

## Efficacité d'une intervention d'**antibiostewardship** pour la **désescalade** et l'**arrêt** des antibiothérapies dans la **neutropénie fébrile à haut risque en hématologie**

**Claire Durand et Karine Risso**

Pneumo-Infectiologue  
RUF du CLAT  
Service infectiologie  
Hôpital Archet  
CHU de Nice



Journées migrants et immunodéprimés  
1er octobre 2022



### Durée antibiothérapie: que disent les recommandations?

Niveau de preuve

Guidelines	Infection documentée	FUO
B-II IDSA 2011	ATB au moins jusqu'à PNN >500/mm <sup>3</sup> ou plus si nécessaire	ATB jusqu'à signes de récupération hématologique. [Si traitement approprié + résolution signes infectieux; envisager reprise prophylaxie FQ jusqu'à récupération hématologique]
B-II ECIL-4 2013	ATB jusqu'à guérison clinico-bio, minimum 7 jours dont 4 jours d'apyrexie	Arrêt ATB après ≥72h si apyrexie ≥48h, qq soit le taux de PNN
NICE 2012	Arrêt des ATB après résolution du sepsis quelque soit le taux de PNN	
ESMO 2010	Arrêt ATB si absence de complication et apyrexie ≥ 5-7 jours, sauf si patients à haut risque (LA, chimiothérapie intensive)	
SPILF 2017	ATB 7 jours si apyrexie > 4 jours, éradication microbio, et disparition des signes cliniques	ATB 3 jours si pas de gravité, patient stable, apyrexie ≥ 48h (Reco plutôt patient bas risque)

## Durée ATB patient hémodynamiquement stable

Absence foyer/documentation  
= **FUO** (fever unknown origin)

A partir de **48 heures d'apyrexie** :  
- foyer infectieux clinique  
- documentation microbiologique

**Stop ATB dès J3**

Foyer infectieux clinique  
= **CDI** (clinical documented infection)

A partir de **4 jours d'apyrexie**  
Et résolution du foyer infectieux

**Stop ATB dès J7**  
excepté si infection urinaire:  
10 jours chez Femme  
14 jours chez Homme (4 sem si récurrence)

Fièvre documentée  
= **MDI** (microbiologically documented infection)

A partir de **4 jours d'apyrexie**  
Et hémocultures stériles  
ETT négative si CGP

**Stop J14** \* : *S. aureus*\*  
J7 \* : autres germes  
+ DISCUTER ABLATION KT  
\* J de la 1<sup>ère</sup> hémoculture négative

Averbuch et al. *Haematologica*, 2013

## Recommandations ECIL-4 : escalade /désescalade

### S'appuient :

- Non sur une persistance de la fièvre mais une « **détérioration clinique** »
- Présence de signes de gravité
- Foyers cliniques
- Portage BMR

Averbuch et al. *Haematologica*, 2013

## Et dans la pratique ?

### Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey

Anke Verlinden<sup>1</sup> · Malgorzata Mikulska<sup>2</sup> · Nina Simone Knelange<sup>3</sup> · Dina Averbuch<sup>4</sup> · Jan Styczynski<sup>5</sup> · on behalf of the Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)

- **Sondage** EBMT sur pratiques actuelles de prescription ATB dans neutropénie fébrile et application stratégies arrêt/désescalade ECIL-4
- Réponse de **194 centres (34%) (Europe + Asie)**

Verlinden *et al.* Bone Marrow Transplantation, 2020

## Implémentation des stratégies de désescalade et arrêt

### Adaptation ?

Positive blood culture with susceptible pathogen with uncomplicated presentation	143/186 (76.8%)
Positive blood culture with susceptible pathogen with severe presentation, improved on empirical therapy	82/183 (44.8%)
Clinically documented infection with uncomplicated presentation, afebrile on empirical therapy	113/183 (61.7%)
Clinically documented infection with severe presentation, improved and afebrile on empirical therapy	71/184 (38.6%)
Fever of unknown origin with uncomplicated presentation, afebrile on empirical therapy	100/185 (54.1%)
Fever of unknown origin with severe presentation, improved and afebrile on empirical therapy	56/185 (30.3%)

### Arrêt ?

Positive blood culture with susceptible pathogen with uncomplicated presentation	68/186 (36.6%)
Positive blood culture with susceptible pathogen with severe presentation, improved on empirical therapy	37/186 (19.9%)
Clinically documented infection with uncomplicated presentation, afebrile on empirical therapy	76/186 (40.9%)
Clinically documented infection with severe presentation, improved and afebrile on empirical therapy	39/185 (21.1%)
Fever of unknown origin with uncomplicated presentation, afebrile on empirical therapy	91/184 (49.5%)
Fever of unknown origin with severe presentation, improved and afebrile on empirical therapy	40/184 (21.7%)

Verlinden *et al.* Bone Marrow Transplantation, 2020

## 1 étude qui a semé le trouble en 2013

Cohorte prospective de 7 patients à l'Institut Gustave Roussy sur 8 mois

Critères d'inclusion : ATBthérapie large spectre > 7 jours, apyrexie > 5 jours, stabilité clinique, marqueurs inflammatoire peu élevés (CRP <50 mg/L, fibrinogène <6 g/L)

Inclusion du 10 mai au 21 déc

Résultats : **7 patients inclus parmi 59 éligibles** (5 induction, 1 consolidation, 1 sauvetage), âge médian = 60 ans, durée médiane neutropénie 30 jours

**Traitement ATB préalable pendant 15 jours (médiane)**

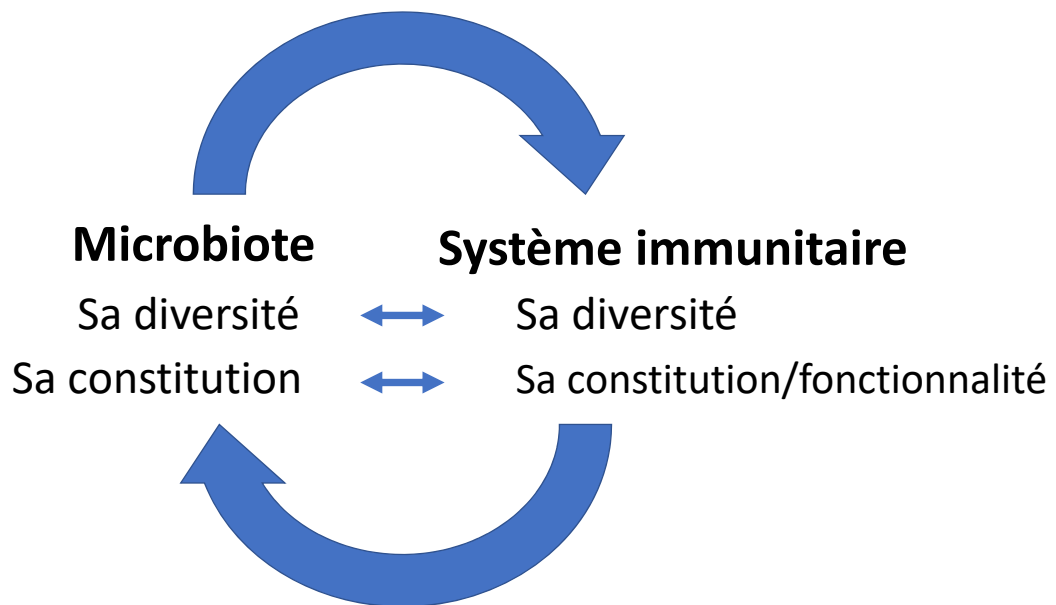
3 récives fébriles dont 2 bactériémies et 1 transfert en SI

**Arrêt précoce de l'étude**

MAIS

**Effectif très faible/traitement ATB préalable long/Pas d'infos sur les récurrences fébriles des 52 autres patients**

Micol et al. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014



<p>701.EXPERIMENTAL TRANSPLANTATION: BASIC BIOLOGY, PRE-CLINICAL MODELS   NOVEMBER 13, 2019</p> <p><b>Impact of Gut Mycobiota Composition on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</b></p> <p>Florent Malard, MD PhD, Giorgia Battipaglia, MD, Béatrice Gaugler, PhD, Rémy Duléry, MD, Eolia Brissot, MD PhD, Tounes Ledraa, MD, Razan Mohty, MD, Harry Sokol, MD PhD, Mohamad Mohty, MD PhD</p> <p><a href="#">Check for updates</a></p> <p>Blood (2019) 134 (Supplement 1): 194  <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2019-122256">https://doi.org/10.1182/blood-2019-122256</a></p>	 <p><b>Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota</b></p> <p>Antibodies targeting CTLA-4 have been successfully used as cancer immunotherapy. We find that the antitumor effects of CTLA-4 blockade depend on distinct <i>Bacteroides</i> species. In mice and patients, T cell responses specific for <i>B. theta</i> or <i>B. fragilis</i> were associated with the efficacy of CTLA-4 blockade. Tumors in antibiotic-treated or germ-free mice did not respond to CTLA-4 blockade. This defect was overcome by gavage with <i>B. fragilis</i>, by immunization with <i>B. fragilis</i> polysaccharides, or by adoptive transfer of <i>B. fragilis</i>-specific T cells. Fecal microbial transplantation from humans to mice confirmed that treatment of melanoma patients with antibodies against CTLA-4 favored the outgrowth of <i>B. fragilis</i> with anticancer properties. This study reveals a key role for <i>Bacteroides</i> in the immunostimulatory effects of CTLA-4 blockade.</p>
<p><b>Journal of Innate Immunity</b></p> <p><b>Review Article</b></p> <p>J Innate Immun 2019;11:405-415    DOI: 10.1159/000492943</p> <p>Received: March 16, 2018    Accepted after revision: August 8, 2018    Published online: October 4, 2018</p> <p><b>The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials</b></p> <p>Fozia Noor<sup>a</sup>, Anne Kaysen<sup>a</sup>, Paul Wilmes<sup>a</sup>, Jochen G. Schneider<sup>a-c</sup></p> <p><sup>a</sup>Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Belvaux, Luxembourg; <sup>b</sup>Saarland University Medical Center, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Germany; <sup>c</sup>Centre Hospitalier Emile Mayrisch, Esch/Alzette, Luxembourg</p>	<p><b>REVIEW ARTICLE</b></p> <p>Microbiota-based approaches to mitigate infectious complications of intensive chemotherapy in patients with acute leukemia</p> <p><b>ARMIN RASHDI, MD, PHD, and DANIEL J. WEISDORF, MD</b>    MINNEAPOLIS, MINNESOTA</p>

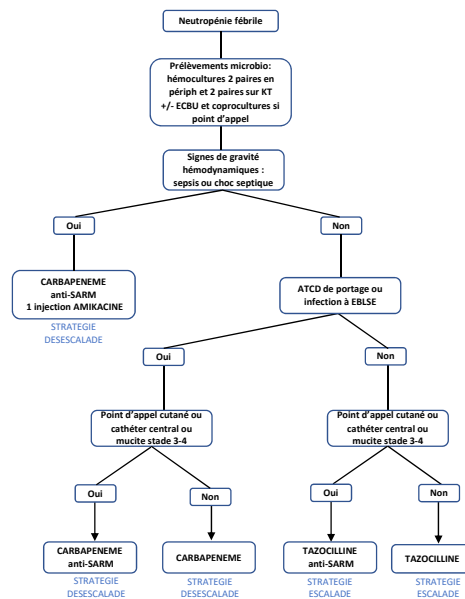
## Critères d'inclusion

- Âge  $\geq$  18 ans
- Services d'Onco-Hématologie ou Unité Protégée pour chimiothérapie
- Neutropénie profonde et prolongée (> 7 jours) post-chimiothérapie
- Hémopathies malignes suivantes : LAM, LAL, acutisation de SMD, myélome, lymphome, SMP
- Types de chimiothérapie : induction (LAM seulement), consolidation (LAM seulement), conditionnement autogreffe ou allogreffe

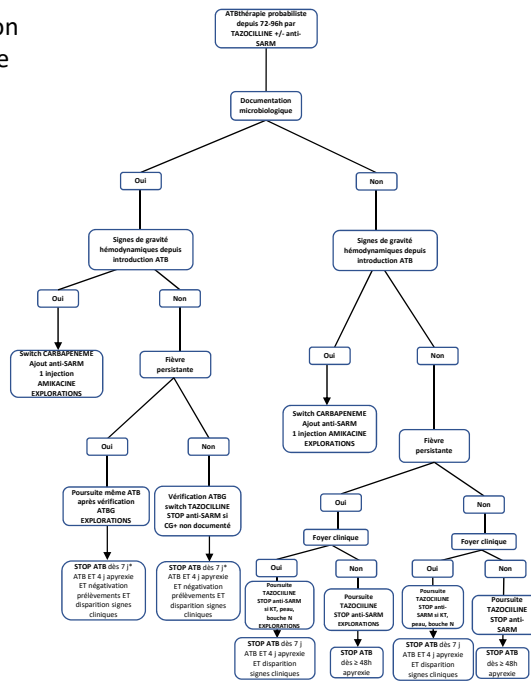
## Critères d'exclusion

- Patient sous corticothérapie
- Patient en cours de chimiothérapie pour myélome ou lymphome autre qu'une chimiothérapie de conditionnement en vue d'une autogreffe ou allogreffe
- Patient en cours de chimiothérapie pour LAL, SMD, SMP autre qu'un conditionnement en vue d'une allogreffe

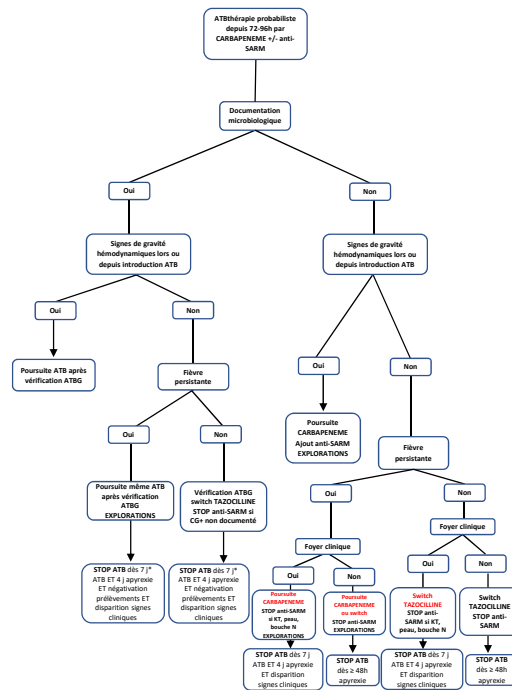
Arbre décisionnel 1 : Initiation d'une antibiothérapie probabiliste en cas d'aplasie fébrile



**Arbre décisionnel 2 : Réévaluation de l'antibiothérapie à 72h dans le cadre de la stratégie escalade**



**Arbre décisionnel 3 : Réévaluation de l'antibiothérapie à 72h dans le cadre de la stratégie désescalade**

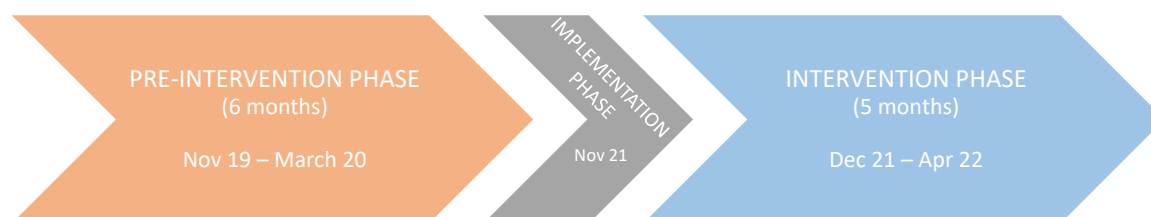


## Description de l'intervention

### Intervention composée:

- Supports visuels d'aide à la décision (algorithmes)
- Enseignement auprès des internes, séniors et de l'équipe paramédicale pendant la période d'implémentation
- Audit de toutes les antibiothérapies avec l'équipe médicale 2 fois par semaine (**40 réunions**)
- Accessibilité quotidienne d'un avis infectiologue référent (Claire Durand et Karine Risso)
- Réunions régulières de débriefing des inclusions, des résultats et adhésion au protocole, avec l'équipe médicale (**4 réunions**)

## Déroulement de l'étude



56 hospital stays  
47 patients

57 hospital stays  
48 patients

Tous les patients avec critères d'inclusion étaient inclus



## Caractéristiques des patients

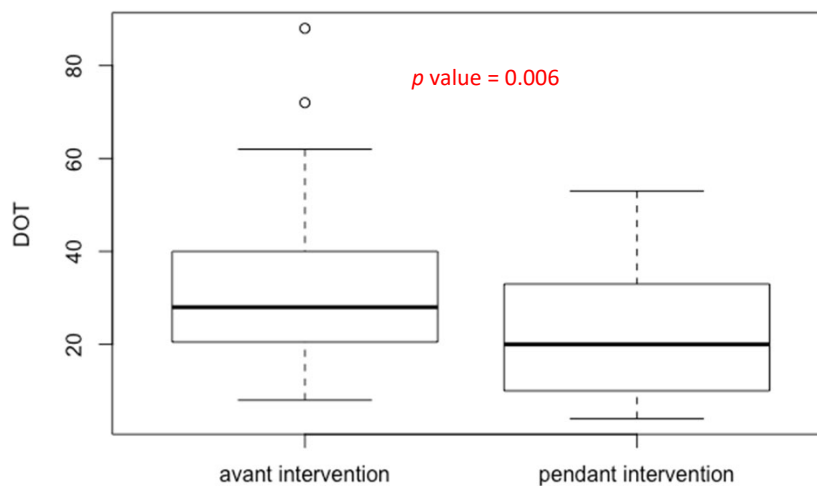
Characteristics of patients	Control group (n = 47)	Intervention group (n = 48)	p value
Age, median (range)	61 (44.5-66)	60.5 (54-67.25)	0.099
Gender, n (%)			0.082
Male	21 (45)	30 (62)	
Female	26 (55)	18 (38)	
Underlying hematologic disease, n (%)			0.035
Acute myeloid leukemia	22 (47)	29 (60)	
Acute lymphoblastic leukemia	3 (6)	0 (0)	
Multiple myeloma	7 (15)	5 (10)	
Lymphoma	9 (19)	2 (4)	
Myelodysplastic syndrome	3 (6)	3 (6)	
Other	3 (6)	9 (19)	
Charlson Comorbidity Index, median (range)	4 (3-4)	4 (3-5)	0.126
Colonization with MDR bacteria, n (%)	4 (9)	3 (6)	0.715

*MDR: Multidrug-resistant*

## Impact sur la consommation ATB

	Control group (n = 56)	Intervention group (n = 57)	p value
Days of antibiotic therapy, median (range)	28 (20.75-40)	20 (10-33)	<b>0.006</b>
Length of antibiotic therapy, median (range)	21 (14-24.25)	15 (8-23)	<b>0.007</b>
Antibiotic-free days, median (range)	0 (0-1)	4 (2-9)	<b>&lt;0.001</b>

### Consommation ATB en DOT en fonction du groupe



## Impact sur la consommation ATB

	Control group (n = 56)	Intervention group (n = 57)	p value
Amikacin, n (%)	20 (36)	13 (23)	0.131
Duration of treatment, median (range)	1 (1-1.25)	1 (1-1)	0.2
Carbapenems, n (%)	26 (46)	20 (35)	0.22
Duration of treatment, median (range)	9 (6.25-15.25)	5.5 (4-8)	<b>0.023</b>
Piperacillin-tazobactam, n (%)	55 (98)	49 (86)	<b>0.032</b>
Duration of treatment, median (range)	14 (8-21.5)	10 (6-17)	0.083
Cefepim, n (%)	4 (7)	19 (33)	<b>&lt;0.001</b>
Duration of treatment, median (range)	6.5 (5-10.5)	8 (5-10.5)	0.62
Cefepim/Aztreonam, n (%)	4 (7)	23 (40)	<b>&lt;0.001</b>
Duration of treatment, median (range)	6.5 (5-10.5)	8 (6.5-10)	0.51
Piperacillin-tazobactam/Cefepim/Aztreonam, n (%)	56 (100)	56 (98)	1
Duration of treatment, median (range)	14.5 (8-22)	13 (8-19.2)	0.514
Quinolones, n (%)	5 (9)	5 (9)	0.977
Duration of treatment, median (range)	3 (2-8)	4 (2-8)	0.733
Anti-Gram-positive agent, n (%)	36 (64)	34 (60)	0.612
Duration of treatment, median (range)	11.5 (7-18)	8 (4-12)	<b>0.035</b>

## Impact clinique

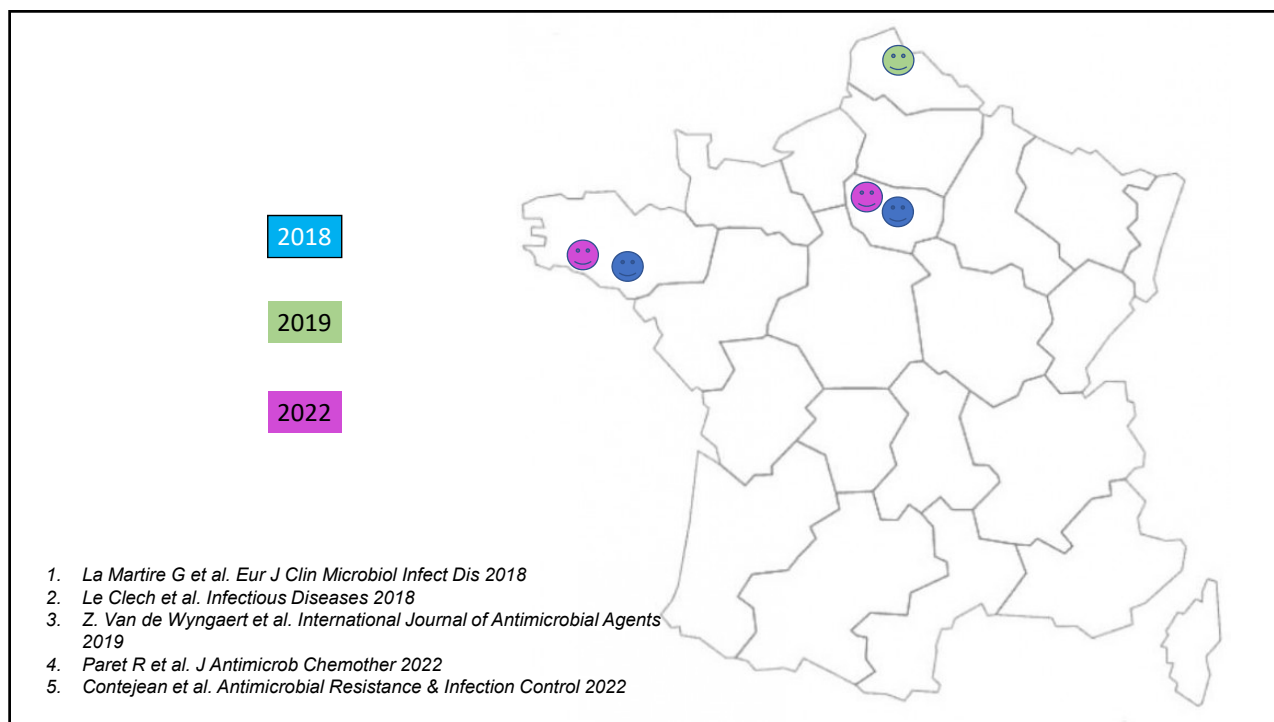
Outcomes	Control group (n = 56)	Intervention group (n = 57)	p value
<i>Clostridium difficile</i> infection, n (%)	2 (3.6)	0 (0)	0.243
In-hospital mortality, n (%)	2 (3.6)	1 (1.8)	0.618
ICU admission, n (%)	5 (8.9)	5 (8.8)	0.977
Infection-related ICU admission, n (%)	2 (3.6)	4 (7)	0.679
Duration of hospitalization, median (range)	31 (27-41)	34 (29-39)	0.42

## Caractéristiques des épisodes fébriles

Characteristics of febrile episodes	Control group 47 et non 56	Intervention group (Dec-Jan)	Intervention group (Feb-March)
Type of chemotherapy, %			
Induction	25	35	50
Consolidation	14	5	9
Conditioning for autologous HSCT	20	10	9
Conditioning for allogeneic HSCT	39	50	32
Microtransplantation	2	0	0
Duration of neutropenia, median (range)	14 (10.25-20.25)	23 (13.75-25.75)	18 (13-25)
Number of fever episodes, n	72	30	46
Type of fever episodes, %			
MDI	22	27	33
CDI	40	46	30
FUO	38	27	37

## Adhésion à l'intervention

Compliance with de-escalation and discontinuation strategies	Control group	Intervention group (Dec-Jan)	Intervention group (Feb-March)
Not applicable, %	55	31	26
Non-compliance, %	42	8	9
Compliance, %	3	61	65
De-escalation, %	100	25	11
Discontinuation, %	0	75	89



## Discussion : Impact clinique

### ➡ Mortalité - Passage en réanimation

**Pas de sur-risque ➔ Stratégie sûre**

*Aguilar-Guisado et al. Lancet Haematol 2017*  
*La Martire G et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018*  
*Le Clech et al. Infectious Diseases 2018*  
*Van de Wyngaert z et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2019*  
*Niessen et al. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2020*  
*Rearigh L et al. Annals of Hematology 2020*  
*Paret R et al. J Antimicrob Chemother 2022*

### Voire diminution

OR 0.29, 95% IC [0.15–0.53],  $p < 0.001$

*Contejean et al. Antimicrobial Resistance & Infection Control 2022*

0.7% [3/446] vs 2.7% [14/512],  $p = 0.016$

*Verlinden R. et al. Open Forum Infectious Diseases 2022*

Auteurs	Schéma de l'étude	Patients (n)	Durée de la neutropénie (médiane)	Récidive fébrile (%)	Complications au cours du suivi (n)
Aguilar-Guisado et al. 2017	Essai contrôlé randomisé	Gp expérimental : 78 Gp contrôle : 79	Gp expérimental : 14 Gp contrôle : 11	Gp expérimental : 14% Gp contrôle : 18%	Gp expérimental : 1 décès 1 transfert en SI Gp contrôle : 2 décès 5 transfert en SI
Le Clech et al. 2018	Cohorte prospective	Gp expérimental 1 : 32 Gp expérimental 2 : 30	Gp expérimental 1 : 20 Gp expérimental 2 : 12	Gp expérimental 1 : 20% Gp expérimental 2 : 13,5%	Gp expérimental 1 : 1 décès 1 transfert en SI Gp expérimental 2 : 2 décès 5 transfert en SI
Van de Wyngaert et al. 2019	Cohorte prospective	49	26	20 %	0 décès 0 transfert en SI
Paret et al. 2020	Cohorte prospective	134	19	65%	0 décès 1 transfert en SI
La Martire et al. 2018	Étude avant-après	66	19	0% (rechute infectieuse)	0,62/1000 transfert en SI

## Discussion : Impact clinique

### ➔ Récurrences fébriles

- Entre 15% et 70% des patients
- **Pas d'augmentation des récurrences :**

Arrêt des ATB FUIO vs cohorte historique

➔ 170 vs 178 épisodes : 71.2% (121/170) versus 71.3% (127/178),  $p = 0.97$

➔ Sous ATB récurrence suggère différents foyers/motifs

*Paret R et al. J Antimicrob Chemother 202*

14% dans le groupe expérimental vs 18% dans le bras contrôle,  $p = 0,54$

*Aguilar-Guisado et al. Lancet Haematol 2017*

- **Augmentées**

15% vs. 8.4%,  $p = 0.023$ .

*Rearigh L et al. Annals of Hematology 2020*

## Discussion : Impact clinique

### ➔ Bactériémies

#### **Augmentées sans répercussions cliniques**

46.9% [209/446] vs 30.5% [156/512],  $p < 0.001$ . *Verlinden R. et al. Open Forum Infectious Diseases 2022*

27.1% (46/170) versus 11.8% (21/178),  $p = 0.01$   
2022

*Paret R et al. J Antimicrob Chemother*

## Discussion : Impact consommation des antibiotiques

### Diminuée

- Reduced by a median of 2 days on antibiotic therapy (12 vs 14;  $p = 0.001$ ) and 7 daily antibiotic doses (17 vs 24;  $p < 0.001$ ) *Verlinden R. et al. Open Forum Infectious Diseases 2022*
- 15.5 vs 19.9 days,  $p = 0.001$  *Paret R et al. J Antimicrob Chemother 2022*
- Duration of broad-spectrum antibiotics was shorter in EDG compared to SCG (3.86 days vs. 4.62 days,  $p = 0.03$ ) *Rearigh L et al. Annals of Hematology 2020*

## Conclusion et objectifs futurs

- Stratégie sûre et opportune pour le patient
- Acceptabilité ? Les chiffres dans un an nous le diront ....

### **Perspectives:**

- Arrêt de l'antibiothérapie en cas de FUO avec fièvre persistante sans dégradation

*Le Clech et al. Infectious Diseases 2018*

- Limitation carbapénèmes pour porteur de BLSE
- Améliorer désescalade : arrêt daptomycine et désescalade imipénem
- Cibler le spectre de l'antibiogramme

**Merci de votre attention !**

Et un **grand** merci à l'équipe d'hématologie Sami, Michael, Thomas et leurs valeureux internes !!!!!!!!!!!!!!!

