

Désescalade en Hématologie

Florence Ader

Vignette 1

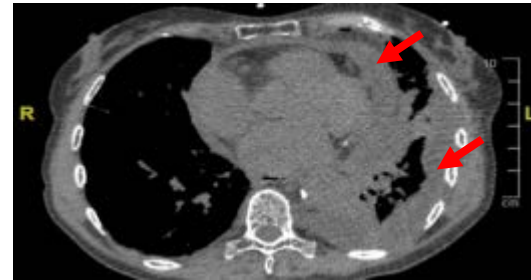
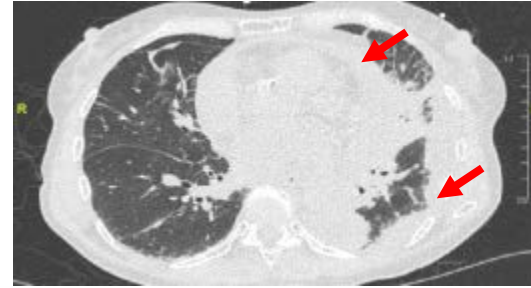
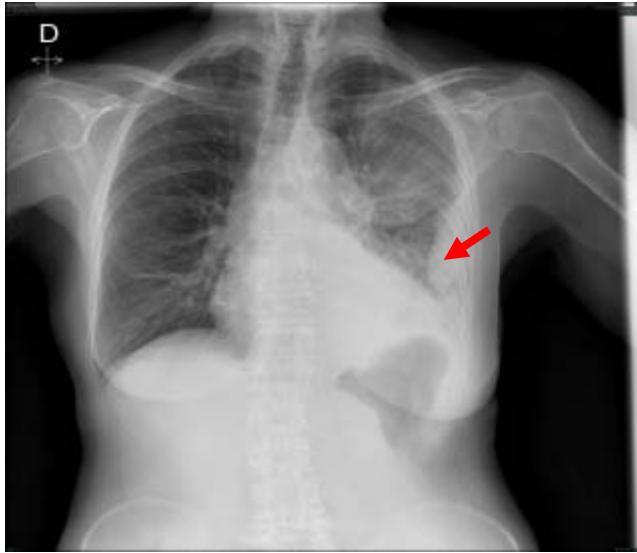
Adulte avec leucémie lymphoïde chronique et pneumopathie bactériémique à pneumocoque post-grippale, antibiothérapie probabiliste par cefotaxime et linezolide. Le pneumocoque est rendu multi-sensible.

On propose la désescalade en amoxicilline ?



Vignette 2

Femme 63 ans, 46 kgs/158 cms, autonome, très active
Myélome indolent IgG Kappa pic 35g, infiltration plasmocytaire 15%
Fn rénale/Ca⁺⁺/IRM squelette = N
Névralgies intercostales (automédication ibuprofène)
SMA = fièvre et toux depuis 3j, fq respi 40 cycles/min, TA 109/67, SaO₂ AA 95%



Allo hémato: pipéracilline/tazobactam + linezolide

Hemoculture Flacon A - périphérique - échantillon N° 019071353101 prélevé le 17/04/19 à 12:13

Flacon A

Code barre ARSJS08G
 Date de Chargement 17/04/2019 13:16
 Volume (mL) 7
 Délai de positivité 6 H 42 min
 Statut Positif

Examen direct

Gram Coccis à Gram positif en diplocoques et chaînettes
Couleur automatique (ampic) ou manuelle

Culture

- *Streptococcus pneumoniae*

Hemoculture Flacon B - périphérique - échantillon N° 019071353101 prélevé le 17/04/19 à 12:13

Flacon B

Code barre NRSF702
 Date de Chargement 17/04/2019
 Volume (mL) 8
 Délai de positivité 7 H 54 min
 Statut Positif

Examen direct

Gram Coccis à Gram positif en diplocoques et chaînettes
Couleur automatique (ampic) ou manuelle

Culture

- *Streptococcus pneumoniae*

Identification par technique MALDI-TOF VitekMS - bioMérieux

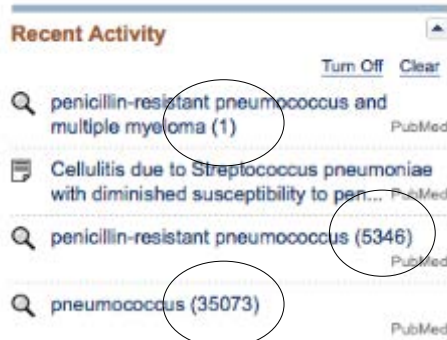
Infection invasive à PSDP

	<i>Streptococcus pneumoniae</i> CMI (mg/l)
Céfotaxime	S
Ceftriaxone	I
Ceftriaxone 500 mg/l	I
Clindamycine	R
Clarithromycine	S
Lincomycine	R
Pristinamycine	S
Tétracycline	R
Lévofloxacine	S
Rifampicine	S
Vancomycine	S
Amoxicilline (Etest)	S CMI : 0.500
Cefotaxime (Etest)	S CMI : 0.500
Ceftriaxone (Etest)	I CMI : 0.750
Penicilline (Etest)	I CMI : 0.750
Penicilline (Meningite)	R

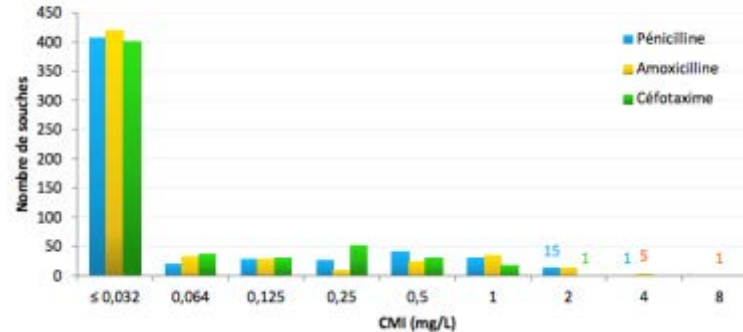
Epidemiology of bloodstream infections in patients with myeloma receiving current era therapy

Teh et al., Eur J Hematol 2016

Gram-positive pathogens were responsible for the majority (54.5%) of infections during induction, whilst gram-negative pathogens were responsible for the majority (57.7%) of infections during disease progression. Overall, *Escherichia coli* was the most frequently identified pathogen. *Streptococcus pneumoniae* comprised 6.1% of all BSIs at a median of 7.5 months following MM diagnosis.



La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2016 est indiquée sur la Figure 45.



Ceftriaxone I = erreur de laboratoire ?

Pipéracilline-tazobactam actif ?

Ery-R, Clinda-R, Pristina-Sb = MLSB constitutif ?

Monothérapie stricte ?



CASFM 2019 V2



20%

ONERBA 2017



Effet additif ?

Optimisation de la diffusion ?

Vignette 3

Adulte avec leucémie aiguë myéloïde en cure de consolidation, aplasie fébrile non documentée, piperacilline/tazobactam probabiliste, apyrexie obtenue sous 48 heures et stable cliniquement les 72 heures suivantes.

On propose de continuer piperacilline/tazobactam jusqu'à la sortie d'aplasie ?



Sélection de BMR
peu de nouveaux ATB

↑risque shift vers les IFI
C. difficile...

toxicité
coût



l'arrêt des ATB est
associé à la récurrence
fébrile mais pas à une
surmortalité

**Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia
versus continuation until neutropenia resolution (Protocol)**

Stern A, Carrara E, Yahav D, Leibovici L, Paul M

IDSA 2011	ECIL-4 2013
<p>Jusqu'à la sortie d'aplasie</p> <p>Etude pivot: Pizzo et <i>al.</i>, Am J Med 1979</p> <p>Si pas de sortie d'aplasie, prophylaxie secondaire d'attente par FQ (?)</p> <p>Currently updating....</p>	<p>Considérer arrêter les ATB</p> <p>Etudes comparatives de durée n = 4 Etudes observationnelles n = 9</p> <p>PAS de surmortalité si les ATB sont redémarrés promptly en cas de récurrence fébrile</p> <p>Délai non formellement tranché:</p> <ul style="list-style-type: none"> - compter à partir de 2j après la défervescence - puis 3 à 5j d'apyrexie - soit au moins 5 à 7 jours

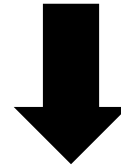
IDSA guidelines Freifeld et al, Clinical Infectious Diseases 2011; 52: 61-111
ECIL-4 guidelines, Averbuch et al, Haematologica 2013

2 stratégies

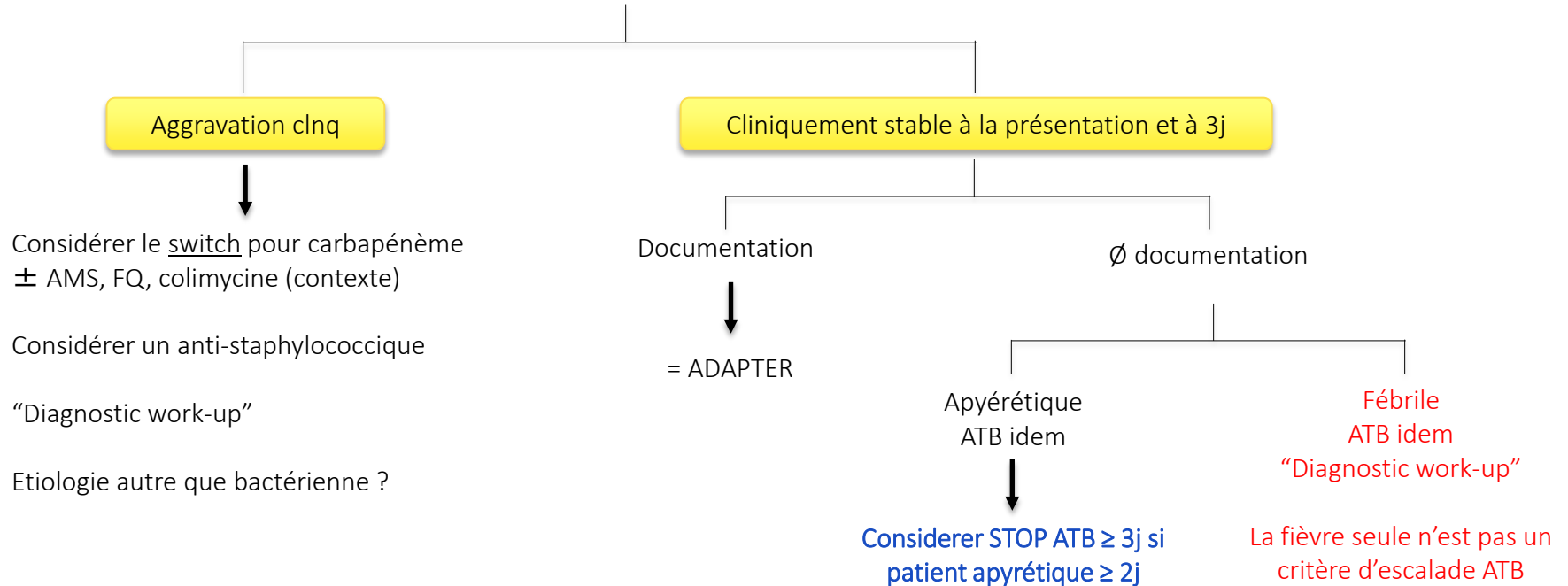


ESCALADE

OPTIMISÉE
dite de DÉESCALADE



A partir d'une attitude initiale d'escalade



Désescalade

Aggravation clnq



Considérer + colimycine si
absente (contexte)

Considérer un anti-
staphylococcique

“Diagnostic work-up”

Etiologie autre que
bactérienne ?

Cliniquement stable à la présentation et à 3j

Apyrétique

Si documentation = ADAPTER

Considérer STOP AMS ou FQ ou colimycine
ou anti-staphylococcique.

Réduire le spectre ?
(cefepime, ceftazidime, pipe-tazo)

“Diagnostic work-up”+++
Etiologie autre que bactérienne ?

Considerer STOP ATB ≥ 72h si patient
apyrétique depuis 48h ou plus

Fébrile

La fièvre seule n'est pas un critère
d'escalade ATB

Grave à la présentation et
stable à 3j



Ne pas modifier

Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial

Design randomisée ouverte multicentrique, n=157
 « high risk » patients
 fièvre non documentée
 arrêt de l'ATBT après 72h d'apyrexie + guérison clinique vs. poursuite de l'ATB jusqu'à la sortie d'aplasie
 CJP = nombre de jours sans ATBT (suivi 28 jours)

	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 -0.3)	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 (-1.2 to 2.3)	0.53

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)
Sex		
Male	36 (46%)	43 (54%)
Female	42 (54%)	36 (46%)
Age, years	52 (42-61)	54 (39-63)
Summary of treatments		
Chemotherapy or immunosuppressive therapy	39 (50%)	31 (39%)
Autologous HSCT	29 (37%)	43 (54%)
Allogeneic HSCT	9 (12%)	5 (6%)

Vignette 4

Adulte avec leucémie aiguë myéloïde en cure de consolidation, colonisé à entérobactérie BLSE, aplasie fébrile, imipénème probabiliste, deux hémocultures positive à *Escherichia coli* multisensible.

On propose une désescalade en pipéracilline/tazobactam ?



Ca se discute

Proposition concertée héματο-infectiologique Lyon (partage d'expérience !)

48-72h

Fièvre: amendée ou en cours
Clinique: stable voire N
Ø mucite ou mineure
Ø entéro-colite aplasique ou mineure (cln,
+/- TDM)



Déescalade

Fièvre: non amendée
Clinique: altérée
Mucite
Entéro-colite aplasique (cln, +/- TDM)



Maintien CBPM

Vignette 5

Adulte 31 ans, avec SMD-AREB acutisé en LAM
Sur la cure d'induction, à J+5 de l'aplasie

- . Mucite++ clinique,
- . fièvre 38,8° C,
- . TA_{syst} 100 mmHg
- . Douleurs abdo, selles diarrhéiques





2 HC+ *E. coli* BLSE (pipe-tazo-R, toutes les céphalo-R, FQ-R, CTMX-R)

Imipénème IV + 1 dose amikacine (30 mg/kg) probabiliste

Stabilisation bof-bof à J+2

J+5

Redégradation septique

Cellulite, thrombo-phlébite

Etat de choc

HC KTC+ BGN non fermentant sous imipénème

ATB probabiliste : ceftazidime/avibactam + reprise amikacine/vanco



! 1ère HC KTC !

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Ticarcilline + Ac. Clav	R
Pipéracilline	R
Pipéracilline + Tazobactam	R
Ceftazidime	R
Céfépime	R
Aztréonam	I
Imipénème	R
Meropenème	R
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
Ciprofloxacine	R
Lévofloxacine	R
Cotrimoxazole	R





Microbio = quelles info faut-il dans le délai le plus court possible ?

EXTENSIONS D'ATBG

CMI en E-Test des CARBAPENEMES/PIPE-AZTREONAM/C3G(cefta/cefepime)/AMS

+

COLIMYCINE

FOSFOMYCINE

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM

CEFTAZIDIME/AVIBACTAM

Hors Pseudomonas : MINOCYCLINE/TIGECYCLINE

Le patient se dégrade en séquence rapide. Multi-défaillant
Propositions en attendant les infos microbio complètes

Stop amikacine



Amorce Colimycine



Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière	Fréquence d'administration = Nombre d'administrations journalières
> 30	75 000 à 150 000 UI/kg/j	<i>en 1 à 3 administrations journalières</i>
10 - 30	30 000 à 50 000 UI/kg	<i>Toutes les 12 à 18 h</i>
< 10	30 000 à 50 000 UI/kg	<i>Toutes les 18 à 24 h</i>

NE PAS DEPASSER 12 MUI/JOUR

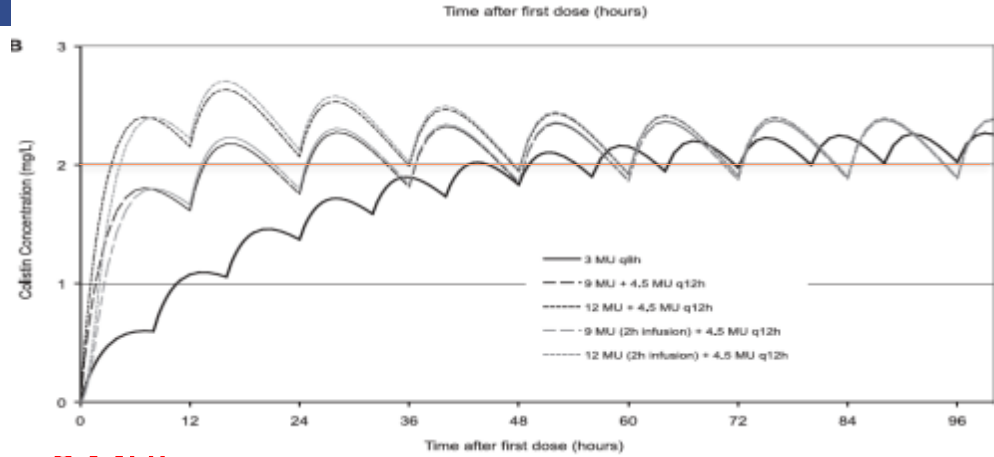
Patient en état critique
= proposition modèle de Plachouras et al.

Dose de charge 9 MUI

Puis 4,5 MUI/12h

+

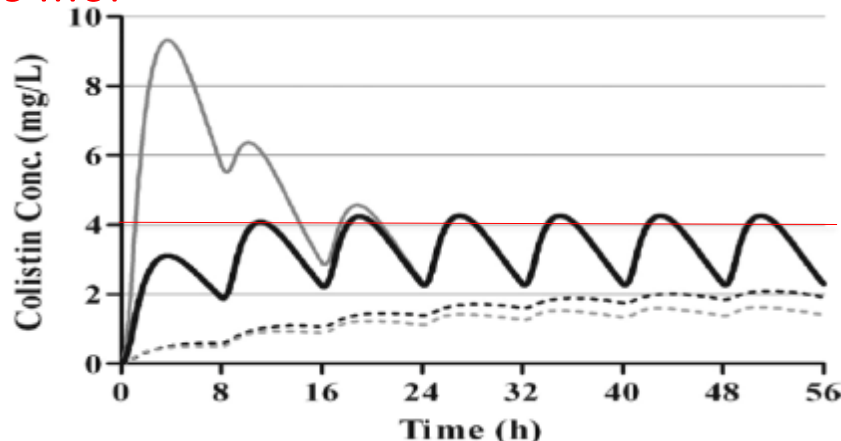
Association CARBAPENEME/FOSFO/...



Breakpoint CMI50
Pseudomonas

Dose de charge 9 MUI

Plachouras et al., AAC 2009



Breakpoint Pseudomonas

Flore selles

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Ticarcilline + Ac. Clav	R (> 64)
Pipéracilline	S (16)
Ceftazidime	R (> 32)
Céfépime	R (> 32)
Aztréonam	I (2)
Imipénème	R (> 8)
Meropenème	R (> 8)
Gentamicine	R (> 8)
Tobramycine	R (> 8)
Amikacine	R (32)
Ciprofloxacine	R (> 2)
Lévofloxacine	R (> 4)
Cotrimoxazole	R
Fosfomycine (Etest)	V E-test : 128
Colistine (Etest)	S E-test : 2
Ceftolozane-tazobactam (Etest)	R E-test : > 256
Ceftazidime-Avibactam	R (> 256)

HCS KTC +
periph

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI (mg/l)
Ampicilline	R
Amoxicilline	R
Amoxicilline + Ac.Clavulanique	R
Ticarcilline	R
Ticarcilline + Ac. Clav	R
Temocilline	R
Céfoxitine	R
Céfotaxime	R
Ceftazidime	R
Céfépime	R
Aztréonam	I
Ertapénème	R
Imipénème	R
Meropenème	R
Gentamicine	R
Tobramycine	R
Amikacine	R
Tigécycline	R
Norfloxacine	R
Ciprofloxacine	R
Moxifloxacine	R
Acide Nalidixique	R
Cotrimoxazole	R
Fosfomycine	V
Aztreonam (Etest)	I E-test : 3
Colistine (Etest)	S E-test : 1
Rifampicine (Etest)	R E-test : > 32
Pipéracilline + Tazobactam (Etest)	S E-test : 8
Ceftolozane-tazobactam (Etest)	R E-test : > 256
Ceftazidime-Avibactam (Etest)	R E-test : > 256

Message:

Pas de nouvelles associations B-L/B-Lase en probabiliste

CHU de Lyon 2017-2019: 30 souches de *P. aeruginosa* en Hématologie secteur stérile :

7 cefta/avi = R

11 cefto-tazo = R (qui incluent les 7 cefta-avi R)

Coli R = 0

Parmi les 7 cefta-avi R, 5 ont la **carbapénémase IMP13** !!!!