



“EPARINA SI', EPARINA NO”

Dott. Massimo Buonanato
Dipartimento di Chirurgia Generale
Istituti Ospitalieri di Cremona

Di cosa parliamo

EPARINA

- 1916 identificato Epar-fosfatide con proprietà anticoagulanti
- 1918 prima volta termine “Eparina” in letteratura
- 1930 eparina cristallizzata da intest. e polm. di bovini e maiali
- 1939 FDA approva utilizzo di eparina
- 1940 uso diffuso e.v. per ridurre ostruzione linee infusionali
- 1972 prima pubblicazione su un device con eparina in lock
- Oggi ...protocolli che prevedono il lock di eparina nei cateteri

Buonanato

Premesse

- Funzione Eparina
- Utilità
- Problemi

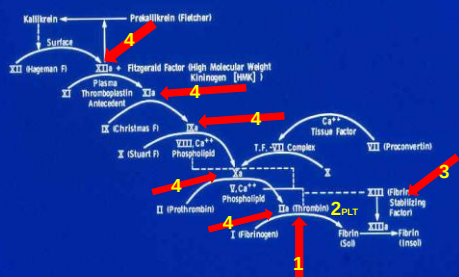
Buonanato

Proprietà anticoagulanti dell'eparina

1. Inibisce la conversione trombina mediata del fibrinogeno in fibrina
2. Inibisce l'aggregazione piastrinica da parte della trombina
3. Inibisce l'attivazione dell'enzima che stabilizza la fibrina
4. Inibisce i fattori XII, XI, IX, X e II attivati

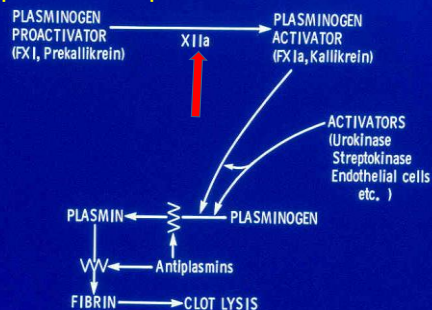
Buonanato

Proprietà anticoagulanti dell'eparina

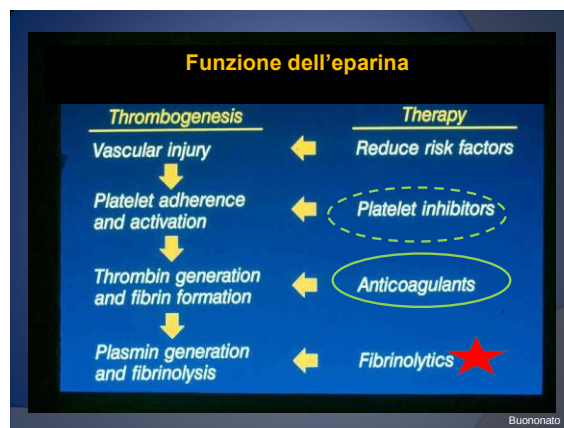
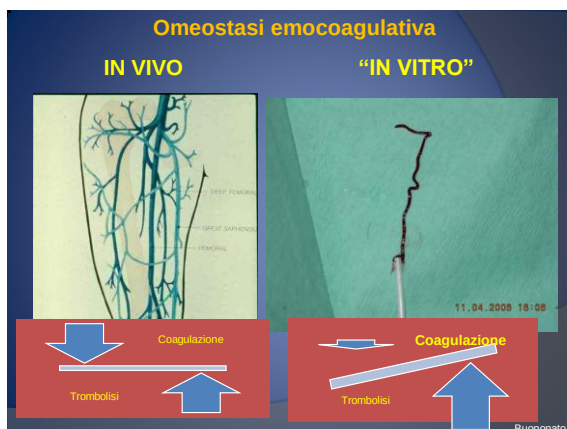
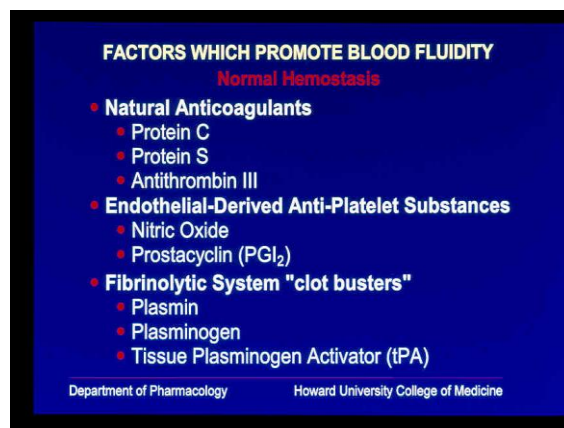
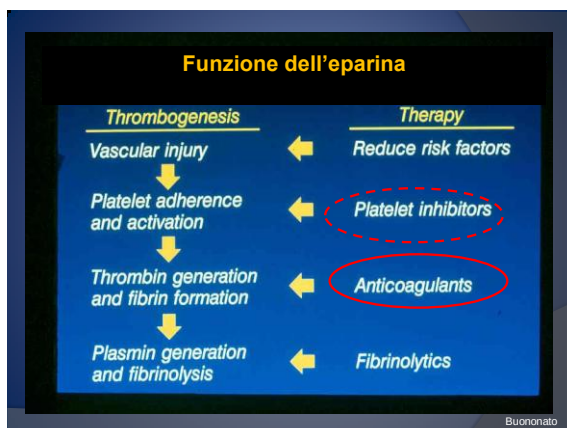


Buonanato

Proprietà dell'eparina: a monte fibrinolisi



Buonanato



Ostruzione

RIDOTTA CAPACITA' DI INFUSIONE O DI ASPIRAZIONE ATTRAVERSO IL DISPOSITIVO DI ACCESSO VASCOLARE

(Herbst SL, Kaplan LK, et al. Infusion 1998; 4:1-32)



- Sospensione cicli chemioterapia
- Interruzione infusione nutrienti o farmaci vitali
- ↑ rischio infezioni
- Impossibilità prelievi ematici
- ...

Buononato

PROBLEMI LEGATI ALL'USO DELL'EPARINA IN LOCK

- 1 • **GESTIONE FARMACO**
Asepsi, somministrazione, emorragia
- 2 • **INFEZIONI**
- 3 • **HIT**

Buononato

PROBLEMI LEGATI ALL'USO DELL'EPARINA IN LOCK



Buononato

“EPARINA SI', EPARINA NO”

?

Buononato

Perché eparina SI?

- British Committee for Standards in Haematology 2007
Utilizzo a diluizioni diverse per diversi pazienti e diversi presidi
- American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology
- American Society Health-System Pharmacists (ASHP) 1994; 1997; 2006
Statement on Institutional Use of Saline to maintain Patency of peripheral Infusion Devices
Solo fisiologica negli adulti per accessi periferici Non vale sotto i 12 aa, gravide, CVC(→ eparina)
- ASHP 2009
Dati insufficienti per raccomandare una soluz. preferibile in neonati; comunque le soluzioni eparinate standard sono raccomandate

Buononato

Perché eparina NO?

- American Society Health-System Pharmacists (ASHP) 1994; 1997; 2006
Statement on Institutional Use of Saline to maintain Patency of peripheral Infusion Devices
Solo fisiologica negli adulti per accessi periferici Non vale sotto i 12 aa, gravide, CVC(→ eparina)
- ASHP 2009
Dati insufficienti per raccomandare una soluz. preferibile in neonati; comunque le soluzioni eparinate standard sono raccomandate

Buononato

Attuali raccomandazioni per la eparinizzazione (RCN, INS, etc.)

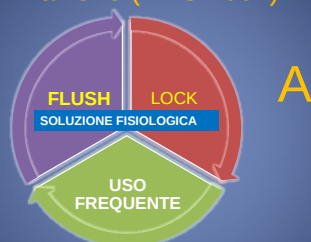
- Eparinizzare soltanto le vie venose chiuse per più di 8 ore (esclusi i cateteri con **valvola distale**, in cui la eparinizzazione non è obbligatoria)
- **Far precedere sempre da flush con SF**
- Usare concentrazioni **50–500** unità/ml
- Volume: max il doppio dello spazio morto
- Frequenza: secondo il calibro del catetere

Buononato

Il 'Priming Volume'

- ◆ Il volume in cc compreso all'interno del sistema, dalla punta del catetere fino al punto di raccordo
- ◆ E' un parametro importante per stabilire il volume di 'flushing' e il 'lock'

Attuali raccomandazioni per la eparinizzazione (NHS 2007)



- Impiegare eparina quando raccomandato dal produttore

Buononato

Linee guida epic 02/2007

...A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials evaluating the effect of heparin on duration of catheter patency and on prevention of complications associated with the use of peripheral venous and arterial catheters concluded that **heparin at doses of 10 U/ml for intermittent flushing is no more beneficial than flushing with normal saline alone....**

Buononato

Perché eparina NO?

- Rischio di interazione con farmaci (precipitati)
- Rischio di anticoagulazione sistemica (specialmente in neonati/bambini)
- Eparina = non proprietà antibatteriche (+ possibili contaminazioni dosi multiple)
- Rischio di HIT (heparin induced thrombocytopenia) – segnalata soprattutto nei paesi anglosassoni
- Costo aggiuntivo

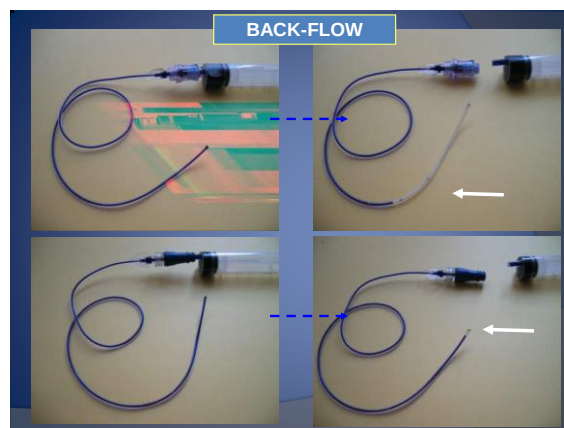
Buononato

Perché eparina NO?

- l'eparina inserita nel sistema scompare entro 12-18 ore, per diversi meccanismi:
 - Fenomeni di 'mixing'
 - Denaturazione a 37°
- La pervietà del catetere si decide nelle prime ore dopo la chiusura e dipende soprattutto da:
 - Accuratezza del **lavaggio con SF**
 - Entità del **'backflow'** alla deconnessione



Buononato



BACK-FLOW

• **DECONNESSIONE**

A PRESSIONE POSITIVA

- ◉ Bolo con siringa
- ◉ Infusioni per gravità
- ◉ Pressione venosa intratoracica elevata
- ◉ Compressione del catetere

Buononato

EPARINA NO

Strategie future

- ◉ Sostituire l'eparina con **altre sostanze**, che associano all'effetto anticoagulante un effetto antisettico
- ◉ Sostituire il concetto di eparinizzazione con il concetto di lavaggio con pressione positiva

Buononato

Lock con nuovi anticoagulanti

- ◉ **EDTA tetrasodico** (Kite, J Clin Microbiol 2004)
- ◉ **Taurolidine** (Koldehoff, Int J Antimicrob Agents 2004)
- ◉ **Linezolid** e **eperezolid** (Curtin, Antimicrob Agents Chemother 2003)
- ◉ **Citrato**
- ◉

Buononato

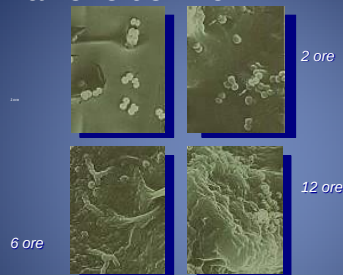
EDTA

Disodio etilendiaminotetracetato

- ◉ Chela Ca^{++} nel sangue → blocca la via di coagulazione Ca dipendente
- ◉ Effetto specifico contro il Biofilm batterico che si forma all'interno del catetere
- ◉ Non interferisce con antibiotici

Buononato

Formazione del Biofilm



© **Biofilm: the microbial "bunker" for intravascular catheter-related infection.**
(Morales, Support Care Cancer 2004)

Buononato

Inserzione del Catetere



Buononato

EDTA tetrasodico

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2004, p. 3073-3076
0095-1137/04/070307-04 DOI: 10.1128/JCM.42.7.3073-3076.2004
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 42, No. 7

Use of In Vivo-Generated Biofilms from Hemodialysis Catheters To Test the Efficacy of a Novel Antimicrobial Catheter Lock for Biofilm Eradication In Vitro

P. Kite, K. Eastwood, S. Sugden, and S. L. Percival*

Leeds Biofilm Group, Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals, Leeds LS209L, United Kingdom
Received 17 December 2003/Returned for modification 10 February 2004/Accepted 12 March 2004

This biofilm study was conducted to assess the in vitro activity of tetrasodium EDTA on catheters that had been routinely removed from hemodialysis patients at Leeds Teaching Hospitals Trust due to maturation of fistula. Catheters were screened by culture of through-catheter flush, and isolates were identified by standard methodologies; 20 isolates were found to be biofilm positive. Initial biofilm cell count levels averaged above 10^9 CFU/1-cm catheter section. Bacteria identified in the biofilms were gram-negative (1 isolate), gram-positive (11 isolates), or mixed species (8 isolates). After a 24-h lock, 40 mg of tetrasodium EDTA per ml was effective at eradicating the total biofilm viable count in almost all cases. The efficacy of tetrasodium EDTA as a catheter lock potentially shows that this agent could substantially reduce catheter-related infection and be used to treat patients with limited access.

Buononato

EDTA tetrasodico

- Effetto antibatterico
- Lisi del biofilm
- Effetto anticoagulante
 - sostituto della eparina
- Non rischio di allergie
- Non rischio di resistenze batteriche
- Basso costo

Buononato

Sostituti dell'eparina...

- Già utilizzati per i cateteri per dialisi e ferisi
 - Taurolidina
 - Citrato
- Ancora in fase di valutazione per quanto riguarda i cateteri a lungo termine per NP e chemioterapia

Buononato

Lavaggio start and stop + Deconnessione a pressione positiva

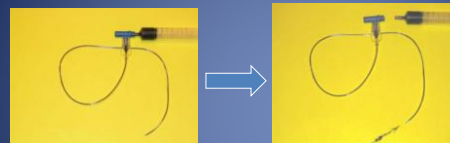
- Ipotesi
 - Se alla deconnessione si evita il 'backflow' e si lascia una pressione positiva dentro al sistema, questo si stabilizza entro poche ore e rimane pervio
 - Stabilizzazione = creazione di un 'fronte' di separazione tra sangue e *milieu* interno al sistema

Buononato

Come ottenere la pressione positiva alla deconnessione

- Catetere PA(tunn. o non tunn.) chiuso con clamp
 - Clampare durante la infusione del *flush*
- Catetere PA(tunn. o non tunn.) chiuso con needleless connector
 - Utilizzare needleless connector a pressione positiva (cfr. l'ipotesi del rischio infettivo di tali dispositivi)
- Port
 - Rimuovere l'ago di Huber durante la infusione del *flush* (manovra a due operatori)

Buononato



Needleless connector a pressione positiva

Buononato

LA VALVOLA

DISTALE (ESTREMITA' ENDOVASCOLARE)



PROSSIMALE (ESTREMITA' EXTRAVASCOLARE)



Buononato

Studi sulla pressione positiva

- In Italia:
 - Trial clinico in ambito pediatrico (Padova-Monza)
 - Eparinizzazione vs. needleless system a pressione positiva (utilizzando CLC 2000)
 - Trial clinico in ambito oncologico (Milano: IEO)
 - Eparinizzazione dei port vs. lavaggio con SF a pressione positiva

Buononato

Trial clinico in oncologia (Milano, IEO)

Alessandra Milani e coll., 2005

- Studio clinico prospettico su 157 pazienti oncologici con port (1909 osservazioni)
 - Soltanto 23 episodi (1% !!) di occlusione parziale (tipo PWO)
 - Risoluzione della occlusione parziale in 22 casi su 23
 - Soltanto un paz. 2 episodi di PWO

Buononato

Protocollo multicentrico SOFISEP

(proposto dal polo oncologico di Biella)

- > 30 DH oncologici italiani
- Paz. Adulti, chemio x tumori solidi
- Port inseriti da < 30 gg
- Randomizzato
 - Flush con SF (start & go) + lock con eparina (100 u/ml) a press.pos.
 - Flush con SF (start & go) + lock con SF (100 u/ml) a press.pos.
- Outcome: malfunzioni/PWO/ostruzioni

Buononato

RISULTATI DISPONIBILI



INCORAGGIANTI

- Materiali
- Procedure
- Tipologie di presidi
- Tipologie di pazienti

Buononato

Intanto...

- ◉ Per il momento, nella pratica di routine, continuare ad adottare con giudizio i **protocolli** di eparinizzazione (RCN, INS, etc.)
- ◉ Ricordare la importanza del **lavaggio start and stop** con SF pre-eparinizzazione
- ◉ Utilizzare la **pressione positiva** come 'sicurezza' aggiuntiva

Buononato

Prevenzione delle occlusioni

- ◉ Usare per l'infusione di lipidi, il lume o il catetere di calibro maggiore
- ◉ Se si interrompe l'infusione lavare il catetere con almeno 20 ml di sol. Fisiol.
- ◉ Controllare che il catetere sia in grado di infondere sempre la stessa quantità di liquidi

Buononato

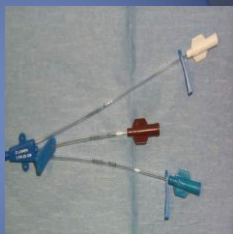
Prevenzione delle occlusioni

- ◉ Evitare l'infusione di più farmaci, contemporaneamente, nello stesso lume
- ◉ Se si infondono farmaci in sequenza, lavare con sol. fisiol. la linea infusoriale tra un farmaco e l'altro
- ◉ Se non è possibile infondere i farmaci separatamente, controllare la loro compatibilità

Buononato

Prevenzione delle occlusioni

- ◉ Cosa fare dei lumi del CVC che non vengono utilizzati continuamente?
- Chiudere con 'Needleless system'!
- Tenere chiuso con fisiologica (< 8 ore)
- Tenere chiuso con sol.eparinata (> 8 ore)



Buononato

Prevenzione delle occlusioni

- ◉ Stabilire con la radiologia un protocollo condiviso per l'infusione di mezzo di contrasto
- ◉ Testare il sistema subito dopo l'esecuzione dell'indagine radiologica.

Buononato

“EPARINA SI', EPARINA NO”

CONCLUSIONI

- APPARE SEMPRE MENO “INDISPENSABILE”
- HIT
- POSSIBILI ALTERNATIVE VANTAGGIOSE
- ADEGUATEZZA DEL NURSING A FINE UTILIZZO
- VALUTAZIONE CONDIZIONI PZ, TIPO CVC, CONDIZIONI CVC, TIPO DI VALVOLA, LUNGHEZZA DEL CATETERE
- INTERVALLI

Buononato