



IL REBUS DEL "LOCK" DEL CATETERE VENOSO CENTRALE PER LA PREVENZIONE DELLA TROMBOSI E DELLE BATTERIEMIE DA CATETERE

Salvatore Mandolfo

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore, A.O. della Provincia di Lodi, Lodi

Central venous catheter lock to prevent thrombosis and bacterial infection

The permanent central venous catheter (CVCp) for vascular access is increasingly common in patients on hemodialysis. The main problem related to CVCp is the biofilm, which leads to malfunction and an increased risk of infections. In recent years lock solutions for the CVCp have become popular. Heparin should be abandoned because it induces rapid biofilm development and exposes the patient to the risk of bleeding due to overspill of heparin into the bloodstream. Citrate solution (3.8%) is associated with the best risk/benefit ratio for CVC functioning but offers no advantages in terms of reducing infections. The use of hypertonic citrate (46.7%) or antimicrobial solutions (AML) should be reserved for patients with a high incidence of infection and in cases where it is not possible to replace the CVCp. AML should be used for short periods only because of the risk of the development of resistance. The results of ongoing trials will be needed to establish the usefulness of the solution with ethanol. In the correct management of the CVCp, whichever lock solution is used, continuing staff training and widespread application of hygiene measures is of the utmost importance.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Biofilm,
Central Venous
Catheter,
Citrate,
Heparine,
Lock

PAROLE CHIAVE:

Biofilm,
Catetere venoso
centrale,
Citrate,
Eparina,
Lock

Indirizzo degli Autori:

Dr. Salvatore Mandolfo
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
A.O. della Provincia di Lodi
Viale Savoia
26900 Lodi
e-mail: nefrodialisi.lodi@ao.lodi.it

INTRODUZIONE

Nei pazienti in emodialisi, nell'ultimo decennio, il numero dei cateteri venosi centrali (CVC) è cresciuto in maniera esponenziale. Gli ultimi dati DOPPS 4 mostrano che in Canada un paziente su due esegue l'emodialisi attraverso un catetere venoso centrale permanente (CVCp), mentre in Italia, in questi anni, la prevalenza è cresciuta dal 10 al 24% (Fig. 1) e probabilmente il dato è sottostimato (1). Recentemente, in un lavoro americano, è stato riportato che il 60% dei pazienti incidenti inizia la dialisi con un CVC e questo, è ormai noto, aumenta il rischio di ospedalizzazione (2). Diversi sono i fattori che contribuiscono alla crescita dei CVCp; l'esaurimento del patrimonio vascolare, l'invecchiamento della popolazione e le numerose comorbidità sono le cause principali, mentre il ricorso tardivo al nefrologo può giustificare un CVC ma solo per un inizio non programmato della dialisi. Oltre un

decennio fa, Schwab e Beathard pubblicavano un lavoro dal titolo accattivante "The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't believe without them", titolo che a tutt'oggi appare sempre attuale (3). In questi anni abbiamo imparato a riconoscere e a trattare precocemente il malfunzionamento e le infezioni (CRBS) dei CVC, problematiche spesso tra loro associate (4). Sempre negli ultimi anni abbiamo capito che il vero problema del CVCp è il "biofilm", ovvero quella matrice glico-proteica parzialmente secreta dai batteri e parzialmente prodotta dalle proteine plasmatiche. Il biofilm si forma all'interno e all'esterno di ogni tipo di catetere appena 24-48 ore dopo l'inserimento (5). La Figura 2 mostra la sequenza di una formazione di biofilm. All'interno del biofilm il metabolismo dei batteri si modifica e questi ultimi diventano resistenti agli antibiotici. All'interno del biofilm sono stati isolati germi quali lo *Pseudomonas Aeruginosa*, lo *Stafilococco epidermidis* e *aureus*, la *Klebsiella*, l'*Enterococco fe-*

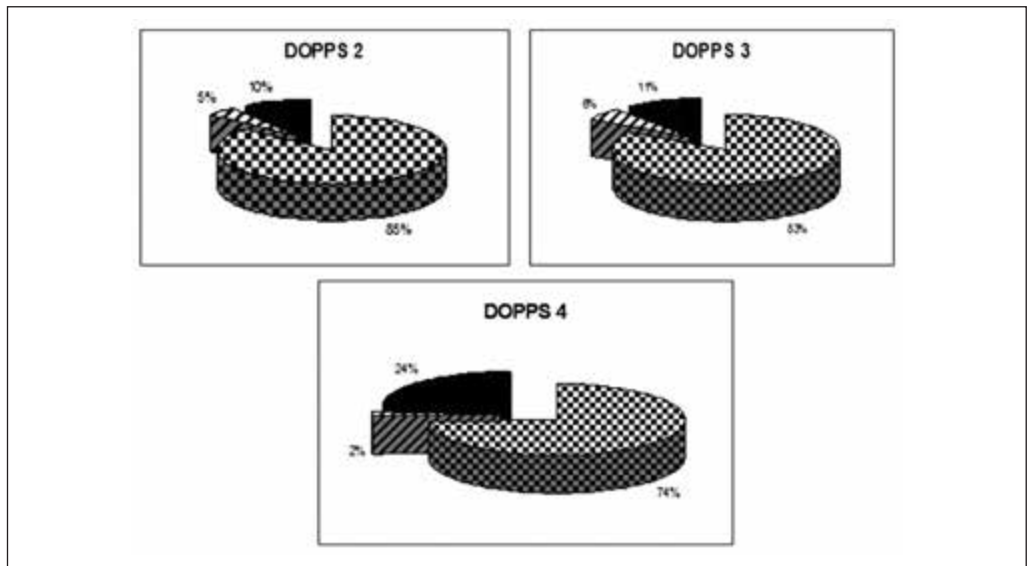


Fig. 1 - Dati DOPPS relativi agli accessi vascolari nella popolazione italiana.

Legenda: Fistola (grigio scuro)
 Protesi (grigio chiaro)
 CVCp (nero)

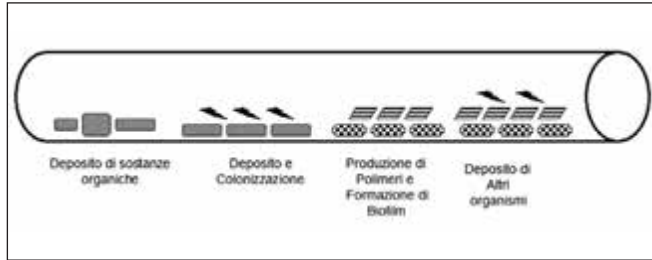


Fig. 2 - Formazione di biofilm all'interno di un CVC.

calis e la *Candida albicans* (6). Questi microrganismi originano dalla microflora della cute del paziente e del personale infermieristico e sono stati isolati anche in soluzioni detergenti (7). Il *biofilm* oltre a facilitare l'adesione dei batteri con conseguente colonizzazione e moltiplicazione, aumenta l'aggregazione piastrinica e ciò comporta un'attivazione della coagulazione e trombosi (8).

IL "LOCK" DEL CATETERE E LA "LOCK THERAPY"

La chiusura del CVC, comunemente definita "lock", è una procedura necessaria per mantenere pervio il dispositivo nell'intervallo interdialitico, ma può essere utilizzata come prevenzione delle batteriemie correlate al catetere o infine ancora come terapia combinata al trattamento antibiotico per via sistemica delle sepsi secondarie al catetere (*lock therapy*). Il "lock" consiste nel riempire con una soluzione i due lumi con l'esatto volume, comunemente riportato sullo stesso CVC. Il rischio principale del "lock" è la fuoriuscita della soluzione, attraverso i fori laterali del catetere nel circolo venoso del paziente. Tale fenomeno noto come "lock

TABELLA I - "LOCK" SUGGERITI PER UN CATETERE PER EMODIALISI

Lock del catetere
• Eparina a basse (100-1000 UI/ml) o ad alte concentrazioni (5.000-10.000 UI/ml)
• Citrato a basse (3.8%) o ad alte concentrazioni (30%, 46.7%)
• Antibiotici/Antimicrobic lock solutions (AML)
• Soluzioni alternative (taurolidina, etanolo, etc.)

solution spillage" è stato descritto sia nei cateteri permanenti che in quelli temporanei, corrisponde all'incirca al 25% della soluzione utilizzata, e dipende dall'effetto idraulico legato al riempimento del CVC (9). Nel caso di anticoagulanti può comportare un aumentato rischio di sanguinamento (10), mentre nel caso di soluzioni antibiotiche può comportare il rischio di tossicità o di sviluppo di resistenze.

Recentemente è stato ipotizzato che il "lock" possa avere un preciso ruolo nello sviluppo del "biofilm" e pertanto nella prevenzione delle CRBS. La Tabella I riporta i principali "lock" presenti in letteratura.

IL "LOCK" DEL CVC CON EPARINA

L'eparina è stata proposta negli anni '90 (11) e rappresenta il "lock" più comunemente utilizzato, ma la sua concentrazione ottimale non è stata mai definita. Nella pratica comune si utilizzano da 1.000 a 10.000

UI/mL e può essere usata pura o in diluizione con soluzione salina. In uno studio randomizzato della durata di 120 giorni, su 105 pazienti con CVCp, è stato eseguito un confronto fra un "lock" con eparina alla concentrazione di 1.000 UI/mL contro 5.000 UI/mL. Gli episodi di malfunzionamento del CVCp sono risultati sovrapponibili, come pure non sono stati segnalati episodi di sanguinamento maggiore. Tuttavia l'uso di fibrinolitici è risultato maggiore nel gruppo che utilizzava la minore concentrazione di eparina (12). Il "Pre-Clot Study Group" ha eseguito un confronto fra "lock" con eparina 5.000 UI/mL contro un "lock" con eparina allo stesso dosaggio ma associato nella dialisi di metà settimana a rt-PA (1 mg). Randomizzati 225 pazienti con CVCp, durata dello studio 180 giorni. Il gruppo di pazienti che utilizzava l'rt-PA presentava una ridotta probabilità di episodi di malfunzionamento (RR 1.91, IC 95% 1.13-3.22) e di CRBS (RR 3.3, IC 95% 1.18-9.22) (13). I problemi dell'eparina sono legati al fenomeno dell'*overspilling* che comporta un rischio di sanguinamento, sia maggiori che minori, e di ematomi, specie nell'immediata fase successiva all'impianto dello stesso CVC (14). Problemi sono inoltre riportati nei pazienti che assumono terapia anticoagulante orale e devono eseguire il dosaggio dell'INR; in questo caso se il prelievo viene eseguito, per mancanza di vene periferiche, dal lume del CVC in maniera non corretta, si rischia di ottenere una sovrastima dell'INR (15). Altri problemi legati all'eparina sono rappresentati dallo sviluppo di trombocitopenia, problematica principalmente documentata nei pazienti in terapia intensiva (16), ma tale evenienza è risultata alquanto rara nei pazienti in emodialisi. A tal proposito una "survey" inglese ha riportato una prevalenza e un'incidenza rispettivamente dello 0.26 e dello 0.32% (17). Ma l'aspetto più inquietante è il numero crescente di segnalazioni ove viene dimostrato come l'eparina possa indurre maggiormente e più rapidamente lo sviluppo di *biofilm*. Per primi Bosna et al. hanno dimostrato in uno studio randomizzato, *in vivo*, come l'eparina determini dopo un mese la copertura di *biofilm* dal 44% all'86%, contro un 8-22% nei pazienti trattati con citrato al 30% (18). Jones et al., in uno studio prospettico su 30 pazienti, ove veniva confrontato un "lock" eparina 1.000 UI/mL versus citrato 4%, hanno dimostrato come il gruppo di pazienti, trattato con eparina, presentava un'estensione e uno spessore di *biofilm* maggiori e una maggiore presenza di batteri (19).

IL "LOCK" DEL CVC CON CITRATO

La chiusura del CVC con citrato di sodio è stata proposta alla fine degli anni '90 (20) e da allora numerose sono le segnalazioni in letteratura del suo utilizzo

a diverse concentrazioni dal 2.2% al 46.7%. L'utilizzo di citrato a bassa concentrazione (3.8%) offre il vantaggio di non impiegare l'eparina e nello stesso tempo permette un buon funzionamento del CVC come riportato in numerose segnalazioni da gruppi canadesi (21, 22). Lo studio prospettico randomizzato CHARTS conclude come il "lock" del CVC con citrato al 3.8% vada privilegiato, in quanto è sovrapponibile all'eparina in termini di episodi di malfunzionamento, ha meno effetti collaterali e, non ultimo, è meno costoso (23).

L'utilizzo del "lock" con citrato, nei confronti dell'eparina, offre dei vantaggi in termini di prevenzione delle CRBS. Ciò è stato dimostrato da Weijmer et al., attraverso uno studio *in vitro* (24), ove sono state utilizzate concentrazioni crescenti di citrato dal 2.2% al 30% e successivamente *in vivo*. Solo il citrato al 30% comporta una riduzione delle batteriemie, ma nel lavoro *in vivo* occorre segnalare che circa 2/3 dei pazienti avevano un CVC temporaneo e l'incidenza di CRBS era piuttosto elevata (25). In uno studio randomizzato inglese, ove venivano considerati solo pazienti con CVCp e ove l'incidenza di CRBS e di infezioni dell'exit site erano basse (0.7 eventi/1000 giorni di CVC), il citrato al 46.7% non ha mostrato alcun vantaggio nei confronti dell'eparina e gli Autori concludono che un uso estensivo del citrato al 46.7% non è pertanto giustificato anche in considerazione dei costi elevati (26). Il citrato ad alte concentrazioni, oltre al problema economico, espone il paziente a dei rischi non indifferenti quali l'ipocalcemia e aritmie fino all'arresto cardiaco, qualora il "lock" venga eseguito in maniera non accurata (27). Recentemente è stato segnalato lo sviluppo di complicazioni emboliche a partenza dal CVC sempre in pazienti trattati con citrato ipertonico (28).

IL "LOCK" DEL CVC CON SOLUZIONI ANTIMICROBICHE (AML)

Il "lock" con antibiotico è stato proposto da Capdevila nel trattamento delle CRBS per evitare la rimozione del CVCp (29). Il "rationale" dell'uso di AML trova le basi in quanto il germe responsabile della CRBS è spesso indovato nel CVC e difficilmente viene raggiunto dall'antibiotico per via sistemica (30). Negli ultimi anni stanno crescendo le segnalazioni di "lock" con AML come prevenzione delle CRBS, specie nei pazienti che hanno una storia di recidive di infezioni e ove non è possibile la sostituzione del CVCp. Antibiotici quali la gentamicina, la cefazolina, il cefotaxime, la minociclina e la vancomicina sono stati utilizzati con risultati che al momento attuale lasciano più perplessità che certezze. Le ultime "Clinical Practice Guidelines" della Società delle Malattie Infettive americane (IDSA), in materia di infezioni correlate al catetere, non

hanno specificamente affrontato la problematica della prevenzione delle batteriemie e dell'uso del "lock" del catetere con antibiotici nei pazienti in emodialisi (31). Il recente "position statement" europeo "Best Practice" (ERBP) è stato il primo a riportare il "lock" con antibiotici, come uso preventivo per ridurre il tasso di CRBS, ma conclude che mancano ancora forti evidenze (32). Le ultime Linee Guida americane sulle infezioni correlate al catetere (CDS) raccomandano l'utilizzo di soluzioni antimicrobiche, come profilassi, nei pazienti i quali, malgrado l'applicazione delle misure igieniche universali hanno una storia di CRBS, ma tali suggerimenti hanno un livello di evidenza basso e non sono specifici per i pazienti in emodialisi (33).

Fra i diversi lavori presenti in letteratura, riportiamo la metanalisi di Rabindranath et al. (34), nella quale vengono analizzati 29 trial relativi a 2886 pazienti in dialisi; gli Autori concludono che il "lock" con AML riduce significativamente gli episodi di CRBS (RR 0.33, IC 95% 0.24-0.45) e gli episodi di infezione dell'exit site (RR 0.67, IC 95% 0.47-0.96). La metanalisi, tuttavia, trova la sua "potenza statistica" nei tre lavori del gruppo Saxena, ove è stato utilizzato un "lock" con cefotaxime. In tali lavori, nel gruppo di controllo, l'incidenza di CRBS è alquanto elevata (>3 episodi per 1000 giorni di CVC) e nel gruppo trattato con AML l'incidenza rimane non accettabile (35, 36), mentre in un lavoro vengono analizzati pazienti sia con CVC temporaneo che permanente (37). Sui vantaggi del "lock" con AML, sempre come prevenzione della CRBS, da parte degli infettivologi è stata recentemente pubblicata una "review" (38). Gli Autori analizzano 16 trial, dei quali rispettivamente 9 su pazienti in emodialisi, 6 su pazienti oncologici e 1 su pazienti pediatrici. L'analisi è basata sul "NNT". Nei pazienti in dialisi, ove la durata media del CVC era stata di 146 giorni (range 37-365) e il numero di CRBS era stato pari a 3 per 1000 giorni di CVC, il NNT era 3, contro un NNT 8 per pazienti oncologici ove l'incidenza di eventi era pari a 1.7. A una prima lettura, tale "review" sembrerebbe concludere a favore del "lock" con AML, ma gli stessi Autori tuttavia suggeriscono notevole cautela in quanto la metodologia degli studi era moderata e gli antibiotici testati e i regimi anticoagulanti erano eterogenei; inoltre i problemi degli effetti collaterali e delle resistenze degli antibiotici non erano considerati.

La problematica della prevenzione delle CRBS rimane tuttavia un capitolo aperto e oggetto di continue segnalazioni; recentemente Campos et al., in uno studio prospettico randomizzato su oltre 200 pazienti incidenti, riportano i vantaggi di una soluzione contenente minociclina ed EDTA, nei confronti dell'eparina (39), ma in tale lavoro, purtroppo, solo il 28% dei pazienti aveva un CVCp; l'incidenza delle CRBS, nel

TABELLA II - ESEMPI DI "LOCK" CONTENENTI SOLUZIONI CON ANTIBIOTICI

- 1) Vancomicina (lock con soluzione 25 mg/mL): si ottiene diluendo il flacone di 500 mg di vancomicina con 20 ml di fisiologica, indi riempire ogni lume con 2 mL di tale soluzione
- 2) Gentamicina (lock con soluzione 20 mg/mL) : si ottiene dividendo il flacone di 80 mg di gentamicina in 2 siringhe, indi portare a 2 mL con soluzione fisiologica e riempire i due lumi
- 3) Cefazolina (lock con soluzione 10 mg/mL): si ottiene aggiungendo nel flacone di 1000 mg di cefazolina 100 mL di fisiologica, riempire ogni lume con 2 mL di tale soluzione
- 4) Ceftazidime (lock con soluzione 10 mg/mL): si ottiene aggiungendo nel flacone di 1000 mg di ceftazidime 100 mL di fisiologica, riempire ogni lume con 2 mL di tale soluzione

gruppo trattato con eparina (4 episodi x 1000 giorni di CVC) è molto elevata e rimane ancora inaccettabile nel gruppo trattato con la nuova soluzione.

Un ultimo problema da tenere presente è che, in Italia, le soluzioni AML, per il "lock" del CVC, devono essere preparate estemporaneamente. Nel "position statement" europeo (32) vengono suggerite le diverse concentrazioni di diversi antibiotici, ma particolare attenzione va riservata ad alcuni di essi, in particolare la vancomicina, la quale se diluita con eparina va incontro a precipitazione. La Tabella II riporta alcuni esempi di "lock" con AML utilizzate nella nostra esperienza clinica.

IL "LOCK" DEL CVC CON SOLUZIONI ALTERNATIVE

La taurolidina è stata proposta circa un decennio fa dal gruppo di Sodemann (40); in Italia è stata utilizzata con successo dal gruppo di Quarello su pazienti portatori di un CVCp totalmente impiantabile (*Dialock*) ma non più in commercio (41). Tale soluzione è stata in parte abbandonata in relazione al problema dei costi elevati, anche se recentemente sono apparse delle segnalazioni, ove l'eparina veniva confrontata alla taurolidina e a una soluzione gentamicina ed eparina. Questi due "lock" apparivano superiori all'eparina nella prevenzione delle CRBS, ma fra loro non c'erano differenze significative (42).

L'etanolo a diverse concentrazioni è stato negli ultimi anni proposto nel "lock" del CVC per ridurre le CRBS. Takla et al. hanno dimostrato, *in vitro*, come una soluzione di etanolo al 30% può prevenire lo sviluppo di *biofilm* a 72 ore (43), mentre Balestrino et al. hanno dimostrato, sempre *in vitro*, la superiorità di una soluzione di etanolo al 60% nei confronti del citrato 46.7%, nell'eradicazione del *biofilm* (44). Perplexità

lascia tuttavia l'uso dell'etanolo a lungo termine sulle proprietà del CVC. In tal senso Vercaigne et al., in uno studio *in vitro* di 36 settimane, hanno dimostrato come una soluzione di etanolo al 30% determini delle alterazioni meccaniche del CVC (45). Il gruppo di Heng, in uno studio *in vivo* su 30 pazienti, durato 2 settimane, riporta un transitorio aumento di episodi di malfunzionamento del CVC (46). È attualmente in corso in Australia l'"*Healthy-Cath trial*", studio che confronta l'eparina a una soluzione etanolo 70% utilizzata in aggiunta nella dialisi di metà settimana. Sono stati arruolati 112 pazienti e gli episodi di CRBS sono l'*endpoint* primario (47).

Una soluzione contenente citrato (7%), blu di metilene e metilparaffina (Zuragen™) è stata di recente messa in commercio negli Stati Uniti. Il gruppo di Ash nel 2006 ne aveva dimostrato le capacità battericide *in vitro* a 24, 48 e 72 ore su *Stafilococcus epidermidis* e *aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Pseudomonas* e *Candida albicans* (48). Recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'*AZEPTIC Trial*, ove la soluzione Zuragen™ è stata confrontata all'eparina, in uno studio randomizzato, durato 6 mesi, ove erano coinvolti 407 pazienti con CVCp. Nel gruppo trattato con Zuragen™ sono stati riportati 6 episodi di CRBS, contro i 20 episodi nel gruppo eparina, con un'incidenza rispettivamente di 0.24 e 0.82 episodi/1000 gg CVC (RR 0.29, $p < 0.005$). Nessuna differenza tra i due "lock" per quanto riguarda gli episodi di malfunzionamento, come pure non vengono riportati eventi avversi riconducibili allo Zuragen™ (49).

CONSIDERAZIONI FINALI

La continua crescita dei CVCp e le infezioni ad essi correlate rappresentano una problematica da tenere in costante osservazione. Il continuo addestramento del personale e l'applicazione delle misure igieniche universali rimangono il "punto chiave" nella prevenzione delle infezioni da CVC, come ampiamente riportato dalle attuali Linee Guida (46, 48). È necessario istituire all'interno delle proprie sale dialisi un registro ove riportare il numero di infezioni, distinte come CRBS e infezioni dell'*exit site* e del *tunnel* sottocutaneo. Occorre inoltre riportare i germi isolati, gli antibiotici utilizzati e l'antibiogramma. Un'incidenza di un episodio di CRBS per 1000 gg di CVCp può rappresentare un obiettivo realistico da poter raggiungere; qualora si superi tale valore occorre rivedere le procedure di gestione del CVC. Il "lock" con eparina, a giudizio dell'Autore, andrebbe abbandonato in quanto induce maggiormente e più rapidamente lo sviluppo di *biofilm*. La soluzione citrato (3.8%) offre attualmente il migliore rapporto rischio/beneficio sul funzionamento del CVC, ma non

offre vantaggi sulla riduzione delle infezioni. Le soluzioni con citrato ipertonico (46.7%) e le AML andrebbero riservate solo a pazienti con elevata incidenza di episodi di infezione e nei quali non è possibile una sostituzione del CVCp. Le AML andrebbero usate per periodi brevi per il rischio di sviluppo di resistenze. Le soluzioni con etanolo e lo Zuragen™ potrebbero rappresentare una valida alternativa sempre nei pazienti con elevata incidenza di infezioni, ma mancano dati definitivi e le due soluzioni non sono al momento in commercio in Italia.

TEST DI VERIFICA

1) Nel "pre-clot study" è stato eseguito un confronto fra eparina 5000 UI/mL nei confronti di:

- Un "lock" eparina allo stesso dosaggio ma associato nella dialisi di metà settimana a rt-PA (1 mg)
- Un "lock" citrato al 46.7%
- Un "lock" citrato al 3.8% ma associato nella dialisi di metà settimana a rt-PA (1 mg)
- Un "lock" citrato 3.8%.

2) Nell'"Azeptic study" un lock contenente soluzione citrato (7%), blu di metilene e metilparaffina è stato confrontato con:

- Un "lock" citrato 30%
- Un "lock" eparina
- Un "lock" citrato 46.7%
- Un "lock" AML.

3) La trombocitopenia secondaria all'uso di eparina, in base a uno studio inglese, presenta un'incidenza nella popolazione in dialisi di circa lo:

- 0.85%
- 0.62%
- 0.32%
- 0.12%.

4) Nello studio "CHARTS" viene suggerito l'uso del citrato 3.8% in quanto:

- Riduce gli episodi di malfunzionamento dei CVC
- Riduce gli episodi di infezione e permette una riduzione della spesa
- Riduce gli episodi di malfunzionamento e permette una riduzione della spesa
- Permette una riduzione della spesa.

5) Il fenomeno dell'"overspilling", ovvero la fuoriuscita della soluzione nel circolo venoso del paziente, dipende:

- Dal tipo di catetere
- Dal volume di "lock" del catetere

- c. Dalla velocità e dal volume di "lock"
- d. Dal tipo di "lock".

6) La critica principale al lavoro "in vivo" di Weimar è rappresentata da:

- a. Mancanza di gruppo di controllo
- b. Concentrazione di citrato utilizzata
- c. Presenza di pazienti con CVC temporaneo
- d. Basso numero di "endpoint".

7) Nel lavoro inglese di Power il citrato al 46.7% non ha mostrato alcun vantaggio nei confronti dell'eparina, in quanto:

- a. Il protocollo non è stato seguito in maniera corretta da alcuni centri
- b. Circa 2/3 dei pazienti avevano un CVC temporaneo
- c. Nei pazienti studiati l'incidenza di infezioni legate al CVC era bassa
- d. Il disegno dello studio era inadeguato per fornire tale risposta.

8) Nello studio australiano "Healthy-Cath trial" viene eseguito un confronto fra:

- a. Eparina e una soluzione etanolo 70%
- b. Eparina e una soluzione etanolo 60%
- c. Citrato 3.8% e una soluzione etanolo 60%
- d. Citrato 30% e una soluzione etanolo 60%.

9) Nei pazienti con un'incidenza di CRBS inferiore a 1 episodio/1000 giorni di CVC viene suggerito un "lock" con:

- a. Eparina 1000 UI
- b. Citrato 3.8%
- c. Citrato 46.7%
- d. AML.

RIASSUNTO

Il catetere venoso centrale permanente (CVCp) quale accesso vascolare rappresenta un'evenienza sempre più comune nei pazienti in emodialisi. Il problema principale del CVCp è rappresentato dal biofilm, il quale determina un malfunzionamento e un aumento del rischio di infezioni correlate al catetere. Negli ultimi anni è stata posta particolare attenzione alla soluzione di chiusura "lock" del CVCp. L'eparina andrebbe abbandonata poiché induce più rapidamente lo sviluppo di biofilm ed espone il paziente a rischio di sanguinamento dovuto all'overspilling. La soluzione citrato (3.8%) determina attualmente il migliore rapporto rischio/beneficio sul funzionamento del CVC, ma non offre vantaggi sulla riduzione delle infezioni. Le soluzioni con citrato ipertonico (46.7%) e con antibiotico (AML) andrebbero riservate solo a pazienti con elevata incidenza di episodi di infezione e nei quali non è possibile una sostituzione del CVCp. Le AML andrebbero usate per periodi brevi per il rischio di sviluppo di resistenze. Per l'etanolo è necessario attendere l'esito di importanti trial. Nella corretta gestione del CVC, qualunque "lock" sia utilizzato, vanno sempre ricordati il continuo addestramento del personale e l'applicazione delle misure igieniche universali.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. 2010 DOPPS Annual Report www.dopps.org/annualreport/index.htm
2. Ng LJ, Chen F, Pisoni RL, et al. Hospitalization risks related to vascular access type among incident US hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3659-66.
3. Schwab SJ, Beathard G. The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 1-17.
4. Mandolfo S, Piazza W, Galli F. Central venous catheter and the hemodialysis patient: a difficult symbiosis. *J Vasc Access* 2002; 3 (2): 64-73.
5. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284 (5418): 1318-22.
6. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168 (2): 400-7.
7. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO J* 2000; 46 (6): S47-52.
8. Fux CA, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Costerton JW. Bacterial biofilms: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1 (4): 667-83.
9. Polaschegg HD. Catheter locking solution spillage: theory and experimental verification. *Blood Purif* 2008; 26: 255-60.
10. Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, et al. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2072-4.
11. Trivedi HS, Twardowski ZJ. Use of double-lumen dialysis catheters. Loading with locked heparin. *ASAIO J* 1997; 43 (6): 900-3.
12. Ivan DM, Smith T, Allon M. Does the heparin lock concen-

- tration affect hemodialysis catheter patency? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1458-62.
13. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011; 364 (4): 303-12.
 14. 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 (4): 351-4.
 15. Rioux JP, De Bortoli B, Troyanov S, Madore F. The effect of sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter on the international normalized ratio (INR) value. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (5): 1772-3.
 16. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35 (4): 1165-76.
 17. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (6): 1680-4.
 18. Bosma JW, Siegert CE, Peerbooms PG, Weijmer MC. Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in haemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (4): 1213-7.
 19. Jones SM, Ravani P, Hemmelgarn BR, et al. Morphometric and biological characterization of biofilm in tunneled hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (3): 449-55.
 20. Bayés B, Bonal J, Romero R. Sodium citrate for filling haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (10): 2532-3.
 21. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 471-6.
 22. Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4%—an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 477-83.
 23. Macrae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 369-74.
 24. Weimar MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (12): 2189-95.
 25. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (9): 2769-77.
 26. Power A, Duncan N, Singh SK, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (6): 1034-41.
 27. F.D.A. - U.S. Food and Drug Administration – Issues Urgent Warning On TriCitrasol Dialysis Catheter Anticoagulant - Washington DC April 17, 2000, www.hhs.gov
 28. Willicombe MK, Vernon K, Davenport A. Embolic complications from central venous hemodialysis catheters used with hypertonic citrate locking solution. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (2): 348-51.
 29. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (3): 231-4.
 30. Bastani B, Minton J, Islam S. Insufficient penetration of systemic vancomycin into the PermCath lumen. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 1035-7.
 31. Mermel LA, Allon M, Bouza E, 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.
 32. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). *NDT Plus* 2010; 3: 234-46.
 33. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011, www.cdc.gov/guidelines/bsi-guidelines-2011
 34. Rabindranath KS, Bansal T, Adams J, et al. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (12): 3763-74.
 35. Saxena AK, Panhotra BR, Al-Mulhim AS. Vascular access related infections in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005; 16 (1): 46-71.
 36. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1629-35.
 37. Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS, et al. Enhancing the survival of tunneled haemodialysis catheters using an antibiotic lock in the elderly: a randomised, double-blind clinical trial. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (4): 299-305.
 38. Snareser M, Rüger W, Scholte O, et al. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect* 2010; 75 (1): 1-11.
 39. Campos RP, Mazza do Nascimento M, Chula DC, et al. Minocycline-EDTA Lock Solution Prevents Catheter-Related Bacteremia in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (10): 1939-45.
 40. Sodemann K, Polaschegg HD, Feldmer B. Two years' experience with Dialock and CLS (a new antimicrobial lock solution). *Blood Purif* 2001; 19 (2): 251-4.
 41. Quarello F, Forneris G. Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 2002; 20 (1): 87-92.
 42. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, et al. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol* 2011; 33 (3): 260-8.
 43. Takla TA, Zelenitsky SA, Vercaigne LM. Effectiveness of a 30% ethanol/4% trisodium citrate locking solution in preventing biofilm formation by organisms causing haemodialysis catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (5): 1024-6.
 44. Balestrino D, Souweine B, Charbonnel N, et al. Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3204-9.
 45. Vercaigne LM, Takla TA, Raghavan J. Long-term effect of an ethanol/sodium citrate locking solution on the mechanical properties of hemodialysis catheters. *J Vasc Access* 2010; 11 (1): 12-6.
 46. Heng AE, Abdelkader MH, Diaconita M, et al. Impact of short term use of interdialytic 60% ethanol lock solution on tunneled silicone catheter dysfunction. *Clin Nephrol* 2011; 75 (6): 534-41.
 47. Broom JK, O'Shea S, Govindarajulu S, et al. Rationale and design of the HEALTHY-CATH trial: a randomised controlled trial of Heparin versus EthAnol Lock THERapY for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2009; 10: 23.
 48. Ash SR, Steczko J, Brewer LB, Winger RK. Microbial inactivation properties of an antimicrobial/antithrombotic catheter solution. *J Am Soc Nephrol* 2006; SA-PO075.
 49. Maki DG, Ash SR, Winger RK, Lavin P. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39 (4): 613-20.