

Outcome and risk factors of febrile relaps and bacteremia after early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia of unknown origin according to ECIL-4 criteria: a retrospective multicenter observational study

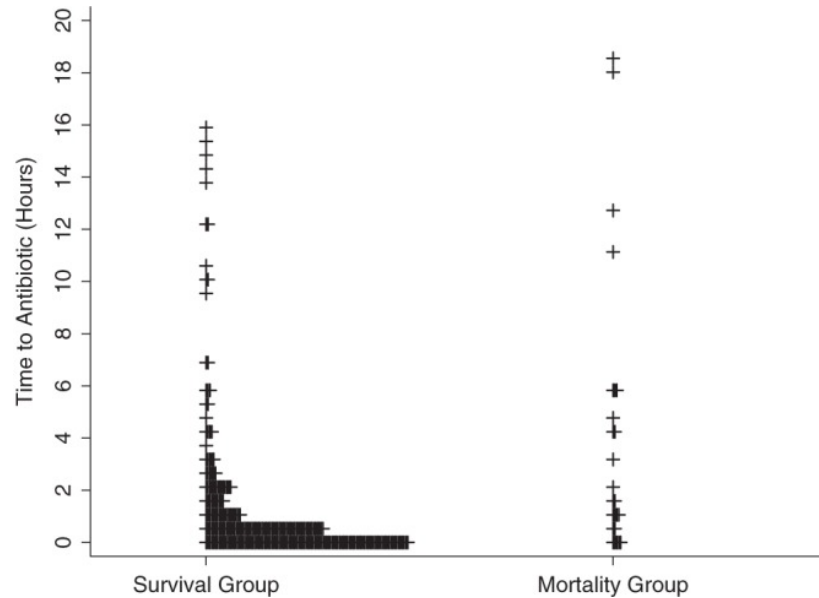
R. Paret, J-P Talarmin, A. Le Bougeois, G. Guillermin, T. Gastine, M-A Couturier,
D. Bouteille, S. Ansart, B. Gaborit

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique



Rosa, Antimicrob Agents Chemother. 2014

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique
- Environ **60%** de fièvre d'origine indéterminée (FUO)

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique
- Environ **60%** de fièvre d'origine indéterminée (FUO)
- **Recommandation ECIL-4** en 2013

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique
- Environ **60%** de fièvre d'origine indéterminée (FUO)
- **Recommandation ECIL-4** en 2013
 - Arrêt possible après FUO sous conditions :
 - ≥ 72 h d'antibiothérapie
 - Apyrétique depuis ≥ 48 h
 - Hémodynamiquement stable initialement

Introduction

- Neutropénie fébrile en hématologie : situation à **haut risque** infectiologique
- Environ **60%** de fièvre d'origine indéterminée (FUO)
- **Recommandation ECIL-4** en 2013
 - Arrêt possible après FUO sous conditions :
 - ≥ 72 h d'antibiothérapie
 - Apyrétique depuis ≥ 48 h
 - Hémodynamiquement stable initialement
- *Absence de consensus international* - *Innocuité chez les patients les plus à risque ?*

Methods: *Design*

- Etude descriptive, **rétrospective**, **observationnelle**

Methods: *Design*

- Etude descriptive, **rétrospective**, **observationnelle**
- Centres d'inclusion : Service hématologie CHU Nantes et CHRU Brest

Methods: *Design*

- Etude descriptive **rétrospective, observationnelle**
- Centres d'inclusion : Service hématologie CHU Nantes et CHRU Brest
- Stratégie d'arrêt → décidée en staff multidisciplinaire hebdomadaire

Methods: *Design*

- Etude descriptive **rétrospective**, **observationnelle**
- Centres d'inclusion : Service hématologie CHU Nantes et CHRU Brest
- Stratégie d'arrêt → décidée en staff multidisciplinaire hebdomadaire
- Critères de jugement principaux :
 - **Mortalité** toutes cause à 30 jours
 - **Transfert réanimation** toutes causes à 30 jours

Methods: *Design*

- Etude descriptive **rétrospective, observationnelle**
- Centres d'inclusion : Service hématologie CHU Nantes et CHRU Brest
- Stratégie d'arrêt → décidée en staff multidisciplinaire hebdomadaire
- Critères de jugement principaux :
 - **Mortalité** toutes cause à 30 jours
 - **Transfert réanimation** toutes causes à 30 jours
- Critères de jugement secondaires :
 - Nombre de jours moyen sans antibiothérapie
 - **Récidive fébrile**
 - Récidive fébrile avec **bactériémie**

Methods: *Patients*

Critères d'inclusions

- FUO
- Neutropénie > 10 jours
 - Allo-HSCT
 - Auto-HSCT
 - Induction

Methods: *Patients*

Critères d'inclusions

- FUO
- Neutropénie > 10 jours
 - Allo-HSCT
 - Auto-HSCT
 - Induction

Critères d'exclusion

- Instabilité HD initiale
- Documentation : MDI ou CDI au 1er épisode
- Auto-HSCT hémopathie myéloïde

Results: *Population*

BMT unit *Feb 2018-Feb 2020*

- CHU Nantes: 628 hospitalisation for 312 patients
- CHRU Brest: 447 hospitalisations for 270 patient

Results: *Population*

BMT unit *Feb 2018-Feb 2020*

- CHU Nantes: 628 hospitalisation for 312 patients
- CHRU Brest: 447 hospitalisations for 270 patient



Intervention (n=806)

- Induction (n=240): Nantes (n=164) / Brest (n=76)
- Allo-HSCT (n=223): Nantes (n=167), Brest (n=56)
- Auto-HSCT (n=343): Nantes (n=242) / Brest (n=101)

Results: *Population*

BMT unit *Feb 2018-Feb 2020*

- CHU Nantes: 628 hospitalisation for 312 patients
- CHRU Brest: 447 hospitalisations for 270 patient



Intervention (n=806)

- Induction (n=240): Nantes (n=164) / Brest (n=76)
- Allo-HSCT (n=223): Nantes (n=167), Brest (n=56)
- Auto-HSCT (n=343): Nantes (n=242) / Brest (n=101)



Neutropenia episodes included (n=170)

- Induction (n=88)
- Allo-HSCT (n=68)
- Auto-HSCT (n=14)

Results: *Population*

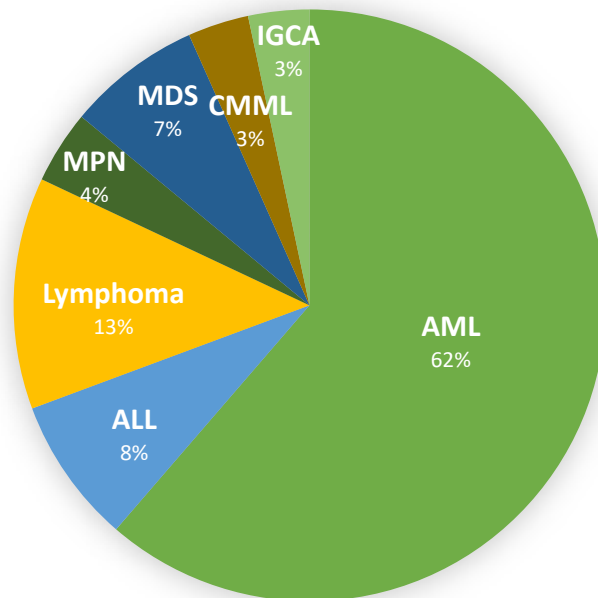
Patients (n=147)

- 82 hommes (56%)
- Age moyen : 55.1 ± 13.7 ans
- Charlson moyen : 2.4 ± 1.5

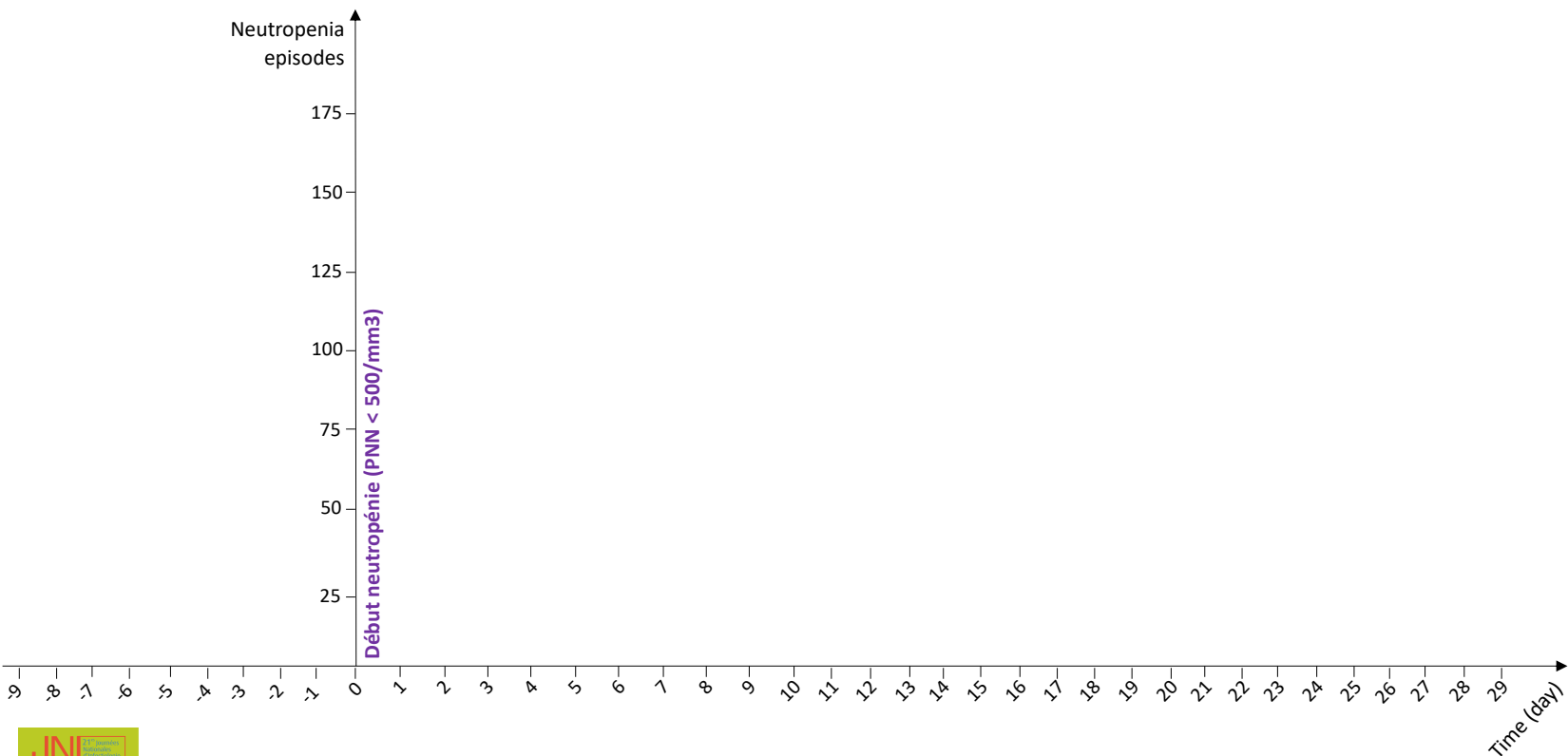
Results: *Population*

Patients (n=147)

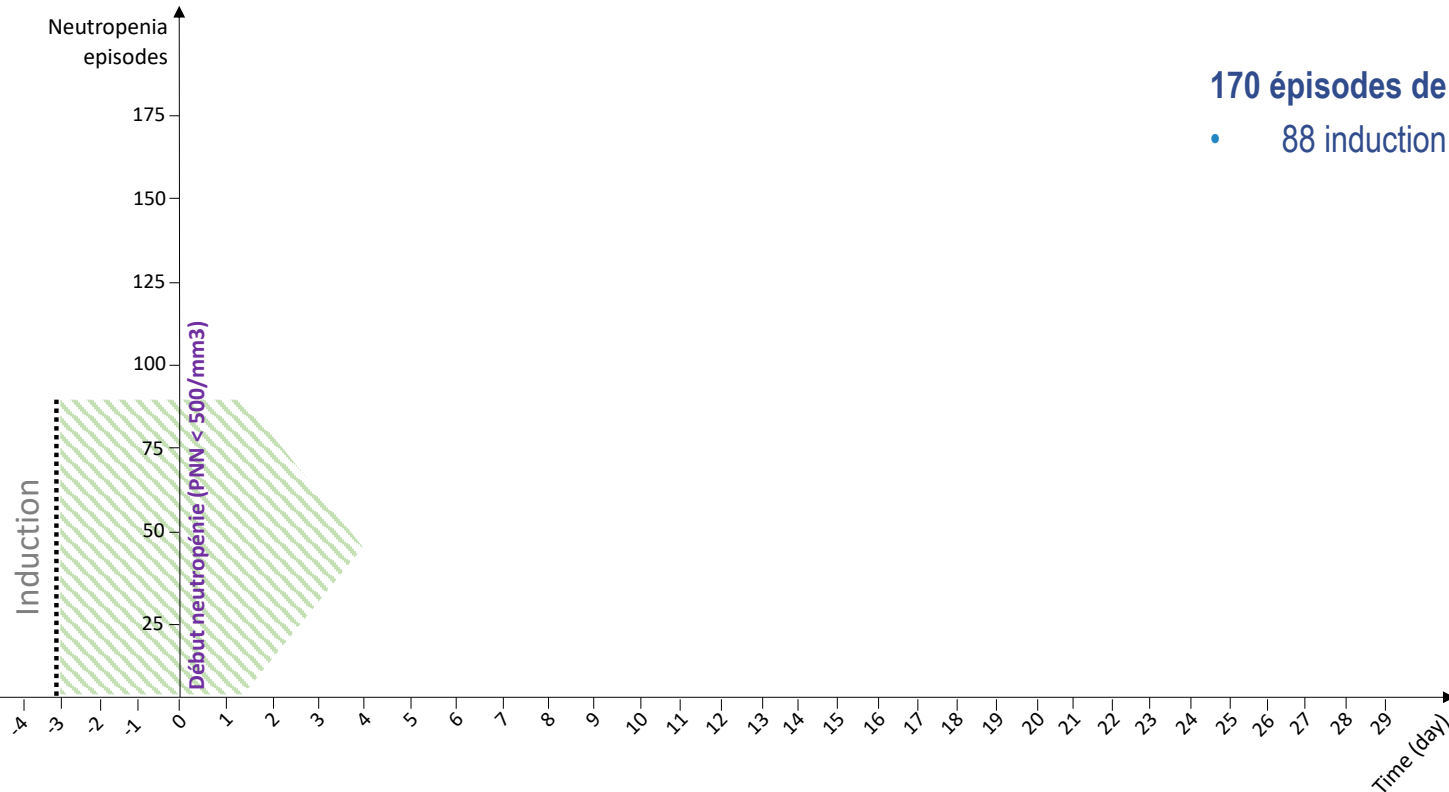
- 82 hommes (56%)
- Age moyen : 55.1 ± 13.7 ans
- Charlson moyen : 2.4 ± 1.5



Results: *Neutropenic episodes*



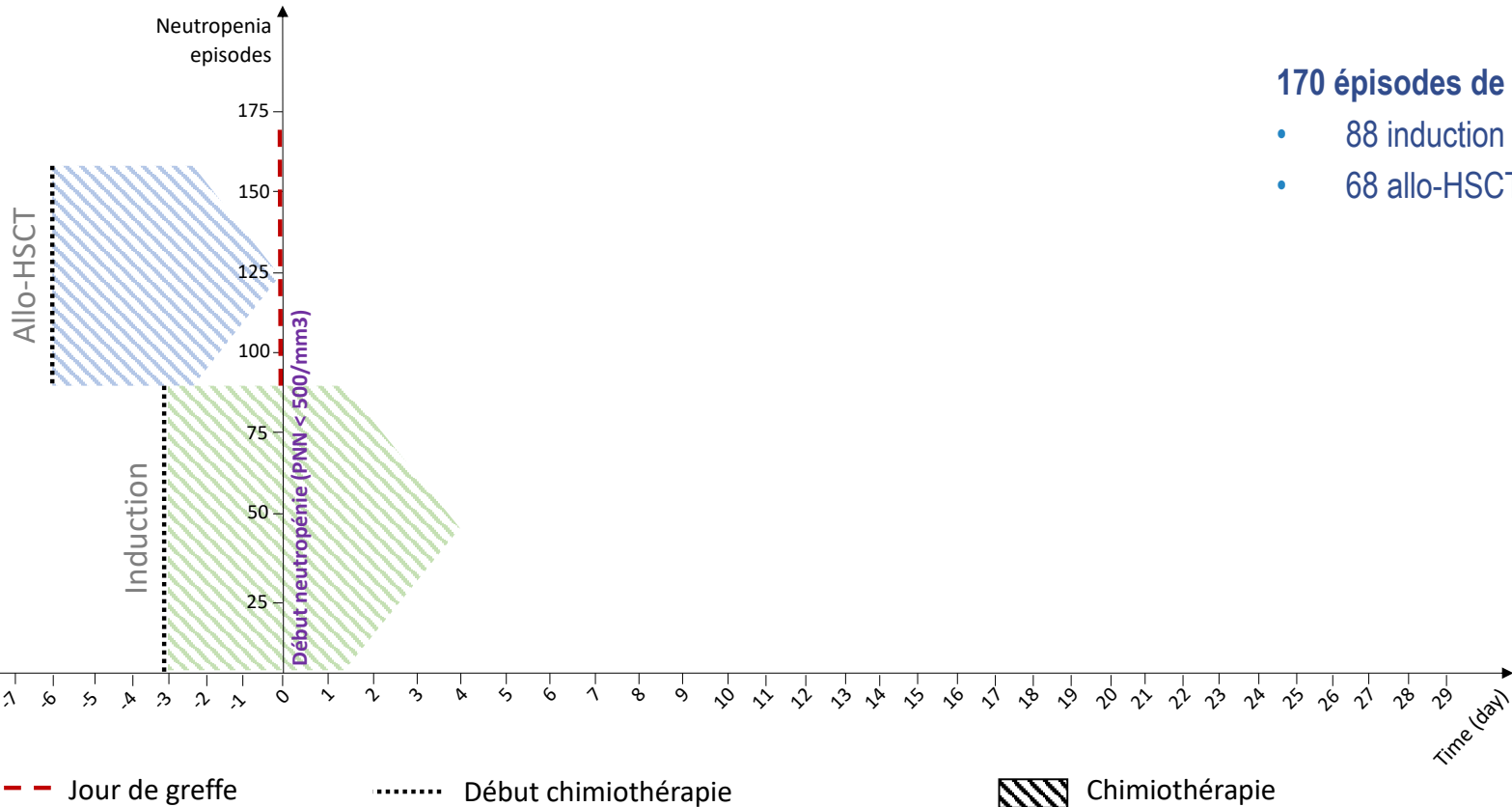
Results: *Neutropenic episodes*



170 épisodes de neutropénie

- 88 induction (52%)

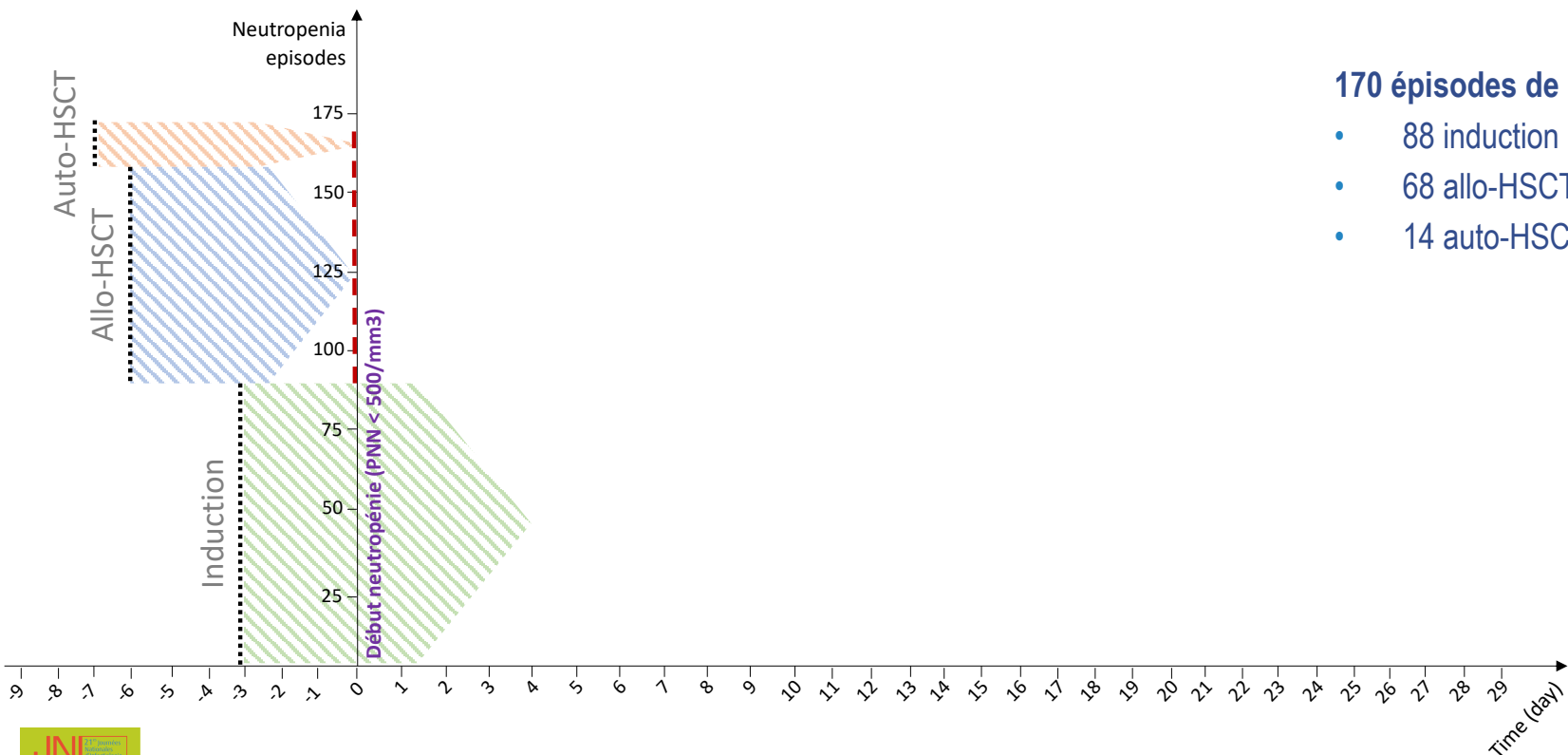
Results: *Neutropenic episodes*



170 épisodes de neutropénie

- 88 induction (52%)
- 68 allo-HSCT (40%)

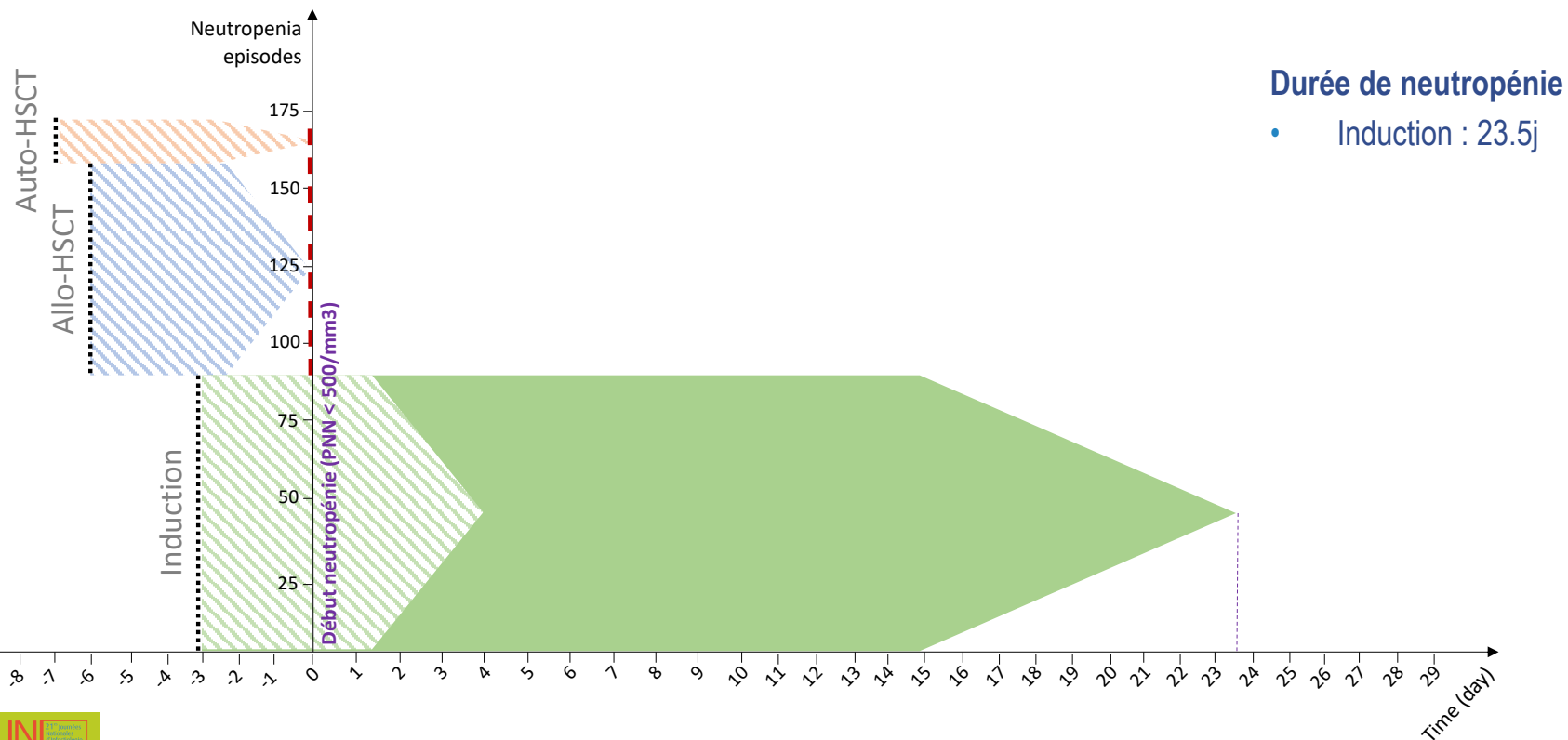
Results: Neutropenic episodes



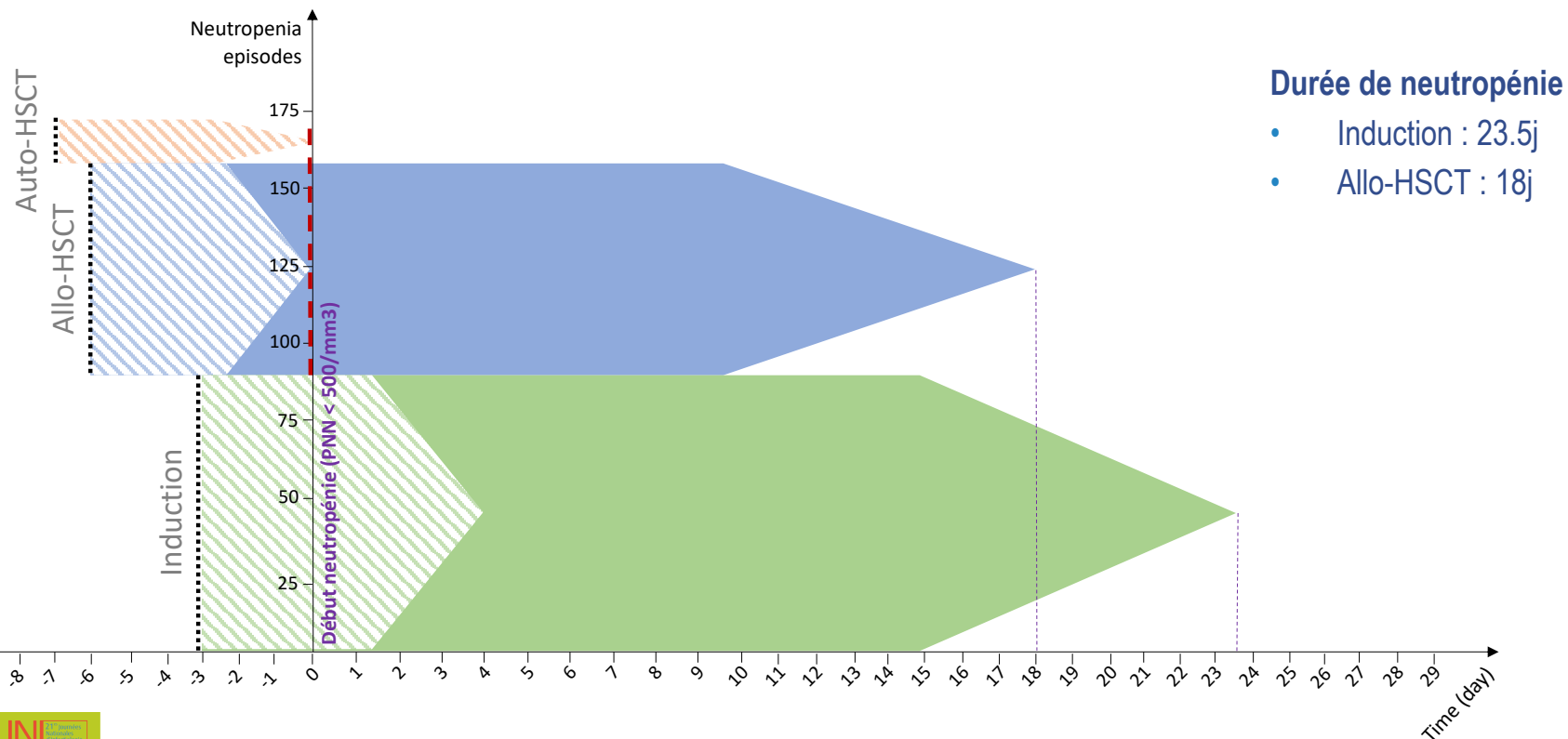
170 épisodes de neutropénie

- 88 induction (52%)
- 68 allo-HSCT (40%)
- 14 auto-HSCT (8%)

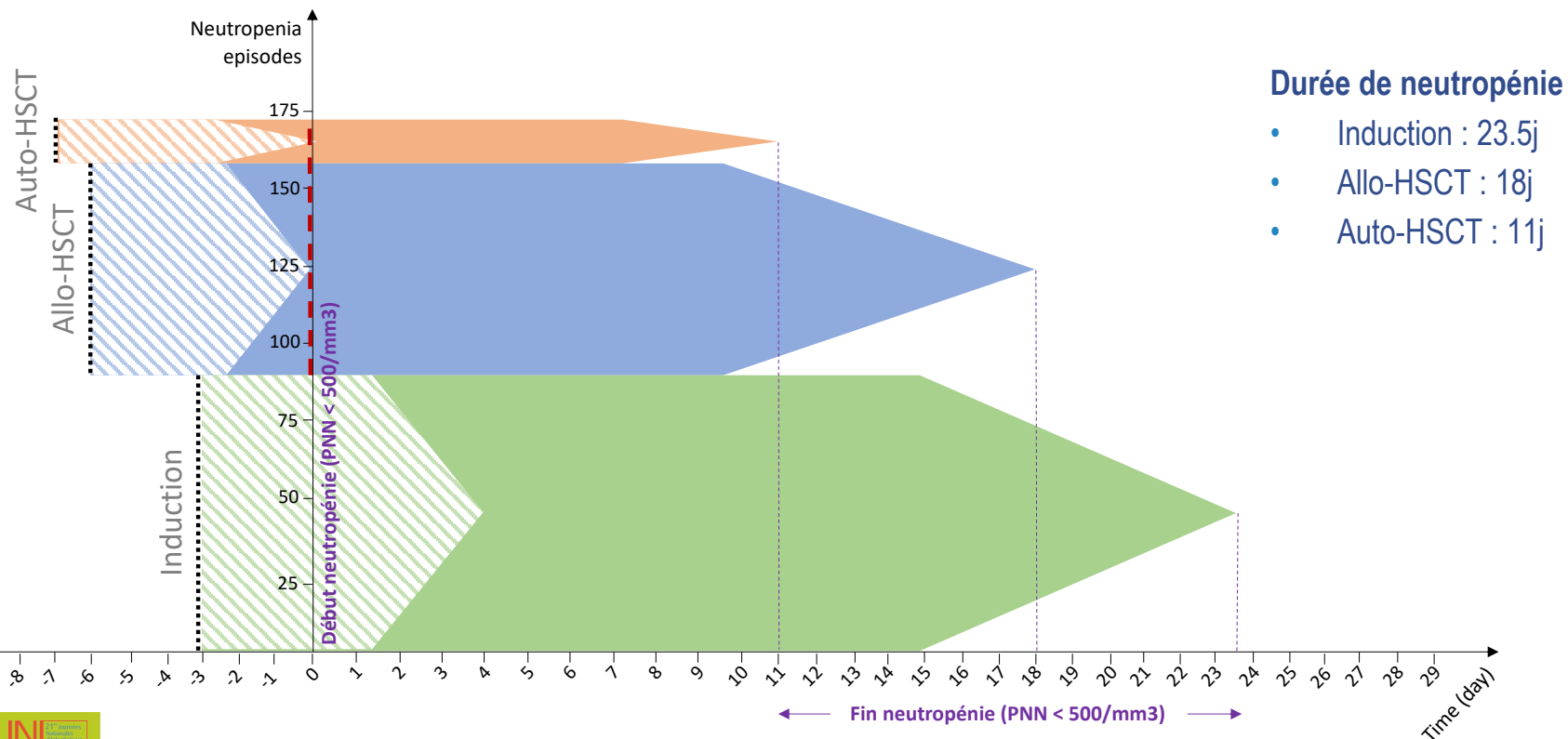
Results: *Neutropenic episodes*



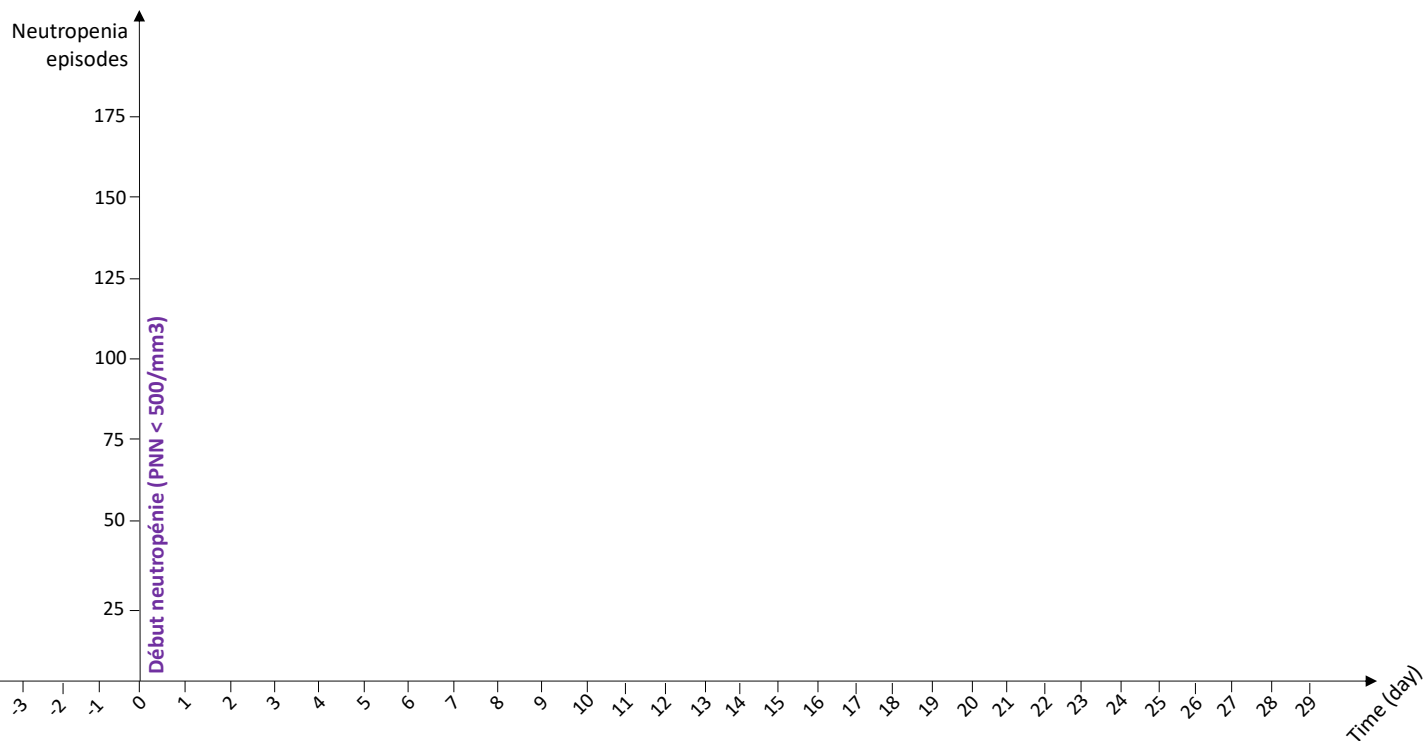
Results: Neutropenic episodes



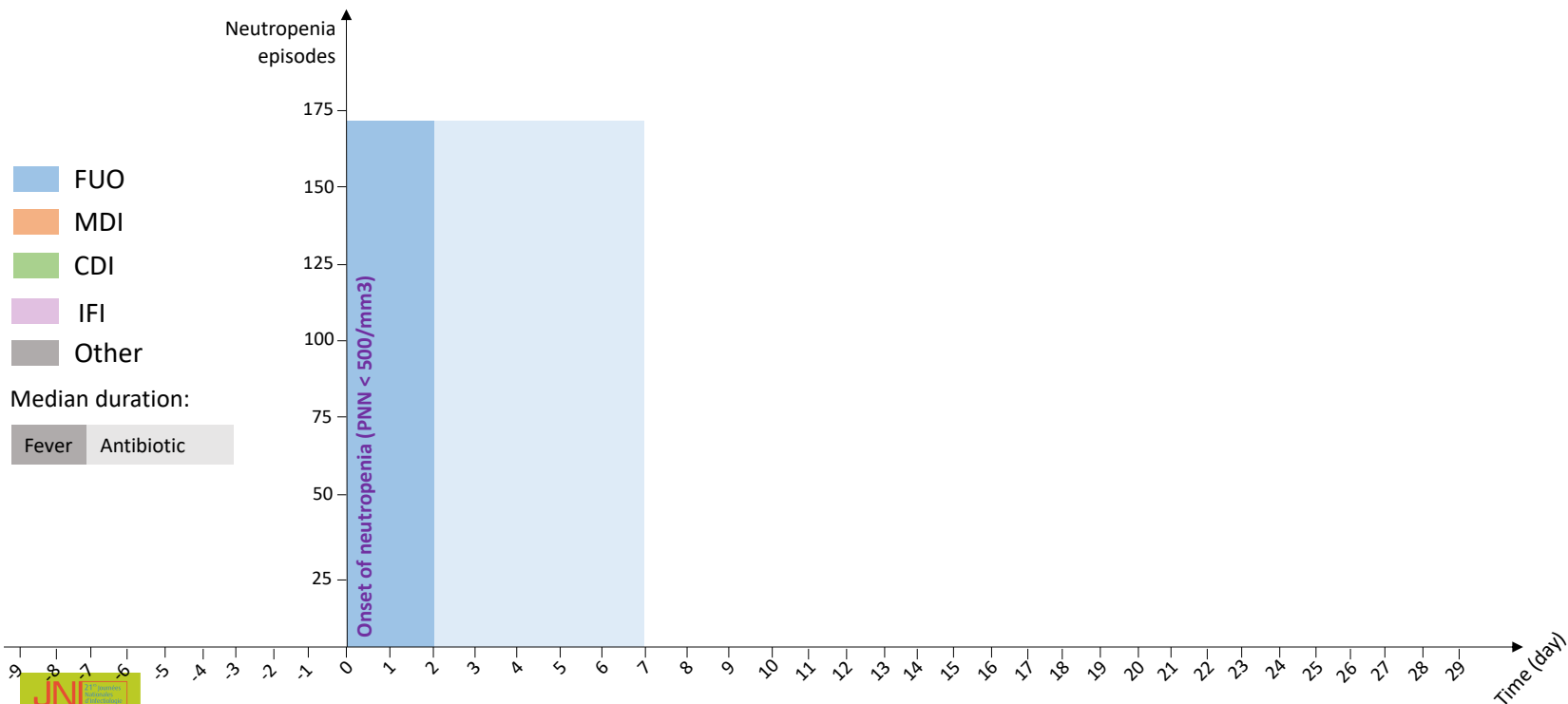
Results: *Neutropenic episodes*



Results: *Neutropenic episodes*

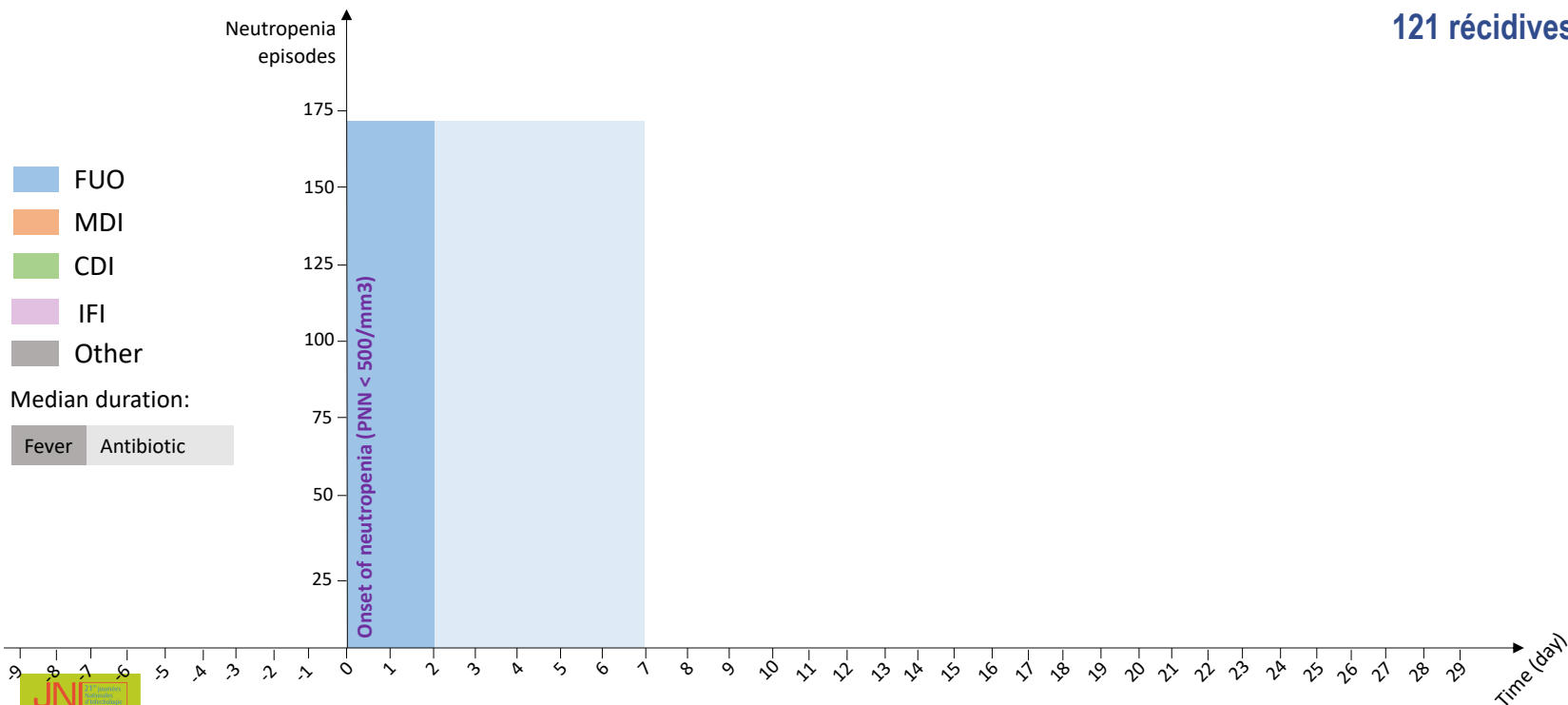


Results: *Febrile episodes*



Results: *Febrile episodes*

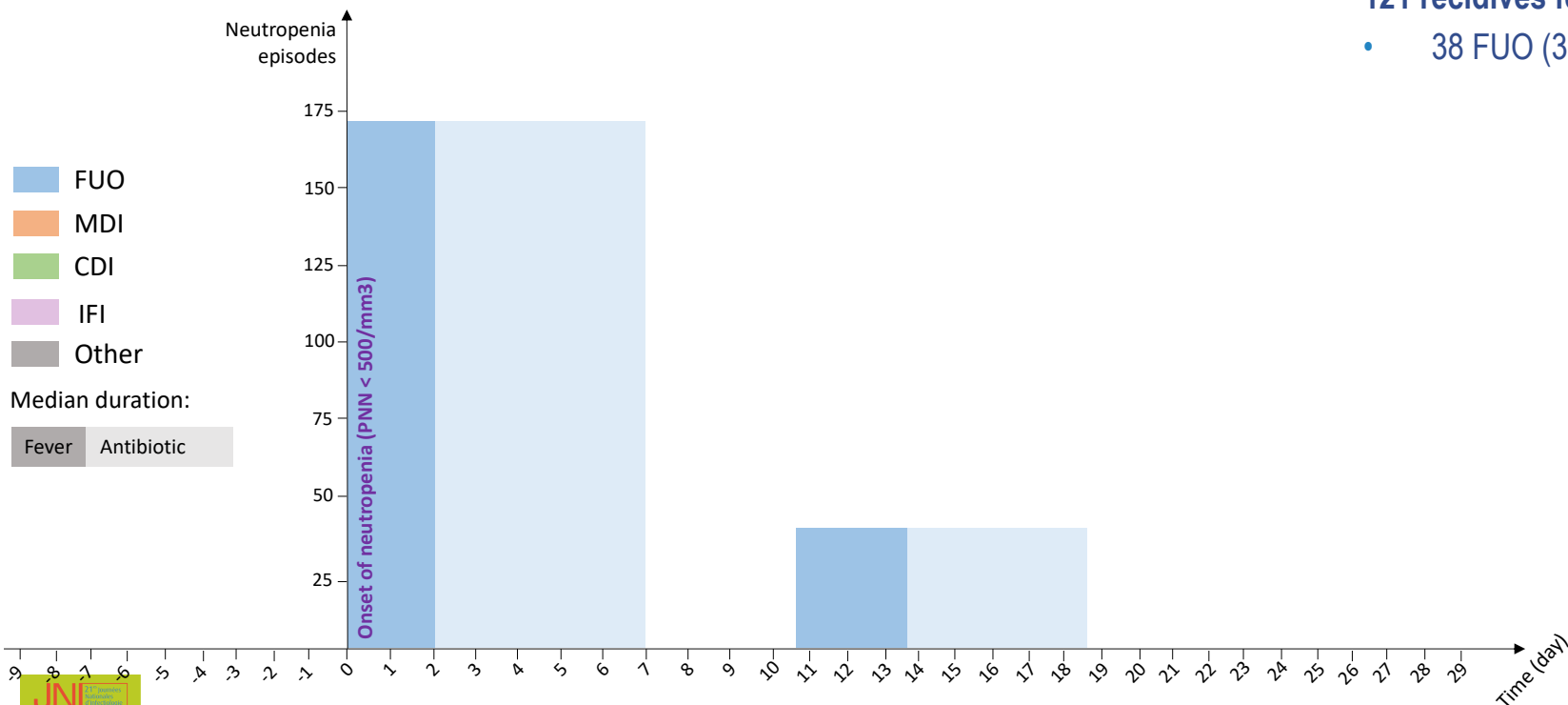
121 récides fébriles (71%)



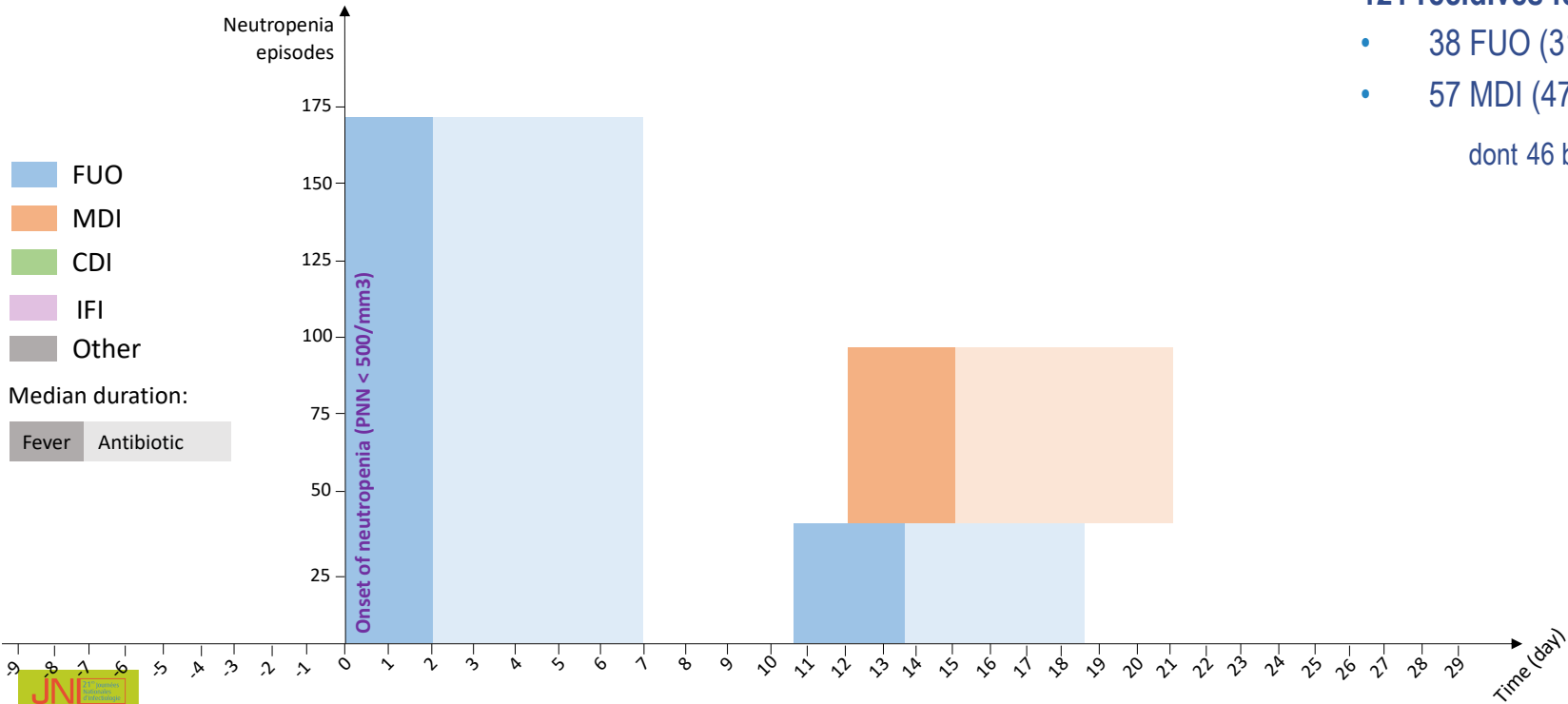
Results: *Febrile episodes*

121 récurrences fébriles (71%)

- 38 FUO (31%)



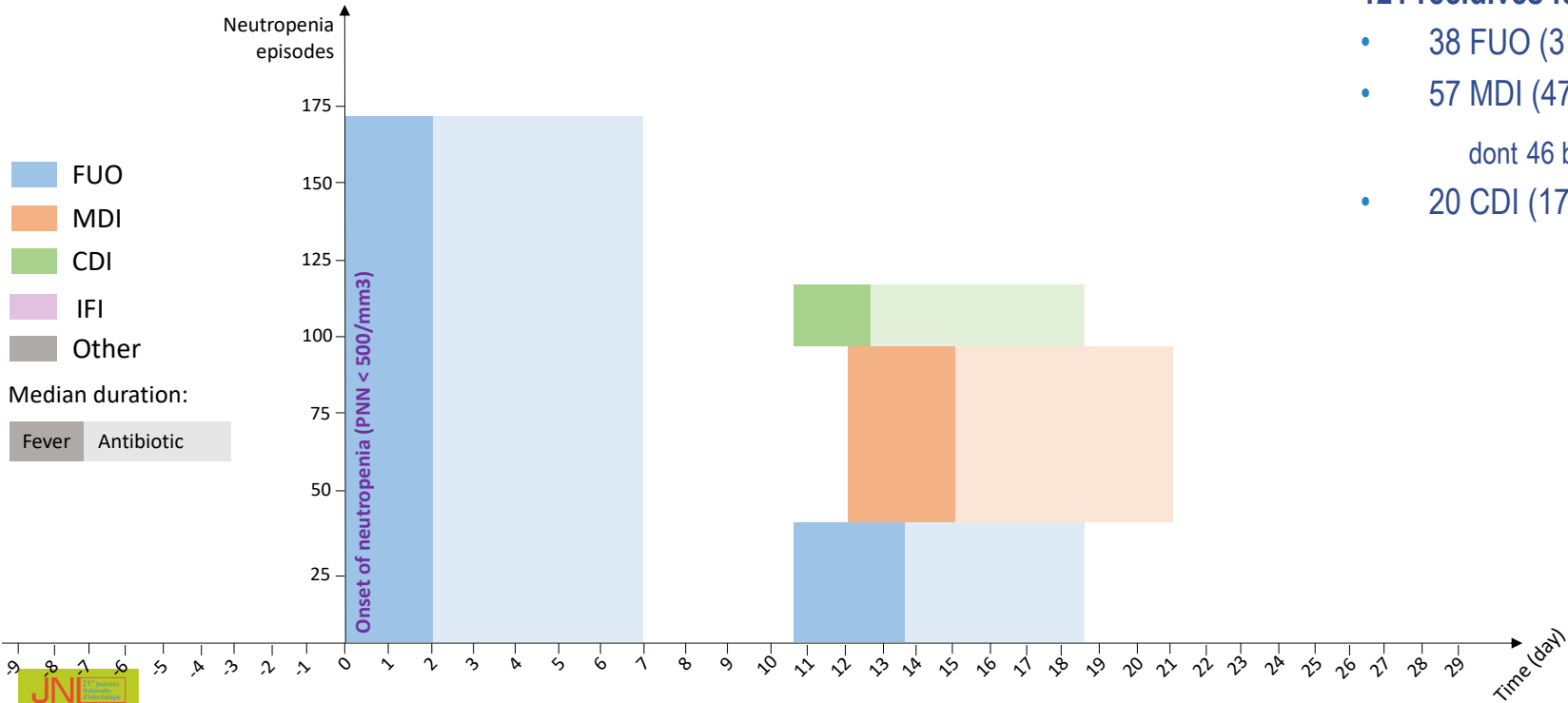
Results: *Febrile episodes*



121 récurrences fébriles (71%)

- 38 FUO (31%)
- 57 MDI (47%)
 - dont 46 bactériémie (38%)

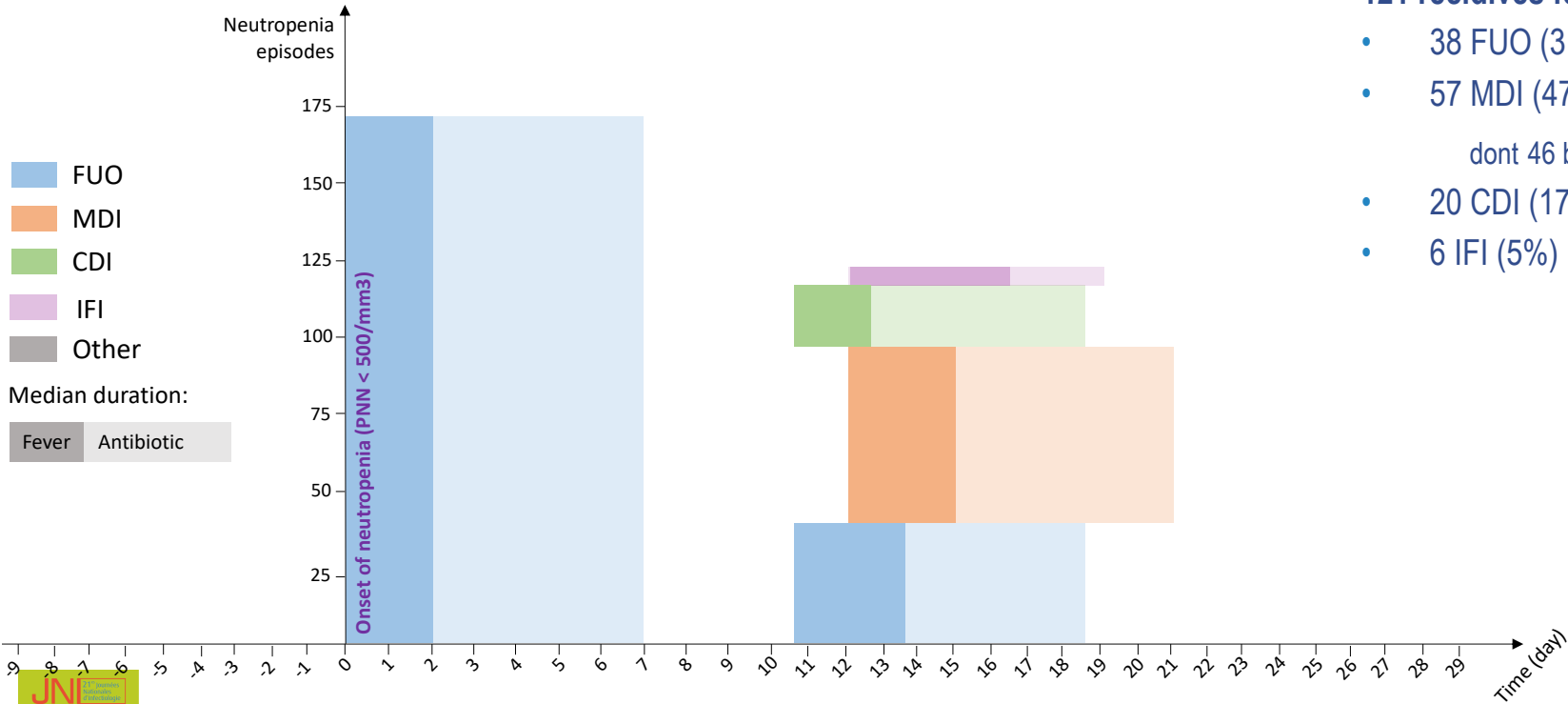
Results: *Febrile episodes*



121 récurrences fébriles (71%)

- 38 FUO (31%)
- 57 MDI (47%)
 - dont 46 bactériémie (38%)
- 20 CDI (17%)

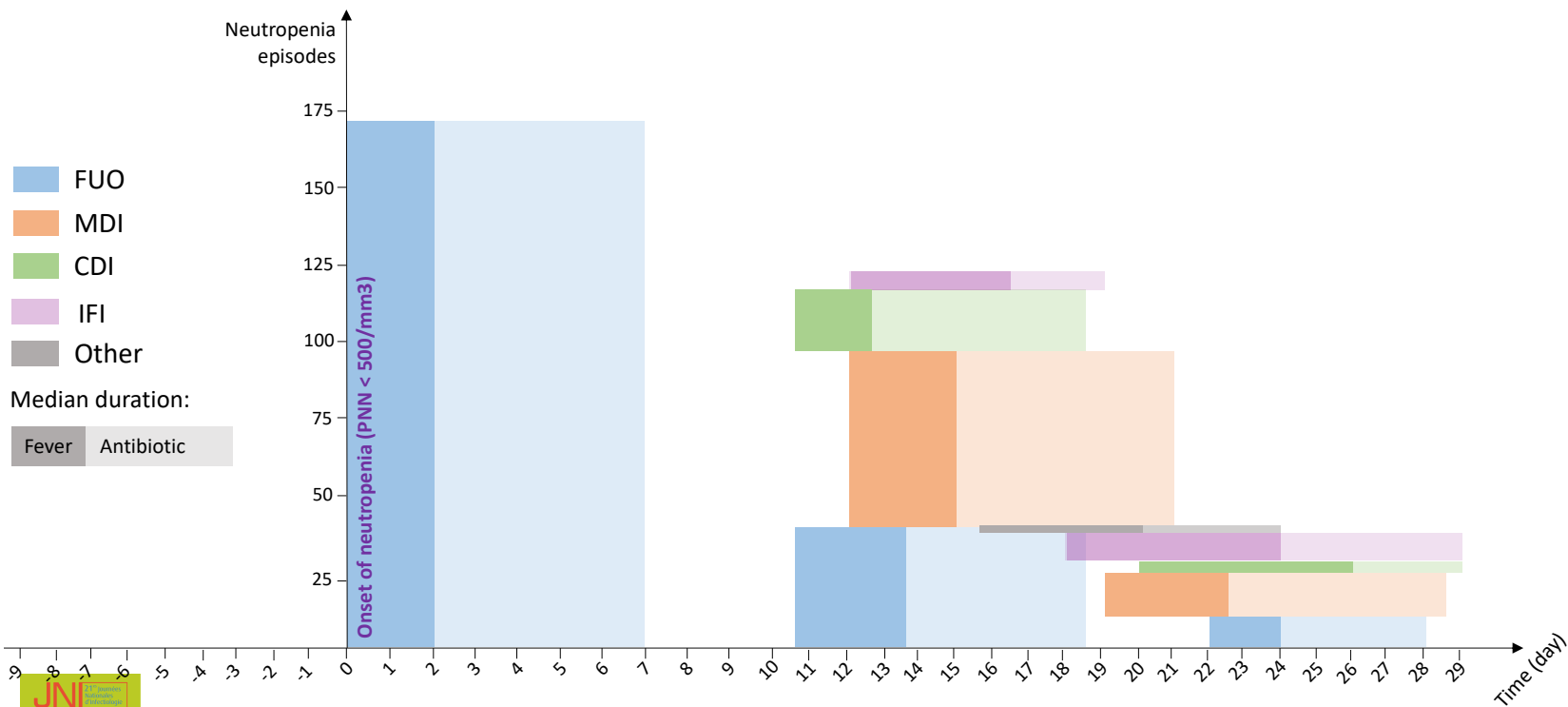
Results: *Febrile episodes*



121 récurrences fébriles (71%)

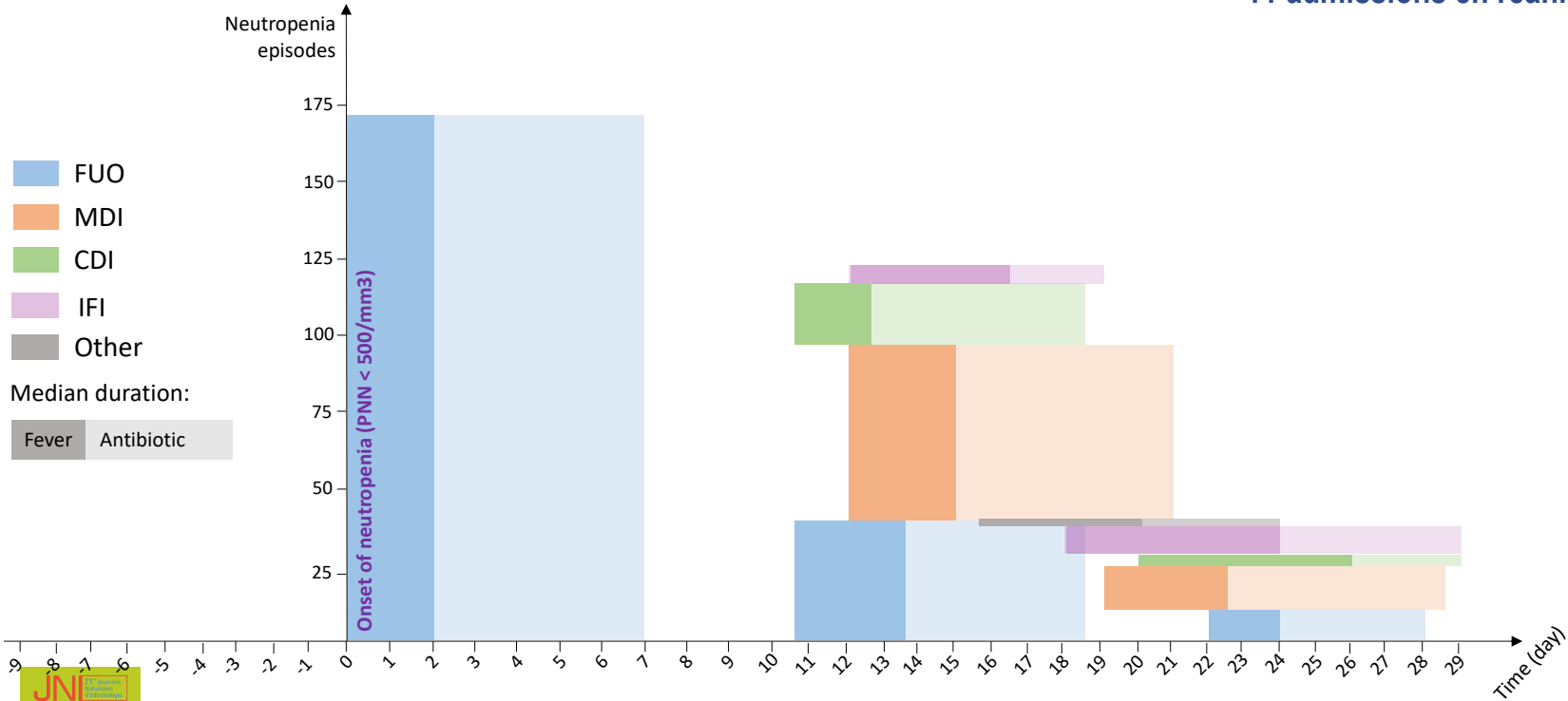
- 38 FUO (31%)
- 57 MDI (47%)
 - dont 46 bactériémie (38%)
- 20 CDI (17%)
- 6 IFI (5%)

Results: *Febrile episodes*



Results: *Febrile episodes*

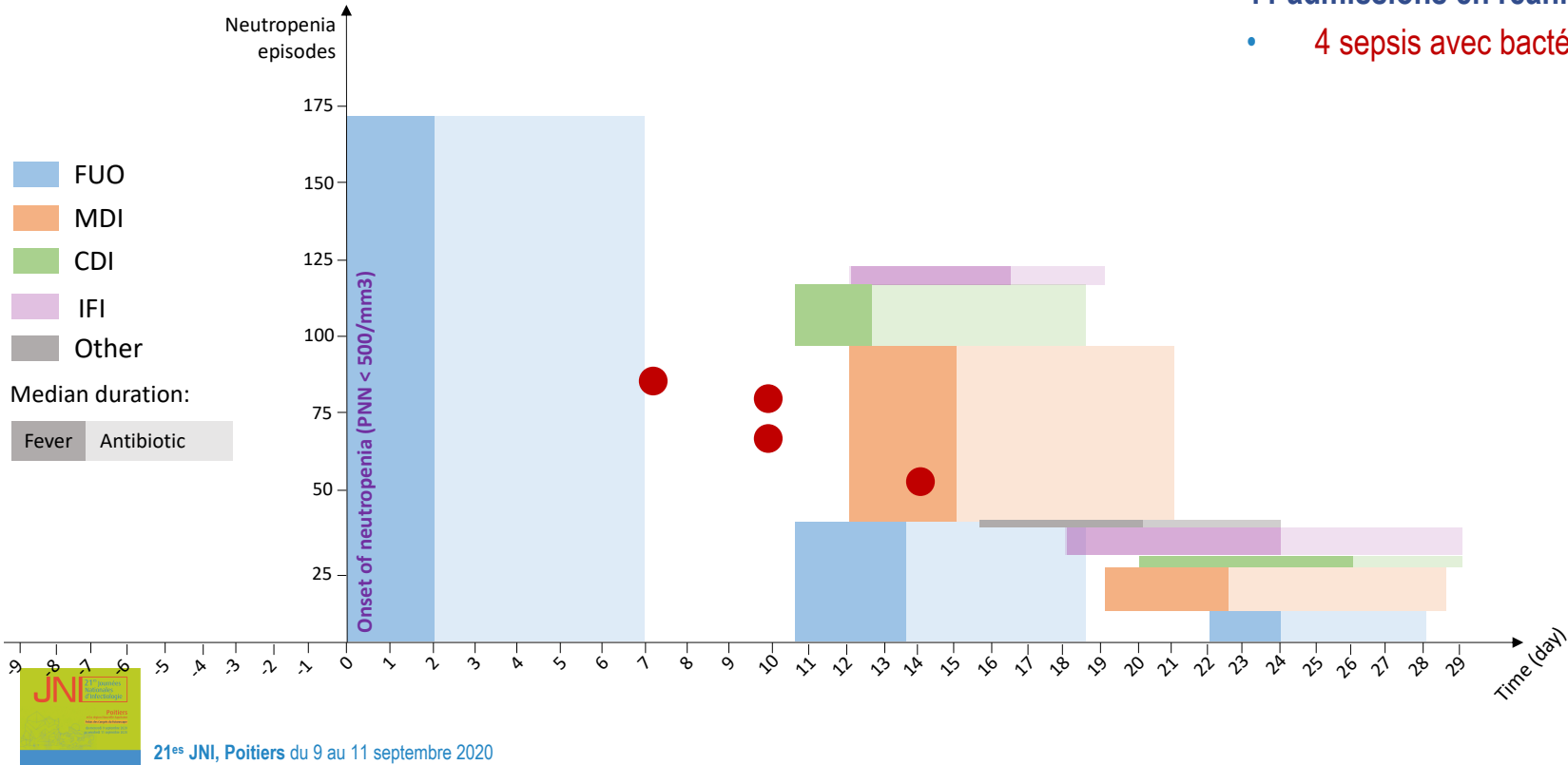
11 admissions en réanimation (6.5%)



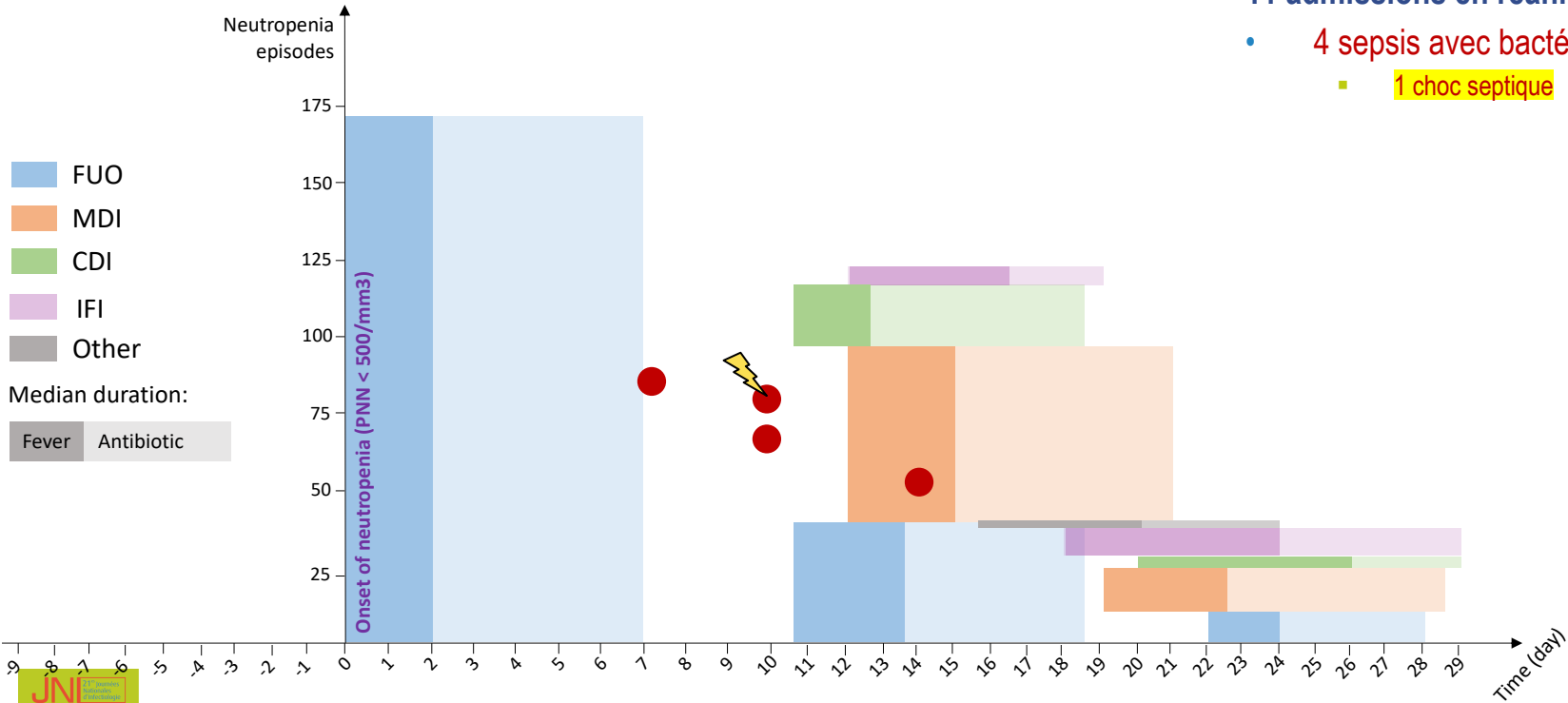
Results: *Febrile episodes*

11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie



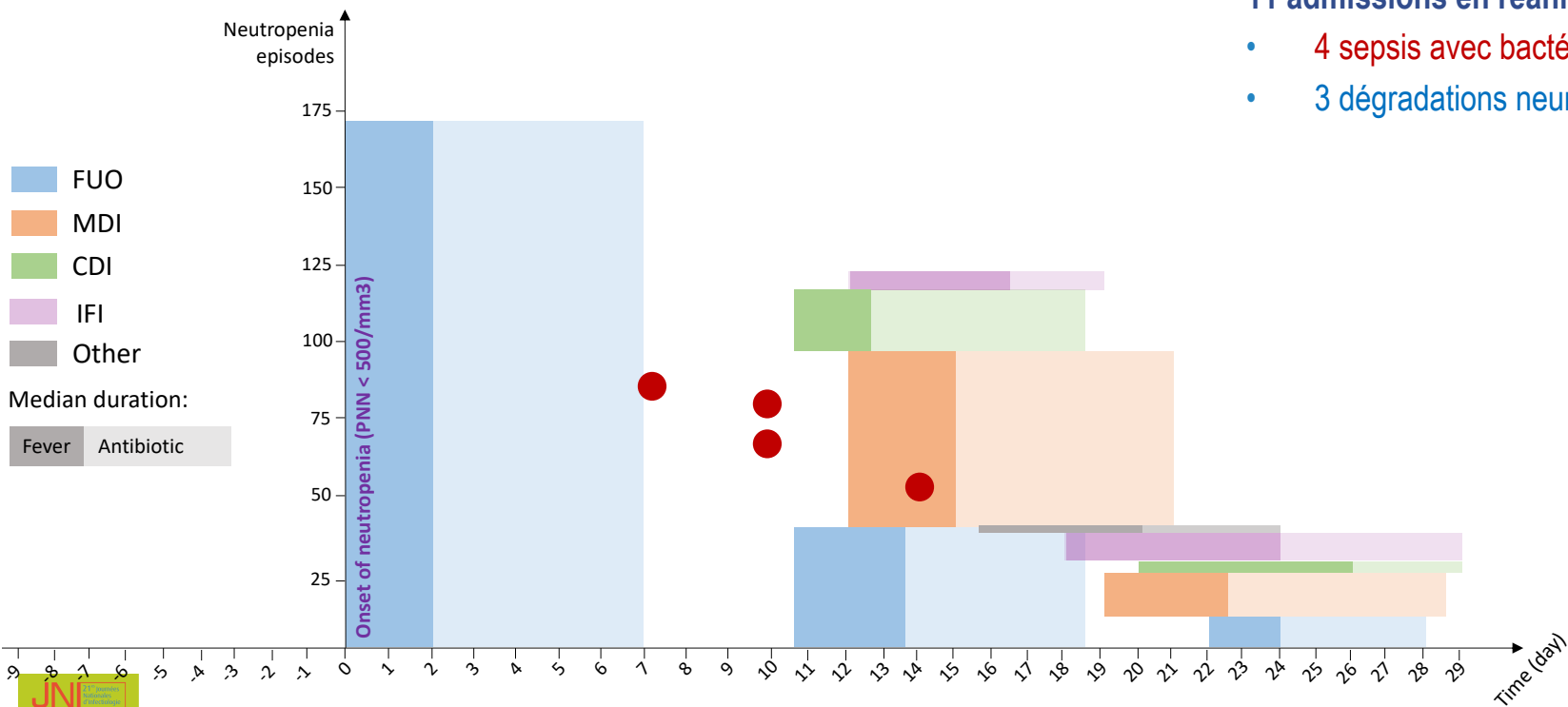
Results: *Febrile episodes*



11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
 - 1 choc septique

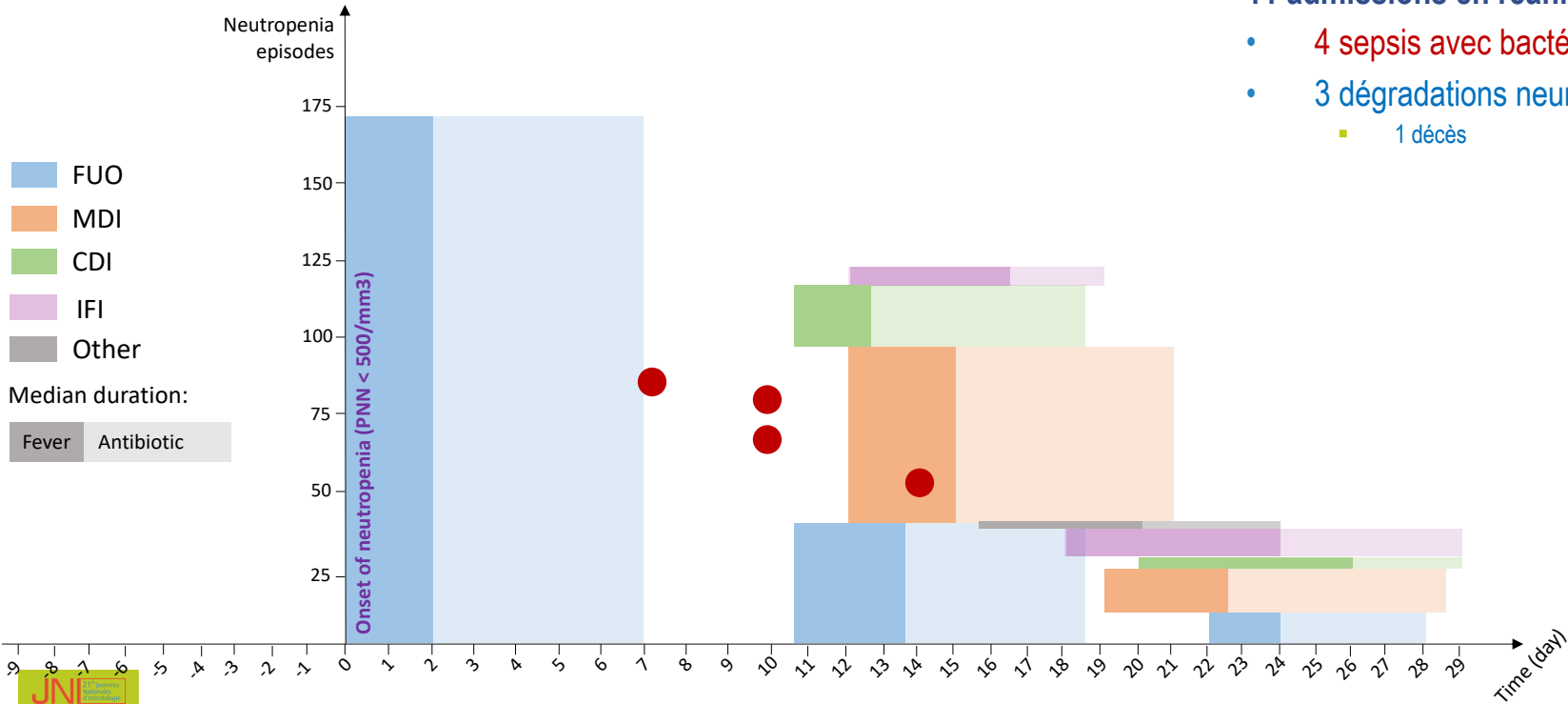
Results: Febrile episodes



11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
- 3 dégradations neurologiques

Results: *Febrile episodes*

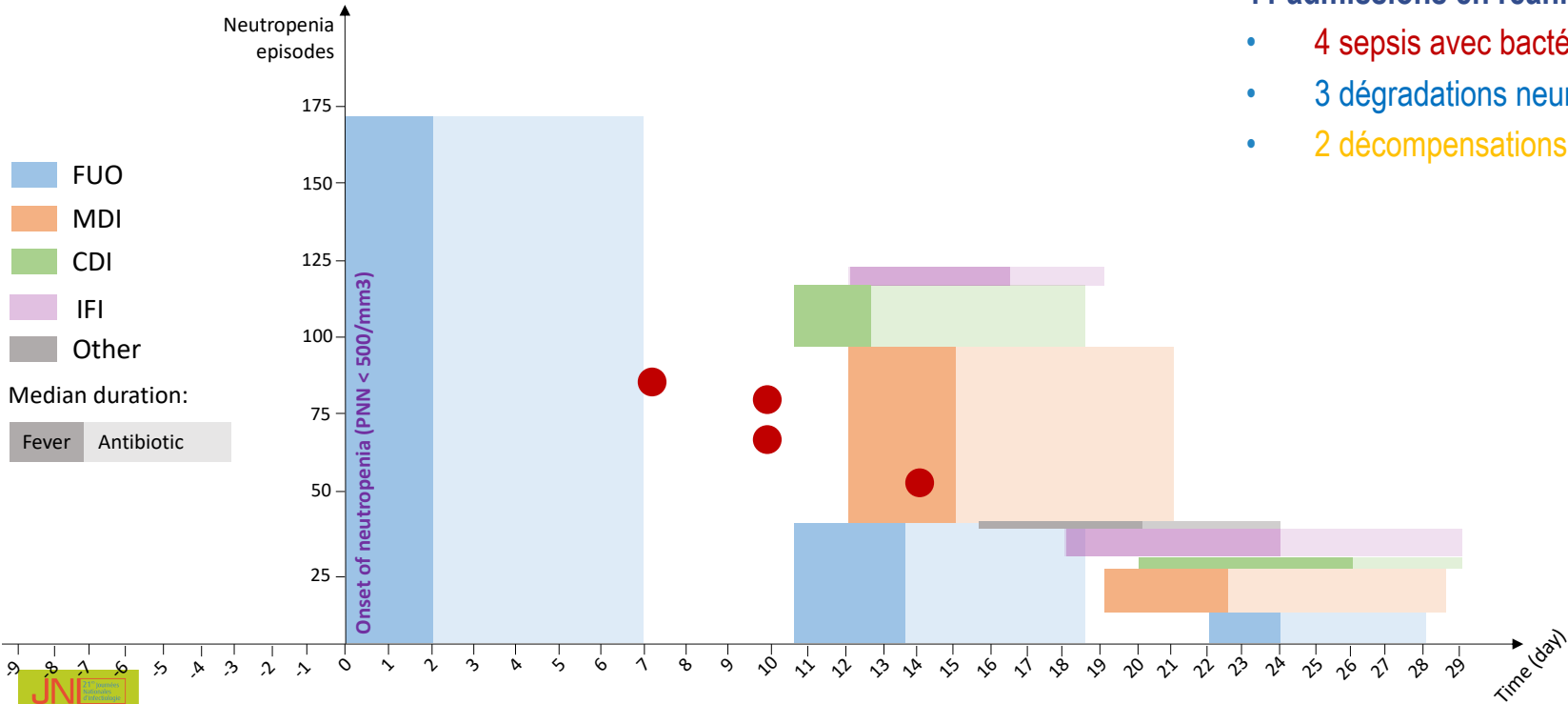


11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
- 3 dégradations neurologiques
- 1 décès



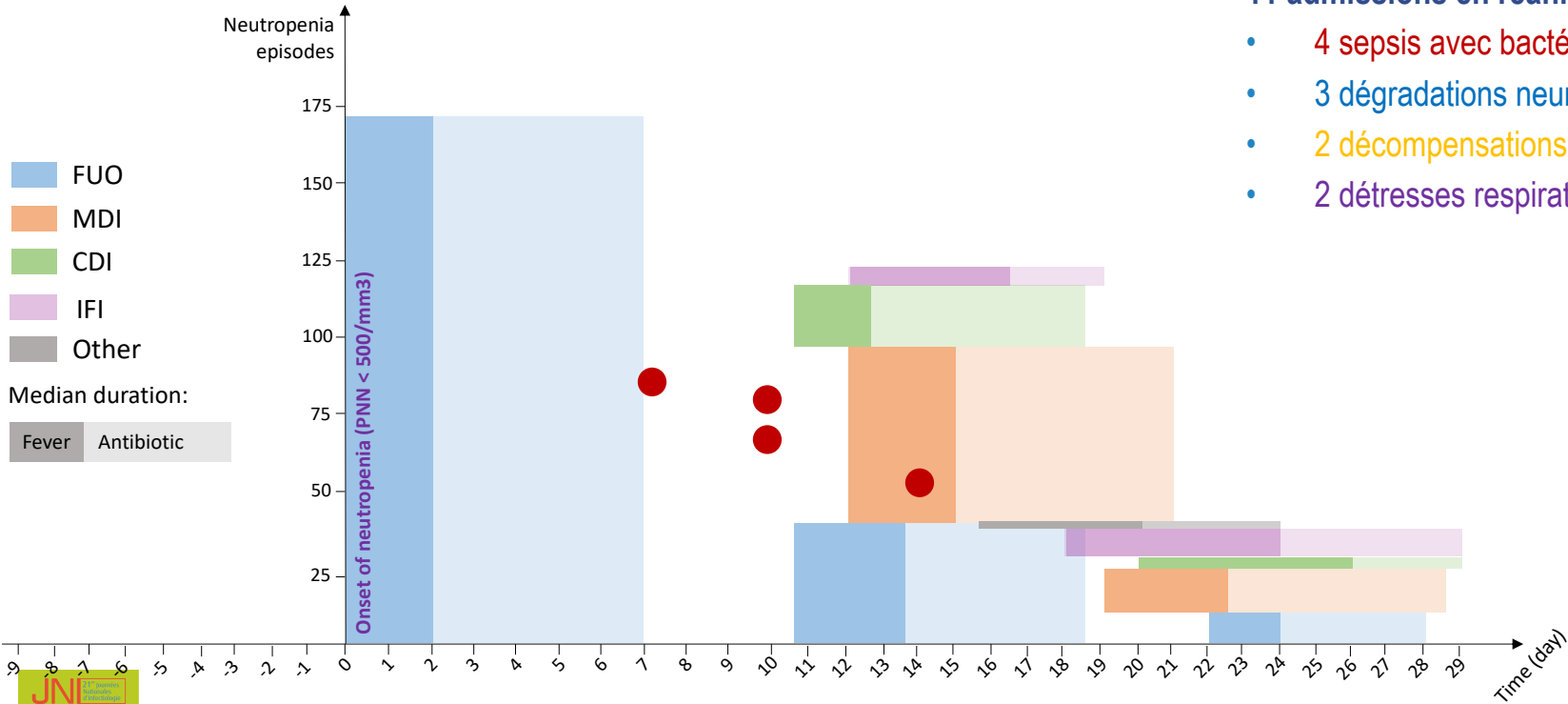
Results: *Febrile episodes*



11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
- 3 dégradations neurologiques
- 2 décompensations cardiaques

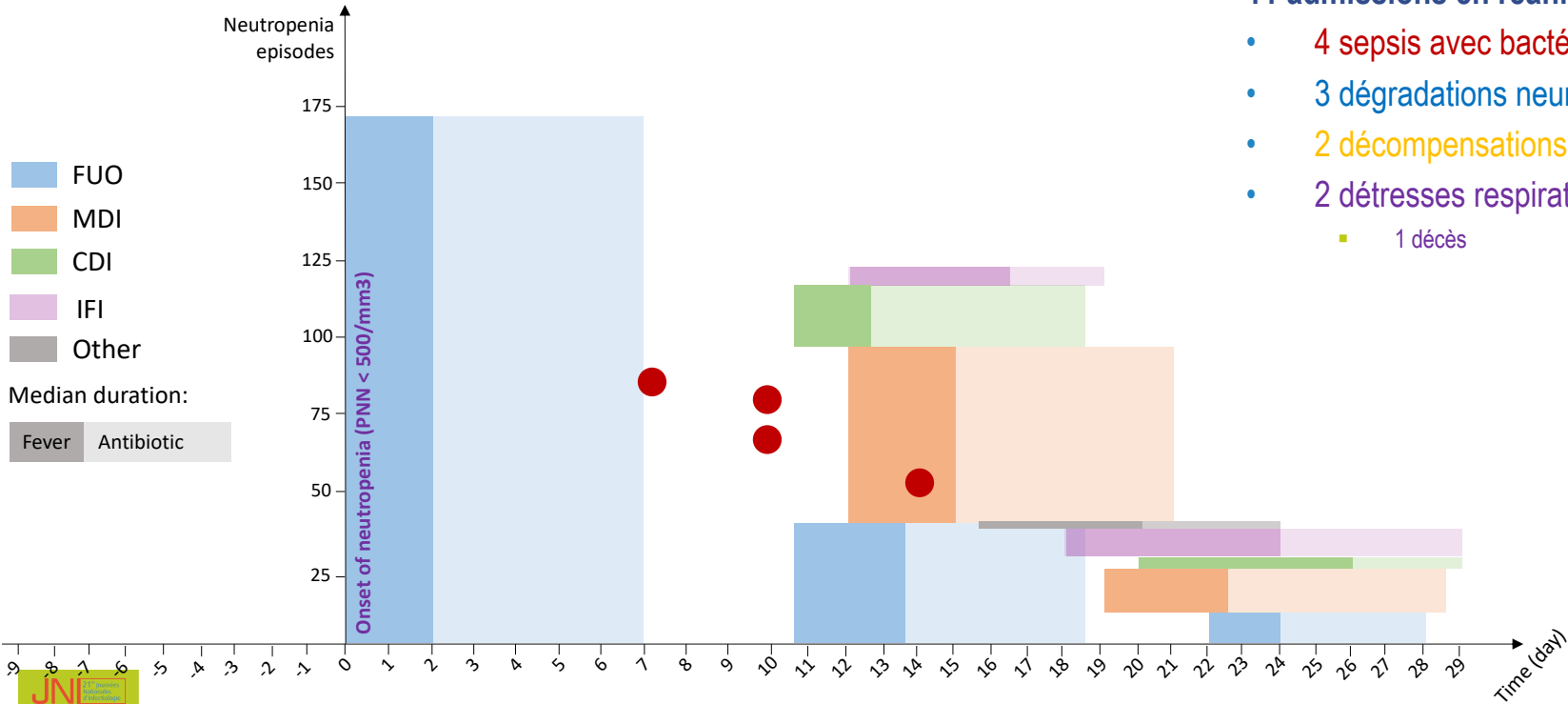
Results: *Febrile episodes*



11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
- 3 dégradations neurologiques
- 2 décompensations cardiaques
- 2 détresses respiratoires

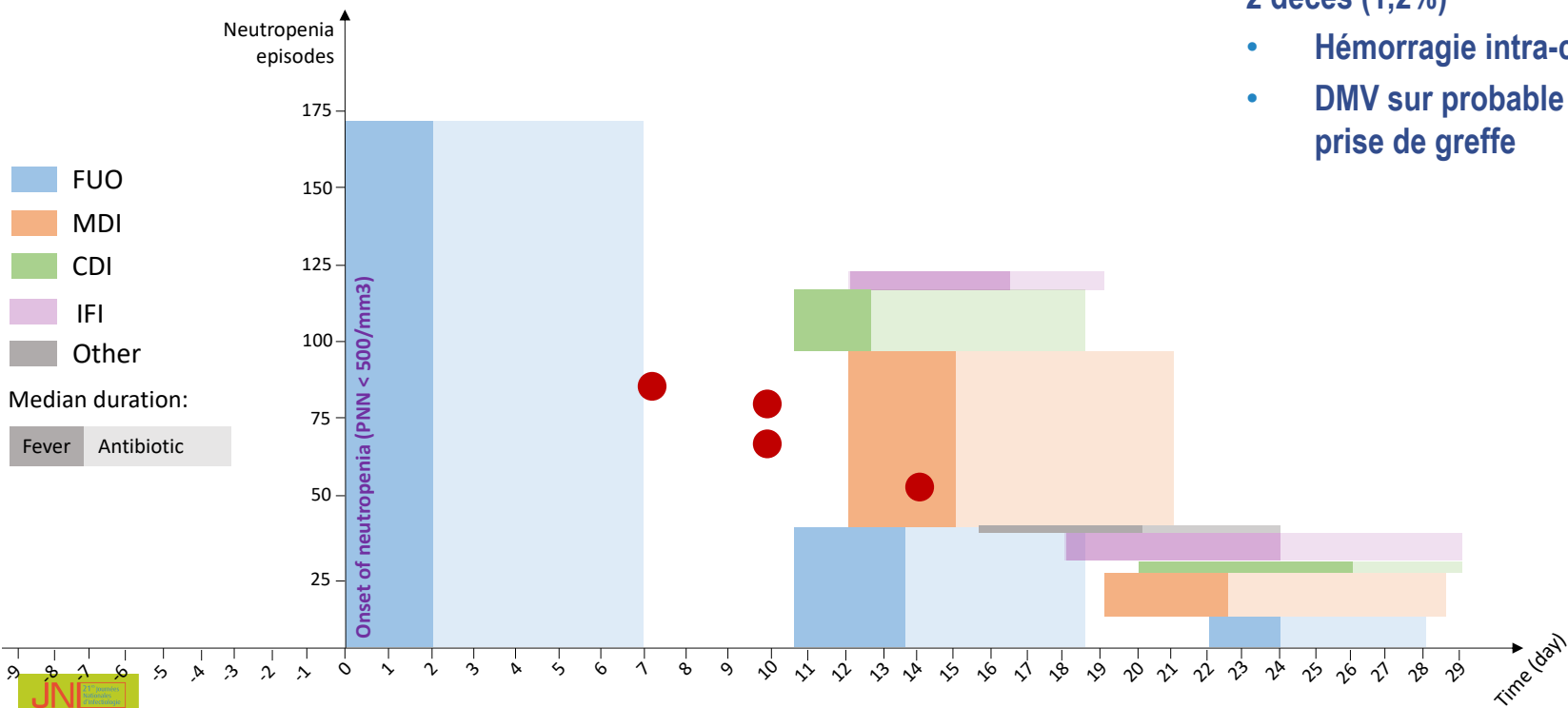
Results: *Febrile episodes*



11 admissions en réanimation (6.5%)

- 4 sepsis avec bactériémie
- 3 dégradations neurologiques
- 2 décompensations cardiaques
- 2 détresses respiratoires
- 1 décès

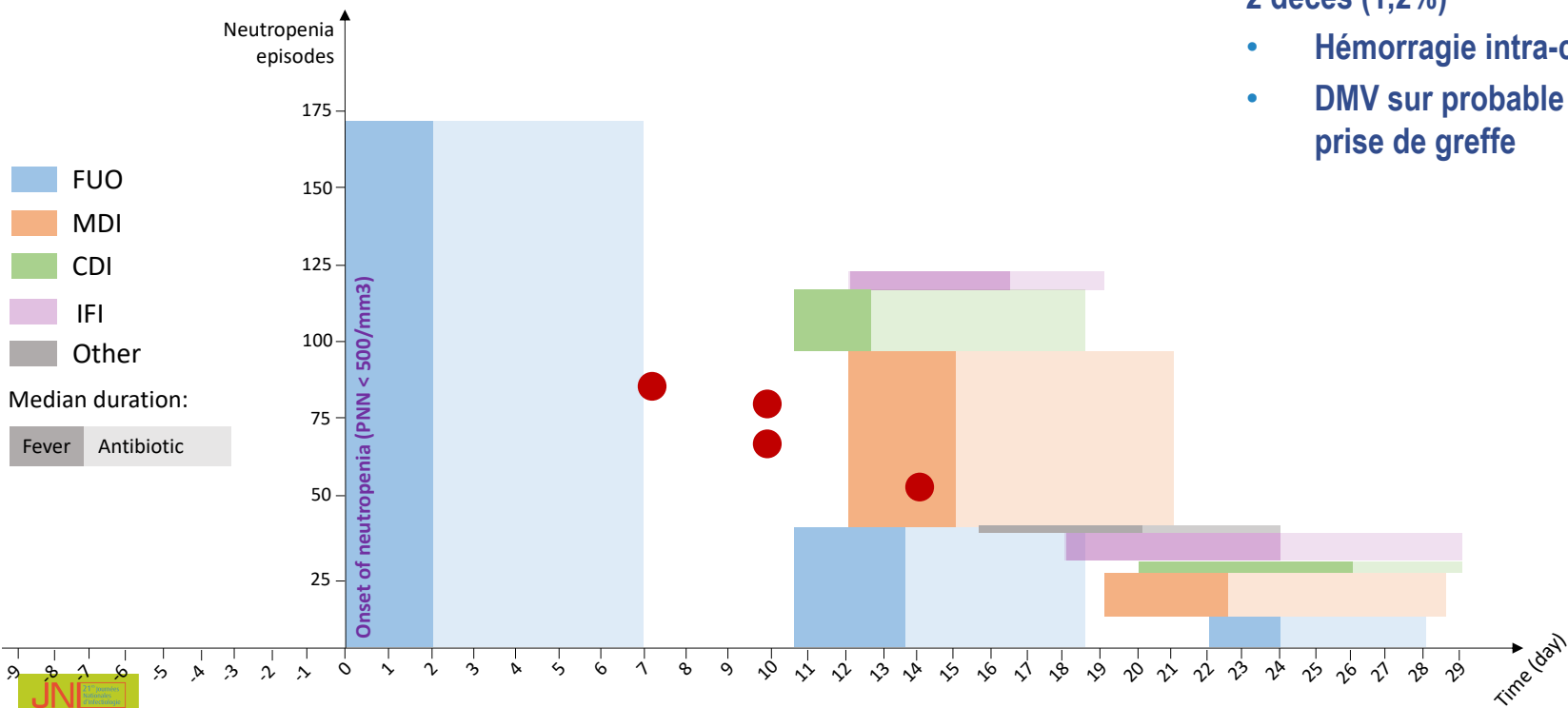
Results: *Febrile episodes*



2 décès (1,2%)

- Hémorragie intra-cérébrale
- DMV sur probable syndrome de prise de greffe

Results: *Febrile episodes*

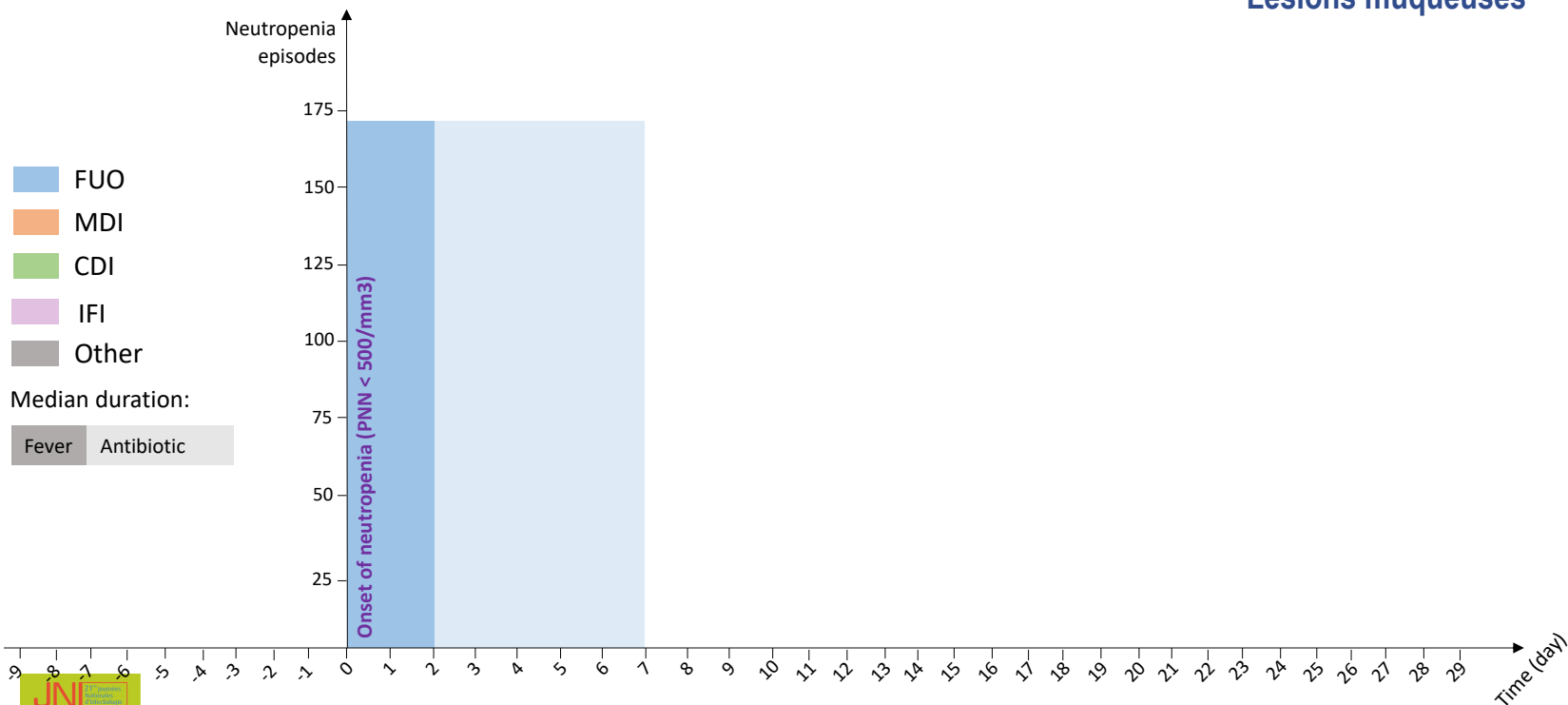


2 décès (1,2%)

- Hémorragie intra-cérébrale
- DMV sur probable syndrome de prise de greffe

Results: *Febrile episodes*

Lésions muqueuses



Results: *Febrile episodes*

Neutropenia
episodes

175

150

125

100

75

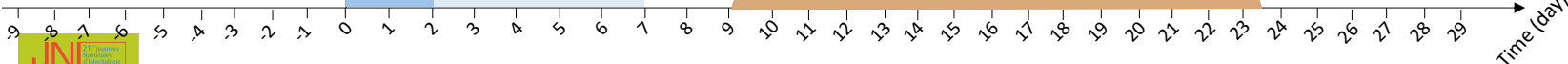
50

25

Lésions muqueuses

- 25 entérocrites (15%)

Time (day)



Results: *Febrile episodes*

Neutropenia
episodes

175

150

125

100

75

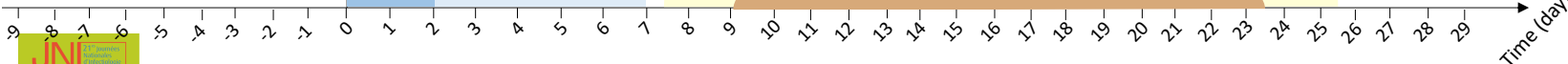
50

25

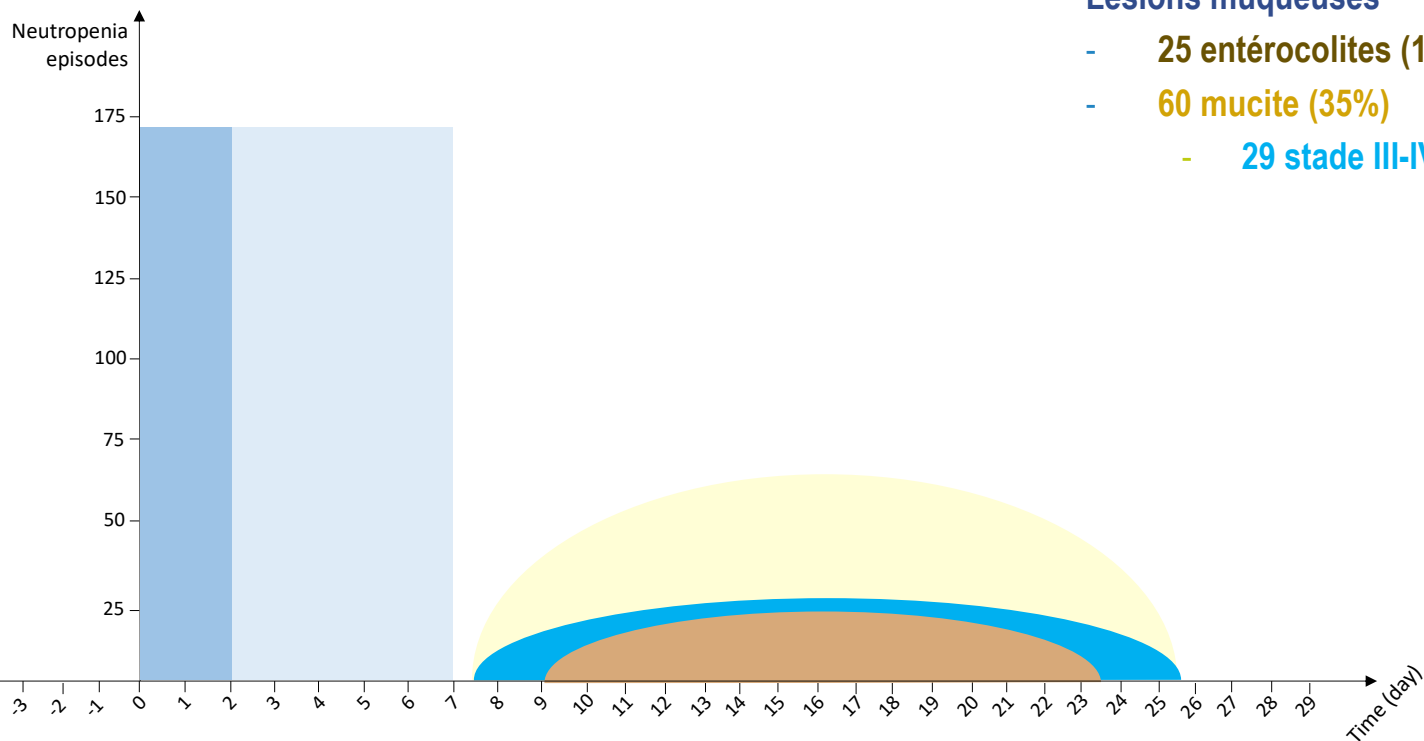
Lésions muqueuses

- 25 entérocrites (15%)
- 60 mucite (35%)

Time (day)



Results: *Febrile episodes*



Results: *Febrile recurrence*

Male sex

First line duration

Neutropenia duration

Induction

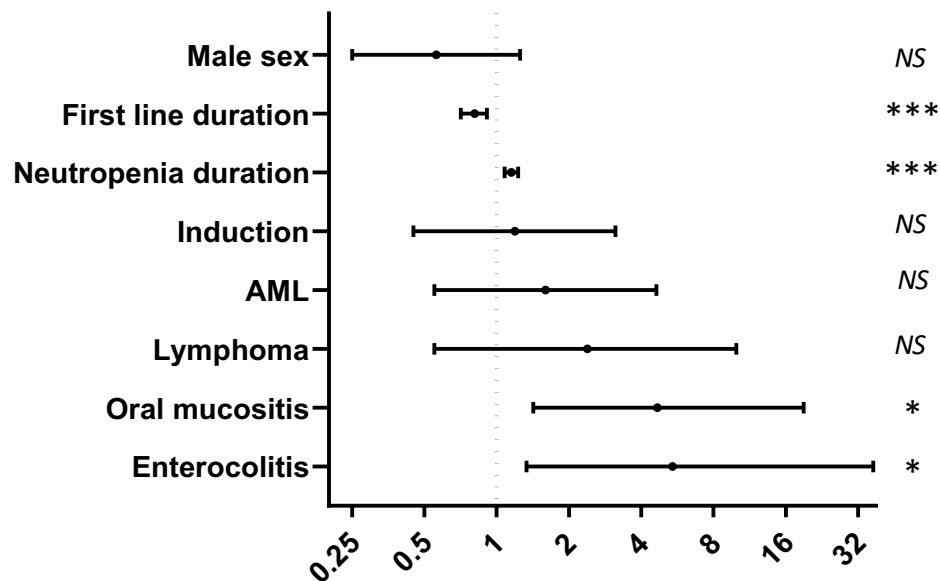
AML

Lymphoma

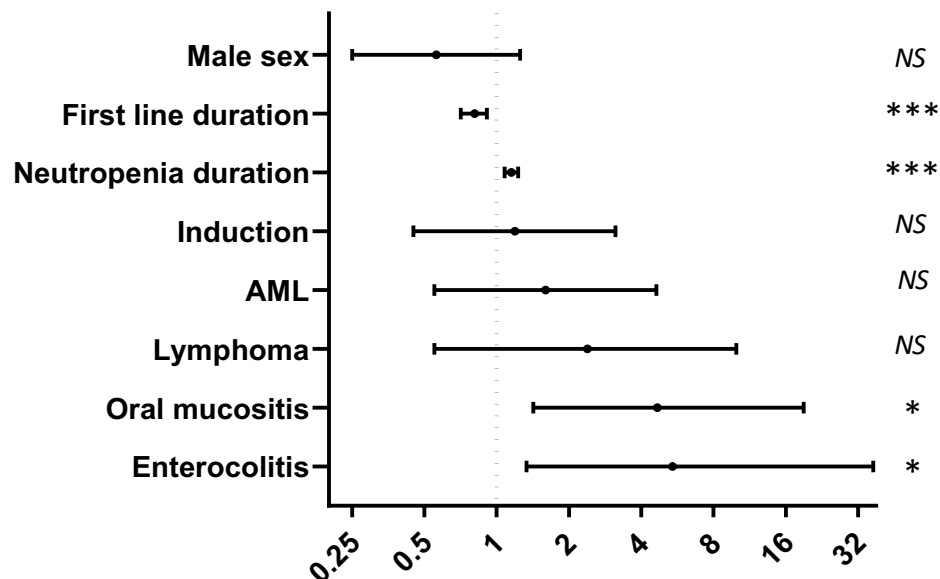
Oral mucositis

Enterocolitis

Results: *Febrile recurrence*



Results: *Febrile recurrence*



- Durée de la première ligne d'antibiothérapie
OR=0.81, $P<.001$
- Durée de neutropénie
OR=1.15, $P<.001$
- Mucite orale stade III-IV
OR=4.67, $P=.02$
- Entérocólite
OR=5.40, $P=.04$

Results: *Febrile recurrence with bacteremia*

AutoHSCT

Male sex

AML

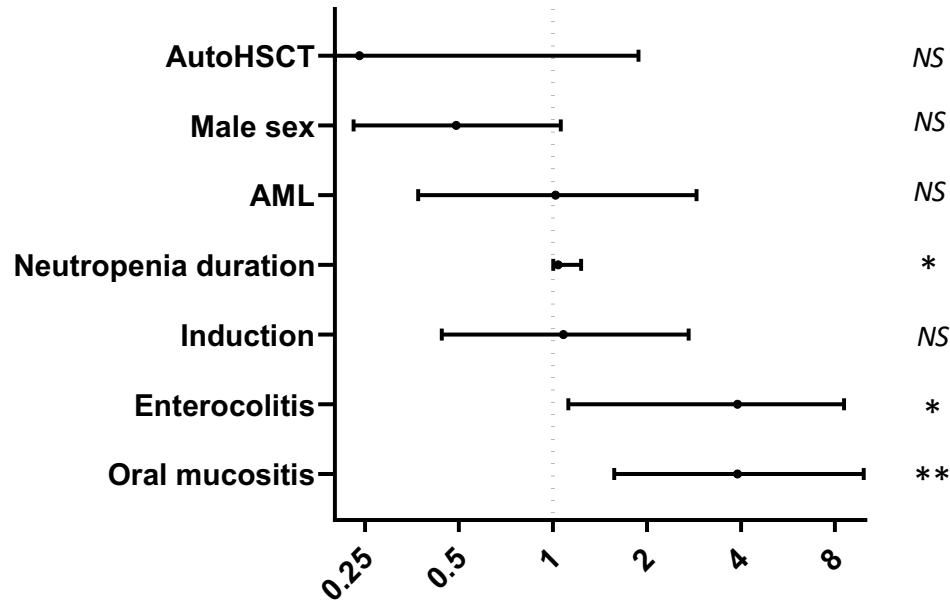
Neutropenia duration

Induction

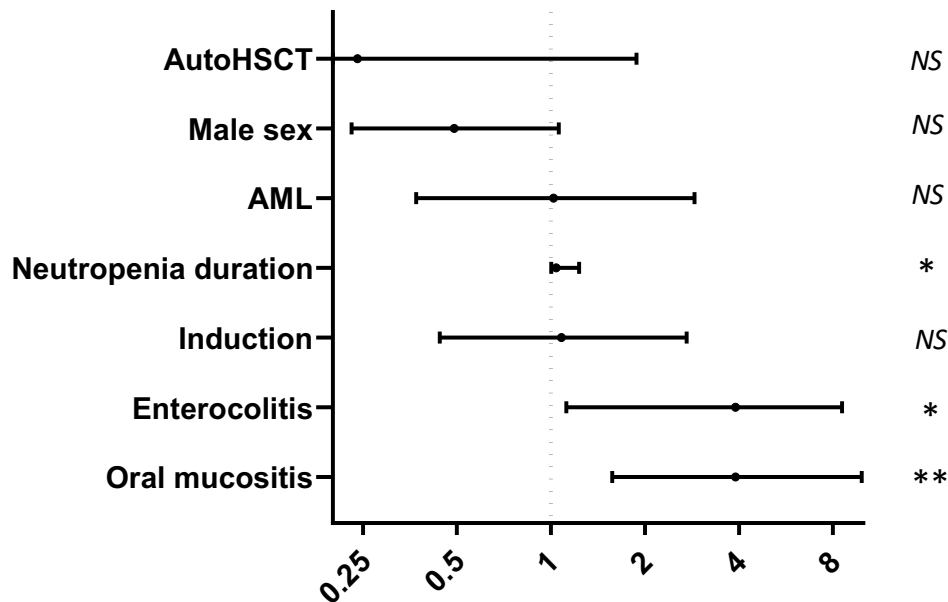
Enterocolitis

Oral mucositis

Results: *Febrile recurrence with bacteremia*



Results: *Febrile recurrence with bacteremia*



- Durée de neutropénie
OR=1.04, $P=.045$
- Entérocolite
OR=3.07, $P=.03$
- Mucite orale stade III-IV
OR=3.90, $P=.004$

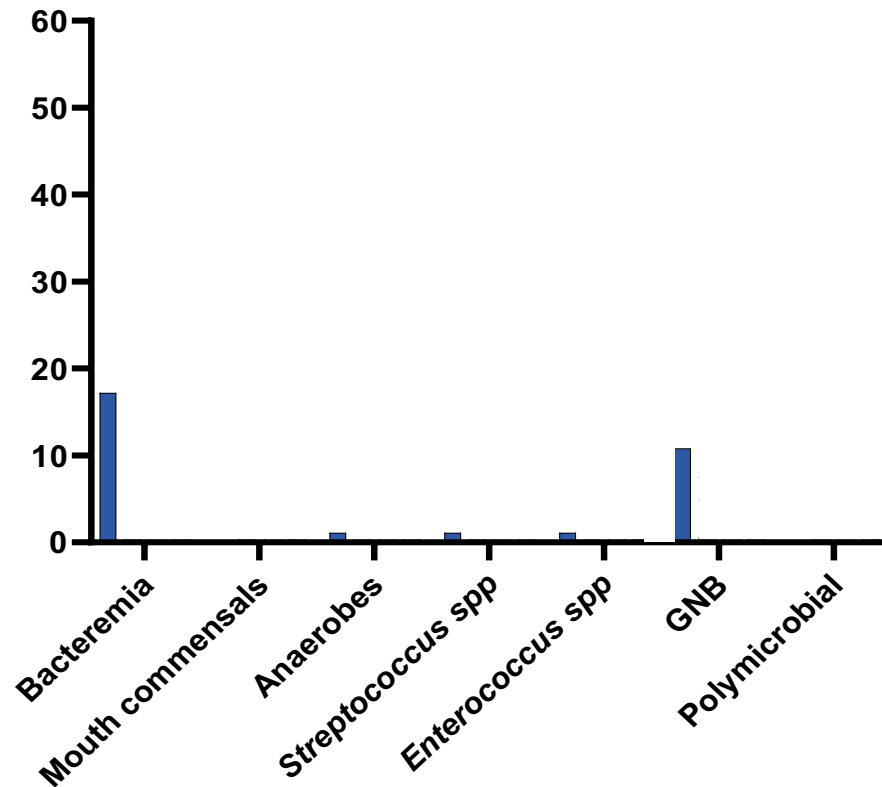
Results: *Bacteremia documentation*

- 46 récurrences par bactériémie
- 61 documentations (8 polymicrobiennes)

Results: *Bacteremia* documentation

- 46 récurrences par bactériémie
- 61 documentations (8 polymicrobiennes)

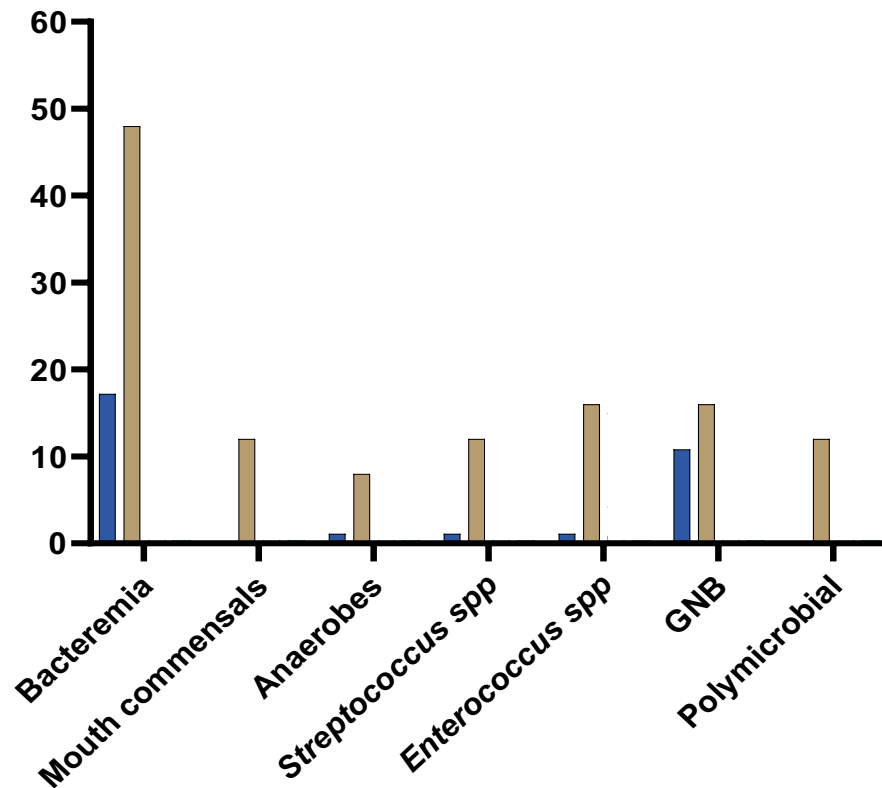
■ No mucosal damage (93)



Results: *Bacteremia* documentation

- 46 récidives par bactériémie
- 61 documentations (8 polymicrobiennes)

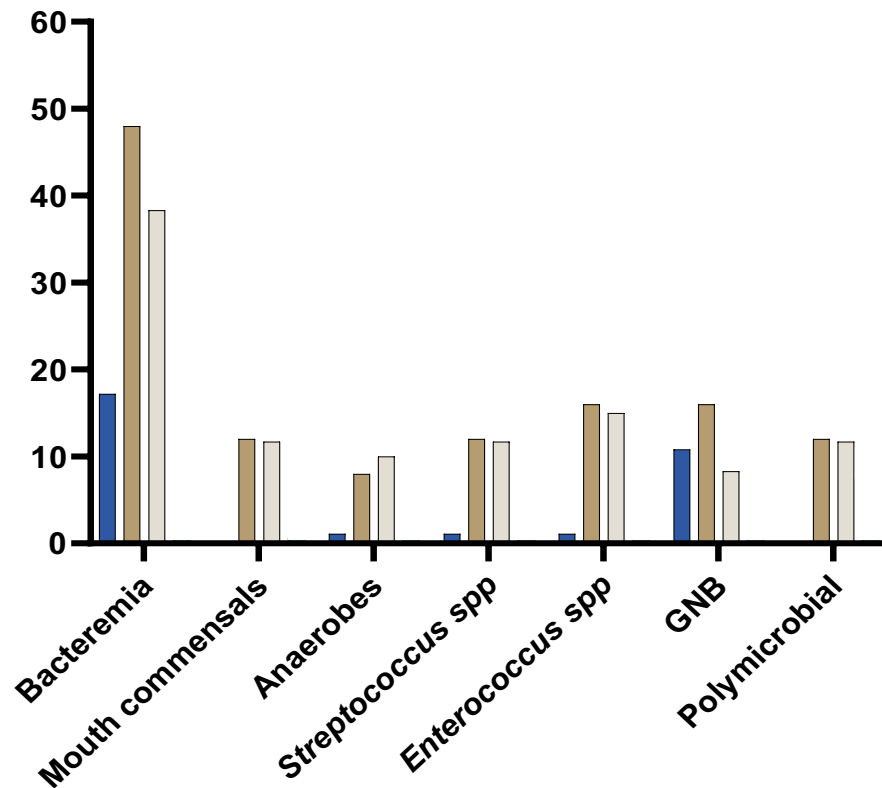
■ No mucosal damage (93)
■ Enterocolitis (25)



Results: *Bacteremia* documentation

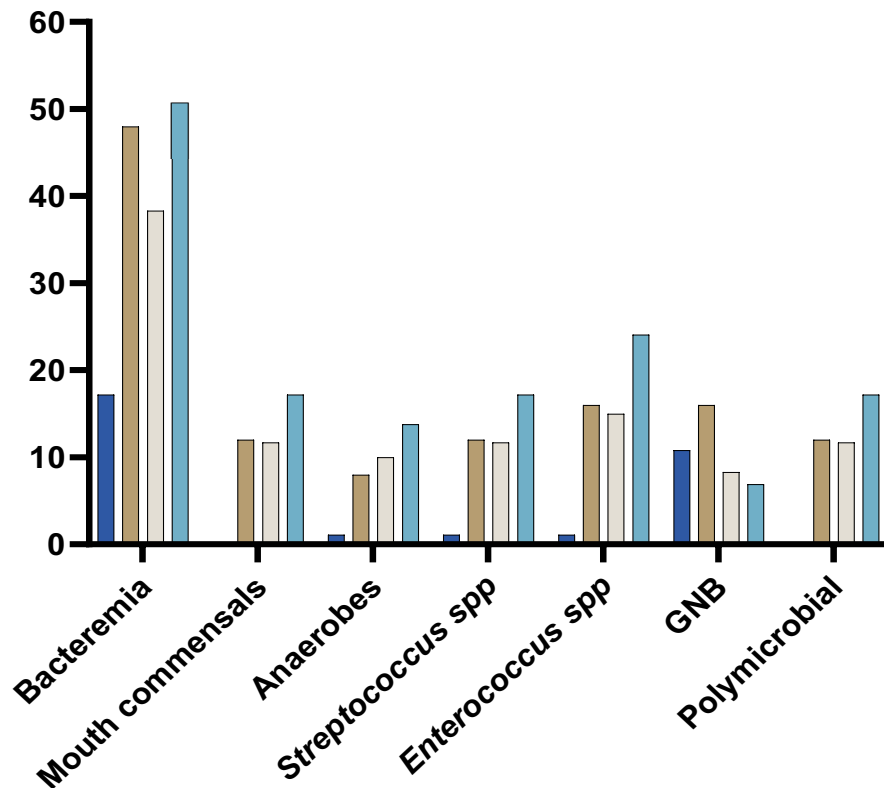
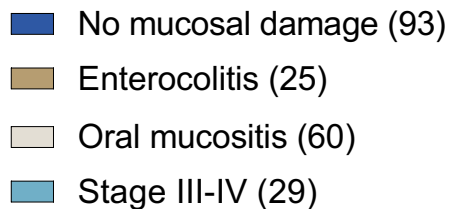
- 46 récidives par bactériémie
- 61 documentations (8 polymicrobiennes)

■ No mucosal damage (93)
■ Enterocolitis (25)
■ Oral mucositis (60)



Results: *Bacteremia documentation*

- 46 récidives par bactériémie
- 61 documentations (8 polymicrobiennes)



Results: *Antibiotic saving*

Neutropenia episode	Antibiotics duration		EAT-free days	<i>P value</i>
	Real	Theoretical		
Nonrecurrent febrile episode (n=49)	8.2±4.4	16.8±7.1	8.6±1.6	<i>P</i> <.001
Febrile recurrence episodes (n=121)	18.4±8.3	24.8±10.0	6.4±1.0	<i>P</i> <.001
Total (n=170)	15.5±8.7	22.5±10.0	7.0±0.8	<i>P</i> <.001

Results: *Antibiotic saving*

Neutropenia episode	Antibiotics duration		EAT-free days	<i>P value</i>
	Real	Theorical		
Nonrecurrent febrile episode (n=49)	8.2±4.4	16.8±7.1	8.6±1.6	<i>P</i> <.001
Febrile recurrence episodes (n=121)	18.4±8.3	24.8±10.0	6.4±1.0	<i>P</i> <.001
Total (n=170)	15.5±8.7	22.5±10.0	7.0±0.8	<i>P</i> <.001

Results: *Antibiotic saving*

Neutropenia episode	Antibiotics duration		EAT-free days	<i>P value</i>
	Real	Theoretical		
Nonrecurrent febrile episode (n=49)	8.2±4.4	16.8±7.1	8.6±1.6	<i>P</i> <.001
Febrile recurrence episodes (n=121)	18.4±8.3	24.8±10.0	6.4±1.0	<i>P</i> <.001
Total (n=170)	15.5±8.7	22.5±10.0	7.0±0.8	<i>P</i> <.001

Discussion



Discussion

- **Sécurité** de la stratégie
 - Pas de mortalité imputable à un sepsis bactérien
 - 2,4% de transfert en réanimation pour sepsis, dont 0.6% avec choc septique

Discussion

- **Sécurité** de la stratégie
 - Pas de mortalité imputable à un sepsis bactérien
 - 2,4% de transfert en réanimation pour sepsis, dont 0.6% avec choc septique
- Epargne conséquente, notamment en Carbapénème

Discussion

- **Sécurité** de la stratégie
 - Pas de mortalité imputable à un sepsis bactérien
 - 2,4% de transfert en réanimation pour sepsis, dont 0.6% avec choc septique
- Epargne conséquente, notamment en Carbapénème
- Cependant,
 - Taux élevé de récives fébriles 71% et de bactériémies 27%
 - Risque de récive et de bactériémie lié aux lésions muqueuses → Maintient de l'antibiothérapie ?
 - En présence de lésions muqueuses → Couverture Entérocoque, Streptocoque et Anaérobie

Discussion

- **Sécurité** de la stratégie
 - Pas de mortalité imputable à un sepsis bactérien
 - 2,4% de transfert en réanimation pour sepsis, dont 0.6% avec choc septique
- Epargne conséquente, notamment en Carbapénème
- Cependant,
 - Taux élevé de récives fébriles 71% et de bactériémies 27%
 - Risque de récive et de bactériémie lié aux lésions muqueuses → Maintient de l'antibiothérapie ?
 - En présence de lésions muqueuses → Couverture Entérocoque, Streptocoque et Anaérobie
- Limites : Caractère rétrospectif → Biais d'information : temporalité lésions muqueuses
- Points positifs : Cohorte la plus importante d'arrêt / Sélection des neutropénies les plus à risque

Remerciements



Hématologie

- Amandine Le Bourgeois
- Pierre Peterlin
- Thomas Gastine
- Steven Le Gouille

SMIT

- Benjamin Gaborit
- Colin Deschanvre
- Raphael Lecomte
- David Boutoille

Microbiologie

- Stephane Corvec

RELAPS

Hématologie

- Gaelle Guillerm
- Marie-Anne Couturier

SMIT

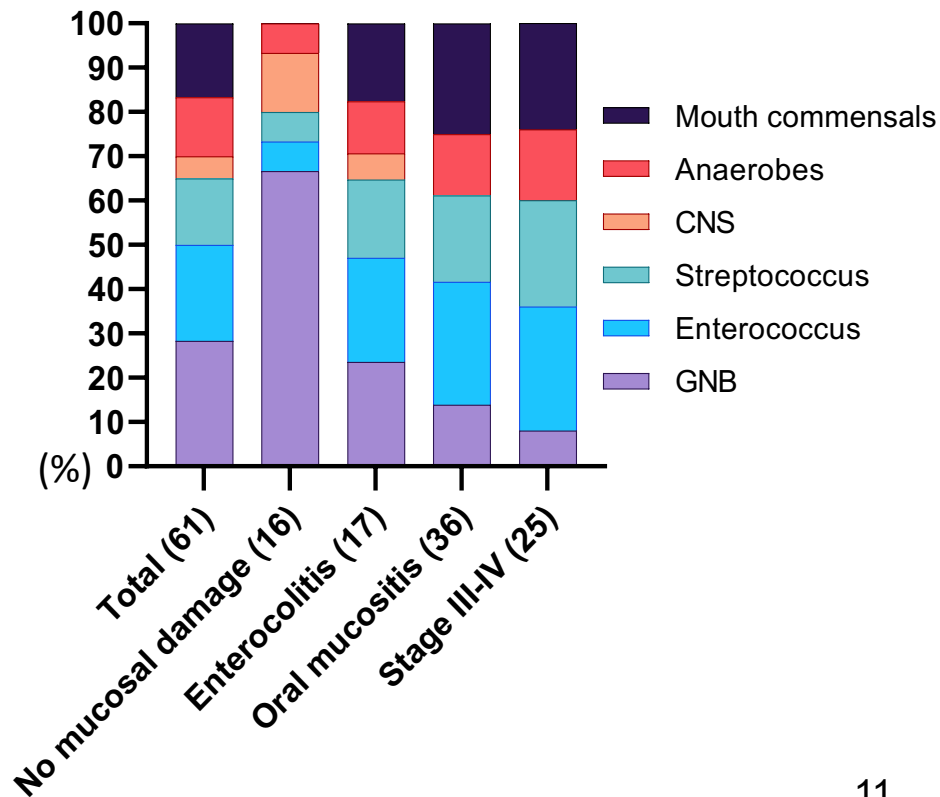
- Jean-Philippe Talarmin
- Shéhérazade Rezig
- Anne Coste
- Pierre Gazeau
- Sylvain Jaffuel
- Séverine Ansart

Microbiologie

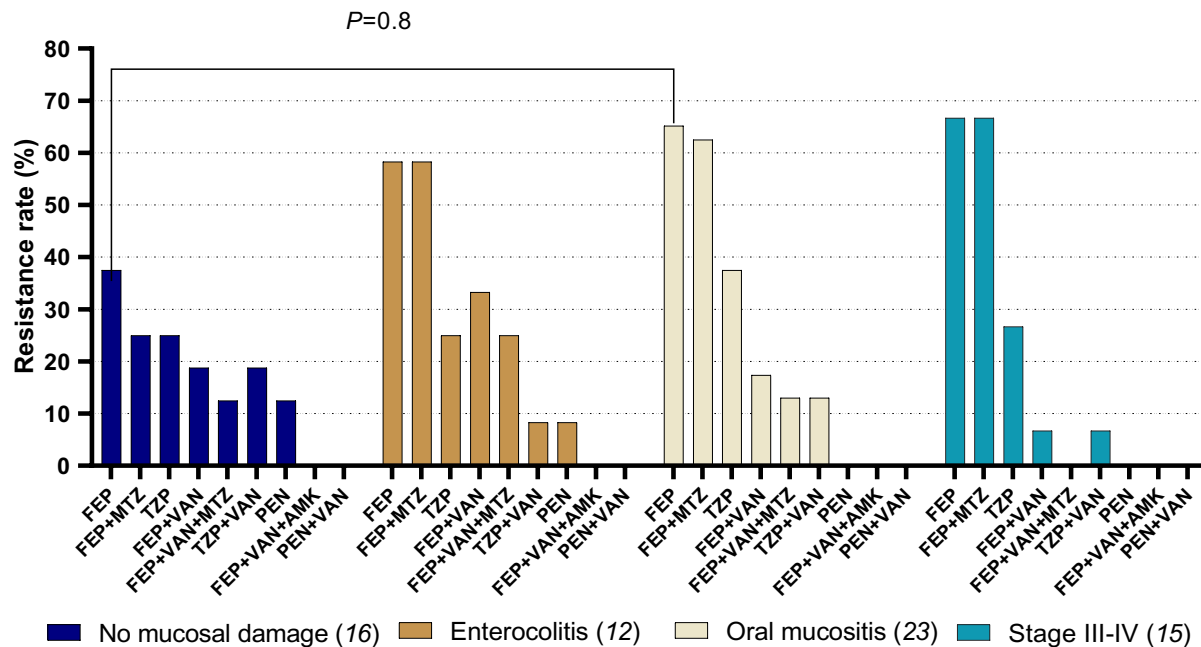
- Didier Tande
- Geneviève Hery-Arnaud



Results: *Bacteremia documentation*



Results: *Bacteremia* documentation



Results: *Bacteremia documentation*

