

Neutropénie fébrile : Actualités et Recommandations

M.Alvarez
Bordeaux-2012

Actualités microbiologiques

BACTERIES

VIRUS

FUNGIQUE

Les Bactéries

Importance du choix de l'antibiothérapie empirique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4851–4863
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00627-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 11

Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis^{▽†}

Mical Paul,^{1*} Vered Shani,² Eli Muchtar,² Galia Kariv,² Eyal Robenshtok,² and Leonard Leibovici²

Unit of Infectious Diseases¹ and Department of Medicine E,² Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Received 6 May 2010/Returned for modification 6 July 2010/Accepted 14 August 2010

70 études
34% de mortalité si
antibiothérapie inadaptée

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2008, p. 3188–3194
0066-4804/08/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01553-07
Copyright © 2008, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 52, No. 9

Delay of Active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patients with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia[▽]

Michael Y. Lin,^{1,2*} Robert A. Weinstein,^{1,2} and Bala Hota^{1,2}

Section of Infectious Diseases, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois,¹ and Division of Infectious Diseases, John H. Stroger, Jr. (Cook County) Hospital, Chicago, Illinois²

Received 3 December 2007/Returned for modification 26 March 2008/Accepted 4 July 2008

Mortalité
significativement plus
élevée si
antibiothérapie initiale
non adaptée

Epidémiologie bactérienne

Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

Haematology patients with ESBL producers more often receive inappropriate initial antibiotics

Study	<u>% treatments inappropriate</u>		No of episodes; causative bacteria; ESBL rate
	ESBL +ve	ESBL -ve	
Gudiol et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2010	65%	6%	135; <i>E. coli</i> ; 12.6%
Ortega et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2009	52%	5%	4758; <i>E. coli</i> ; 4%
Tumbarello et al. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2008	50%	2%	147; <i>K. pneumoniae</i> ; 30%

- Mr C. né en 1956
- Séropositivité VIH 1988
- Lymphome B à grandes cellules stade IV

- Aplasie fébrile après C1 R-COPADEM (avril)
 - TAZ + AMK
 - Bilan infectieux négatif
- Aplasie fébrile après C1 R-CYVE (mai)
 - TAZ + AMK (27 mai)

Hémocs périph

1. Escherichia coli BLSE

Présence de bactérie(s) multirésistante(s) BLSE nécessitant des mesures d'isolement et une information lors du transfert du patient.

Antibiotiques	Spécialités	Résultats	CMI (mg/l)
PENICILLINES			
Ampicilline		Résistant	>=32
Amoxi+Ac. clavulanique		Résistant	>=32
Ticarcilline		Résistant	>=128
Pipéra+Tazobactam		SENSIBLE	2
CEPHALOSPORINES			
Céfalotine		Résistant	>=64
Céfoxitine		SENSIBLE	<=4
Céfotaxime		Résistant	>=64
Ceftazidime		Intermédiaire	4
CARBAPENEMES			
Imipénème		SENSIBLE	<=1
Ertapénème		SENSIBLE	<=0,5
AMINOSIDES			
Gentamicine		SENSIBLE	<=1
Nétilmicine		SENSIBLE	<=1
Tobramycine		SENSIBLE	<=1
Amikacine		SENSIBLE	<=2
QUINOLONES			
Acide Nalidixique		Résistant	>=32
Norfloxacine		Résistant	8
Ofloxacine		Résistant	>=8
Ciprofloxacine		Résistant	>=4
SULFAMIDES - TRIMETHOPRIME			
Triméthoprime-sulfaméthoxazole		Résistant	>=320
NITROFURANES			
Nitrofuranes		SENSIBLE	<=16

?

Traitement par Ertapénème 3 semaines (31 mai) - Sortie d'aplasie le

02/07

- Aplasie fébrile C2 R-CYVE (juillet)
 - IMP + AMK (02/07)

Hémocs périph

1. Escherichia coli BLSE
Présence de bactérie(s) multirésistante(s) BLSE nécessitant des mesures d'isolement et une information lors du transfert du patient.

Antibiotiques	Spécialités	Résultats	CMI (mg/l)
PENICILLINES			
Ampicilline		Résistant	>=32
Amoxi+Ac. clavulanique		Résistant	>=32
Ticarcilline		Résistant	>=128
Pipéra+Tazobactam		SENSIBLE	2
CEPHALOSPORINES			
Céfalotine		Résistant	>=64
Céfoxitine		SENSIBLE	<=4
Céfotaxime		Résistant	>=64
Ceftazidime		Intermédiaire	4
CARBAPENEMES			
Imipénème		SENSIBLE	<=1
Ertapénème		SENSIBLE	<=0,5
AMINOSIDES			
Gentamicine		SENSIBLE	<=1
Nétilmicine		SENSIBLE	<=1
Tobramycine		SENSIBLE	<=1
Amikacine		SENSIBLE	<=2
QUINOLONES			
Acide Nalidixique		Résistant	>=32
Norfloxacine		Résistant	8
Ofloxacine		Résistant	>=8
Ciprofloxacine		Résistant	>=4
SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME			
Triméthoprime-sulfaméthoxazole		Résistant	>=320
NITROFURANES			
Nitrofuranes		SENSIBLE	<=16

Ablation PAC (6 juillet) - Sortie d'aplasie (7 juillet) - Traitement par Ertapénème 3 semaines (9 juillet)

Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients

Ron Ram^{a,b,*}, Laura Farbman^c, Leonard Leibovici^{b,c}, Pia Raanani^{a,b}, Moshe Yeshurun^{a,b}, Liat Vidal^{a,b}, Anat Gafer-Gvili^{a,b,c}, Anat Peck^a, Ofer Shpilberg^{a,b}, Mical Paul^{a,d}

^aInstitute of Hematology, Davidoff Cancer Center, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petah-Tikva, Israel

^bFaculty of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

^cMedicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

^dInfectious Disease Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel

Table 2

Antibiotic susceptibilities for initial and subsequent episodes [n/N (%)]^a.

Antibiotic	Initial	Breakthrough		
		Overall	After TZP for initial episode	After MER for initial episode
Gram-negative bacteria				
TZP	51/59 (86.4)	18/45 (40.0)	4/18 (22.2)*	9/15 (60.0) [†]
MER	56/59 (94.9)	37/49 (75.5)	11/14 (78.6) [†]	14/15 (93.3)
CIP	22/58 (37.9)	10/45 (22.2)	1/17 (5.9) [†]	2/12 (16.7)
CFX	36/51 (70.6)	11/39 (28.2)	3/17 (17.6) [*]	3/9 (33.3)
CAZ	47/59 (79.7)	22/49 (44.9)	5/19 (26.3) [*]	9/15 (60)
GEN	45/58 (77.6)	24/46 (52.2)	11/21 (52.4) [†]	7/15 (46.7) [†]
Gram-positive bacteria				
PEN	12/28 (42.9)	4/17 (23.5)	3/9 (33.3)	2/7 (28.6)
Staphylococci				
MET	9/16 (56.3)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	-

TZP, piperacillin/tazobactam; MER, meropenem; CIP, ciprofloxacin; CFX, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; GEN, gentamicin; PEN, penicillin; MET, meticillin.

^a Resistance following specific antibiotic use highlighted in bold.

^{*} $P < 0.01$.

[†] $P < 0.05$.



Trends in antibiotic use and antimicrobial resistance in French hospitals: 2008-2010

Data from the nationwide network "ATB-RAISIN"

C. Dumartin (1,2), A-M. Rogues (1,2), F. L'Hériveau (3), M. Péfau (1), X. Bertrand (4), P. Jarno (5), S. Boussat (4), M. Giard (6), A. Savy (6), P. Angora (5), L. Lacavé (3), O. Ali-Brandemeyer (4), A. Machut (6), S. Alfandari (7), E. Rémy (8), B. Schlemmer (9), S. Touratier (10), S. Vaux (11), for ATB-RAISIN network.



Table 2: Incidence of antimicrobial resistance in selected bacteria, in number of strains/1000PD, ATB-RAISIN surveys, 2008 – 2010 in all hospitals providing data each year

	2008	2009	2010
Methicillin resistant <i>S. aureus</i>	0.55	0.5	0.48
<i>Enterobacter cloacae</i> resistant to cefotaxime	0.19	0.2	0.2
<i>Escherichia coli</i> resistant to cefotaxime	0.25	0.32	0.36
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to ceftazidime	0.22	0.2	0.19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistant to imipenem	0.23	0.25	0.23

Prescription d'ABT (DDJ/1000 journées d'hospit) : + 3%

- pip/taz : +37%
- cfx : +28%
- carbapénèmes : +31%
- FQ : stable

Contexte

➤ Les bactéries multirésistantes émergentes

- Entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC)
- Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERV)

⇒ **risque de dissémination dans la communauté**

- *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*
producteurs de carbapénémase

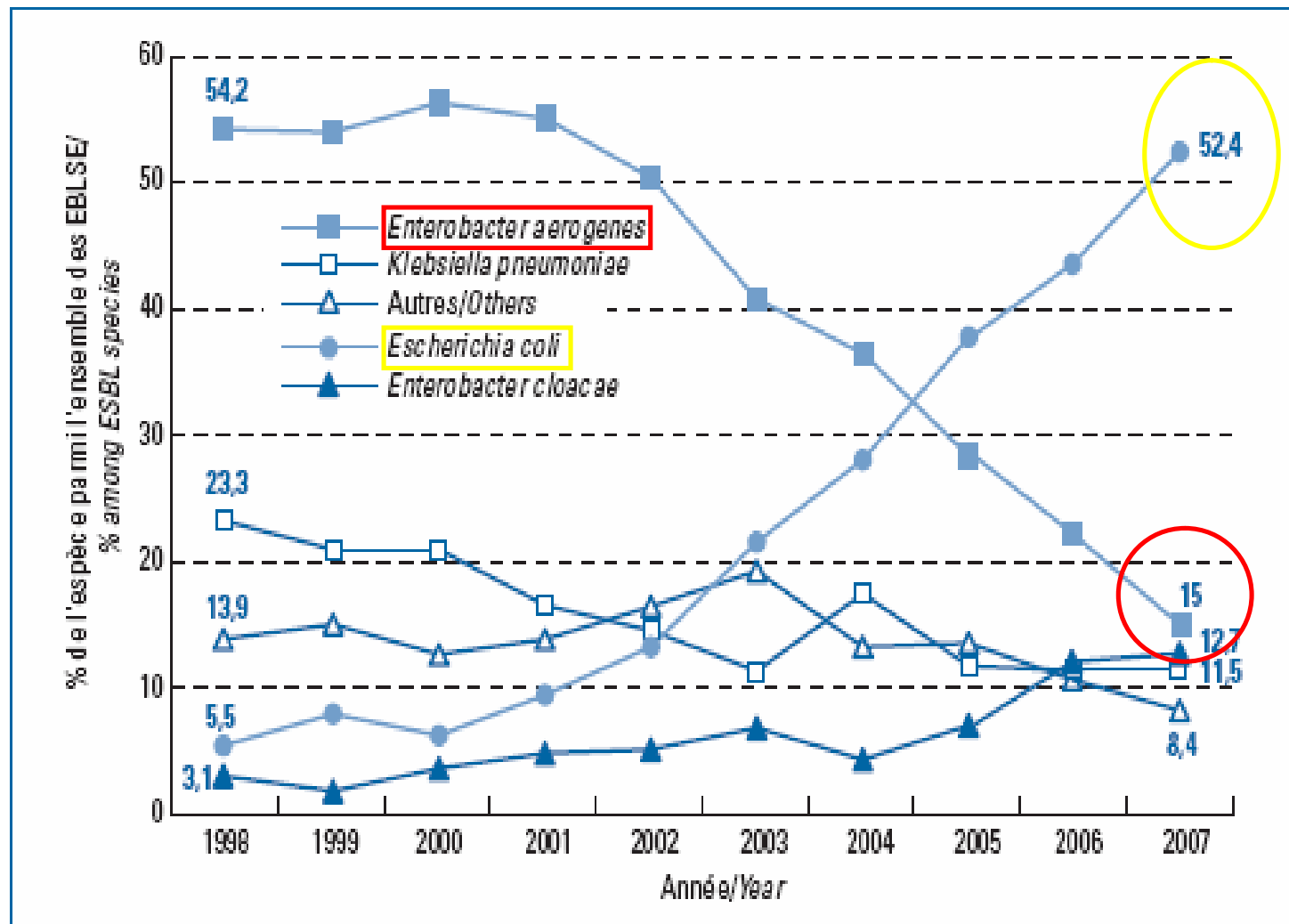
⇒ peu de risque de dissémination dans la communauté

⇒ risque d'épidémies hospitalières (*A. baumannii*)

Les Entérobactéries

E.Coli

Résistance aux antibiotiques



Bilan des souches isolées dans les laboratoires en 4 mois d'enquête

Espèce	N Total	% BLSE	% (I+R) carba
<i>E. coli</i>	43 577	5.4	0.1
<i>K. pneumoniae</i>	5 217	15.4	0.8
<i>E. cloacae</i>	4 805	16.4	9.6
<i>P. mirabilis</i>	4 224	0.8	0.2
<i>C. freundii</i>	759	5.8	1.5

(estimation car certaines données sont à confirmer)

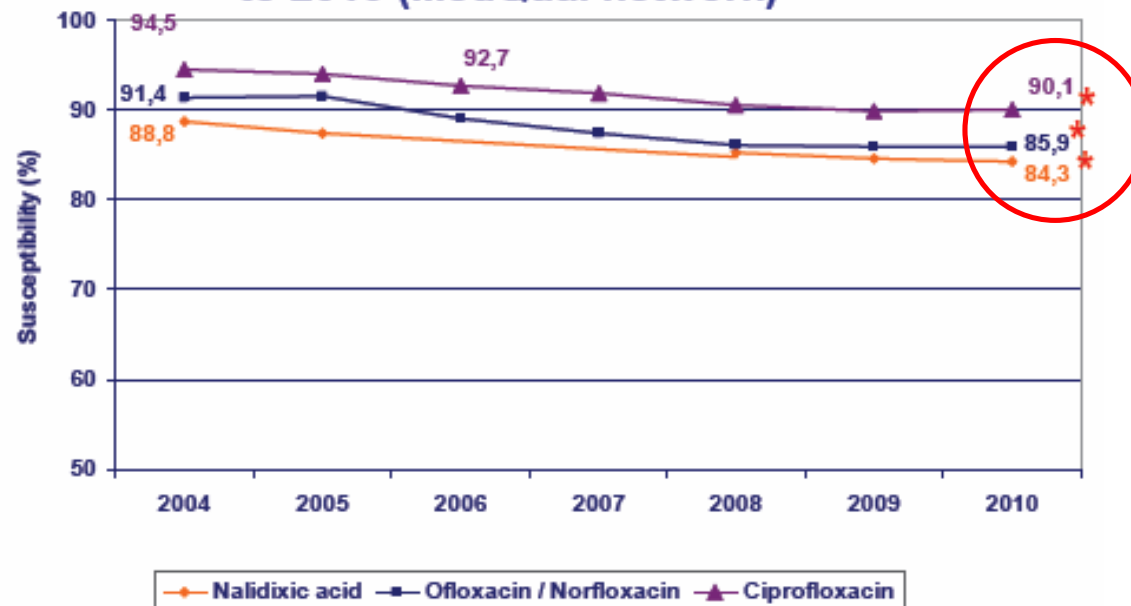
Evolution of *Escherichia coli* susceptibility in the French community from 2004 to 2010

Sonia Thibaut¹, Jocelyne Caillon^{1,2}, Guy Grandjean¹, Florence Ollivier¹, Gilles Potel^{1,2}, Françoise Ballereau^{1,2}
and medical analysis laboratories of MedQual network.

1 : MedQual : Centre d'information et de ressources pour le bon usage des produits de santé, CHU Nantes, France

2 : UPRES EA 3826 : « Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections », Université de Nantes, France

Evolution of the percentage of susceptibility to quinolones of *Escherichia coli* strains (%) from 2004 to 2010 (MedQual network)



E. Coli : sensibilité aux Fluoroquinolones

Anti-infectieux	Fluoroquinolones									
Type d'indicateur	% de souches isolées d'infections invasives résistantes aux fluoroquinolones									
Type de données	Surveillance nationale									
Tendances (2002–2010)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	N souches testées	2 495	2 267	5 678	6 056	6 718	7 984	7 485	8 353	9 007
	Fluoroquinolones	8	9	8	11	14	15	16	19	18
Source des données	Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba									
Période de surveillance	Annuelle									

E. Coli : sensibilité aux céphalosporines

Anti-infectieux	Céphalosporines de 3 ^e génération									
Type d'indicateur	% de souches isolées d'infections invasives résistantes aux céphalosporines de 3 ^e génération (CMI>32 mg/l)									
Type de données	Surveillance nationale									
Tendances (2002– 2010)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	N souches testées	2 495	2 267	5 678	6 056	6 718	7 840	7 990	8 449	9 022
	Céphalosporines de 3 ^e génération	<1	<1	<1	1	2	2	4	7	7
Source des données	Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba									
Période de surveillance	2002-2010 - Annuelle									

Dont 64,8% de BLSE en France et 100% en Italie

E. Coli : sensibilité aux carbapénèmes

Anti-infectieux	Carbapénèmes									
Type d'indicateur	% de souches isolées d'infections invasives résistantes aux carbapénèmes									
Type de données	Surveillance nationale									
Tendances (2002–2010)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	N souches testées	1 679	1 694	4 747	5 429	5 821	7 145	7 051	7 731	8 164
	Carbapénèmes	0	0	0	0	0	0	0.01	0.03	0
Source des données	Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba									
Période de surveillance	Annuelle									

Résistance à l'imipénème chez les Eb

Données des réseaux de l'ONERBA

Espèce	N souches	% I	% R
<i>E. coli</i>	25992	<0,1	<0,1
<i>K. pneumoniae</i>	3067	<0,1	0
<i>K. oxytoca</i>	1185	0	0
<i>E. cloacae</i>	2271	0,3	0,2
<i>E. aerogenes</i>	871	0,2	0,2
<i>C. freundii</i>	526	0,4	0,2
<i>M. morgani</i>	882	9,0	0,1
<i>P. mirabilis</i>	1828	0,7	0,4
<i>P. vulgaris</i>	320	10,2	3,0
<i>S. marcescens</i>	577	0,2	0,2

Réseau REUSSIR – 2010 - Tous prélèvements

Les Entérocoques

Depuis leur première identification aux **Etats-Unis en 1989-1990**, les ERG sont devenus endémiques et, sur l'ensemble des données ~~1990-2003~~, ils étaient au 3^e rang des bactéries multirésistantes dans les unités de soins intensifs (USI) et hors USI¹. En USI, la proportion de souches d'entérocoques résistantes à la vancomycine est passée de moins de 1 % en 1989 à 28 % en 2003 aux Etats-Unis. Deux phénomènes rendent compte de la dissémination de cette résistance : des épidémies de souches clonales d'ERG dans les hôpitaux et le transfert horizontal de plasmides entre souches d'*E. faecium* et à partir d'*E. faecium* vers d'autres espèces d'entérocoques, dont *E. faecalis*.

USI : 3^{ème} rang
28% en 2003

En Europe, les données de surveillance du réseau européen « European Antimicrobial Resistance Surveillance System » (EARSS) montraient une proportion de *E. faecium* isolés de bactériémies résistants aux glycopeptides supérieure à 20 % dans plusieurs pays (Irlande, Portugal, Grèce, Grande-Bretagne...) et faible, inférieure à 1 %, dans d'autres comme les pays scandinaves. Une augmentation de la résistance était observée dans quelques pays, notamment en Allemagne, Grèce, Irlande, Israël et Slovénie².

>20% : Portugal..
<1% : pays scandinaves

La France est relativement peu touchée avec une proportion de résistance à la vancomycine ~~chez les entérocoques~~ stable à moins de 2 %. De plus, l'épidémiologie des ERG en France semble différente de celle des Etats-Unis avec peu d'épidémies hospitalières et l'existence d'un portage fécal communautaire d'ERG, initialement sélectionnés chez les animaux de boucherie par l'avoparcine (glycopeptide utilisé comme additif alimentaire en Europe, mais pas aux Etats-Unis jusqu'à sa proscription en 1987) et probablement transmis à l'homme par la chaîne alimentaire. La fréquence du portage fécal lors de l'admission à l'hôpital a été évaluée par l'ONERBA en 2008 ; il reste très faible (inférieur à 1 %).

<2%

E. faecium

Anti-infectieux	Ampicilline									
Type d'indicateur	% de souches de sensibilité diminuée (I+R) à l'ampicilline (CMI>4mg/l)									
Tendances (2002 – 2010)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	N souches testées	-	-	-	207	205	312	369	590	539
	Ampicilline (I+R)	34	30	56	64	69	67	62	61	76
Source des données	Données transmises à EARSS par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba									

E. Faecalis <1%

Anti-infectieux	Glycopeptides									
Type d'indicateur	% de souches résistantes aux glycopeptides (CMI >8mg/l)									
Type de données	Nationale									
Tendances (2002 – 2010)		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	N souches testées	-	-	-	207	221	322	353	591	540
	glycopeptides	2	<1	5*	2	3	1	<1	<1	1,1
	* augmentation due à une épidémie dans un hôpital									
Source des données	Données transmises à EARSS par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba									

E. Faecalis <1%

P. aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa

14,7% de Toto-R en 2010 : R piper, ceftaz, amininoside, FQ, pénèmes

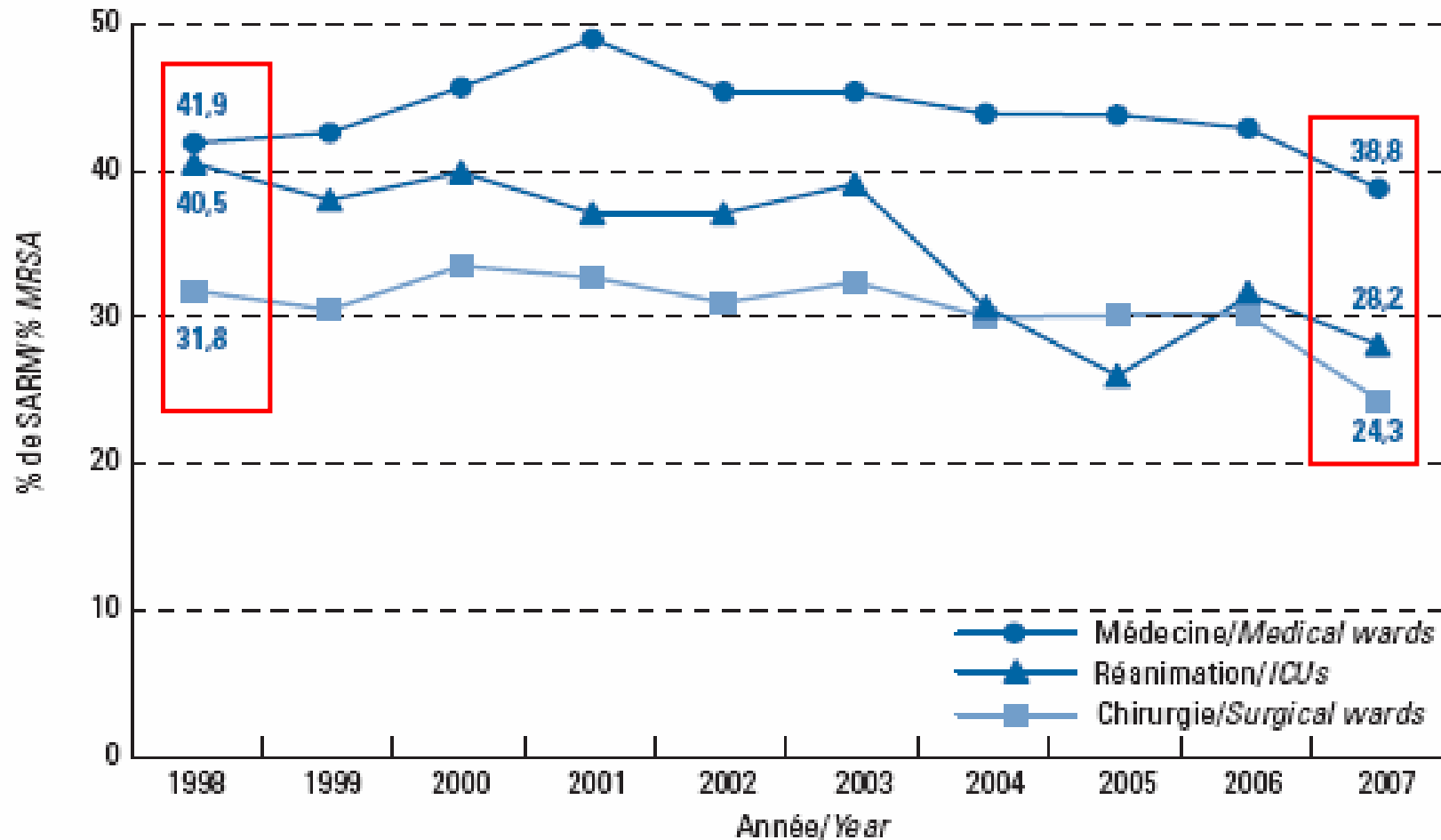
Anti-infectieux	Ceftazidime																					
Type d'indicateur	% de souches résistantes à la ceftazidime (CMI>32 mg/l)																					
Type de données	Nationales																					
Tendances (2005 – 2008)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N souches testées</td> <td>993</td> <td>1 006</td> <td>1 314</td> <td>1 134</td> <td>1 085</td> <td>1 009</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidime</td> <td>9</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>16,8</td> <td>12,7</td> </tr> </tbody> </table>		2005	2006	2007	2008	2009	2010	N souches testées	993	1 006	1 314	1 134	1 085	1 009	Ceftazidime	9	6	7	8	16,8	12,7
	2005	2006	2007	2008	2009	2010																
N souches testées	993	1 006	1 314	1 134	1 085	1 009																
Ceftazidime	9	6	7	8	16,8	12,7																
Source des données	Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba																					
Période de surveillance	Annuelle																					

Tendances (2005 – 2010)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2005</th> <th>2006</th> <th>2007</th> <th>2008</th> <th>2009</th> <th>2010</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N souches testées</td> <td>993</td> <td>1 006</td> <td>1 314</td> <td>1 223</td> <td>1 219</td> <td>1 186</td> </tr> <tr> <td>Carbapénèmes</td> <td>14</td> <td>12</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>17,4</td> <td>17,8</td> </tr> </tbody> </table>		2005	2006	2007	2008	2009	2010	N souches testées	993	1 006	1 314	1 223	1 219	1 186	Carbapénèmes	14	12	14	14	17,4	17,8
	2005	2006	2007	2008	2009	2010																
N souches testées	993	1 006	1 314	1 223	1 219	1 186																
Carbapénèmes	14	12	14	14	17,4	17,8																
Source des données	Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba																					
Période de surveillance	Annuelle																					

S. aureus

S. Aureus

Résistance aux antibiotiques



% des SARM selon les services

S. aureus

Anti-infectieux	Méticilline											
Type d'indicateur	% de souches résistantes à la méticilline (SARM, CMI>2mg/l)											
Type de données	Surveillance nationale ou interrégionale											
Tendances (2001 – 2010)		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
	Onerba											
	N souches testées	1 714	1 663	1 708	3 347	3 483	3 818	4 250	4 376	4 720	4 859	
	%	33,3	32,8	28,9	28,7	27,1	26,8	25,7	24,5	22,8	21,6	
	CClin											
	N souches testées	-	19 559	20 725	25 243	23 818	26 596	26 869	30 220	34 241	33 989	
	%	-	36,2*	35,2**	33,8**	33,8	31,1	29,3	27,6	24,9	24,4	
	* 3 interrégions disponibles, ** 4 interrégions disponibles											
Source des données	1/ Données transmises à EARS-net par trois réseaux fédérés au sein de l'Onerba 2/ Surveillance nationale du réseau BMR-Raisin coordonnées par les CClin et l'InVS depuis 2002											
Période de surveillance	1/ Depuis 1997 2/ Depuis 1994											

« Nouveautés » antibiotiques

- Pénèmes
 - Ertapénème
 - BLSE, Pseudomonas et Entérocoques R
 - Méropénème, doripénème
 - pas de cilastatine
- Tigécycline
- Daptomycine
 - cocci G+, pas d'action intra pulmonaire
- Linézolide
 - cocci G+, pas de prescription au-delà de 28j

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

Bacterial Resistance in Haematology-ECIL 4 Study Groups & Participants

- Epidemiology & resistance
 - M Mikulska*, M Akova, D Averbuch, G Kiyasova, DM Livermore, C Orasch, M Tumbarello
- Empirical & targeted antibacterial therapy
 - D Averbuch*, C Cordonnier, WV Kern, C Viscoli
- Duration of antibacterial therapy
 - C Orasch*, G Kiyasova, P Munoz
- Antibiotic stewardship
 - IC Gyssens*, WV Kern, DM Livermore



Group leader: **Murat AKOVA**

Meeting: September 8-10th, 2011
Final version: Feb 14th, 2012

* Presenting authors
1

Q1: Factors in choosing a regimen

- Local bacterial epidemiology and resistance patterns
- Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly:
 - *MRSA and MRSE, especially with vancomycin MICs ≥ 2 mg/L*
 - *Vancomycin-resistant enterococci*
 - *ESBL- or carbapenemase- producing Enterobacteriaceae*
 - *A. baumannii, Pseudomonas spp. & S. maltophilia*
- Other patient-related factors
 - *Other risk factors for infection due to resistant pathogens*
 - *Clinical presentation*



Initial empirical therapy for febrile, high-risk patients with uncomplicated neutropenia

- Anti-pseudomonal cephalosporins (cefepime*, ceftazidime*) **AI**
- Piperacillin-tazobactam **AI**
- Other possible options include:
 - Anti-pseudomonal carbapenem** **AI**
 - Ticarcillin-clavulanate, cefoperazone-sulbactam

Moindre activité BGN et CGP stt Streptocoque (mucite)

* Avoid if ESBLs are prevalent

** AI for efficacy, but should be avoided in uncomplicated patients lacking risk factors for resistant bacteria, to preserve activity for seriously-ill patients



9. High-risk patients require hospitalization for IV empirical antibiotic therapy; monotherapy with an anti-pseudomonal β -lactam agent, such as **cefepime**, a **carbapenem** (meropenem or imipenem-cilastatin), or **piperacillin-tazobactam**, is recommended (A-I). Other antimicrobials (aminoglycosides, fluoroquinolones, and/or vancomycin) may be added to the initial regimen for management of complications (eg, hypotension and pneumonia) or if antimicrobial resistance is suspected or proven (B-III).

Si allergie grave bétalactamines : ciprofloxacine+clindamycine ou aztreonam+vancomycine

First-line carbapenems should be reserved for situations where:

- Known colonization or previous infection with:
 - ESBL-producing Enterobacteriaceae
 - Gram -ves resistant to narrower-spectrum β -lactams **BII**
- Seriously-ill patients
 - e.g. presentation with septic shock, pneumonia **BII**
- Centres with a high prevalence of infections due to ESBL-producers at the onset of febrile neutropenia
 - Should also prompt infection control review **BIII**



Initial therapy in patients colonised or previously infected by resistant Enterobacteriaceae

Resistance type	Treatment
ESBL	Carbapenem* BII
Carbapenemase	Colistin* CIII + β -Lactam +/- <u>one</u> of : <u>Tigecycline</u> * CIII or <u>Aminoglycoside</u> CIII or <u>Fosfomycin</u> CIII



*Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011

Rationale for combination therapy

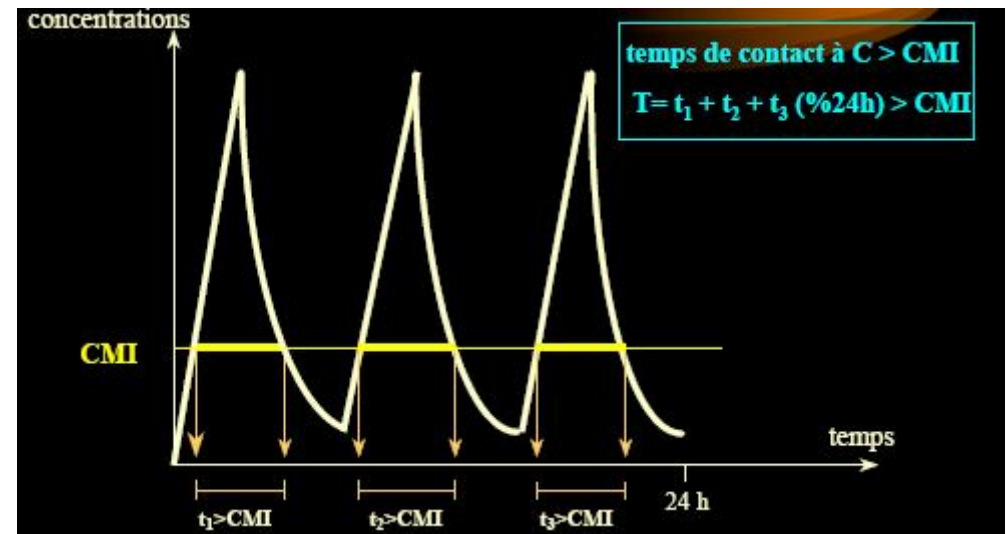
- May cover bacteria resistant to one antibiotic
 - *Aminoglycosides, if active, may be strongly bactericidal in the first 48h, whilst susceptibility test data are awaited*
- *In-vitro* data suggest some benefit in combining two agents, even when pathogen is resistant to each alone



Pharmacodynamie

- **Antibiotiques temps-dépendants**

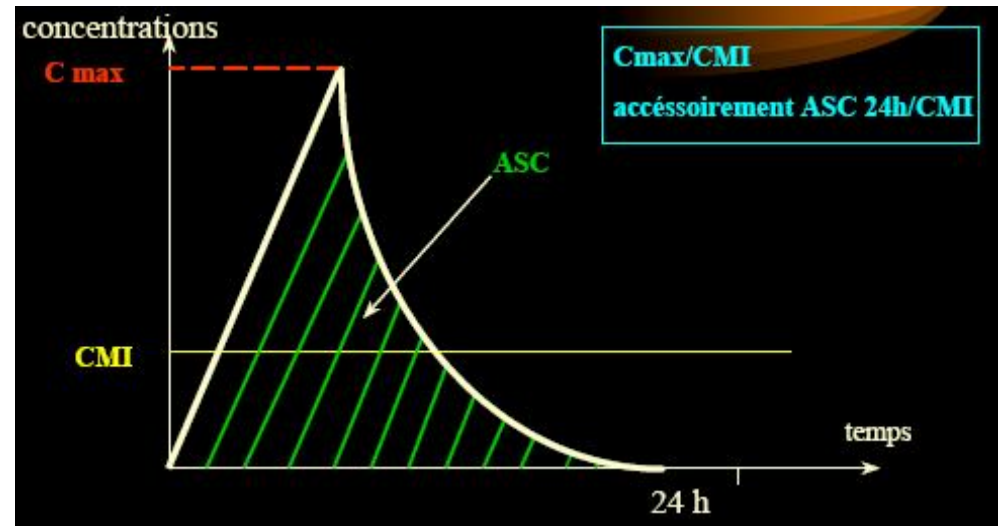
- bactéricidie corrélée au temps pendant lequel l'ATB se trouve à des concentrations supérieures à la CMI
- **β -lactamines et glycopeptides**
- administrations répétées à intervalles rapprochés ou perfusions continues
- **bactéricidie lente**



Pharmacodynamie

➤ Antibiotiques concentration-dépendants

- la vitesse de bactéricidie augmente avec la concentration de l'ATB
- activité corrélée avec le pic plasmatique de l'ATB
- **quinolones et aminosides**
- 1 à 2 administrations par jour
- **bactéricidie rapide**



Faut-il utiliser plusieurs antibiotiques?

➤ Arguments pour une association

- Synergie
- Limitation des risques d' émergence d' un mutant résistant
- Juxtaposition des 2 spectres

Les principales situations " à risque élevé " d'émergence de bactéries résistantes concernent des couples bactéries-antibiotiques précis

Germes	Antibiotiques
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	bêta-lactamines fluoroquinolones
<i>Enterobacter, Serratia, Citrobacter freundii, Providencia, Morganella</i>	céphalosporines
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rifampicine acide fusidique, fosfomycine ou fluoroquinolones

Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

Risque de *Strepto. viridans*

Adjonction initiale d'un traitement anti CGP?

10. Vancomycin (or other agents active against aerobic gram-positive cocci) is not recommended as a standard part of the initial antibiotic regimen for fever and neutropenia (A-I). These agents should be considered for specific clinical indications, including suspected catheter-related infection, skin or soft-tissue infection, pneumonia, or hemodynamic instability.

Si initialement débutée mais pas de mise en évidence de CGP peut être arrêtée à 48-72H

Modification de la première ligne d'ABT

16. Unexplained persistent fever in a patient whose condition is otherwise stable rarely requires an empirical change to the initial antibiotic regimen. If an infection is identified, antibiotics should be adjusted accordingly (A-I).

Actions at 24-72h in neutropenic patients in an escalation approach-II

No bacteria documented **BII**

- If the patient is afebrile and stable: no change

Consider discontinuing antibiotics at >72h if patient has been afebrile for ≥ 48 h

- If the patient is febrile but stable: no change + diagnostic work-up (at 72h)

Fever alone is not a criterion to escalate antibiotics



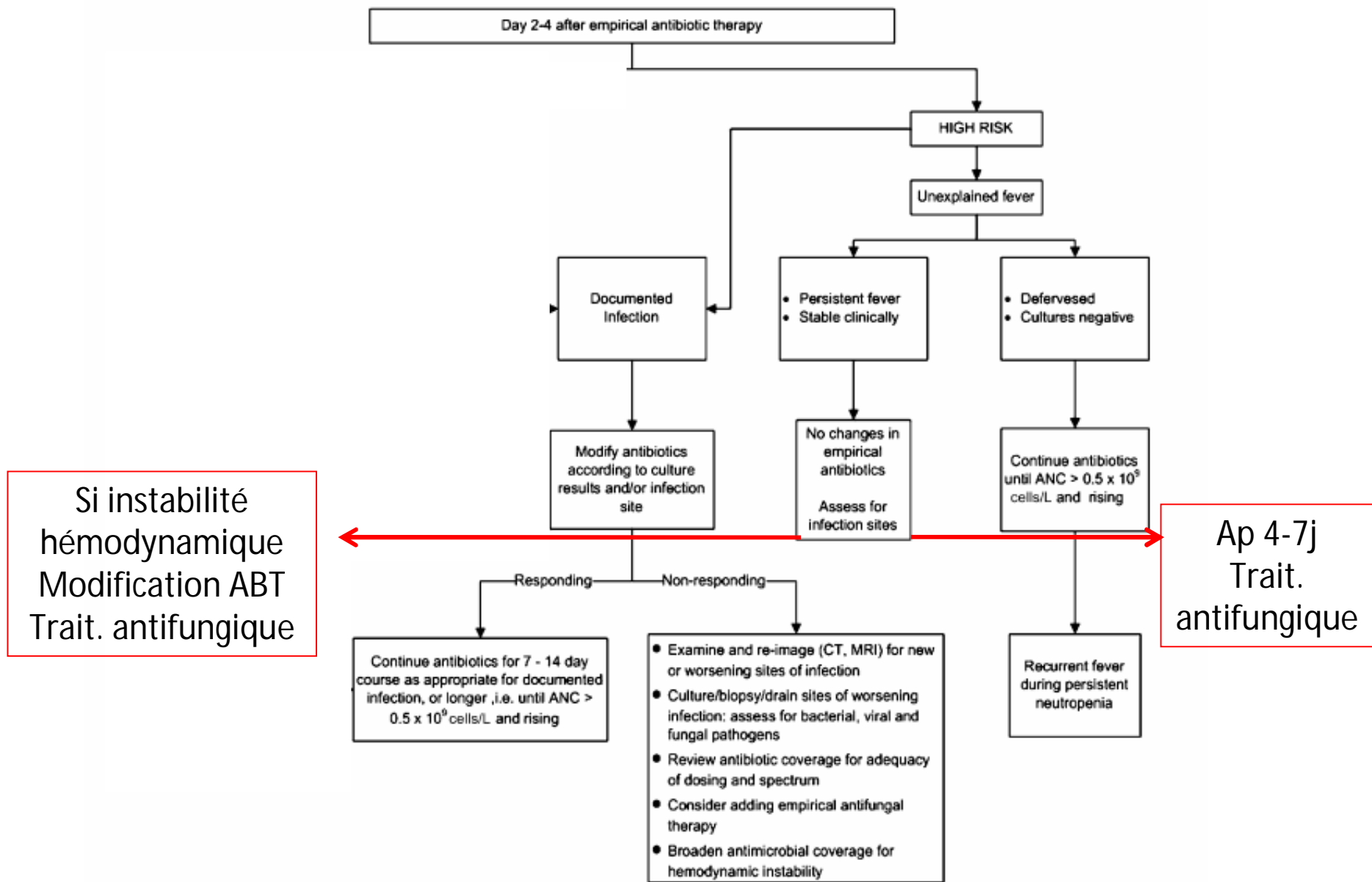


Figure 2. Reassess after 2-4 days of empirical antibiotic therapy. ANC, absolute neutrophil count; CT, computed tomography; IV, intravenous; MRI, magnetic resonance imaging.

V. How Long Should Empirical Antibiotic Therapy be Given?

Recommendations

22. In patients with clinically or microbiologically documented infections, the duration of therapy is dictated by the particular organism and site; appropriate antibiotics should continue for at least the duration of neutropenia (until ANC is ≥ 500 cells/mm³) or longer if clinically necessary (B-III).

23. In patients with unexplained fever, it is recommended that the initial regimen be continued until there are clear signs of marrow recovery; the traditional endpoint is an increasing ANC that exceeds 500 cells/mm³ (B-II).

Si infection diagnostiquée
Durée de traitement = durée de traitement de l'infection
Adaptation de l'ABT
Passage IV-PO

Conclusion

- Epidémiologie locale
- « Dossier » bactériologique du patient
- Protocoles « locaux »