

# Désescalade en réa: quand, comment ?

Salah BEN LAKHAL LaRabta Tunis



➤ **Mais aussi : quoi, pourquoi ?**

# 3 impératifs en matière d'ATB°thérapie en réa

- Frapper vite



- Frapper fort

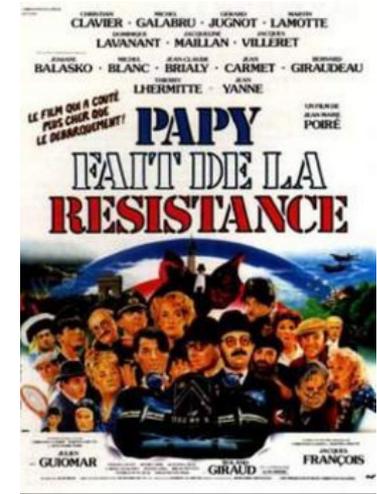


- Frapper juste



## 2 problèmes majeurs en matière de PEC des infections bactériennes en réa

- De + en + de **résistance** : émergence de BMR



- De - en - d'armes : **pénurie** de nouvelles molécules ATB

- Instaurer très rapidement une antibiothérapie à très large spectre dans un but de couvrir la plupart des pathogènes habituellement responsables de l'infection suspectée.
- **Précocité et efficacité** = pierre angulaire du ttt
- Ce traitement initial devra être rapidement suivi, dans la mesure des possibilités offertes par la documentation microbiologique de l'infection, d'une simplification guidée par l'antibiogramme
- **Impact négatif** / écologie individuelle et collective

- 20% des admis en réa ont une pathologie infectieuse dont seulement 55% sont communautaires.
- 20% des malades séjournant + de 24 H en réa développeront au moins une infection nosocomiale :
  - Respiratoires (>50%)
  - Urinaires, bactériémies *I<sup>ves</sup>*, digestives

## Infections nosocomiales: état des lieux dans un service de réanimation

### Nosocomial infections: current situation in a resuscitation-unit

Ahlem Trifi<sup>1</sup>, Sami Abdellatif<sup>1</sup>, Mouna Oueslati<sup>1</sup>, Meriem Zribi<sup>2</sup>, Foued Daly<sup>1</sup>, Rochdi Nasri<sup>1</sup>, Rahma Mannai<sup>1</sup>, Chadlia Fandri<sup>2</sup>, Salah Ben Lakhal<sup>1</sup>

1-Service de réanimation médicale CHU la Rabta, Tunis, Tunisie

2-Service de bactériologie CHU la Rabta, Tunis, Tunisie

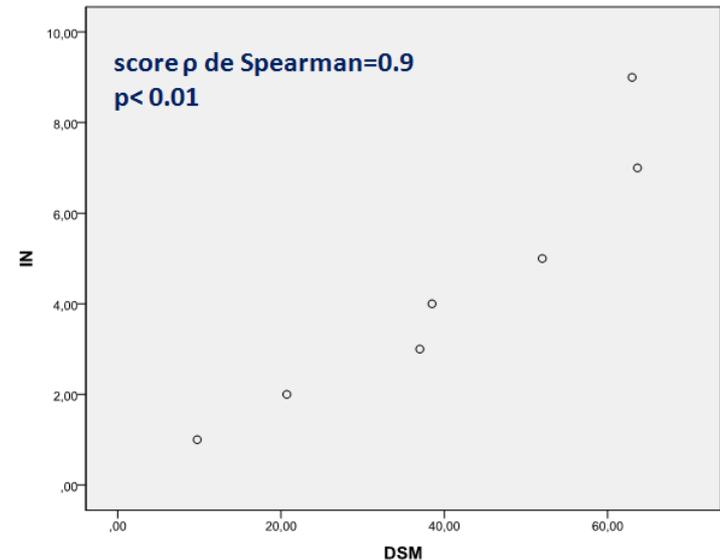
- **63 malades : 164 épisodes d'IN**
- **un taux d'incidence = 66.4 IN/ 1000 j**

**Tableau 1** : Taux Incidences et délai d'apparition des Infections nosocomiales

Type d'IN	Taux d'incidences	Délai d'apparition (médiane : Jours) [min ; max]
PAVM	52.5 PAVM/1000 JV	10J [4 ; 17]
Bactériémie	12.5 B/1000 JH	12J [6 ; 23]
ILC	23.5 ILC/1000 JCV	16J [5 ; 27]
Infection urinaires	4.04 IU/1000 JSV	13J [8 ; 22]
Fongémies	2 F/1000 JH	32J [14 ; 45]

IN : Infection nosocomiale, PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique, ILC : infection liée au cathéter, JV : Journées de Ventilation, JH : journées d'hospitalisation, JCV : journées de cathétérisme vasculaire, JSV : journées sondage vésical

Le nombre d'épisodes d'IN/ malade : statistiquement corrélé a DDS avec une liaison significative positive (score  $\rho$  de Spearman calculé a 0.9 avec  $p < 0.01$ )



## Infections nosocomiales: état des lieux dans un service de réanimation

### Nosocomial infections: current situation in a resuscitation-unit

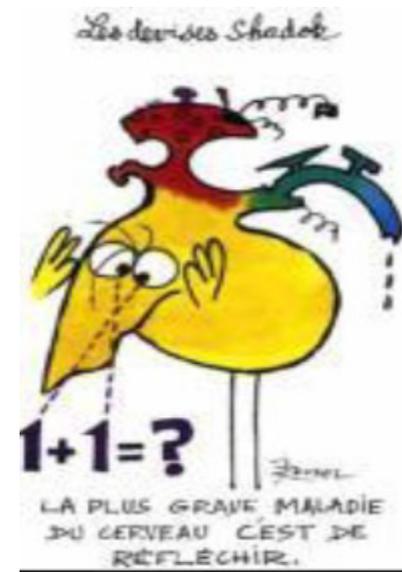
Ahlem Trifi<sup>1</sup>, Sami Abdellatif<sup>1</sup>, Mouna Oueslati<sup>1</sup>, Meriem Zribi<sup>2</sup>, Foued Daly<sup>1</sup>, Rochdi Nasri<sup>1</sup>, Rahma Mannai<sup>1</sup>, Chadlia Fandri<sup>2</sup>, Salah Ben Lakhaj<sup>1</sup>

1-Service de réanimation médicale CHU la Rabta, Tunis, Tunisie

2-Service de bactériologie CHU la Rabta, Tunis, Tunisie

GERMES	PROFIL DE SENSIBILITE	
• <i>Acinetobacter Baum.</i>	<b>IMP R: 91.6%</b>	Colistine S: 87.5%
• <i>Pseudomonas Aerug.</i>	Cefta R: 55%	<b>IMP R: 33.6%</b>
• <i>Stenotrophonas Malt.</i>	Quinolones S: 33%	Tygécycline R: 20%
• <i>Enterobactéries</i>	C3G R: 42% (EBLSE)	<b>P Carbapenemases: 12%</b>
• <i>Staphylocoques</i>	SARM: 41.7%	St spp. metiR: 66% GP S: 100%
• <i>Enterocoques</i>	Ampi R: 86%	<b>Vanco R (EVR): 28.6% EGR: 14%</b>

- Homme de 56 ans, traité pour PAVM par Tienam : amélioration clinique et SIB à J4. LBA =  $10^5$  UFC/ml Klebs. S: Cefu, Cftx, Amin et R: Augmentin et Quin
  - Désescalade C3G pour 3j supplémentaires?
  - Continuer Tienam + dosages de PCT?
  - Autre attitude?
- PAC grave traitée empiriquement par C3G+FQ : à J3, évolution favorable ; HC+ à pneumocoque Péni S
  - Désescalade vers une Péni en monoth?
  - Ne pas changer?



RESEARCH

Open Access



# Timing of appropriate empirical antimicrobial administration and outcome of adults with community-onset bacteremia

Ching-Chi Lee<sup>1,2,3</sup>, Chung-Hsun Lee<sup>4,5</sup>, Ming-Yuan Hong<sup>4,5</sup>, Hung-Jen Tang<sup>6,7,9\*</sup> and Wen-Chien Ko<sup>3,4,8\*</sup>

**Table 4** Impact of different cutoffs for the time-to-appropriate antibiotic (TtAa) on 28-day crude mortality in adults categorized by Pitt bacteremia score (PBS) on arrival at the emergency department

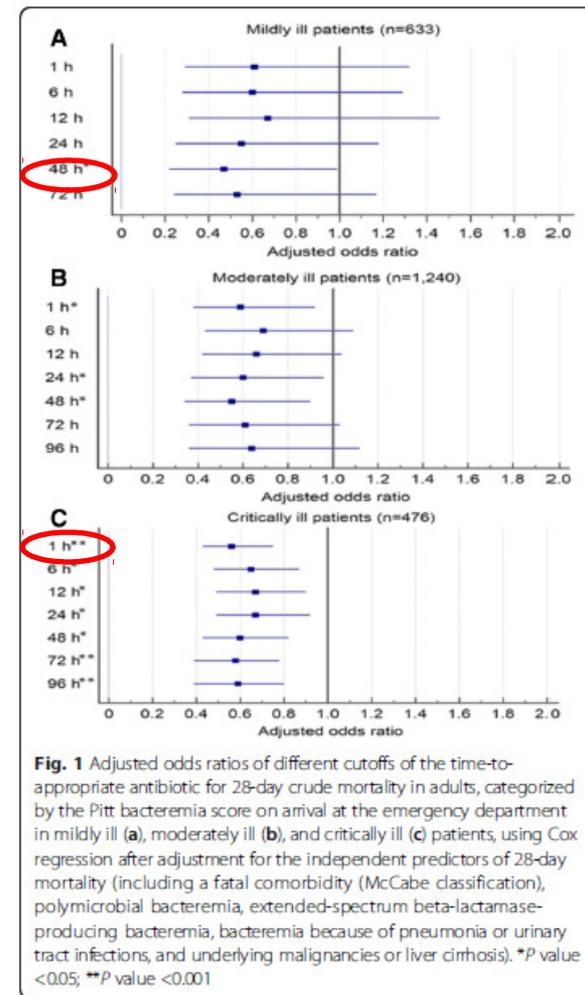
TtAa (hours)	Mortality rate (%)		Univariate analysis	
	≤ TtAa	> TtAa	OR (95% CI)	P value
<b>Mildly ill (PBS=0, n=633)</b>				
1	3.6	8.4	0.41 (0.20-0.85)	0.01
6	3.6	8.8	0.39 (0.19-0.80)	0.008
12	3.8	8.3	0.43 (0.21-0.90)	0.02
24	3.7	9.1	0.38 (0.18-0.80)	0.008
48	3.6	10.2	0.33 (0.16-0.69)	0.002
72	3.8	10.5	0.34 (0.16-0.73)	0.004
96	4.4	8.5	0.48 (0.20-1.17)	0.10
<b>Moderately ill (PBS=1-3, n=1240)</b>				
1	6.0	11.6	0.48 (0.31-0.75)	0.001
6	6.3	10.7	0.56 (0.36-0.88)	0.01
12	6.3	11.1	0.54 (0.34-0.84)	0.006
24	6.3	11.9	0.50 (0.32-0.80)	0.003
48	6.3	13.0	0.45 (0.28-0.73)	0.001
72	6.6	12.6	0.49 (0.29-0.81)	0.005
96	6.8	13.1	0.48 (0.28-0.84)	0.009
<b>Critically ill (PBS ≥4, n=476)</b>				
1	36.4	58.2	0.41 (0.28-0.60)	<0.001
6	40.1	57.8	0.49 (0.33-0.73)	<0.001
12	40.8	57.8	0.50 (0.34-0.75)	0.001
24	41.7	58.7	0.50 (0.33-0.78)	0.002
48	41.3	62.5	0.42 (0.27-0.67)	<0.001
72	41.1	62.4	0.43 (0.23-0.60)	<0.001
96	41.2	62.5	0.43 (0.24-0.62)	<0.001

OR odds ratio, CI confidence interval

➤ Étude de cohorte  
 2349 malades SAU  
 bactériémiques

➤ Facteurs Pc :  
 • McCabe  
 • PBS (Pitt Bacteremia Score)

➤ Endpoint : Mortalité J28



**Conclusions:** The time from triage to administration of appropriate antimicrobials is one of the primary determinants of mortality. The optimum timing of appropriate antimicrobial administration is the first 48 hours after non-critically ill patients arrive at the ED. As bacteremia severity increases, effective antimicrobial therapy should be empirically prescribed within 1 hour after critically ill patients arrive at the ED.

# La nécessité d'une ATB°thérapie appropriée et précoce crée des problèmes :

➤ Elle peut induire un usage **agressif** des ATB

or

➤ Usage agressif peut signifier usage **excessif**

et

➤ L'usage excessif conduit à :

➤ plus de résistances et

➤ Plus de traitement inapproprié

- Trop faible → inapproprié
- Trop fort → inapproprié
  
- La peur d'une ATB°thérapie trop faible conduit à l'usage excessif.
  - Bien que cette peur soit justifiée, en effet :

# Variables associées à une $\uparrow$ de mortalité dans les PAVM

Variable	Risque Relatif <i>P</i> de mortalité	IC 95%	
Age (par an)	1,01 0,381	1,00-1,03	
Immunodépression	2,45 0,047	1,56-3,85	
Cancer	2,56	1,51-4,36	
<b>Antibiothérapie probabiliste inadéquate</b>	<b>3,23</b> 0,076	<b>2,12-5,06</b>	<b>0,006</b>
<del>Mise en route ou changement de l'antibiothérapie</del>	<del>1,27 0,394</del>	<del>0,096-1,69</del>	

D'après MH. Kollef et coll. Chest 1998;113:412-20.

Mise au point

## Indication, intérêts et limites de la désescalade antibiotique en réanimation

### De-escalating strategy for antibiotic treatment in intensive care unit

O. Leroy \*, N. Boussekey, H. Georges

*Service de réanimation médicale et maladies infectieuses, hôpital G.-Chatiliez, 135, rue du Président-Coty, 59208 Tourcoing, France*

Tableau 1  
Mortalité au cours des pneumonies nosocomiales de réanimation selon l'adéquation de l'antibiothérapie initiale

Références	Nombre de patients	Nombre d'antibiothérapie initiale inadéquate	Mortalité avec antibiothérapie adéquate (%)	Mortalité avec antibiothérapie inadéquate (%)	<i>p</i>
[11]	430 pneumonies nosocomiales	146	16,2 <sup>a</sup> 32,4 <sup>b</sup>	24,7 <sup>a</sup> 34,9 <sup>b</sup>	0,04 > 0,05
[12]	113 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	27	15,6 <sup>a</sup> 41,5 <sup>b</sup>	37,0 <sup>a</sup> 63,0 <sup>b</sup>	< 0,05 0,06
[13]	50 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	34	37,5 <sup>b</sup>	91,1 <sup>b</sup>	< 0,001
[14]	130 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	44	31,3 <sup>b</sup>	56,8 <sup>b</sup>	0,08
[15]	135 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	43	40,2 <sup>b</sup>	41,9 <sup>b</sup>	> 0,05
[16]	111 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	56	23 <sup>a</sup> 38 <sup>b</sup>	31 <sup>a</sup> 48 <sup>b</sup>	0,39 0,38
[17]	132 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	26	39,6 <sup>b</sup>	61,5 <sup>b</sup>	0,04
[18]	322 pneumonies nosocomiales postopératoires	92	16,9 <sup>b</sup>	22,8 <sup>b</sup>	0,18
[19]	142 pneumonies acquises sous ventilation mécanique	79	36,5 <sup>b</sup>	45,6 <sup>b</sup>	0,31

<sup>a</sup> Mortalité attribuable.

<sup>b</sup> Mortalité globale.

Tableau 2  
Mortalité des bactériémies traitées en réanimation

Références	Nombre de patients	Origine des bactériémies	Nombre d'antibiothérapie inadéquate	Mortalité avec antibiothérapie adéquate (%)	Mortalité avec antibiothérapie inadéquate (%)	<i>p</i>
[24]	492	193 communautaires 291 nosocomiales 8 indéterminées	147	28,4	61,9	< 0,001
[25]	339	339 communautaires	49	37	69,4	0,001
[26]	166	137 nosocomiales	39	50,3	56,4	0,5
[27]	348	ND	183	26	47	< 0,001
[28]	468	ND	211	24	39	< 0,001

Impératif de :

•Précocité

et

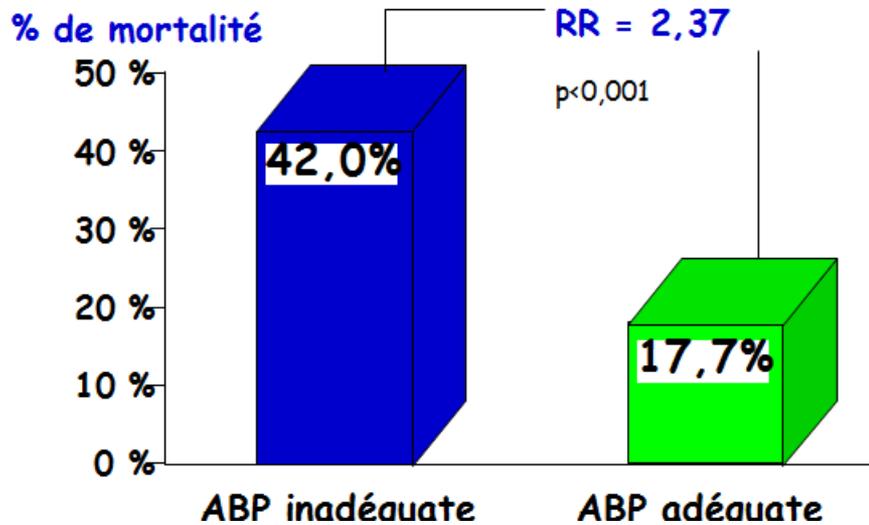
•efficacité

# Conséquences cliniques d'une antibiothérapie probabiliste inadéquate dans les bactériémies

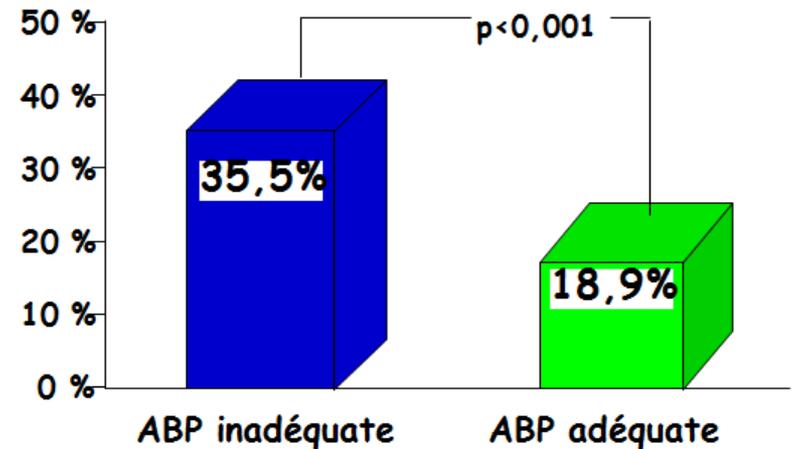
Caractère adéquat (A) ou inadéquat (I) de l'antibiothérapie			Mortalité (%)	Risque relatif de mortalité
Initiale probabiliste	Après connaissance HC +	Après résultats ATB gramme		
A	A	A	10,5 % (65/620)	1,0
I	A	A	13,3 % (6/45)	1,27
I	I	A	<b>25,8 %</b> (8/31)	<b>2,46</b>
I	I	I	33,3 % (3/9)	3,18

# Conséquences cliniques d'une antibiothérapie probabiliste inadéquate dans les infections de réanimation

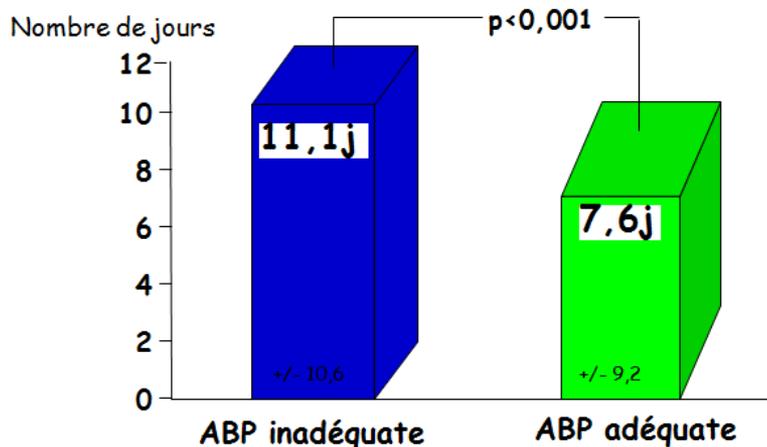
## Une augmentation de la mortalité



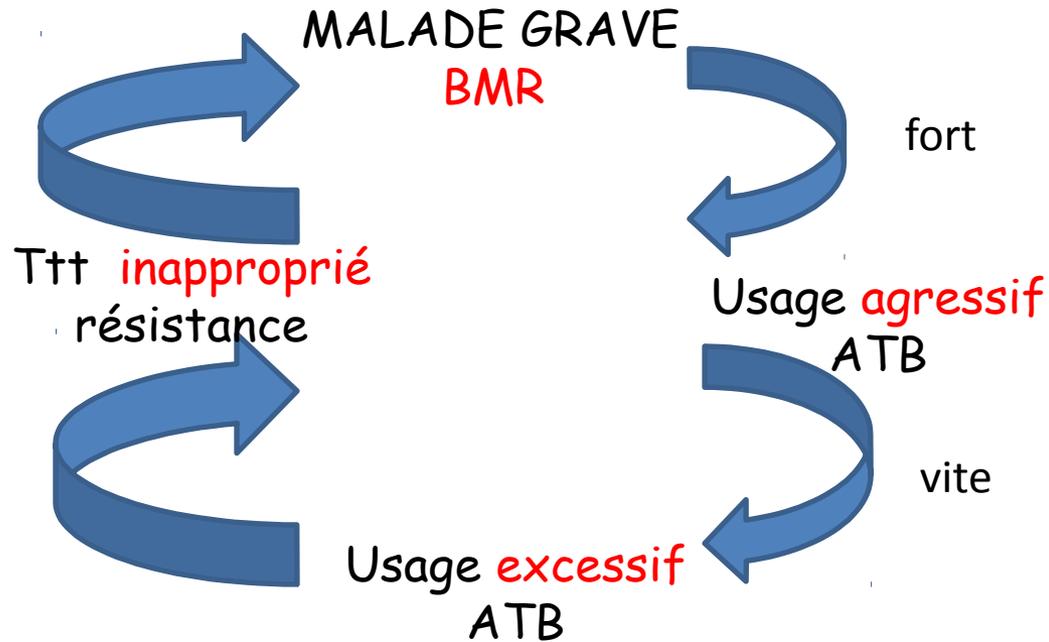
## Un risque accru de présenter un choc septique



## Une augmentation de la durée de ventilation



D'après M. Kollef et coll. Chest 1999;115:462-74



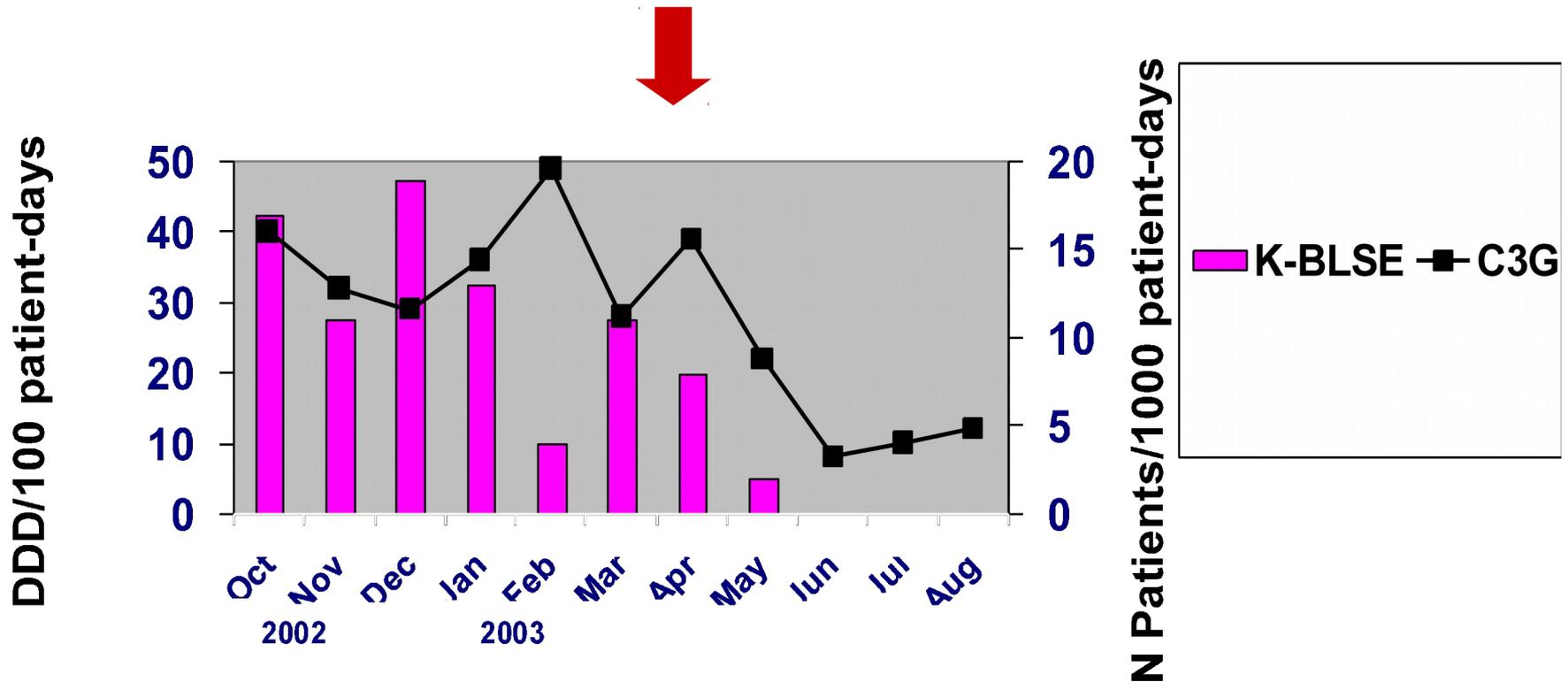
**COMMENT ROMPRE LE CERCLE VICIEUX?**

# Contrôler l'usage excessif des ATB

- L'usage des ATB est lié à la résistance
- La solution est-elle ?
  - Usage limité par le biais d'un meilleur dg
  - Accès restreint aux ATB (certaines classes: C3G, FQ) « CYCLING » → « MIXING »
  - Rétrécir le spectre APRES une ATB<sup>o</sup>thérapie empirique agressive : Désescalade.

# Relation entre consommation antibiotique et résistance bactérienne

Evolution des infections respiratoires à K-BLSE en fonction de la consommation de C3G



# Répartition des germes selon DVM et la présence d'une ATB° thérapie antérieure: /135 PAVM

germes	VM<7 0 ATB ant. n=22	VM<7 ATB n=12	VM>7 0 ATB n=22	VM>7 ATB ant. n=12
<i>Pseudomonas A</i>	0	4 (20%)	2 (6.3%)	33 (21.7%)
<i>Acinetobacter B.</i>	0	1 ( 5%)	1 (3.1%)	20 (13.2%)
<i>Streptomonas M.</i>	0	0	0	6
	<b>0</b>	<b>vs</b>	<b>30%</b>	<b>(13.9%) vs 58.6%</b>
<b>SARM</b>	0	1 ( 5%)	1 (3.1%)	30 (19.7%)
<i>Entérobactéries</i>	10 (24.4%)	4 (20%)	7 (21.9%)	23 (15.1%)
<i>Haemophilus</i>	8 (19.5%)	2 (10%)	1 ( 3.1%)	4
<i>SASM</i>	6 (14.6%)	0	( 2.6%)	
<i>Streptocoque Pn.</i>	3 ( 7.3%)	0	7 (21.9%)	7 ( 4.6%)
<i>Autres streptoc.</i>	7 (17.1%)	5(25%)	0	0

# Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli

Stephan Harbarth,<sup>1</sup> Anthony D. Harris,<sup>2</sup> Yehuda Carmeli,<sup>4</sup> and Matthew H. Samore<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Harvard Medical School, Boston; <sup>2</sup>University of Maryland, Baltimore; <sup>3</sup>University Hospital of Utah, Salt Lake City; and <sup>4</sup>Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

Clinical Infectious Diseases 2001;33:1462-8

**Table 3. Individual patient-level risk factor analysis of the effect of antibiotic exposure in multivariable Cox regression models.**

Antibiotic exposure	Adjusted effect on resistance to antibiotic (95% CI)	<i>P</i>
Fluoroquinolone	4.0 (2.5–6.5) <sup>a</sup>	.001
Third-generation cephalosporin	3.5 (2.4–5.1) <sup>b</sup>	<.001
Ampicillin-sulbactam	2.3 (1.2–4.1) <sup>c</sup>	.008
Imipenem	5.7 (3.7–8.7) <sup>d</sup>	<.001

# DÉFINITION

Silva BNG, Cochrane Database Syst Rev 2013

- Modification d'une ATB°thérapie empirique initiale efficace, en fonction des résultats microbiologiques et des données cliniques :
  - en changeant la molécule « pivot » du ttt par une molécule à spectre plus étroit.
  - en arrêtant une des molécules en cas de bi ou tri thérapie initiale
  - En associant les 2 mesures précédentes
- Une autre stratégie consiste à raccourcir la durée de traitement

# DEFINITIONS dans la littérature

	Author	year	Study design	ICU patient cohort	rate
<b>Narrowing</b> spectrum of activity	Alvarez-Lerma	2006	Prospective observ.	Nosoc. Pneumonia	52%
	Kollef	2006	Prospective observ.	VAP	22%
	Hibbard	2010	Retrospect. Observ.	VAP	78%
	Kim	2012	Random .control. trial	HAP	25%
<b>Narrowing spectrum</b> + <b>Switching</b> : combination to monotherapy	Leone	2003	Prospective observ	Septic shock	64%
	Leone	2007	Prospective observ	VAP	42%
	Garnacho-Montero	2013	Prospective observ	Sev sepsis+S. Shock	35%
	Mokart	2014	Prospective observ	Sev S. in neutropen. Pat.	44%
<b>Narrowing spectrum</b> + <b>Shortening</b> duration / discontinuing	Rello	2004	Prospective observat.	VAP	38%
<b>Narrowing spectrum</b> + <b>Switching</b> to monoth. + <b>Shortening</b> duration/discontin.	Morell	2010	Retrospect. Observat.	Susp. + confirmed infect <sup>o</sup>	45%
	Joung	2011	Retrospect. Observat.	Nosoc. Pneumonia	32%

# Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of $\beta$ -lactams

E. Weiss<sup>1</sup>, J.-R. Zahar<sup>2</sup>, P. Lesprit<sup>3</sup>, E. Ruppe<sup>4</sup>, M. Leone<sup>5</sup>, J. Chastre<sup>6</sup>, J.-C. Lucet<sup>7</sup>, C. Paugam-Burtz<sup>1</sup>, C. Brun-Buisson<sup>8</sup> and J.-F. Timsit<sup>9</sup>, on behalf of the 'De-escalation' Study Group

1) AP-HP, Hôpital Beaujon, Department of Anesthesiology and Critical Care, Université Paris Denis Diderot, Clichy, 2) Hôpital d'Angers, Infection Control Unit, Université d'Angers, Angers, 3) Hôpital Foch, Laboratory of Biology, Suresnes, 4) AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Laboratory of Bacteriology, Université Paris Denis Diderot, Paris, 5) AP-HM, Hôpital Nord, Department of Anesthesiology and Critical Care, Aix Marseille, Marseille, 6) AP-HP, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Medical Intensive Care Unit, Université Pierre et Marie Curie, 7) AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Infection Control Unit, Université Paris Denis Diderot, Paris, 8) AP-HP, GH Henri Mondor, Medical Intensive Care Unit, Université Paris-Est Créteil, Creteil and 9) AP-HP, Hôpital Bichat Claude Bernard, Medical and Infectious Intensive Care Unit, Université Paris Denis Diderot, Paris, France

## Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of $\beta$ -lactams

E. Weiss<sup>1</sup>, J.-R. Zahar<sup>2</sup>, P. Lesprit<sup>3</sup>, E. Ruppe<sup>4</sup>, M. Leone<sup>5</sup>, J. Chastre<sup>6</sup>, J.-C. Lucet<sup>7</sup>, C. Paugam-Burtz<sup>1</sup>, C. Brun-Buisson<sup>8</sup> and J.-F. Timsit<sup>9</sup>, on behalf of the 'De-escalation' Study Group

- 28 experts (11 réa, 10 infect, 7 microb) ; méthode DELPHI 4 questionnaires successifs et on exige un taux >70% réponses similaires pour dégager un consensus.
  
- Consensus :
  - (84%) Réduction du spectre et des csqcs écologiques de l'ATB°thérapie  du potentiel sélectionnant
  - (85 à 100%) Switch : association vers monothérapie et type de molécule à arrêter

- (71 à 100%) Consensus difficile sur le classement en 6 groupes des bêtalactamines (spectre et impact écologique)
  
- Pas de consensus :
  - À quel moment intervient la désescalade
  - La réduction de la durée est-elle une désescalade?

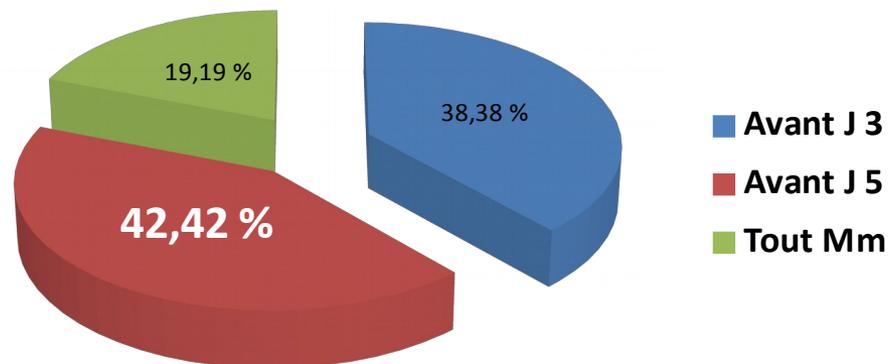
# Définition consensuelle

E.Weiss, groupe désescalade, CMI 2015

## ➤ Quelle molécule?

Molécule arrêtée	Désescalade	Taux réponses similaires
N'importe laquelle	oui	92%
Aminoside	oui	85%
Ciprofloxacine	oui	100%
Voncomycine	oui	96%

## ➤ Dans quel délai?



# Définition consensuelle: classement

E.Weiss, groupe désescalade, CMI 2015

groupe	molécule	Taux de réponses similaires	Tour d'obtention du consensus
6	Imipénème Méropénème Doripénème	85	2
5	Ertapénème	81	3
4	Pipéracilline/Tazobactam Ticarcilline/Ac. Clav. C4G Ceftazidime	71	4
3	Céfotaxime - Ceftriaxone Pipéracilline - Ticarcilline	81	3
2	Amoxic/Ac. Clav.	88	3
1	Amoxicilline	100	2

- Impact sur la résistance bactérienne
- Impact sur la consommation d'ATB
- Impact sur le pronostic
  - Mortalité
  - DDS, risque de surinfect°...

➤ **Impact sur la résistance bactérienne**

➤ Impact sur la consommation d'ATB

➤ Impact sur le pronostic

➤ Mortalité

➤ DDS, risque de surinfect°...

## ➤ Impact sur la résistance bactérienne

Peu évaluée : 2 études

- Pas de différence d'acquisition de portage ni d'infection à BMR entre les 2 groupes (15.3% vs 10.7% p=0.1)

**Gonzalez et al. CC 2013** Rétrosp. Observ. monocentrique(Nancy) sur 6mois, 229malades, 51% désescalade

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

**Leone et al. ICM 2014** RCT multicentrique, 117 malades

- Impact sur la résistance bactérienne
- **Impact sur la consommation d'ATB**
- Impact sur le pronostic
  - Mortalité
  - DDS, risque de surinfect°...

# impact sur la consommation ATB

- Diminution de la durée : jamais démontrée.
- pas de différence
  - Alvarez et al. Crit Care 2005
  - Shime et al. Infection 2013
- Augmentation significative de la durée médiane d'ATB (groupe désescalade)
  - Mokart et al ICM 2014

- Impact sur la résistance bactérienne
- Impact sur la consommation d'ATB
- **Impact sur le pronostic**
  - Mortalité
  - DDS, risque de surinfect°...

# Feasibility and safety of de-escalation

- **Cremers et al. J Antimicrob Chemother 2014;69:2258-64** Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia
  - **ATB large vers Peni**
  - **→ même mortalité globale,**
  - **Et mortalité plus faible si pneumonie associée**



**SAFE**

# Feasibility and safety of de-escalation

- *Cremers et al. J Antimicrob Chemother 2014;69:2258-64 Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia*  
ATB large vers Peni → même mortalité globale, et diminution mortalité si pneumonie associée  
SAFE
- **Koupetori et al. BMC Infect. Dis 2014;14:272 bloodstream infection and sepsis in Greece: overtime change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome**

**Aucune complication**



**SAFE**

# Feasibility and safety of de-escalation

- **Cremers et al.** J Antimicrob Chemother 2014;69:2258-64 Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia  
ATB large vers Peni → même mortalité globale, et diminution mortalité si pneumonie associée → SAFE
- **Koupetori et al.** BMC Infect. Dis 2014;14:272 bloodstream infection and sepsis in Greece: overtime change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome  
Aucune complication → SAFE
- **Mokart et al.** ICM 2014;40:41-9 de-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results of an observationnal study
  - **prospective observationnelle,**
  - **neutropéniques (GB < 1000, PNN < 500)**

Pas d'impact / mortalité J30 et 1 an après sortie de réa → SAFE

# Feasibility and safety of de-escalation

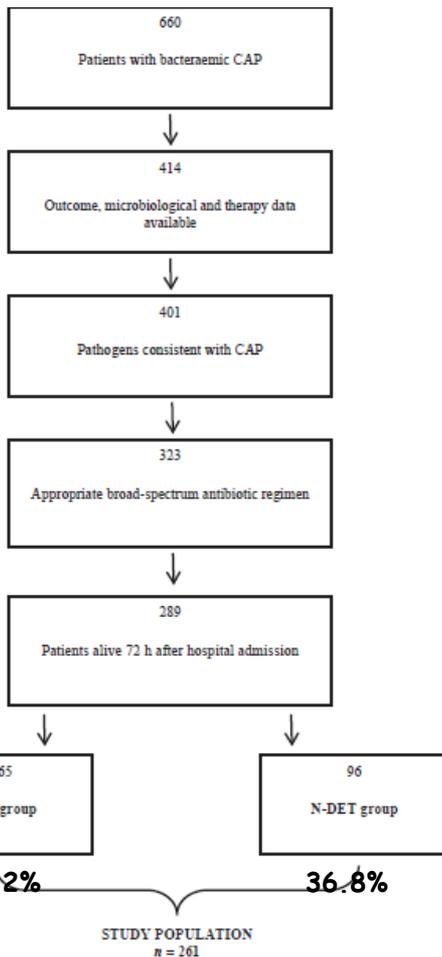
- **Cremers et al.** J Antimicrob Chemother 2014;69:2258-64 Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia  
ATB large vers Peni → même mortalité globale, et diminution mortalité si pneumonie associée → SAFE
- **Koupetori et al.** BMC Infect. Dis 2014;14:272 bloodstream infection and sepsis in Greece: overtime change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome  
Aucune complication → SAFE
- **Mokart et al.** ICM 2014;40:41-9 de-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results of an observationnal study  
prospective observationnelle, neutropéniques (GB < 1000, PNN < 500)  
Pas d'impact / mortalité J30 et 1 an après sortie de réa
- **Carugati et al.** 2015; 21: 936e11-18 de-escalation therapy among bacteriemic patients with community acquired pneumonia  
Rétrosp observ database/35 pays 2001-2013 →  
63% de désescalade → FAISABLE , même mortalité → SAFE

# De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia

Clinical Microbiology and infections 2015; 21: 936e11-18

M. Carugati<sup>1</sup>, F. Franzetti<sup>1</sup>, T. Wiemken<sup>2</sup>, R. Kelly<sup>2</sup>, P. Peyrani<sup>2</sup>, F. Blasi<sup>3</sup>, J. Ramirez<sup>2</sup> and S. Aliberti<sup>4</sup>

1) Department of Biomedical and Clinical Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy, 2) Division of Infectious Diseases, University of Louisville, Louisville, KY, USA, 3) Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan and 4) Department of Health Sciences, University of Milano – Bicocca, Respiratory Unit, AO San Gerardo, Monza, Italy



**CAPO database, 35 pays, 2001-13, 660 PAC bactériémiques**  
 → 261 inclusions 88.1%CGP (Str. Pn76%) + 7.3%BGN

➤ Critères d'exclusion : \*ATB inappropriée, \*DC < 72H,  
 \*HC+ à staph coag-, bacillus, corynebacterium

➤ ATB° initiale =

- bétalact + macrolide
- bétalact + FQ
- FQ + Aztreonam
- bétalact antipyo ou aminopéni/IBLse
- bétalact antipyo + FQ
- bétalact antipyo + aminoside + macrolide
- bétalact + Clinda ou métronidazole

➤ Désescalade → spectre + étroit avant J7

➤ Endpoints =

- Échec thérap
- Mortalité J30
- DDS

	N-DET group (n = 96)	DET group (n = 165)	p
<b>Clinical outcomes</b>			
Length of hospital stay among patients alive at discharge (days), median (IQR)	9.0 (5.0–16.0)	8.0 (5.0–15.0)	0.64
Clinical failure, n (%)	27/66 (40.9)	28/104 (26.9)	0.06
30-day mortality, n (%)	24/96 (25.0)	25/165 (15.1)	<b>0.04</b>

## Mortalité J30

TABLE 2. Thirty-day mortality: univariate analysis

	Alive at day 30 (n = 212)	Died by day 30 (n = 49)	p
DET, n (%)	140/212 (66.0)	25/49 (51.0)	<b>0.04</b>

## Échec thérapeutique

TABLE 4. Clinical failure: univariate analysis

	Clinical success (n = 115)	Clinical failure (n = 55)	p
DET, n (%)	76/115 (66.1)	28/55 (50.9)	0.06

Statistically significant p-values are in bold.

TABLE 3. Thirty-day mortality: multivariate analysis

	Risk ratio	95% CI	p
Model intercept	0.05	0.02–0.12	<b>&lt;0.01</b>
De-escalation	0.78	0.47–1.27	0.32
Pneumonia Severity Index class IV–V	1.01	1.01–1.02	<b>&lt;0.01</b>
Macrolide therapy	1.18	0.71–1.95	0.53
Need for intensive care	2.07	1.17–3.68	<b>0.01</b>
Severe sepsis	1.02	0.59–1.75	0.94

Statistically significant p-values are in bold.

TABLE 5. Clinical failure: multivariate analysis

	Risk ratio	95% CI	p
Model intercept	0.08	0.04–0.16	<b>&lt;0.01</b>
De-escalation	0.89	0.63–1.27	0.54
Pneumonia Severity Index class IV–V	1.01	1.00–1.02	0.05
Macrolide therapy	0.97	0.66–1.43	0.89
Need for intensive care	4.08	2.39–6.97	<b>&lt;0.01</b>
Severe sepsis	1.70	0.98–2.96	0.06

Statistically significant p-values are in bold.

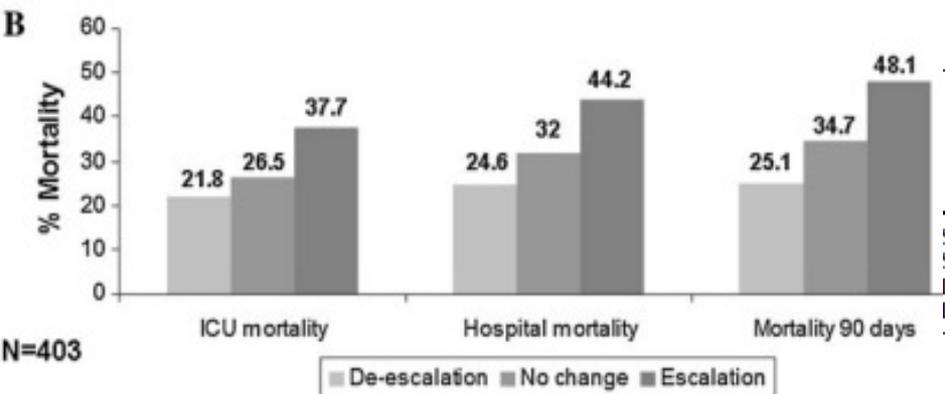
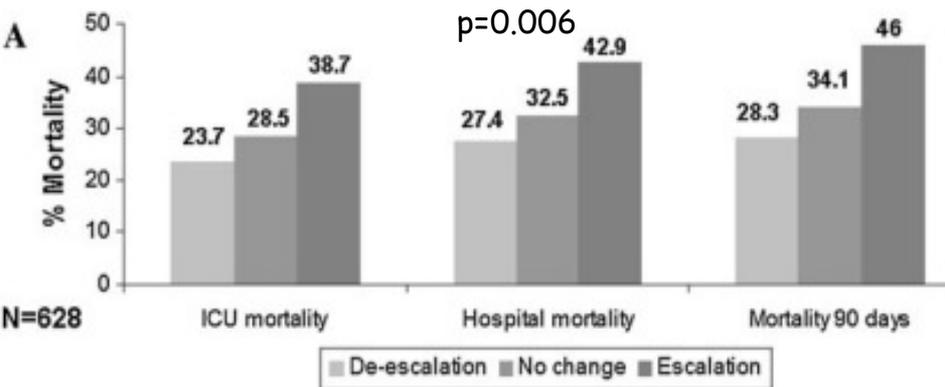
## Conclusions :

- ❖ faisabilité : OUI (63.2% donc > littérature 39-52%)
- ❖ sécurité : OUI (échec, DC et DDS)

J. Garnacho-Montero  
 A. Gutiérrez-Pizarra  
 A. Escobresca-Ortega  
 Y. Corcia-Palomo  
 Esperanza Fernández-Delgado  
 I. Herrera-Melero  
 C. Ortiz-Leyba  
 J. A. Márquez-Vácara

## De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock

prospective observationnelle/53 mois  
 712 malades (278 SS, 434 Ch S)  
 35% désesc.  
 → mortalité Réa, Hosp. et J90



	Total cohort (n = 628)		Cohort with adequate empirical antimicrobial therapy (n = 403)	
	Adjusted by PS OR (95 % CI)	p	Adjusted by PS OR (95 % CI)	p
SOFA day of culture results	1.11 (1.04–1.23)	<0.001	1.18 (1.16–1.29)	<0.001
Septic shock	1.70 (1.03–2.84)	0.043		
Inadequate empirical treatment	2.02 (1.06–3.84)	0.030		
De-escalation	0.55 (0.32–0.98)	0.022	0.57 (0.38–0.94)	0.019

**Fig. 1** Mortality rate according to therapeutic strategy: **a** total cohort and **b** patients with adequate empirical antimicrobial therapy

Effet protecteur de la désescalade

# Feasibility and safety of de-escalation

- **Garnacho-Montero et al.** ICM2014;40:32-40 de-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock  
prospective observationnelle 712 malades → diminution mortalité intrahospitalière et à J90 → **RECOMMANDÉE**
- **Cremers et al.** J Antimicrob Chemother 2014;69:2258-64 Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia  
ATB large vers Peni → même mortalité globale, et diminution mortalité si pneumonie associée → **SAFE**
- **Koupetori et al.** BMC Infect. Dis 2014;14:272 bloodstream infection and sepsis in Greece: overtime change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome  
Aucune complication → **SAFE**
- **Mokart et al.** ICM 2014;40:41-9 de-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results of an observational study  
prospective observationnelle, neutropéniques (GB < 1000, PNN < 500)  
Pas d'impact / mortalité J30 et 1 an après sortie de réa
- **Carugati et al.** 2015; 21: 936e11-18 de-escalation therapy among bacteriemic patients with community acquired pneumonia  
Rétrosp observ database/35 pays 2001-2013  
63% de désescalade → **FEASIBLE** , même mortalité → **SAFE**

**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)

- 117 sepsis sévères/chocs septiques
- désescalade vs maintien

- Hypothèse I<sup>re</sup> : Non infériorité en terme de DDS
- Endpoints II<sup>res</sup> : DVM, surinfections, mortalité

	59 désescalades	57 maintiens	p
Age	57.9 +/- 17	66.8 +/- 14.9	0.003
SAPS 2	43.6 +/- 18.5	51.4 +/- 18.7	0.03
PNP	57%	40%	0.06

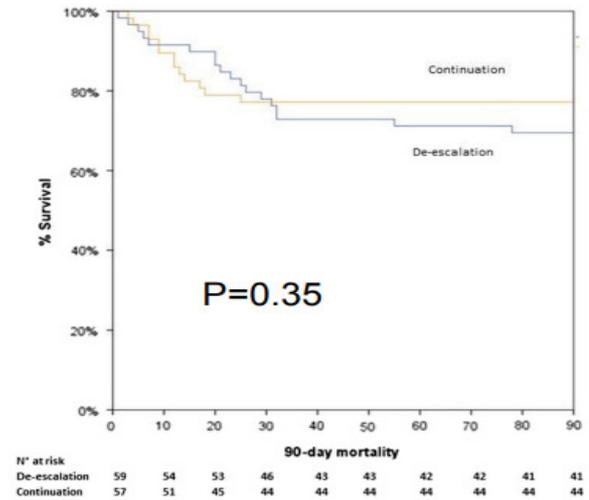
**De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial**

Leone M. et al. ICM 2014

**Résultats :**

➤ Diff. DDS en réa = **+3.4j** (IC95%=-1.7-8.5)

➤ Plus de **surinfections** (27% vs 11% p=0.03)



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

**Impossible de conclure à une NON INFERIORITE de la désescalade**

**Après ajustement au SAPS 2 : Pas de différence de DDS, et dans le sous groupe 56 PNP :**

- **DDS (p=0.53)**
- **Surinfection (p=0.2)**

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

Leone M. et al. ICM 2014

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med 2014;40:1399–408.

## **Limites de l'étude :**

- **Petite taille : 117 malades**
- **Déséquilibre des groupes**
- **L'arrêt d'une FQ ou d'un aminoside était permis dans les 2 groupes → biais de définition : des malades « désescalade » ont été inclus dans le groupe maintien.**
- **Hypothèse I<sup>re</sup> : inclusion → sortie de réa , donc les DC en réa diminuent faussement la DDS**

Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia

Ching-Chi Lee <sup>a, b, c</sup>, Jiun-Ling Wang <sup>c, d</sup>, Chung-Hsun Lee <sup>d, e</sup>, Yuan-Pin Hung <sup>c, d, f</sup>, Ming-Yuan Hong <sup>d, e</sup>, Hung-Jen Tang <sup>g, h, i, j, k</sup>, Wen-Chien Ko <sup>c, d, l, m</sup>

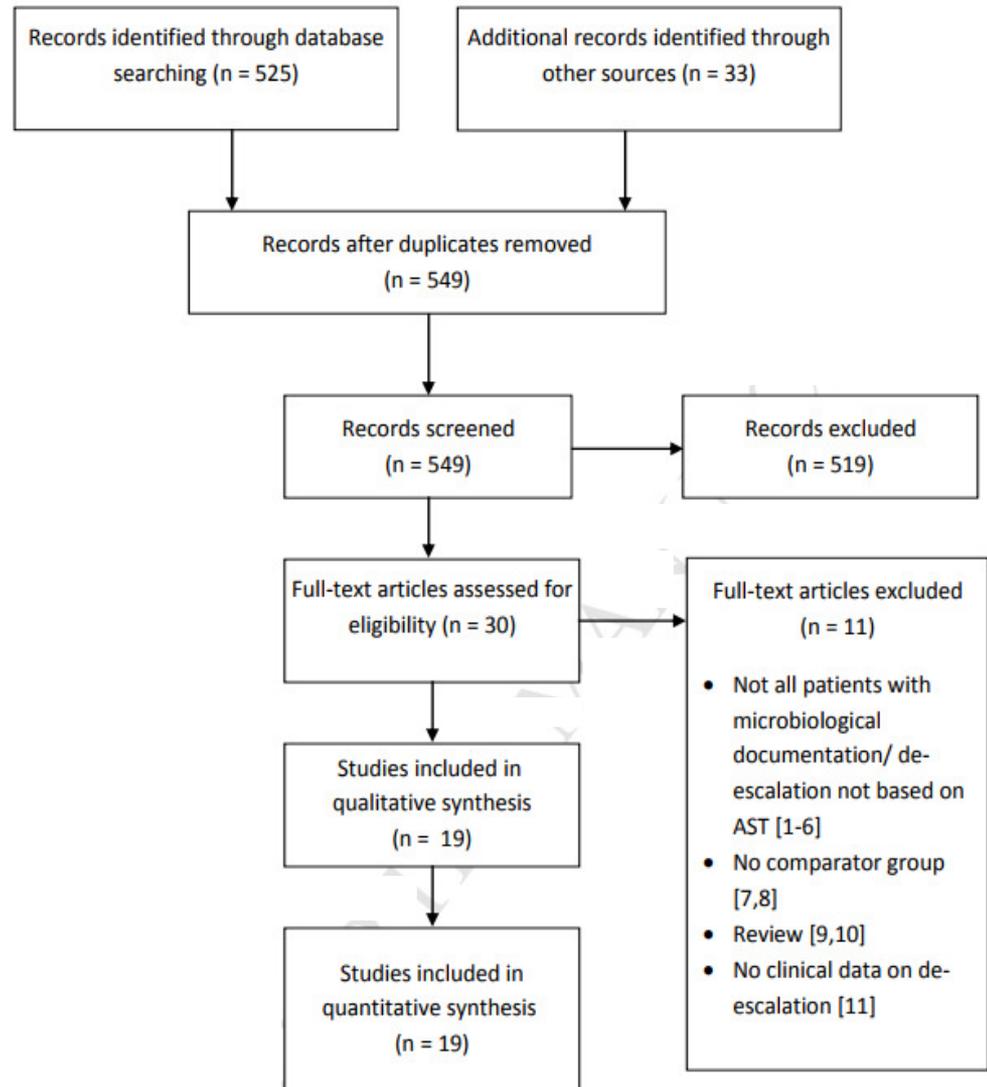
**Rétrosp., 6 ans, SAU d'un CHU de 1200 lits, si ATBE inapprop. → exclu**

- Ttt 1<sup>ère</sup> intention = C3G, C4G, Carbapénème n= 454 malades
- Groupe 1= désescalade vers C2G ou C1G n= 231
  - Groupe 2= pas de changement d'ATB n= 177
  - Groupe 3= escalade (spectre + large) n= 46

	G 1	G 2	p
PBS $\geq$ 4 à J1	16.5%	12.7%	0.34
PBS $\geq$ 4 à J3	2.5%	2.5%	1
Co morbidité fatale	16.5%	21.5%	0.25
Délai de défervescence	4.6 j	4.7 j	0.89
DDS	11.5 j	10.3 j	0.13
Mortalité globale j28	4.4%	4.4%	1
Coût ATB	212.1 USD	395.6 USD	<0.001
Complic <sup>o</sup> germes résistants	0%	5.1%	0.004

Review  
Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis

M. Paul <sup>1, 2, 3</sup>, Y. Dickstein <sup>1, 3</sup>, A. Raz-Pasteur <sup>1, 2</sup>



➤ Méta analyse :

- 4000 malades, 19 études
- (3/19: RCT, 9/19 réa, 14/19 PNP)

➤ Endpoint I<sub>re</sub> :

mortalité J30

➤ Endpoints II<sub>res</sub> :

- Échec thérapeutique
- DDS, Durée ATB,
- surinf<sup>o</sup>, Dvpt résistances
- Seules 2/19 , et résultats contradictoires

OR mortalité J30= 0.53 (95% 0.39-0.73) favorable désescalade.  
 Après réajustement OR → 0.83 (95% 0.59-1.17)  
 Les 3 RCT seulement OR → 1.73 (95% 0.97-3.07)

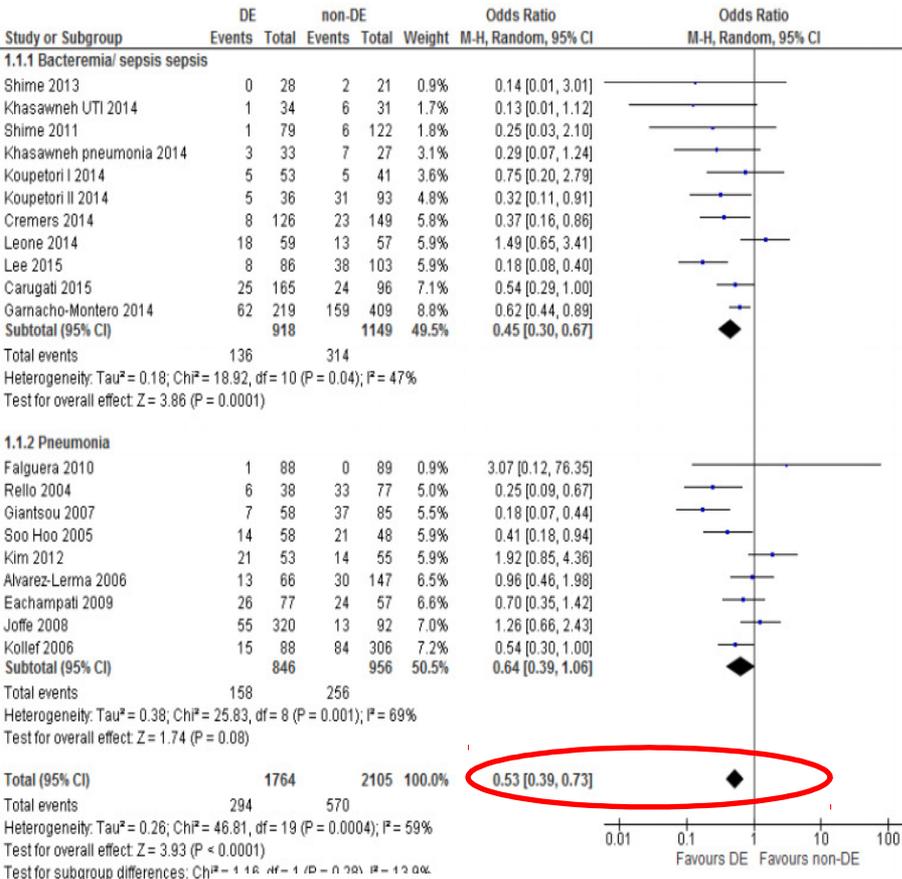
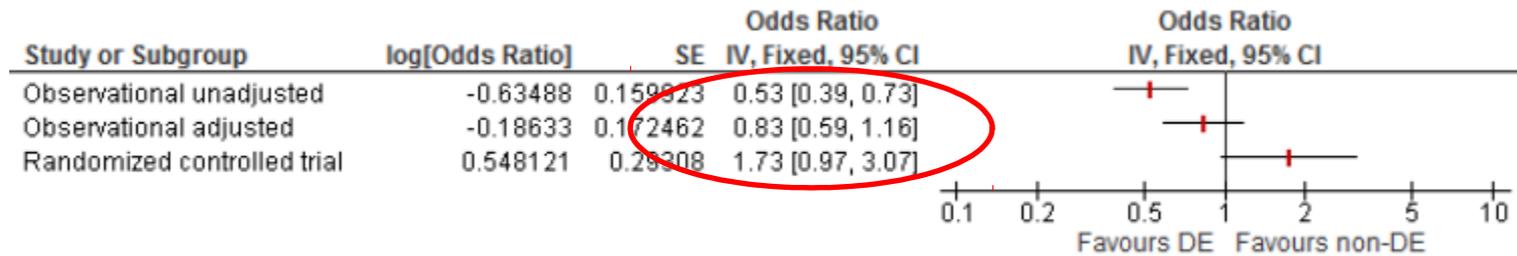
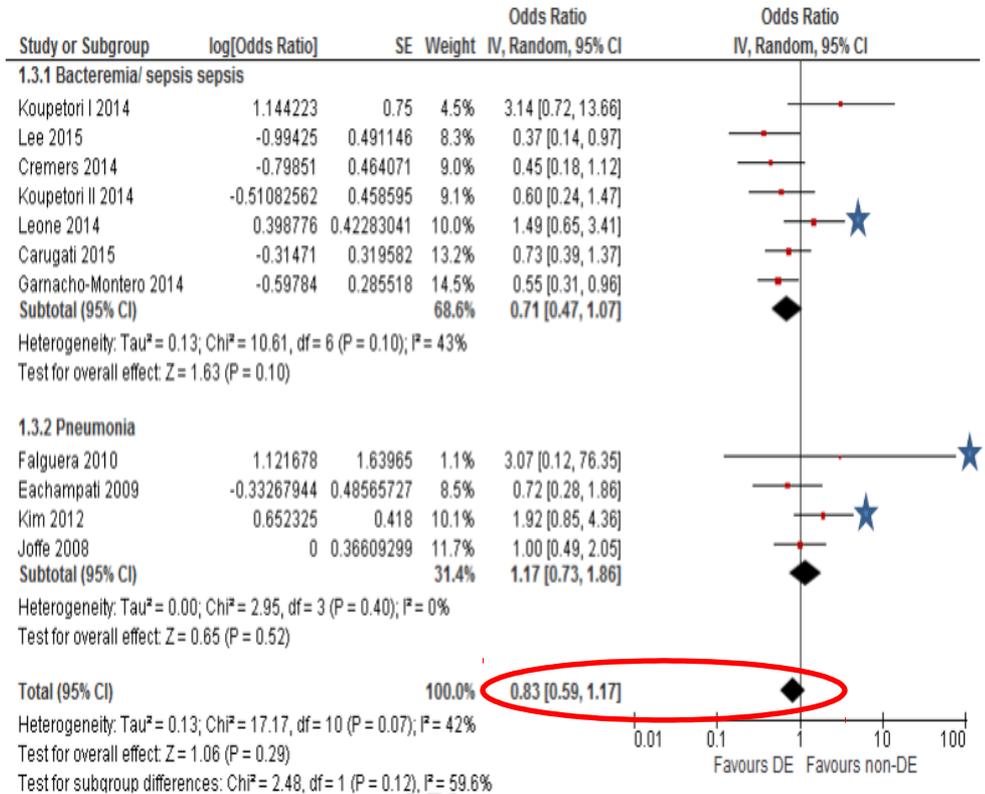


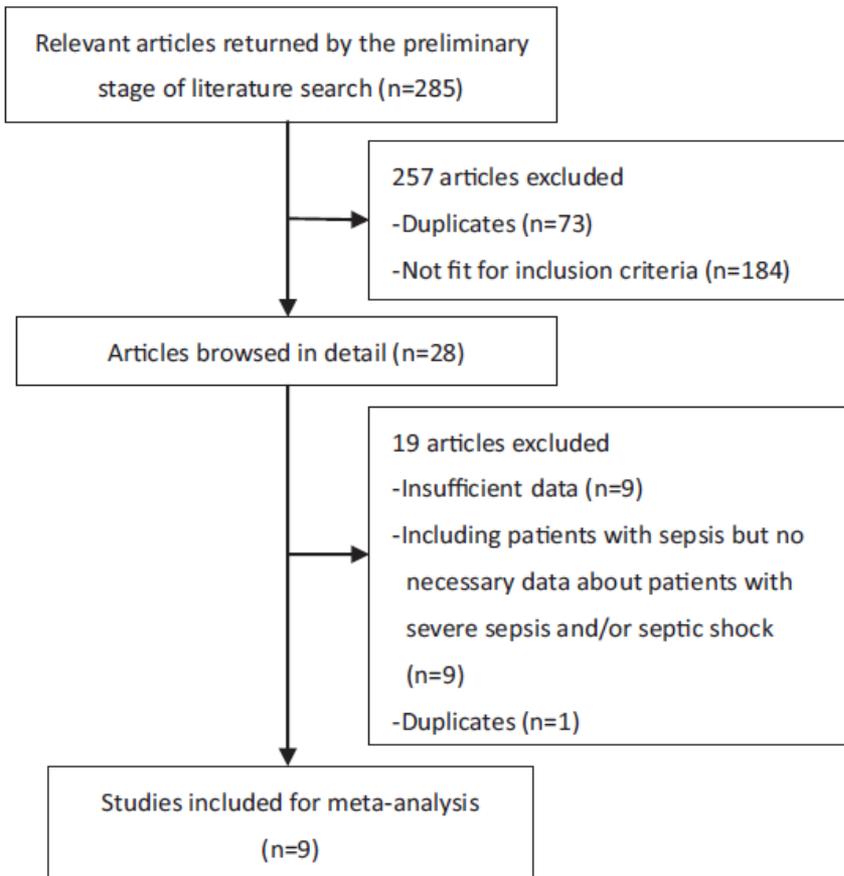
Figure 4: Adjusted analysis for all-cause mortality for de-escalation (DE) vs. non-de-escalation (non-DE) antibiotic strategies \*



# De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis

Ying Guo, MD<sup>a</sup>, Wei Gao, MD<sup>a</sup>, Hongxia Yang, MD<sup>a</sup>, Cheng'en Ma, MD<sup>a</sup>, Shujian Sui, MD<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Intensive Care Unit, The Second Hospital of Shandong University, China  
<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Medicine, The Second Hospital of Shandong University, China



**Méta analyse : 9 études, 1873 malades**

**Endpoint : mortalité**

**→ Tdce favorable désescalade, mais OR= 0.74, IC 95% 0.54-1.03**

Fig. 1. Flowchart of literature search and studies selection.

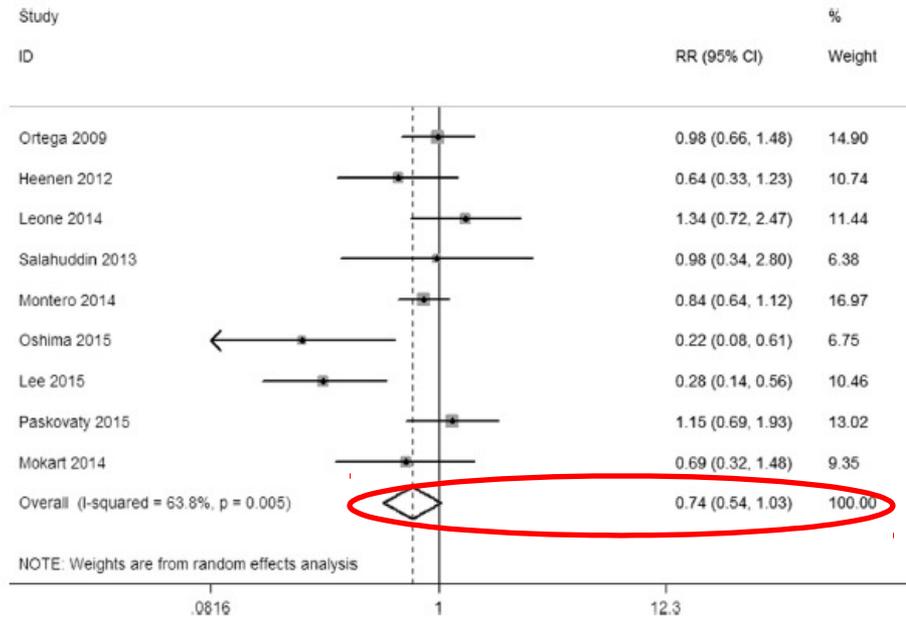


Fig. 2. Forest plots showing the results of meta-analyses comparing mortality in the de-escalation group and the continuation group (total populations).

➤ Pas d'impact net / mortalité

➤ Vu le gain en coût et la ↘ de la pression de sélection



Désescalade = option dans la pratique clinique

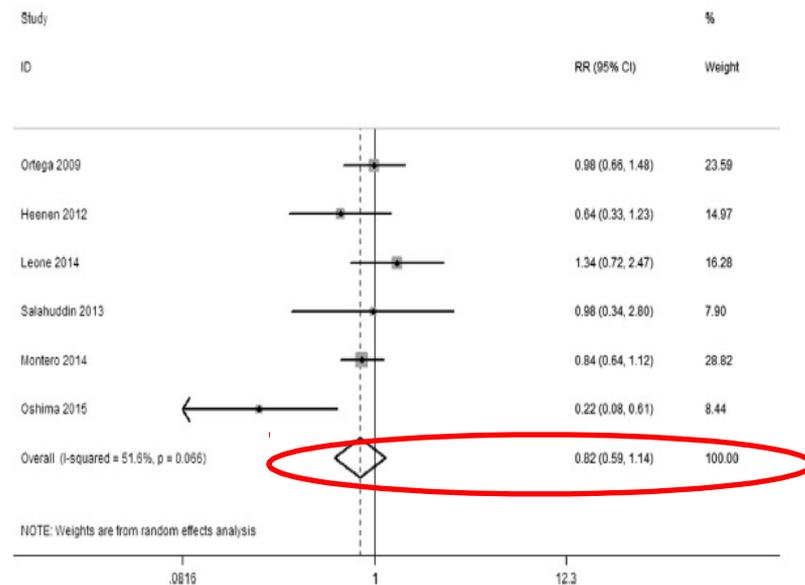


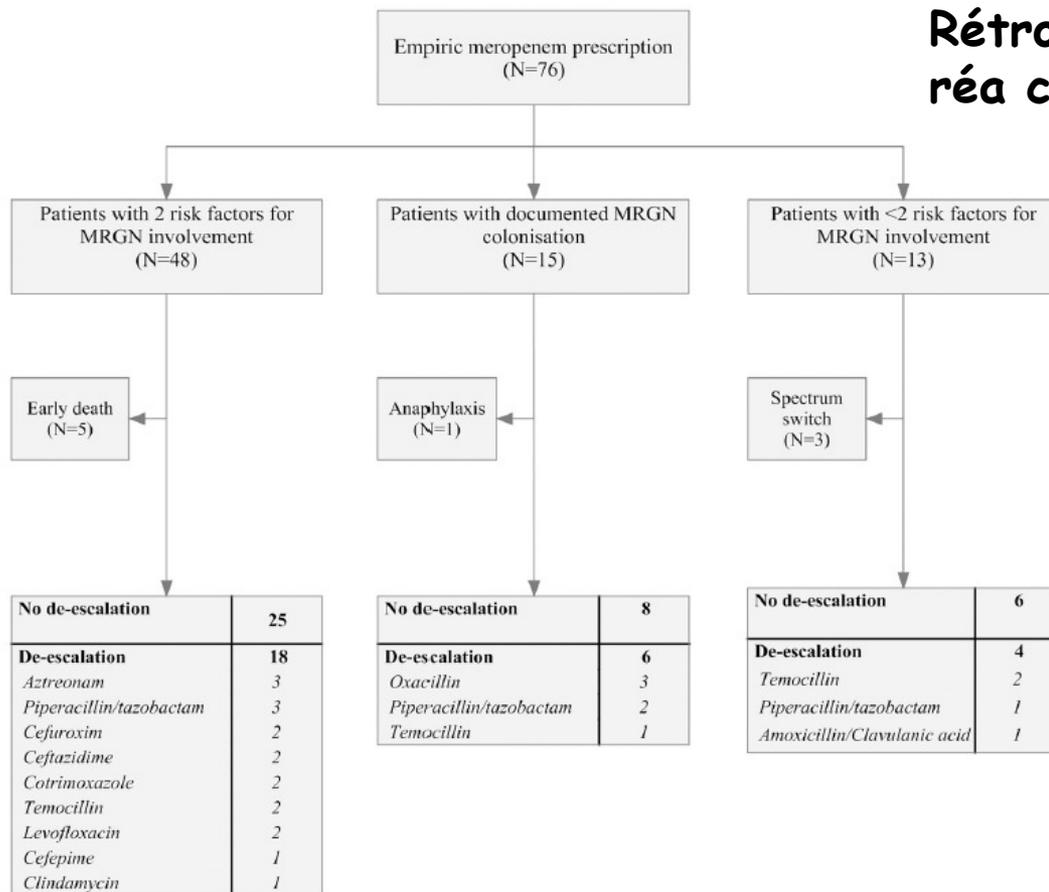
Fig. 3. Forest plots showing the results of meta-analyses comparing mortality in the de-escalation group and the continuation group (subgroup analysis including 6 studies enrolling general patients with severe sepsis and/or septic shock).

## De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality?

Jan J. De Waele MD, PhD<sup>a,\*</sup>, Mariska Ravyts PhD<sup>a</sup>, Pieter Depuydt MD, PhD<sup>a</sup>,  
 Stijn I. Blot PhD<sup>b</sup>, Johan Decruyenaere MD, PhD<sup>a</sup>, Dirk Vogelaers MD, PhD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Critical Care Medicine, Ghent University Hospital, 9000 Ghent, Belgium

<sup>b</sup>Department of Infectious Diseases, Ghent University Hospital, 9000 Ghent, Belgium



Rétrosp, ttes les presc de Meropenem  
 réa chir, un an. Délai désesc. = 3 j

N=113 (Pulm 46%, IA 31%)  
 37: germe identifié  
 76: empirique  
 Désescalade = 42% 28/67

Tdce baisse mortalité :  
 7% vs 21% p= 0.12  
 2/28 vs 8/39

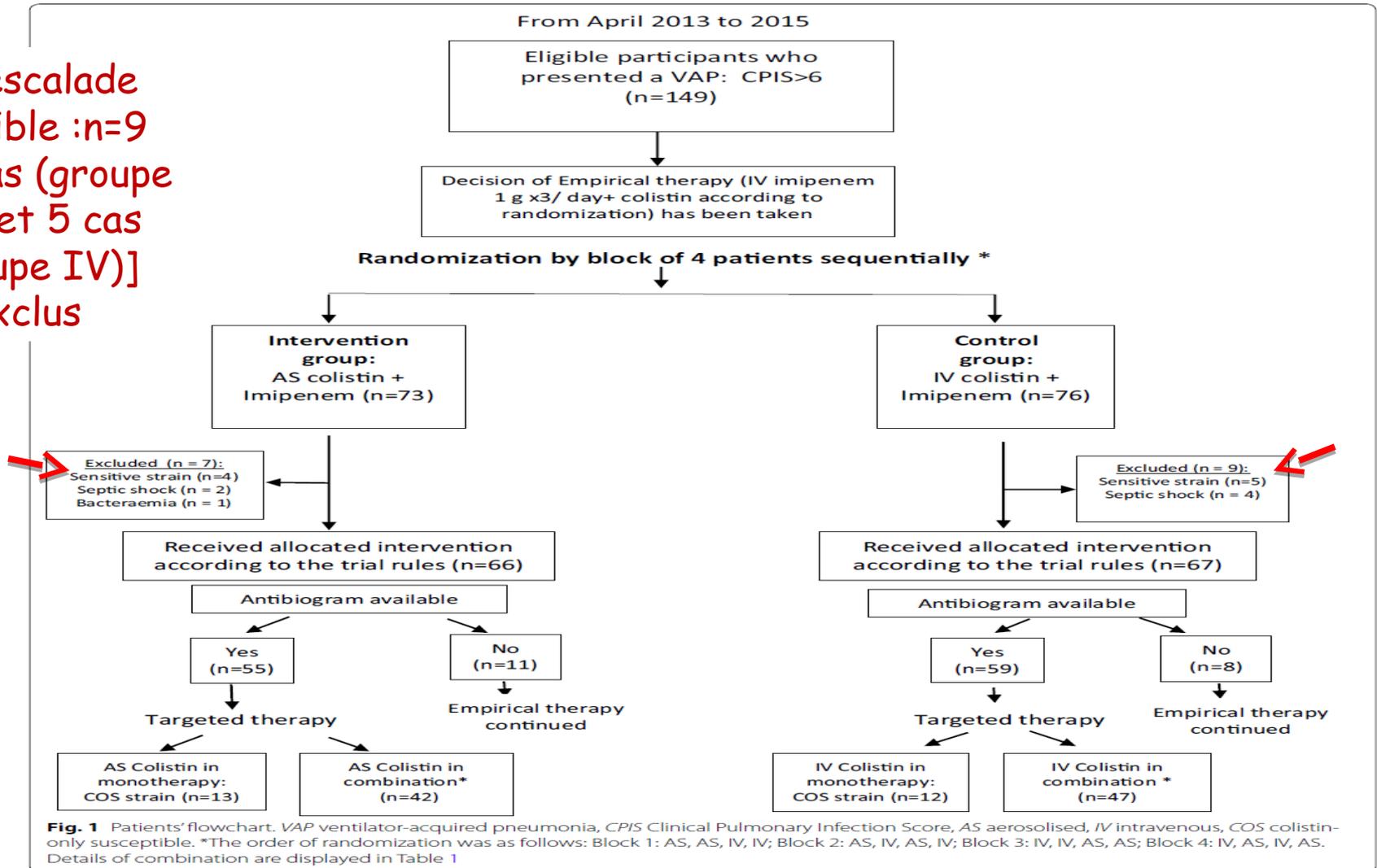
Fig. 1 De-escalation after empirical meropenem prescription.



# Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial

Sami Abdellatif, Ahlem Trifi\*, Foued Daly, Khaoula Mahjoub, Rochdi Nasri and Salah Ben Lakhal

Désescalade possible : n=9  
[4 cas (groupe AS) et 5 cas (groupe IV)]  
→ Exclue



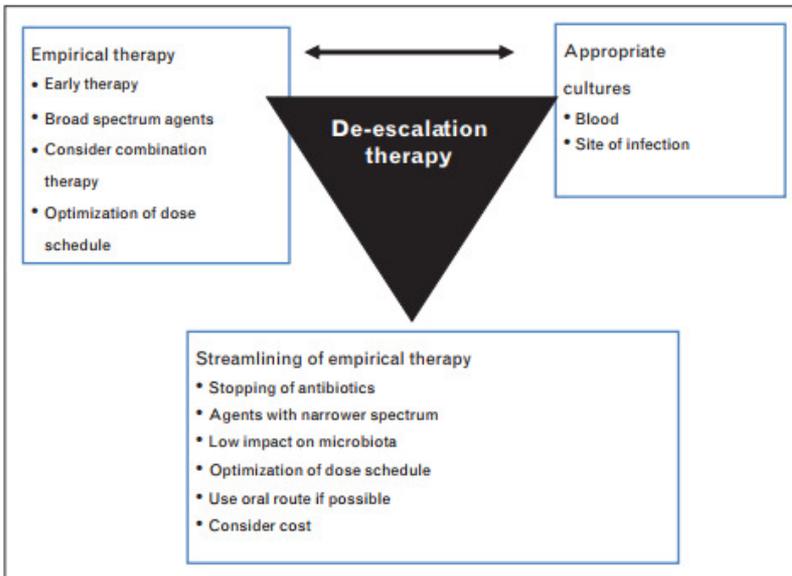
# Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done?

Jose Garnacho-Montero<sup>a,b,c</sup>, Ana Escobresca-Ortega<sup>a</sup>, and Esperanza Fernández-Delgado<sup>a</sup>

## KEY POINTS

- Clinicians should strive to streamline empiric antimicrobial therapy once culture results are available.
- Current evidence suggests that antibiotic de-escalation is a well tolerated strategy that may be even associated with a better outcome.
- All initiatives to improve antibiotic prescriptions in critically ill septic patients are completely warranted and should include the streamlining of empirical antibiotics.
- A precise consensus definition of de-escalation is urgently needed.

Treatment of resistant bacteria Garnacho-Montero *et al.*



Components of the de-escalation therapy strategy.

**Table 1.** Different options for de-escalation of beta-lactams commonly used in the empirical therapy to cover Gram-negative bacteria

Empirical therapy	De-escalation	Commentary
Imipenem or meropenem	Ertapenem	Ertapenem use may improve susceptibility of <i>Pseudomonas</i> spp. to imipenem/meropenem
	Piperacillin and tazobactam	Broad-spectrum agent including anaerobic coverage
	Ceftazidime or cefepime	No anaerobic coverage
	Ciprofloxacin or levofloxacin	Their widespread use has been linked with a rising prevalence of MDR pathogens, including gram-negatives, MRSA and VRE.
	Ceftriaxone or cefotaxime	No anaerobic coverage
Piperacillin and tazobactam	Cloxacillin	If MSSA is the culprit pathogen
	Ceftazidime or cefepime	No anaerobic coverage
	Ciprofloxacin or levofloxacin	Their widespread use has been linked with a rising prevalence of MDR pathogens, including Gram-negatives, MRSA and VRE.
Ceftazidime or cefepime	Ceftriaxone or cefotaxime	No anaerobic coverage
	Cloxacillin	Lower mortality rate of MSSA bacteremia treated with cloxacillin
	Amoxicillin-Clavulanate	Anaerobic coverage
Ceftriaxone or cefotaxime	Cloxacillin	Only if MSSA is the culprit pathogen
	Amoxicillin-clavulanate	Anaerobic coverage
	Cloxacillin	Only if MSSA is the culprit pathogen

MDR, multidrug-resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*.

Et la colimycine?

# ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE A BASE D'IMIPENEME/COLISTINE : CARACTERISTIQUES ET IMPACT PRONOSTIQUE EN REANIMATION

Tableau I. Argumentation du maintien ou non de l'association imipenème/colistine

	Argumentations
<b>Maintien (n=41)</b>	- IN documentée à BGN M-R et association efficace (n=28) - IN non documentée mais amélioration clinique et biologique (n=13)
<b>Elargissement (n=22)</b>	-IN documentée et mixte (n=18): <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ BGN et cocci gram positif (n=8)</li> <li>❖ BGN et Levures (n=7)</li> <li>❖ BGN sensibles à l'association et BGN résistant à l'association (n=3)</li> </ul> -Absence d'amélioration clinique et biologique (n=4)
<b>Modification (n=9)</b>	IN documentée à : <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ BGN résistant à l'association (n=6)</li> <li>❖ Germes autres que BGN (n=2)</li> <li>❖ Levures (n=1)</li> </ul>
<b>Désescalade (n=7)</b>	IN documentée à BGN non M-R ou à CGP de profil sauvage (n=7)

BGN M-R: bacille à gram négatif multi-résistant, IN : infection nosocomiale, SARM : *Staphylococcus Aureus* résistant à la méticilline. CGP :cocci à Gram positif

Prescription probabiliste d'imipenème/colistine  
Après Prélèvements microbiologiques  
(n=79)



**Documentation bactériologique (n=62)**  
BGN M-R et sensibles à l'association (n=28)  
Mixte (BGN ET autres : CGP ou levures) (n=18)  
BGN résistant à l'association ou IN à germe autre que BGN (n=9)  
BGN non M-R (profil sauvage) (n=7)



**4 Issues de l'association imipenème/colistine**



**Maintien (n=41)**

**Elargissement (n=22)**

**Modification (n=9)**

**Désescalade (n=7)**

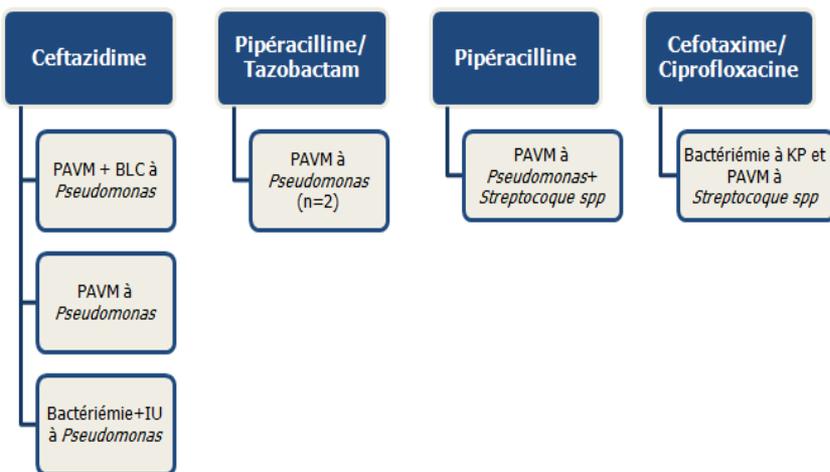


Figure 8. Antibiotiques prescrits, sites d'IN et pathogènes en cause dans le sous groupe déescalade

IN : infection nosocomiale, PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, ILC : infection liée au cathéter, BLC : bactériémie liée au cathéter, AB: *Acinetobacter baumannii*, SARM : *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline. E.coli: *Echerchia coli*, KP: *klebsielle pneumoniae*

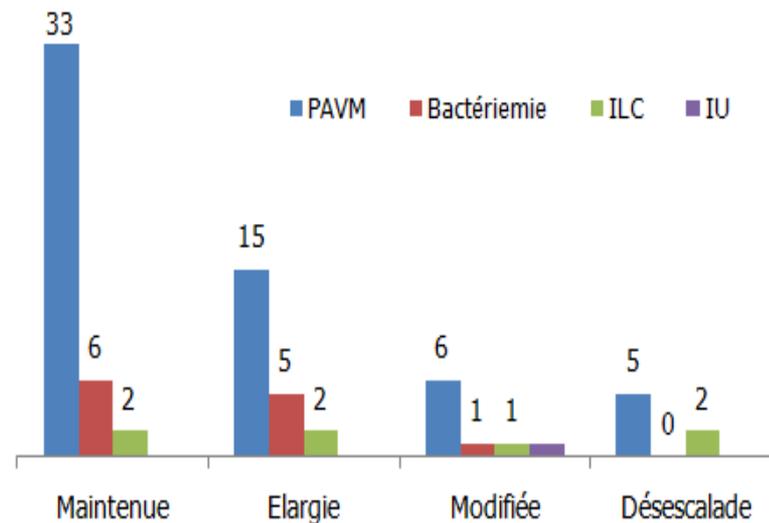


Figure 4. Distribution des localisations suspectées des IN en fonction de l'issue de l'antibiothérapie probabiliste.

IN : infection nosocomiale, PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, ILC : infection liée au cathéter, IU : infection urinaire

# conclusions

- Possible : dans 20 à 50% des cas
- Envisageable dès J2 mais plutôt J3 J4 (amélioration?, fiabilité prélèvements bactériologiques? → Nouvelles méthodes dg rapide)
- Pas d'effet délétère
- Intérêt probable en terme d'impact/Pc (mortalité)
- Effet protecteur incertain en terme de surinfection par germes multirésistants
  
- La désescalade n'étant pas tjs applicable, il faut trouver d'autres moyens d'éviter l'usage d'une ATB E à impact écologique négatif,
- Se concentrer sur les durées de ttt
- Intégrer la désescalade dans un concept plus général de remise en question journalière de l'ATB°thérapie
  - Arrêt précoce
  - Passage précoce à la voie orale
  - Et surtout : éviter le ttt ATB non nécessaire