

Bactériémies sur chambre implantable : efficacité des verrous antibiotiques

Eric Bonnet, Florence Lintz, Benoit Fontenel,
Jean-Louis Galinier, Alain Gratet.

Clinique Pasteur.

Toulouse.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Rationnel de l'étude

- Les chambres implantables (ou Port-a-Cath = PAC) sont des dispositifs intraveineux centraux de longue durée permettant l'administration de nombreuses substances dont les chimiothérapies anti-cancéreuses
- Elles sont des accès veineux précieux chez des patients souvent fragiles et leur conservation doit être privilégiée à chaque fois que cela est possible

Rationnel de l'étude

- Les infections sont une des complications classiques survenant sur ce type de dispositif
- Elles peuvent être précoces ou tardives.
- Locales ou (et/ou) bactériémiques.
- Primitives ou secondaires.
- Traitées par excrèse du matériel ou par verrou aux antibiotiques associé à une antibiothérapie systémique.

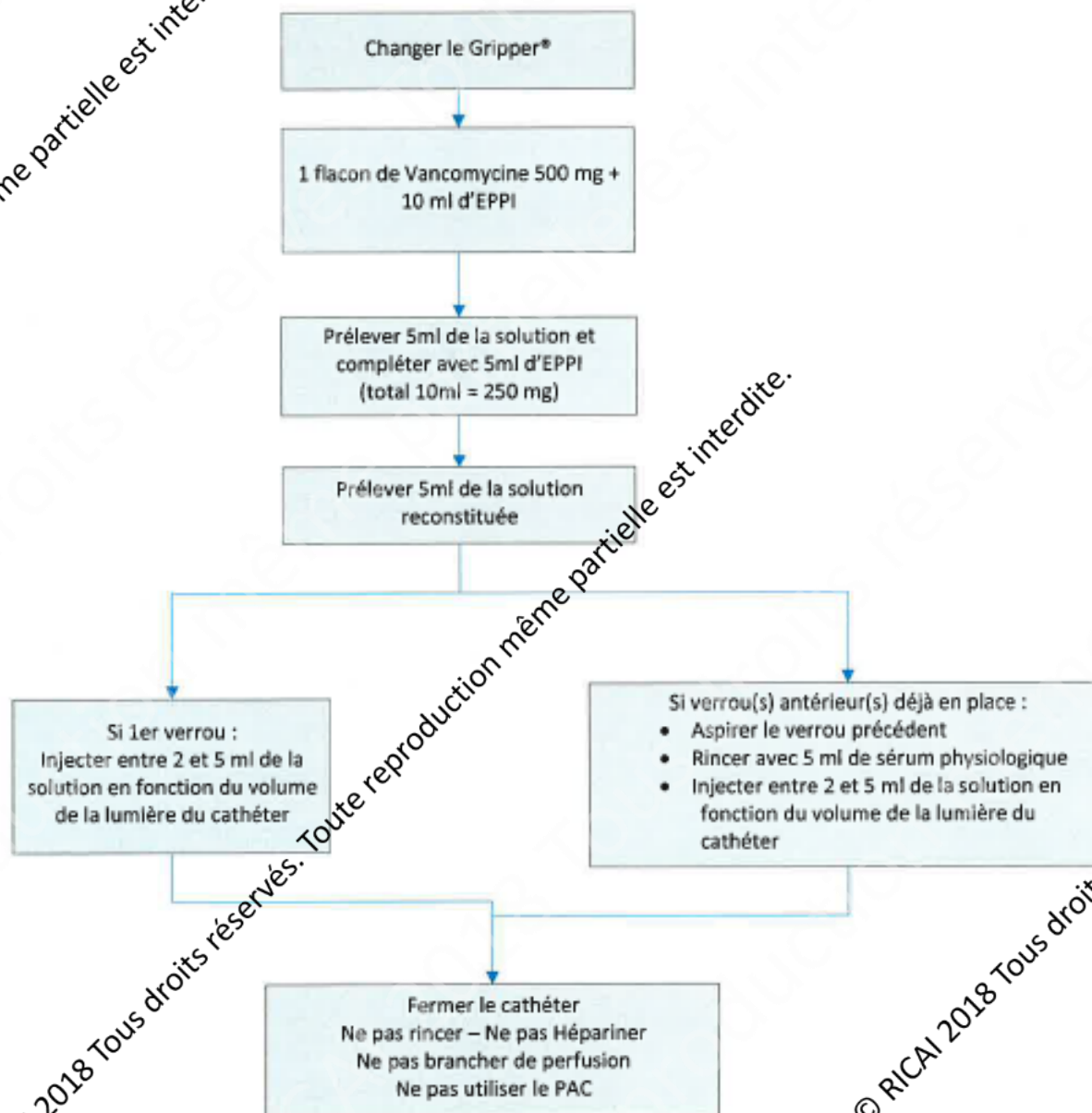
Rationnel de l'étude

- Les verrous semblent de plus en plus souvent utilisés, mais leurs indications doivent être encadrées.
- Leur constitution doit être adaptée à la bactérie isolée.
- Malgré plusieurs années d'utilisation, leur efficacité reste peu évaluée

Patients et méthode


- Nous avons mis en place, fin 2012, un protocole simple de traitement conservateur de bactériémie sur PaC associant, sur une durée de 10 jours, une antibiothérapie par voie systémique ciblée (adaptée aux données de l'antibiogramme) et un verrou antibiotique :
 - A la vancomycine pour les bactériémies à CGP en dehors de *S. aureus*.
 - A la gentamicine pour les bactériémies à entérobactérie.

Verrou Vancomycine (25 mg/ml)

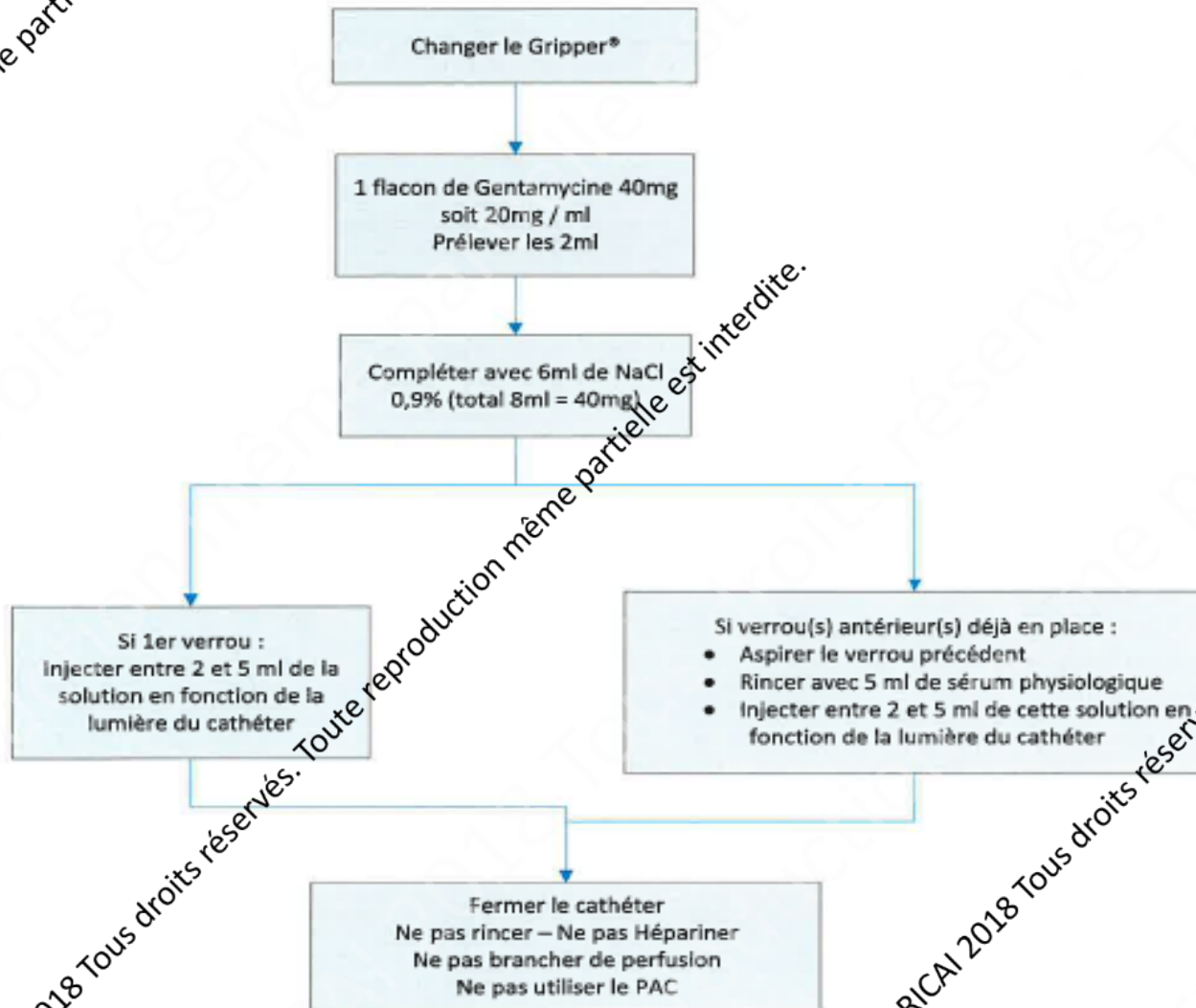


Renouveler cette opération tous les jours pendant 10 jours sans changer de Gripper®.

Verrou Gentamycine (5 mg/ml)

 **Indications** : Enterobactéries sensibles à la genta

 **Mode opératoire** :



 **Renouveler cette opération tous les jours pendant 10 jours sans changer de Gripper®.**

Patients et méthode

- **Etude rétrospective monocentrique, observationnelle (non comparative) sur une période de 5 ans [2013-2017]** incluant tous les patients porteurs de PaC ayant présenté une bactériémie.
 - * centre privé comportant un service de cancérologie et un service pneumologie à orientation oncologique
- Sélection des patients chez qui la **source retenue de bactériémie** était le **PaC**.
- **Diagnostic de bactériémie sur PaC** porté sur un différentiel de délai de pousse hémocultures sur PaC/hémocultures sur veine périphérique supérieur à 2 heures
- Identification parmi les patients avec bactériémie/PaC de ceux traités par le « protocole verrou »

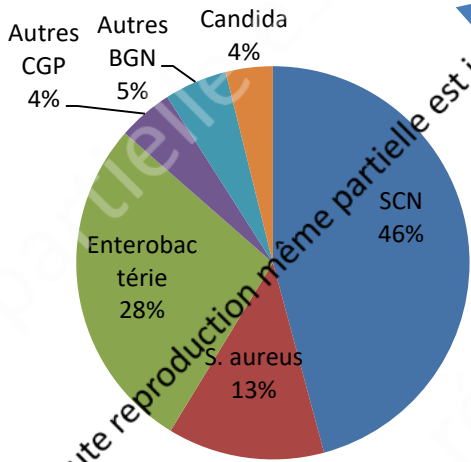
© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

RESULTATS

© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Pathogènes (n = 153)



144 bactériémies chez des patients porteurs de PaC

90 bactériémies attribuables à une infection primitive de PaC

Verrou PaC
[n = 53]

Ablation Pac
[n = 37]

Verrou Vancomycine
[n = 30]

Verrou Gentamicine
[n = 23]

SCN (23)

S. aureus (5)
(hors protocole)

Entérocoque (1)
Streptocoque (1)

Entérobactéries (13)

SCN (6)
S. aureus (3)
(hors protocole)

Acinetobacter (1)

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats

- Après un suivi d'un an !, seulement 2 patients (2,2%) sur les 90 traités par un verrou antibiotique ont présenté une nouvelle bactériémie considérée associée au PaC (à chaque fois avec une souche différente de celle responsable de la bactériémie initiale).
 - Un patient ayant été traité par un verrou à la vancomycine pour une bactériémie à SCN → récurrence à *E. faecalis* à un mois.
 - Un patient ayant été traité par un verrou à la gentamicine pour une bactériémie à *E. coli* → récurrence à SCN à 8 mois

! Le suivi était maintenu un an pour les patients survivants et pour lesquels le PaC n'avait pas été enlevé avant. Sinon, il s'arrêtait naturellement au décès du patient ou à l'ablation du cathéter (hors cause bactériémique).

NB : s'agissant de patients parfois à un stade avancé de leur maladie néoplasique, beaucoup sont décédés dans l'année suivant la bactériémie sur PaC, en rapport avec leur maladie.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Discussion

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Types de verrous proposés dans le traitement des infections de voie veineuse centrale de longue durée

- Antibiotiques (avec ou sans héparine)
 - Béta-lactamine (amoxicilline, **cefazoline**, ceftazidime)
 - Glycopeptides-lipopeptides (**vancomycine**, téicoplanine, daptomycine)
 - **Aminosides** (gentamicine, amikacine)
 - Autres (ciprofloxacine, tygécycline, minocycline, linézolide, dalbavancine*)
- Ethanol ?
- Taurolidine ? (données en préventif ++)



Treatment and secondary prophylaxis with ethanol lock therapy for central line-associated bloodstream infection in paediatric cancer: a randomised, double-blind, controlled trial

Joshua Wolf, Tom G Connell, Kim J Allison, Li Tang, Julie Richardson, Kristen Branum, Eloise Borella, Jeffrey E Rubnitz, Aditya H Gaur, Hana Hakim, Yin Su, Sara M Federica, Françoise Mechinaud, Randall T Hayden, Paul Monagle, Leon M Wolf, Nigel Curtis, Patricia M Flynn

Interpretation Ethanol lock therapy did not prevent CLABSI treatment failure and it increased catheter occlusion. Routine ethanol lock therapy for treatment or secondary prophylaxis is not recommended in this population.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Can dalbavancin be used as a catheter lock solution?

Díaz-Ruiz C¹, Alonso B^{2,3}, Cercenado E³, Cruces R², Bouza E⁴, Muñoz P^{3,2,4,5}, Guembe M^{2,3}.

+ Author information

Abstract

PURPOSE: The new lipoglycopeptide dalbavancin has only been approved for acute bacterial skin and skin structure infections. However, its alternative use as a catheter lock solution could facilitate the conservative management of catheter-related bloodstream infection. Our objective was to assess the stability and activity of dalbavancin alone and in combination with heparin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) biofilms. We also compared the results with those obtained with vancomycin alone and in combination with heparin.

METHODOLOGY: We used a 96-well plate in vitro model based on 24 h biofilms of MRSA and MRSE (ATCC 43300, ATCC 35984 and one clinical strain of each). The biofilms were exposed to dalbavancin (0.128 mg ml^{-1}) and vancomycin (5 mg ml^{-1}) alone and in combination with heparin (60 IU). The median percentage reductions in metabolic activity, biomass, bacterial load, and cell viability for each solution were compared.

RESULTS: Dalbavancin combined with heparin significantly reduced the median [interquartile range (IQR)] percentage of metabolic activity in MRSA biofilms compared with vancomycin [60.0% (70.4-92.9%) versus 35.0% (14.8-59.6%), $P=0.006$]. For the remaining variables studied, the combination was not inferior to vancomycin for MRSA and MRSE.

CONCLUSIONS: Dalbavancin proved to be active against MRSA and MRSE biofilms. The combination of dalbavancin with heparin is a promising catheter lock solution that has the advantage of locking the catheter at home for 7 days.

Indications et contre-indications des verrous aux antibiotiques

- Indications

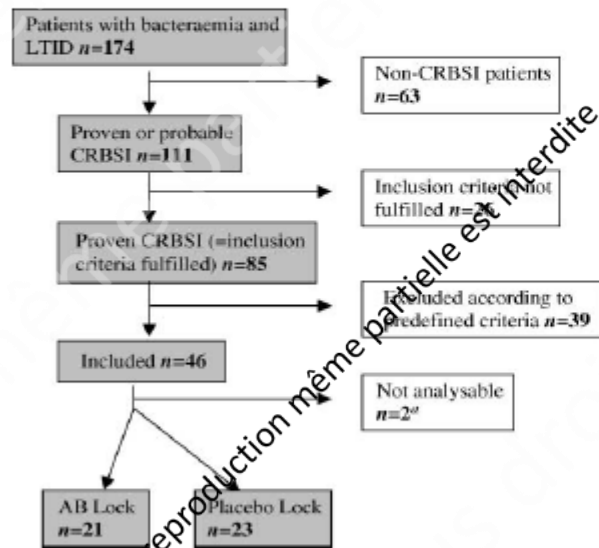
- Cathéter veineux central de longue durée (> 14 jours) (chambres implantables +++)
- Patient stables sur la plan clinique et hémodynamique
- Bactériémies à SCN, BGN, ou entérocoque vanco-R

- Contre indications

- Bactériémie compliquée (thrombophlébite suppurée, endocardite, ostéite, autre localisation infectieuse secondaire)
- Sepsis, hémodynamique instable
- Bactériémie persistante malgré 3 jours d'antibiothérapie adaptée
- Bactériémie à *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida*, mycobactérie ET, aussi, *Bacillus*, *Micrococcus*, *Cutibacterium* si on est certain qu'il ne s'agit pas d'une contamination
- Cathéter de courte durée (< 14 jours)
- Tunnellite, abcès, présence de pus au niveau du site d'insertion

Verrous aux antibiotiques et bactériémie sur chambre implantable: données de la littérature

- Etudes observationnelles avec des effectifs souvent faibles.
- Populations variables (hémodialysés, patients sous nutrition parentérale, cancéreux).
- Constitution des verrous variables.
- Durée totale de traitement et du verrou quotidien (nombre d'heures/j) variable.
- Efficacité variant de 18 à 100%, selon les études.
- Possibilité de réduire la durée du verrou à 3 jours pour les bactériémies à SCN.
- Une seule étude randomisée [Rijnders et al JAC 2005].



Verrou à la vancomycine (CGP) et ceftazidime (BGN).

Médiane de durée d'administration du verrou/jour : 20 heures (durée minimale= 8h).

Antibiothérapie systémique par la voie veineuse centrale infectée (PaC, n = 40).

Médiane de durée totale de traitement = 11 jours.

Table 1. Baseline characteristics of included patients

	AB-lock <i>n</i> = 22	Placebo <i>n</i> = 24
Age	49	47
Type of catheter ^a	20/2	20/4
Underlying disease ^b	16/6	18/6
Temperature (°C)	39.0	38.9
Infecting microorganism		
GP/GN	18/4	18/6
CNS	4	15
streptococci	2	1
<i>S. aureus</i>	0	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1
<i>Bacillus cereus</i>	1	0
<i>E. coli</i> or <i>Klebsiella</i> spp.	2	2
<i>Agrobacterium</i>	0	1
<i>Stenotrophomonas</i>	0	1
<i>Serratia</i>	0	1
<i>Acinetobacter</i>	1	1
<i>Enterobacter</i>	1	0

^aTotal of implanted ports/tunnelled catheters.

^bHaemato-oncology/other.

GP/GN, Gram-positive/Gram-negative microorganisms; CNS, coagulase-negative staphylococci.

Efficacité des verrous

Essai randomisé en aveugle: Maintien + ATB IV + verrou

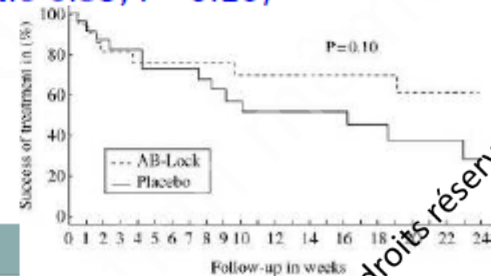
- ✗ KT longue durée
- ✗ Verrou vanco ou cefta vs placebo (+ ATB iv)
- ✗ 85 bactériémies/KT en 30 mois dont 46 incluses (44 analysables, 21 vs 23)
 - Exclusions: inf polymicrobiennes, fungi, infection précoce, tunnelite, KT non dispo 8h/j
- ✗ Endpoint: pas de négativation des KTC ou rechute au même germe
- ✗ AJ180 (endpoint):
 - Verrou: 33% vs Placebo: 57% (hazard ratio 0.55, P = 0.10)
 - Rechutes: 14% vs 39% (P = 0,06)

(3/21)

(9/23)

Kaplan-Meier survival
analysis of time to
treatment failure

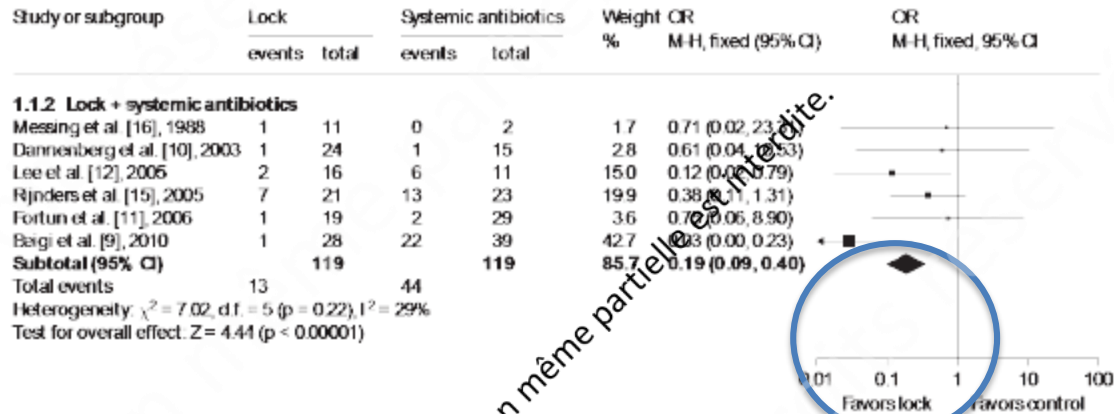
Rijnders JAC 2005



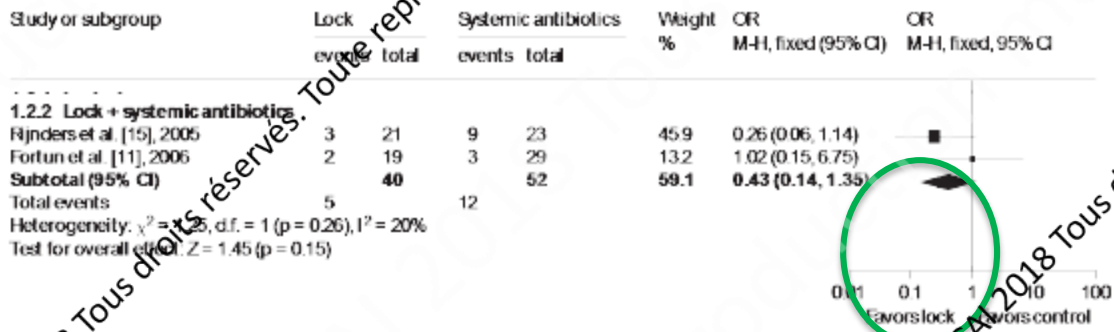
Efficacité des verrous (méta-analyse)

Catheter salvage without antimicrobial lock is associated with a high(er) rate of treatment failure and of recurrent bacteremia

Incidence of catheter replacement



Incidence of relapse





medicina *intensiva*

www.elsevier.es/medintensiva



CONSENSUS STATEMENT

Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)☆



F. Chaves^a, J. Garnacho-Montero^{b,*}, J.L. del Pozo (Coordinators)^c,
Authors: E. Bouza^d, J.A. Capdevila^e, M. de Cueto^f, M.Á. Domínguez^g,
J. Esteban^h, N. Fernández-Hidalgoⁱ, M. Fernández Sampedro^j, J. Fortun^k,
M. Guembe^l, L. Loente^m, J.R. Pañoⁿ, P. Ramírez^o, M. Salavert^p,
M. Sánchez^q, J. Vallés^r

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Confirmed CRBSI

Coagulase-Negative Staphylococcus	<ul style="list-style-type: none">• CoNS (1)• Consider catheter removal (if not done) (2)• Antimicrobial therapy for 5 days (3)• Vancomycin is the first option (4)• Echocardiography is not mandatory (5)• Remove catheter if <i>S. lugdunensis</i> is isolated <p>Catheter retained</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Antimicrobial therapy for 10-14 days◦ Vancomycin is the first option (4)◦ ALT with vancomycin for 10-14 days◦ Echocardiography is not mandatory (5)
Staphylococcus aureus	<ul style="list-style-type: none">• Removal of the catheter is mandatory• Antimicrobial therapy for 14 days (6)• Cloxacillin or cefazolin are the alternatives for MSSA• Vancomycin or daptomycin are the alternatives for MRSA (7) (8)• Echocardiography is mandatory
Enterococcus spp.	<ul style="list-style-type: none">• Removal of the catheter is mandatory• Antimicrobial therapy for 7-14 days• Ampicillin is the drug of choice for susceptible strains (9)• Vancomycin is the alternative for strains resistant to ampicillin (10)• Echocardiography is mandatory
Gram-negative bacilli	<ul style="list-style-type: none">• Remove the catheter (if not done) (2)• Antimicrobial therapy for at least 7 days (3)• Antimicrobial therapy must be chosen based on the susceptibility results• Echocardiography is not mandatory (5) <p>Catheter retained (11)</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Antimicrobial therapy for 10-14 days◦ Antimicrobial therapy must be chosen based on the susceptibility results◦ ALT for 10-14 days◦ Echocardiography is not mandatory (5)
Candida spp.	<ul style="list-style-type: none">• Removal of the catheter is mandatory• Antifungal therapy for 14 days after the first negative blood culture (12)• Targeted antifungal therapy must be chosen based on the susceptibility results (13)• Echocardiography is mandatory

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

70% ethanol and taurolidine locks might be used for the conservative treatment of CRBSI. However, there is no evidence to advocate for their routine use (B-I).

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Verrous aux antibiotiques en curatif

Messages-clés

- En association à l'AB systémique
- Patients stables, sans signes locaux d'infection
- Infections non liées à* *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida** ou BMR/BHR
- Retirer le cathéter à J3 du traitement si fièvre ou bactériémie persistante
- Faire des protocoles simples
- Durées plus courtes que 10 jours selon les situations ?
- Rôle des référents (alerte labo/bactériémie)
- Place de nouveaux antibiotiques à longue demi-vie (dalbavancine,...) à définir... coût unitaire élevé mais pharmaco-économie globale à évaluer...