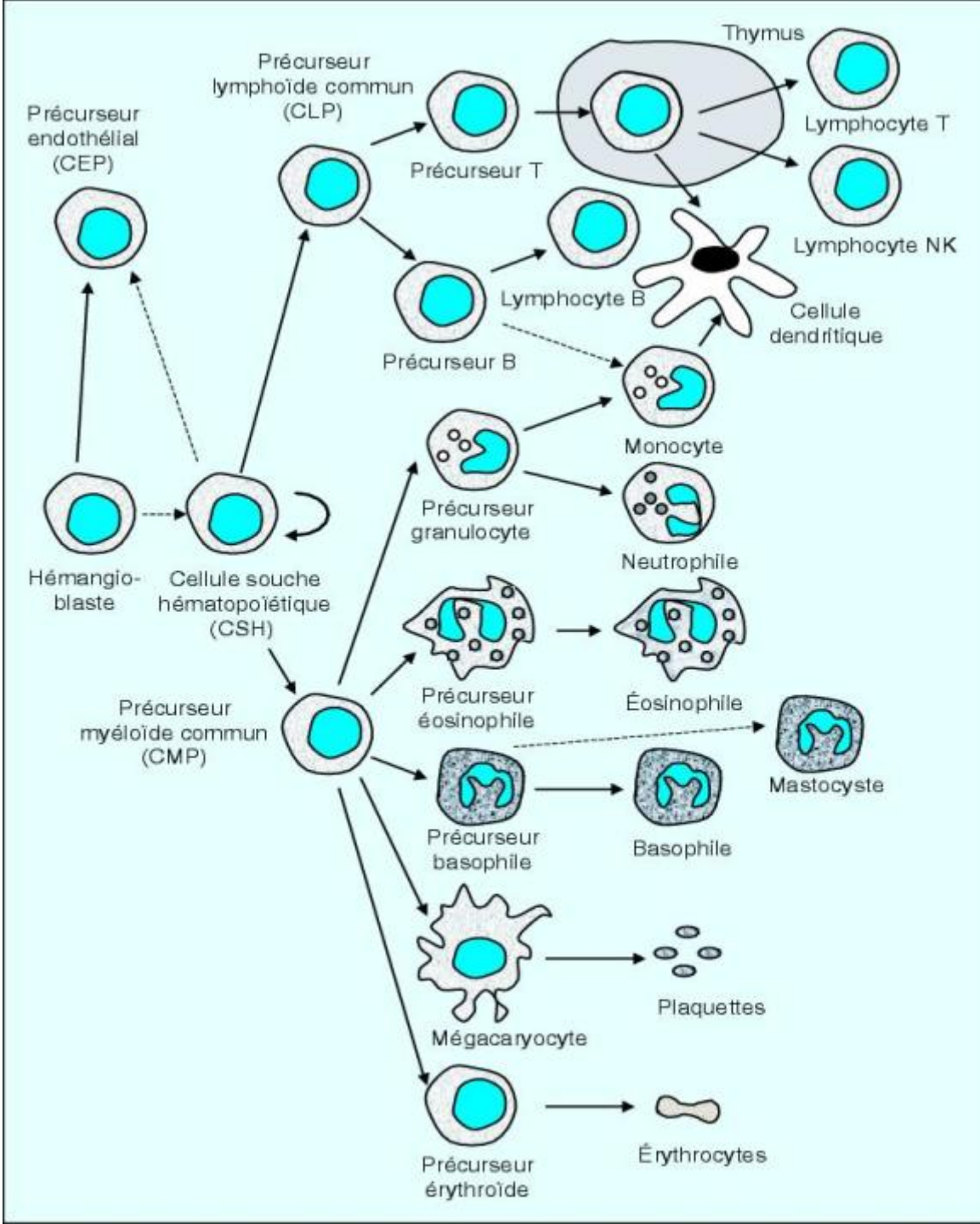
- Lymphocytes T et B

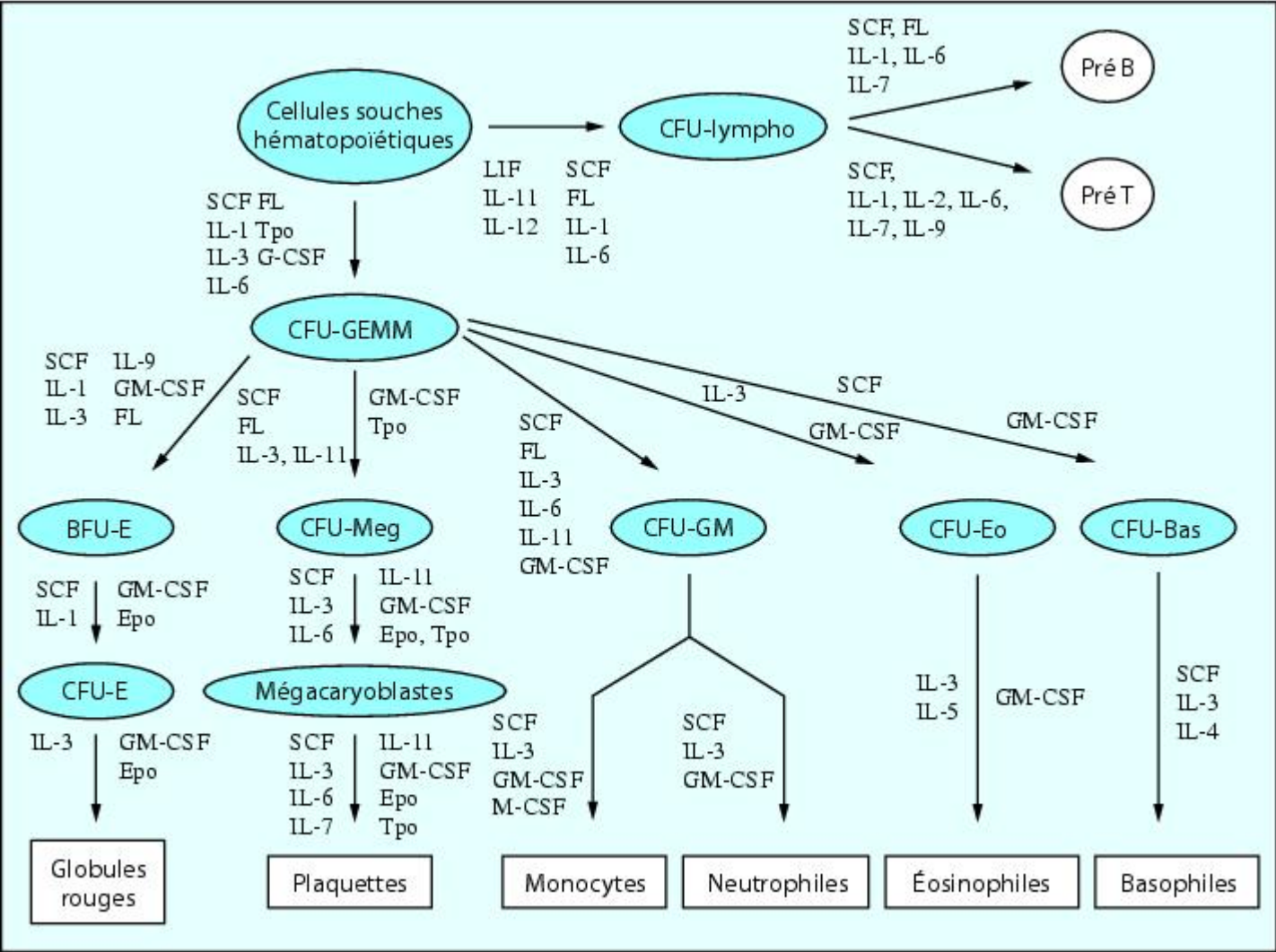
# MBL (Mannan-Binding Lectin)

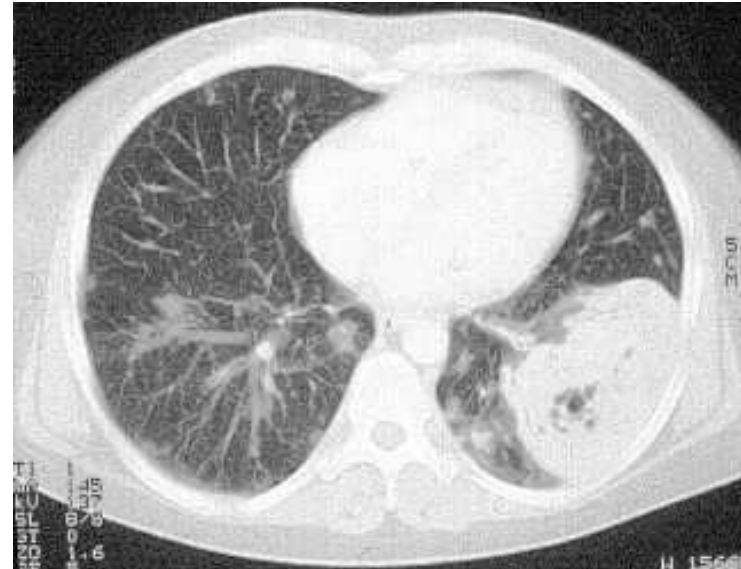
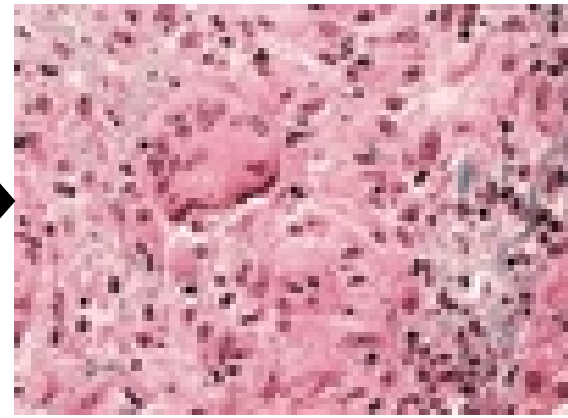
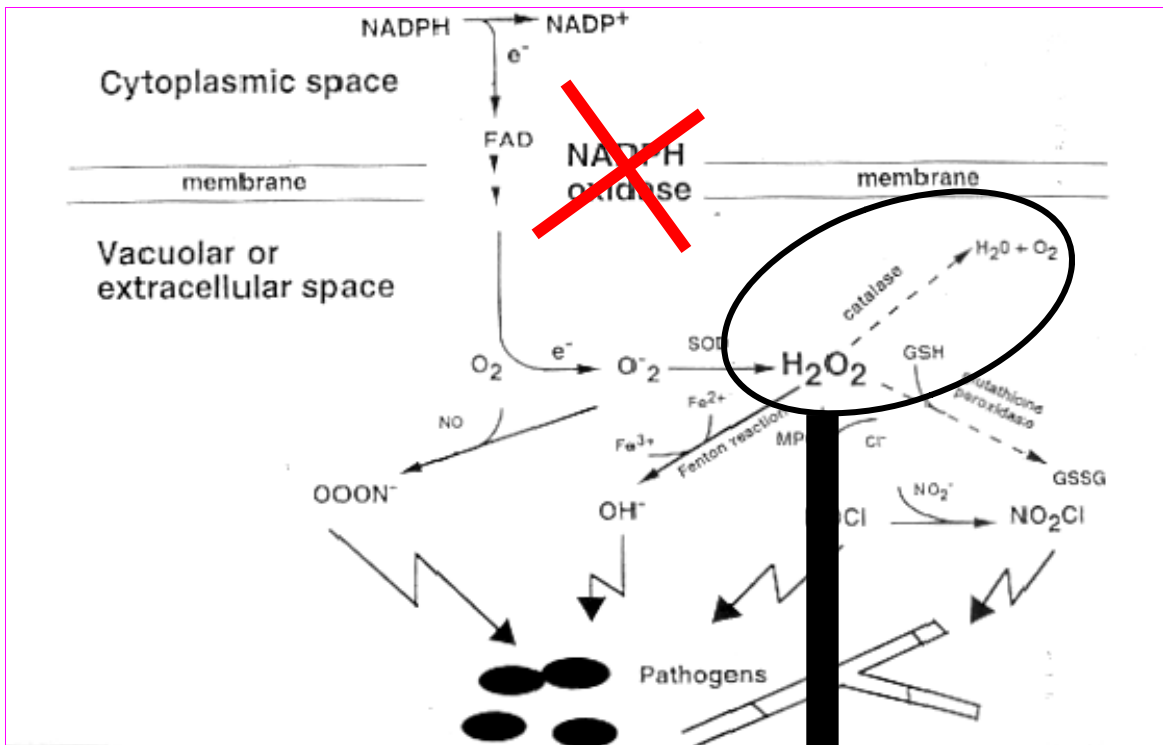
codée par le gène *MBL2* (chr.10)

- Taux bas corrélé aux infections sévères après chimio (*Peterslund 2001*)
- Chez l'enfant atteint de cancer: taux corrélé au nombre de jours de NF (*Neth, 2001*)
- Après allogreffe, mutations de *MBL2* et des promoteurs (D ou R) associées aux infections sévères (*Mulligan, Blood 2002*)
- *Aspergillus* Conidia Activate the Complement by the Mannan-Binding Lectin C2 Bypass Mechanism1  
*Dumestre-Perard et al. The Journal of Immunology 2008*







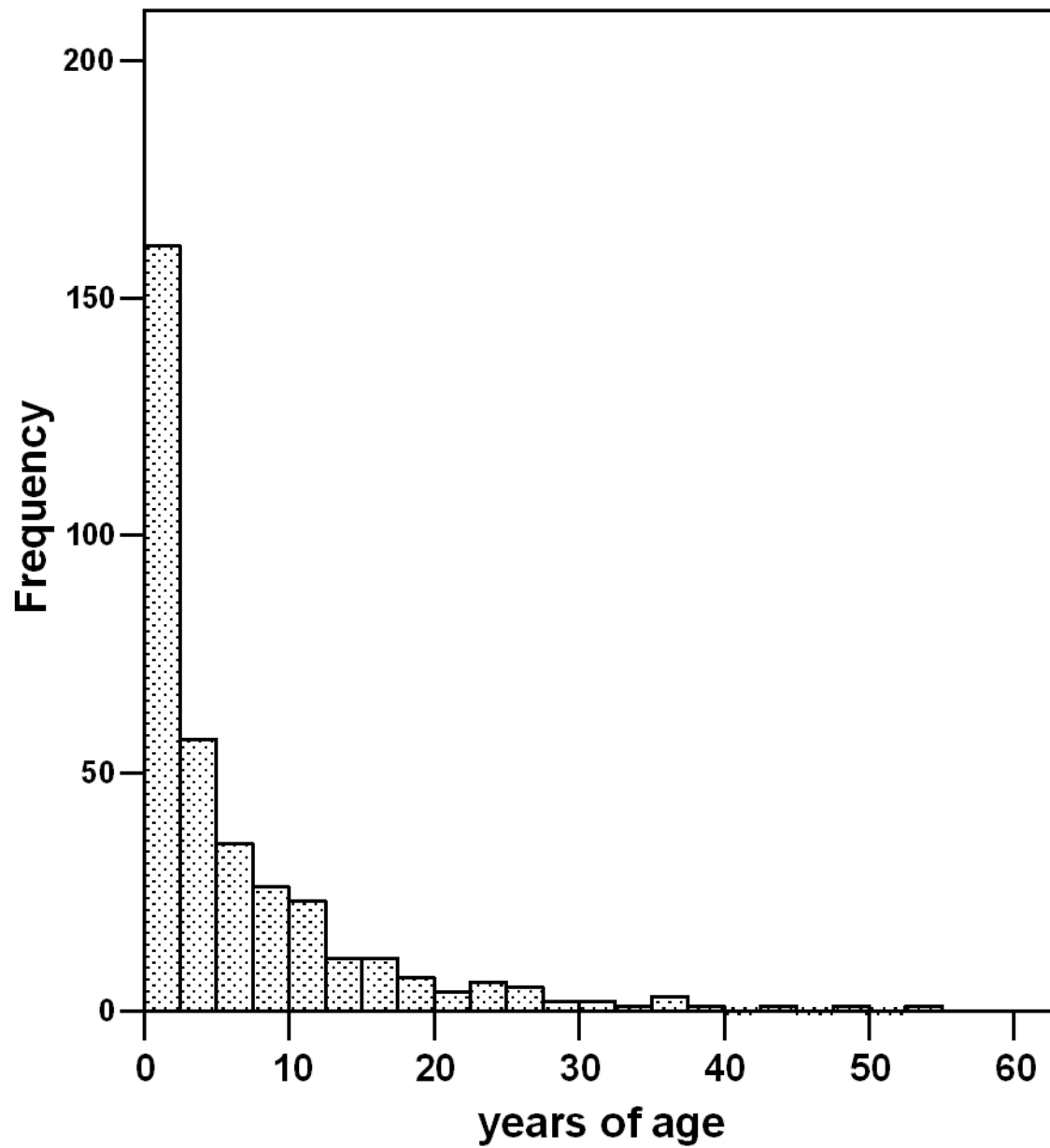


Micro organismes catalase +

<i>Cultured micro-organism</i>	<i>No</i>	<i>% of total</i>
<i>S. aureus</i>	<b>210</b>	<b>30%</b>
<i>Aspergillus spp.</i>	<b>181</b>	<b>26%</b>
<i>Salmonella spp.</i>	<b>110</b>	<b>16%</b>
<i>Candida spp.</i>	<b>45</b>	<b>6%</b>
<i>Serratia spp.</i>	<b>31</b>	<b>4%</b>
<i>S. epidermidis</i>	<b>22</b>	<b>3%</b>
<i>Klebsiella spp.</i>	<b>14</b>	<b>2%</b>
<i>Pseudomonas spp.</i>	<b>11</b>	<b>2%</b>
<i>M. tuberculosis</i>	<b>8</b>	<b>1%</b>

**Chronic Granulomatous Disease:  
The European Experience**

# Age at diagnosis of CGD



<b>Site of Disease</b>	<i>Number of episodes</i>	<i>Number of patients with <math>\geq 1</math> episode</i>	<i>% of patients with <math>\geq 1</math> episode</i>
<b>Lung</b>	634	284	<b>66%</b>
Skin/ Subcutis	341	229	<b>53%</b>
Lymph node	622	213	<b>50%</b>
Gastro-intestinal	643	208	<b>48%</b>
Liver	240	138	<b>32%</b>
Kidney/ Urinary tract	139	95	<b>22%</b>
Septicaemia	111	85	<b>20%</b>
Ear	84	62	<b>14%</b>
Bone	84	56	<b>13%</b>
Eye	68	46	<b>11%</b>
Joint	35	31	<b>7%</b>
Brain	34	31	<b>7%</b>
Autoimmunity- Rheumatology	26	26	<b>6%</b>

# Micro-organismes responsables d'infections dans la GSC

Sur les 368 patients du registre américain, Winkelstein *et al. Medicine* 2000;79:155-69

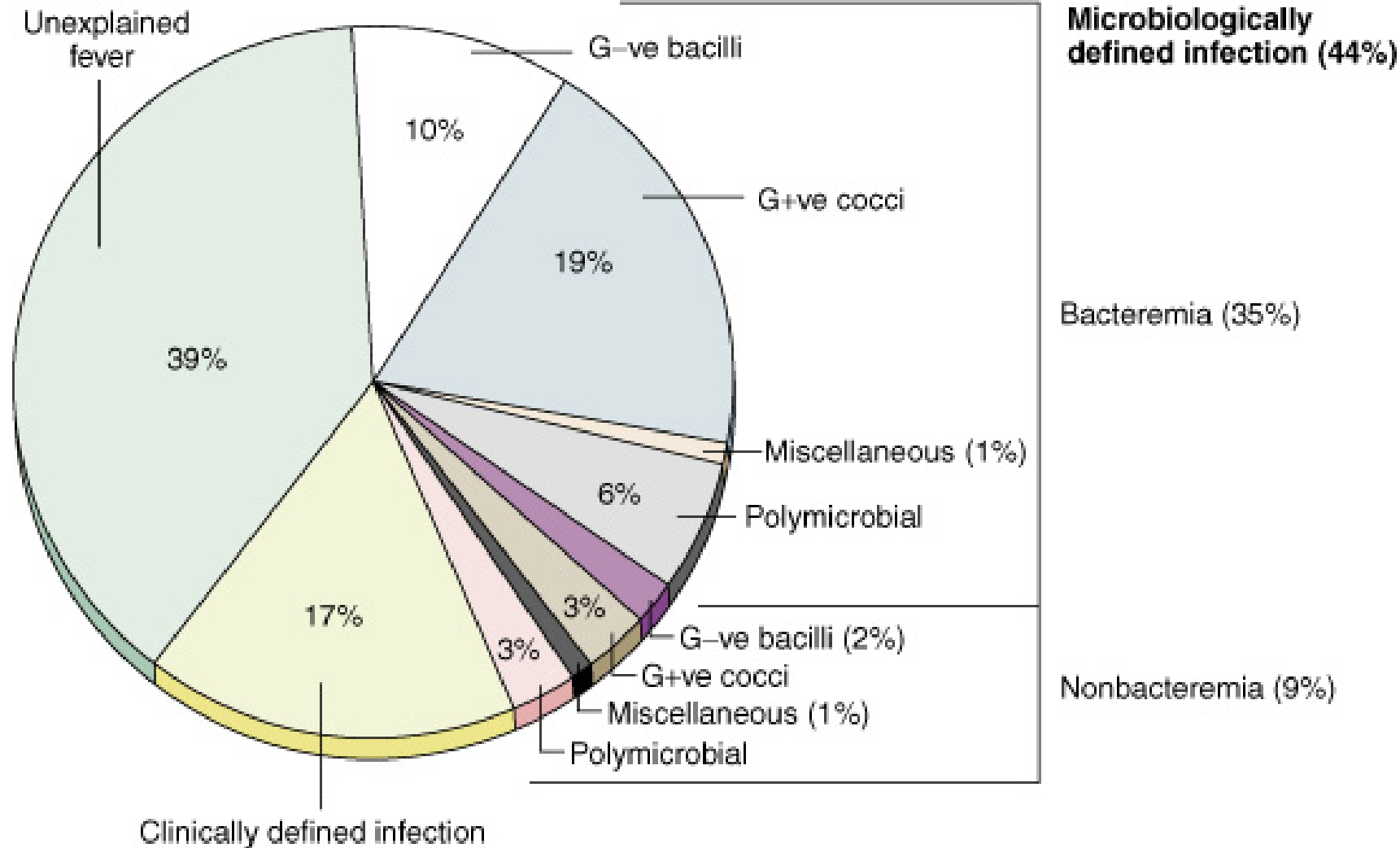
- **Abcès sous-cutanés** : *Staphylococcus*, *Serratia*, *Aspergillus*
- **Abcès hépatiques** : *Staphylococcus*, *Serratia*, *Streptococcus*, *Nocardia*
- **Abcès pulmonaires** : *Aspergillus*, *Nocardia*, *Staphylococcus*
- **Abcès péri-rectaux** : *Staphylococcus*, *Klebsiella*
- **Lymphadénites** : *Staphylococcus*, *Serratia*, *Candida*
- **Ostéomyélites**: *Serratia*, *Aspergillus*
- **Bactériémies/fungémies** : *Salmonella*, *Burkholderia cepacia*, *Candida*, *Pseudomonas*

# Etiologies

- Neutropénies iatrogènes
  - Chimiothérapie/radiothérapie des cancer et des maladies hématologiques
- Neutropénies acquises
  - Envahissement médullaire
  - Agression infectieuses
  - Toxiques
  - Immunologiques
  - Idiopathique

# Définition

- **Fièvre  $\geq 38^{\circ}$  C 3 fois en 12 H ou  $\geq 38.5^{\circ}$  C une fois (prise axillaire)**
- **Polynucléaires neutrophiles  $< 500 /\text{mm}^3$  ou attendus tels dans les 48 heures de la fièvre**
- **3 types d'épisodes**
  - **fièvre d'origine inconnue**
  - **fièvre cliniquement documentée**
  - **fièvre microbiologiquement documentée**
    - Bactériémies
    - autres



Causes of infection in 968 episodes of fever and neutropenia.  
 (De Pauw BE, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med.* 1994;120:834-844.)

# Principes de base

- **Pas d'infiltrat inflammatoire =**
  - **Sémiologie clinique et radiologique pauvre**
  - **Aggravation des signes lors de la restauration en granuleux**
- **Inoculum faible =**
  - **Faible documentation bactériologique**
- **Urgence thérapeutique**
- **L'adéquation de l'antibiothérapie à la sensibilité du germe est une priorité absolue**

# Historique bref

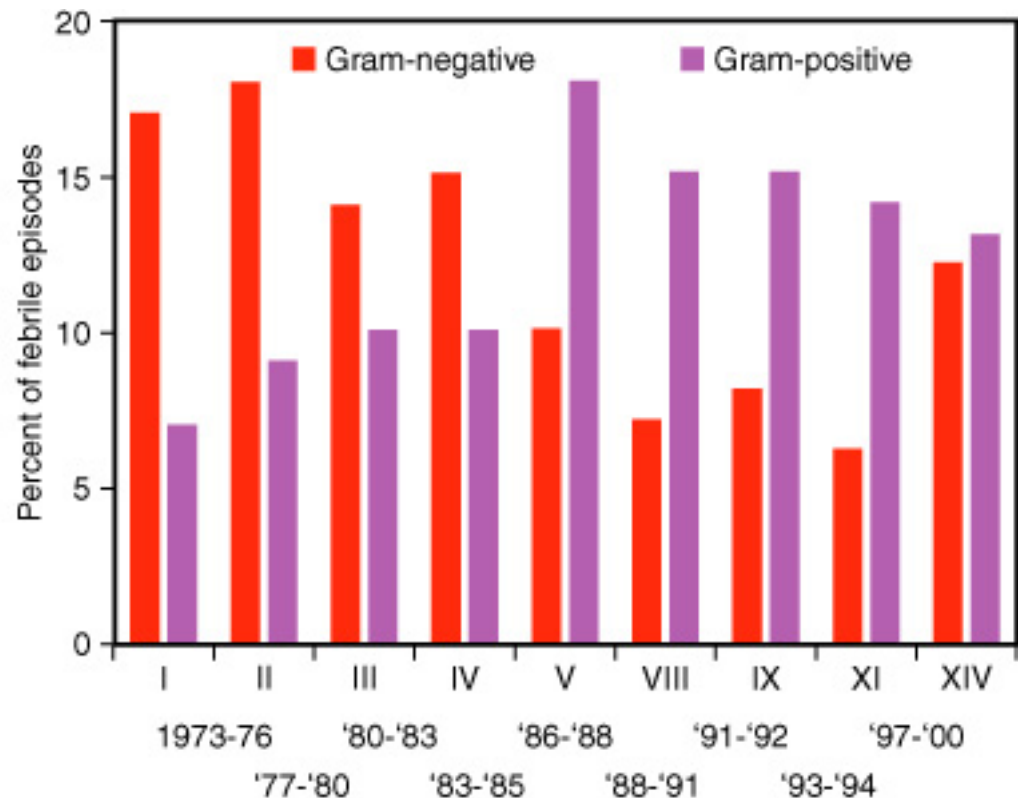
- Evolution de la mortalité à J30
  - 1962 : bactériémie à gram – et neutropénie 90%
  - Etude EORTC de 1978 à 1994; 800 bactériémies documentées, diminution de la mortalité de 21% en 1978 à 7% en 1994 (Bg+ 6% et Bg- 10%)

## **% de complications infectieuses après 2000**

<b>Population</b>	<b>Episodes fébriles</b>	<b>Bactériémie</b>	<b>Mycoses invasives</b>
<b>Cancer</b>	<b>62</b>	<b>35</b>	<b>....</b>
<b>Cancer HSCT autologue</b>	<b>....</b>	<b>18</b>	<b>....</b>
<b>LA</b>	<b>78</b>	<b>30</b>	<b>....</b>
<b>NHL, HSCT</b>	<b>73</b>	<b>23</b>	
<b>An LL</b>	<b>....</b>	<b>38</b>	<b>9</b>
<b>Hémopathies</b>	<b>45</b>	<b>11</b>	<b>1,7</b>

# Evolution de la flore

- IATG-EORTC
  - Diminution des bactéries gram négative au bénéfice des gram positive
  - Résistance aux antibiotiques
    - B lactamases
    - SARM
    - VRE
    - GISA



# **Bactériémies des neutropéniques et facteurs pronostiques**

**Elting (*Clin Infect Dis* 1997;25:247-59)**

- **Analyse de 10 études consécutives, randomisées sur l'antibiothérapie de première intention chez le neutropénique fébrile**
- **909 épisodes chez 799 patients:**
  - leucoses 57% - hémopathies malignes 17%
  - greffe de moëlle 21%
  - 75% de neutropénies < 100/mm<sup>3</sup>

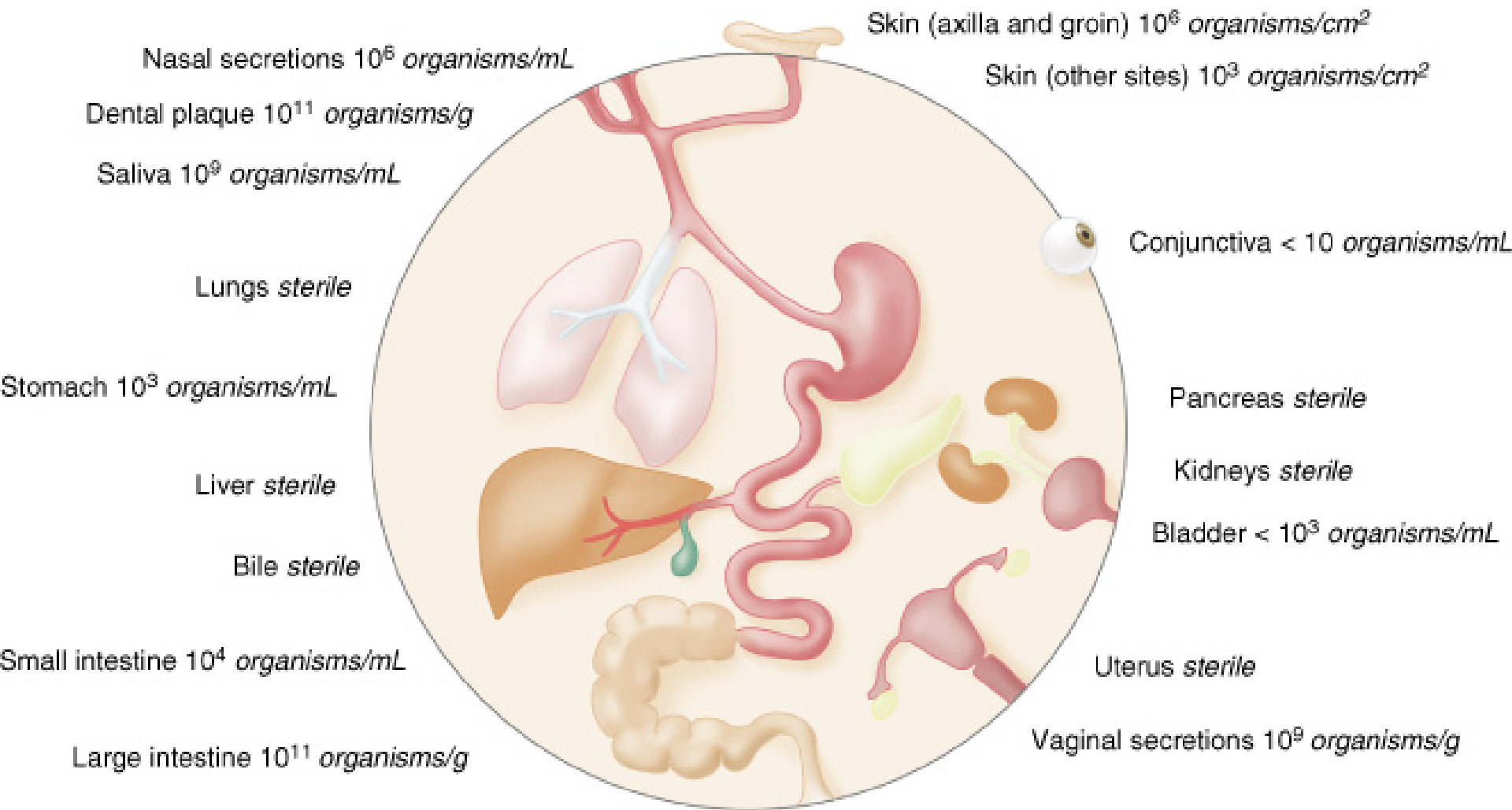
# Données microbiologiques



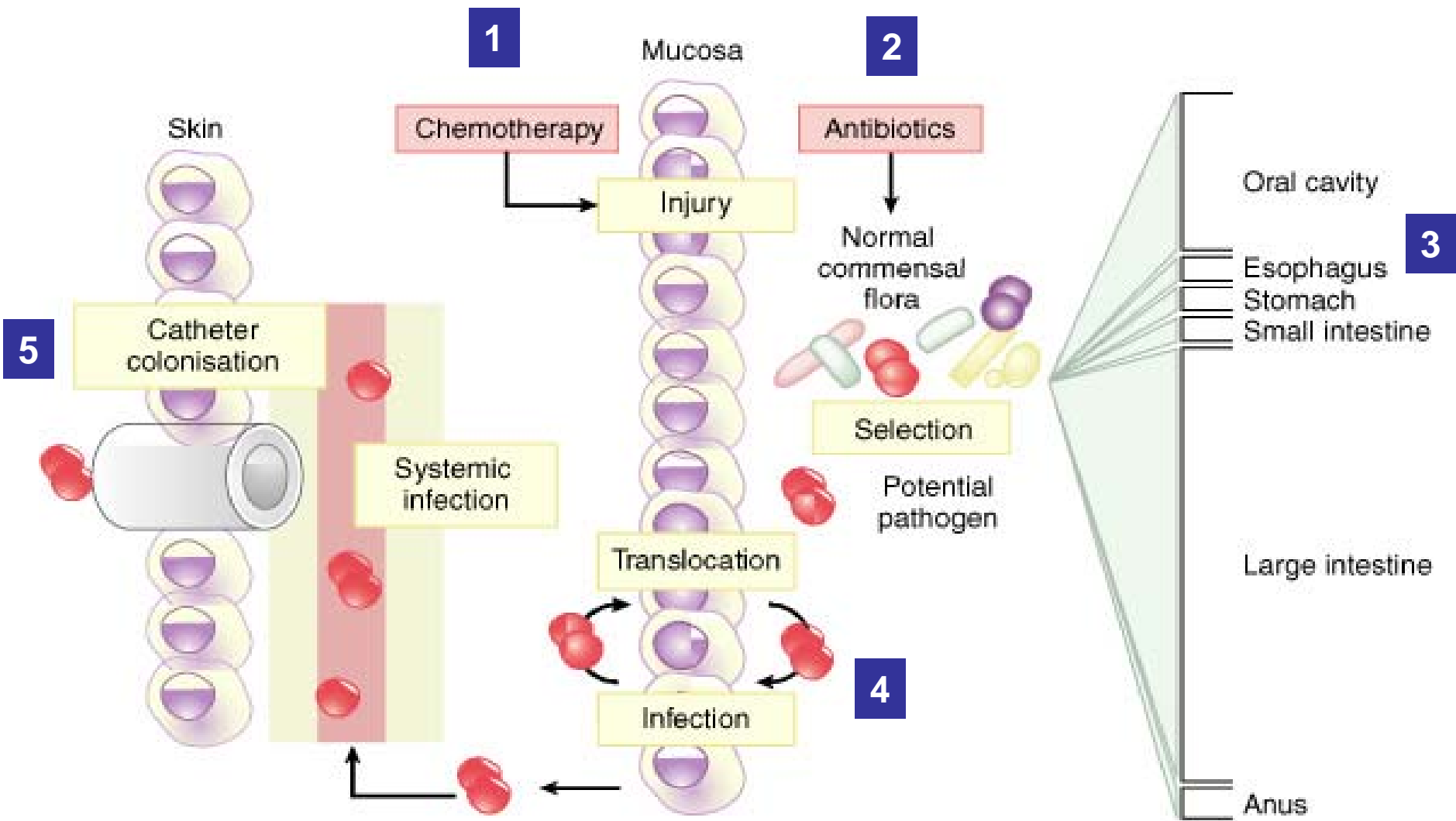
**Elting** (*Clin Infect Dis* 1997;25:247-59)

# Facteurs de mauvais pronostic:

- - Présence d'un **foyer « majeur »** (poumon, périnée,
- Thrombophlébite septique, infection cutanée > 5cm...)
- Choc
- Pyocyanique, Clostridium
- Agent résistant à l'antibiothérapie initiale
- Sortie d'aplasie lointaine



## Mécanismes des infections (1)



## Mécanismes des infections (2)

# Bactériémies à *Pseudomonas*

**Bodey (*Arch Intern Med* 1985;145:1621-9)**

- **10 ans d'étude - 410 épisodes de bactériémies**
- **382 patients avec néoplasie sous-jacente**
- **Mortalité globale = 48%**
- **Influence pronostique de l'antibiothérapie**
  - **appropriée: guérison = 67%**
  - **inappropriée: guérison = 14%**

# Traitement empirique

**Influence du délai d'instauration d'un tt ATB efficace**

<b>Délai entre HC+ et ATB appropriée</b>	<b>% guérison</b>
<b>ATB instaurée dès la fièvre</b>	<b>73</b>
<b>ATB instaurée le jour même</b>	<b>74</b>
<b>ATB instaurée plus tard</b>	
■ <b>1 à 2 jours</b>	<b>46</b>
■ <b>3 à 4 jours</b>	<b>22</b>
■ <b>5 à 6 jours</b>	<b>29</b>
■ <b>&gt; 6 jours</b>	<b>29</b>

**Bodey (*Arch Intern Med* 1985;145:1621-9)**

# Antibiothérapie de première intention

- **Antibiothérapie**

- urgente (4 à 8 heures après début de la fièvre)

- adéquate (spectre adapté)

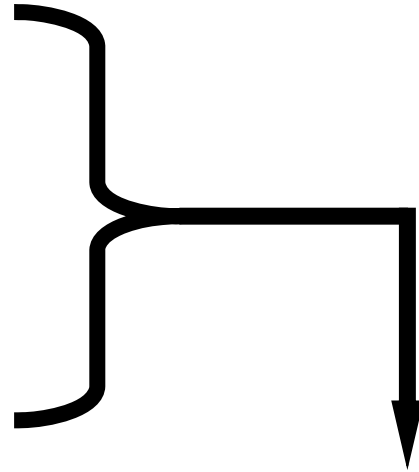
- synergique

- **La plupart des schémas historiques =**

- bétalactamine + aminoside ou quinolone

# Evolution de la cancérologie

- Cytotoxiques
- Protocoles
- Auto greffe
- Correcteurs



Neutropénie à haut risque  
Neutropénie à faible risque

# Facteurs associés à un faible risque

- Clinique

- Age > 1an et < 65 ans
- Absence de complications majeures viscérales
- Examen neurologique normal ou stable
- Absence de Sd hémorragique
- Patient ambulatoire
- Cancer non évolutif ou contrôlé
- Durée prévisible < à 10 - 15J
- Dernier traitement ctx > 7J

- Biologique

- Neutrophiles > 0,1G/L
- Phase croissante
- Monocytes > 0,1G/L
- Plaquettes > 50 000/mm<sup>3</sup> et phase ascendante
- CRP < 50 90 mg/L
- Radio pulmonaire normale

# Les critères du MASCC (1)

*Klasterski et al., JCO 2000*

*MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index*

**Objectif: identifier les patients à faible risque de complications secondaires**

**Cohorte prospective de 756 pts**

**21 covariables (anamnestiques, prophylactiques,**

**cliniques, biologiques, groupes Talcott I, II, III vs IV...)**

## SCORE

Parametre	Valeur
Charge tumorale #0	5
Pas d'hypotension	5
Pas de BPCO	4
Tumeur solide ou pas d'IF antérieure	4
Pas de déshydratation	3
Symptômes liés au cancer +/-	3
Inf communautaire (outpatient)	3
Age < 60 ans	2
Total maximal	26
1 et 5 non cumulable	

**MASCC > 21 prédit un faible risque**

**= absence de complication grave**

**Valeur prédictive positive : 91%**

**Spécificité: 68%**

**Sensibilité: 71%**

# Rubenstein et al Cancer 1993

- Aztreonam+clindamycine IV(in) versus clindamycine+ciprofloxacine PO (out)
- Monitoring lourd des patients traités per os
- 2/3 dans chaque groupe : tumeur solide
- Efficacité comparable dans les 2 groupes



**FAISABILITE**

# **A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF EMPIRICAL ORAL AND INTRAVENOUS ANTIBIOTIC THERAPY FOR LOW-RISK FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA DURING CANCER CHEMOTHERAPY**

**Freifeld Alison et al. N.Engl.J.Med. 1999;341;305-311**

**NCI (Pizzo) Amx Ac C + Cipro / ceftazidime**

# **ORAL VERSUS INTRAVENOUS EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY FOR FEVER IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA WHO ARE RECEIVING CANCER CHEMOTHERAPY**

**Kern WV et al. N.Engl.J.Med. 1999;341;312-318**

**IATCG EORTC, Amx Ac C + Cipro /ceftriaxone +amiklin**

- Ces deux études ont permis de valider l'intérêt de l'association Augmentin Ciflox en milieu hospitalier
- Le traitement ambulatoire per os est possible sous réserve de certaines conditions :
  - Faible risque avéré et quantifié
  - Organisation des soins (médecin de ville, accès rapide, laboratoire....)
  - Sélection des patients
  - Epidémiologie bactérienne de l'établissement
  - Intérêt des structures d'Hospitalisation à Domicile

# Appréciation du risque

- **risque « faible » = neutropénie courte < 7 jours**
  - **chimiothérapies séquentielles ambulatoires :**
    - Tumeur solide, chimiothérapie peu aplasante

## Prise en charge ambulatoire

- **risque élevé = neutropénie prolongée > 7 jours et profonde < 100 PNN/mm<sup>3</sup>**
  - leucémies aiguës, greffe de moelle, certains lymphomes

## Hospitalisation complète

# Antibiothérapie: Eléments décisionnels

- **Faible risque = germes communautaires**
  - entérobactéries
  - staphylocoques méti S

## **TABLE 308-7 Antibiotic Regimens for Empirical Therapy of Febrile Neutropenia in the Outpatient Setting**

### *Intravenous*

- Single-daily ceftriaxone + single daily amikacin
- Teicoplanin/vancomycin should be added in presence of signs of CVC-related infections

### *Oral*

- Ciprofloxacin + amoxicillin-clavulanate in patients not receiving quinolone prophylaxis

### *Switch Therapy*

- Intravenous ciprofloxacin to oral ciprofloxacin
- Intravenous single-daily ceftriaxone + single daily amikacin to ciprofloxacin
- Intravenous single-daily ceftriaxone + single daily amikacin to cefixime

CVC, central venous catheter

# Antibiothérapie: Eléments décisionnels

- **Haut risque** = germes hospitaliers + flore sélectionnée
  - Cocci Gram +
  - *Pseudomonas aeruginosa*

# **Antibiothérapie: Éléments décisionnels (I)**

## **Données épidémiologiques générales**

- **Rôle décroissant des BGN**
- **Rôle croissant des cocci Gram+**
  - **Staphylocoques (catheters...)**
  - **Streptocoques (mucite, décontamination digestive, chimiothérapie...)**

# Antibiothérapie: Eléments décisionnels (II)

- **Epidémiologie locale**
- **Epidémiologie «personnelle»**
  - Antibiothérapie antérieure
  - Décontamination digestive
  - Nature de la chimiothérapie
  - Colonisation digestive
- **Données cliniques et microbiologiques**
  - foyer buccopharyngé ou périnéal (anaérobies)
  - voie veineuse....

# Antibiothérapie de première intention

## Sujets à haut risque (III)

- **Choix de la bétalactamine dépendant**
  - Risque d'infection streptococcique
  - **Colonisation antérieure**
  - **Nécessité de couvrir les anaérobies (cellulites bucopharyngées ou périnéales)**
  - **Bétalactamines déjà prescrites...**
  - **Episodes fébriles antérieurs +++**

## **TABLE 308-5 Intravenous Antibiotic Regimens Commonly Used for Empirical Therapy of Fever in Neutropenic Hospitalized Patients**

### *Monotherapy*

Ceftazidime

Cefepime

Imipenem-cilastatin

Meropenem

Piperacillin-tazobactam

### *Two-Drug Regimens*

Ceftazidime + amikacin

Single-daily ceftriaxone + single-daily amikacin

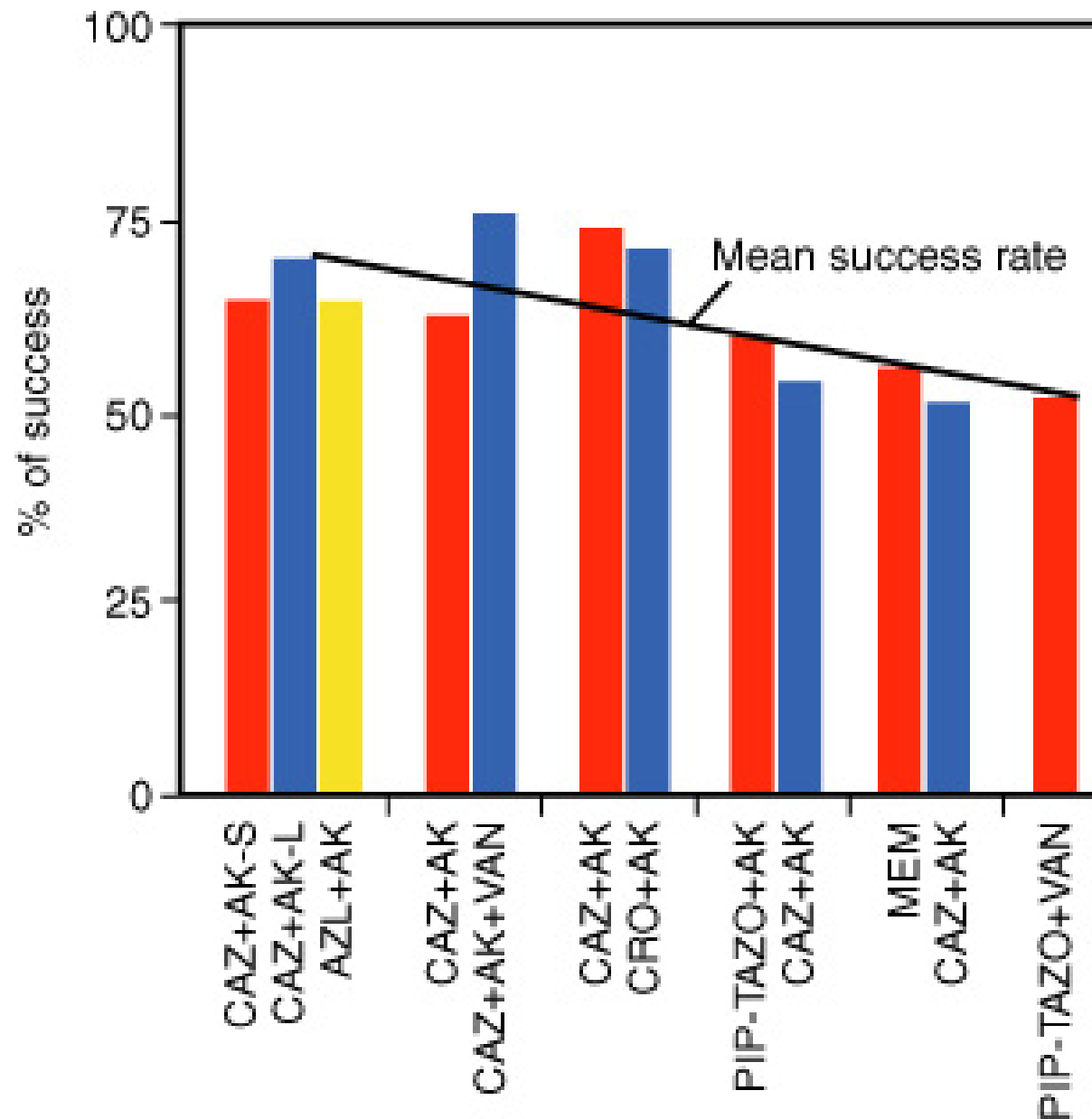
Imipenem-cilastatin *or* meropenem + amikacin

Ceftazidime + piperacillin

Ceftazidime + vancomycin

Piperacillin-tazobactam + amikacin

Piperacillin + ciprofloxacin



Taux de succès de différentes études de l'EORTC

**TABLE 308-8 Proposed Definition of Failure of Empirical Antibacterial Therapy Derived from the Experience of IATG-EORTC Studies**

- Persistence of fever ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) and chills after 24-48 hr of therapy
- Relapse of fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) after at least 24 hr of defervescence
- Progression of sepsis syndrome
- Development of disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure
- Persistence of positive cultures from site of infection or blood after 24 hr of therapy
- Relapse of the primary infection
- Appearance of a new infection

# **Antibiothérapie de première intention**

## **Sujets à haut risque (III)**

### **Réévaluation indispensable à 48-72 heures**

- **Prise en compte des résultats microbiologiques et paracliniques**
- **Appréciation de l'efficacité**
  - **Si efficace = poursuite du même traitement +/- adapté**
  - **Si inefficace**
    - **modification de la bétalactamine peu utile**
    - **instauration d'un TT par glycopeptide si pas déjà fait**
    - **instauration d'un TT antifongique**

# Antibiothérapie de première intention

## Sujets à haut risque (III)

- **Durée de traitement**
  - jusqu'à sortie d'aplasie (?)
  - si germe éradiqué et non *P.aeruginosa*: arrêt aminoside possible après 7 à 10 jours
  - jusqu'à guérison de l'épisode (10 jours ?)
- **Evaluation des monothérapies: difficile mais**
  - peu souhaitable initialement car pas de synergie
  - possible (?) secondairement

# Questions d'actualité

- Existe t'il une place pour les monothérapies en clair est il nécessaire de toujours associer un aminoside lors du traitement initial?
- Quelle position pour les glycopeptides



**1st  
European  
Conference on  
Infection in  
Leukemia**

# Aminoglycosides

*Lubos Drgona, F Menichetti, G Bucaneve,  
L Drgona, P Furno, C Viscoli*

**Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France**



# Background

Goals of initial empirical antibacterial combination therapy:

- Broad spectrum coverage
- Bactericidal concentrations
- Synergistic effect
- Prevention of bacterial resistance

**Where is the place of betalactam + aminoglycoside combination in the treatment of febrile neutropenic patients ?**

# Aminoglycosides in guidelines

## IDSA (Hughes et al., 2002)

1st line: Monotherapy = combination (A-I)

*AG may be concerned in case of progressive infection, documented resistant Gram-negative infection*

## AGIHO/DGHO (Link et al., 2003)

1st line: AG + beta-lactam may be used

*May add AG in case of persistent fever, if initial monotherapy failed, according to clinical conditions and sensitivity of pathogen*

# Questionnaire

## First line (n=37):

<b>Monotherapy</b>	<b>71.2 %</b>
<b>Beta-lactam + aminoglycoside</b>	<b>27.6 %</b>
<b>BL + AG + glycopeptide</b>	<b>1.3 %</b>

# Scope of the review

- 2 meta-analyses (*Furno et al., 2002; Paul et al., 2003*)
- 26 articles non inclus dans les méta-analyses
- 5 abstracts

# Conclusions of the two meta-analyses

Differences between monotherapy and AG combination?

Furno P et al 2002: 29 RCT, 4795 febrile episodes, 1029 bacteremia

- Same efficacy

Paul M, et al 2003: 46 RCT; 7642 patients; 583 bacteremic episodes; 58 with *P. aeruginosa*

- All cause mortality: No difference
- Treatment failure: No difference in 9 trials comparing the same betalactam
- Superinfections: no difference for bacteria
- Adverse events: more nephrotoxicity in combos

# Question 1

- Is betalactam monotherapy as efficacious as betalactam plus AG combination as initial empirical therapy in AL or HSCT febrile neutropenic patients ?

**YES (AI)**

Overall response (resolution of fever or infection without initial regimen modification)

Response in documented Gram-neg. infections

Overall survival

Infection-related mortality

## Question 2

Is betalactam plus aminoglycoside combination more toxic than betalactam monotherapy ?

**YES**

Nephrotoxicity (AI)

Ototoxicity (B1)

# Questions 3/4/5

- Are there data supporting the empirical addition of AG to the initial antibiotic regimen in patients with persistent fever?

NO (CII)

- Are there data supporting the addition of AG to the initial antibiotic regimen in case of gram-negative MDI ?

NO (CIII)

- Is once-daily dosing of AG as efficacious as and less toxic than multiple dosing regimen in febrile neutropenic patients ?

YES (C III)

*Supported by data in non neutropenic patients*

## Questions 6-9

**Is there any evidence supporting the use of beta-lactam + AG combination in neutropenic patients**

**With high suspicion (i.e.: local epidemiology) of *Ps. aeruginosa* or resistant gram-negative infections: YES (C III)**

**For severe sepsis and septic shock: YES (C III)**

**For pneumonia: NO (C III)**

**For preventing the emergence of resistance during empirical treatment: NO (B I)**

# Recommendations ECIL 2006

<b>Problem</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Grading</b>
<b>BL monotherapy is as efficacious as BL+AG as empirical therapy of febrile neutropenia</b>	<b>YES</b>	<b>A I</b>
<b>BL+ AG combination is more nephrotoxic and ototoxic than BL monotherapy</b>	<b>YES</b>	<b>A I</b>
<b>OD dosing of AG are as efficacious as and less nephrotoxic than MDD</b>	<b>YES</b>	<b>A I</b>
<b>Empirical addition of AG to the initial regimen in patients with persistent fever</b>	<b>NO</b>	<b>C III</b>
<b>Empirical use of BL+AG combination in patients in whom a resistant Gram-negative infection<sup>2</sup> is suspected</b>	<b>YES</b>	<b>C III</b>
<b>Addition of AG to the initial regimen in case of documented <i>P. aeruginosa</i> infection</b>	<b>NO</b>	<b>C III</b>
<b>Use of BL+AG combination in patients with severe sepsis or septic shock</b>	<b>YES</b>	<b>C III</b>
<b>Use of BL+AG in neutropenic patients with pneumonia</b>	<b>NO</b>	<b>C III</b>
<b>Use of BL+AG combination to prevent emergence of resistance during therapy</b>	<b>NO</b>	<b>B I</b>



**1st  
European  
Conference on  
Infection in  
Leukemia**

**GLYCOPEPTIDES AND OTHER GRAM+  
ANTIBACTERIALS**

A Cometta, O Marchetti, T Calandra

**Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France**

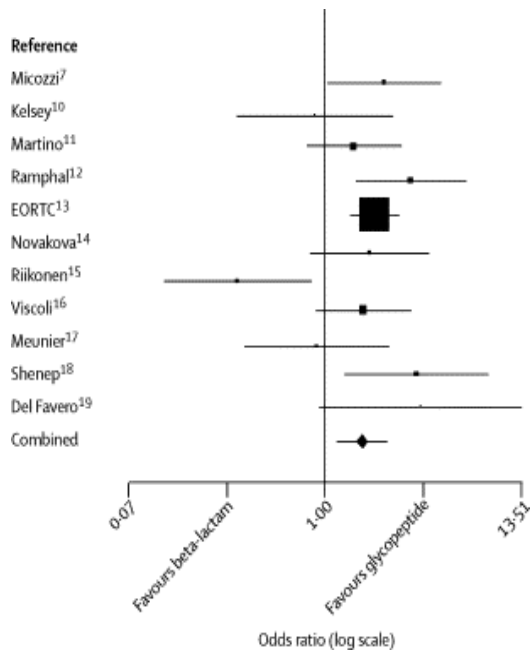


# **GLYCOPEPTIDES IN NEUTROPENIC PATIENTS: METHODS**

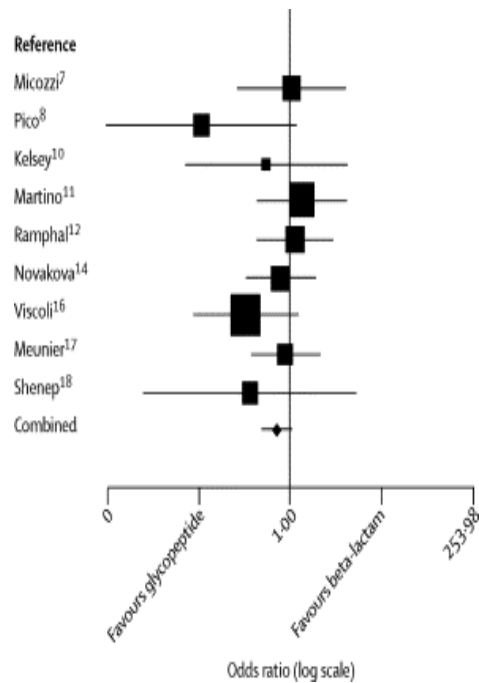
- 1. Randomized controlled trials**
- 2. Meta-analysis**
  - 1. Paul et al JAC 2005; 55: 436-444**
  - 2. Vardakas Lancet Infect Dis 2005; 5: 431-439**
- 3. Published guidelines**

# GLYCOPEPTIDES (GP) IN NEUTROPENIC PATIENTS: OBJECTIVES

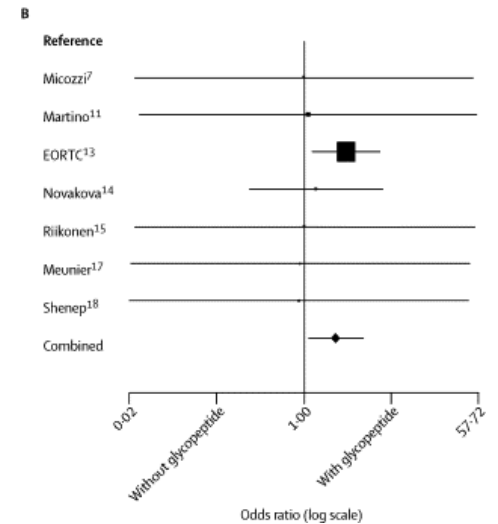
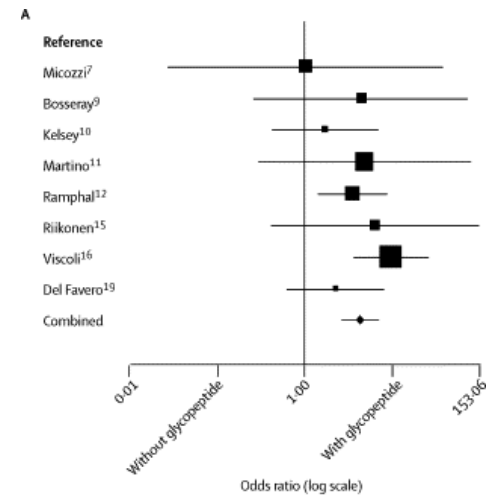
1. Should GP be given as upfront empirical therapy ?
2. Should GP be given in case of documented Gram positive MDI?
3. Should GP be given in case of persistent fever after initial broad spectrum empirical antibiotic therapy?



**Odds ratios of success without modification**



**Odds ratios of mortality**



**All AE  
Nephrotoxicity**

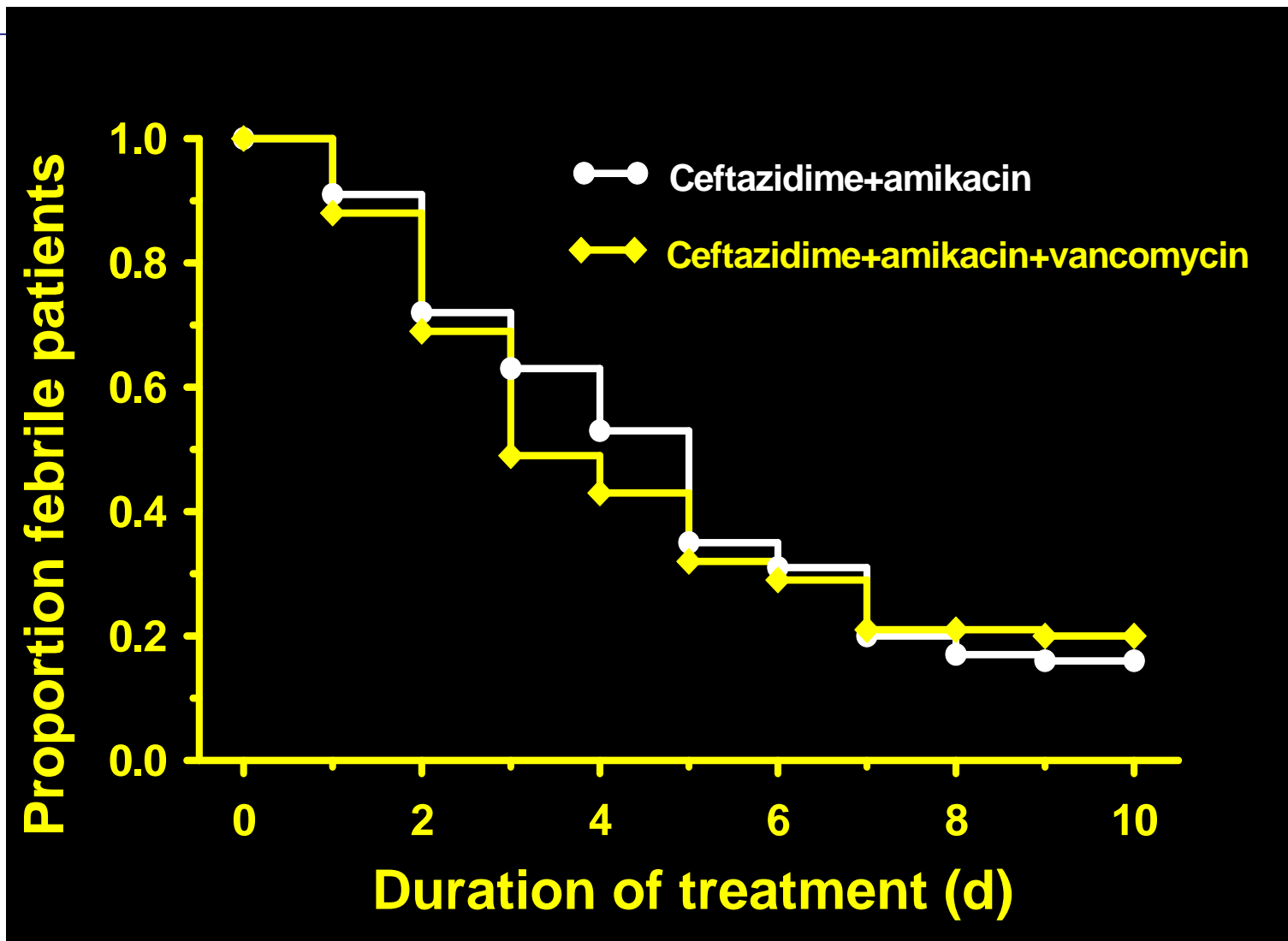
# GLYCOPEPTIDES IN NEUTROPENIC PATIENTS

- 1. Upfront empirical therapy**
- 2. In case of documented Gram positive MDI**
- 3. In case of persistent fever after initial broad spectrum empirical antibiotic therapy**

## **Bacteremia due to viridans streptococci in granulocytopenic cancer patients**

<b>Trial/year</b>	<b>Pts number</b>	<b>Bacteremia due to S.viridans</b>
<b>Feld 2000</b>	<b>409</b>	<b>19 (4.6%)</b>
<b>Del Favero 2001</b>	<b>733</b>	<b>31 (4.3%)</b>
<b>Fleishback 2001</b>	<b>342</b>	<b>10 (2.9%)</b>
<b>Cordonnier 2003</b>	<b>513</b>	<b>24 (4.6%)</b>
<b>IATG-EORTC 2003</b>	<b>763</b>	<b>36 (4.7%)</b>

# Initial addition of vancomycin for the empirical treatment of Gram-positive bacteremia in neutropenic patients



# GLYCOPEPTIDES IN NEUTROPENIC PATIENTS

1. **Upfront empirical therapy**
2. **In case of documented Gram positive MDI**
3. **In case of persistent fever after initial broad spectrum empirical antibiotic therapy:**

***Cometta et al CID 2003; 37: 382***

***Erjavec et al JAC 2000; 45: 843***

**Day 0**

**859 febrile neutropenic Pts**

**763 eligible pts:  
piperacillin/tazobactam**

**96 Pts not eligible**

**48-60 hours**

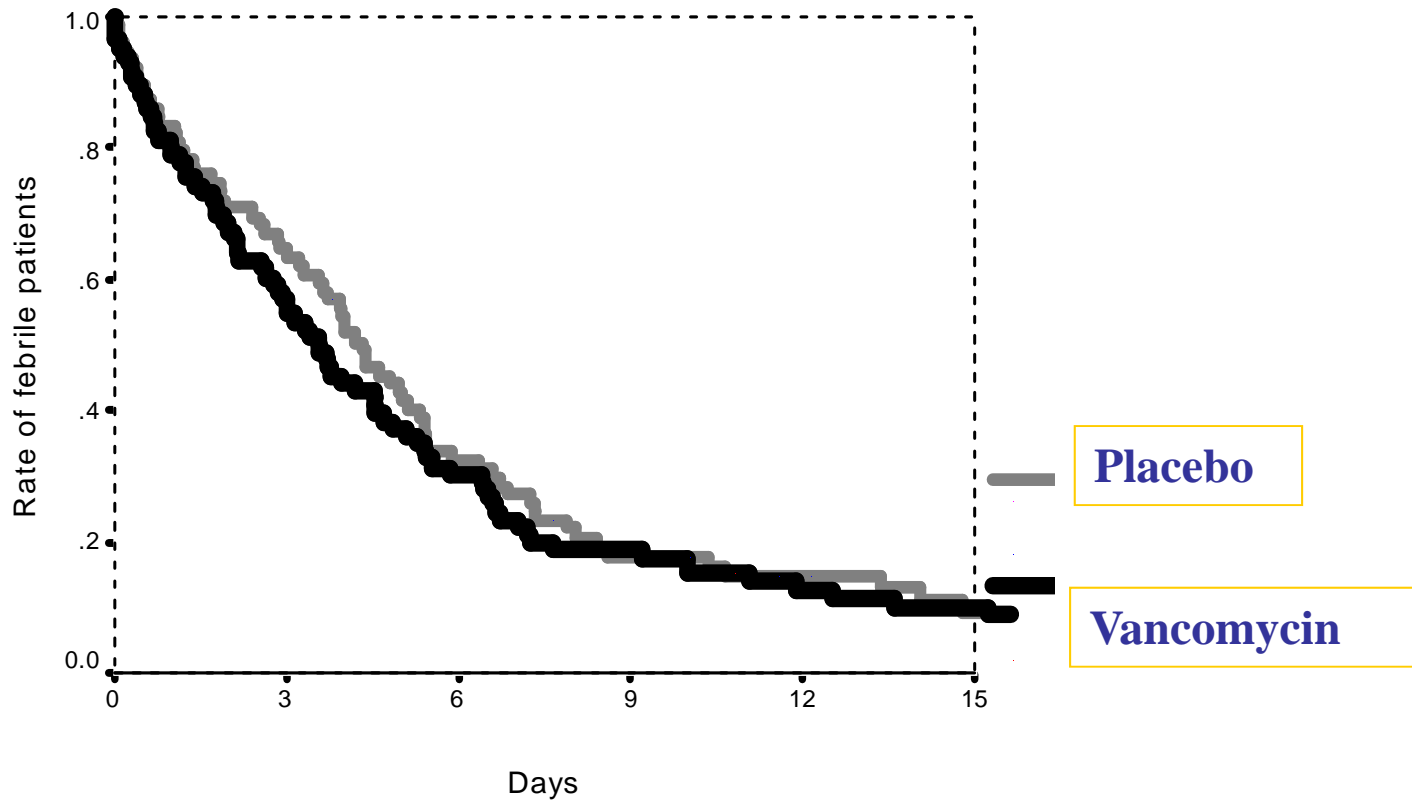
**165 Pts with persistent  
fever and FUO, CDI or  
Bacteremia due to G+  
susceptible to P/T**

**598 Pts afebrile, or with  
exclusion criteria for  
randomization**

**RANDOMIZATION**

**STUDY OF P/T EFFICACY**

### Overall time to defervescence



**Day 0**

**X febrile neutropenic Pts**

**72-96 hours**

**124 pts:  
imipenem/cilastatin**

**11 Pts  
not eligible**

**115 Pts with persistent  
fever and FUO, CDI or  
Bacteremia due to G+  
susceptible to I/C**

**RANDOMIZATION**

## Erjavec et al outcome of the patients

	<b>Placebo N = 58</b>	<b>Teicoplanin N = 56</b>
<b>Pts with defervescence</b>	<b>27 (46.6%)</b>	<b>25 (44.6%)</b>
<b>Death</b>	<b>4 (6.9%)</b>	<b>6 (10.7%)</b>

# CONCLUSIONS

	Glycopeptide	CDC grading
At onset of fever	Not recommended	I D
G+ MDI	According to susceptibility data	I C
Persistent fever	Not recommended	I E
Hypotension/shock	Recommended	III C
Known colonisation with MRSA	Recommended	III C
Clinically suspected serious cath-related infection (cellulitis)	Recommended	III C

# Vanco vs linezolid

Jaksic et al, CID 2006;42:597-607.

- 605 patients neutropéniques, randomisés en aveugle
  - LZD 600 /12h
  - Vanco 1g/12h

---

%	Vancomycine (n = 301)	Linezolid (n = 304)
Décès	7.6	5.6
Succès	85.2	87.3
Durée avant apyrexie	6.7	6.4
Effets secondaires	24	17.2

---

**Table 1. Multi-drug Resistant Bacteria and Mechanisms of Resistance**

MDR Bacteria	Resistance Mechanism	Inactive Antibiotics	Comments
HA-MRSA	Gene <i>mecA</i> , other resistance genes (macrolide, aminoglycoside, quinolone resistance, etc)	All $\beta$ -lactams, several non- $\beta$ -lactam antibiotics	
CA-MRSA	<i>mecA</i>	All $\beta$ -lactams (low oxacillin MICs), few or none of the non- $\beta$ -lactam antibiotics	Increasing prevalence in the community and in the hospitals (community-type), enhanced virulence traits (PVL toxin, etc)
VISA, VRSA	Thickened cell wall (VISA), gene <i>vanA</i> (VRSA), gene <i>mecA</i> (commonly coexisting)	Glycopeptides, all $\beta$ -lactams	Vancomycin heteroresistance (VISA), high vancomycin resistance (VRSA)
VRE	<i>van</i> Genes	Glycopeptides, ampicillin (only <i>E faecium</i> ), linezolid (prolonged linezolid use)	

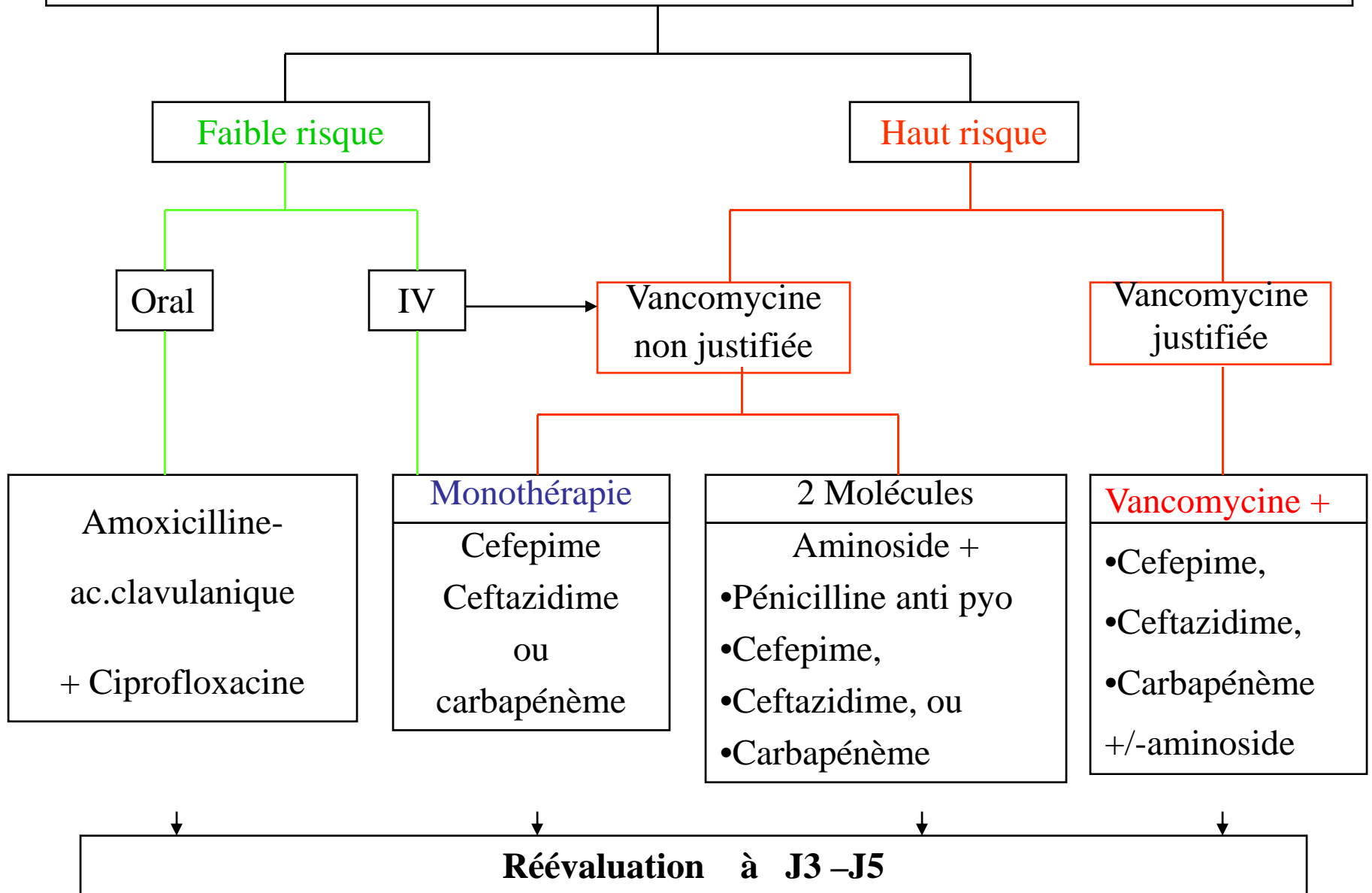
ESBL producers	TEM, SHV, CTX-M enzymes	All $\beta$ -lactams except carbapenems	Common in hospitals, increasing detection in the community (CTX-M)
MBL producers	Mostly VIM enzymes	All $\beta$ -lactams including carbapenems, most other antibiotics	Common in southern Europe
KPC producers	KPC enzymes	All $\beta$ -lactams including carbapenems, most other antibiotics	Rapid spread (already common in USA, Israel, Greece), mainly in <i>K pneumoniae</i> , rarely in other spp.
<i>P aeruginosa</i>	VIM or IMP carbapenemases, porin deficiency, efflux overexpression	Most or all antibiotics, except colistin	Common hospital pathogens worldwide
<i>A baumannii</i>	Combined mechanisms (carbapenemases of OXA, IMP, VIM types, cell wall permeability)	Most or all antibiotics, except colistin (reduced activity of tigecycline)	Common hospital pathogens worldwide

**Table 2. Novel Antibacterial Agents Against Resistant Bacteria**

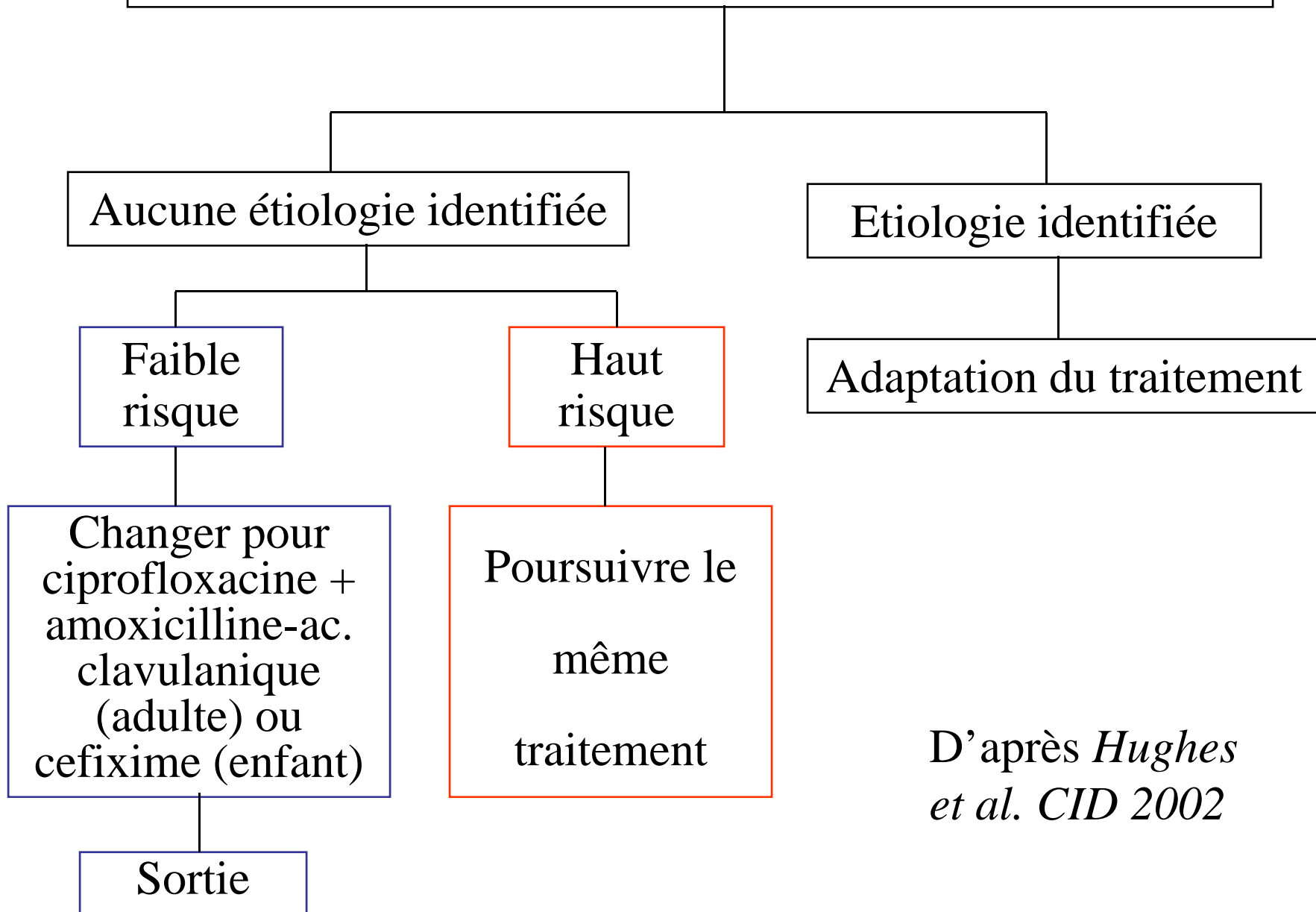
Antibacterial Agent	Mechanism of Action	Antibacterial Spectrum	Administration	Adverse Events
Linezolid <sup>43,44</sup>	Inhibition of bacterial protein synthesis (binds to the ribosomal 50S subunit)	Gram-positive bacteria, including <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, VISA), <i>enterococci</i> (VRE) and <i>streptococci</i> (PRSP)	IV or orally	Nausea, vomiting and diarrhea Reversible myelosuppression (more often with prolonged [ $>2$ weeks] therapy), serotonin syndrome, lactic acidosis, optic neuropathy
Daptomycin <sup>53,54</sup>	Disruption of bacterial cell membrane (through $\text{Ca}^{2+}$ -dependent membrane depolarization)	Gram-positive bacteria, including resistant staphylococci (MRSA, VISA) and enterococci (VRE)	IV	Potential muscle toxicity (elevation of creatine phosphokinase)
Newer glycopeptides (telavancin, oritavancin, dalbavancin) <sup>65,66,71,74</sup>	Inhibition of bacterial cell wall synthesis (bind to late-stage cell wall precursors) and depolarization of bacterial cell membrane (telavancin and oritavancin)	Gram-positive bacteria, including resistant staphylococci (MRSA, VISA) and enterococci (non-VanA VRE strains)	IV	Mostly gastrointestinal (more data from studies) Paresthesia and dyspnea (oritavancin)

Newer carbapenems (doripenem, faropenem, tomopenem) <sup>75-78</sup>	Inhibition of bacterial cell wall synthesis (synthesis of peptidoglycan)	Aerobic gram-negative and gram-positive as well as anaerobes Tomopenem is active against MRSA	IV, except faropenem (oral)	Mainly headache, nausea, hypersensitivity
Tigecycline <sup>79,80</sup>	Inhibition of protein synthesis (binds to the ribosomal 30S subunit)	Aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria including MDR Active against MRSA, VRE, most of the MDR <i>Enterobacteriaceae</i> (with exception of <i>Proteus</i> spp.) and <i>Acinetobacter</i> spp. No activity against <i>Pseudomonas</i> spp.	IV	Nausea, vomiting and diarrhea the most common
Colistin (colistimethate prodrug and colistin base) <sup>93,108</sup>	Disruption of outer cell membrane (binds to anionic compound)	Most of gram-negative bacteria, including MDR <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> . Other bacteria include <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., and <i>Haemophilus</i> spp. Inactive against <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., most of <i>Serratia</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Chromobacterium</i> spp., and <i>Burkholderia</i> spp.	IV (other modes of administration include: inhalation, intrathecal/intraventricular)	Nephrotoxicity and neurotoxicity are most common potential toxicities (exact frequency is re-evaluated) Other adverse events include allergic manifestations (2% in the past), bronchospasm following inhalational therapy and chemical meningitis after intrathecal or intraventricular administration

# Neutropénie Fébrile IDSA Hughes et al, CID 2002;34:730-751



# Patient apyrétique après 3-5 jours de traitement



D'après *Hughes et al. CID 2002*

# Fièvre sans documentation IDSA Hughes et al, CID 2002;34:730-751

## Réévaluation à J3-5

Poursuivre  
ATB initiale

Si pas de  
modification  
clinique (voir  
arrêt vanco)

Changer  
ATB

-si infection  
évolutive  
-si indication  
vanco

Antifongique  
+/- modif ATB

Si toujours fébrile  
à J5-7 et pas de  
signe de sortie  
d'aplasie

# Durée de l'antibiothérapie

Apyrexie à J3-5

Fièvre persistante

PNN  $\geq 500/\text{mm}^3$   
2 jours de suite

PNN  $< 500/\text{mm}^3$   
à J7

PNN  $\geq 500/\text{mm}^3$

PNN  $< 500/\text{mm}^3$

Stop  
antibiotiques  
après 48 h  
d'apyrexie et  
PNN  $\geq 500/\text{mm}^3$

Faible risque  
initial et  
clinique  
rassurante

Haut risque initial  
• PNN  $< 100/\text{mm}^3$   
• Mucite  
• signes d'instabilité

Stop 4-5j  
après PNN  
 $\geq$   
500/ $\text{mm}^3$

Poursuivre  
2 semaines

Stop si  
apyrexie  
depuis 5-7j

Continuer les  
antibiotiques

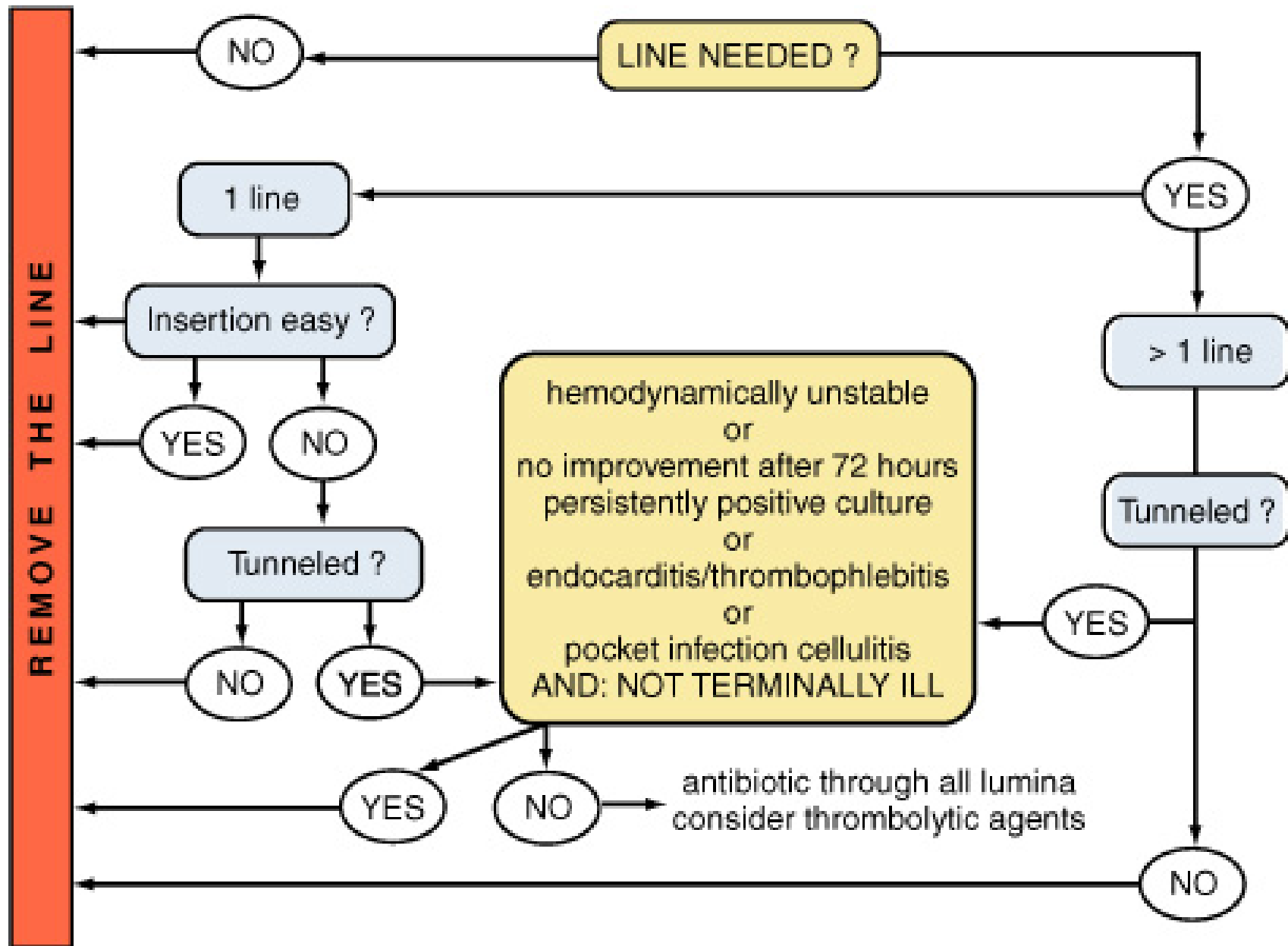
Réévaluation

Réévaluation

Stop si absence  
d'infection évolutive et  
stabilité clinique

# Infections liés aux abords veineux

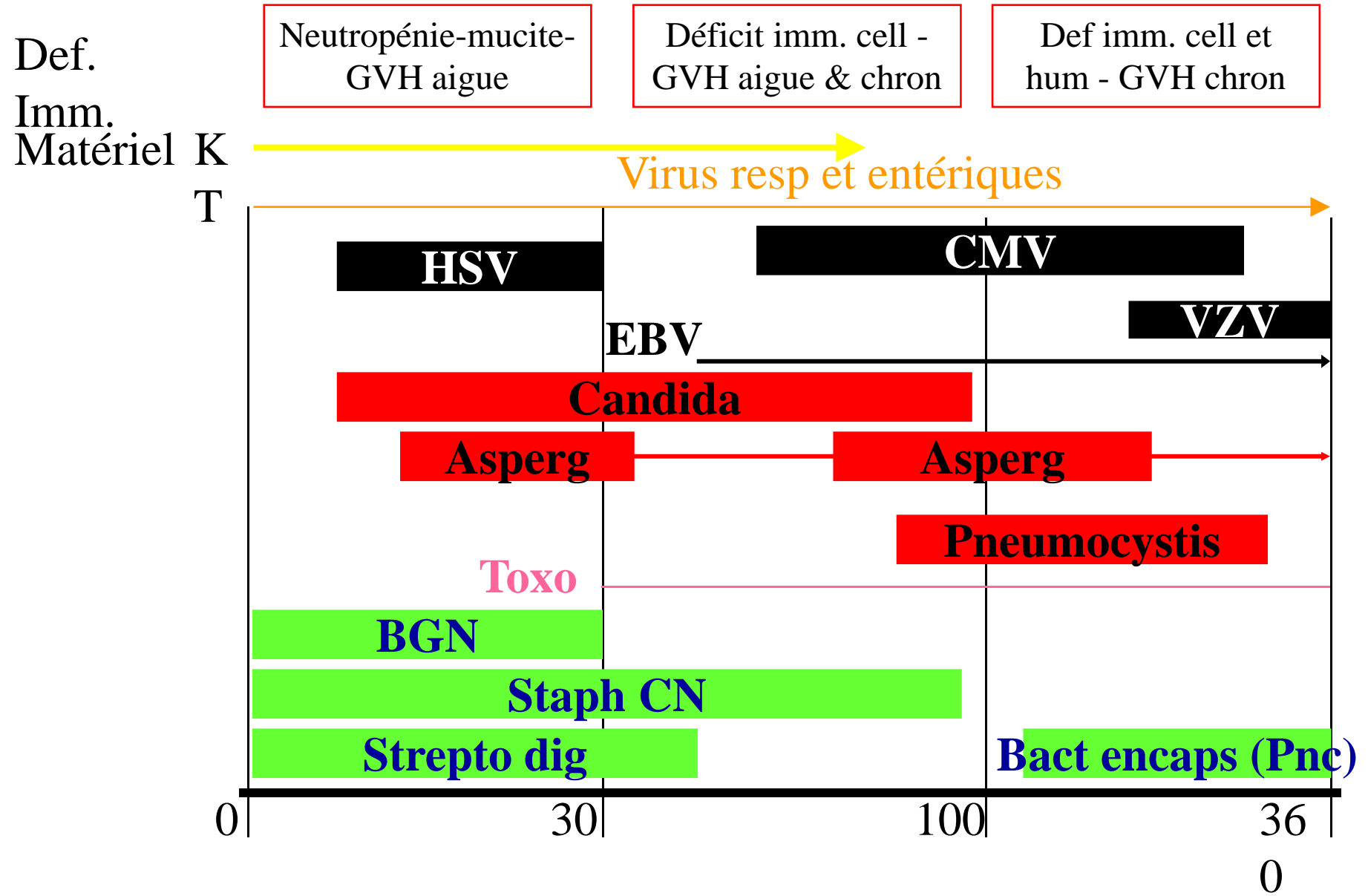
- Fréquence variable (0,5 – 8) /1000 journées cathéter
- Multiplicité des dispositifs
- Dispositifs précieux
- Bactériémies liées au cathéter ou autre origine
  - Intérêt des hémocultures simultanées (KT/VP) et du temps de croissance différentiel



« For documented CLABSI caused by coagulase-negative staphylococci, the catheter may be retained using systemic therapy with or without antibiotic lock therapy (B-III). »

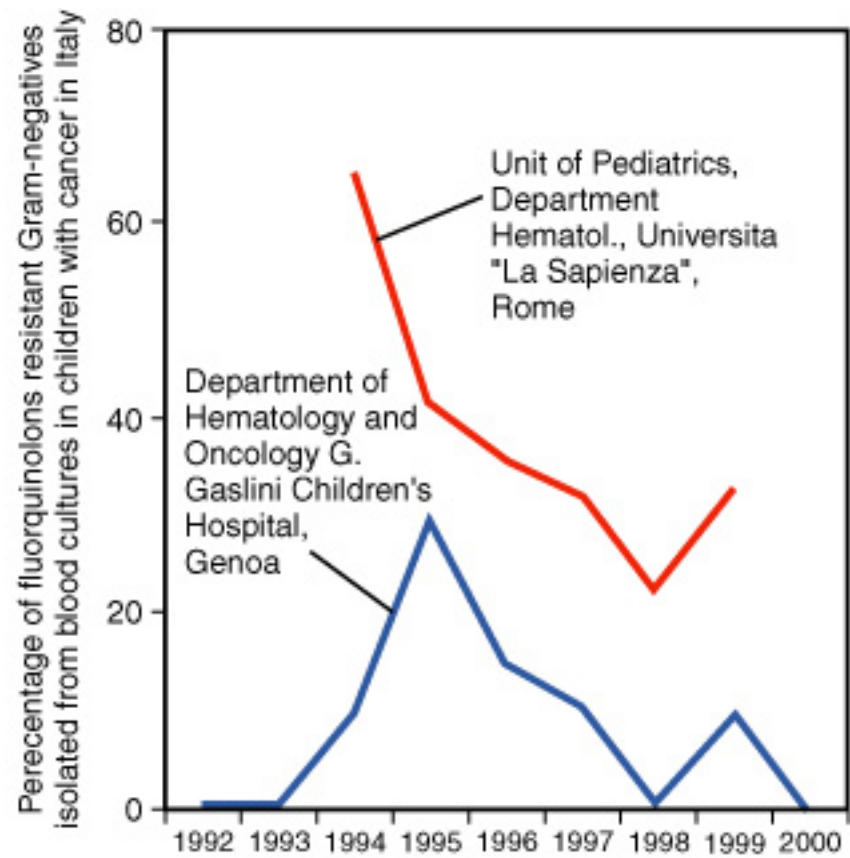
# Infection et greffe de moelle

CDC/IDSA/ASBMT 2000



# Place respective des différentes mesures anti infectieuses

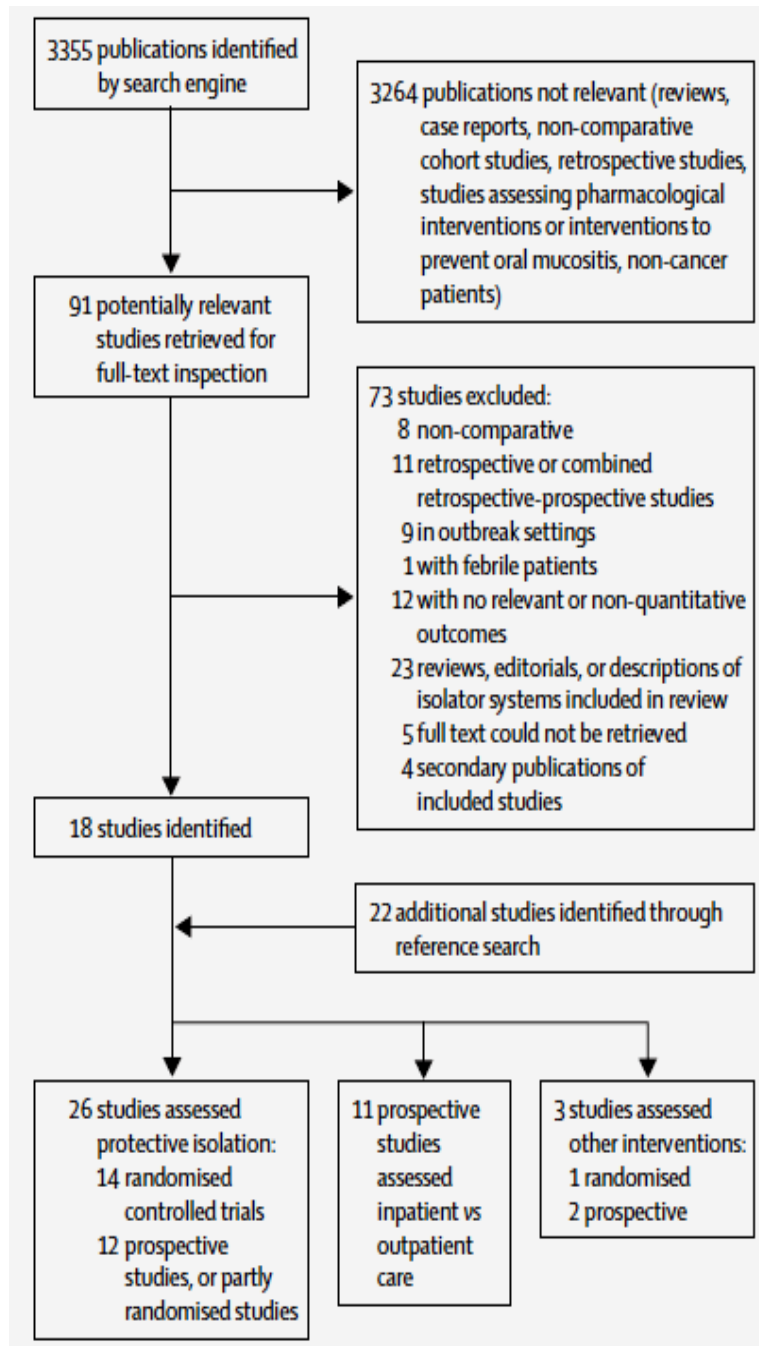
- Spécifiques
  - Antibiothérapie empirique
  - Antiviraux, antifongiques
- Non spécifiques
  - Isolement protecteur, traitement de l'air
  - Nourriture décontaminée
  - Antibioprophylaxie
  - Facteurs de croissance
  - Gamma globulines

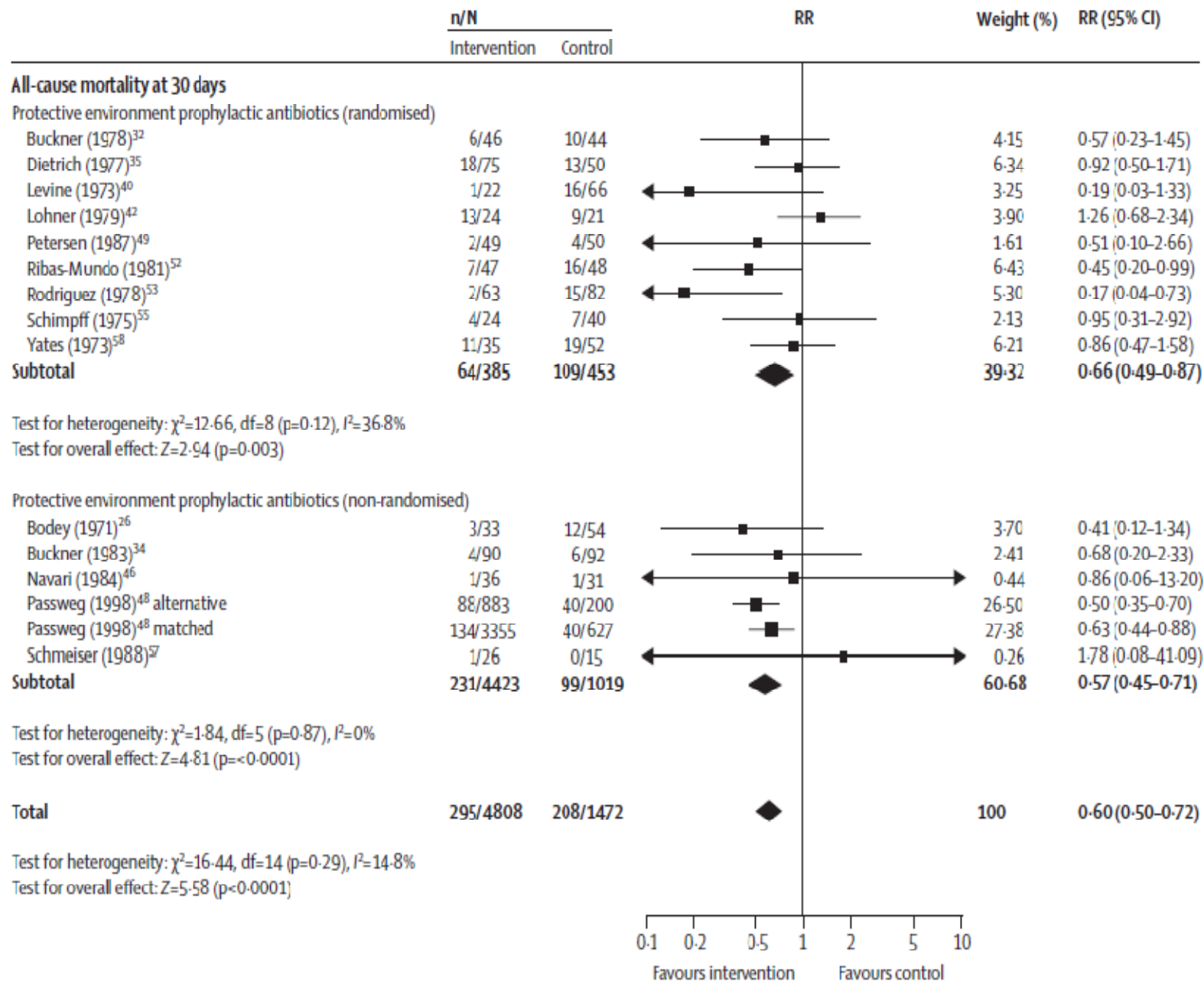


# Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis

*Agata Schlesinger, Mical Paul, Anat Gafer-Gvili, Bina Rubinovitch, Leonard Leibovici*

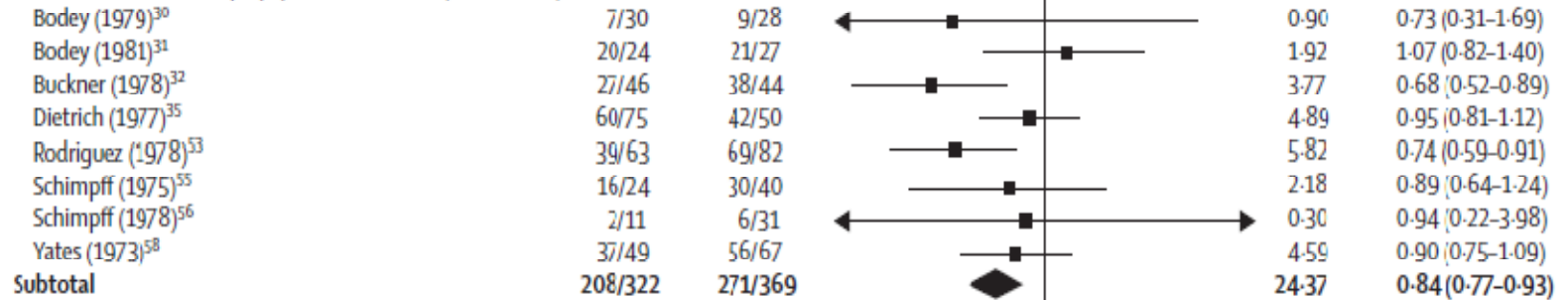
[www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) **Published online December 17, 2008**





### All-cause mortality at longest follow-up

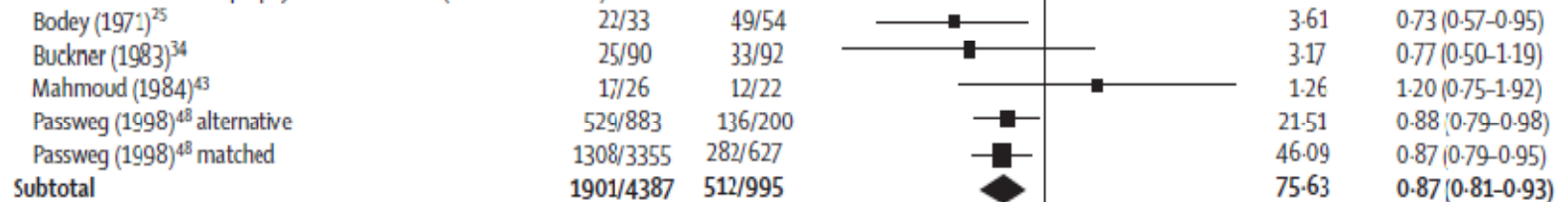
#### Protective environment prophylactic antibiotics (randomised)



Test for heterogeneity:  $\chi^2=9.81$ ,  $df=7$  ( $p=0.20$ ),  $I^2=28.6\%$

Test for overall effect:  $Z=3.48$  ( $p=0.0005$ )

#### Protective environment prophylactic antibiotics (non-randomised)



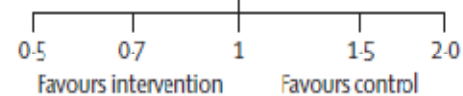
Test for heterogeneity:  $\chi^2=3.76$ ,  $df=4$  ( $p=0.44$ ),  $I^2=0\%$

Test for overall effect:  $Z=4.01$  ( $p<0.0001$ )

<b>Total</b>	<b>2109/4709</b>	<b>783/1364</b>	<b>100</b>	<b>0.86 (0.81-0.91)</b>
--------------	------------------	-----------------	------------	-------------------------

Test for heterogeneity:  $\chi^2=13.19$ ,  $df=12$  ( $p=0.36$ ),  $I^2=9.0\%$

Test for overall effect:  $Z=5.06$  ( $p<0.0001$ )

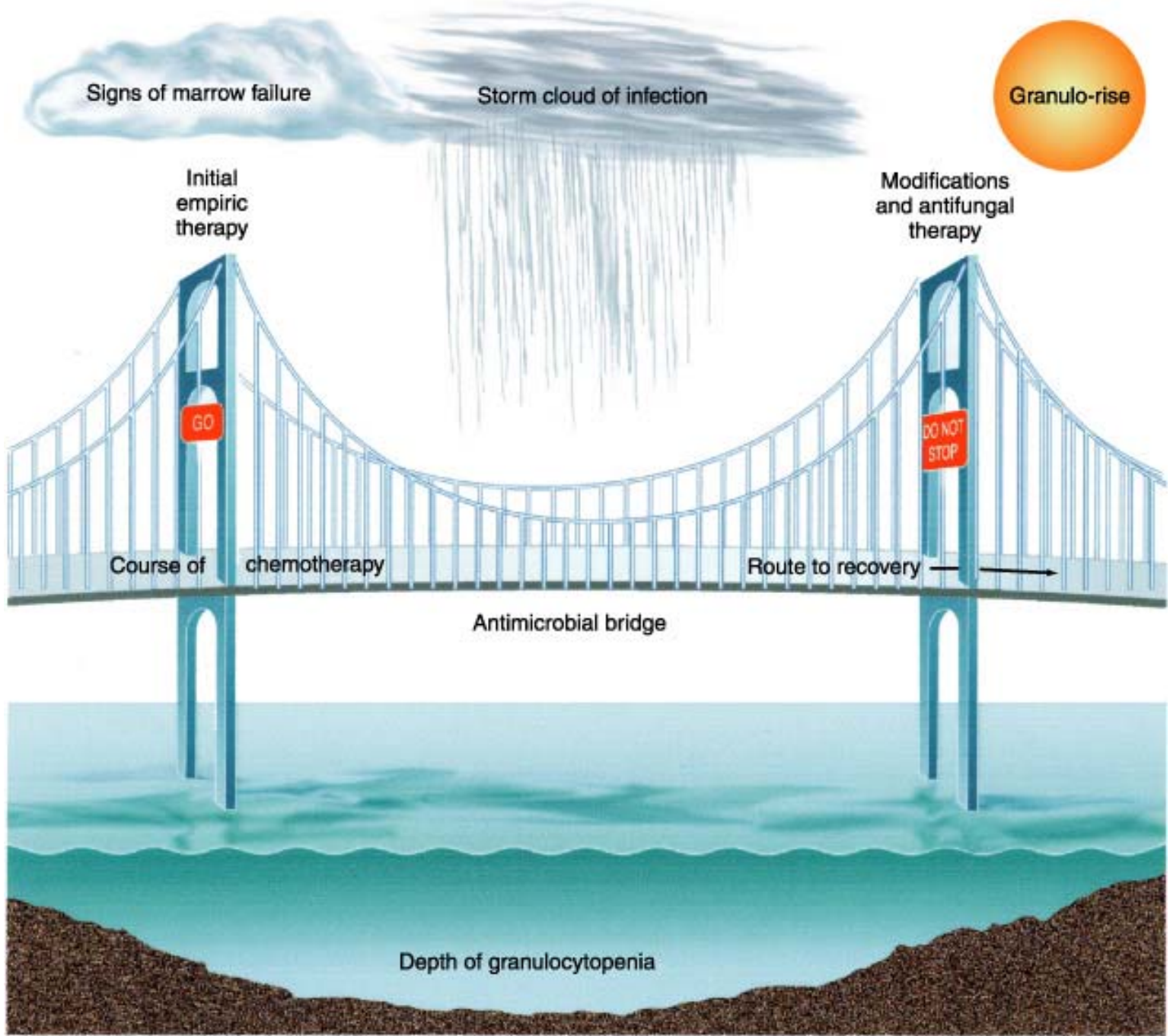


**Protective isolation, including control of air quality, barrier isolation, and endogenous suppression by non-absorbable and/or systemic antibiotics, significantly reduced all-cause mortality (RR 0·79 [95% CI 0·72–0·87]), with similar results in randomised and non-randomised studies**

**An important finding of our analysis is that antibiotic prophylaxis was the main component mediating the beneficial effect of complex protective isolation interventions. Prophylactic antibiotics alone have been previously shown to significantly decrease all-cause mortality, with the effect seen also among studies that used only non-absorbable antibiotics**

**Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis**

*Agata Schlesinger et Al*, [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) **December 17, 2008**



# Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America<sup>a</sup>

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>6</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>8</sup>