

Journée Outcomerea Paris- 4 décembre 2015

Désescalade antibiotique en réanimation

Emmanuel Weiss

Département d' Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, GHPNVS,
Clichy

INSERM UMR_S1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation, Réponses
immunitaires et de stress dans les maladies du foie

Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne-Paris Cité

Désescalade antibiotique en réanimation

1. Données de la littérature

- Définition
- Impact sur le pronostic des patients
- Impact sur la consommation antibiotique
- Impact sur l'émergence de résistances bactériennes

2. Etude de l'effet de la désescalade ATB dans les PAVM à BGN sur les données de la base OUTCOMEREA

Désescalade antibiotique en réanimation

1. Données de la littérature

- Définition
- Impact sur le pronostic des patients
- Impact sur la consommation antibiotique
- Impact sur l'émergence de résistances bactériennes

2. Etude de l'effet de la désescalade ATB dans les PAVM à BGN sur les données de la base OUTCOMEREA

Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale
 - en associant les deux mesures précédentes



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit
 - en arrêtant une des molécules du traitement empirique en cas de tri- ou de bithérapie antibiotique initiale
 - en associant les deux mesures précédentes
- Une autre stratégie consiste à raccourcir la durée de traitement



Désescalade: what does it mean?

- Modifier une antibiothérapie empirique initiale efficace en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques disponibles:
 - en changeant la molécule « pivot » du traitement pour une molécule dont le spectre est plus étroit

But commun: diminuer la pression de sélection

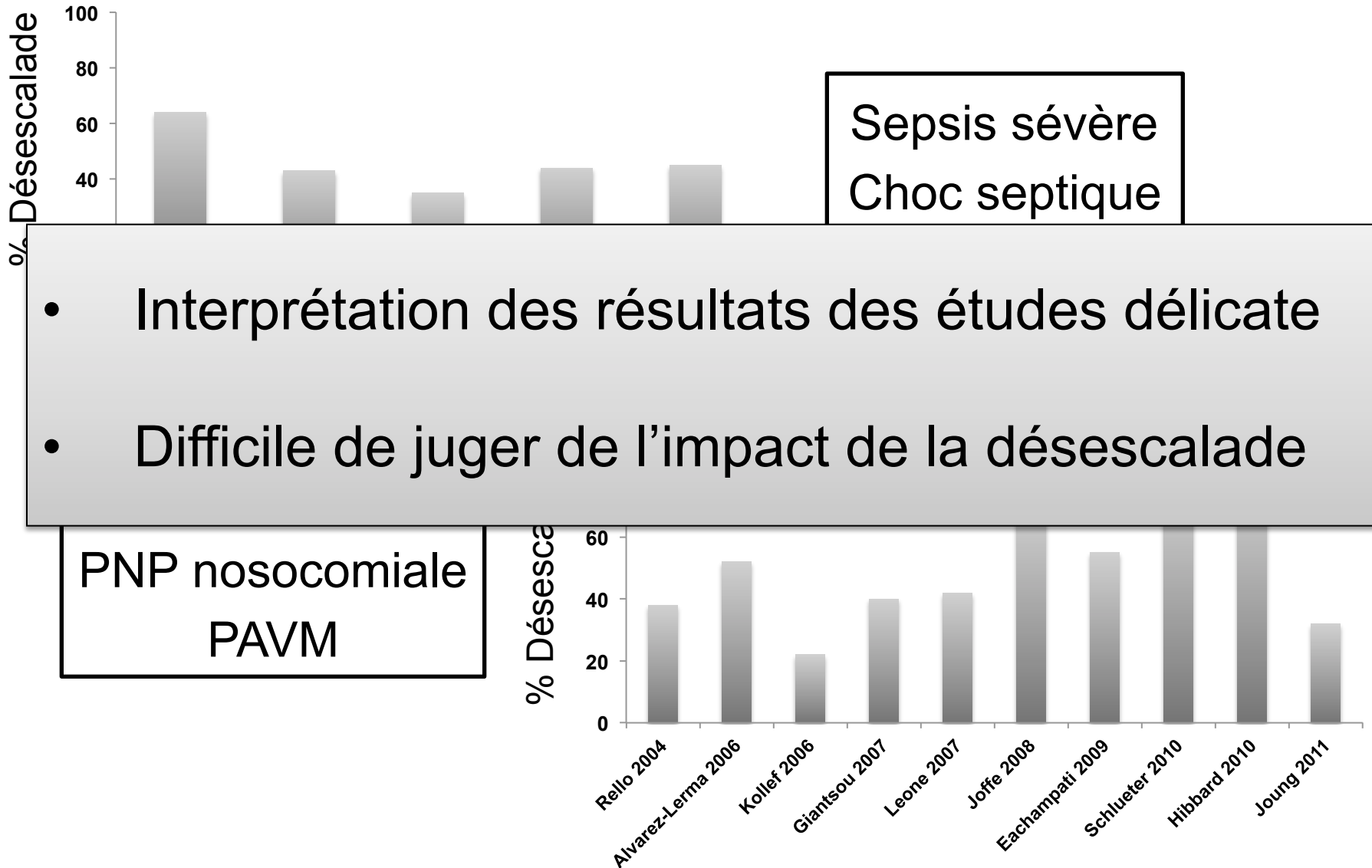
MAIS

Définition extrêmement large et non consensuelle

Définitions de la désescalade utilisées dans la littérature

Narrowing spectrum of activity	Alvarez-Lerma	2006	Prospective observational	Nosocomial pneumonia
	Eachempati	2009	Retrospective observational	VAP in surgical patients
	Schlueter	2010	Retrospective observational	Health-care associated pneumonia
	De Waele	2010	Retrospective observational	Prescribed empiric meropenem
	Hibbard	2010	Retrospective observational	VAP
	Montravers	2011	Prospective observational	Suspected and confirmed infections
	Kim	2012	Randomised controlled trial	Hospital-acquired pneumonia
Shortening duration / discontinuing therapy	Singh	2000	Randomised controlled trial	Nosocomial pneumonia
	Chastre	2003	Randomised controlled trial	VAP
	Micek	2004	Randomised controlled trial	VAP
<i>Combination of definitions</i>				
Switching from combination to monotherapy Narrowing spectrum of activity	Leone	2003	Prospective observational	Septic shock
	Giantsou	2007	Prospective observational	VAP
	Leone	2007	Retrospective observational	VAP
	Shime	2011	Retrospective observational	Confirmed bacteraemia
	Garnacho-Montero	2013	Prospective observational	Severe sepsis and septic shock
Narrowing spectrum of activity + Shortening duration / discontinuing therapy	Joffe	2008	Retrospective observational	VAP
	Heenan	2012	Retrospective observational	Hospital-acquired severe sepsis (including septic shock)
Switching from combination to monotherapy Narrowing spectrum of activity + Shortening duration / discontinuing therapy	Rello	2004	Prospective observational	VAP
	Morel	2010	Retrospective observational	Suspected and confirmed infections
	Joung	2011	Retrospective observational	Nosocomial pneumonia

Incidence de la désescalade très variable



Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams

E. Weiss¹, J.-R. Zahar², P. Lesprit³, E. Ruppe⁴, M. Leone⁵, J. Chastre⁶, J.-C. Lucet⁷, C. Paugam-Burtz¹, C. Brun-Buisson⁸ and J.-F. Timsit⁹, on behalf of the 'De-escalation' Study Group

- Identification préalable de 28 experts du sujet:
 - 11 réanimateurs
 - 10 infectiologues
 - 7 microbiologistes
- Interrogation par 4 questionnaires successifs entre juillet et novembre 2013
- 70 % de réponses similaires nécessaires pour dégager un consensus

Définition consensuelle de la désescalade

Pour 84 % des experts:

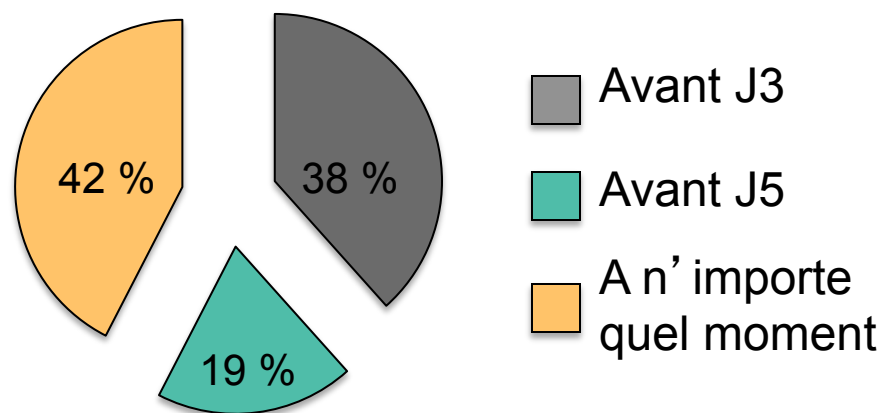
- ✓ Réduire le spectre de l'antibiothérapie
- ✓ Réduire les conséquences écologiques de l'antibiothérapie
- ➔ Réduction du potentiel sélectionnant

Définition consensuelle de la désescalade

- Interruption d' une des molécules du traitement probabiliste?

Molécule interrompue	Désescalade	Proportion de réponses similaires
N' importe quelle molécule du traitement probabiliste	OUI	92%
Aminoside	OUI	85 %
Ciprofloxacine	OUI	100 %
Vancomycine	OUI	96 %

- Dans quel délai la modification de l'ATB doit-elle survenir?



Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Piperacilline-Ticarcilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

Classement des β -lactamines en fonction de leur potentiel sélectionnant

Groupe	Molécule(s)	Proportion de réponses similaires (%)	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime	71	4
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Pipéracilline-Ticarcilline	81	3
2	Amoxicilline/Acide clavulanique	88	3
1	Amoxicilline	100	2

Désescalade antibiotique en réanimation

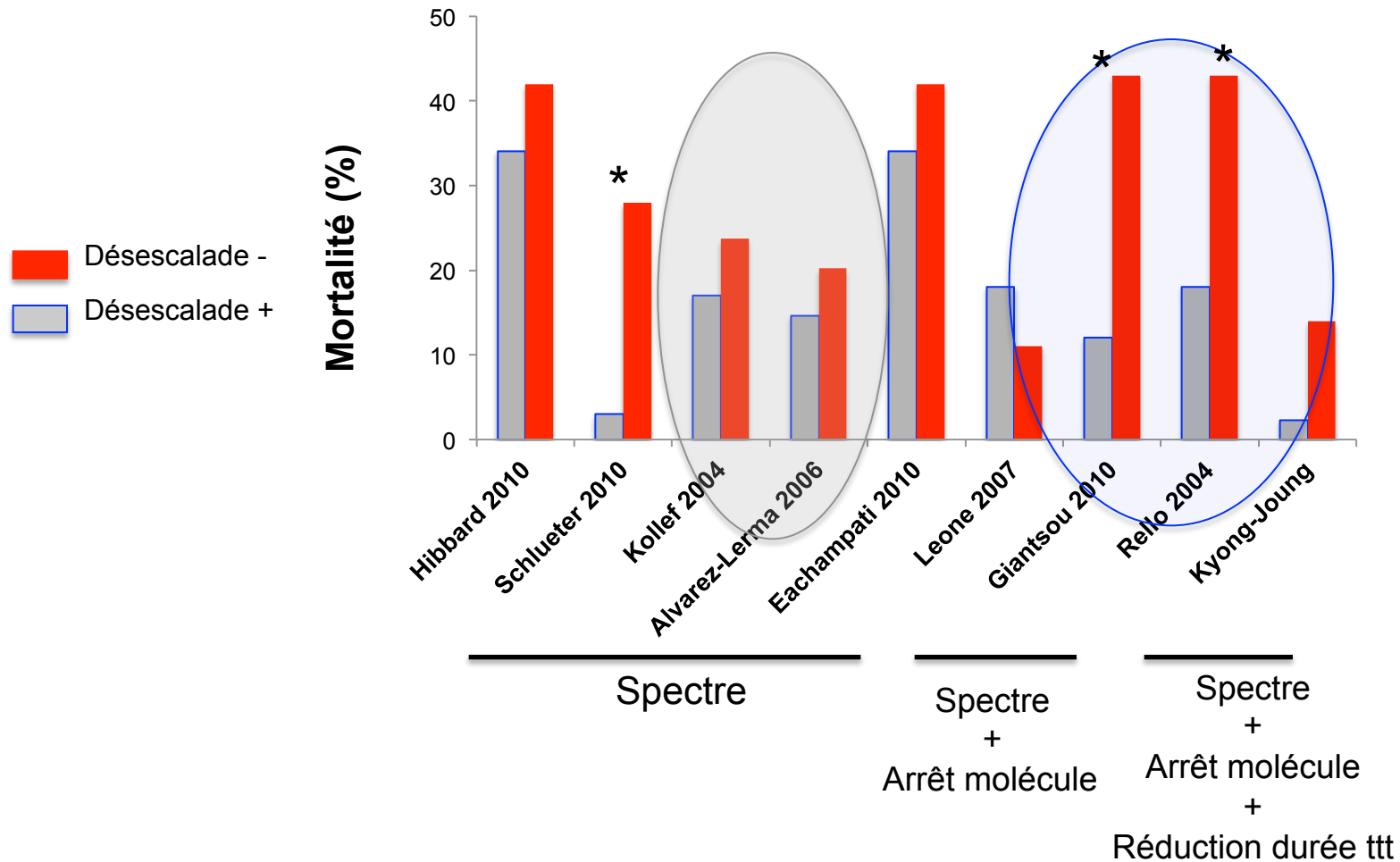
1. Données de la littérature

- Définition
- Impact sur le pronostic des patients
- Impact sur la consommation antibiotique
- Impact sur l'émergence de résistances bactériennes

2. Etude de l'effet de la désescalade ATB dans les PAVM à BGN sur les données de la base OUTCOMEREA

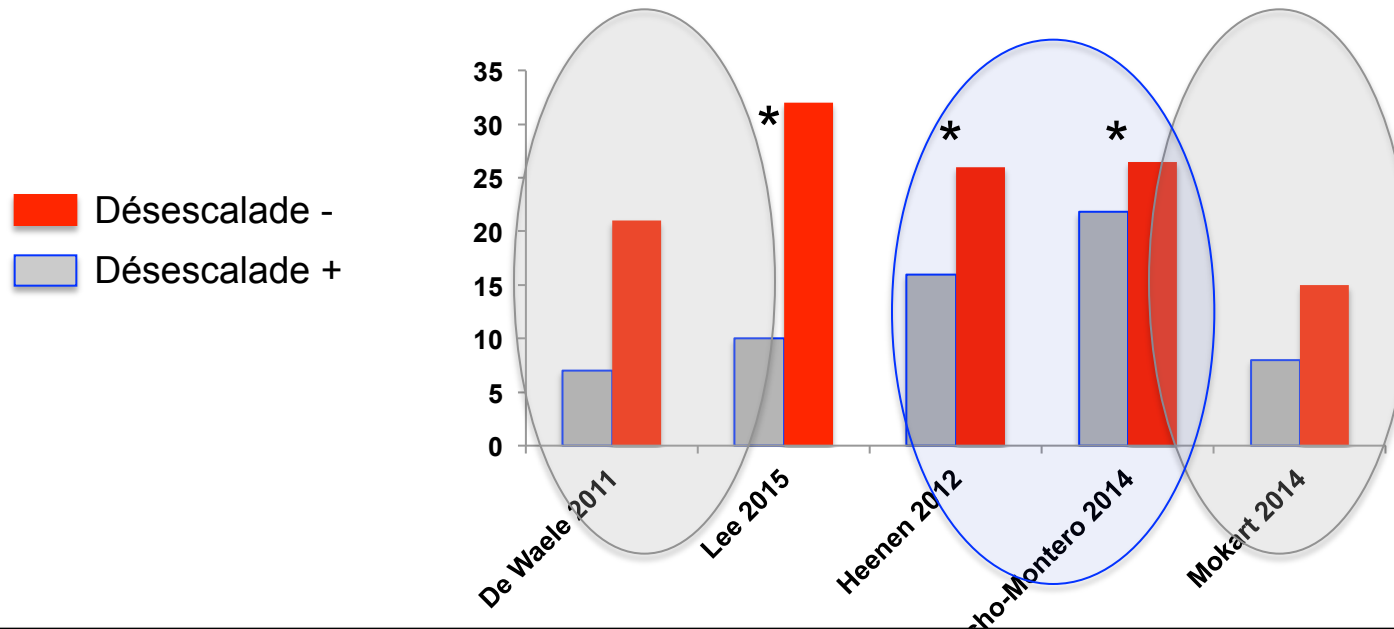
Impact sur la mortalité des patients

HAP/VAP



Impact sur la mortalité des patients:

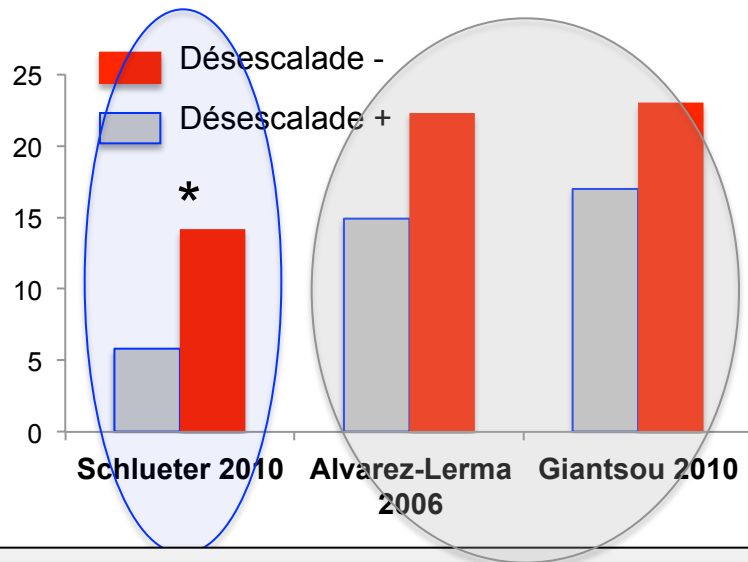
Sepsis sévère/ choc septique



Pas d'impact négatif de la désescalade

Impact sur le pronostic des patients

Durée de séjour



Risque de surinfection

Pas d'impact démontré de la déescalade

Alvarez Lerma et al. Crit Care 2005

Gonzalez et al. Crit Care 2013

Mokart et al. ICM 2013

- Etudes observationnelles (4 prospectives)
- Effet de la désescalade sur l'outcome trop rarement ajusté aux variables favorisant sa réalisation

Mais est-il possible de se contenter d'études observationnelles?



There is no adequate evidence as to whether de-escalation of antimicrobial agents is, or is not, effective and safe for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock.

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

Leone M. et al. ICM 2014

- Etude randomisée multicentrique (9 centres) **sans aveugle**
- 117 Sepsis sévère/choc septique documentés
- **Désescalade vs maintien** de l'antibiothérapie empirique
- **Definition: Diminution du spectre** de l'antibiotique pivot (classification arbitraire)
- **Hypothèse primaire:** Non infériorité de la désescalade en terme de durée de séjour en réa
- Endpoints secondaires: mortalité, durée de VM et d'ATB, surinfections

Déséquilibre des groupes

Table 1 Baseline characteristics of study participants

Characteristics	De-escalation group (<i>n</i> = 59)	Continuation group (<i>n</i> = 57)	<i>P</i>
Age (years)	57.9 ± 17.0	66.8 ± 14.9	0.003
Male sex (%)	62.7	66.7	0.66
SAPS II ^a	43.6 ± 18.5	51.4 ± 18.7	0.03
Modified SAPS II ^a	33.9 ± 17.5	38.1 ± 18.3	0.20
Body mass index	26.8 ± 6.4	27.4 ± 7.4	0.65
Admission cause			0.56
Medicine (%)	52.5	54.4	
Trauma (%)	8.5	15.8	
Scheduled surgery (%)	10.2	7.0	
Emergent surgery (%)	28.8	22.8	
Co-morbidities			
Chronic obstructive pulmonary disease (%)	15.3	15.8	0.94
Diabetes (%)	18.6	28.1	0.23
Arterial hypertension (%)	30.5	50.9	0.03
Chronic heart failure (%)	10.2	8.8	0.80
Prior stroke (%)	3.4	7.0	0.38
Risk factors for multidrug-resistant pathogen ^b (%)	83.1	77.2	0.43
Time between onset of empirical treatment and inclusion (days) ^c	3.0 ± 1.7	2.7 ± 1.4	0.25
	3.0 [2.0–4.0]	2.0 [2.0–3.5]	
Time between sepsis and inclusion (days) ^c	3.2 ± 1.6	2.7 ± 1.4	0.05
	3.0 [2.0–4.0]	2.0 [2.0–3.0]	

Tendance à plus de PNP dans le groupe désescalade (57% vs 40%, *p*=0.06)

Utilisation plus fréquente de carbapénèmes dans le groupe désescalade

Outcomes

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

- Différence de DDS en réa= 3.4 j (IC95= -1.7-8.5)
→ Impossible de conclure à une non-infériorité de la désescalade

Outcomes

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

- Différence de DDS en réa= 3.4 j (IC95= -1.7-8.5)
 - ➔ Impossible de conclure à une non-infériorité de la désescalade
- **Plus de surinfection bactérienne** dans le groupe Désescalade (27% vs 11%, $p=0.03$)

Outcomes

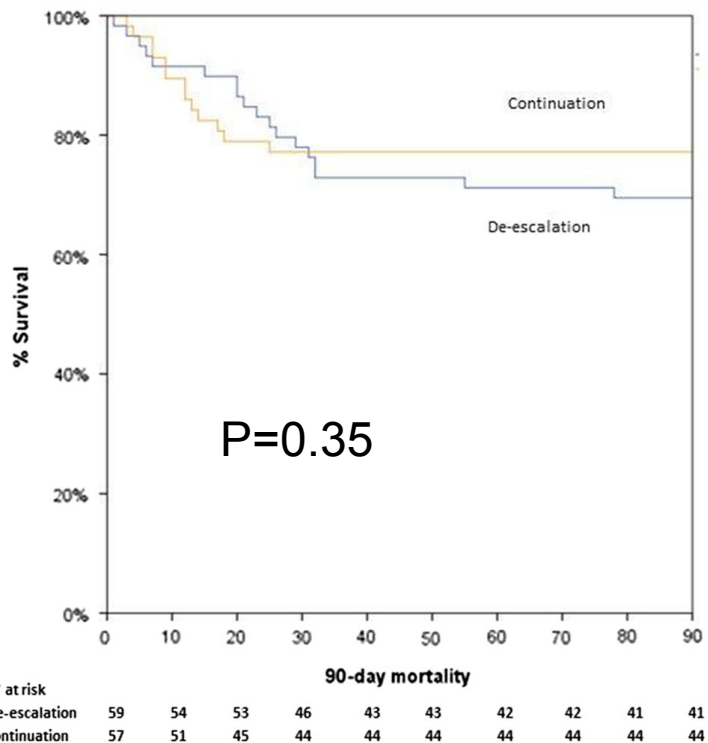
De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

- Différence de DDS en réa= 3.4 j (IC95= -1.7-8.5)
 - ➔ Impossible de conclure à une non-infériorité de la désescalade
- Plus de surinfection bactérienne dans le groupe Désescalade (27% vs 11%, p=0.03)
- **Mais après prise en compte du déséquilibre des groupes:**
 - Pas de différence de DDS après ajustement au SAPS2
 - DDS liée à la distribution des PNP
 - ➔ Analyse de sous-groupe 56 PNP: pas de différence de DDS (p=0.53) et de surinfection (p=0.2)

Outcomes

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

Leone M. et al. ICM 2014



Duration	De-escalation group (n = 59)	Continuation group (n = 57)	P
Number of ICU-free days ^a	13.2 ± 10.6 18 [0–23]	15.0 ± 11.3 21 [0–25]	0.21
Ventilator-free days ^a	18.9 ± 11.6 23 [6–29]	19.3 ± 11.8 26 [6–29]	0.55
Catecholamine-free days ^a	22.3 ± 10.3 28 [21–29]	21.6 ± 11.2 28 [16–29]	0.93

Désescalade antibiotique en réanimation

1. Données de la littérature

- Définition
- Impact sur le pronostic des patients
- Impact sur la consommation antibiotique
- Impact sur l'émergence de résistances bactériennes

2. Etude de l'effet de la désescalade ATB dans les PAVM à BGN sur les données de la base OUTCOMEREA

Impact de la désescalade sur la consommation d'antibiotiques

- Très peu évalué
- Diminution de la durée d'antibiothérapie par la désescalade jamais démontrée:

- Pas de différence

Alvarez-Lerma et al. Crit Care 2005

Shime et al. Infection 2013

- Augmentation significative de la durée médiane d'ATB en réa dans le groupe désescalade

Mokart et al. ICM 2014

Impact de la désescalade sur la consommation d'antibiotiques

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

- **Nombre global de jours avec antibiotique(s)** pivot plus élevé (14.1 j vs 9.9 j, $p=0.04$) dans le groupe désescalade (plus de surinfection)
- **Nombre de jours sans ATB large spectre (entre J1 et J28)**
 - Sans carbapénème: NS
 - Sans ATB actif contre SARM (entre J1 et J28): NS
 - **Sans ATB actif contre *Pseudomonas aeruginosa* supérieur dans le groupe désescalade ($p<0.001$)**

Désescalade antibiotique en réanimation

1. Données de la littérature

- Définition
- Impact sur le pronostic des patients
- Impact sur la consommation antibiotique
- Impact sur l'émergence de résistances bactériennes

2. Etude de l'effet de la désescalade ATB dans les PAVM à BGN sur les données de la base OUTCOMEREA

Aucune preuve de l'impact de la désescalade sur la résistance bactérienne

- Très peu évalué: données de 2 études
- Pas de différence d'acquisition de portage de BMR et d'infection à BMR entre les groupes désescaladé et non désescaladé

Gonzalez et al. Crit Care 2013

- Pas d'effet sur l'écologie locale à J8 du traitement ATB

Leone M et al. ICM 2014

Jan J. De Waele
Matteo Bassetti
Ignacio Martin-Loeches

Impact of de-escalation on ICU patients' prognosis

Sécurité et efficacité de la désescalade, définie par la seule réduction du spectre remise en question...

Utilisation de la classification des β -lactamines selon leur pouvoir sélectionnant pour étudier la désescalade

- Définition de la désescalade:
 - Réduction du pouvoir sélectionnant
 - Survenant durant les 5 premiers jours de traitement

Groupe	Molécule(s)
6	Imipénème Méropénème Doripénème
5	Ertapénème
4	Piperacilline/Tazobactam Ticarcilline/Acide clavulanique C4G Ceftazidime
3	Cefotaxime-Ceftriaxone Piperacilline-Ticarcilline
2	Amoxicilline/Acide clavulanique
1	Amoxicilline

Etude de l'effet de la désescalade antibiotique dans la PAVM à BGN sur l'évolution des patients en réanimation.

Analyse des données de la base OUTCOMEREA

E.Weiss^{1,2}, J.R. Zahar^{3,4}, M. Garrouste-Orgeas⁵, S. Ruckly⁶, A. Bonadona⁷, B. Misset⁵, C. Schwebel^{6,7}, J.F. Timsit^{1,2}, pour le groupe OUTCOMEREA

1. Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Beaujon, Clichy

2. Université Paris 7 Denis Diderot, Sorbonne

3. CHU d'Angers

4. Université d'Angers

5. Service de réanimation polyvalente, hôpital St Joseph, Paris

6. Université Joseph Fourier, Grenoble

7. Service de réanimation médicale, Hôpital Albert Michallon

8. Service de réanimation médicale infectieuse, Hôpital Bichat, Paris

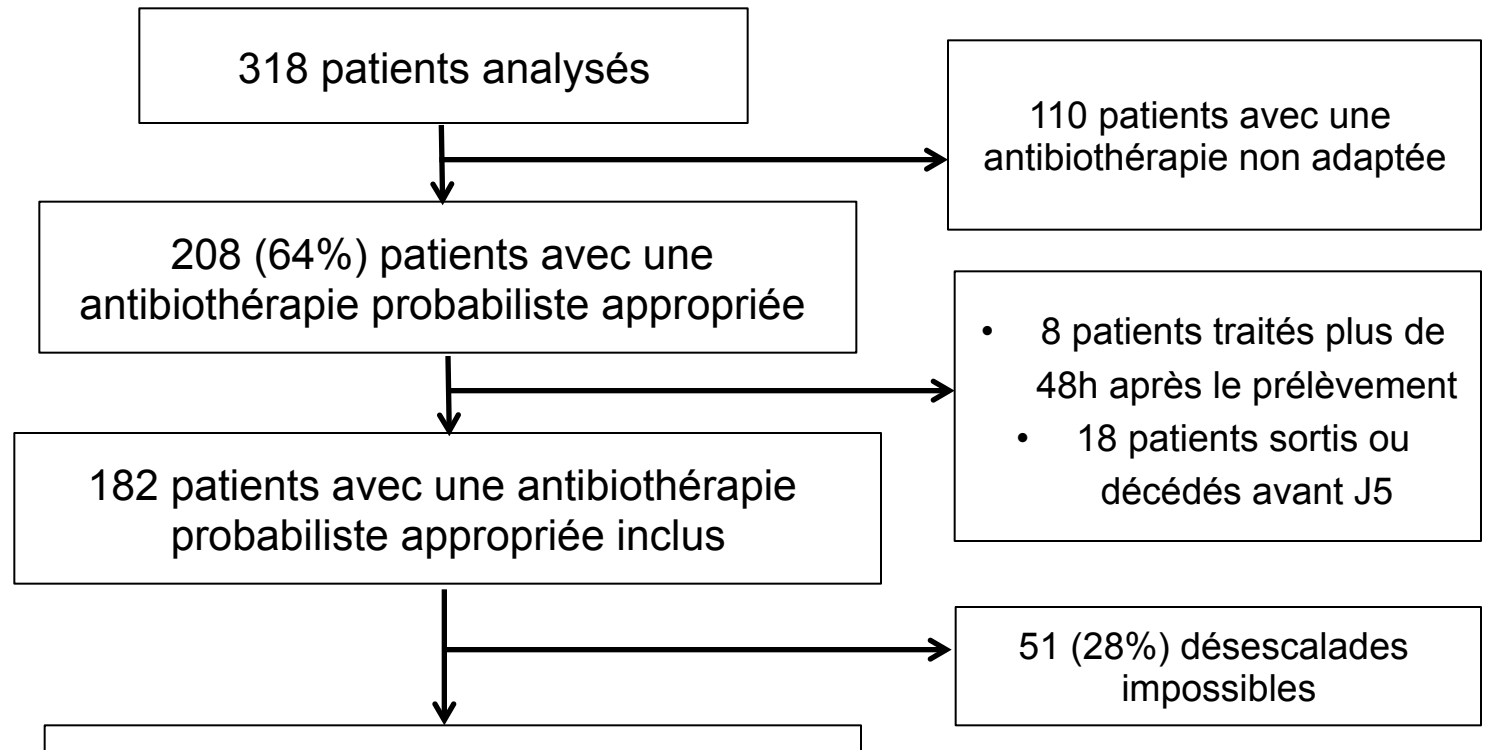


Objectifs

- Etude des conséquences de la désescalade antibiotique sur:
 - L'évolution clinique des malades
 - L'acquisition de BMR
 - La consommation d'antibiotiques

Tous les épisodes de PAVM à BGN survenus dans deux services de réanimation polyvalente entre 1997 et 2012 et traités par une antibiothérapie probabiliste adaptée dans les 24 premières heures

Flow-Chart



Paramètre	OR	95% CI		P
type médecine	0.298	0.133	0.665	0.0031
Pavm Enterobacterie	2.298	1.099	4.806	0.0270

Impact de la désescalade sur l'outcome des patients

Variable	Désescalade non	Désescalade	Pvalue*
	faite n=61	faite n=70	
Récidive de pavm	17 (27.9)	19 (27.1)	0.67
Récidive bactériemie	7 (11.5)	8 (11.4)	0.99
Nbre de jours de VMI, mediane (IQR)	12 [8 ; 21]	14 [8 ; 24]	0.23
Durée de réa depuis VAP, mediane (IQR)	16 [10 ; 24]	18 [12 ; 27]	0.64
Mortalité à J28	16 (26.2)	22 (31.4)	0.59

Pas d'impact négatif de la désescalade sur le pronostic des patients

Impact de la désescalade sur la consommation d'antibiotiques

	No-de-escalation	De-escalation	P value*
During VAP treatment			
- ICU length of stay	7 [7 ; 7]	7 [7 ; 7]	0.72
- Number of antibiotic-free days	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0.22
- Number of carbapenem-free days	7 [6 ; 7]	7 [5 ; 7]	0.20
- Number of group 4 molecule-free days	2 [0 ; 7]	5 [3 ; 6]	<.01
- Number of FQ-free days	7 [3 ; 7]	7 [7 ; 7]	0.06
During the time period within 21 days after VAP treatment initiation			
- ICU length of stay	16 [10 ; 21]	18 [12 ; 21]	0.64
- Number of antibiotic-free days	1 [0 ; 5]	2 [0 ; 6]	0.74
- Number of carbapenem-free days	12 [9 ; 19]	15 [10 ; 19]	0.45
- Number of group 4 molecule-free days	8 [3 ; 13]	11.5 [7 ; 18]	<.01
- Number of FQ-free days	13 [8 ; 18]	15.5 [9 ; 21]	0.20

Diminution de la consommation de certaines classes ATB au profit de certaines autres...

Effet de la désescalade sur l'acquisition de BMR dans les 21 jours suivant le début du traitement

	No-de-escalation	De-escalation	P value*
Acquisition of multi-drug resistant strains	13 (21.3)	10 (14.3)	0.32
- Acquisition of ESBL enterobacteriaceae	5 (8.2)	1 (1.4)	0.06
- Acquisition of resistant Pseudomonas Aeruginosa	3 (4.9)	5 (7.1)	0.54
- Acquisition of AmpC-hyperproducing enterobacteriaceae	2 (3.3)	3 (4.3)	0.52
- Acquisition of MRSA	1 (1.6)	1 (1.4)	0.50

Impact de la réduction du pouvoir sélectionnant de l'antibiothérapie sur l'acquisition de résistance bactérienne doit être spécifiquement évalué

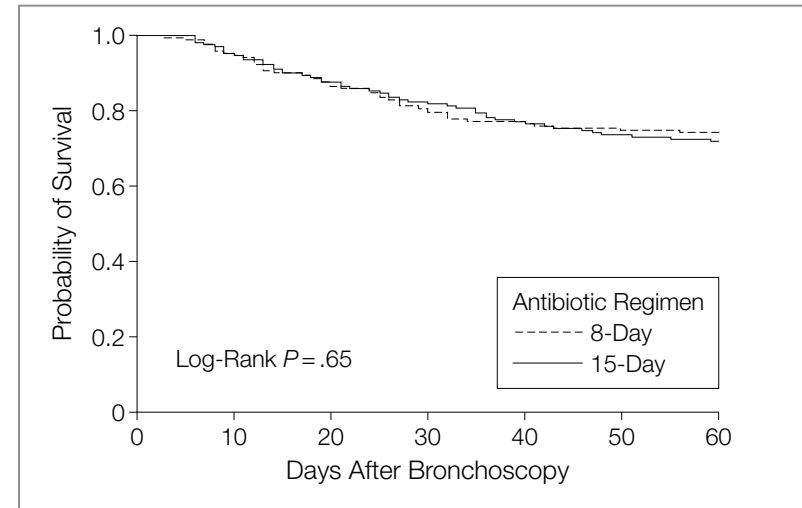
Pour diminuer l'émergence de résistance: réduire le volume global de prescription!

- Arrêt d'un traitement inutile

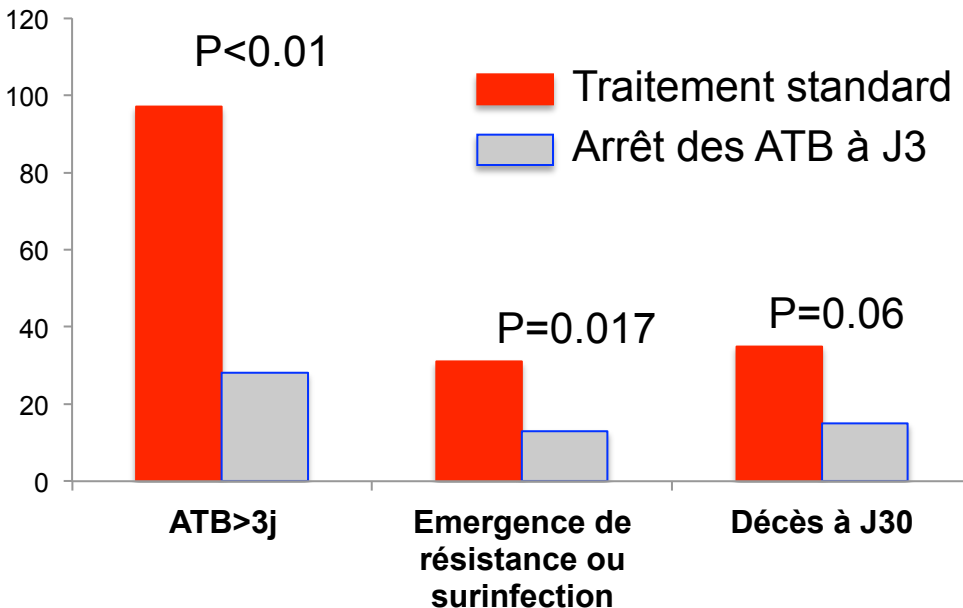
- Traitement empirique en cas d'infiltrat pulmonaire en réanimation
- Arrêt à J3 si absence de signe confirmant l'infection

- Diminution de la durée de traitement

PAVM traitement 7j vs 15j



Si récurrence, moins de BMR dans le groupe 8j
42% vs 62% ($p=0.04$)



Différentes classes= différents risques écologiques?

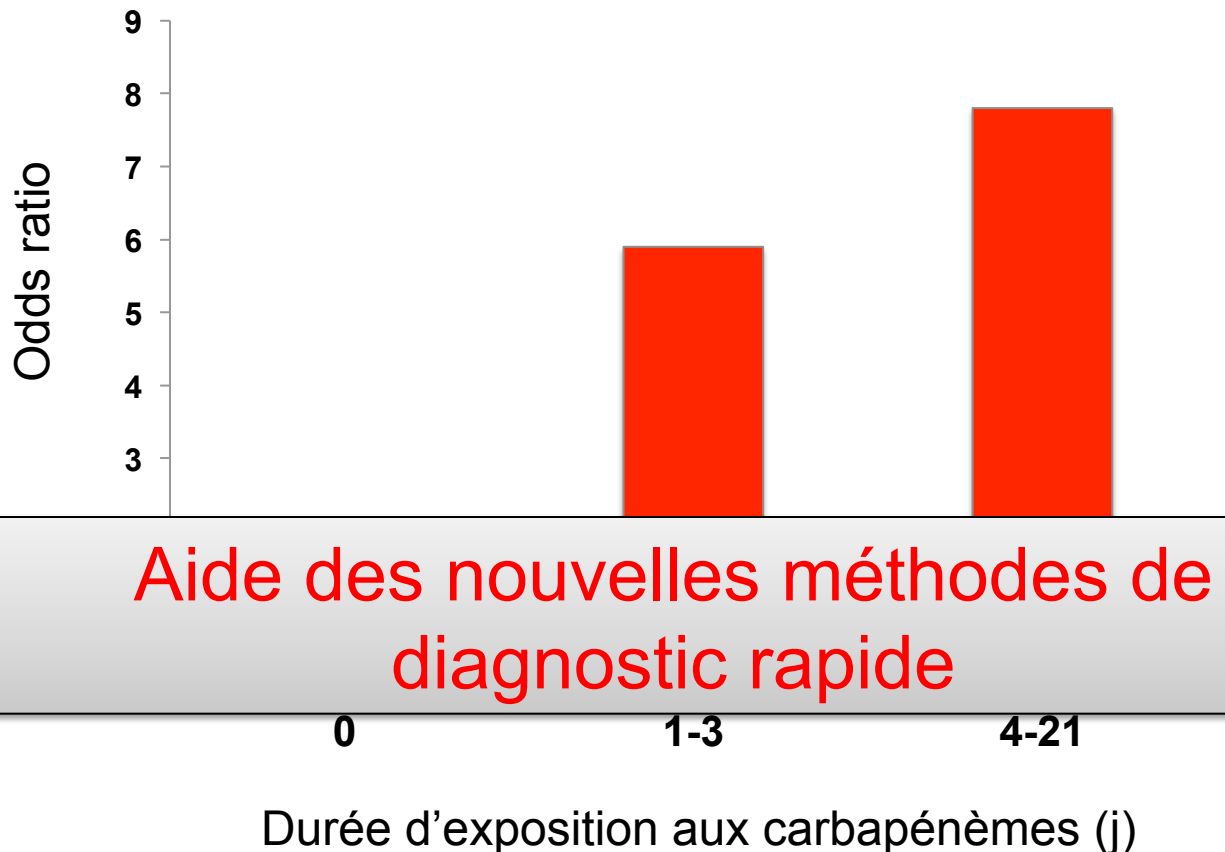
- Evaluation du risque écologique des ATB: études animales ou chez volontaires sains

	Elimination fécale	Activité anti-anaérobie
Carbapénème	Basse	+++
Clindamycine	Biliaire	+++
Pipéracilline-tazobactam	+/- Elevée	+++
Fluoroquinolones	Elevée	+/-

- Difficile d'adapter ces données chez l'homme en clinique en raison de facteurs confondants (SNG, IPP)
- Effet des ATB sur la flore de barrière dépend de la molécule mais aussi
 - Des caractéristiques des patients et des situations cliniques
 - Doses, caractéristiques PK/PD et de la durée d'administration

Délai de désescalade de 3 jours trop tardif pour empêcher l'acquisition de résistance?

Risque de colonisation intestinale par des BGN carbapénème R



Aide des nouvelles méthodes de diagnostic rapide

Conclusions: impact de la désescalade sur le pronostic des patients

- Pas d'impact négatif de la désescalade sur la mortalité
- De nombreuses études observationnelles soulignant la safety de cette mesure
- Les résultats contrastés d'une seule étude randomisée (comportant de nombreux biais):
 - Ne doivent absolument pas faire abandonner ces mesures
 - Doivent inciter à la réalisation d'une nouvelle étude randomisée testant une désescalade protocolisée basée sur une définition consensuelle

Conclusions: impact de la désescalade sur la consommation d'antibiotiques et sur la résistance bactérienne

- Pas de preuve de l'efficacité de la désescalade à l'heure actuelle:

- Sur la

Ne pas arrêter la désescalade

+

- Sur la

Diminuer le volume global de prescription d'antibiotiques....

• Diminuer
certain

de

- Difficile de juger les effets écologiques propres à chaque molécule ATB

Comité d'experts « Désescalade »

Coordination: J.F. Timsit, J.R. Zahar

Réanimateurs

C. Brun-Buisson
F. Bruneel
J. Chastre
S. Lasocki
M. Leone
P. Montravers
S. Nseir
C. Paugam-Burtz
S. Pease
M. Wolff

Infectiologues

S. Alfandari
B. Fantin
B. Gachot
A. Lefort
P. Lesprit
J.C. Lucet
G. Potel
C. Pulcini
C. Rabaud
P. Tattevin

Microbiologistes

L. Armand-Lefevre
J. D. Cavallo
V. Jarlier
O. Joint-Lambert
J. Robert
E. Ruppé
P.L. Woerther

