Infectious Diseases Now 51 (2021) 236–246

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Guidelines

Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020

Recommendation group of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Francaise
French Infectious Diseases Society Members of the Sous les Verrous Study Group,
Odile Albert[a], Eric Bonnet[b], Bruno Cassard[c], Cécile Chambrier[d], Alexandre Charmillon[e], Sylvain Diamantis[f], Bertrand Gachot[g], Mathieu Lafaurie[h], David Lebeaux[i], Nolwenn Lucas[j], Christophe Strady[k], Julie Toubiana[l], Christophe Strady[j,*]

[a] *Hôpital Saint-Louis, Paris, France*
[b] *Hôpital Joseph Ducuing, Clinique Pasteur, Clinique Médipôle Garonne, Toulouse, France*
[c] *Pharmacy unit, GHSIF, Groupe Hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France*
[d] *Intensive clinical nutrition unit, Labeled center of home parenteral nutrition, Hôpital Lyon Sud, Hospices civils de Lyon, Lyon, France*
[e] *Infectious and tropical diseases unit, Hôpital Brabois, CHRU de Nancy, Nancy, France*
[f] *Infectious and tropical diseases unit, GHSIF, Groupe Hospitalier Sud Île-de-France, Melun, France*
[g] *Infectious pathology unit, Interdisciplinary department of patient pathway organization, Hôpital universitaire Gustave-Roussy, Cancer Campus–Grand Paris, Paris, France*
[h] *Infectious and tropical diseases unit (SMIT), In charge of U2i (infectiology intervention unit), Hôpital Saint-Louis, Paris, France*
[i] *Université de Paris, 75006 Paris, Microbiology department, Mobile infectiology unit, AP–HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France*
[j] *Resuscitation unit, Interdisciplinary department of patient pathway organization, Hôpital universitaire Gustave-Roussy, Cancer Campus – Grand Paris, France*
[k] *Infectiology office, Groupe Courlancy, Reims, France*
[l] *Pediatric infectologist, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 22 December 2020
Accepted 3 February 2021
Available online 9 February 2021

1. English version

1.1. Positioning of the issue, field of application and existing guidelines

Over recent years, the use of long-term intravenous catheters (LTIVC) has increased, and related infections constitute frequent and fearful complications, which are responsible for major morbidity in frail patients, especially those treated by antineoplastic chemotherapy and/or receiving parenteral nutrition. The reference treatment for catheter-related infection is catheter removal associated with systemic antibiotherapy [1]. However, catheters are often of precious assistance due to venous capital's being altered by thrombosis history or the extrinsic compressions of the other venous axes. Given patient comorbidities (antineoplastic chemotherapy-induced thrombopenia, hemostasis disorders and the prolonged periods during which patients depend on catheters), their removal is not always easy. In the event of LTIVC-related infection, "conservative" treatment may under certain conditions be contemplated, using an antibiotic lock. Conservative treatment is aimed at treating the infection and eradicating catheter colonization without having the device removed.

The objective of this recommendation is to address and answer the question: "How and when is it possible to implement curative antibiotic-lock treatment in the context of LTIVC-related infections in adults and children?" The field of application of this recommendation excludes dialysis catheters, PICC-Line° and Mid-Line°. The long-term catheters included are consequently tunneled and totally implantable venous access ports. The role of locks in the prevention of LTIVC-related infections will not be considered here; it shall rather be the subject of a specific recommendation.

* Corresponding author.

https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.02.004
2666-9919/© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

After having provided some definitions, we will consider the indications (and non-indications) for antibiotic locks, the stability data, the need (or the absence of need) to associate systemic antibiotic treatment, and the monitoring of effectiveness by applying criteria defining failure of conservative treatment as well as those allowing LTIVC reuse. Given the low number of publications on the subject and the absence of randomized studies leading to solidly established conclusions, the recommendations presented here have a low level of evidence, and may be viewed as "expert opinions".

1.2. Rationale

The intraluminal colonization of LTIVCs and the ensuing infection are accompanied by biofilm formation on the inner side of the catheter. Bacteria embedded in biofilms are difficult if not impossible to eradicate by means of standard systemic antibiotic therapy. In order to kill not only the sessile bacteria present in the biofilm, but also the free-living or planktonic bacteria, antibiotic concentrations must be at least 100 times as high as the minimum inhibitory concentration (MIC) of the microorganisms. An antibiotic lock is based on the administration of highly concentrated antibiotic in the catheter lumen, the objective being to sterilize the device.

1.3. Definitions

Positive repeat blood cultures: at least 2 positive blood cultures (at least one out of the two blood bottles by pair) of the same microorganism (same species, same antibiotic susceptibility testing).

LTIVC colonization: presence of microorganism in the blood cultures systematically sampled from the LTIVC, but not in the concomitantly sampled blood cultures from the peripheral vein AND absence of systemic (fever, shivering, sepsis) or local signs of infection. As for commensal bacteria of the skin (coagulase-negative staphylococci or *Corynebacterium* spp. . . .), "positive repeat blood cultures" are necessary in order to distinguish contaminated blood culture bottles from LTIVC colonization.

Probable LTIVC-related infection: presence of bacteria (or yeasts) in the blood cultures sampled from the LTIVC, but not in the concomitantly sampled blood cultures from the peripheral vein AND presence of systemic signs of infection, in the absence of any other symptomology or local signs of infection.

LTIVC-related bloodstream infection (or fungemia): presence of bacteria (or yeasts) in the blood cultures sampled from the LTIVC and in the concomitantly sampled blood cultures from the peripheral veins AND presence of general signs of infection. The blood cultures sampled from the LTIVC must be positive at least 2 h before the blood cultures sampled from the peripheral vein. This diagnostic approach is associated with low negative and positive predictive values for *Candida* spp. and *Staphylococcus aureus* [2–4]

Continuous antibiotic lock: injection into the catheter lumen of a highly concentrated antibiotic, left in place 24/24 h. The LTIVC is consequently not used throughout the antibiotic lock treatment.

Intermittent antibiotic lock: After 72 hours using the continuous antibiotic lock, the antibiotic solution is left in place in the LTIVC lumen part of the time (at least 12/24 hours), the objective being to permit alternate administration of other products, particularly parenteral nutrition.

Dynamic vancomycin lock therapy by means of continuous perfusion of vancomycin through the LTIVC. The internal catheter lumen remains in constant contact with an antibiotic concentration at least 100 times higher than the minimum inhibitory concentration (MIC).

1.4. Indication and non-indication for antibiotic locks

1.4.1. Argumentation

In the event of an LTIVC-related infection, the following situations necessitate catheter removal: local complication (tunnel infection or port-pocket infection), whether loco-regional (septic thrombophlebitis, endocarditis, osteoarticular infection) or systemic (sepsis or septic shock) [1,5].

Given a high rate of failure in conservative treatment (45 to 90 %) and high attributable mortality and increased risk of hematogenous complications [6–8], *S. aureus* and *Candida* spp. necessitate catheter removal. That said, in the event of *S. aureus* or *Candida* spp. infection, under exceptional circumstances a conservative treatment may be considered (palliative care) [9]. In the event of polymicrobial infection, the opinion of the referring infectologist is required.

In the event of Gram-negative bacilli infection (including *Pseudomonas aeruginosa*), a prospective study published after the updating of the IDSA guidelines [1] suggested the feasibility of conservative treatment, with a success rate exceeding 90 % [10]. Two more recent retrospective studies reported success rates of 75 and 86 % under comparable conditions [11,12]. Caution nevertheless remains called for, particularly over the course of antineoplastic chemotherapy-induced neutropenia, during which LTIVC removal may be discussed.

Even though it does not necessarily represent an absolute contraindication to conservative treatment, the presence of implanted device (cardiac valve, pacemaker, articular or vascular prosthesis) necessitates the opinion of the referring infectologist.

Once the decision to remove the LTIVC has been made, installation of an antibiotic lock is unnecessary and may even negativize the bacteriological LTIVC culture.

Recommendation:

- **R1.** In the event of LTIVC-related infection, the following situations require LTIVC removal: local (tunnel infection or port-pocket infection), locoregional (septic thrombophlebitis) or systemic (sepsis or septic shock, septic emboli, endocarditis, osteoarticular infection) infection, *S. aureus* or *Candida* spp. infection.
- **R2.** Utilization of a curative antibiotic lock represents an option for the treatment of uncomplicated coagulase-negative staphylococci or *Enterococcus* spp. LTIVC-related infection.
- **R3.** Utilization of a curative antibiotic lock can also be considered as treatment of an uncomplicated enterobacterial or *P. aeruginosa* LTIVC-related infection.
- **R4.** Utilization of a probabilistic antibiotic lock (without positive blood culture) is not recommended.
- **R5.** Once the decision to remove the LTIVC has been made, an antibiotic lock must not be used.

1.5. Practical modalities

1.5.1. Argumentation

No study has assessed the effectiveness of antibiotic lock therapy according to its practical modalities. The majority of prospective studies have reported conservative treatment of a duration ranging from 7 to 14 days (10 to 14 days, in most cases), and patients could be included if they received at least 8 to 12 h of antibiotic lock, every 24 h [6,10,13–16].

Several authors have proposed less frequent changing of the locks (every 48–72 h), the objective being to simplify patient management, and their success rates were comparable [10]. The experts

considered that in the present-day state of knowledge, maximum duration of 48 h was reasonable.

Considering patients dependent on parenteral nutrition, an "alternating" protocol can be proposed, after 72 h of treatment and in the event of clinical improvement: 12 h of parenteral nutrition in the LTIVC, followed by 12 h of antibiotic lock; this strategy allows for outpatient treatment with expert nurses [10].

In the event of conservative treatment, management of the Huber needle is the same as in treatment of a patient undergoing continuous LTIVC perfusion; the needle can be left in place for 7 consecutive days before being changed [17].

When there is no possible peripheral venous route and when an oral relay is no possible, an alternative strategy can be proposed: the dynamic lock. The principle of this strategy consists in continuous perfusion through the LTIVC of a highly concentrated antibiotic in an electrical syringe. Given the difficulties in peripheral venous approach, this method is widely used in pediatrics with vancomycin [9].

Recommendation:

- **R6.** The antibiotic lock is to be changed once every 24 to 48 hours. The expert group favors a change only once every 48 hours, the objective being to reduce the frequency of manipulations. During antibiotic lock therapy, the LTIVC should ideally not be used during the first 72 hours of treatment (beside for antibiotic lock instillation) and, if possible, throughout the entire treatment.

1.5.1.1. When should be changed the curative antibiotic lock for conservative treatment of LTIVC-related bloodstream infection?.

Recommendation:

- **R7.** After 72 h de treatment and in the event of clinical improvement, an intermittent lock may be possible, provided that the LTIVC is the single vascular access and when it is indispensable (patient depending exclusively on parenteral nutrition. . .). Some teams utilize this type of lock, even though no published study attests to its effectiveness.

1.5.1.2. When should the intermittent lock be considered?.

Recommendation:

- **R8.** A dynamic lock may be considered in situations necessitating systemic vancomycin treatment and in the absence of any other vascular access.

1.5.1.3. When should the dynamic lock be considered?.

Recommendation:

- **R9.** The total duration of conservative treatment including continuous antibiotic lock therapy for LTIVC-related infection is 10 days.

1.5.1.4. What is the total duration of an antibiotic lock in conservative treatment of a LTIVC-related infection?.

Recommendation:

- **R10.** Practical modalities of antibiotic locks are depicted on Fig. 1

1.5.1.5. How should antibiotic lock be performed?.

Recommendation:

- **R11.** Intermittent lock should be performed as continuous lock but the dwelling period is limited in time (12 h minimum rather than 24 h).

1.5.1.6. How can an intermittent antibiotic lock be performed?.

Recommandation:

- **R12.** A dynamic antibiotic lock is performed by continuous perfusion of highly concentrated vancomycin through the LTIVC with an electrical syringe. The internal lumen of the LTIVC is thereby placed in continuous contact an antibiotic concentration 100 times higher than the MIC.

1.5.1.7. How can a dynamic vancomycin antibiotic lock be performed?.

1.6. Choice of the antibiotic lock solution according to bacterial identification

1.6.1. Argumentation

Taking into account the available stability data, the experts consider that the antibiotics proposed above are stable at 37° for 48 h [18–24]

In the event of systemic administration, an association of heparin with the lock solution presents a risk of anticoagulant overdose, particularly in children. Moreover, in the literature there are no clear and convincing data on its usefulness in terms of improved diffusion of the antibiotic in the intra-luminal bacterial biofilm [25].

Considering sodium citrate, there are not enough data in the literature to justify recommendations of its association with curative antibiotic locks.

Recommendation:

- **R13.** Choice of antibiotic and means of preparation of the lock*: Table 1.

*There exist other antibiotic alternatives that for reasons of simplicity will not be detailed.

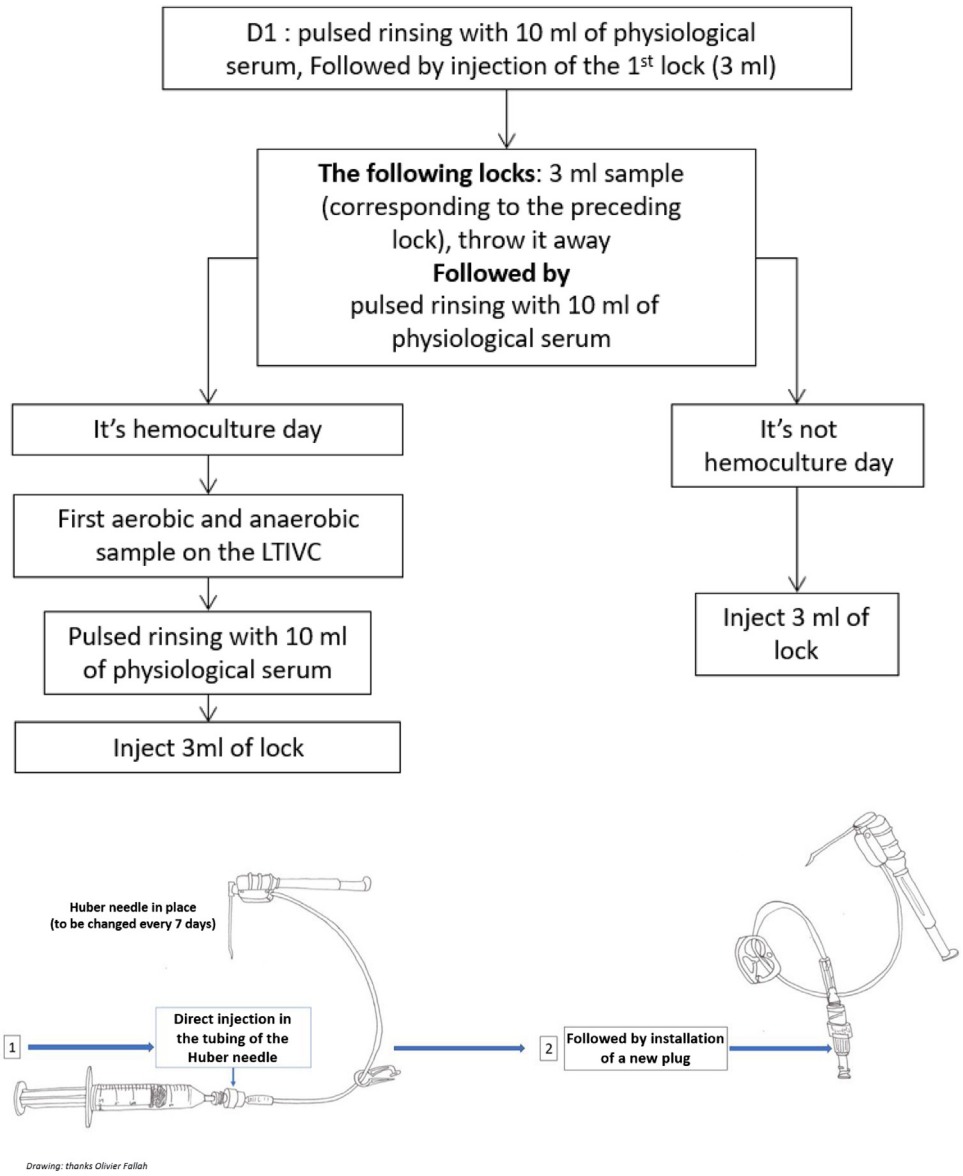

Fig. 1. Practical modalities of antibiotic locks *. * In pediatrics the volume varies according to the catheter in place, which depends on the child's weight.

Table 1
R13 : choice of antibiotic and means of preparation of the lock.

Bacteria	Antibiotic	Solvent reconstitution	Solvent dilution	Final concentration	Lock volume*	Stability
Gram-positive cocci	Vancomycin powder 125 mg	10 mL NaCl 0.9 %	–	12.5 mg/mL	3 mL	48 h
Gram-negative bacilli	Amikacin 50 mg/1 mL	–	1 mL in 9 mL NaCl 0.9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h
Amikacin-resistant gram-negative bacilli	Gentamicin 40 mg/2 mL	–	2 mL in 6 mL NaCl 0.9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h

* Preparation carried out just before injection (the remaining volume of the preparation will not be conserved).

1.7. What are the indications for concomitant systemic antibiotic therapy?

1.7.1. Argumentation

In the 2009 IDSA guidelines, a "catheter colonization" is defined by multiple positive catheter-drawn blood cultures, with negative blood cultures drawn form a peripheral vein. The therapeutic consequence consists in treating patients by means of antibiotic locks (10–14 days), without concomitant systemic treatment [1]. The IDSA recommendation does not take into account the patient's clinical status. Some authors have proposed as a criterium: "probable catheter-related infection in the event of (unexplained) fever, associated with multiple positive catheter-drawn blood cultures but with negative blood cultures drawn form a peripheral vein" [26].

In 21 cases of catheter colonization (no fever) by coagulase-negative staphylococci or gram-negative bacilli, a recent retrospective study credits this strategy with a 90 % success rate (lock alone, without systemic antibiotherapy) [12].

Recommandation:

- **R14.** Given the presence of "dead space" in the LTIVC volumes, we recommend antibiotic lock volume approximating 3 mL. This volume is to be modulated according to the devices being used, particularly in pediatrics, where the dead spaces are smaller. For further information, see the user's instructions of the device.
- **R15.** The preferred concentration for a vanomycin lock is 12.5 mg/mL; in comparison with a concentration of 5 mg/mL, it presents the advantage of allowing a single manipulation, thereby minimizing the risk of error while providing higher intraluminal concentration.
- **R16.** We do not recommend an association of heparin or sodium citrate with the lock solution.
- **R17.** In order to reinforce practice safety, we recommend the integration in medical prescription software of specific protocols containing all the information required for the preparation, installation and renewal of antibiotic locks.

Recommendation :

- **R18.** In the event of LTIVC colonization, whatever the identified microorganism, it is possible to propose treatment by means of antibiotic lock alone, without systemic antibiotic therapy, for 10 days.
- **R19.** In the event of probable LTIVC-related coagulase-negative staphylococci or *Enterococcus* spp. infection, it remains possible to propose treatment by means of antibiotic lock alone for 10 days. However:
  - In case of febrile neutropenia, a majority of expert panel members adjudicate in favor of adding systemic antibiotic therapy active against the identified microorganism.
  - In case of persistent fever 48 h after initiation of the above strategy and/or appearance of positive blood cultures drawn form a peripheral vein, adding systemic antibiotic therapy active against the identified microorganism is required.
- **R20**. In case of probable LTIVC-related Gram-negative bacilli infection, treatment should be similar to treatment of LTIVC-related bloodstream infection (systemic antibiotic therapy is mandatory).
- **R21.** In case of LTIVC-related bloodstream infection, whatever the identified microorganism, systemic antibiotherapy is mandatory.

1.8. Lock failure criteria (=indication for LTIVC removal)

Recommendation:

- **R22.** A single criteria is required to define failure:
  - On D4 of antibiotic treatment: Fever considered as related to the LTIVC-related infection and/or persistent positive blood culture(s), whatever the sampling site, with the same microorganism as initially identified.
  - Positive blood culture(s), whatever the sampling site, with the same microorganism as initially identified, 24 h of more after the end of antibiotic treatment.
  - Appearance during or after the lock treatment of secondary septic localizations (endocarditis, septic emboli . . .).

1.9. Monitoring of patients receiving antibiotic lock therapy

Recommendation:

- **R23.** Monitoring of patients receiving antibiotic lock therapy is as follows:
  - Clinical: temperature, systemic signs of infection, local or locoregional complications (c.f. supra).
  - Microbiological (Fig. 2):
    - Blood culture on LTIVC and peripheral vein on D4 of locks
    - Blood culture on LTIVC on D11 (the say after the end lock therapy)
    - Blood culture on LTIVC just before LTIVC reutilization

1.10. Criteria allowing LTIVC reutilization

Recommendation:

- **R24.** The criteria allowing LTIVC reutilization are:
  - apyrexia
  - no local signs of infection around the LTIVC
  - blood cultures sampled at end of treatment (D11), negative at 48 h (D13)
  - with intermittent lock, see recommendation R7.

Contribution of work group members

*Manuscript writing and proofreading
**Manuscript proofreading
Work group members "Sous les Verrous Study Group":
Albert Odile **:
Infirmière à l'Unité Cathéter. Hôpital saint Louis. Paris. France.
Bonnet Eric *:
Équipe Mobile d'Infectiologie. Hôpital Joseph Ducuing. Clinique Pasteur. Clinique Médipôle Garonne. Toulouse. France.
Cassard Bruno *:
Service de Pharmacie, GHSIF, Groupe Hospitalier Sud Île-de-France. Melun. France.
Chambrier Cécile **:
Service de Nutrition Clinique Intensive. Centre Labellisé de Nutrition Parentérale à Domicile. Hôpital Lyon Sud. Hospices civils de Lyon. France.
Charmillon Alexandre *:
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Brabois. CHRU Nancy. France.
Diamantis Sylvain *:
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. GHSIF, Groupe Hospitalier Sud Ile de France. Melun. France.
Gachot Bertrand *:
Unité de Pathologie Infectieuse. Département Interdisciplinaire d'Organisation des Parcours Patients. Hôpital universitaire Gustave-Roussy. Cancer Campus – Grand Paris. France.
Mathieu Lafaurie * :
SMIT. Responsable de l'U2i (Unité d'intervention en infectiologie). Hôpital saint Louis. Paris. France.
Lebeaux David *:
Université de Paris, F-75006 Paris. Service de Microbiologie, Unité Mobile d'Infectiologie, AP–HP, Hôpital européen Georges-Pompidou. Paris. France.

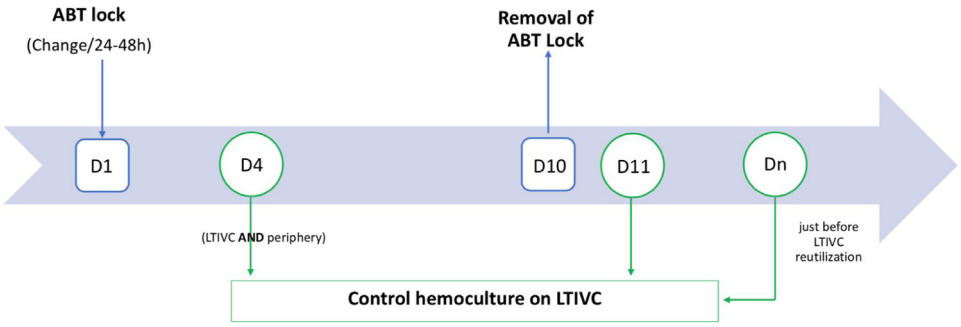

Fig. 2. Chronology for LTIVC bloodculture monitoring.

Lucas Nolwenn **:
Service de Réanimation. Département Interdisciplinaire d'Organisation des Parcours Patients. Hôpital universitaire Gustave-Roussy. Cancer Campus – Grand Paris. France.
Strady Christophe *:
Cabinet d'infectiologie. Groupe Courlancy. Reims. France.
Toubiana Julie **:
Infectiologue pédiatre. Hôpital Necker-Enfants malades. Paris France.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

2. French version

2.1. Position du problème, champ et niveau des recommandations

L'utilisation des cathéters intra veineux de longue durée (CIVLD) a augmenté au cours de ces dernières années et les infections qui leur sont associées constituent des complications fréquentes et redoutées, responsables d'une morbidité majeure chez des patients fragiles, notamment ceux traités par chimiothérapie anticancéreuse et/ou sous nutrition parentérale. Le traitement de référence d'une infection liée au cathéter est l'ablation du cathéter associée à une antibiothérapie systémique [1]. Cependant, ils sont souvent précieux, en raison du capital veineux altéré par des antécédents de thrombose ou de compressions extrinsèques des autres axes veineux. Leur ablation n'est pas toujours facile compte-tenu d'une part des comorbidités du patient (thrombopénie chimio-induite, troubles de l'hémostase) et d'autre part de la durée prolongée pendant laquelle les patients en sont dépendants. En cas d'infection liée au CIVLD, un traitement « conservateur » peut être envisagé sous certaines conditions avec l'utilisation d'un verrou antibiotique. Le but du traitement conservateur est de traiter l'infection et d'éradiquer la colonisation du cathéter sans le retirer.

L'objectif de cette recommandation est de répondre à la question « quand et comment faire un verrou antibiotique curatif dans le cadre des infections liées aux CIVLD de l'adulte et de l'enfant ? ». Le champ d'application de cette recommandation exclut les cathéters de dialyse, les PICC-Line° et les Mid-Line°. Les cathéters de longue durée concernés sont donc les cathéters tunnellisés et les cathéters à chambre implantable. La place des verrous dans la prévention des infections de CIVLD n'est pas abordée et devra faire l'objet d'une recommandation spécifique.

Après avoir rappelé quelques définitions, seront abordés les indications (et les non-indications) des verrous aux antibiotiques, les données de stabilité, les modalités pratiques, la nécessité (ou non) d'associer un traitement antibiotique systémique, le suivi de l'efficacité avec les critères définissant l'échec du traitement conservateur et ceux autorisant la réutilisation du CIVLD. Compte tenu du nombre restreint de publications sur le sujet et de l'absence d'études randomisées permettant de tirer des conclusions solides, les recommandations présentées ici sont de faible niveau de preuve, de l'ordre « d'avis d'experts ».

2.2. Rationnel

La colonisation intra-luminale du CIVLD, puis l'infection qui en découle s'accompagnent de la formation de biofilm sur la face interne du cathéter. Les bactéries en son sein sont difficiles voire impossibles à éradiquer avec une antibiothérapie systémique standard. Les concentrations d'antibiotiques doivent être au moins 100 fois plus élevées que la concentration minimale inhibitrice (CMI) des microorganismes pour tuer les bactéries sessiles présentes dans le biofilm ainsi que pour tuer celles sous forme planctonique. Le verrou antibiotique est basé sur l'administration de très fortes concentrations d'antibiotique dans la lumière du cathéter afin de le stériliser.

2.3. Définitions

Hémocultures répétées positives : au moins 2 hémocultures positives (au minimum un flacon sur les 2 prélevés par paire d'hémocultures) au même microorganisme (même espèce, même profil phénotypique de résistance aux antibiotiques).

Colonisation du CIVLD : présence de microorganisme dans les hémocultures prélevées de façon systématique sur le CIVLD, mais pas dans les hémocultures prélevées sur veine périphérique dans le même temps ET absence de signes généraux (fièvre, frissons) ou locaux d'infection. Pour les bactéries commensales de la peau (staphylocoques à coagulase négative ou *Corynebacterium* spp. . . .), des « hémocultures répétées positives » sont nécessaires pour distinguer la contamination des flacons d'hémocultures de la colonisation du CIVLD.

Infection liée au CIVLD probable : présence de bactéries (ou levures) dans les hémocultures prélevées sur le CIVLD, mais pas dans les hémocultures prélevées sur veine périphérique dans au meme moment ET présence de signes généraux d'infection, en l'absence d'autre point d'appel et sans signes locaux d'infection.

Bactériémie (ou fongémie) liée au CIVLD : présence de bactéries (ou levures) dans les hémocultures prélevées sur le CIVLD et dans celles prélevées sur veine périphérique dans le même temps ET présence de signes généraux d'infection. L'hémoculture prélevée sur CIVLD doit pousser au moins 2 h plus tôt que l'hémoculture prélevée en périphérie. Cette approche diagnostique peut être prise en défaut notamment pour *Candida spp.* et *S.aureus* (mauvaises valeurs prédictives négative et positive) [2–4].

Verrou antibiotique continu : injection dans la lumière du cathéter, d'un antibiotique à forte concentration, laissé en place 24 h sur 24. Le CIVLD n'est donc pas utilisé pendant toute la durée de traitement par verrou.

Verrou antibiotique intermittent : après 72 h de verrou continu et uniquement en cas d'amélioration clinique, la solution d'antibiotique n'est laissée en place dans la lumière du CIVLD qu'une partie du temps (12 h au minimum sur 24) pour permettre d'administrer en alternance d'autres produits, notamment une nutrition parentérale.

Verrou antibiotique dynamique à la vancomycine : perfusion en continu sur le CIVLD. La lumière interne du cathéter est ainsi en contact continu avec une concentration d'antibiotique supérieure à 100 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI).

2.4. Indication et non indication des verrous d'antibiotique

2.4.1. Argumentaire

En cas d'infection liée à un CIVLD, les situations suivantes imposent l'ablation du cathéter : complication locale (tunnellite, infection de loge), locorégionale (thrombophlébite septique, endocardite, infection ostéo-articulaire) ou systémique (sepsis ou choc septique), [1,5].

Les infections à *Staphylococcus aureus* et à *Candida* spp. imposent l'ablation du cathéter, du fait d'un taux d'échec élevé en cas de traitement conservateur (entre 45 et 90 %), d'une mortalité attribuable élevée et de l'augmentation du risque de complications hématogènes [6–8]. En cas d'infection à *S. aureus* ou à *Candida* spp, un traitement conservateur peut être exceptionnellement discuté dans certaines situations (soins palliatifs) [9]. En cas d'infection polymicrobienne, un avis du référent infectiologue est nécessaire.

En cas d'infection à bacille à Gram négatif (y compris *Pseudomonas aeruginosa*), une étude prospective publiée après la mise à jour des recommandations de l'IDSA [1] suggère la faisabilité d'un traitement conservateur avec un taux de succès supérieur à 90 % [10]. Deux études rétrospectives plus récentes rapportent des taux de succès de 75 et 86 % dans ces conditions [11,12]. La prudence reste de mise, en cours de chimiothérapie neutropéniante, où l'ablation du CIVLD doit être discutée.

Bien qu'elle ne constitue pas une contre-indication formelle à la réalisation d'un traitement conservateur, la présence d'un matériel implanté (valve cardiaque, stimulateur cardiaque, prothèse articulaire ou vasculaire) justifie un avis du référent infectiologue.

Si la décision d'ablation du cathéter a été prise, réaliser un verrou d'antibiotique est inutile et peut négativer la culture bactériologique du CIVLD.

Recommandation :

- **R1.** En cas d'infection liée à un CIVLD, les situations suivantes imposent l'ablation du CILVD : complication locale (tunnellite, infection de loge), loco-régionale (thrombophlébite septique) ou systémique (sepsis ou choc septique, emboles septiques, endocardite, localisation osseuse), infection à *S. aureus*, ou *Candida* spp.
- **R2.** L'usage d'un verrou antibiotique à finalité curative constitue une option pour traiter une infection liée à un CIVLD non compliquée à staphylocoque à coagulase négative ou entérocoque ;
- **R3.** L'usage d'un verrou antibiotique à finalité curative peut aussi être envisagé pour traiter une infection liée à un CIVLD non compliquée à entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa*.
- **R4.** L'usage d'un verrou probabiliste (c'est à dire sans hémoculture positive) n'est pas recommandé.
- **R5.** Le verrou antibiotique ne doit pas être utilisé si la décision d'ablation du cathéter a été prise.

2.5. Modalités pratiques

2.5.1. Argumentaire

Aucune étude n'a évalué l'efficacité des verrous antibiotiques en fonction des modalités pratiques de leur réalisation. La majorité des études prospectives publiées recourait à un traitement conservateur d'une durée totale de 7 à 14 jours (10 à 14 jours pour la plupart) et les patients étaient incluables s'ils recevaient au moins 8 à 12 h de verrou par 24 h [6,10,13–16].

Plusieurs auteurs ont proposé un changement plus espacé des verrous (toutes les 48–72 h), afin de simplifier la prise en charge des patients, avec des taux de succès comparables [10]. Les experts ont jugé qu'une durée maximale de 48 h était raisonnable dans l'état actuel des connaissances.

Chez les patients dépendants de la nutrition parentérale, un protocole alterné peut être proposé, après 72 h de traitement et en cas d'amélioration clinique : 12 h de nutrition parentérale sur le CIVLD suivies de 12 h de verrou antibiotique, cette stratégie permettant une prise en charge ambulatoire avec prestataire de service [10].

En cas de traitement conservateur, la gestion de l'aiguille de Huber est la même que pour un patient perfusé en continu sur son CIVLD : elle peut être laissée en place durant 7 jours consécutifs avant d'être changée [17].

En cas d'impossibilité de disposer d'une voie veineuse périphérique et en l'absence de relais per-os, une stratégie alternative peut être proposée : le verrou dynamique. Le principe de cette stratégie est de perfuser en continu sur le cathéter central de longue durée un antibiotique préparé à forte concentration dans la seringue électrique. Cette approche est particulièrement utilisée en pédiatrie avec la vancomycine, du fait des difficultés d'abords veineux périphérique [9].

2.5.2. À quel rythme doit être réalisé le verrou curatif d'antibiotique pour le traitement conservateur d'une bactériémie liée au CIVLD ?

Recommandation :

- **R6.** Le verrou antibiotique est changé toutes les 24 à 48 h. Le groupe d'experts se positionne pour un changement toutes les 48 h pour réduire la fréquence des manipulations. A l'initiation des verrous, le CIVLD ne doit pas être utilisé pendant les 72 premières heures et si possible pendant toute la durée du traitement.

Recommandation :

- **R7.** Après 72 h de traitement et en cas d'amélioration clinique, un verrou intermittent est possible si le CIVLD est l'unique abord vasculaire et que son usage est indispensable (patient dépendant d'une nutrition parentérale exclusive. . .). Certaines équipes ont recours à ce type de verrou, cependant aucune donnée publiée n'en documente l'efficacité.

2.5.2.1. Quelle est la place du verrou intermittent ?.

Recommandation :

- **R8.** Un verrou dynamique est envisageable dans les situations nécessitant un traitement par vancomycine systémique et en l'absence d'autre abord vasculaire.

2.5.2.2. Quelle est la place du verrou dynamique ?.

Recommandation :

- **R9.** La durée totale du traitement conservateur incluant des verrous continus d'antibiotique du CIVLD est de 10 jours.

2.5.2.3. Quelle est la durée totale du verrou d'antibiotique pour le traitement conservateur d'une infection liée à un CIVLD ?.

Recommandation :

- **R10.** Modalités pratiques de réalisation des verrous antibiotiques (Fig. 1)

2.5.2.4. Quelle sont les modalités de réalisation d'un verrou d'antibiotique ?.

Recommandation :

- **R11.** La réalisation du verrou intermittent est la même que le verrou continu mais sa durée de maintien est réduite (12 h au minimum sur 24 h).

2.5.2.5. Quelle sont les modalités de réalisation d'un verrou d'antibiotique intermittent ?.

Recommandation :

- **R12.** Un verrou dynamique est réalisé par perfusion continue (IVSE) sur le CIVLD de vancomycine à forte concentration dans une seringue électrique. La lumière interne du cathéter est ainsi en contact continu avec une concentration d'antibiotique supérieure à 100 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI).

2.5.2.6. Quelle sont les modalités de réalisation d'un verrou d'antibiotique dynamique à la vancomycine ?.

2.6. Choix de la solution antibiotique utilisable en verrou en fonction de l'examen direct :

2.6.1. Argumentaire

Au vu de l'ensemble des données de stabilité disponibles, les experts jugent que les antibiotiques proposés ci-dessus sont stables 48 h à 37° [18–24].

L'association d'héparine à la solution verrou présente un risque de surdosage en anticoagulation en cas de passage systémique, notamment chez l'enfant. Par ailleurs il n'y a pas de données probantes de son utilité dans la littérature, notamment en termes d'amélioration de la diffusion de l'antibiotique dans le biofilm bactérien intra-luminal [25].

Concernant le citrate de sodium, il n'y a pas assez de données actuellement dans la littérature pour pouvoir recommander son association aux verrous antibiotiques curatifs.

Recommandation :

- **R13.** Choix antibiotique et modalités de préparation du verrou* : Tableau 1.

*Il existe d'autres alternatives antibiotiques qui ne seront pas détaillées par souci de simplicité.

Recommandation :

- **R14.** Nous recommandons, compte tenu des volumes morts des « CIVLD », un volume de verrou antibiotique d'environ 3 mL. Ce volume est à adapter en fonction des dispositifs utilisés notamment en pédiatrie où les volumes morts sont plus faibles. Pour plus d'informations, se référer à la fiche technique du dispositif médical utilisé.
- **R15.** La concentration privilégiée pour le verrou de vancomycine est celle de 12.5 mg/mL, qui comparativement à celle à 5 mg/mL, permet une seule manipulation minimisant ainsi le risque d'erreur, tout en ayant une concentration intra-luminale plus élevée.
- **R16.** Nous ne recommandons pas l'association d'héparine ou de citrate de sodium à la solution verrou.
- **R17.** Nous recommandons afin de sécuriser les pratiques, l'intégration au sein du logiciel de prescription médicale, de protocoles spécifiques avec l'ensemble des informations nécessaires à la préparation, à la mise en place et au renouvellement des verrous d'antibiotiques.

2.7. Quelles sont les indications d'une antibiothérapie systémique concomitante ?

2.7.1. Argumentaire

Dans les recommandations de l'IDSA (2009), la situation de « colonisation du cathéter » est définie par de multiples hémocultures positives prélevées sur le cathéter avec des hémocultures négatives en périphérie. La conséquence thérapeutique est de traiter les patients avec verrous d'antibiotiques (10–14 jours), sans traitement systémique concomitant [1]. La proposition de l'IDSA ne tient pas compte de l'état clinique du patient. Certains auteurs ont proposé le critère « d'infection liée au cathéter probable » en cas de fièvre (inexpliquée par ailleurs), associée à de multiples hémocultures positives prélevées sur le cathéter avec des hémocultures négatives en périphérie [26].

Une étude rétrospective récente rapporte un taux de succès de 90 % de cette stratégie (verrou seul, sans antibiothérapie systémique) parmi 21 colonisations (absence de fièvre) du cathéter à staphylocoques à coagulase négative ou bacille à Gram négatif [12].

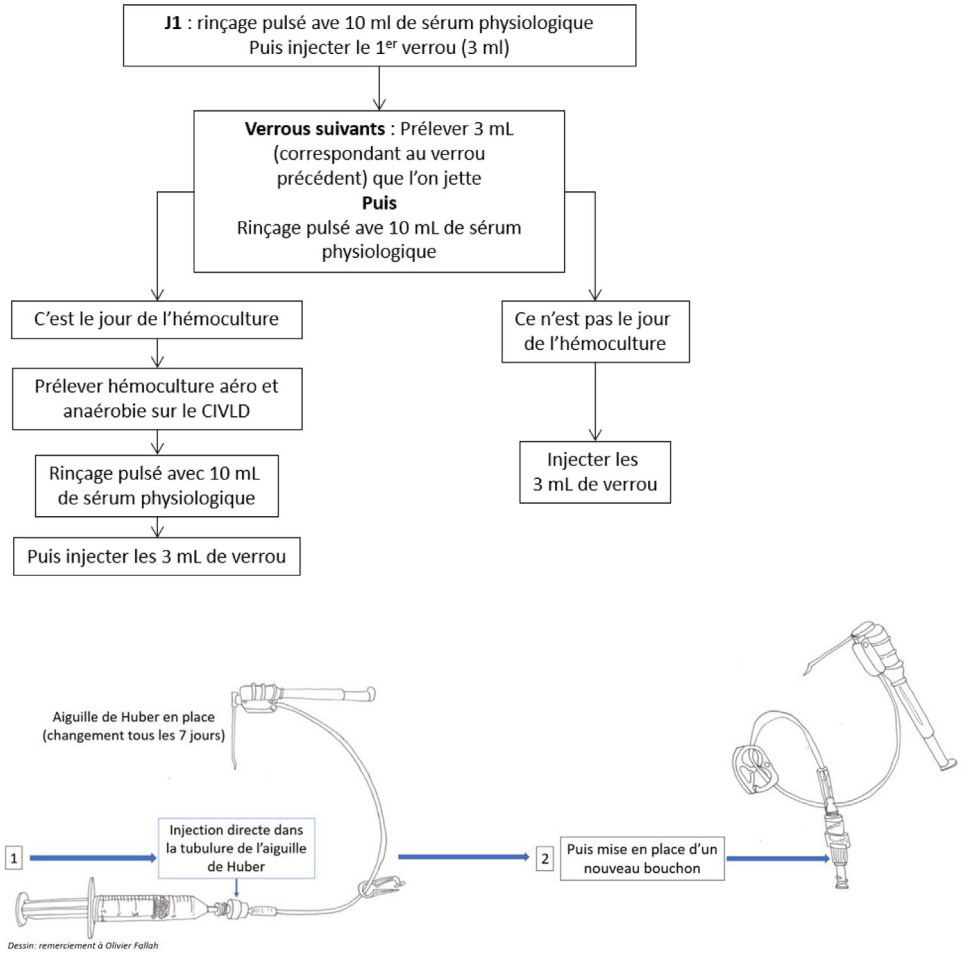

Fig. 1. Modalités pratiques de réalisation des verrous antibiotiques*. *En pédiatrie le volume n'est pas le même selon le type de KT en place qui dépend du poids de l'enfant.

Tableau 1
R13. Choix antibiotique et modalités de préparation du verrou : Tableau 1.

Bactéries	Antibiotique	Solvant reconstitution	Solvant dilution	Concentration finale	Volume verrou*	Stabilité
Cocci à Gram positif	Vancomycine poudre 125 mg	10 mL NaCl 0,9 %	–	12.5 mg/mL	3 mL	48 h
Bacilles à Gram négatif	Amikacine 50 mg/1 mL	–	1 mL dans 9 mL NaCl 0,9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h
Bacilles à Gram négatif amikacine résistants	Gentamicine 40 mg/2 mL	–	2 mL dans 6 mL NaCl 0.9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h

* Préparation effectuée juste avant l'injection, le volume restant de la préparation ne sera pas conservé.

2.8. Critères d'échec des verrous (=indication à l'ablation du CIVLD) :

2.9. Surveillance des patients traités par verrous d'antibiotique

2.10. Critères de réutilisation du CIVLD

Contributions des membres du groupe de travail

*Rédaction et relecture du manuscrit.
** relecture du manuscrit.
Membres du groupe de travail « Sous les Verrous Study Group » :
Albert Odile ** :
Infirmière à l'unité Cathéter. Hôpital Saint-Louis. Paris. France.
Bonnet Eric * :
Équipe mobile d'infectiologie. Hôpital Joseph Ducuing. Clinique Pasteur. Clinique Médipôle Garonne. Toulouse. France.
Cassard Bruno * :
Service de pharmacie, GHSIF, groupe hospitalier Sud Île-de-France. Melun. France.
Chambrier Cécile ** :
Service de nutrition clinique intensive. Centre labellisé de nutrition parentérale à domicile. Hôpital Lyon Sud. Hospices civils de Lyon. France.
Charmillon Alexandre * :
Service des maladies infectieuses et tropicales. Hôpital Brabois. CHRU Nancy. France.
Diamantis Sylvain * :
Service des maladies infectieuses et tropicales. GHSIF, groupe hospitalier Sud Île-de-France. Melun. France.
Gachot Bertrand * :

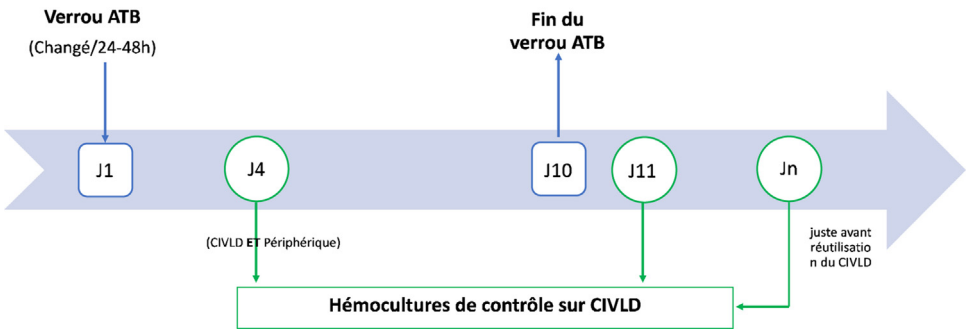

Fig. 2. Chronologie des hémocultures de contrôle sur le CIVLD.

Recommandation :

- **R18.** En cas de colonisation du CIVLD, quel que soit le microorganisme identifié, il est possible de proposer un traitement par verrou antibiotique seul (c'est à dire sans antibiothérapie systémique) durant 10 jours.
- **R19.** En cas d'infection liée au CIVLD probable à staphylocoque à coagulase négative ou à entérocoque, il est possible de proposer un traitement par verrou antibiotique seul durant 10 jours. Néanmoins :
  - En cas de neutropénie fébrile, la majorité du panel d'experts se prononce en faveur de l'adjonction d'une antibiothérapie systémique active sur le microorganisme identifié.
  - En cas de persistance d'une fièvre à 48 h de cette stratégie et/ou apparition d'hémocultures périphériques positives, l'adjonction d'une antibiothérapie systémique active sur le microorganisme identifié est nécessaire.
- **R20**. En cas d'infection liée au CIVLD probable à bacille à Gram négatif, il convient de traiter comme une bactériémie liée au CIVLD (antibiothérapie systémique indispensable).
- **R21.** En cas de bactériémie liée au CIVLD, quel que soit le microorganisme identifié, une antibiothérapie systémique est indispensable

Recommandation :

- **R22.** Un seul critère, parmi les suivants, suffit à définir l'échec :
- À j4 du traitement par verrous : Fièvre considérée en lien avec l'infection liée au CIVLD et/ou persistance hémoculture(s) positive(s) (quelqu'en soit le site) au microorganisme en cause dans l'infection.
- Hémoculture(s) positive(s) (quel que soit le site de prélèvement) au même microorganisme en cause dans l'infection 24 h ou plus après la fin du traitement par verrous.
- Apparition au cours ou décours du traitement par verrous de localisations septiques secondaires (endocardite, emboles septiques. . .).

Recommandation :

- **R23.** La surveillance des patients traités par verrous d'antibiotique doit être :
  - Clinique : température, signes généraux d'infection, complications locales ou locorégionale (cf. supra).
  - Microbiologique (Fig. 2) :
    - une hémoculture sur CIVLD et en périphérie à j4 de verrous
    - une hémoculture sur CIVLD à j11 (lendemain de l'arrêt des verrous)
    - une hémoculture sur CIVLD juste avant la réutilisation du CIVLD

Recommandation :

- **R24.** Les critères de réutilisation du CIVLD sont :
- apyrexie
- CIVLD propre, pas de signes locaux d'infection
- hémoculture prélevée en fin de traitement (j11), négative à 48 h (j13)
- En cas de verrou intermittent, se reporter à la recommandation R7.

Unité de pathologie infectieuse. Département interdisciplinaire d'organisation des parcours Patients. Hôpital universitaire Gustave-Roussy. Cancer Campus–Grand Paris. France.

Mathieu Lafaurie * :

SMIT. Responsable de l'U2i (Unité d'intervention en infectiologie). Hôpital Saint-Louis. Paris. France.

Lebeaux David * :

Université de Paris, 75006 Paris. Service de microbiologie, unité mobile d'infectiologie, AP–HP, Hôpital européen Georges-Pompidou. Paris. France.

Lucas Nolwenn ** :

Service de réanimation. Département interdisciplinaire d'organisation des parcours patients. Hôpital universitaire Gustave-Roussy. Cancer Campus–Grand Paris. France.

Strady Christophe * :

Cabinet d'infectiologie. Groupe Courlancy. Reims. France.

Toubiana Julie ** :

Infectiologue pédiatre. Hôpital Necker-Enfants malades. Paris France.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

References

[1] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1–45.

[2] Bouzidi H, Emirian A, Marty A, Chachaty E, Laplanche A, Gachot B, et al. Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of Staphylococcus aureus long-term catheter-related sepsis. J Hosp Infect 2018;99:192–9.

[3] Kaasch AJ, Rieg S, Hellmich M, Kern WV, Seifert H. Differential time to positivity is not predictive for central line-related Staphylococcus aureus bloodstream infection in routine clinical care. J Infect Dis 2014;68:58–61.

[4] Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Créixems M, et al. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? Clin Microbiol Infect 2013;19:129–35.

[5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801–10.

[6] Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, Ruiz I, Planes AM, Rodriguez D, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. J Antimicrob Chemother 2006;57:1172–80.

[7] Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. Am J Kidney Dis 2007;50:289–95.

[8] Fowler Jr VG, Justice A, Moore C, Benjamin Jr DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005;40:695–703.

[9] Alby-Laurent F, Lambe C, Ferroni A, Salvi N, Lebeaux D, Le Gouëz M, et al. Salvage Strategy for Long-Term Central Venous Catheter-Associated *Staphylococcus aureus* Infections in Children. Front Pediatr 2019;6:427.

[10] Funalleras G, Fernández-Hidalgo N, Borrego A, Almirante B, Planes AM, Rodríguez D, et al. Effectiveness of antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia due to Gram-negative bacilli: a prospective observational study. Clin Infect Dis 2011;53:e129–32.

[11] Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, Benites L, da Motta-Leal Filho JM, et al. Role of Lock Therapy for Long-Term Catheter-Related Infections by Multidrug-Resistant Bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2018;62, e00569-18.

[12] Zanwar S, Jain P, Gokarn A, Devadas SK, Punatar S, Khurana S, et al. Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. Transpl Infect Dis 2019;21:e13017.

[13] Del Pozo JL, Alonso M, Serrera A, Hernaez S, Aguinaga A, Leiva J. Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63:208–12.

[14] Del Pozo JL, Rodil R, Aguinaga A, Yuste JR, Bustos C, Montero A, et al. Daptomycin lock therapy for grampositive long-term catheter-related bloodstream infections. Int J Clin Pract 2012;66:305–8.

[15] Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, Blázquez J, Tato M, Sánchez-Corral J, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. J Antimicrob Chemother 2006;58:816–21.

[16] Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother 2005;55:90–4.

[17] SF2H. Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. Recommandations professionnelles par consensus formalisé d'experts; 2012 [https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2013/01/SF2H_recommandations_prevention-des-IA-aux-chambres-a-catheter-implantables-pour-acces-veineux-2012.pdf (consulté le 18/12/2020)].

[18] Bookstaver PB, Rokas KE, Norris LB, Edwards JM, Sherertz RJ, Bookstaver PB, et al. Stability and compatibility of antimicrobial lock solutions. Am J Health Syst Pharm 2013;70:2185–98.

[19] Battistella M, Vercaigne LM, Cote D, Lok CE. Antibiotic lock: in vitro stability of gentamicin and sodium citrate stored in dialysis catheters at 37 degrees C. Hemodial Int 2010;14:322–6.

[20] Ho PC, Soh H, Lim SM, Yow KL. Stability of extemporaneously prepared gentamicin ophthalmic solutions. Ann Pharmacother 2001;35:1293–4.

[21] Zhang Y, Trissel LA. Stability of Amikacin Sulfate in AutoDose Infusion System Bags. Int J Pharm Compd 2003;7:230–2.

[22] Wood MJ, Lund R, Beavan M. Stability of vancomycin in plastic syringes measured by high-performance liquid chromatography. J Clin Pharm Ther 1995;20:319–25.

[23] Curti C, Lamy E, Primas N, Fersing C, Jean C, Bertault-Peres P, et al. Stability studies of five anti-infectious eye drops under exhaustive storage conditions. Pharmazie 2017;72:741–6.

[24] Cote D, Lok CE, Battistella M, Vercaigne L. Stability of trisodium citrate and gentamicin solution for catheter locks after storage in plastic syringes at room temperature. Can J Hosp Pharm 2010;63:304–11.

[25] Luther MK, Mermel LA, LaPlante KL. Comparison of linezolid and vancomycin lock solutions with and without heparin against biofilm-producing bacteria. Am J Health Syst Pharm 2017;74:e193–201.

[26] Lebeaux D, Larroque B, Gellen-Dautremer J, Leflon-Guibout V, Dreyer C, Bialek S, et al. Clinical outcome after a totally implantable venous access port-related infection in cancer patients: a prospective study and review of the literature. Medicine 2012;91:309–18.