

Challenges dans la prise en charge des neutropénies fébriles (NF)

JNI

Lyon, 10 Juin 2009

***Pr Catherine Cordonnier
Service d'Hématologie
CHU Henri Mondor***

Challenges? ou Evolution des stratégies?

- ✓ Le diagnostic biologique des NF
- ✓ Le traitement antibactérien des NF
- ✓ La prophylaxie par quinolone dans les NF

Diagnostic biologique des NF

On attend encore les progrès !

✓ Le diagnostic moléculaire de l'infection bactérienne

- un espoir pour réduire les 70% d'infections non microbiologiquement documentées
- un diagnostic plus rapide que les hémocultures
- beaucoup d'études, peu de résultats

✓ Les biomarqueurs

- peu ou pas discriminants entre BGN et CGP (*Sakr et al. 2008*)
- positivité retardée dans les infections fongiques (*Sakr et al. 2008*)
- PCT, CRP, IL1 β , IL6, IL8 et IL10 font moins bien que le score du MASCC (*Uys et al. 2007*)

Traitement antibactérien des NF

✓ Ce qui n'est pas nouveau

- Le traitement de la neutropénie fébrile reste une urgence thérapeutique
- Aucune dérogation à cette règle n'est acceptée depuis 1996 (*Bodey G et al. 1996*)
- Le traitement repose sur l'usage d'une bétalactamine à large spectre

✓ Ce qui a changé

- Les restrictions d'usage des aminosides et des glycopeptides
- L'utilisation de facteurs de risque pour le choix des prises en charge à domicile
- Les quinolones prophylactiques

Ce qui est de plus en plus vrai

- Nous n'avons que très peu de nouvelles molécules
- Sachons les utiliser à bon escient

Stratégie antibactérienne des NF à haut risque

MONOTHERAPIE

par bétalactamine à fortes doses ++++

+ *Aminosides: seulement si choc septique ou sepsis sévère*

+ *Glycopeptides: seulement si choc septique, mucite sévère, colonisation ou ATCD d'infections à CG+*

Recommandations de l'IDSA et de l'ECIL



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

Empirical antibacterial treatment - Aminoglycosides

For the working group: Lubos Drgona

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





Pourquoi il ne faut plus donner d'aminosides dans les NF

Aucun essai thérapeutique randomisé comparant bêtalactamine A + aminoside vs bêtalactamine A+ placebo n'a montré d'avantage des aminosides:

- sur l'efficacité clinique globale
- sur le succès microbiologique, y compris des seules infections à BGN
- sur la survie globale et la survie sans infection à l'aplasie

L'addition d'un aminoside augmente la néphrotoxicité (AI) et l'ototoxicité (AI)

Indications réservées à:

- choc septique ou sepsis sévère (CIII)
- suspicion d'infection à *Pseudomonas* sp. ou autre BGN résistant (CIII)

Pas d'indication pour:

- fièvre persistante (CIII), infection à BGN (CIII), pneumopathie (CIII)
- réduire le risque d'émergence de résistance (BI)



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

**EMPIRICAL ANTIBACTERIAL TREATMENT:
GLYCOPEPTIDES AND OTHER GRAM-
POSITIVE ANTIBACTERIALS**

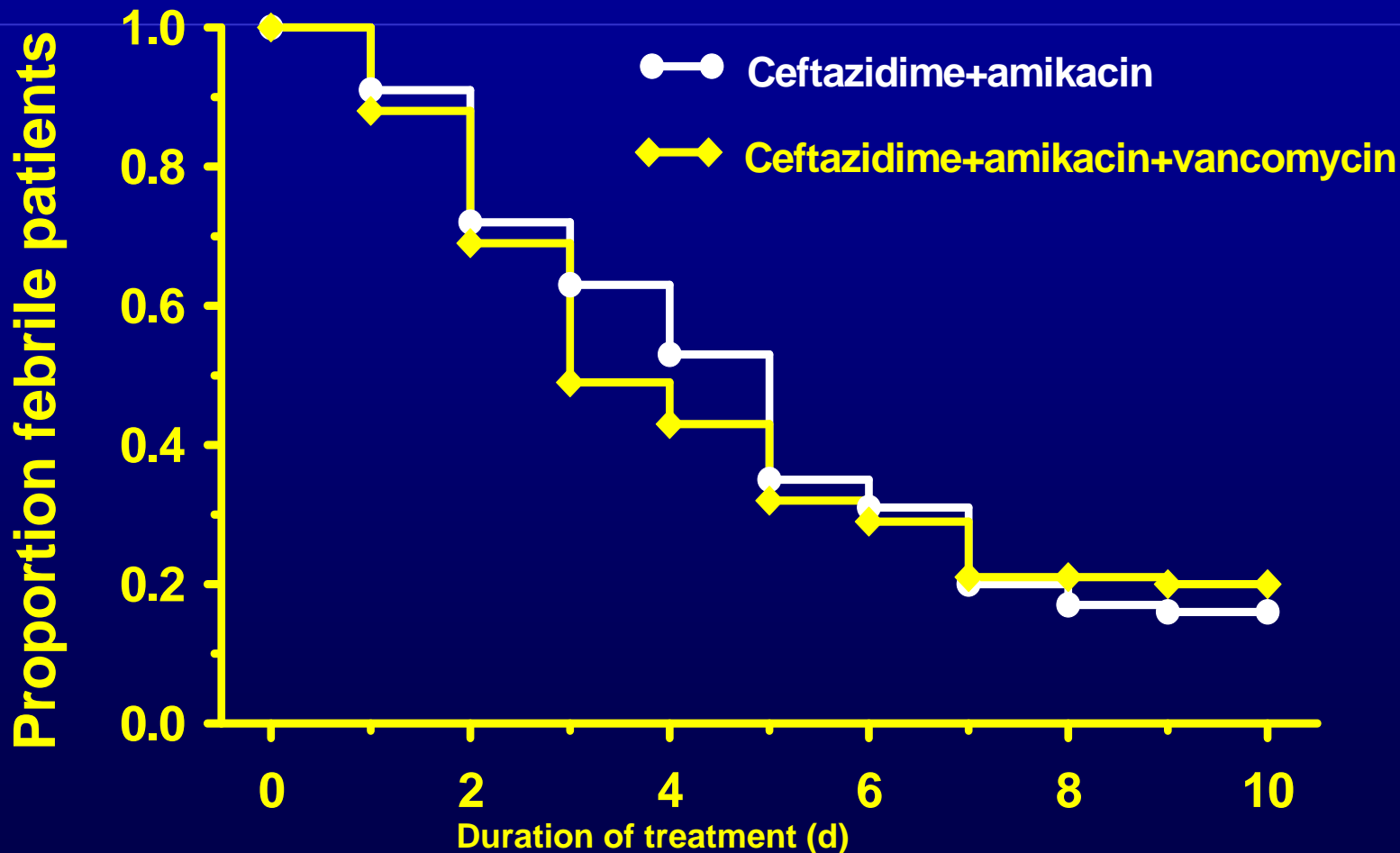
A.COMETTA, O.MARCHETTI, T.CALANDRA

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



L'utilisation de la vancomycine est-elle utile en 1° ligne, associée à la bêtalactamine ?

EORTC-IATCG, J Infect Dis, 1991; 163: 951-958



L'addition de vancomycine est-elle utile en 2° ligne en cas de fièvre nue persistante sous

bétalactamine?

Cometta et al., Clin Infect Dis 2003

763 patients traités par Tazocilline en 1° ligne

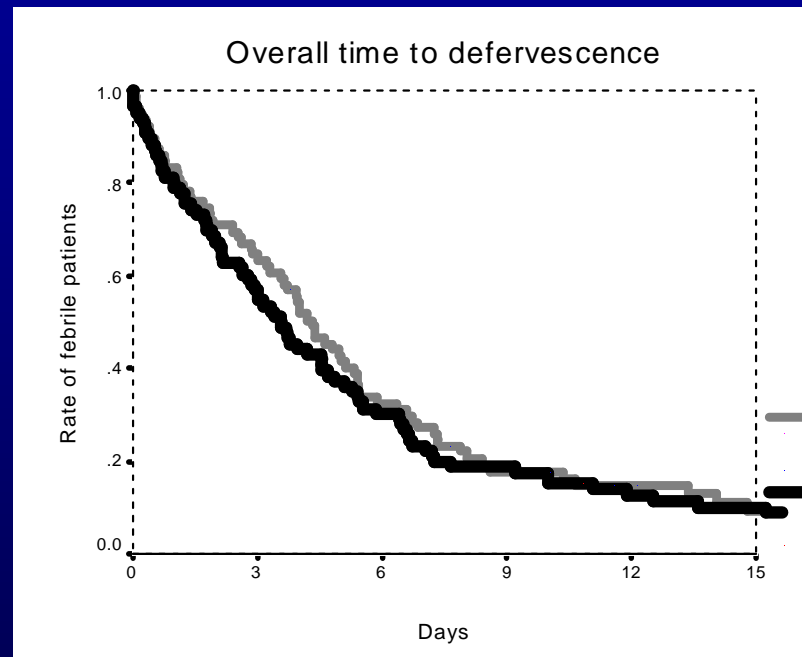
→ 165 avec fièvre persistante non documentée à 48-60h d'ATB

→ Placebo ou Vanco

Même survie

Même taux de réponse

Même Nb de pts Ampho B



CONCLUSION ECIL1

	Glycopeptide	CDC grading system
At onset of fever	Not recommended	I D
Persistent fever	Not recommended	I D
Known colonisation with MRSA	Recommended	III C
Hypotension or shock	Recommended	III C
Skin and soft tissue infections including catheter-related infections	Recommended	III C

D'autres antibactériens anti-G+ dans les neutropénies fébriles?

	Linezolide * N=251	Vancomycine N=237	p
Succès clinique à 7j fin de traitement	87.3%	85.2%	ns
Succès microbiologique	57.7% (n=71)	50% (n=58)	ns
Mortalité	5.6%	7.6%	ns
Evènements indésirables attribués à l'antibiotique	17.2%	24%	.04
Insuffisance rénale attribuée à l'antibiotique	0.3%	2.3%	.04

* Sortie d'aplasie retardée



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

Fluoroquinolone Prophylaxis In neutropenic patients

For the working group Giampaolo Bucaneve

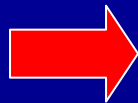
Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France





Quinolone prophylaxis : Publications identified

META-ANALYSES



Anat Gafter-Gvili et al.

Annals of Internal Medicine, 2005: 17 trials (1409 patients)

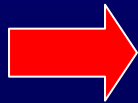
Van de Wetering et al.

European Journal of Cancer, 2005: : 8 trials (746 patients)

Engels et al.

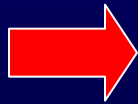
Journal of Clinical Oncology, 1998 : 9 trials (731 patients))

CLINICAL TRIALS



Bucaneve and GIMEMA

New England Journal of Medicine, 2005 (760 patients)



Cullen et al.

New England Journal of Medicine, 2005 (1565 patients)



Febrile Episodes

META-ANALYSIS 1409 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR	P
Overall	369/798 (46%)	505/701 (72%)	0.67 (0.56-0.81)	<0.001

Anat Gafter Gvili et al. Annals of Internal Medicine, 2005

RCT: AL, HSCT 760 patients	Levofloxacin	Placebo	RR	P
Overall	243/375 (65%)	308/363 (85%)	0.76 (0.70, 0.83)	0.001
AL	123/183 (67%)	154/179 (86%)	0.78 (0.69, 0.97)	<0.001
HSCT	129/192 (62%)	154/184 (84%)	0.80 (0.71, 0.90)	<0.001

Bucaneve and GIMEMA New England Journal of Medicine, 2005

Microbiologically Documented Infections

META-ANALYSIS 1409 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR	P
Overall	171/706 (24%)	318/701 (45%)	0.50 (0.35-0.70)	<0.001

Anat Gafter Gvili et al. Annals of Internal Medicine, 2005

RCT: AL, autoHSCCT 760 patients	Levofloxacin	Placebo	RR (95%CI)	P
Overall	74/339 (22%)	131/336 (39%)	0.55 (0.43,0.71)	<0.001
AL	39/165 (24%)	74/165 (45%)	0.52 (0.38,0.72)	<0.001
HSCT	35/174 (20%)	57/171 (33%)	0.60 (0.41, 0.86)	0.007

Bucaneve and GIMEMA New England Journal of Medicine, 2005



Gram-negative Infections

Gram-negative Infections

META-ANALYSIS* 3416 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR (95%CI)	P
Overall	79/1708 (4.6%)	279/1708 (16%)	0.29 (0.23-0.37)	<0.001
AL, BMT (HSCT)	64/673 (9.5%)	194/668 (29%)	0.33 (0.25-0.43)	<0.001

* Including GIMEMA and Cullen' Trials , 2005

Gram-negative Bacteremias

META-ANALYSIS* 2949 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR (95%CI)	P
Overall	40/1476 (2.7%)	18/1473 (8%)	0.35 (0.25-0.49)	0.005
AL, BMT (HSCT)	38/598 (6.3%)	106/592 (17.9%)	0.36 (0.25-0.50)	<0.001

* Including GIMEMA and Cullen' Trials , 2005, Leibovici



Gram-positive Infections

Gram-positive Infections

META-ANALYSIS* 3413 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR (95%CI)	P
Overall	109/1708 (6.3%)	295/1705 (17%)	0.38 (0.31-0.46)	<0.001
AL, BMT (HSCT)	91/680 (13.3%)	204/679 (30%)	0.45 (0.36-0.56)	<0.001

* Including GIMEMA and Cullen' Trials , 2005

Gram-positive Bacteremias

META-ANALYSIS* 2949 patients	Fluoroquinolone	Placebo/No Treatment	RR (95%CI)	P
Overall	114/1476 (7.7%)	147/1473 (9.9%)	0.77 (0.63-0.96)	0.03
AL, BMT (HSCT)	108/605 (17.8%)	133/603 (22%)	0.81 (0.65-1.01)	0.07

* Including GIMEMA ans Cullen' Trials , 2005



Fluoroquinolone prophylaxis

Acute Leukemia and HSCT patients

Bucaneve and GIMEMA . New Engl J Med, 2005

NTT to avoid 1 Febrile Episode = 5

Solid Tumor or Lymphomas NO HSCT

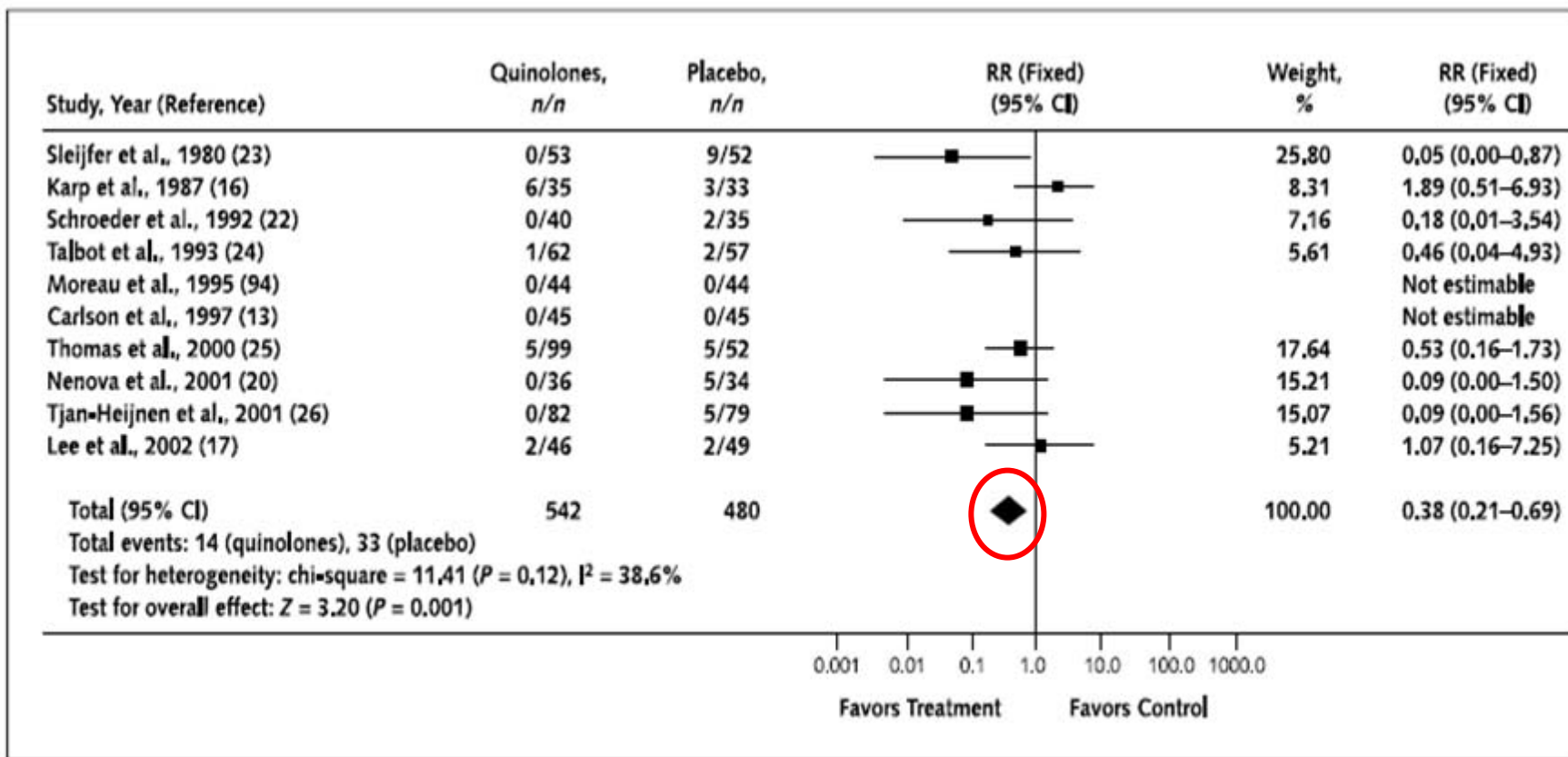
Calculated according to the results of Cullen et al. New Engl J Med, 2005

NTT to avoid 1 Febrile Episode (1° cycle) = 25

NTT to avoid 1 Febrile Episode/any cycle = 70

Infection related Mortality : Quinolone prophylaxis vs. Placebo or no treatment

Anat Gafer Gvili et al. Annals of Internal Medicine, 2005



RR = relative risk.

1022 patients

RR = 0.38 (95% CI 0.21-0.69)



QUALITY OF EVIDENCE

High risk patients

(expected duration of neutropenia > 7 days)

Acute Leukemia and Auto-HSCT

Antibacterial prophylaxis with fluoroquinolones showed to be effective in reducing (quality of evidence I) :

- Mortality
- Febrile episodes
- Bacterial infections and bacteremias
- Gram-negative infections and bacteremias
- Gram-positive infections but not bacteremias
- The use of empirical antibiotics

Allo-HSCT

Because the expected duration of neutropenia is more than seven days also in allo HSCT patients, this group is considered at high risk.

Data on efficacy of quinolone prophylaxis are available only for auto HSCT but not for allo HSCT patients.



Does fluoroquinolone prophylaxis prevent infections in patients with acute leukemia or in recipients of hematopoietic stem cell transplantation?

YES

Drug of Choice	Strength of Recommendation and level of evidence
Levofloxacin (500 mg once daily)	AI
Ciprofloxacin (500 mg bid)	AI
Ofloxacin (200 - 400 mg bid)	BI
Norfloxacin (400 mg bid)	BI

Recommandations du NCCN

National Comprehensive Cancer Network, US 2008
Clinical Practices guidelines in Oncology

Risque	Pathologie Traitements	Recommandations pour la prophylaxie bactérienne
Faible	Chimio T. solide <i>Neutropénie attendue < 7j</i>	Aucune
Intermédiaire	Autogreffe de CSH Ly, Myélome, LLC Fluda, 2-CDA <i>Neutropénie attendue 7-10j</i>	« Considérer » une prophylaxie par quinolone
Elevé	Allogreffe de CSH LA (induction, conso) <i>Neutropénie attendue > 10j</i>	« Considérer » une prophylaxie par quinolone



Les limites de la prophylaxie par quinolone

- **If quinolone prophylaxis is adopted:**
 - the empiric antibacterial regimen for a febrile episode must cover (AIII) as possible causative pathogen : Pseudomonas spp. or quinolone-resistant strains.
 - in case of a failure of the “first line” therapy also a MR gram-positive organism must be considered
 - Need for periodic monitoring of the local epidemiology
- **Periodic monitoring for any marked increase in (AIII):**
 - Use of empirical antibacterial therapy
 - Fluoroquinolone resistance among gram-negative
 - Mortality

Conclusion

Des espoirs dans le diagnostic microbiologique par BM.
Seront-ils satisfaits?

Une politique antibiotique à la baisse

Augmenter les doses plutôt que le nombre d'antibiotiques

Le challenge des prochaines années:

- ne plus donner d'ATB à ceux qui n'en ont pas besoin??

Mais lesquels sont-ils?

- mettre en place des prophylaxies efficaces limitées aux patients à haut-risque et sous contrôle