



GESTIONE DEL CATETERE VENOSO CENTRALE: PREVENZIONE DELLA TROMBOSI E DELLA BATTERIEMIA

C. Lomonte, C. Basile

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico, Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

Management of central venous catheter: prevention of thrombosis and bacteremia

The use of central venous catheters (CVC) as vascular access has increased considerably in recent years, especially because of the progressive aging and increasingly severe comorbidities of the dialysis population. The main factors limiting the long-term use of a hemodialysis catheter are thrombosis and infection. Thrombosis can be treated with thrombolytic agents and prevented effectively by means of anticoagulants. CVC infections represent the main cause of morbidity and mortality in these patients. This is the reason why systemic antibiotic therapy must be started very rapidly, based even on a simple clinical suspicion and in the absence of any confirmation of bacteremia. If antibiotic therapy fails, the CVC must be removed. The recent introduction of antibiotic lock therapy appears to be an effective means to prevent bacteremia. However, it must not be forgotten that the best way of preventing CVC-related bacteremia is by reinforcing all control procedures, with the active involvement of patients and staff. (G Ital Nefrol 2009; 26: 73-80)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Vascular access,
Bacteremia,
Central venous
catheter,
Hemodialysis,
Thrombosis

PAROLE CHIAVE:

Accesso
vascolare,
Batteriemia,
Catetere venoso
centrale,
Emodialisi,
Trombosi

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Basile
Via C. Battisti, 192
74100 Taranto
e-mail: basile.miulli@libero.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si è registrato un crescente aumento del numero di cateteri venosi centrali (CVC), come accesso vascolare permanente, nella popolazione di uremici, sia prevalenti che incidenti (1, 2). Il fatto più sorprendente è che proprio alcune iniziative intraprese allo scopo di incrementare il numero di fistole artero-venose (FAV) native, come il "Fistula First initiative" negli Stati Uniti (3), hanno in qualche modo favorito questo processo. Infatti, una politica più aggressiva nel confezionamento delle FAV ha determinato l'aumento della *primay failure*, passata dal 30 al 70%, e di conseguenza ha portato all'aumento del numero di CVC (3, 4).

Le numerose *Guidelines* raccomandano, ormai da anni, l'utilizzo di CVC solo come ultima risorsa in pazienti senza accesso vascolare che necessitano di emodialisi (5-7). Ma al di là delle raccomandazioni, la percezione è che la popolazione con CVC sia desti-

nata ad aumentare nel tempo, principalmente per l'aumento dell'età e delle comorbidità dei pazienti in dialisi. Le *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines* avevano arbitrariamente fissato un limite del 10% di CVC per i pazienti prevalenti (6, 8), ma la soglia è stata superata anche in Italia, paese considerato virtuoso in fatto di accessi vascolari. Secondo i dati del censimento 2004, promosso dalla Società Italiana di Nefrologia e recentemente pubblicati, sul totale degli accessi vascolari, i CVC rappresentano solo il 12%, contro il 5% dei *grafts* e l'83% delle FAV native (9). Nel Nord America il numero dei CVC è in crescente aumento sia tra i pazienti incidenti (40-70%) che tra i prevalenti (27-38%) (10). Complessivamente, negli Stati Uniti una percentuale tra il 60 e il 65% di pazienti inizia l'emodialisi con un CVC e dopo 2 mesi il 46% utilizza ancora il CVC (11). Pertanto, anche se al momento la situazione italiana appare rassicurante, non è difficile prevederne lo stesso *trend* per i prossimi anni.

Lo scopo di questa rassegna è quello di fare luce sugli aspetti essenziali della gestione del CVC, focalizzando l'attenzione sui problemi che maggiormente affliggono i pazienti con CVC e che ogni giorno assorbono parte rilevante del nostro tempo e delle nostre risorse. Ci riferiremo essenzialmente ai CVC tunnellizzati e alle loro principali cause di morbidità: il malfunzionamento secondario alla trombosi e le infezioni. Trombosi e infezioni sono universalmente riconosciute come le complicanze più frequenti dei CVC (8). Spesso si tratta di due aspetti interconnessi (i ripetuti interventi su un CVC malfunzionante espongono al rischio di contaminazioni e, d'altra parte, l'infezione attraverso l'attivazione piastrinica espone al rischio di trombosi e malfunzionamento); ma quali siano le terapie più efficaci per la prevenzione e il trattamento di queste complicanze, non è ancora del tutto chiaro (11).

MALFUNZIONAMENTO E TROMBOSI

La definizione di malfunzionamento differisce leggermente nelle diverse *Guidelines*, ma sostanzialmente fa riferimento ad un valore soglia di flusso ematico. È opportuno distinguere il malfunzionamento precoce da quello tardivo. Il primo interviene immediatamente dopo il posizionamento del CVC ed è legato a difetti meccanici (*kinking*, torsioni), a malposizionamento dell'estremità (dislocazione) o inadeguata lunghezza (occorre ricordare che per i CVC giugulari la posizione dell'estremità deve essere quella del *mid-right atrium*) (Tab. I) (Figg. 1A e B) (8). Il secondo riguarda un CVC in precedenza ben funzionante e in questo caso si deve pensare ad una trombosi intraluminale o extraluminale, oppure ad una stenosi della giunzione

TABELLA I - CAUSE PIÙ FREQUENTI DI MALFUNZIONAMENTO DEL CVC

PRECOCE (si manifesta subito dopo il posizionamento)

- a) kinking
- b) torsioni
- c) malposizionamento
- d) dislocazione

TARDIVO (si verifica in un CVC precedentemente funzionante)

- a) trombosi con occlusione completa
- b) trombosi con occlusione parziale
- c) fibrin sleeve
- d) trombo a palla
- e) stenosi venosa

cava superiore-atrio destro (Fig. 1C) (11). Le *Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guidelines* definiscono il malfunzionamento come l'impossibilità a mantenere un valore di pompa sangue superiore a 200 mL/min (7); secondo le *K/DOQI Guidelines*, le *European Best Practice Guidelines* e le *Vascular Access Society Guidelines*, il malfunzionamento è l'impossibilità di ottenere e mantenere un flusso ematico >300 mL/min (5, 8, 12). Tuttavia, bisogna ricordare che il flusso sangue misurato con la pompa del monitor risulta sovrastimato del 20-30% in presenza di elevata pressione negativa (>200 mmHg) di aspirazione e che, quanto più lungo sarà il CVC, tanto più elevata sarà la pressione di aspirazione (13). È opportuno monitorare costantemente tutte le misure dirette di per-

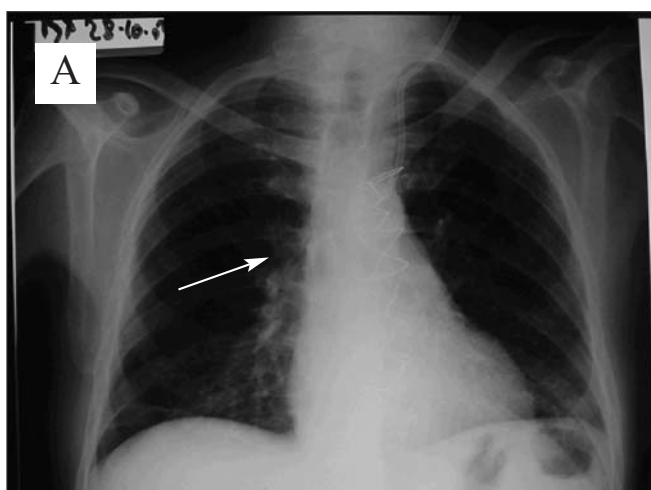


Fig. 1A - Malfunzionamento precoce del CVC temporaneo in vena giugulare interna sinistra. L'estremità distale del CVC è in vena cava superiore (freccia).

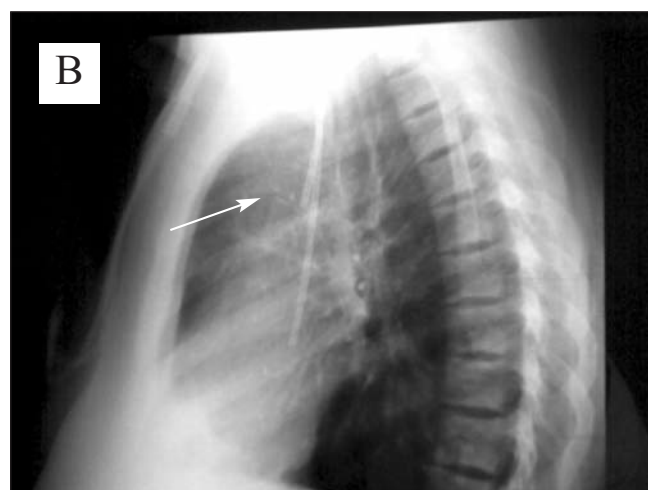


Fig. 1B - Malfunzionamento precoce della branca arteriosa di catetere di Tesio, per dislocazione dell'estremità distale (freccia).

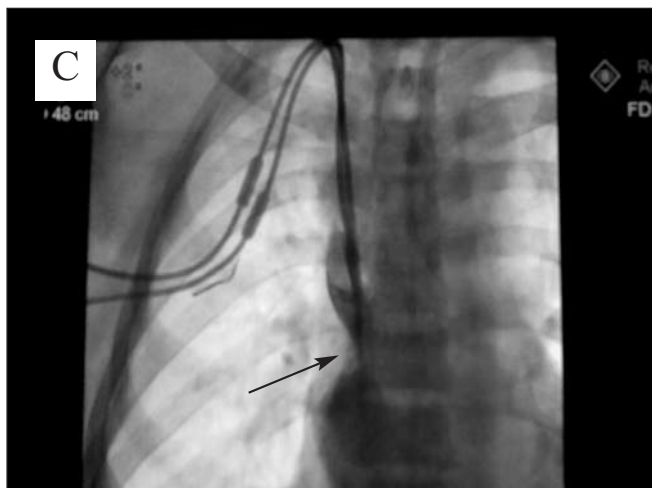


Fig. 1C - Malfunzionamento tardivo dei cateteri di Tesio per stenosi della giunzione tra vena cava superiore e atrio destro (freccia).

formance del CVC: il massimo flusso ottenibile, le resistenze e il ricircolo. Il ricircolo per i CVC in vena femorale è significativamente maggiore che nei CVC in giugulare interna; inoltre, CVC di lunghezza inferiore a 20 cm in femorale hanno un ricircolo significativamente maggiore rispetto a quelli più lunghi di 20 cm. Anche l'inversione delle linee produce un ricircolo che varia dal 2 al 3 fino a più del 10%. L'analisi del trend delle variazioni del flusso rappresenta il miglior predittore di *patency* e rischio di trombosi anche per il CVC (8). La dose dialitica misurata come Kt/Vurea e la riduzione percentuale dell'urea completano le misure di performance del CVC. In definitiva, il valore di flusso raccomandato dalle *Canadian Society of Nephrology Guidelines* sembra più ragionevole e adatto alla pratica clinica, specie se si considera che, con un target di 300 mL/min, tra il 55 e l'87% dei CVC presenta almeno un episodio di malfunzionamento (14, 15). Nel caso di una dialisi inadeguata, sarà sufficiente aumentare il tempo per ottenere una migliore clearance dei soluti; la maggiore durata, anche con bassi flussi ematici, garantisce una rimozione ottimale dei soluti (16).

Il malfunzionamento del CVC interviene in due modi diversi: a) la trombosi con completa ostruzione dei lumi, che rende impossibile la dialisi; b) l'ostruzione incompleta per depositi intraluminali di fibrina, ostruzione dei fori laterali all'estremità o per la presenza di *fibrin sleeves* che circonda il CVC. In tutti questi casi il flusso ematico è sub-ottimale. Le *Guidelines* propongono numerosi protocolli per il recupero del CVC con fibrinolitici, urochinasi e attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante (tPA), sia come *lock solution* che per infusione continua, con percentuali di successo variabili dal 60 al 90% dei casi. Tutti i protocolli sono efficaci e la scelta dipenderà dall'esperienza clinica del centro. Il tPA somministrato per infusione continua

TABELLA II - ESEMPIO DI PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO DELLA TROMBOSI ENDOLUMINALE

In ordine progressivo:

- Riempimento del CVC con urochinasi (50000 U/mL per lume) per 30 min e successivo lavaggio con soluzione fisiologica
- Infusione continua di urochinasi (25000 U per lume) nelle 12 ore precedenti l'emodialisi
- Sostituzione del CVC su guida metallica

in 2 ore, alla dose di 2.5 mg/h per ciascun lume (dose totale 10 mg), si è dimostrato efficace nel 100% dei casi di CVC tunnellizzati malfunzionanti (17). Ma vi sono evidenze anche sull'efficacia dell'infusione continua di urochinasi alla dose di 20000 U/lume/h per la durata di 6 ore, nei casi di trombosi luminale e *fibrin sheath* (6, 8). I CVC occlusi possono essere riaperti anche con sistemi meccanici come i dispositivi endoluminali a spazzola; tuttavia, mancano dati definitivi sulla loro efficacia e inoltre risultano costosi e non privi di rischi (8).

Nel nostro centro la procedura prevede, nel caso di una completa occlusione, il riempimento con urochinasi a concentrazioni elevate (50000 U/mL) per ciascun lume per 30 min seguito da aspirazione e lavaggio energico con soluzione fisiologica. In caso di insuccesso, l'infusione continua di urochinasi alla dose di 25000 U in ciascun lume nelle 12 ore, solitamente notturne, precedenti la seduta dialitica consente di ripristinare la pervietà del CVC. In caso di fallimento il CVC viene sostituito con guida metallica (Tab. II).

La prevenzione della formazione di trombi può essere ottenuta riempiendo il lume con antitrombotici (eparina standard, eparina a basso peso molecolare, citrato di sodio). Il lock con citrato (al 4% o al 30%) o con eparina (5000U/mL) risulta ugualmente efficace. Tuttavia, uno studio randomizzato che ha confrontato il riempimento con citrato al 30% e con eparina (5000 U/mL) ha osservato un rischio di complicanze emorragiche tre volte maggiore nel gruppo con eparina (18). Bisogna considerare che l'eparina può causare trombocitopenia in una percentuale variabile dall'1 al 4% della popolazione uremica; questo preclude l'ulteriore uso di eparina come anticoagulante (19). L'uso regolare di dicumarolici e antiaggreganti piastrinici non sembra influenzare positivamente gli *outcomes* dei CVC, mentre sono associati ad aumento dei fenomeni emorragici (20). Tuttavia, per valutare meglio l'efficacia di queste terapie, sono necessari ulteriori studi con *targets* più elevati dell'*International Normalized Ratio* (INR) (8). Di recente è stato segnalato che con il lock eparinico si può verificare un *lea-*

kage dai fori laterali e terminali del CVC; il fenomeno spesso misconosciuto necessita di maggiore attenzione poiché determina l'allungamento dell'*activated partial thromboplastin time* (aPTT) e può determinare fenomeni emorragici (21, 22).

In caso di ripetuti episodi di malfunzionamento, le *Guidelines* consigliano, oltre a manovre di fibrinolisi locale, anche una diagnostica per immagini (5, 6), indagini microbiologiche e una valutazione della coagulazione sistemica (5). Nel caso vi sia la presenza del *fibrin sleeve*, il cambio del CVC sembra offrire maggiori vantaggi sulla primary patency rispetto alle manovre di *stripping* (23).

TEST DI VERIFICA

1) Il crescente aumento dei CVC come accesso vascolare permanente dipende:

- Dall'aumento dell'età dei pazienti in dialisi
- Dalla politica più aggressiva nel confezionamento delle fistole
- Dall'aumento delle comorbidità
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

2) La pompa sangue sovrastima il flusso del CVC del 20-30%:

- Quando la pressione di aspirazione è >200 mmHg
- Quando la pressione di aspirazione è >100 mmHg
- Quando la pressione venosa è >200 mmHg
- Quando la pressione venosa è >100 mmHg
- Quando la pressione di aspirazione è >200 mmHg e la pressione venosa è >200 mmHg.

3) Come valutiamo la performance del CVC?

- Massimo flusso ematico ottenibile
- Pressione venosa
- Kt/V urea
- Ricircolo
- Tutti i precedenti.

PREVENZIONE DELLA BATTERIEMIA

L'infezione da CVC è la principale causa di morbilità nei pazienti in emodialisi con CVC; si tratta di una condizione di estrema gravità a causa del rischio di evoluzione verso la setticemia (7). Il rischio di mortalità per infezioni nei pazienti con CVC è molte volte superiore a quello nei pazienti con *graft* o con FAV nativa; secondo l'analisi effettuata sui dati del registro Australiano e Neozelandese in rapporto al tipo di accesso vascolare, l'*Hazard Ratio* per la FAV è 1.0, quello per i *grafts* è di

1.62 e per i CVC è di 2.59 (24). La diagnosi di batteriemia da CVC è basata prevalentemente sul sospetto clinico e, poiché i pazienti in emodialisi presentano spesso infezioni, è opportuno identificare correttamente la fonte dell'infezione per evitare di rimuovere inutilmente un CVC non infetto (12). Un'infezione silente può essere sospettata in presenza di reazioni febbrili ricorrenti nel corso di emodialisi; alcuni marcatori biologici possono aiutare nella diagnosi: conta leucocitaria, la proteina C-reattiva e la procalcitonina. Le *K/DOQI Guidelines* definiscono come criteri per la diagnosi di batteriemia da CVC la presenza dello stesso germe in emocolture provenienti da CVC e da vena periferica in un paziente sintomatico senza altre fonti apparenti di infezione (8). La prevenzione resta la migliore strategia. Pertanto, è opportuno istruire lo staff e i pazienti sulle misure di controllo dell'infezione, cambiare la medicazione dopo ogni dialisi trattando l'*exit-site* con iodopovidone e mupirocina (7), sebbene, secondo una recente meta-analisi, la clorexidina risulta più efficace dello iodopovidone nella prevenzione della batteriemia (25). Appropriate procedure per il controllo dell'infezione riducono il rischio di batteriemia CVC-correlata: durante le manovre di connessione e disconnessione, paziente e infermieri devono indossare maschere chirurgiche e cappellino; inoltre, l'infermiere deve indossare guanti sterili per garantire l'asepsi.

La batteriemia è una complicanza molto frequente tra i portatori di CVC tunnellizzati e in molti casi la fonte e la persistenza dell'infezione sono legate alla formazione del biofilm, membrana che riveste la superficie interna ed esterna del CVC (26). Successivamente il biofilm viene colonizzato da microorganismi migrati lungo il CVC dalla superficie cutanea o per contaminazione. Questa membrana è il prodotto della combinazione di fattori legati all'ospite (per esempio, fibrinogeno, fibrina, fibronectina e polisaccaridi extracellulari) e prodotti microbici (per esempio, glicocalix o "slime") (6). Anche in assenza di una franca batteriemia, la colonizzazione del CVC può indurre uno stato di flogosi cronica, con una serie di effetti negativi inclusa la resistenza all'eritropoietina (27). Pertanto, eradicando farmacologicamente il biofilm, potremmo trattare molti pazienti senza dover sostituire o rimuovere il CVC. La possibilità di eradicare il biofilm è stata dimostrata *in vitro*, instillando nel CVC una soluzione concentrata di antibiotici con anticoagulante (28). I batteri contenuti nel biofilm sono resistenti alle concentrazioni terapeutiche di antibiotici *in vivo*, ma sono suscettibili *in vitro* a dosi soprafisiologiche (circa 100 volte superiori). Inoltre, agenti non antibiotici ma con proprietà antimicrobiche, come la taurolidina, citrato di sodio al 30% e l'etanolo al 70% hanno dimostrato *in vitro* un'attività battericida nei confronti del biofilm (4). Questi studi hanno rappresentato il razionale per l'uso

dell'*antibiotic lock solution* nella prevenzione della batteriemia da CVC.

In considerazione della drammaticità dei dati epidemiologici, i risultati sulla prevenzione della batteriemia con l'*antibiotic lock* riportati in alcuni studi clinici randomizzati sono incoraggianti. Per avere un'idea della dimensione del problema, si pensi che circa 81000 pazienti negli Stati Uniti hanno un CVC come accesso vascolare e che la prevalenza di batteriemia è di circa 4/1000 pazienti-giorno. Assumendo la media di due eventi per 1000 pazienti-giorno, vi saranno 55000 eventi per anno nella popolazione dialitica degli Stati Uniti. Se il tasso di mortalità è del 5-10%, significa che dai 2750 ai 5500 pazienti muoiono in un anno a causa della batteriemia da CVC (29). Il composto ideale per il *lock* del CVC è il citrato di sodio, che oltre all'effetto anticoagulante, è dotato di un elevato potere battericida e inoltre non induce resistenze batteriche. Nel 2000, in seguito ad un evento fatale causato dalla somministrazione accidentale di citrato di sodio al 47% in un paziente con CVC, la *Food and Drug Administration* ha sospeso l'uso di questo prodotto; va rilevato tuttavia che nessun evento avverso è stato registrato in Olanda, dove si è utilizzato il citrato in siringhe pre-riempite (29).

Durante gli ultimi anni sono stati pubblicati sette studi randomizzati sull'uso profilattico dell'*antibiotic lock*, di cui cinque con antibiotici (gentamicina, cefazolina con gentamicina, minociclina o cefotaxime) e due con antimicrobici non antibiotici (taurolidina e citrato al 30%). Tutti gli studi riportano una riduzione significativa della batteriemia nei pazienti con *lock* antibiotico o antimicrobico rispetto a quelli che ricevevano il *lock* eparinico (4). Due recenti meta-analisi, che hanno messo insieme gli studi effettuati negli ultimi anni, confermano i vantaggi e l'efficacia dell'*antibiotic lock* nel ridurre l'incidenza della batteriemia da catetere, in assenza di eventi avversi o trombosi del CVC; la frequenza della batteriemia si riduce del 50-100%, passando da 3-4 episodi per 1000 pazienti-giorno a 0-1.5 episodi (30, 31). Come si può vedere, si tratta di risultati sorprendenti, ma, nonostante questi dati, nella pratica clinica l'*antibiotic lock* non viene utilizzata. Cerchiamo di comprenderne le ragioni:

a. rischi di resistenza. In genere gli studi randomizzati hanno una durata di 6 mesi, mentre i CVC sono usati per un periodo di tempo più elevato. Per questo motivo è ragionevole supporre che l'uso di una terapia profilattica protratta nel tempo possa selezionare microrganismi resistenti agli antibiotici e aumentare il rischio di infezioni da batteri resistenti (4, 32). Infatti, dopo due anni di un uso routinario di *antibiotic lock* con gentamicina è stata segnalata l'emergenza di ceppi di *Stafilococcus epidermidis* multiresistenti (33). Il dato è partico-

larmente rilevante se si pensa all'aumento delle infezioni da *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente nella popolazione dialitica. Nessuna resistenza è stata riportata invece con l'uso profilattico di taurolidina o citrato al 30% (4);

- b. tossicità sistemica. Un altro problema relativo al *lock* antibiotico è la potenziale tossicità sistemica dovuto al passaggio di antibiotico dal lume del CVC al torrente circolatorio. Il problema riguarda essenzialmente la ototossicità nei casi in cui viene usata la gentamicina ad alte dosi. Infatti, nel 10% dei casi randomizzati a gentamicina (40 mg/mL), sono stati rilevati sintomi da ototossicità, che invece non venivano segnalati in quelli randomizzati a sola eparina (34). Tuttavia, due successivi studi hanno mostrato uguale effetto profilattico con dosi 10 volte inferiori di gentamicina (4-5 mg/mL), che potrebbero evitare il problema della ototossicità (4);
- c. valutazioni economiche. Alcuni dati interessanti emergono da un'analisi farmaco-economica relativa alla popolazione Americana e riportati in un recente editoriale (4). Se facciamo una stima considerando due episodi di infezione per anno nella popolazione di pazienti negli Stati Uniti con CVC, con un costo medio di 14.408 dollari per pazienti ricoverati (20% delle infezioni da CVC) e 2.414 dollari per quelli ambulatoriali (80% dei casi), le spese annuali per la terapia ammontano a circa 466 milioni di dollari per i ricoverati e 311 milioni per gli ambulatoriali, per un totale di 777 milioni di dollari per 81.000 pazienti con CVC, pari a 10.000 dollari per catetere per anno. Se il *lock* antibiotico riduce la batteriemia del 50%, il risparmio sarà di circa 5.000 dollari per paziente per anno. Mentre il costo totale del *lock* antibiotico è appena di 400 dollari per paziente per anno. Il rapporto costo beneficio sarebbe ancora più favorevole se l'abbattimento dell'infezione supera il 50% (4).

Qual è il miglior approccio per ridurre le infezioni? Considerata la necessità dei CVC, il nefrologo deve considerare i seguenti aspetti: a) frequenza della batteriemia da CVC presso il centro dialisi; b) presenza di individui ad alto rischio di infezioni (diabetici, anziani, portatori di CVC femorali, con infezioni ricorrenti); c) i

TABELLA III - FATTORI DA CONSIDERARE NELL'ANTIBIOTIC LOCK

-
- a) frequenza della batteriemia da CVC presso il centro dialisi
- b) presenza di pazienti ad alto rischio di infezioni (diabetici, anziani, portatori di CVC femorali, infezioni ricorrenti)
- c) potenziali effetti collaterali dell'*antibiotic lock*
-

potenziali effetti collaterali dell'*antibiotic lock*. I fattori maggiormente associati all'infezione sono: CVC in femorale, il diabete e pazienti con storia di batteriemi ricorrenti (Tab. III) (29).

Non si deve tuttavia confondere l'uso profilattico dell'*antibiotic lock* con l'uso terapeutico. In quest'ultimo caso ci riferiamo al tentativo di salvataggio del CVC infetto in paziente sintomatico con batteriemia, in cui il *lock* antibiotico si associa con la terapia sistemica. La pratica di combinare le due terapie (*lock*+sistemica) è stata approvata dall'*Infectious Diseases Society of America* in casi selezionati (35), ma bisogna tener conto che il successo della terapia dipende dal tipo di germe responsabile: 87-100% nei casi da germi gram-negativi; 75-84% in quelli da *Stafilococco epidermidis* e solo dal 40 al 55% nei casi da *Stafilococco aureo* (36). In sostanza, l'*antibiotic lock* come pratica di routine non sembra appropriata per i pazienti con batteriemia da *Stafilococco aureo*, sia per bassa probabilità di salvare il CVC, ma soprattutto per l'elevato rischio di complicanze quali l'endocardite, l'artrite settica e l'osteomielite (36). Nelle batteriemi da *Pseudomonas* gli *outcomes* sembrano più favorevoli con la sostituzione del CVC e la terapia sistemica con beta-lattamine e aminoglicosidi; inoltre, anche se la terapia empirica iniziale non copre nei confronti dello *Pseudomonas*, questo non implica un aumento della mortalità (37).

Può essere interessante citare a questo punto uno studio retrospettivo che documenta una significativa riduzione della batteriemia da *Stafilococco aureo* CVC-correlata in pazienti in emodialisi trattati con aspirina rispetto ai non trattati, mentre non c'è differenza per gli altri batteri (38). Nel nostro centro la profilassi con *antibiotic lock* (gentamicina 5 mg/mL + eparina 5000 U/mL) non viene applicata a tutti i pazienti con CVC, ma viene riservata a quelli che abbiano presentato almeno un episodio di batteriemia o quelli con CVC femorale.

Le K/DOQI *Guidelines* raccomandano il trattamento della batteriemia da CVC con antibiotici sistemici o con la sostituzione del CVC (6, 8). Più in dettaglio, una volta fatta (o solo sospettata) la diagnosi di batteriemia, la scelta dell'antibiotico iniziale è largamente empirica e richiede la conoscenza del tipo di germe solitamente riscontrato in altri casi dello stesso centro dialisi e a quali antibiotici siano sensibili. Nei paesi Europei quasi sempre si tratta dello *Stafilococco epidermidis*, più raramente dello *Stafilococco aureo* meticillino-resistente. Mentre, nei centri negli Stati Uniti si riscontrano infezioni da germi Gram-negativi nel 20-40% dei casi; in quest'ultimo caso vanno somministrati aminoglicosidi o cefalosporine di terza generazione. Per lo *stafilococco*, è possibile usare la cefazolina a 1 g ogni fine dialisi, oppure la vancomicina a 20 mg/kg come dose iniziale e 500 mg ogni fine dialisi. Una

volta ottenuto il risultato della coltura, si passa ad antibiotici più specifici. La durata della terapia deve essere non inferiore a tre settimane e nel caso di complicanze settiche metastatiche 6 settimane (6, 8, 11).

TEST DI VERIFICA

4) Il biofilm che riveste il CVC è formato da:

- Prodotti di derivazione batterica
- Fattori legati all'ospite
- Prodotti di derivazione batterica e fattori legati all'ospite
- Fibrina
- Nessuno dei precedenti.

5) I farmaci usati per le soluzioni di riempimento (*lock*) del CVC possono avere effetti sistemici?

- Se usati in concentrazioni elevate
- Se il volume della soluzione supera il volume di riempimento del CVC
- Se il volume della soluzione eguaglia quello di riempimento del CVC
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

6) Negli USA quali sono i germi più frequentemente riscontrati nelle infezioni da CVC?

- Miceti
- Batteri Gram-negativi
- Batteri Gram-positivi
- Miceti e batteri Gram-positivi
- Miceti e batteri Gram-negativi.

I pazienti in dialisi sono particolarmente suscettibili alle infezioni sostenute da batteri Gram-positivi e l'accesso vascolare è la principale porta d'ingresso per questi patogeni. Il trattamento delle infezioni da *stafilococco* ed *enterococco* è particolarmente difficile e sempre più ceppi mostrano resistenze alla meticillina, cefalosporine e glicopeptidi. Nuove classi di antibiotici sono disponibili per contrastare queste infezioni; tuttavia, conoscenze adeguate di farmacocinetica e farmacodinamica sono necessarie prima del loro impiego nei pazienti in dialisi (32). Poiché non sono privi di tossicità e possono a loro volta indurre resistenza, la sola possibilità che abbiamo è quella di usare gli antimicrobici in modo appropriato e con giudizio (39).

Per concludere, quando la batteriemia è associata a severa sintomatologia, il CVC va rimosso immediatamente (5-7, 12). Nei casi definiti "*mild*" batteriemia (casi in cui l'*exit-site* e il tunnel sono privi di eritema o essudato, oppure nei casi in cui la terapia ha dato apiressia dopo 3 giorni di trattamento), si può adottare un atteggiamento più prudente (5, 40). Infatti, in un

modello decisionale basato su *outcomes* clinici ed economici, la strategia più efficace è quella che prevede il cambio del CVC su guida metallica, che consente anche di preservare l'accesso (40).

CONCLUSIONI

Il numero crescente di pazienti dializzati "dipendenti" da CVC impone al nefrologo una maggiore consapevolezza sui rischi per la salute e sui costi derivanti da un uso indiscriminato e inappropriato di questo accesso vascolare. Il *timely referral* e la pianificazione dell'accesso potranno contribuire a minimizzare i rischi, ma il CVC resta un inevitabile "conundrum" (13). Per questa ragione, ogni centro dovrà osservare rigide misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni, disporre di un *database* dove registrare il tipo di complicanze, i dati microbiologici, le terapie effettuate e gli *outcomes* clinici. Dovrà dotarsi inoltre di protocolli e procedure scritte per la corretta gestione del CVC. Elevati *standards* di cura e il raggiungimento dei *targets* fissati dalle *Guidelines* sono gli obiettivi da perseguire. Nel caso specifico della batteriemia da CVC, ridurre al minimo gli episodi di infezione sistemica significa contenerli entro un limite inferiore a 0.5 episodi per paziente per anno (7). Il monitoraggio dei parametri di *performance* del CVC e le misure di controllo dell'infezione devono essere parte integrante di un processo di miglioramento continuo della qualità in emodialisi (8). Infine, il lavoro interdisciplinare dei membri del team deve rappresentare l'espressione più alta di un'attività tesa a garantire il più qualificato ed elevato livello possibile di assistenza per i pazienti portatori di CVC.

TEST DI VERIFICA

7) Nel caso di "mild" batteriemia quale dei seguenti provvedimenti può essere rinviato?

- Rimozione del CVC
- Emocultura dal CVC e da vena periferica
- Antibiotic lock*
- Terapia sistemica con antibiotici
- Nessuno dei precedenti.

8) Nell'*antibiotic lock* il riempimento del CVC prevede:

- Il solo antibiotico

- L'antibiotico + eparina sodica
- Citrato 3.8% + antibiotico
- L'antibiotico + eparina sodica o citrato 3.8% + antibiotico
- Tutti i precedenti.

9) Dopo 3 giorni di terapia antibiotica basata sull'antibiogramma, il paziente è apirettico. Quale comportamento adottare?

- Rimuovere immediatamente il CVC
- Continuare la terapia antibiotico sistemica
- Sostituire il CVC su filo guida e continuare la terapia sistemica
- Iniziare l'*antibiotic lock*
- Continuare la terapia antibiotico sistemica e iniziare l'*antibiotic lock*.

RIASSUNTO

Negli ultimi anni l'uso dei cateteri venosi centrali (CVC) come accesso vascolare è aumentato in modo considerevole soprattutto a causa dell'aumento dell'età e dei fattori di comorbidità dei pazienti in emodialisi. I principali fattori che limitano l'uso a lungo termine di un catetere per emodialisi sono il malfunzionamento da trombosi e l'infezione. Le trombosi possono essere trattate con l'impiego di trombolitici e efficacemente prevenute con l'uso di anticoagulanti. Le infezioni da CVC rappresentano invece la principale causa di morbilità e mortalità per questi pazienti. Per tale motivo, la terapia con antibiotici sistemici deve essere iniziata tempestivamente, anche al solo sospetto clinico e in assenza di positività dell'emocoltura. In caso di insuccesso il catetere deve essere rimosso. Recentemente il lock del CVC con antibiotici sembra offrire una concreta speranza per la prevenzione della batteriemia. Tuttavia, non bisogna dimenticare che il modo migliore per la prevenzione della batteriemia è quello di rinforzare tutte le misure di controllo dell'infezione attraverso un coinvolgimento attivo dei pazienti e di tutti gli operatori.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Rayner HC, Basarab A, Brown WW, Disney A, Saito A, Pisoni RL. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (Suppl. 2): 22-6.
2. Moist LM, Chang SH, Polkinghorne KR, McDonald SP. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Trends in hemodialysis vascular access from the Australia and New Zealand and Transplant Registry (ANZDATA) 2000 to 2005. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 612-21.
3. Lok CE. Fistula first initiative: advantage and pitfalls. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1043-53. Epub 2007 Aug 16.
4. Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia: a glimmer of hope. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 165-8.
5. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii88-117.
6. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S137-81.
7. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Cullerton BF; Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines of Canadian Society of Nephrology. Chapter 4: Vascular Access. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (3 Suppl. 1): S1-27.
8. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: (Suppl. 1): S176-247.
9. Alloatti S, Strippoli GF, Bucciatti G, Daidone G, Schena FP; Italian Society of Nephrology. Current structure and organization for renal patient assistance in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1323-9. Epub 2008 Jan 8.
10. Mendelssohn DC, Eithier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problem in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 721-8. Epub 2005 Nov 25.
11. Allon M. Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 786-800. Epub 2007 May 30.
12. www.vascularaccesssociety.com.
13. Schwab SJ, Beathard G. The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 1999; 56: 1-17.
14. Rocklin MA, Dwight CA, Callen LJ, Bispham BZ, Spiegel DM. Comparison of cuffed tunneled hemodialysis catheter survival. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 557-63.
15. Suhocki PV, Conlon PJ Jr, Knelson MH, Harland R, Schwab SJ. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 379-86.
16. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A, et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2008; 73: 765-70. Epub 2007 Dec 26.
17. Dowling K, Sansivero G, Stainken B, et al. The use of tissue plasminogen activator infusion to re-establish function of tunneled hemodialysis catheters. *Nephrol Nurs J* 2004; 31: 199-200.
18. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. CITRATE Study Group. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2769-77. Epub 2005 Jul 20.
19. Sonawane S, Kasbekar N, Berns JS. The safety of heparins in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 305-10.
20. Traynor JP, Walbaum D, Woo YM, Teenan P, Fox JG, Mactier RA. Low-dose warfarin fails to prolong survival of dual lumen venous dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 645.
21. Pepper RJ, Gale DP, Wajed J, et al. Inadvertent postdialysis anticoagulation due to heparin line locks. *Hemodial Int* 2007; 11: 430-4.
22. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 2007; 20: 351-4.
23. Merport M, Murphy TP, Eglin TK, Dubel GJ. Fibrin sheath stripping versus catheter exchange for the treatment of failed tunneled hemodialysis catheters: randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1115-20.
24. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 477-86.
25. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 792-801.
26. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
27. McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M, Fluck RJ. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004; 66: 801-5.
28. Andris DA, Krzywdka EA, Edmiston CE, Krepel CJ, Gohr CM. Elimination of intraluminal colonization by antibiotic lock in silicone vascular catheters. *Nutrition* 1998; 14: 427-32.
29. Bleyer AJ. Use of antimicrobial catheter lock solutions to prevent catheter-related bacteremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1073-8. Epub 2007 Aug 16.
30. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 233-41.
31. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1666-72. Epub 2007 Dec 8.
32. Ponticelli C. New recommendations in the treatment of Gram-positive bacteraemia in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 27-32. Epub 2007 Sep 25.
33. Guerraoui AA, Dacosta EE, Roche BB, et al. Emergence of multiresistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) after lock antibiotic regimen by gentamicin in permanent hemodialysis catheters. Prospective study, 1999-2003. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 368A.
34. Dogra GK, Herson H, Hutchison B, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2133-9.
35. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 185-98.
36. 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.
37. Golestaneh L, Laut J, Rosenberg S, Zhang M, Mokrzycki MH. Favourable outcomes in episodes of *Pseudomonas* bacteraemia when associated with tunneled catheter (TCCs) in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1328-33. Epub 2006 Jan 18.
38. Sedlacek M, Gemery JM, Cheung AL, Bayer AS, Remillard BD. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 401-8.
39. Khardori N. Antibiotics—past, present, and future. *Med Clin North Am* 2006; 90: 1049-76.
40. Mokrzycki MH, Singhal A. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunneled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2196-203.