

Oscar Manca

Cateteri venosi centrali per emodialisi

Una sfida continua

In collaborazione con
Franco Logias e Eleonora M. Manca



A.I.M.O.S

Associazione Interdisciplinare Medici Ospedalieri Sardi
Atti congressuali – materiale formativo di supporto ai partecipanti del
7° Congresso di Anestesia e Rianimazione AIMOS, AAROI-SIARED Sardegna

Prefazione:

Questo lavoro nasce dall'esigenza, riscontrata nell'esperienza clinica quotidiana, di puntualizzare non tanto le già sufficientemente collaudate metodiche di inserimento dei CVC, quanto piuttosto la gestione delle loro complicanze tardive.

Sono infatti queste che fanno sì che il cateterismo venoso centrale costituisca un accesso vascolare per l'emodialisi gravato ancora da rilevanti rischi.

Quanto esposto deriva dall'esperienza di oltre 30 anni di attività su questi specifici problemi, dal confronto proficuo con gli infermieri, ma soprattutto da una estesa revisione della letteratura sull'argomento.

Speriamo pertanto di essere riusciti a fornire un modesto ma nello stesso tempo pratico strumento di consultazione per i colleghi che si trovino a dover affrontare tali problematiche nella loro pratica quotidiana.

L'accesso venoso temporaneo ottenuto con l'incannulamento di un vaso venoso centrale costituisce un mezzo rapido atto a garantire la possibilità di una circolazione extracorporea necessaria per la pratica dell'emodialisi. Il cateterismo venoso centrale (CVC) è indicato nelle unità di cura intensiva per il trattamento dell'insufficienza renale acuta richiedente terapia sostitutiva ma gioca un ruolo primario anche nell'insufficienza renale cronica. Permette di iniziare la terapia dialitica nei pazienti con fistola artero-venosa ancora assente o non matura.

Assicura il trattamento dialitico in pazienti emodializzati con fistola trombizzata o richiedente revisione chirurgica. Costituisce un adeguato accesso vascolare nei pazienti in dialisi peritoneale che, per severe peritoniti, interventi sull'addome o altre situazioni particolari, debbano temporaneamente essere sottoposti ad emodialisi, così come anche nei pazienti trapiantati con rigetto acuto. L'incannulamento venoso centrale può essere realizzato in tre sedi, ciascuna con vantaggi e svantaggi specifici (tab.I)

I nefrologi, come gli anestesisti, sono particolarmente abili nel cateterismo dei vasi centrali ma, a dispetto dei

progressi sia nelle tecniche di posizionamento (ecogui-da) sia nei materiali dei cateteri, l'accesso vascolare temporaneo rimane una procedura con significativi rilevanti rischi.

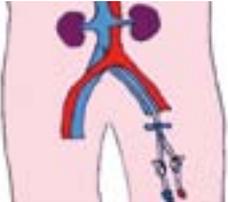
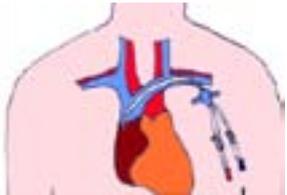
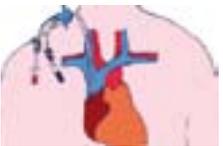
Le complicanze dei cateteri temporanei per emodialisi possono essere classificate in due categorie

(1-7)

- 1) immediate o precoci, che sono perlopiù secondarie alla procedura d'inserzione, (tab. II):
- 2) tardive, (tab. III): che riconoscono diverse eziologie e che possono compromettere l'utilizzo del catetere o determinare eventi più gravi come infezioni, trombosi o stenosi dei vasi incannulati.

Per quanto concerne le cause delle complicanze immediate, cioè quelle traumatiche, esse dipendono dall'esperienza dell'operatore, dalle circostanze dell'incannulamento, cioè se fatto d'urgenza o d'elezione, e dalla sede dell'incannulamento. I pazienti che presentano rischi elevati per complicazioni (tendenza al sanguinamento, malattie polmonari, aritmie gravi) devono essere identificati, preparati adeguatamente e la procedura deve essere eseguita sotto guida ultrasonografica.

Tab. I Da Yen Fan e Schwab modificata

Sede di posizionamento	Vantaggi	Svantaggi
 <p>Femorale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Facile da posizionare - Bassa incidenza di complicanze legate al posizionamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Fastidioso per il paziente - Limitata mobilità per il paziente - Breve vita funzionale
 <p>Succlavia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Confortevole per il paziente - Lunga vita funzionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Rischio per severe complicanze immediate e anche tardive - È richiesta esperienza tecnica per il posizionamento
 <p>Giugolare interna</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lunga vita funzionale - Rischio ridotto di gravi complicanze 	<ul style="list-style-type: none"> - È richiesta esperienza tecnica per il posizionamento - Catetere difficile da fissare

Tab. II Complicanze immediate

<p>Cateterismo vena femorale</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Puntura art. femorale - Ematoma - Pseudoaneurismi - Fistola Artero Venosa - Perforazione v. iliaca ==> ematoma retroperitoneale (raro ma grave) - Perforazione di viscere (raro)
<p>Cateterismo vena succlavia</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Puntura art. succlavia - Ematoma - Pseudoaneurismi - Fistola A.V. - Puntura pleurica e polmonare ==> pneumotorace (non rara, relativamente grave) - Lesione vasi centrali ==> emotorace (raro) - Lesione miocardica ==> tamponamento cardiaco (raro) - Irritazione cardiaca ==> aritmia atriale o ventricolare - Embolia gassosa (rara) - Lesione dotto toracico (infrequente)
<p>Cateterismo V.G.I.</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Puntura art. carotide - Ematoma - Pseudoaneurismi - Fistola A.V. (rara) - Puntura pleurica e polmonare (raro) ==> pneumotorace - Lesione vasi centrali ==> emotorace (raro) - Lesione miocardica ==> tamponamento cardiaco (raro) - Irritazione cardiaca ==> aritmia atriale o ventricolare (non infrequenti ma solo raramente necessitano di cardioversione o terapia medica) - Embolia gassosa (rara) - Lesioni strutture adiacenti ==> plesso brachiale, trachea, nervo laringeo (rarissimi) - Lesione dotto toracico (rarissimo)

Tab.III : Complicanze tardive

Rischi	v. femorale	v. giugulare	v. succlavia
Infezione	elevata (10,7% dopo 1 settimana)	discreta (5,4 % dopo 3 settimane)	meno frequentemente
Trombosi del vaso	possibile (rischio di Embolia polmonare)	discreta (20%) per lo più asintomatica; sintomatica in presenza di FAVI se la Trombosi interessa v. anonima o v.cava sup.	elevata (50%), sintomatica solo in presenza di FAVI omolaterale
Malfunzionamento	frequente	Poco frequente	Poco frequente

Le complicanze tardive possono essere invece correlate al paziente (susceptibilità alle infezioni in pazienti defedati o immunosoppressi; trombofilia per cause congenite o acquisite), al tipo di catetere (rigidità, biocompatibilità) e alla manutenzione dello stesso da parte del personale infermieristico.

Nell'approccio ad un corretto incannulamento, devono essere considerati i seguenti punti:

1) Catetere: sono ovviamente da preferire quelli di materiale maggiormente biocompatibile (poliuretano o silicone), o comunque possibilmente non troppo rigidi. I cateteri morbidi ridurrebbero il rischio di stenosi venosa (almeno così è riportato per i cateteri in v. succlavia (8), della giusta lunghezza (15 cm per la v. giugulare interna destra perché cateteri più lunghi, specie nei brachitipi, possono determinare rischi di perforazione cardiaca o trombi da lesione traumatica della parete cardiaca; circa 20-22 cm per la v. giugulare interna sinistra e v. femorale perché quelli più corti sono spesso causa di malfunzionamento) e del giusto calibro (un catetere di grosso calibro in vaso sottile determina una riduzione del flusso ematico, un maggior contatto con le pareti venose e incrementa il rischio di trombosi). Limitare l'utilizzo dei cateteri a due lumi ai pazienti corpulenti o con necessità di dialisi molto efficaci anche nell'immediato o per effettuare dialisi senza eparina. Dati contrastanti sono riportati in letteratura soprattutto anestesologica su incrementata incidenza di infezioni batteriche per i cateteri a più vie. Alcuni Autori riportano infatti un incremento del rischio infettivo (9), altri affermano il contrario (10-12)

2) Sede: è uno dei punti più controversi. La *v. femorale* è stata utilizzata fin dal 61 (13). È una metodica che presenta pochi rischi immediati (14-19) e consente quindi un inserimento relativamente sicuro al letto del malato in un'unità dialitica anche da parte di operatori non particolarmente esperti. È la sede di elezione per pazienti con problemi respiratori o gravi diatesi emorragiche perché facili le manovre di emostasi compressiva su quei vasi. Non necessita dei tempi d'attesa (esame radiologico) per il controllo del corretto posizionamento e quindi è la sede più idonea se c'è particolare urgenza dialitica. Nonostante l'ampissimo utilizzo, specie in passato, nel paziente ambulatoriale, le linee DOQI (20) consigliano tale sede solo nei soggetti allettati (la deambulazione indurrebbe deformazione del catetere e traumatismo sulle pareti del vaso con conseguente rischio di trombosi). Da utilizzare inoltre con prudenza in soggetti che aspirano ad un trapianto di rene per le possibili trombosi dell'asse iliaco-femorale. Alla fine degli anni '70 c'è stato un entusiastico utilizzo delle *vene succlavie* (21-24) fino a che l'evidenza dell'alta incidenza (fino al 50%) di stenosi e trombosi (25-30) che provocano il fallimento delle fistole artero-venose allestite omolateralmente, ne ha decretato il quasi totale abbandono. All'inizio degli anni '90 l'incannulamento percutaneo della *v. giugulare interna* ha acquisito un ruolo primario come accesso vascolare provvisorio per emodialisi (31) per-

ché è una sede con buone caratteristiche d'igiene, ha una lunga vita funzionale, è discretamente tollerata dal paziente e ne permette la normale deambulazione e le attività fisiche. È una metodica che richiede una discreta perizia dell'operatore ma non presenta eccessivi rischi di complicanze traumatiche. Sono relativamente modeste le complicanze infettive (32-33). Anche per questa sede si sta manifestando però un'elevata incidenza di complicanze trombotiche che, seppur meno importanti di quelle della v. succlavia, stanno facendo riflettere su un abuso di tale sede. (34-37)

3) Durata: le linee DOQI indicano il cateterismo provvisorio in v. giugulare interna per necessità dialitiche inferiori alle tre settimane (per periodi maggiori è consigliato un catetere morbido tunnelizzato). I cateteri femorali sono invece consigliati per periodi non superiori ai cinque giorni anche se vi sono pochi dati in letteratura che supportano tale linea guida. (31,35,38,39) Alcuni autori (40) indicano in 14 giorni il periodo massimo di permanenza consigliato per i cateteri femorali, perché entro tale periodo le complicanze erano quasi assenti, mentre erano rilevanti dopo 21 giorni (infezione e trombosi). Altri ancora sostengono la relativa sicurezza della v. femorale per il cateterismo anche per periodi più lunghi usando però cateteri morbidi in silicone (41), specie nei pazienti ambulatoriali nei quali è stata riportata una significativa riduzione del rischio infettivo rispetto a quelli ospedalizzati (42-43).

4) Paziente: le condizioni cliniche del malato sono di fondamentale importanza così come l'eventuale urgenza dell'incannulamento e la prevista durata del cateterismo. Da considerare sono anche: la storia di precedenti cateterismi venosi centrali, lo studio del patrimonio vascolare in prospettiva di un accesso vascolare permanente, l'età del paziente, la prognosi di vita e la possibilità di un trapianto di rene. Un ruolo importante ha la compliance del paziente. Non è infrequente infatti dover procedere all'incannulamento di persone che per vari motivi sono poco collaboranti se non addirittura in stato confusionale e spesso agitati e quindi ad alto rischio di rimozione accidentale del catetere stesso.

Se è più facile che si strappino un catetere sito in v. giugulare perché più esposto ed accessibile, è però più pericolosa la rimozione accidentale del catetere femorale per la possibile perdita ematica anche di rilevante entità perché non prontamente evidenziabile essendo in genere celata da lenzuola o coperte.

È ovviamente di particolare rilievo anche la preferenza del paziente per la sede dell'incannulamento.

5) Operatore: l'abilità dell'operatore nelle diverse metodiche è di particolare importanza nel successo del posizionamento di un catetere venoso centrale (44-45) anche se altri fattori possono influenzarlo (posizione e calibro del vaso, circostanza dell'incannulamento) (46-48). Per tale motivo l'uso di un ecografo è consigliabile. L'avvento dell'ecografia ha contribuito infatti ad incrementare significativamente la percentuale di successo e ridurre il tempo richiesto per la procedura e a minimizzare i rischi di complicanze. (49-53)

La presenza di un operatore esperto in tutte o solo in alcune metodiche di cateterismo e la disponibilità di un ecografo adeguato può quindi far propendere su un tipo d'incannulamento anziché su un altro. Non esiste in definitiva un tipo di cateterismo provvisorio per emodialisi che sia assolutamente migliore degli altri. **Gli operatori devono valutare per ciascun paziente, di volta in volta, la sede dell'incannulamento, il tipo di catetere e il periodo di permanenza dello stesso.**

Posizionamento del catetere

- Una cannula temporanea va posizionata tutte le volte che è necessario eseguire un trattamento dialitico e non è disponibile un accesso vascolare definitivo funzionante.
- Il paziente dovrà essere informato dei motivi e della sede dell'incannulamento e dovrà anche essere edotto sulle possibili complicanze legate alla manovra. Il paziente dovrà dare il suo assenso o meno alla procedura controfirmando un modulo predisposto (*allegato 1*). È inoltre nostra consuetudine consegnare ad ogni paziente, cui è stato posizionato un catetere provvisorio o a permanenza per emodialisi, una nota informativa sui possibili problemi ai quali può andare incontro e quindi a come applicarsi per prevenirli o minimizzarli. (*allegato 2 e3*)
- La cannula andrebbe posizionata poco prima di iniziare il trattamento dialitico e mantenuta solo per lo stretto necessario; andrebbe cioè rimossa appena non fosse più necessaria.
- Il successo del posizionamento di un catetere dipende dalle seguenti circostanze:

- Ø Normale posizione della vena (Fig.1)
- Ø Normale calibro e pervietà del vaso (Fig.2)
- Ø Circostanze dell'incannulamento (d'urgenza o in elezione)
- Ø Esperienza dell'operatore

Come per la maggior parte delle procedure mediche, il livello di esperienza dei medici riduce il rischio di complicanze.

L'inserzione di un catetere ad opera di un medico che ha praticato 50 o più cateterizzazioni riduce notevolmente le complicanze meccaniche. (54) Se un medico non è riuscito ad inserire un catetere dopo tre tentativi dovrebbe cercare un aiuto piuttosto che continuare nella procedura poiché l'incidenza di complicazioni meccaniche, dopo tre o più tentativi di inserzione, è sei volte superiore all'incidenza dopo un solo tentativo. (55)

Usualmente le cannule sono posizionate in sede femorale o giugulare seguendo noti e sperimentati punti di reperi e utilizzando la metodica di Seilding (Fig.3).

Le percentuali di successo dell'incannulamento dei diversi vasi venosi centrali basato sui reperi anatomici esterni riportati in letteratura sono molto variabili e vanno per le diverse sedi dal 67 al 100%. (56-59) Ciò dipende soprattutto dalle variazioni anatomiche dei vasi

da incannulare particolarmente frequenti nella v. giugulare interna, (60-62) (Tab. IV) ma anche da precedenti incannulamenti dei vasi stessi che abbiano determinato trombosi o sclerosi degli stessi.

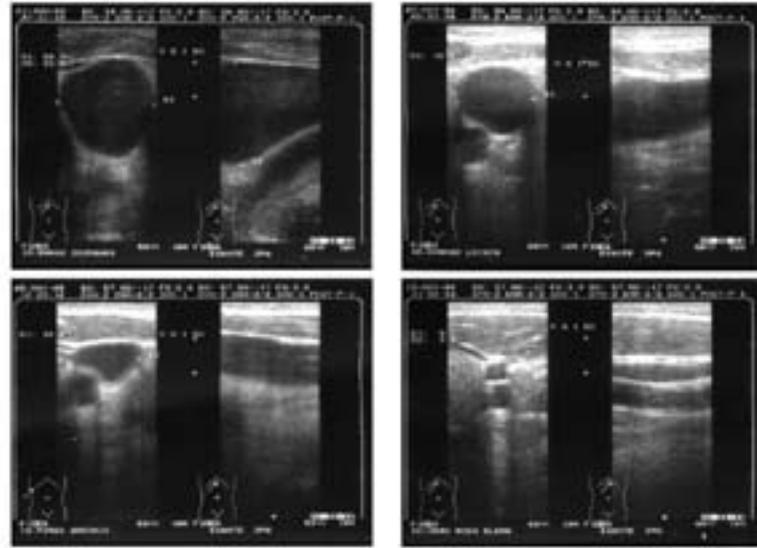


Fig. 1 Varietà del calibro della VGI

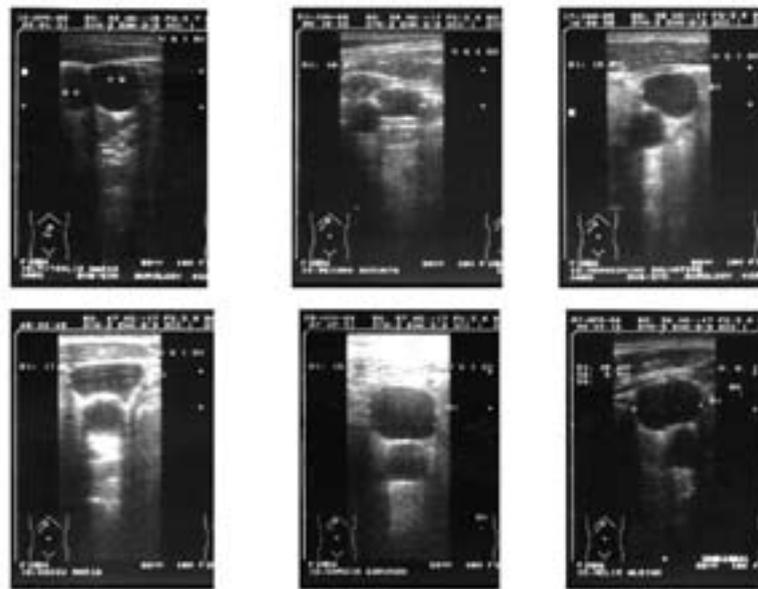


Fig. 2 Variabilità dei rapporti fra VGI e art. carotide

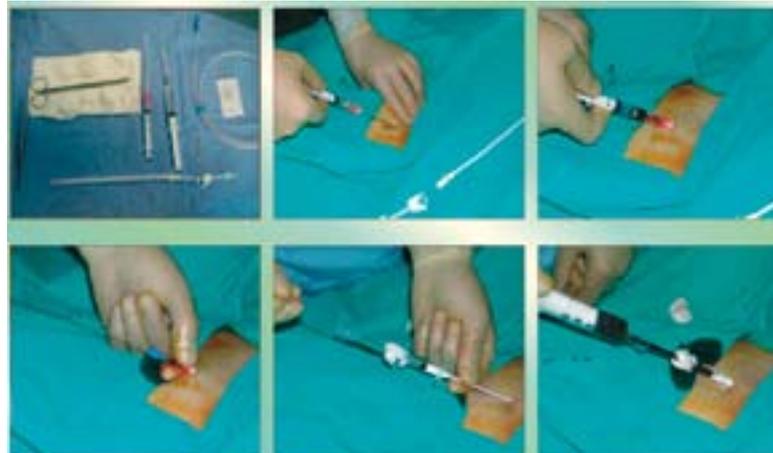


Fig.3 Tecnica di incannulamento Metodica di Seilding

Tab. IV Variazioni anatomiche della VGI (da Denys) (60)

183 pazienti (92%)	VGI normale per posizione e dimensioni (cioè lateralmente ed anteriormente all'arteria carotide e con incremento del diametro alla manovra Valsava).
5 pazienti (2.5%)	VGI non visualizzabile e quindi presumibilmente trombizzata mentre era normale la controlaterale.
6 pazienti (3%)	VGI di piccole dimensioni che non incrementava durante la manovra del Valsava.
2 pazienti (1%)	VGI posizionata lateralmente di oltre 1 cm dall'arteria carotide.
4 pazienti (2%)	VGI posizionata anteriormente all'arteria carotide.
Totale pazienti: 200	

L'uso di un ecografo per valutare la posizione del vaso da incannulare o l'uso di un'ecoguida è consigliabile quando essa sia disponibile.

L'avvento dell'ecografia ha contribuito anche in questo campo a migliorare notevolmente i risultati, aumenta significativamente la percentuale di successo, riduce il tempo richiesto per la procedura e minimizza i rischi delle complicanze.⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

Tanto che si può affermare che per ottenere i migliori risultati nell'incannulamento dei vasi centrali per emodialisi le possibilità sono due :

- Limitare la metodica a pochi Nefrologi interventisti esperti ⁽⁶⁷⁾;
- Utilizzare gli ultrasuoni che eliminano l'effetto "esperienza" tra i vari operatori. ⁽⁶⁸⁾

Certo adottando entrambe le misure si ottengono i migliori risultati e la maggior sicurezza della metodica.

È necessario disporre di esami recenti della coagulazione (PT e PTT) e conoscere il numero delle Piastrine. La presenza di alterazioni dei parametri coagulativi o delle Piastrine non è una controindicazione assoluta all'incannulamento della vena giugulare, ma deve essere sempre conosciuta per valutare i rischi emorragici connessi a questa manovra.

Dopo incannulamento della vena giugulare e succlavia è obbligatorio un controllo X grafico del Torace, prima dell'uso del catetere, per verificare il suo corretto posizionamento.

Questo controllo non è invece indispensabile dopo sostituzione della cannula su filo guida.



Tecnica ecoguidata d'inserimento di un CVC

Viene effettuato uno studio preliminare ecografico dell'anatomia vascolare del paziente nella sede prescelta per l'incannulamento. Nella Tab. V sono elencate le caratteristiche ecografiche delle vene ed i criteri di identificazione.

Tab. V

Principali criteri di identificazione e studio	<ul style="list-style-type: none"> - Strutture anecogene (Fig. 4-6) - Variazioni del calibro legate ai movimenti respiratori - Pareti sottili e nette - Poco mobili, non pulsanti
Proprietà delle vene rilevabili ecograficamente	<ul style="list-style-type: none"> - Facilmente compressibili - Collabiscono completamente con la compressione(Fig. 5) - Una vena compressibile non contiene trombi



Fig 4 VGI dx e suoi rapporti con l'arteria carotide interna in scansione trasversale e longitudinale

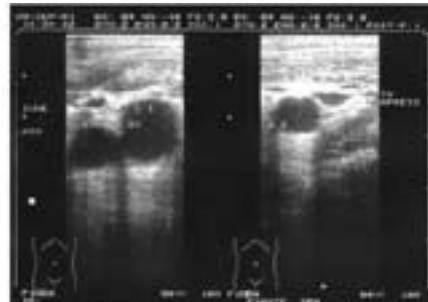


Fig 5 Collabimento della VGI con la compressione esercitata dalla sonda



Fig 6 Vena femorale destra e suoi rapporti con l'arteria femorale superficiale e profonda

Si prepara quindi il campo operatorio e si ricopre la sonda ecografica con apposito involucro sterile dopo aver applicato un'abbondante quantità di gel sulla finestra acustica.

L'involucro viene fissato con elastici sterili e la trasmissione degli ultrasuoni garantita dall'uso di un gel sterile o vasellina sterile applicata sulla cute del paziente. Individuato il punto più idoneo per la puntura si pratica l'anestesia locale.

La sonda ecografica viene tenuta con la mano sinistra mentre la mano destra manovra la siringa, collegata all'ago 18G, tenendolo in leggera aspirazione.

L'ago va fatto avanzare lentamente tenendo gli occhi sul monitor che indicherà la corretta posizione dell'ago sul vaso (Fig 7). Far eseguire al paziente se collaborante la manovra del Valsalva.

Quando la punta dell'ago tocca la parete anteriore del vaso la vena si comprime lievemente (Fig 8). Proseguendo con lieve pressione l'ago penetra nel



Fig 7



Fig 8



Fig 9



Fig 10



Fig 11



Fig 12

COMPLICANZE TARDIVE - LE INFEZIONI.

premessa:

Le infezioni ospedaliere da batteri colpiscono ogni anno in media il 10 % degli italiani ricoverati ed il 3% di questi muore.

Le principali cause sono da ricercare nelle polmoniti, nelle setticemie e nelle infezioni legate al catetere; la metà di tali infezioni sono da attribuire a tre batteri: *Pseudomonas aeruginosa*, ***Staphylococcus aureus*** ed *Escherichia Coli*.

Lo *Staphylococcus aureus* a partire dalla fine degli anni '80 è stato isolato in misura crescente negli ospedali, tale fenomeno può essere determinato da diversi fattori quali: l'impiego di antibiotici a scarsa attività anti-stafilococcica, l'uso sempre più diffuso di cateteri intravascolari e lo scarso rispetto delle norme igieniche di prevenzione.

Lo sviluppo di batteri resistenti agli agenti antimicrobici è un fenomeno più comune nei pazienti con patologie gravi, sottoposti a numerosi ricoveri ospedalieri o a svariati interventi chirurgici o a trattamenti antibiotici prolungati. Nelle strutture sanitarie, compresi i centri dialisi, questi pazienti possono essere una fonte di trasmissione di infezioni. Tra i batteri resistenti più importanti dal punto di vista clinico, in quanto responsabili di infezioni ospedaliere, ricordiamo la *Stafilococco aureo* meticillino resistente (MRSA), lo *stafilococco coagulasi-negativo* (SCN) meticillino resistente, l'*enterococco vancomicina-resistente* (VRE) ed i ceppi di batteri a resistenza multipla (69-70).

Sono stati identificati recentemente ceppi di *S. aureus* con una resistenza intermedia alla vancomicina ed ad altri antibiotici glicopeptidi (VISA:vancomycin-intermediate *S.aureus* o GISA:glycopeptide-intermediate *S.aureus*); una resistenza parziale si ha ancor più frequentemente tra gli *S.coagulasi-negativo* (71-72).

Negli ospedali USA la prevalenza di VRE è aumentata rapidamente. Nelle terapie intensive la percentuale di VRE è passata dallo 0,5% nel 1989 al 25% nel 1999 (73-74).

Questa crescita va attribuita alla trasmissione da paziente a paziente in ambiente sanitario e alla trasmissione di geni che inducono resistenza agli enterococchi.

Una volta che la resistenza alla vancomicina viene trasferita a un paziente, avviene una selezione di organismi resistenti che aumenta così il loro numero rispetto a quelli suscettibili.

La vancomicina resistenza dell'*enterococco faecium* è del 30% in Italia. Ceppi di *stafilococco aureo* meticillino resistenti sono emersi come patogeni nosocomiali agli inizi degli anni '60 e nelle ultime due decadi sono diventati endemici in tutto il mondo e rappresentano in molte realtà ospedaliere il maggiore patogeno nosocomiale.

La resistenza dello *S.aureo* all'*oxicillina* rilevata in Italia, dati del 2003 dell'*European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS, annual report 2003), si conferma una delle più elevate in Europa anche se una nota positiva è il non incremento negli ultimi anni cioè dal 1999 al 2003 (tab. VI).

Tab.V I *S.Aureus:oxicillin/methicillin resistance in 1999-2003*

1999	2000	2001	2002	2003
41%	44%	41%	38%	38%

Tali dati sono confermati anche dal progetto di sorveglianza del gruppo AR-ISS (Antibiotico resistenza istituto superiore della sanità) (75) che fornisce anche dati sulla tipologia dei pazienti in cui la frequenza di MRSA è risultata significativamente più elevata (pazienti con età > 65 anni, pazienti ricoverati in terapia intensiva o in chirurgia).

Un recente studio dell'istituto superiore della sanità per il progetto nazionale della sorveglianza delle infezioni

batteriche in ambito comunitario e ospedaliero, ha coinvolto 50 ospedali della penisola e della Sardegna.

Tale studio ha valutato 4228 pazienti da cui è emersa una positività per 4551 patogeni, il patogeno più frequentemente isolato è stato lo *stafilococco aureo* presente nel 21 % dei casi, di questi il 34,4% erano meticillino resistenti. La Meticillino resistenza dello *stafilococco aureo* arriva al 51,3 % nei reparti di cardiocirurgia e sino al 64% nei reparti di terapia intensiva.

Stafilococco Aureo E Dialisi:

I pazienti emodializzati hanno avuto un ruolo importante nella diffusione epidemica della resistenza alla vancomicina; nel 1988 un centro dialisi di Londra segnalò uno dei primi casi di enterococco vancomicina resistente.

In tre diversi studi su pazienti ospedalizzati infetti o colonizzati da VRE, i pazienti emodializzati erano il 12-22%, inoltre 3 dei 5 pazienti in cui sono stati identificati VISA o GISA erano emodializzati cronici, mentre uno era stato dializzato per insufficienza renale acuta.

Le infezioni infatti sono un'importante causa di mortalità e morbilità nei pazienti emodializzati, secondo un report americano del 1998 (76) sono seconde solo alle patologie cardiovascolari come causa di morte avendo un'incidenza del 14,2%.

In uno studio prospettico in sette centri dialisi statunitensi si è trovato un rischio di infezione correlato all'accesso vascolare del 3,5 % al mese per ciascun paziente. Uno studio (77) condotto in Francia in 27 centri dialisi ha rilevato che i 230 casi di infezione osservati nei pazienti emodializzati erano così distribuiti: il 28 % localizzato in sede di accesso vascolare, il 25 % nei polmoni, il

23% nelle vie urinarie, il 9 % nell'epidermide e nei tessuti molli ed il 15% in sedi diverse o sconosciute.

Il più frequente sito di infezione nei pazienti in emodialisi è quindi l'accesso vascolare.

Le infezioni dell'accesso vascolare sono causate in ordine di importanza da: S.aureus, S. coagulasi-negativo, bacilli gram-negativi, cocchi gram positivi diversi dallo stafilococco (compreso l'enterococco) e funghi.

La frequenza di infezioni da S.coagulasi-negativo è superiore in chi usa cateteri per dialisi, rispetto a chi usa una fistola o una protesi vascolare.

Fattori di rischio:

Nei pazienti uremici, anche per lo stato di immunodeficienza spesso presente (78-79), l'accesso vascolare rappresenta una porta d'ingresso ai microrganismi.

Il rischio di tale infezione è inoltre fortemente associato al tipo di accesso vascolare; i cateteri presentano un rischio più elevato, le protesi un rischio intermedio e le fistole artero-venose un rischio minore (80-82). (tab.VII –VIII)

Tab.VII

Rischio di infezione dell'accesso vascolare

Totale 4,2 infezioni x 1000 sessioni di emodialisi
0,9 % / 1000 sessioni dialisi x FAVI naturali
2 % / 1000 sessioni dialisi x protesi
12,2 % / 1000 sessioni dialisi x cateteri tunnellizzati
29,2 % / 1000 sessioni dialisi x cateteri temporanei

Tab.VIII Rischio relativo di batteriemia in relazione all'accesso vascolare

FAVI naturali	1
FAVI protesiche	1,29
Cateteri doppio lume tunnellizzati	7,64

A partire dal 1986 fino al 1990, gli ospedali appartenenti al sistema del National Nosocomial Surveillance negli USA, che conducevano una sorveglianza nei reparti di terapia intensiva, riportarono tassi di batteriemie associate a presenza di catetere venoso centrale varianti da 2, 1 a 30, 2 per ogni 1000 giorni di catetere centrale.

È stato inoltre stimato che negli Stati Uniti ogni anno si verificano 200000 batteriemie nosocomiali ed i 2/3 di queste sono correlate alla presenza di dispositivi intra-vascolari.

Nella nostra esperienza le infezioni sistemiche da catetere venoso centrale rappresentano un frequente motivo di ricovero o di complicanza del ricovero stesso.

In un altro studio prospettico controllato danese la presenza di CVC rappresentava da solo il più elevato fattore di rischio per sviluppare batteriemia da S.aureo.

In uno studio retrospettivo su 7497 pazienti in emodialisi (83), si è documentato un aumentato rischio di morte per quelli con un catetere non cuffiato ma anche, seppur in minor misura, in quelli con catetere cuffiato. Recenti esperienze italiane sui cateteri di Tesio a lunga permanenza, anche se nel complesso favorevoli, danno peraltro segnalazioni di frequenti complicanze infettive

che raggiungono il 78% per le infezioni dell'emergenza cutanea e il 39% per la comparsa di febbre settica e/o infezioni sistemiche, con indici di probabilità di infezione del 14% a 12 mesi e del 28% a 72 mesi, che possono condizionare pesantemente la sopravvivenza del catetere e lo stato clinico del paziente già critico di per se stesso.

I cateteri provvisori presentano la più elevata incidenza di infezioni; nei cateteri in vena giugulare interna il rischio è del 5, 4% dopo tre settimane, mentre in vena femorale è del 10, 7% dopo una settimana (tab.IX)(84).

Tab.IX

Rischio di Batteriemia nei cateteri temporanei

V. Giugulare Interna : 5,4 % dopo 3 settimane

V. Femorale : 10,7 % dopo 1 settimana

Per quanto concerne invece il tipo di catetere, studi in vitro hanno dimostrato che i cateteri in cloruro di vinile o in polietilene sono meno resistenti all'aderenza dei microrganismi rispetto a quelli in teflon, silicone o poliuretano.

La relazione tra il materiale di cui è costituito il catetere e la morbilità per infezioni è stato evidenziato anche da uno studio prospettico americano in cui i cateteri in silicone avevano un tasso di batteriemie associate significativamente più basso di quelli in polivinilcloruro, rispettivamente lo 0, 83 ed il 19 per 1000 giorni di catetere.

Materiali più trombogenici possono inoltre predisporre alla colonizzazione del catetere con relativa infezione. Altri fattori di rischio sono correlati: alla metodica di inserzione, al posizionamento in situazioni di emergenza, al sito di inserzione (rischio maggiore se è in arto inferiore), al tempo di permanenza del catetere (nei cateteri provvisori l'incidenza di infezioni cresce in maniera lineare con il prolungarsi del tempo di stazionamento) a ematomi o dermatiti nella sede di accesso e allo scopo del suo uso.

Importanti sono anche altri fattori come età avanzata, scarsa igiene personale, terapie immunosoppressive, bassi livelli di albumina, sovraccarico di ferro.

Soprattutto per quanto riguarda le infezioni da S.aureo meticillino resistenti tra i più importanti fattori predisponenti risultano essere le frequenti ospedalizzazioni, la vicinanza con soggetti colonizzati o infetti da MRSA e l'uso di antibiotici ad ampio spettro tra cui le cefalosporine e i chinolonici.

Patogenesi:

È intuitivo che il catetere venoso centrale può costituire un accesso diretto di batteri dall'esterno al letto sanguigno e che la lesione dell'integrità della cute può facilitare la migrazione batterica attraverso il tessuto sottocutaneo. La permanenza nel letto venoso di materiali non perfettamente biocompatibili stimola inoltre processi di coagulazione endoluminale che a loro volta facilitano l'adesione e la proliferazione batterica. La patogenesi delle infezioni è comunque multifattoriale e complessa (fig.13), ma essenzialmente riconducibile a due modalità:

- Via periluminale, per contaminazione dell'exit site con migrazione dei germi attraverso il sito di inserimento del catetere (85-86), fonti potenziali in questo caso sono rappresentate dalla diffusione dei batteri dalle cavità nasali e dalla microflora cutanea.
- Via endoluminale, per contaminazione dei punti di raccordo del catetere (87-88) in cui anche qui le fonti sono rappresentate dai batteri delle cavità nasali, dalla microflora cutanea e anche dalle mani del personale, dalle linee di infusione di fluidi e medicinali contaminati. La via periluminale è quella principalmente in causa per le infezioni dei cateteri provvisori mentre quella endoluminale è la maggiore responsabile delle infezioni dei cateteri tunnelizzati.

Le proprietà di adesività di un microrganismo sono inoltre importanti nella patogenesi delle infezioni del catetere, infatti lo S.aureo può aderire alle proteine dell'ospite (come la fibronectina) comunemente presenti sul catetere.



Fig.13 – Modalità di contaminazione dei CVC

Manifestazioni cliniche:

Gli agenti patogeni inizialmente colonizzano il paziente, solo in un secondo momento causano infezione.

La colonizzazione si verifica quando i microrganismi diventano resistenti nel corpo (narici o fauci) o sulla sua superficie e quando l'esame colturale risulta positivo ma non ci sono altri segni o sintomi di infezione.

La colonizzazione del catetere è rappresentata dalla crescita di 15 unità formanti colonie (semiquantitativa) o 10³ o più (quantitativa) da un tratto distale o prossimale del CVC in assenza di segni clinici di accompagnamento. L'infezione si verifica invece quando i microrganismi invadono il corpo, danneggiano i tessuti e causano segni o sintomi di infezione.

L'infezione può essere locale a livello dell'*exit site* (Fig. 14a) e in questo caso si manifesta con eritema, gonfiore o presenza di pus entro i 2 cm di cute intorno al sito di uscita del catetere. Nei cateteri tunnellizzati (Fig. 14b) presenta un'incidenza dell'1, 2-2, 2 per 1000 giorni/catetere e i microrganismi principalmente in causa sono lo stafilococco Aureo e lo stafilococco *Epidermidis*. **L'infezione del tunnel** dei cateteri a permanenza (incidenza 0, 1 per 1000 giorni/catetere) coinvolge i tessuti molli intorno al catetere (Fig. 15) spesso interessa la cuffia e a volte l'*exit-site*.

È caratterizzata da eritema, turgore ed indurimento dei tessuti coinvolti; può essere presente drenaggio purulento e può associarsi a febbre e batteriemia. L'infezione sistemica si manifesta per lo più con rialzo della temperatura corporea (> 38°), aumento della frequenza

cardiaca, tachipnea, leucocitosi, incremento della PCR e sindrome settica nel 7 – 12 % dei casi⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾. Per batteriemia associata a catetere, **Catheter Related Blood Stream Infection (CR-BSI)**, si intende l'isolamento dello stesso germe da una coltura di un tratto di catetere (o dal lock) e dal sangue (prelevato preferibilmente da una vena periferica) di un paziente con sintomi clinici associati a batteriemia e nessuna altra fonte apparente di infezione⁽⁹¹⁾. La correlazione microbiologica è definita dalla presenza di una conta batterica di 5-10 volte superiore nella coltura prelevata dal catetere rispetto a quella prelevata da una vena periferica (prelievi eseguiti contemporaneamente)⁽⁹²⁻⁹³⁾. In pratica si deve considerare come infezione verosimilmente correlata al catetere qualunque episodio di febbre, specie se insorto dopo qualche ora dall'uso dello stesso per l'emodialisi, in assenza di altre cause che giustifichino la febbre. In tale circostanza è opportuno praticare oltre all'emocoltura da vena periferica anche la coltura della soluzione lock presente nel catetere. In assenza di conferma del laboratorio, la scomparsa dei sintomi dopo la rimozione di un catetere "sospetto" può essere considerata una prova indiretta di CR-BSI. Importanti sono anche le complicanze secondarie alla batteriemia associata al catetere come le **complicanze metastatiche** (20-22%) comprendenti localizzazioni ossee, artriti settiche, ascessi epidurali e soprattutto l'**endocardite** nel 6-7 % dei casi⁽⁹⁴⁾. È inoltre elevata la mortalità attribuita a MRSA, significativamente superiore a quella osservata per le infezioni sostenute da ceppi di Stafilococco sensibili alla meticillina (MSSA).



Fig. 14a- infezione exit-site
Catetere provvisorio



Fig. 14b- Infezione exit-site
catetere tunnellizzato



Fig. 15- infezione tunnel
catetere tunnellizzato

Prevenzione e misure di controllo:

La prevenzione del rischio infettivo dovrebbe partire già nella fase di terapia conservativa con una **precoce gestione nefrologica** del paziente con insufficienza renale. Una tempestiva scelta del tipo di trattamento dialitico e il precoce allestimento di fistola artero-venosa possono ridurre la necessità di cateterismo venoso.

Le **precauzioni universali** per il controllo delle infezioni nei pazienti emodializzati sono adeguate a prevenire la trasmissione di batteri patogeni nella maggior parte dei pazienti. È opportuno tuttavia prendere in

considerazione ulteriori misure precauzionali per quei pazienti che potrebbero presentare un maggior rischio di trasmissione di batteri patogeni. In particolare si tratta di soggetti che presentano: a) una ferita infetta con drenaggio che non resta contenuto nel bendaggio (non è necessario che il drenaggio risulti positivo alla coltura di VRE o altri microrganismi patogeni); b) incontinenza fecale o diarrea non controllabile con le misure di igiene personale. Per questi pazienti occorre prendere in considerazione l'utilizzo delle seguenti precauzioni aggiuntive: a) il personale che si occupa del paziente dovrebbe indossare un grembiule apposito sopra la

normale uniforme, e toglierlo dopo aver lavorato con quel paziente; b) il paziente andrebbe dializzato ad una postazione il più lontano possibile delle altre (ad es. in fondo o in un angolo della sala dialisi).

Emerge inoltre la necessità di porre l'attenzione e di operare su altri punti importanti per prevenire le infezioni del CVC.

1) È opportuno per prima cosa ovviamente adottare strategie al momento del posizionamento del catetere venoso centrale (CVC).

• Norme di asepsi

Il posizionamento delle cannule è considerato come un atto chirurgico pertanto esse vanno posizionate in condizioni di massima asepsi.

L'operatore deve portare la mascherina ed il berrettino ed indossare camice sterile e guanti sterili. Al paziente deve essere disinfettata la parte dove avverrà l'incannulamento, preventivamente rasata, che sarà poi coperta con teli sterili. Il disinfettante o preparato antisettico dovrebbe essere applicato generosamente e lasciato a contatto con la cute per almeno secondi. L'uso di soluzione a base di cloroexidina per la preparazione della cute può essere preferita all'uso di soluzione a base di iodio-povidone, perché la cloroexidina riduce il rischio di colonizzazione del catetere⁽⁹⁵⁾. Verrà preparato un campo chirurgico su cui poggiare il necessario per l'incannulamento. Tutte le manovre dovranno avvenire rispettando le consuete regole di asepsi.

• Barriere di protezione

Il rischio di infezione dipende largamente dal grado delle protezioni di barriera usate durante l'inserzione del catetere, piuttosto che dalla sterilità dell'ambiente in cui viene eseguito il cateterismo.⁽⁹⁶⁾

• Profilassi antibiotica

La somministrazione profilattica di antibiotici è stata utilizzata per ridurre l'incidenza di batteriemia da catetere, ma gli studi sull'efficacia di tale pratica non sono dirimenti. Due studi, uno randomizzato⁽²⁷³⁾ e uno no⁽²⁷⁴⁾, suggeriscono che gli antibiotici somministrati al momento o subito dopo l'inserzione del catetere possono ridurre l'incidenza d'infezione, mentre altri due studi randomizzati⁽²⁷⁵⁻²⁷⁶⁾ non hanno confermato l'efficacia di tale misura profilattica.

• Sostituzione sul filo guida.

La sostituzione sul filo guida a periodici intervalli non riduce l'incidenza di infezioni⁽⁹⁷⁾.

Al contrario la possibile preesistente colonizzazione dell'exit – site⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾ può favorire la batteriemia di questa pratica.

• Cateteri ricoperti di antibiotici

Anche l'utilizzo di cateteri provvisori non cuffiati per emodialisi ricoperti di antibiotici (Minociclina-Rifampicina) ha mostrato efficacia nel ridurre le infezioni correlate al catetere in uno studio prospettico randomizza-

to⁽¹⁸⁵⁾ su pazienti affetti da insufficienza renale acuta. Già altri studi avevano documentato l'effetto positivo dell'uso di cateteri impregnati di antibiotici nel prevenire le infezioni da catetere anche nelle unità di terapia intensiva non nefrologica⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁷⁾ e la superiorità dell'associazione minociclina – rifampicina rispetto alla clorexidina e sulfadiazina argentina⁽¹⁸⁸⁾.

2) Si rendono inoltre necessari protocolli di gestione e manutenzione del catetere per prevenire il rischio di infezione del CVC. (allegato 4)

- Solo personale appropriatamente addestrato dovrebbe gestire la medicazione e manipolazione dei cateteri⁽¹⁰⁰⁾.
- La connessione, la disconnessione ed ogni intervento sul catetere deve essere eseguito in condizioni di asepsi.
- L'utilizzo di una mascherina chirurgica da parte sia del personale che del paziente al momento della manipolazione del catetere riduce il rischio di contaminazione dello stesso⁽⁸⁸⁻¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³⁾.
- Il catetere per H.D. dovrebbe essere utilizzato solo per procedure dialitiche e utilizzare il catetere per prelievi ematici ed infusioni solo in caso di assoluta indisponibilità di altri accessi vascolari.
- Una eccessiva manipolazione del catetere aumenta il rischio di infezione⁽¹⁰⁴⁾.
- Controllo della cannula e dell' exit site e medicazione in occasione di ogni *trattamento emodialitico e comunque al massimo ogni 72 ore*.

3) Sempre a scopo di prevenzione sarebbe opportuno operare sui seguenti punti:

- *Screening per colonizzazione nasale di stafilococco aureo:*

Le infezioni da S. aureo sono spesso di origine endogena ed il naso è la principale sede della colonizzazione⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾.

È importante individuare i pazienti carriers (incidenza 46-62 % nei pazienti emodializzati^(107+110;101), che incrementa in base all'età: 50% circa fra i 65-74 anni, sino all'85% fra i 75-84 anni secondo recenti reports⁽¹¹¹⁾) per praticare un'adeguata scelta terapeutica.

Lo stafilococco aureo deve essere eradicato non solo nel paziente emodializzato ma anche nel personale infermieristico che gestisce la medicazione e la manipolazione dei cateteri, infatti anche questo può rappresentare un importante veicolo dell'infezione; come possibili veicoli dell'infezione sono stati ipotizzati anche i lacci emostatici, gli stetoscopi e il manicotto pressorio, ma non ci sono dati certi in proposito. Da un'indagine svolta presso il nostro centro dialisi (Azienda Ospedaliera "G.Brotzu" Cagliari) è risultata nei pazienti una incidenza di positività per lo stafilococco Aureo del 15%. Sono infatti risultati positivi al tampone nasale 14 pazienti su 109 e di questi 4 presentavano ceppi meticillino resistenti. Per quanto riguarda invece il personale d'assistenza medico infermieristico è stata rilevata una positività in 5 casi su 40 di cui solo uno presentava meticillino resistenza. L'eradicazione dello S.aureo dalle cavità nasali può essere ottenuto con la somministrazione endonasale di una crema a base di

un antibiotico, la Mupirocina (Bactropan) (105;106;110#115). Nei pazienti in emodialisi ha mostrato efficacia nel ridurre il numero di episodi di infezione da St. Aureo. (114#118) Lo schema di trattamento consigliato, dopo un regime di eradicazione che preveda la somministrazione endonasale due (116) o tre (117) volte al di per 5 gg, è di una volta alla settimana (questo schema differisce da quello raccomandato nei pazienti in CAPD, per i quali le linee guida del Gruppo di Studio sulla Mupirocina (115) consigliano un regime terapeutico di due applicazioni intranasali al di per 5 gg-una settimana ogni quattro). Può essere utilizzata per lunghi periodi, anche anni (114;117;119) e presenta inoltre un favorevole rapporto costo – beneficio. Un potenziale limite alla terapia con Mupirocina è lo sviluppo di resistenza (121;122;123). L'utilità dello screening per St. Aureo in tutta la popolazione dialitica del proprio centro è finalizzato sia ad un attivo programma di profilassi farmacologia nei pazienti con cateteri a permanenza, sia per un utilizzo occasionale della Mupirocina endonasale e topico sull'exit-site nei pazienti carriers che per trombosi della FAVI o altri motivi necessitano di un CVC provvisorio per emodialisi.

• Profilassi anti-microbica dell'exit-site

L'utilizzo di una medicazione composta da una schiuma idrofilica assorbente in poliuretano contenente clorexidina (fig.16) e che venga applicata settimanalmente all'exit-site, avrebbe dimostrato, in uno studio randomizzato, di ridurre del 60 % l'incidenza di infezioni sistemiche. Anche con l'uso di un antibiotico topico (non ancora in commercio in Italia) composto da bacitracina, gramicidina e polimixina B è stata documentata l'efficacia (124;125) nel ridurre l'incidenza di infezioni correlate al catetere. L'applicazione routinaria di crema di povidoneiodine (betadine) (Fig.17) ha dimostrato (126-128) effetti benefici nel ridurre l'infezione dell'exit site,

la colonizzazione del tip, le batteriemie correlate al catetere e tali risultati sembrano essere più evidenti nei pazienti portatori di S. aureo nasale.

È stata inoltre dimostrata l'efficacia dell'applicazione locale della mupirocina nell'exit-site nel prevenire l'infezione da stafilococco aureo sia nei pazienti con cateteri provvisori (129-130) che in quelli con catetere tunnelizzato (131) Persino una medicazione a base di miele si è rivelata utile, in uno studio randomizzato (198) a prevenire le infezioni dell'exit-site.

Porre comunque estrema attenzione all'utilizzo di sostanze medicamentose in formulazione di pomata o unguento contenente polietilenglicole (Fig.18) perché questo eccipiente può ledere in maniera irreversibile i cateteri specie in poliuretano (Fig.19) (189) anche se c'è qualche segnalazione di alterazione persino dei cateteri in silicone (190).

• Catheter - lock solution

Per mantenere la pervietà del CVC fra una dialisi e la successiva è necessario riempire il lume con una soluzione anticoagulante; in genere viene utilizzata l'eparina pronta (500-2500 unità) o citrato di sodio al 3, 2 % in quantità corrispondente al priming del catetere stesso. Diversi studi sono stati effettuati per ridurre il rischio di infezione dei cateteri sia per quelli provvisori che per quelli tunnelizzati. Sono state utilizzate con successo, inteso come una significativa riduzione dell'incidenza di batteriemia, soluzioni di gentamicina + citrato (40mg/ml + citrato al 3, 13%) (191) o gentamicina + eparina (5mg/ml +5000 u/ml) (192) taurolidina+citrato (193) cefotaxine+eparina (10mg/ml+5000 u/ml); (194) citrato di sodio ipertonico al 23% (195) o al 30 % (196);

Da segnalare il rischio di ototossicità dalla somministrazione di aminoglicosidi anche per la somministrazione intralock. (197)



Fig.16: medicazione con clorexidina



Fig.17: Medicazione con povidoneiodine

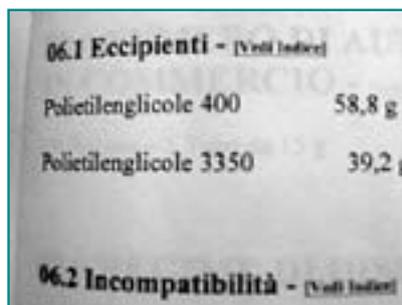


Fig.18: Alterazione dei cateteri in poliuretano da polietilenglicole



Fig.19: Alterazione dei cateteri in poliuretano da polietilenglicole

Trattamento delle infezioni dei CVC: aspetti particolari

Infezioni locali

A) cateteri provvisori:

È opportuno rimuovere il catetere per l'alto rischio di propagazione dell'infezione alla porzione del catetere intravascolare. L'incidenza di batteriemia è di 1,9% dopo un giorno dall'evidenza dell'infezione dell'exit-site, ma è incrementato al 13,45 nel secondo giorno se il catetere non viene rimosso (132).

B) Cateteri tunnellizzati.

1. Infezioni exit site: terapia locale (pomata antibiotica, inizialmente bactropan quindi orientando la terapia sul microrganismo ev. isolato da tampone e sull'antibiogramma) + ev. terapia sistemica orale o parenterale basata sulla severità del quadro clinico.
2. Infezioni tunnel: rimozione catetere + terapia sistemica.

Infezione sistemica.

Cateteri provvisori.

La prima misura da attuare in un paziente con verosimile infezione correlata ad un CVC temporaneo x H.D. dovrebbe essere la rimozione dello stesso (Fig.20).

La rimozione di ogni catetere in caso di febbre di origine non documentata può far sacrificare qualche cannula innocente ma può evitare sepsi severe. È altresì indicata cultura dal catetere (Fig.21)

e l'inizio di adeguata terapia antibiotica dapprima empirica quindi, se possibile, mirata.

Cateteri tunnellizzati.

Uno degli obiettivi del trattamento delle infezioni dei cateteri tunnellizzati è anche quello di evitarne la rimozione considerato che rappresentano una delle ultime possibilità di accesso vascolare per molti dei nostri pazienti. Da un lavoro di Mermel (133) (Fig. 22) sono tratte le linee guida per la gestione delle batteriemie correlate ai CVC tunnellizzati.



Fig. 20: rimozione catetere

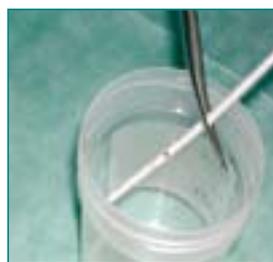
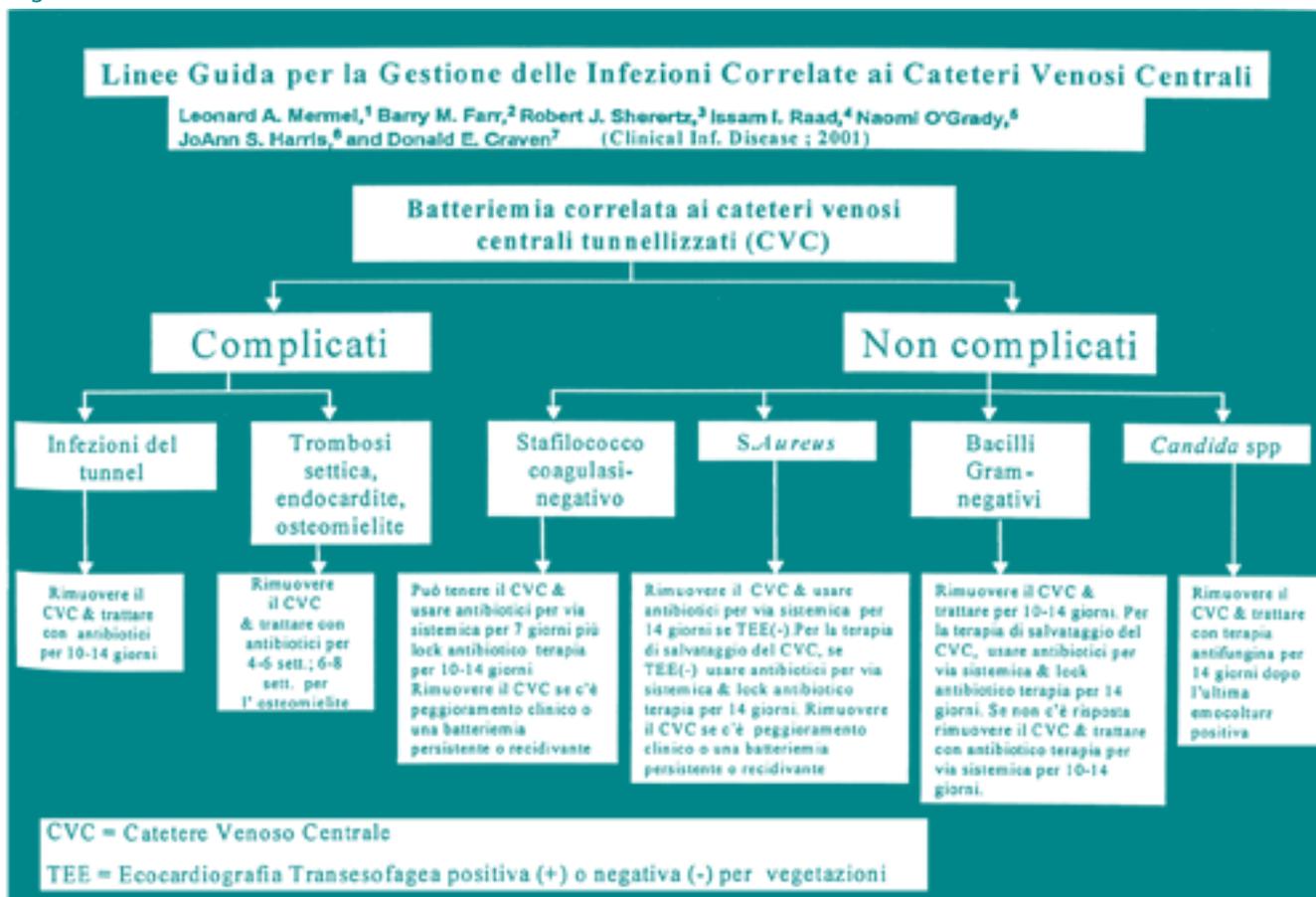


Fig. 21: cultura punta

Fig. 22:



In considerazione del fatto che le infezioni dei cateteri cuffiati originano per lo più dalla contaminazione del raccordo e dalla successiva propagazione dei germi nel lume, numerosi studi (134#147) sono stati praticati per ottenere la sterilizzazione del lume stesso con una soluzione lock di antibiotici. La maggior parte di questi lavori ha documentato un significativo maggior numero di cateteri salvati anche se la percentuale di successi dipendeva dal tipo di patogeno isolato (migliore per st. coagulasi negativi che per lo st. aureo o la Pseudomonas

aeruginosa). Nella Tab. X sono riportate la stabilità e compatibilità dei principali antibiotici con l'eparina.

Il salvataggio dei cateteri tunnellizzati complicati con sepsi ma senza infezione del tunnel può essere ottenuto, in una buona percentuale dei casi, anche con la **sostituzione degli stessi sotto filo guida** dopo aver ottenuto con una appropriata terapia antibiotica la risoluzione della febbre; necessario quindi proseguire la somministrazione degli antibiotici per 2-3 settimane (148#150;242;243)

Tab.X Soluzione Lock = stabilità e compatibilità

Tab.X Soluzione Lock = stabilità e compatibilità		
1	Eparina 500 ± 2500 U/ml in associazione con:	
	a) cefazolina	= 5 mg/ml
	b) vancomicina	= 2,5mg/ml (usata anche a 10 mg/ml)
	b) vancomicina	= 2,5 mg/ml±5 mg/ml (è stata usata fino a 120 mg/ml)
	d) gentamicina	= 1-2 mg/ml
	e) amikacina	= 2 - 4 mg/ml (usata anche a 5 mg/ml)
	f) ciprofloxacina	= 2 - 4 mg/ml (usata anche a 5 mg/ml)
2	Eparina 500 ± 2500 U/ml in associazione con :	
	a) vancomicina 5 mg/ml + gentamicina 4 mg/ml	
	b) cefazolina 5 mg/ml + gentamicina 1 mg ml	

Terapia antibiotica empirica delle infezioni correlate al CVC.

È generalmente accettato che appena la diagnosi di batteriemia associata a catetere è sospettata clinicamente, il paziente dovrebbe iniziare una adeguata terapia antibiotica. Questa sarà ovviamente empirica ma deve tener conto dei microrganismi maggiormente responsabili delle infezioni del CVC.

Bisogna anche considerare la presenza o meno di patologie del paziente che ci indirizzano su particolari germi o agenti opportunisti.

I batteri più frequentemente associati ai CVC sono i Gram + (stafilococco coagulasi negativo e stafilococco Aureo) (151+156).

È pertanto indicata una terapia con farmaci principalmente efficaci contro i Gram+(157+159).

Una batteriemia da Gram negativi è invece riscontrabile tra il 25 e 30% dei casi, è opportuno quindi associare anche un antibiotico efficace contro tali germi (160) (Aminoglicosidi-Chinolonici e cefalosporine di terza generazione).

Anche il trend di sensibilità e antibiotico resistenza a livello locale degli stessi è da valutare.

Nella Tab.XI viene riportata la sensibilità dei ceppi di S. Aureo nei confronti degli antibiotici più frequentemente saggiati (Dati AR-ISS) (75) e nella TAB. XII è invece riportata la resistenza ai vari antibiotici dei ceppi di St.Aureo resistenti alla meticillina. Non è stato riscontrato ancora in Italia alcun caso di VISA o GISA.

Nella nostra Azienda Ospedaliera (Azienda Ospedaliera "G.Brotzu", Cagliari), nel periodo 01/02/2005 – 15/09/2005, su 484 ceppi di S. Aureo isolati da vari materiali biologici, è stato rilevato una percentuale di resistenza all'oxocillina del 33%, mentre fra i 31 ceppi isolati nello stesso periodo presso la nostra Divisione di Nefrologia e Dialisi la resistenza è stata rilevata nel 23% dei casi.

Nella Tab.XIII è stata riportata la sensibilità dei ceppi di S. Aureo isolati rispettivamente in tutta l'azienda Brotzu e nel nostro reparto ai principali antibiotici testati.

Tab XI- sensibilità agli antibiotici dei ceppi di S. aureo isolati dal sangue (dati AR.ISS)

Antibiotico	% di sensibilità
Penicillina	13
Oxacillina	58,5
Ciprofloxacina	58
Clindamicina	65,6
Eritromicina	55,7
Gentamicina	59,4
Rifampicina	92,1
Tetraciclina	90,1
Vancomicina	100

Tab. XII resistenza ad antibiotici nei ceppi di MRSA (dati AR.ISS)

Antibiotico	% di resistenza
Ciprofloxacina	87
Gentamicina	85
Eritromicina	84
Clindamicina	79
Rifampicina	14
Tetraciclina	15

Tab.XIII Sensibilità agli antibiotici dei ceppi di S. Aureus isolati in tutta l'Azienda Ospedaliera Brotzu e nella Div. di Nefrologia dal 01/02/2002 al 15/09/2005

	az. Ospedaliera (tot 484) %	Nefrologia (tot. 31) %
Acido Fusidico	100	100
Chinupristin/Dalfopr	100	100
Ciprofloxacina	68	84
Gentamicina	70	90
Levofloxacin	71	90
Linezolid	100	100
Oxacillina MIC	67	77
Rifampicina	92	100
Teicoplanina	100	100
Tetracina	94	100
Trimetroprim/Sulfam.	99	100
Vancomycin	100	100

Quali farmaci per i Gram positivi ?

Gli antibiotici beta-lattamici sarebbero i farmaci di scelta per le infezioni da stafilococchi. Anche la cefazolina (161), una cefalosporina di prima generazione si è dimostrata efficace per molti agenti patogeni responsabili di infezioni nei pazienti emodializzati, mostrando fra l'altro livelli terapeutici nel sangue dopo 48-72 ore dalla somministrazione, cosa che renderebbe praticabile la somministrazione presso il centro, tre volte alla settimana, dopo la dialisi.

Nonostante il rischio di contribuire a selezionare ceppi di stafilococchi o altri germi resistenti dobbiamo però considerare che l'uso inappropriato di antibiotici, inteso come la scelta di un antibiotico dotato di uno spettro antibatterico non rivolto anche verso i batteri multiresistenti e quindi non efficace, determina un aumento degli indici di mortalità superiore a quello che si verifica utilizzando terapie appropriate dal punto di vista dello spettro antibatterico.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'utilizzo dell'antibiotico meno potente di una determinata classe, al fine di riservare i farmaci più efficaci per i casi più difficili, non fa che aumentare l'insorgenza di antibiotico-resistenze: piuttosto è da preferire la molecola più attiva, somministrata per un tempo adeguato ed al corretto dosaggio.

L'elevata percentuale di presunte responsabilità eziologiche di MRSA e la gravità della patologia correlata con una maggiore mortalità devono condurre a considerazioni di carattere terapeutico relative alla scelta dell'antibiotico da utilizzare ed in particolare devono suggerire il quesito sull'opportunità di preferire, nella scelta terapeutica, la classe dei glicopeptidi (161-162) da soli o in associazione, tutte le volte che si ritenga che l'infezione da trattare sia sostenuta da un microrganismo del genere *Staphylococcus Aureus* e ciò è valido soprattutto quando in un centro l'incidenza di MRSA è considerata alta, supera cioè il 20%, ed in special modo se sono presenti fattori di rischio individuali per infezione da MRSA (163-164) (Tab. XIV). L'utilizzo di glicopeptidi, così come per tutti gli antibiotici, deve però essere valutato in maniera opportuna, al fine di limitare la pressione selettiva operata dal loro stesso impiego sulla flora batterica residente.

Tab.XIV

Fattori di rischio per infezione da MRSA

RELATIVA AL PAZIENTE
Conosciuta colonizzazione (incluse quelle nasali) per MRSA
Obesità
Insufficienza renale cronica
Terapia immunosoppressiva
Diabete mellito
Insufficienza Epatica
Score di insufficienza multiorgano ≥ 1
RELATIVE AL TRATTAMENTO
Precedente terapia antibiotica
Durata dell'ospedalizzazione > di 2 settimane
Procedure invasive
Catetere intravescicolari (specie CVC)
Prolungata ventilazione meccanica
Prolungati stazionamenti in aree d'ospedale ad alto rischio
FATTORI DI RISCHIO PER MORTALITÀ DA MRSA
Infezione polmonare
Sede sconosciuta di infezione
Età elevata
stato di shock

Antibiotici per i Gram +
Non vi sono trials randomizzati e controllati sull'efficacia dei diversi tipi di antibiotici per le infezioni correlate a CVC per HD

Farmaci maggiormente utilizzati
Beta lattamici - Cefazolina
Glicopeptidi (Vancomicina, Teicoplanina)
Linezolid
Quinopristi/Dalfopristin

Cefazolina

Cefalosporina di 1ª generazione. È documentata la sua efficacia su molti agenti patogeni responsabili di infezioni nei pazienti emodializzati.

Mostra fra l'altro i livelli terapeutici nel sangue dopo 48/72 ore dalla somministrazione; ciò rende praticabile la somministrazione presso il centro, tre volte alla settimana, dopo la dialisi.

Glicopeptidi

Esercitano azione battericida inibendo la sintesi della parete batterica. Ad eccezione degli VRSA e VISA tutti i ceppi di St aureo sono sensibili ai glicopeptidi.

Vancomicina - Teicoplanina

- Posseggono pari efficacia
- Tollerabilità migliore per la Teicoplanina
- Teicoplanina non necessita del monitoraggio delle concentrazioni sieriche
- Costo trattamento notevolmente ridotto per la Vancomicina

Linezolid e Quinopristil/Dalforistin

L'uso di questi farmaci è indicato soprattutto nel trattamento di infezioni da Gram + (specie MRSA) che non rispondono ad altri antibiotici o in presenza di intolleranze.

Linezolid

È un antibiotico sintetico che agisce inibendo la traduzione delle proteine batteriche e la fase iniziale della sintesi proteica. È attivo contro MRSA e VRE. Tra gli effetti collaterali vi è la soppressione del midollo osseo (prevalentemente Trombocitopenia).

QUINOPRISTIL/DALFORISTIN

È una combinazione di due streptogramine che esercitano la loro azione inibendo la sintesi delle proteine. Individualmente ogni componente ha un'azione batteriostatica contro stafilococchi e streptococco, insieme hanno invece un'azione battericida. Gli effetti collaterali più comuni sono artralgia, mialgia, nausea, vomito, diarrea e rash.

Terapia mirata

L'identificazione del microrganismo responsabile della batteriemia e la disponibilità di un antibiogramma favorisce di sicuro la scelta della terapia antibiotica più adeguata e quindi indirizzerà l'ulteriore somministrazione di farmaci. A questo proposito un nuovo test di biologia molecolare (Sepsi della Roche) che rileva gli antigeni genomici dei batteri (sia Gram+ che Gram-) e dei funghi più frequentemente rilevati causa di sepsi può dare un'adeguata risposta in solo 5 ore.

Nel caso di S.aureo meticillino sensibile gli antibiotici betalattamici dovrebbero essere la prima scelta in pazienti senza storia di allergia alla penicillina o in alternativa le cefalosporine di prima generazione come la cefalozina. Il razionale di tale scelta è principalmente mirato a ridurre il rischio di resistenza ai glicopeptidi. Ulteriori dati a favore del loro utilizzo sono alcuni lavori fra cui uno studio sui pazienti affetti da polmonite di MSSA che ha documentato un significativo più alto rischio di mortalità nei pazienti trattati con vancomicina rispetto a quelli in terapia con oxacillina⁽¹⁶⁵⁾.

Già altri dati clinici e sperimentali avevano evidenziato inoltre una batteriemia più prolungata in casi di endocardite da MSSA trattati con glicopeptidi rispetto a quelli trattati con antibiotici betalattamici.⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁷⁾

Così pure endocarditi da MSSA trattati con vancomicina hanno mostrato una più elevata incidenza di insuccesso (37%-50%) comparata con pazienti simili trattati con nafcillina (1.4%-26%)⁽¹⁶⁸⁻¹⁶⁹⁾. Per le infezioni da MRSA i glicopeptidi sono invece i farmaci al momento da preferire e in alternativa il linezolid o il quinopristin/dalfopristin. I glicopeptidi giocano quindi un ruolo determinante nella terapia delle infezioni da S.aureo.

Un ulteriore quesito da porsi è però quale glicopeptide sia da preferire tra quelli disponibili nella pratica terapeutica: vancomicina e teicoplanina.

Un review pubblicata nel 1996⁽¹⁷⁰⁾ sintetizza le caratteristiche comparative delle due molecole:

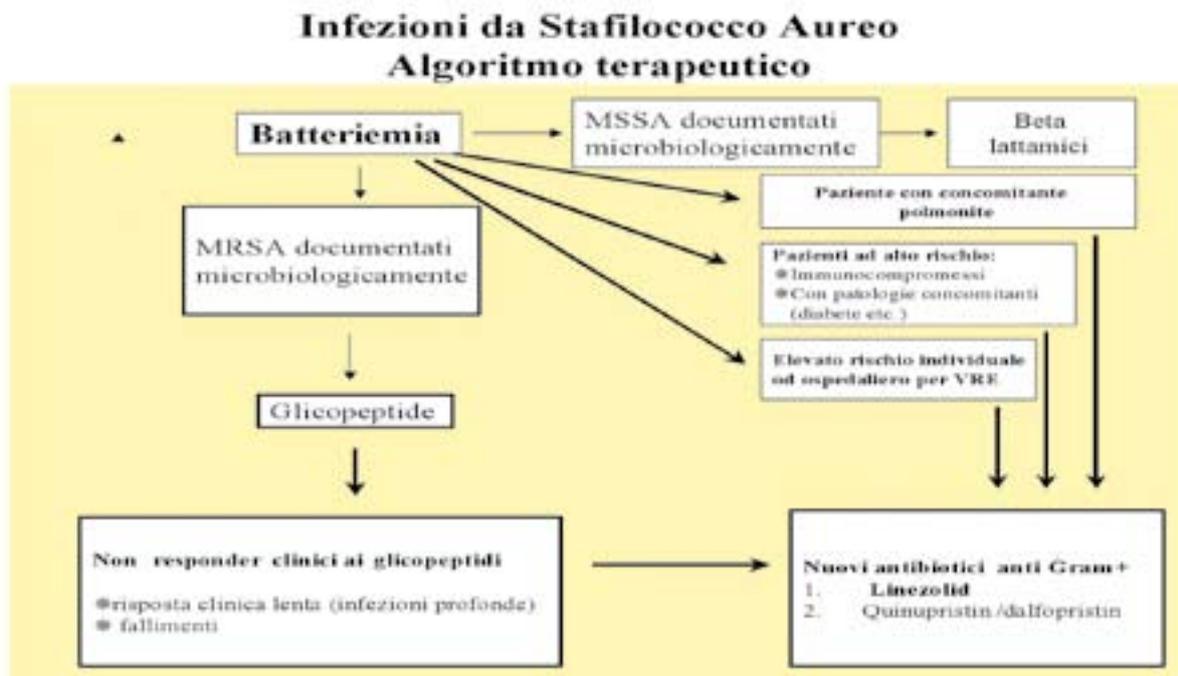
- teicoplanina e vancomicina possiedono un'efficacia pari
- la tollerabilità di teicoplanina è superiore a quella di vancomicina
- la teicoplanina a differenza di vancomicina, abitualmente non necessita di un monitoraggio routinario delle concentrazioni sieriche.
- la vancomicina presenta il vantaggio di una più lunga permanenza in circolo nel paziente uremico, ma è frequente l'intolleranza alla sua somministrazione, necessariamente endovena e che deve essere praticata in infusione lenta.
- il costo del trattamento nel paziente uremico è più elevato per la teicoplanina.

Il **Linezolid** è un farmaco di recente introduzione nell'uso clinico che sta suscitando un particolare interesse. È il capostipite di una nuova classe di antibiotici: gli oxazolidinoni. È un nuovo agente antibatterico cui sono per lo più universalmente sensibili sia gli S. coagulanti negativi sia gli S. aureo meticillino sensibili e meticillino resistenti.

Una metanalisi di due recenti studi ha trovato una significativa più elevata sopravvivenza in soggetti con polmoniti ospedaliere da MRSA trattati con Linezolid rispetto a quelli che ricevevano vancomicina⁽¹⁷¹⁾ e così pure una miglior efficacia, sempre nei riguardi della vancomicina, nel trattamento delle infezioni dei tessuti molli da MRSA, complicate dall'interessamento degli strati più profondi⁽²⁷⁷⁾

La spiegazione della diversa attività microbiologica dei due farmaci è verosimilmente dovuta alla maggior capacità di penetrazione nei tessuti (specie il polmone) del Linezolid rispetto ai glicopeptidi che presentano un elevato legame alle proteine plasmatiche.⁽¹⁷²⁾ Per quanto riguarda l'utilizzo del Linezolid nei pazienti nefropatici la farmacocinetica del farmaco non giustifica alcun

Fig.23



aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale anche grave, (173) mentre va supplementata con una ulteriore somministrazione del 32-35% circa dopo una emodialisi standard o dopo 24 ore di emofiltrazione continua(174#177).

La posologia è in genere di 600 mg ogni 12 ore somministrato per via endovenosa o, indifferentemente, per os in quanto anche la formulazione orale presenta una biodisponibilità del 100%.

Può inoltre essere somministrata anche per terapia Lock alla posologia di 2 mg/ml (147) ed è compatibile la sua miscelazione con eparina. In un recente trial clinico internazionale randomizzato è stato inoltre valutato il rapporto costo-efficacia del Linezolid rispetto alla Teicoplanina: è risultato migliore proprio per il Linezolid nonostante questo farmaco comporti un costo medio di trattamento più elevato (278)

Nella Fig.23 è mostrato un algoritmo per la terapia delle batteriemie del CVC, mentre nella Tab.XV sono evidenziati i rischi individuali ed ospedalieri per VRE. (178)

Tab. XV Rischio individuale ed ospedaliero per VRE	
FATTORI DI RISCHIO INDIVIDUALE	
Precedenti terapie con vancomicina o con più antibiotici includenti farmaci come cefalosporine di 3° generazione o contro gli anaerobi	
Vicinanza di pazienti VRE positivi	
Prolungata durata di pregressa terapia con vancomicina	
Pazienti immunosoppressi	
Presenza di CVC	
Prolungato supporto ventilatorio	
Prolungato stazionamento in unità di terapia intensiva	
Lunga durata della cura	
Conosciuta colonizzazione	
Prolungato stazionamento preoperatorio in ospedale	
FATTORI DI RISCHIO OSPEDALIERO	
Inadeguata compliance di misure di igiene e utilizzo di barriere di protezione	
Superlavoro	
Età elevata	
Non adeguato riconoscimento di soggetto portatore	

Durata Terapia.

L'appropriata durata della terapia antibiotica è di circa 7-10 gg (179) per l'infezione di stafilococchi coagulasi negativo. Per le infezioni da stafilococco aureo è invece indicato un trattamento per 2-3 settimane (180#182) sempre che si rilevi scomparsa della febbre e della batteriemia entro le 72 ore.

Un trattamento di breve durata può essere sufficiente in pazienti con basso rischio d'infezione delle valvole cardiache. (183)

Opportuno pertanto un ecocardiogramma possibilmente transesofageo; se positivo per vegetazioni il trattamento deve essere proseguito per 6 settimane. (183)

Anche nel caso di infezione associata a tromboflebite è indicata una terapia antibiotica prolungata per 6 settimane e dovrebbe essere somministrata contemporaneamente una terapia anticoagulante per questo motivo sarebbe indicato un controllo ecografico del vaso incannulato subito prima della rimozione di un CVC specie in caso di febbre.

Tutti i pazienti che presentano una infezione correlata al catetere debbono essere monitorizzati per almeno sei settimane per rilevare eventuali segni di infezioni metastatiche (cardiache-osteomieliti etc.).

VACCINO CONTRO LO STAFILOCOCCO AUREO

Anche l'utilizzo di un vaccino contro lo st. aureo viene valutato per contrastare l'alta morbilità e mortalità di questo patogeno nella popolazione uremica.

Al momento però l'ultimo report pubblicato (184), sebbene abbia documentato una significativa riduzione di batteriemia da s. aureo nel breve termine (3-40 settimane dopo la vaccinazione) non ha evidenziato una efficacia nel tempo per cui ulteriori studi sono necessari per chiarirne il ruolo nei pazienti emodializzati.

CONSIDERAZIONI FINALI

Le batteriemie correlate al catetere da S. aureo e in particolar modo da MRSA sono da considerarsi infezioni particolarmente gravi sia per l'antibiotico resistenza sia per la particolare virulenza di questo patogeno.

Un certo numero di nuovi antibiotici già disponibili come il Linezolid o in fase di studio (glycylciline, dalbavancina, cefalosporine con attività anti-MRSA) costituiscono però promettenti speranze per migliorarne il trattamento.

La frequenza delle infezioni ospedaliere, e così pure quelle da stafilococco aureo correlate all'accesso vascolare e più in particolare al CVC del paziente in emodialisi, rappresentano un indicatore della qualità dell'assistenza erogata.

Tali infezioni rappresentano infatti un danno per il paziente ed un costo aggiuntivo per l'assistenza ospedaliera. La lotta contro queste infezioni richiede un notevole coinvolgimento ed impegno di tutti gli operatori sanitari.

COMPLICANZE TARDIVE TROMBOSI E STENOSI

La trombosi è una complicanza non infrequente del cateterismo dei vasi centrali. La sua incidenza varia per le diverse sedi di incannulamento e i dati riportati in letteratura risentono delle differenti tecniche di indagine (ultrasuoni o flebografie) usate per individuarle (Tab. XVI). Nella Tab. XVII è riportata la classificazione di tali complicanze. Le trombosi possono in parte essere correlate al paziente per situazioni di trombofilia da cause congenite o acquisite (infezioni neoplasie LES) ma altri fattori giocano un ruolo importante:

- a) danno su base meccanica al foro d'ingresso del catetere nel lume vasale (199)
- b) trombogenicità dei cateteri (sarebbero meno trom-

bogenici quelli ad alta biocompatibilità come i cateteri in poliuretano e silicone anche se in osservazioni comparate e pubblicate nessun vantaggio in termini di complicazioni è stato dimostrato (200).

- c) ridotto flusso venoso (rapporto diametro vena /catetere)
- d) infezione del catetere (è stata documentata una correlazione fra complicanze trombotiche e infettive)
- e) *prolungata cateterizzazione* (è verosimilmente uno dei fattori più rilevanti in quanto determina un danno dell'endotelio a livello dei vari punti di contatto con il catetere) (201).

Nelle fig. 24+27 sono mostrate le sedi e i possibili tipi di trombosi della vena succlavia e giugulare interna.

Tab. XVI

Complicanze tardive Trombosi estrinseche al catetere

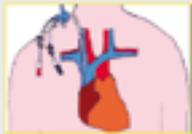
sede	incidenza
 Succlavia	Elevata (50%) <i>(Schwab S.J., Delaney Int. 1988)</i>
 Giugulare	Discreta (10 - 20%) <i>(Schilling F et al., Nephrol Dial Transf. 1991)</i> <i>(Barraco A., Manca O., G.L.N. 2002)</i>
 Femorale	Discreta (non quantificata in ambito nefrologico). In casistiche anestesiologiche descritta fra il 20 e 38 %)

Fig. 24 – sedi di possibile trombosi da catetere in vena succlavia da lesione meccanica

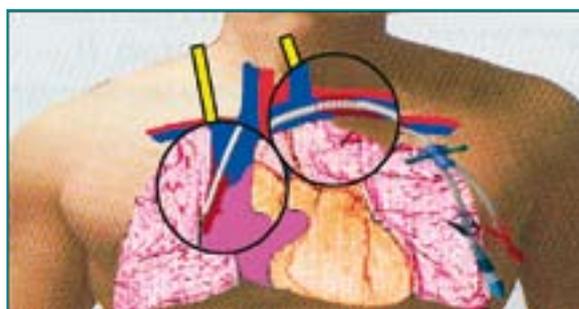


Fig. 25- a) fibrin sleeve, b) trombosi murale parziale, c) trombosi murale totale.

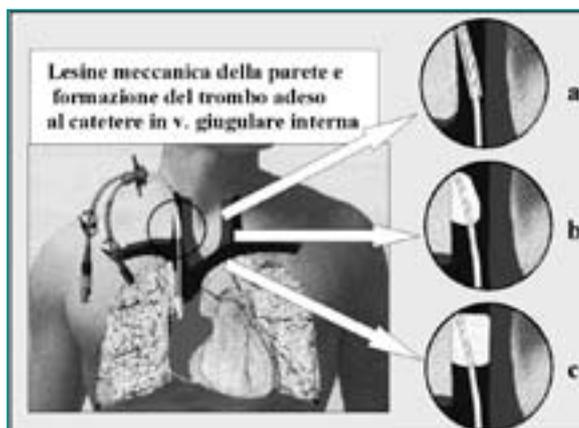
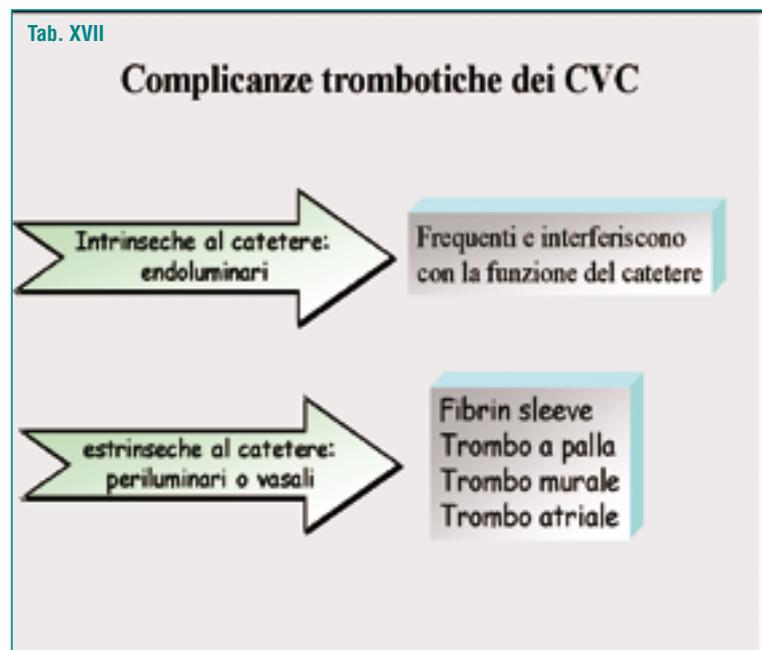
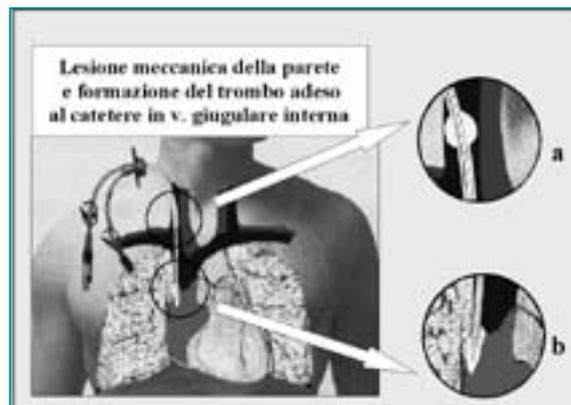


Fig. 26- a) trombo a palla, b) trombo alla punta



Riguardo alle complicanze trombotiche e stenotiche dei vasi centrali, sono ben documentate quelle relative all'incannulamento delle vene succlavie (figg.28 – 29).

Alla fine degli anni '70 c'era stato un entusiastico utilizzo delle vene succlavie (202+205) come sede di cateterismo per emodialisi.

L'evidenza però dell'alta incidenza (fino al 50%) di stenosi e trombosi (206+211) che provocavano il fallimento delle fistole artero-venose allestite omolateralmente ne ha decretato il quasi totale abbandono.

Le linee DOQI (212) dicono di evitare l'inserzione di cateteri in vena succlavia nei pazienti che possono necessitare di accesso vascolare permanente per la dialisi. Come per la trombosi della vena succlavia anche la trombosi della vena giugulare interna passa spesso inosservata perché non determina fallimento nel funzionamento del catetere ed è perlopiù totalmente asintomatica.

Ciò non di meno è una complicanza importante perché può determinare in maniera irreversibile la perdita di tale vaso per il posizionamento di cateteri tunnellizzati da utilizzare come accesso vascolare a permanenza. L'incidenza del fenomeno della trombosi della v. giugulare interna varia notevolmente in letteratura.(213+215).

In alcuni importanti reports è stata riportata una incidenza relativamente bassa (variante da 5 a 10 %).

Utilizzando la tecnica ecografia nella sorveglianza dei cateteri in vena giugulare interna è stata stimata invece una incidenza di trombosi della vena cioè estrinseche al catetere del 36% nei cateteri tunnellizzati (216) (fig.30) e di oltre il 20% nei cateteri provvisori (217) (fig. 31).

L'evoluzione spontanea della trombosi della V.G.I. da catetere è stata valutata in uno studio prospettico osservazionale (218) praticato in pazienti con trombosi asintomatica della vena giugulare. È stata riscontrata la completa ricanalizzazione in caso di fibrin sleeve, l'alta possibilità di risoluzione spontanea della trombosi murale parziale, ma un frequente esito in stenosi delle trombosi murali totali (Fig.32).

Non è ancora ben stimata, anche se sicuramente elevata, l'incidenza di trombosi della v. anonima.

Tale complicanza è correlata soprattutto ai cateteri a permanenza (Fig.33) ma può essere conseguenza anche di un cateterismo provvisorio in V.G.I (Fig.34) particolarmente protratto (oltre 30-40 giorni).

La trombosi della vena anonima è frequentemente asintomatica: l'edema del collo, spalla, arto superiore è in genere presente quando si allestisce omolateralmente una fistola artero-venosa con conseguente maggior riempimento del letto venoso (Fig.35).

Anche l'ostruzione della Vena Cava Superiore (VCS) può essere asintomatica ma può determinare una sindrome della VCS che si presenta con dispnea, dolore toracico, tosse, cefalea, disfagia e sintomi di ipertensione endocranica (219+224).

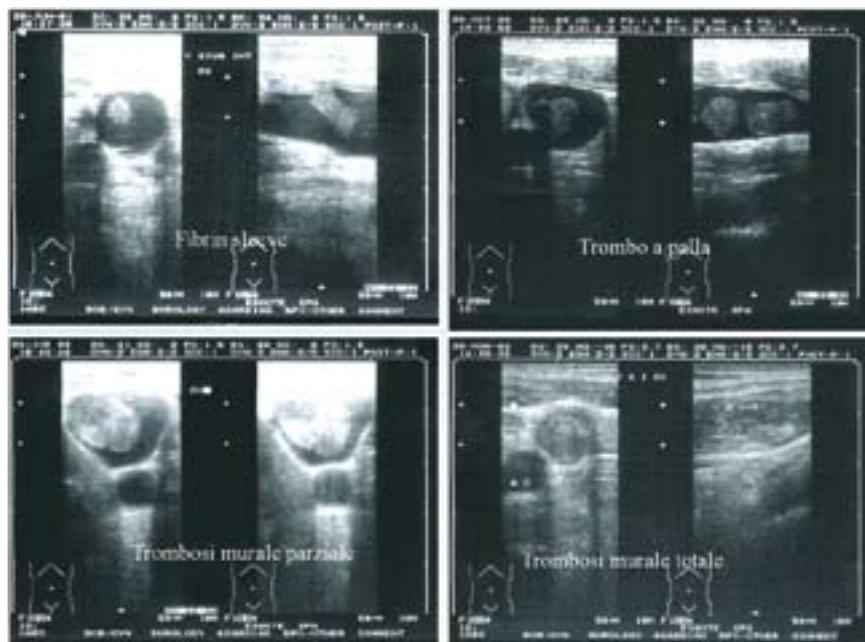


Fig.27- corrispettivi quadri ecografici dei vari tipi di trombosi estrinsechi al catetere

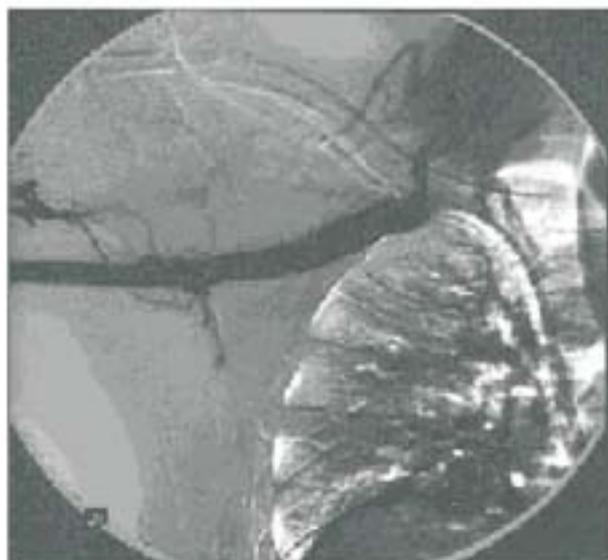


Fig.28 Trombosi v.succlavia con catetere provvisorio in situ

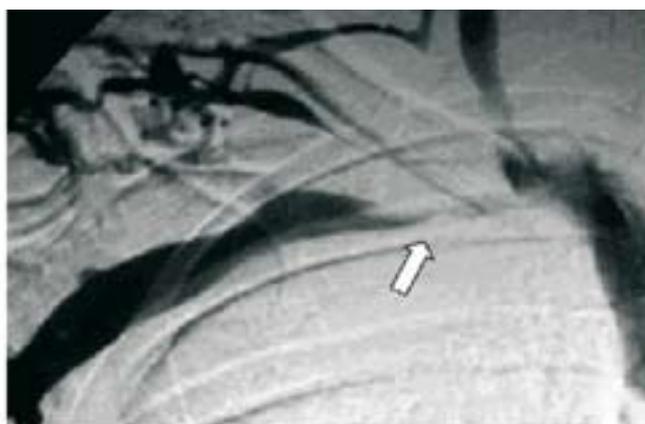


Fig.29 Trombosi v. succlavia destra da progressivo cateterismo

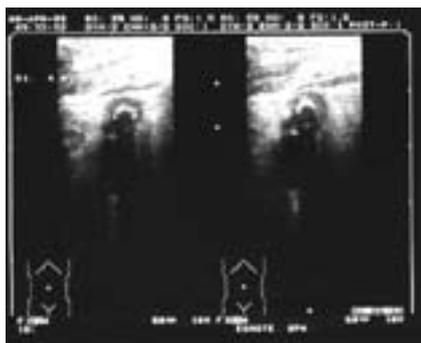


Fig. 30:trombosi V.G.I. da catetere tunnellizzato per HD



Fig.31-Un caso di trombo murale con catetere ancora in situ.

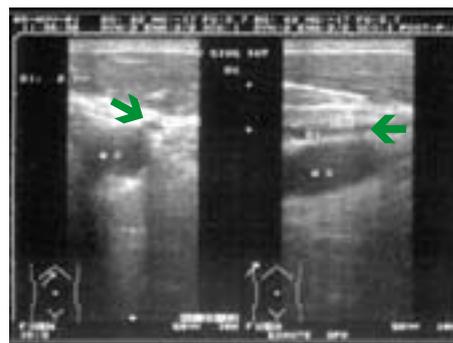


Fig.32 Esito in stenosi di trombosi della VGI (freccia)

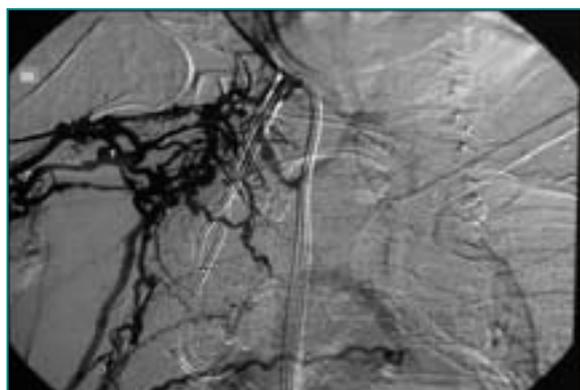


Fig.33: trombosi vena anonima destra da catetere a permanenza



Fig.34: trombosi vena anonima da catetere provvisorio (ancora in situ)

La maggior difficoltà nel diagnosticare queste complicanze sta nel fatto che possono essere evidenziate solo con esame angiografico, TAC spirale o RMN essendo in queste sedi l'indagine ecografia inadeguata.

In un recente report (225) viene consigliato, prima di un intervento di inserzione di catetere tunnellizzato per emodialisi in V.G.I., l'esecuzione di un esame angiografico per ridurre il rischio di complicanze traumatiche della procedura giacchè da questi autori è stata evidenziata una elevata incidenza di stenosi o eccessive angolazioni dei vasi centrali.

Fig.35: Marcato edema arto sup. sx per trombosi della vena anonima in presenza di fistola artero venosa omolaterale



Queste alterazioni erano presenti con incidenza doppia nei pazienti che avevano già avuto un catetere tunnellizzato in V.G.I.. Ciò conferma che l'uso di cateteri tunnellizzati per emodialisi può complicarsi facilmente con lo sviluppo di stenosi dei vasi centrali.

Con l'ecografia è possibile rilevare trombi asintomatici come fibrin sleeve a livello delle vene femorali (226) e anche ovviamente le trombosi murali (Fig.36).

Anche l'ostruzione trombotica e la stenosi della vena iliaca comune (227) (Fig.37) e della vena cava inferiore (228) sono un'evenienza non infrequente specie per cateterismi prolungati o ripetuti ed è stata riportata una incidenza in questi casi del 29% (229)

Il tromboembolismo polmonare può essere una seria conseguenza delle trombosi in queste sedi anche se la sua incidenza nei pazienti emodializzati è controversa. Alta secondo alcuni autori (230) che rilevarebbero dati in linea con quelli descritti per pazienti critici sottoposti a cateterismo per motivi non dialitici (231), sarebbe invece relativamente bassa per altri (232) che la giustificerebbero con la disfunzione piastrinica dell'uremico.

I sintomi dell'embolismo polmonare complicante la trombosi dell'asse iliaco-femorale parrebbero comunque di gravità minore rispetto a quella originatasi in altre sedi degli arti inferiori e passerebbero spesso inosservati (233-234),

L'ostruzione trombotica o la stenosi delle vene iliache possono inoltre costituire un grosso problema per i soggetti in attesa di un trapianto di rene.

Come precedentemente riportato il rischio di trombosi correlato al catetere varia a secondo del sito di inserzione, e gli studi pubblicati su riviste nefrologiche confermerebbe il maggior rischio per la vena succlavia. In un trial in ambito anestesiológico (231) paradossalmente l'incidenza delle complicanze trombotiche del catetere riferito alle varie sedi è totalmente invertito: una trombosi da catetere è stata riscontrata nel 21,5 % dei pazienti con catetere venoso in femorale e nell'1,9% di quelli con catetere in succlavia e in un altro studio osservazionale in ambito anestesiológico (235), il rischio di trombosi associato con catetere in vena giugulare interna fu approssimativamente 4 volte superiore a quello del catetere in succlavia.

Sempre in ambito anestesiológico (236) su pazienti pediatrici critici è stata invece rilevata un'elevata incidenza (44%) di trombosi da catetere (di poliuretano o polietilene da 3 - 4 o 5 F) in vena femorale.

L'esame ultrasonografico effettuato dopo 3 giorni, dopo ogni settimana e dopo la rimozione del catetere ha evidenziato formazione di trombi in vena iliaca nell'85% dei pazienti, in vena femorale nel 38% e in vena cava inferiore nel 23%.

Fig.36

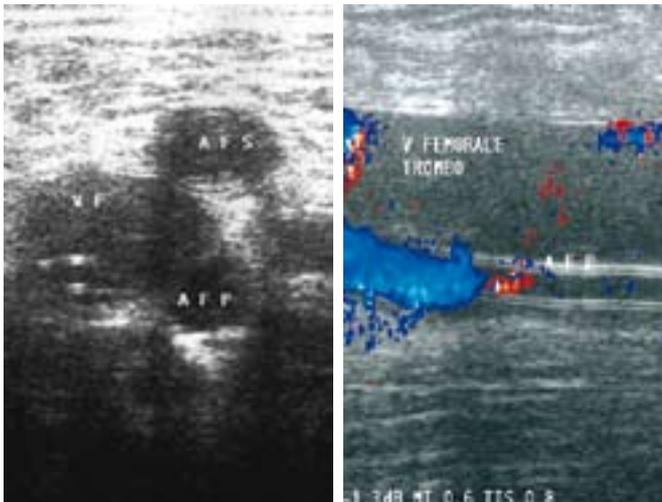
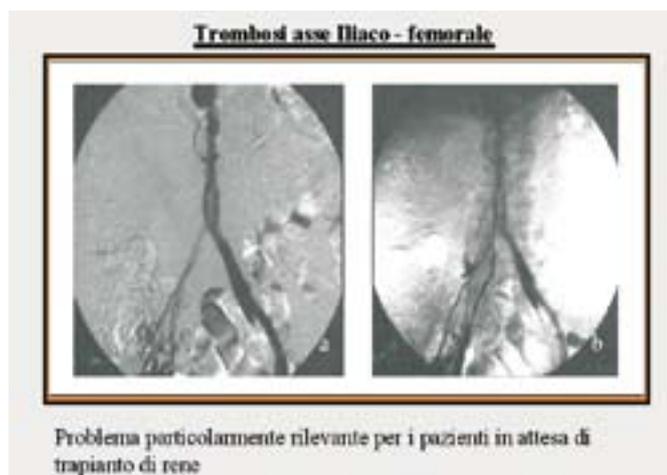


Fig.37



Profilassi

Terapia

Cateteri provvisori

La prevenzione delle complicanze trombotiche consiste anzitutto nel minimizzare il danno intimale con l'uso di cateteri morbidi a bassa trombogenicità e di calibro adeguato alla dimensione del vaso, nella scelta delle sedi più idonee e soprattutto in un'adeguata permanenza del catetere. Per quanto riguarda la profilassi farmacologica mancano studi controllati nella popolazione dialitica specie per i cateteri provvisori per cui non è possibile proporre raccomandazioni secondo principi universalmente accettati.

È utile comunque, specie per i pazienti allettati (il ruolo ricoperto dall'immobilizzazione come fattore di rischio per patologia tromboembolica è oramai noto e universalmente riconosciuto), o con accresciuti fattori di rischio trombotico per attivazione del processo coagulativo (stati infettivi neoplastici anticorpi antifosfolipidi) una terapia profilattica, anche per ridurre il rischio di embolia polmonare (specie cateteri in vena femorale), con eparina a basso peso molecolare (E.B.P.M.).

Le eparine B.P.M., rispetto all'eparina standard, presentano il vantaggio della monosomministrazione (in profilassi), il minor rischio di piastrinopenia da eparina e quindi una maggior maneggevolezza. Anche una profilassi farmacologicamente corretta può comunque comportare un'aumentata incidenza di eventi emorragici.

Cateteri tunnellizzati

La presenza di un catetere tunnellizzato, come accesso vascolare, è associato ad un duplice rischio di trombosi (intrinseche ed estrinseche). Il più elevato è quello di un'occlusione locale intrinseca al catetere.

Il rischio di trombosi del CVC è relativamente elevato in pazienti oncologici ed è stato riportata (237) l'efficacia profilattica di Warfarin a basse dosi e di eparina a basso peso molecolare (EBPM).

L'utilità di tale approccio è stato però smentito da un altro lavoro in ambito oncologico (238), mentre un recente studio randomizzato (239) condotto su pazienti oncologici con CVC ha confrontato Warfarin (1 mg/ml) e Nadroparina (2500 UI/die) nella prevenzione delle trombosi e ha documentato per entrambi i farmaci efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi trombotici e sicurezza soddisfacente per entrambi i trattamenti con simili rapporti rischio/beneficio.

Occorrerebbero sicuramente ulteriori studi controllati che chiariscano meglio l'indicazione o meno ad una profilassi antitrombotica di lunga durata anche nei pazienti in dialisi con CVC tunnellizzati.

Il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) associata alla presenza di un catetere dovrà conformarsi a quanto generalmente raccomandato per questa indicazione ma dipenderà soprattutto dai sintomi del paziente.

Come già accennato, sono infatti sintomatiche soprattutto le trombosi acute interessanti le vv. femorali con edema marcato all'arto interessato, e significativo rischio di tromboembolia polmonare. Raramente danno segni clinici quelle che insorgono nelle vene giugulari e succlavie.

Queste ultime mostrano rilievo clinico se si allestisce una F.A.V.I. all'arto superiore omolaterale.

Il trattamento dei pazienti sintomatici consiste nell'instaurare immediatamente una terapia anticoagulante iniziando con eparina pronta o meglio eparina a basso peso molecolare a dosi scoagulanti e associando entro 24 ore la somministrazione di anticoagulanti orali (Coumadin 5 mg al 1° giorno) la cui dose deve essere aggiustata quantitativamente e, ad un INR di 2,0, si può sospendere l'eparina.

Il trattamento con anticoagulanti orali deve essere proseguito per almeno 3 mesi cercando di tenere l'INR a 2,5 (range 2,0 - 3,0).

La rimozione del catetere dovrebbe essere praticata dopo 5 - 6 giorni dall'inizio della terapia per un minor rischio di tromboembolismo.

La terapia trombolitica con Urokinasi trova raramente indicazione anche per l'alto rischio emorragico, mentre l'utilizzo di filtri cavali, nel caso della trombosi acuta sintomatica della v. femorale e/o iliaca esterna con alto rischio di embolia polmonare, è riservato ai casi in cui è controindicata la terapia scoagulante.

Il trattamento delle trombosi venose associate a CVC tunnellizzati è un problema che si pone poco frequentemente perché esse sono quasi sempre asintomatiche (tranne ovviamente i casi, peraltro poco numerosi, di cateteri a permanenza in vena femorale).

Esse si instaurano lentamente determinando una progressiva riduzione, fino alla scomparsa, del lume circostante il catetere stesso.

La diagnosi può essere posta agevolmente col controllo ecografico ove questo permetta la visualizzazione dei vasi (v.giugulare, succlavia e v. femoro-iliaca) o con l'esame angiografico per le vene più centrali.

Considerazioni finali

Non adeguati trias su utilità di dicumarolici, EBPM o antiaggreganti nel ridurre il rischio di trombosi venosa profonda da CVC per emodialisi. Certamente la *profilassi antitrombotica va tenuta presente e deve essere individualizzata in base ai fattori di rischio del singolo paziente.*

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE MECCANICHE

Cateteri provvisori

Il malfunzionamento è la più frequente complicanza meccanica dei cateteri provvisori ed anche la più frequente complicanza in assoluto nella nostra esperienza. (240)

La sede con la maggior incidenza è la v. femorale.

Il malfunzionamento di un catetere può dipendere da una malposizione o migrazione del tip terminale, ma è soprattutto conseguenza di una trombosi intrinseca al catetere a livello della punta (241) e può essere secondaria ad un inadeguato riempimento con soluzione anti-coagulante durante l'intervallo interdialitico; ciò è più frequente per i cateteri con i fori laterali.

L'occlusione può essere parziale o totale.

Le conseguenze saranno pertanto rispettivamente scarso flusso o assenza dello stesso.

Se non si riuscisse con le idonee manovre (vedi gestione infermieristica) alla disostruzione ed al ripristino di adeguato flusso, si può optare per due soluzioni: sostituzione su filo guida o disostruzione con fibrinolitici.

1) Sostituzione su filo guida

La sostituzione di un catetere malfunzionante con l'ausilio di un filo guida è procedura ben codificata ed utile specie in circostanze d'urgenza dialitica in pazienti con rischi emorragici o quando debba essere effettuata da personale medico non particolarmente addestrato; essa infatti riduce le complicanze immediate correlate all'inserzione del catetere. Sarebbe buona norma praticare sempre una cultura del tip del catetere sostituito e, se positivo sia per colonizzazione o per infezione, il catetere riposizionato dovrebbe essere rimosso.

La manovra deve essere eseguita con le massime norme di asepsi, lasciando per almeno 5 minuti un impacco antisettico (amuchina 10%) intorno alla parte più prossimale del catetere e sull'exit site, tagliando quindi il catetere a 3 - 4 cm dal punto di inserzione pinzandolo con klemmer a tenuta.

Ciò riduce la possibile contaminazione legata al maneggiamento del catetere esterno e permette l'introduzione del filo guida anche dalla parte del terminale a J (Fig.38 a- b).

Bisogna porre poi estrema attenzione a non mollare il moncone del catetere perché potrebbe scivolare, come risucchiato, dentro il lume vasale, specie per i cateteri in v. giugulare o succlavia.

Se tale malaugurata complicanza occursse è necessario rimuovere il catetere con l'ausilio di angiografisti interventisti esperti. (Radiological Retrieval) (244) (Fig.39 a- b).

In considerazione della difficoltà oggettiva ad una sostituzione del catetere senza il rischio di infezione legata sia alla manovra che alla verosimile possibile contaminazione dell'exit site specie se catetere a dimora da più giorni, pur in assenza di evidenze su dati di letteratura, può essere consigliabile la somministrazione di una dose di antibiotico come profilassi.

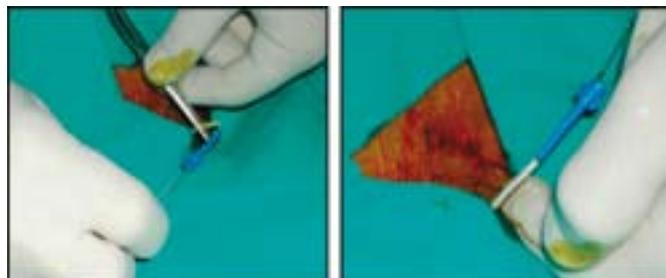


Fig.38 a-b: sostituzione su filo guida del catetere

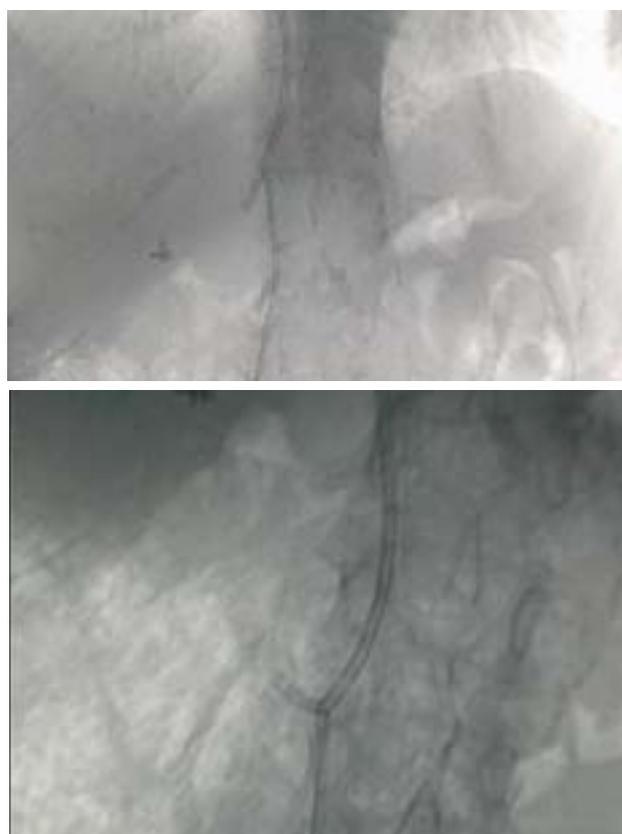


Fig.39 a-b- recupero di catetere con metodica radiologica interventistica

2) Disostruzione con fibrinolitici

La terapia della trombosi intrinseca al catetere con lú-rochinasí è coronata dal successo nel 70 - 90 % dei casi (245-246) e consiste nel somministrare dentro il lume una soluzione di Urokinasi in concentrazione di almeno 5000 U / ml in quantità sufficiente a riempire il lume stesso.

Bisognerebbe aggiungere 0,3 ml di soluzione fisiologica ogni 10' per 2 - 3 volte per rimuovere l'urokinasi nella parte distale del catetere.

Aspirare e ripetere la procedura se necessario. A volte può occorrere una concentrazione di urokinasi superiore e una sosta nel catetere di alcune ore.

In conclusione quale è delle due tecniche la più indicata in caso di malfunzionamento del catetere?.

Quando la sessione dialitica può essere procrastinata di alcune ore è valida l'opzione della terapia fibrinolitica. È consigliabile ridurre al minimo la sostituzione su filo guida (limitare tale procedura a urgenze dialitiche inderogabili, a pazienti con gravi stati coagulativi, quando il paziente non presenti altri possibili accessi venosi o quando il paziente stesso sia intollerante alla puntura per nuova inserzione).

Quando il malfunzionamento occorre dopo diverso tempo dall'inserzione del catetere è indicato approfittarne per cambiare sede del catetere stesso (ciò né riduce le complicanze sia infettive che trombotiche).

Per quanto riguarda le **altre complicanze meccaniche** da catetere temporanei e cioè la **fissurazione e o rottura e la dislocazione**, a parte gli ovvi opportuni provvedimenti da adottare in caso di importanti implicazioni cliniche (embolia gassosa, emorragia, perforazioni vascolari), la soluzione è immediata rimozione degli stessi.

Essendo cateteri temporanei possono e debbono essere rimossi (ed eventualmente sostituiti) in caso di complicanza seria, reale o anche solo sospetta.

Cateteri tunnelizzati

Anche per i cateteri tunnelizzati il **malfunzionamento** è il problema più comune (247). Ovviamente bisogna escludere problemi legati a malposizione dei cateteri stessi (Fig.40) o possibile Kinking (Fig.41) facendo effettuare una radiografia subito dopo l'intervento di posizionamento.

È comunque ben conosciuta la frequente difficoltà di utilizzo (scarso flusso o alte resistenze) dei cateteri che si verifica in genere alla prima dialisi dopo il loro posizionamento.

Non è chiara la natura di tale problema ma è comunque facilmente prevenibile usando l'accortezza di riempire il lume dei cateteri, immediatamente dopo l'intervento, con una soluzione contenente urokinasi (in genere utilizziamo una fiala da 25.000 unità diluita in 6 cc di soluzione fisiologica che viene instillata come soluzione lock in quantità di 3 cc in ogni lume in caso di cateteri di Tesio).

Quando il malfunzionamento insorge invece tardivamente nella maggior parte dei casi è correlato ad una trombosi intrinseca al catetere ma non sono rari i casi secondari a quadri di Fibrin Sleeve che arrivano a circoscrivere il tip terminale del catetere.

Prevenzione.

Uno studio randomizzato (248) in pazienti in emodialisi è stato condotto con l'utilizzo di basse dosi di warfarin (1 mg/die) per valutare l'efficacia nel prevenire il tardivo malfunzionamento dei cateteri tunnelizzati dovuto sia a trombosi intrinseca che a formazione di fibrin sleeve, ma ha mostrato l'inutilità di tale procedura.

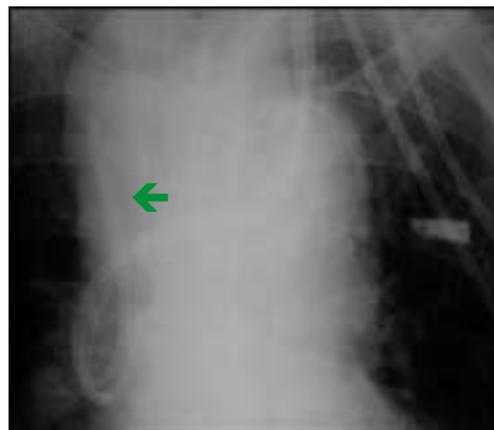


Fig.40 - Malposizione del catetere

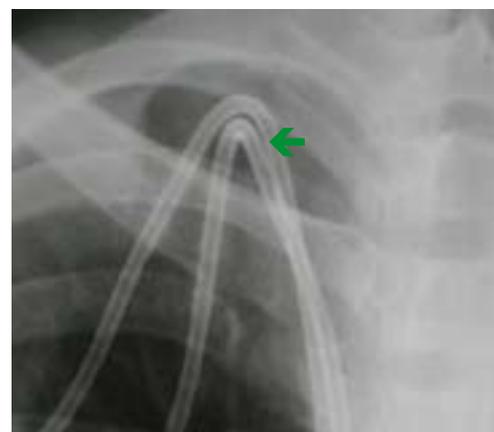


Fig.41- Kinking del catetere

Trattamento.

Il **trattamento primario** del malfunzionamento del catetere include tre opzioni (70):

- getto forzato
- terapia meccanica
- terapia fibrinolitica

a) getto forzato

consiste in una infusione, rapida e forzata, di soluzione fisiologica dentro il lume del catetere che si presume sia trombizzato.

Poiché la forza che può essere generata da una siringa è inversamente proporzionale alla dimensione della siringa stessa, la forza più grande può essere ottenuta con una siringa più piccola.

La tecnica prevede una infusione rapida, effettuata con notevole forza, di 4 - 5 cc di soluzione fisiologica con una siringa da 5 cc e se possibile dotata di raccordo tipo Luer - Lock; dovrebbe quindi essere provata un'aspirazione del catetere, se ancora ostruito la manovra può essere tentata una seconda volta.

Un rischio della procedura consiste nell'immettere in circolo il coagulo occludente che è però piccolo ed in genere non crea problemi alcuno.

Un altro svantaggio è rappresentato dal piccolo rischio di rottura del catetere che è però evenienza piuttosto rara.

b) terapia meccanica

Rimozione del trombo occludente usando filo guida (249) o un brush per biopsia ureterale (250).

Presentano il vantaggio di essere discretamente efficaci ma sono potenziali fonti di contaminazione batterica.

c) terapia fibrinolitica

I farmaci utilizzabili per la terapia fibrinolitica sono lúrokinasi e l'attivatore tissutale del plasminogeno essendo lo streptokinasi generalmente non raccomandato per la possibilità di reazioni allergiche dopo usi ripetuti.

Lúrokinasi è il farmaco più utilizzato in Italia, mentre negli Stati Uniti è stato ritirato dal mercato per il supposto rischio di trasmissione di agenti infettivi anche se una nuova formulazione di urokinasi ricombinante è attualmente in studio.

Urokinasi : Schwab (251) e Suhoki (252) hanno utilizzato con successo variante dal 74 al 95% dei casi una posologia di 5000 unità/ml in un volume sufficiente a riempire il catetere e lasciato per circa 20 minuti.

Dosaggi più elevati e più lunghi tempi di permanenza possono essere utilizzati in caso di insuccesso.

Altri Autori (253) raccomandano invece posologia di 10.000 unità/ml ripetute fino a 3 volte in circa 4 ore.

Poiché nel prontuario sanitario italiano la confezione con il dosaggio inferiore è di 25.000 unità è opportuno adattare tale posologia sia per uno singolo che per entrambi i cateteri di Tesio se occorresse, con periodi di sosta del farmaco di almeno 2 ore per evitare insuccessi e necessità di ulteriore infusione.

Attivatore tissutale del plasminogeno: La posologia raccomandata per questo enzima è di 2 mg/2 ml in volume sufficiente a riempire il lume interno del catetere e sarebbe più efficace dell'urokinasi (254) e utile anche nella maggior parte dei casi in cui lúrokinasi ha fallito (255).

Un limite all'utilizzo di questo farmaco è però l'elevato costo (€ 383) per la confezione da 20 mg che è quella con dosaggio più basso ma che determina comunque un notevole spreco di farmaco.

Trattamento secondario

In caso di fallimento della terapia litica è necessaria una valutazione radiologica per escludere eventuali dislocazioni del tip del catetere (Fig.42) e potere così provvedere ad un tentativo di correzione ricorrendo anche a radiologi interventisti.

Spesso però l'esame con mezzo di contrasto rivela un quadro di *fibrin sleeve* cioè un manicotto di fibrina che avvolge il catetere fino alla porzione più distale (Fig.43).

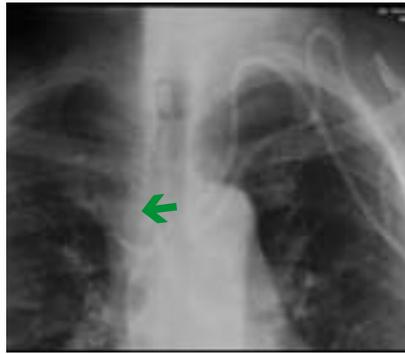


Fig.42 dislocazione tip del catetere



Fig.43- fibrin sleeve adeso alla parte terminale di un catetere di Tesio rimosso

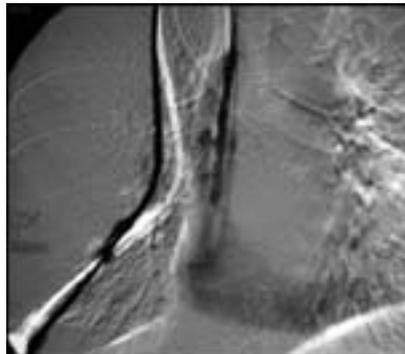


Fig.44(a):contrastografia che mostra fibrin sleeve avvolgente la porzione distale di uno dei due cateteri di Tesio

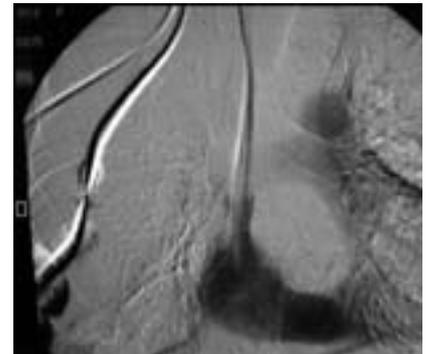


Fig.44(b): quadro contrastografico del secondo catetere esente da fibrin sleeve

La diagnosi di *fibrin-sleeve* viene posta tramite cateterografia, dai seguenti segni radiologici (Fig.44 a-b):

- mancata visualizzazione dello spruzzo dai fori laterali e da quello terminale del contrasto iniettato
- rigonfiamento a palla della punta del catetere
- reflusso del contrasto, dai fori terminali del catetere, lungo la parte più prossimale del catetere stesso.

Trattamento del malfunzionamento da fibrin sleeve.

a) fibrinolisi: l'infusione di enzimi litici, come urokinasi (256-257) può essere utilizzata con discreta percentuale di successo (anche 80%).

L'urokinasi viene utilizzata alla posologia di 20.000 (257) o 30.000 (258) unità all'ora per quattro sei ore (questo dosaggio non produce effetti sistemici e non è necessaria l'ospedalizzazione).

Anche l'ateplasi (rtPA o attivatore tissutale del plasminogeno) (259-260) può essere utilizzato alla posologia di circa 2,5 mg in 50 ml di fisiologica ed infuso alla velocità di 17 ml/h x 3 ore anche se la frequente necessità di ripetere il trattamento lascia dubbi sui suoi effetti benefici in rapporto ai costi (261).

b) stripping percutaneo del manicotto di fibrina utilizzando un catetere a laccio che viene introdotto tramite la v. femorale (Fig.45 a-b).

I successi sono buoni (92 - 98%) (262+264), gli svantaggi consistono in embolizzazione per altro asintomatica dei frammenti del manicotto di fibrina, una relativamente breve durata del successo della metodica, ripresentandosi il problema mediamente entro 2 mesi, e nei costi elevati della procedura.

In un trial prospettico e controllato (258) fra stripping e urokinasi non sono state rilevate significative differenze nella sopravvivenza primaria del catetere (rispettivamente 75 e 86% dopo 15 gg e 35 e 48% dopo 45 giorni).

Se le manovre sopra descritte non sortissero risultati è necessario la sostituzione del catetere che può essere eseguita su filo guida previa rimozione dell'eventuale manicotto di fibrina con Fogarty (265-266)

In tali casi è però preferibile rimuovere i cateteri e posizionarne due nuovi in altra sede se disponibile (il *fibrin-sleeve* tende a riassorbirsi spontaneamente in alcuni mesi). Altre complicanze

- *Fuoriuscita parziale del catetere con estroflessione parziale o totale della cuffia* (Figg.46-47) determina aumentato rischio di infezione e di fuoriuscita totale del catetere; opportuno la sostituzione su filo guida del catetere appena possibile.
- *Erosione cutanea in corrispondenza della cuffia*: evenienza poco frequente che può verificarsi in pazienti con pannicolo sottocutaneo molto ridotto; determina aumentato rischio di infezione, necessario la sostituzione del catetere.
- *Rottura accidentale o provocata dal paziente della porzione esterna del catetere*: se la porzione restante

è sufficientemente lunga, previa adeguata disinfezione del moncone, collegare nuovo kit di connessione (Figg.48-49).

Opportuna profilassi antibiotica sistemica e intralock dopo la manovra.

- *Fissurazione porzione esterna del catetere (pericolo per embolismo, perdita ematica, infezione)*: se la porzione a monte del punto fissurato lo consente, con tecnica di asepsi, tagliare il catetere a quel livello e inserire nuovo kit di connessione.
- *Rottura del tip intravascolare del catetere*: determina l'embolizzazione del tip stesso dentro l'arteria polmonare con potenziali gravi conseguenze. Di fatto è una evenienza molto rara e descritta soprattutto per i cateteri tunnellizzati posizionati in v. succlavia e quindi utilizzati per lo più in ambito oncologico (267+ 269).

Il danno che determina la lesione del catetere è determinato dal cronico attrito meccanico subito dal catetere stesso nel passaggio fra clavicola e I° costa.

Il segno cosiddetto del pinch-off caratterizzato da uno schiacciamento o kinking del catetere a questo livello, è un precoce segnale d'allarme per impedire la rottura del catetere (270) mentre il trattamento consiste nel recupero del frammento del catetere embolizzato per via chirurgica o radiologica interventistica (269).

È stato comunque descritta anche una rottura spontanea del tip di un c.v.c. tunnellizzato posto nella vena giugulare int. dx la cui causa comunque non è stata chiarita (271).

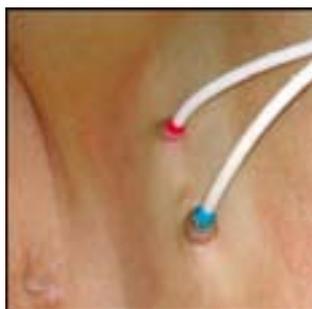


Fig.46: estroflessione parziale della cuffia di catetere di Tesio



Fig.47: fuoriuscita totale della cuffia di una branca del catetere di Tesio



Fig.48-Rottura accidentale di catetere

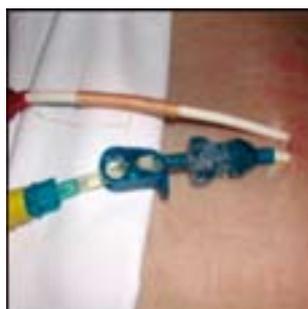


Fig.49-adattamento al moncone di un nuovo kit di connessione



Un particolare ringraziamento al Sig. Maurizio Stara per la collaborazione grafica.
Stampa e Impaginazione: Press Color

Allegato 1

Consenso informato all'incannulamento di un vaso centrale

Il sottoscritto Dott. _____ rende edotto il/la Sig./a _____ su quanto segue:

Si rende necessario, per poter praticare trattamento emodialitico/di plasmateresi, il posizionamento di un catetere provvisorio /a permanenza in un vaso centrale (v. giugulare interna o v. femorale).

Le potenziali complicanze **immediate** del cateterismo della vena giugulare e femorale sono le seguenti:

- 1) la puntura arteriosa rappresenta una complicanza relativamente frequente di entrambe le metodiche, ma può essere facilmente controllata e raramente è causa di ematoma importante, perfino nei soggetti con coagulopatia; può provocare anche una fistola artero-venosa o un pseudoaneurisma.
- 2) Altre complicanze, potenziali e serie, dell'incannulamento della vena femorale sono:
 - a) perforazione del vaso con ematoma perivascolare, a volte grave se retroperitoneale;
 - b) perforazione di viscere cavo.
- 3) Complicanze inerenti all'incannulamento delle vene giugulari interne possono essere:
 - a) irritazione cardiaca con aritmie atriali e più raramente ventricolari, ma solo in condizioni eccezionali sono necessarie la cardioversione o la somministrazione di farmaci antiaritmici;
 - b) il pneumotorace (presenza di aria nel torace che può determinare difficoltà respiratoria) compare in meno dell'1% di tutte le cateterizzazioni, anche se l'incidenza è strettamente correlata all'esperienza del medico;
 - c) raramente è stata descritta l'insorgenza di embolia gassosa clinicamente significativa;
 - d) infine la perforazione vascolare e miocardica, estremamente rare, possono causare un tamponamento pericardio o un emotorace minaccioso per la vita
 - e) sono state ancora descritte, in rarissimi casi, lesioni delle strutture adiacenti al vaso da incannulare, quali ad esempio del plesso brachiale, della trachea e del nervo laringeo ricorrente

Possibili complicanze tardive dei cateteri sia femorali che giugulare.

Relativamente frequenti se il catetere è mantenuto per un lungo periodo sono le infezioni del tramite sottocutaneo e/o sepsi con batteriemia che necessitano di pronto ed adeguato trattamento oltre alla eventuale rimozione della cannula stessa.

Frequenti sono anche le trombosi e stenosi venose e possibili sono le tromboflebiti.

L'incannulamento sarà eseguito in anestesia locale, le cui possibili, anche se rare complicanze comprendono:

- 1) Reazioni avverse imprevedibili, generali o locali, ai farmaci che possono essere a volte gravi fino allo shock.
- 2) Reazioni da sovradosaggio relativo per un riassorbimento eccessivamente rapido dell'anestetico (effetti tossici sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardio-vascolare).

Il Medico

Il sottoscritto _____ dichiara di aver ben compreso quanto sopra riportato e di acconsentire all'incannulamento di un vaso centrale (vena giugulare interna o vena femorale).

Allegato 2

Nota informativa per i portatori di cateteri provvisori per emodialisi

Occorre tener ben presente innanzi tutto che la presenza di un catetere venoso per lo svolgimento del trattamento emodialitico è una necessità cui non si può fare a meno fino anche non si possa utilizzare un accesso vascolare a permanenza (fistola artero-venosa interna).

Tale catetere deve essere rimosso appena non più indispensabile e comunque in genere non va tenuto più di tre settimane se in vena giugulare e non più di sette giorni se in vena femorale.

È necessario conoscere i possibili, anche se non frequenti effetti collaterali o complicanze degli stessi e bisogna inoltre mettere in atto attente misure di prevenzione.

Tra le principali complicanze bisogna tener presente la possibilità di infezione che deve essere sospettata allorché insorgesse iperpiressia (febbre), spesso accompagnata da brividi non giustificata da altre patologie concomitanti (stati influenzali o altro) in special modo se insorta a distanza di poche ore dal termine del trattamento emodialitico,

Cosa bisogna fare?

Contattare immediatamente i medici del proprio centro dialisi, In ogni caso è possibile rivolgersi a un medico di questa struttura telefonando in orario diurno (ore 8-20) ai seguenti numeri:... o in orario notturno o nei giorni festivi al medico di guardia della divisione nefrologia:...

Un'altra possibile complicanza è la trombosi della vena sede di catetere. Nei cateteri in vena femorale si manifesta con edema (gonfiore) dell'arto sede di cateterismo, che si presenta di volume e circonferenza superiore al controlaterale ed è facile rilevare un segno caratteristico (la fovea), cioè premendo sulla cute col dito rimane l'impronta dello stesso per alcuni secondi.

Nel caso di vena giugulare interna la trombosi è per lo più asintomatica e solo raramente può manifestarsi con edema della spalla, del collo o dell'arto omolaterale (cioè dello stesso lato ove situato il catetere).

In entrambi i casi bisogna avvertire immediatamente i medici del proprio centro dialisi o di questa struttura.

Per prevenire questa complicanza, in casi selezionati, viene prescritta terapia anticoagulante profilattica con eparine a basso peso molecolare che il paziente direttamente (o tramite un familiare) deve somministrarsi sotto cute. Questa procedura a sua volta può fare insorgere complicanze emorragiche verranno immediatamente segnalate al medico (particolare attenzione all'emissione di feci sanguinolente o di color nero-picee).

Altre complicanze da tenere in considerazione:

Sanguinamento dal punto di ingresso cutaneo del catetere. Ciò in genere può avvenire entro i primi 7- 10 giorni dal posizionamento del catetere. Se di modesta entità tale da determinare solo una macchia di sangue sulla garza della medicazione non deve destare alcuna preoccupazione.

Se invece il sanguinamento fosse di entità maggiore tale da determinare, oltre all'imbibizione della garza, anche un rivolo di sangue sulla cute che supera i bordi della medicazione, è necessario effettuare una compressione con il pugno chiuso a livello dell'inserzione del catetere per almeno cinque minuti e comunque fino a cessazione del sanguinamento e avvisare il medico.

Rottura o fissurazione del catetere, evenienza che può manifestarsi con fuoriuscita di sangue dal catetere stesso (o meno frequentemente con aspirazione di aria). È necessario clampare immediatamente con una pinza adeguata sopra il punto di rottura e quindi avvertire immediatamente il medico.

Fuoriuscita parziale del catetere. In tal caso bisogna fissare la porzione esterna del catetere alla cute con un cerotto e avvertire immediatamente il medico.

Fuoriuscita totale del catetere. In caso di perdita ematica dal foro cutaneo bisogna comprimere a pugno chiuso tale sede per almeno 5 minuti o comunque fino all'emostasi (cessazione del sanguinamento). In assenza di perdita ematica non c'è alcun problema.

Come prevenire alcune di queste complicanze?

Porre attenzione a non bagnare o sporcare la medicazione. Una piccola presenza di sangue o sierosità non deve preoccupare. Se molto sporca o bagnata è opportuno recarsi al proprio centro dialisi dove verrà eseguita una nuova medicazione. Curare al massimo l'igiene personale anche se ovviamente non è possibile ricorrere ad una doccia o a un bagno completo.

Controllare, specie nei soggetti poco lucidi o non collaboranti, che non si tocchino e non si strappino il catetere.

In caso di cateterismo della vena femorale opportuno limitare al massimo la deambulazione.

Per finire è di particolare importanza tenere presente che, essendo il sangue veicolo di infezioni virali (epatite ecc.=, bisogna manovrare in tutte queste situazioni indossando guanti puliti monouso che quindi è necessario tenere sempre a disposizione.

Si consegna pertanto ad ogni paziente il seguente materiale sanitario: guanti monouso, garze e cerotti. Si resta ovviamente a disposizione per qualunque altro chiarimento necessario.

Allegato3

Nota informativa per i pazienti con cateteri tunnellizzati per emodialisi

Gentilissimo sig. / sig.ra

Previo Suo Consenso Informato le è stato posizionato come accesso vascolare per emodialisi un catetere tunnellizzato.

Come già precedentemente spiegato, si tratta di un catetere che presenta una porzione intravascolare ed un tratto sottocutaneo con un'emergenza sulla cute (exit site).

Il tratto sottocutaneo è provvisto di una piccola cuffia solitamente in Dacron che ne permette dopo circa 20-30 giorni dal posizionamento una perfetta aderenza ai tessuti circostanti, ciò allo scopo di evitare rimozioni accidentali del catetere stesso ma anche di costituire una barriera all'ingresso di germi limitando così il rischio di infezione.

Anzitutto occorre tener ben presente che la presenza di un catetere venoso tunnellizzato è una necessità di cui in certe situazioni cliniche, come appunto la Sua, non si può fare a meno per lo svolgimento del trattamento emodialitico.

Ciò premesso è necessario prestare alcune semplici attenzioni per una buona gestione e manutenzione dei cateteri che ne permettano una lunga durata e ne riducono le possibili complicanze.

La medicazione del punto di inserzione del catetere viene effettuato in genere dal personale del proprio centro di emodialisi almeno una volta alla settimana

Porre comunque attenzione a non bagnare o sporcare la medicazione. Se molto sporca o bagnata è necessario effettuare una nuova medicazione recandosi al proprio centro dialisi.

Curare al massimo l'igiene personale. Si può praticare anche una doccia utilizzando cerotti trasparenti impermeabili per coprire il catetere. Ovviamente è necessario praticare subito dopo una nuova medicazione dell'exit site. È sconsigliato invece il bagno dentro la vasca e tanto meno in acqua di mare.

È inoltre necessario conoscere le possibili, anche se non frequenti, complicanze dei cateteri per poter intervenire prontamente e ridurre così la gravità.

Tra le principali complicanze bisogna tener presente la possibilità di **infezione** che deve essere sospettata dal riscontro di iperpiressia (febbre) spesso accompagnata da brividi, non giustificata da altre patologie concomitanti (stati influenzali o altro) in special modo se insorgesse a distanza di poche ore dal termine del trattamento emodialitico.

Cosa bisogna fare? Contattare immediatamente i medici del proprio centro dialisi.

Un'altra possibile complicanza è la **trombosi** della vena sede del catetere.

Nel caso di **vena giugulare interna** la trombosi è per lo più asintomatica e solo raramente può manifestarsi con edema della spalla, del collo o dell'arto omolaterale cioè dello stesso lato ove situato il catetere. Non è necessaria in linea di massima la rimozione del catetere che in genere continua a funzionare regolarmente.

In caso di catetere posto in **vena femorale** invece la trombosi può manifestarsi con edema (gonfiore) dell'arto sede del cateterismo, che si presenta di volume e circonferenza superiore al controlaterale ed è facile rilevare un segno caratteristico, la fovea, cioè premendo sulla cute col dito rimane l'impronta dello stesso per alcuni secondi. È necessario in questa situazione avvertire subito i medici dell'insorgenza di tale problema

Per prevenire la complicanza trombotica, in casi selezionati, viene prescritta terapia anticoagulante profilattica. Questa procedura a sua volta può fare insorgere complicanze emorragiche che debbono essere segnalate immediatamente al medico (particolare attenzione all'emissione di feci sanguinolente o di colore nero-picee).

Altre complicanze da tenere in considerazione:

Sanguinamento dal punto di ingresso cutaneo del catetere. Ciò in genere può avvenire entro i primi 7- 10 giorni dal posizionamento del catetere. Se di modesta entità tale da determinare solo una macchia di sangue sulla garza della medicazione non deve destare alcuna preoccupazione.

Se invece il sanguinamento fosse di entità maggiore tale da determinare, oltre all'imbibizione della garza, anche un rivolo di sangue sulla cute che supera i bordi della medicazione, è necessario effettuare una compressione con

il pugno chiuso a livello dell'inserzione del catetere per almeno cinque minuti e comunque fino a cessazione del sanguinamento e avvisare il medico.

Rottura o fissurazione del catetere, evenienza che può manifestarsi con fuoriuscita di sangue dal catetere stesso (o meno frequentemente con aspirazione di aria). È necessario clampare immediatamente con una pinza adeguata sopra il punto di rottura e quindi avvertire immediatamente il medico.

Fuoriuscita parziale del catetere. In tal caso bisogna fissare la porzione esterna del catetere alla cute con un cerotto e avvertire immediatamente il medico.

Fuoriuscita totale del catetere. Evenienza rarissima nei cateteri dotati di cuffia di ancoraggio. In caso di perdita ematica dal foro cutaneo bisogna comprimere a pugno chiuso tale sede per almeno 5 minuti o comunque fino all'emostasi (cessazione del sanguinamento). In assenza di perdita ematica non c'è alcun problema.

N.B.: Consigli per i parenti o accompagnatori di pazienti non collaboranti.

Porre attenzione che non si tocchino e non rimuovano la medicazione e soprattutto che non si strappino la porzione esterna del catetere. In questi soggetti è opportuno tenere la medicazione sotto un indumento aderente.

È inoltre di particolare importanza tenere ben presente che, essendo il sangue veicolo di infezioni virali (epatite ecc.), per evitare rischi di contaminazione si deve cercare di evitarne il contatto con occhi o zone cutanee con abrasioni. In tutte le situazioni in cui si verificasse una fuoriuscita di sangue o dai cateteri o dall'exit-site, bisogna quindi manovrare indossando guanti puliti monouso che è necessario avere sempre a disposizione.

Per far fronte a situazioni di emergenza si consegna ad ogni paziente il seguente materiale sanitario: 2 kit contenente ciascuno il seguente materiale sterile:

2 paia di guanti monouso, garze, cerotti e 2 pinze atraumatiche in plastica.

Allegato 4

PROTOCOLLO PER LA GESTIONE INFERMIERISTICA DEI CVC : PROVVISORI E TUNNELLIZZATI (CATETERE DI TESIO)

A cura di Annarita Zara Inf. Prof.

1. MEDICAZIONE

FREQUENZA

- Catetere di Tesio: una volta alla settimana
- Catetere provvisorio: ad ogni seduta dialitica

Comunque, in entrambi i casi, ogni volta che si presenti aperta, sporca o non asciutta.

MATERIALE NECESSARIO

Il materiale descritto deve essere presente nel carrello delle medicazioni:

- v Guanti non sterili
- v Guanti sterili
- v Amuchina 5% - 10% - 50%
- v Iodopovidone in soluzione
- v Betadine crema
- v Antibiotico in crema
- v Soluzione fisiologica in fiale
- v Etere o benzina - acqua ossigenata
- v Garze sterili
- v Siringhe di varie misure (2.5 - 5 - 10 - 20 ml)
- v Campetto sterile per medicazione
- v Cerotto in tessuto traspirante anallergico
- v Pellicola trasparente (Parafilm)
- v Renino, sacchetto per rifiuti, contenitore per aghi e bisturi

Altro materiale che deve essere facilmente reperibile:

- Tampone per esame microbiologico
- Medicazione in poliuretano trasparente

PROCEDURA

• *Ambiente*

Durante la medicazione dei CVC i movimenti d'aria dovrebbero essere ridotti al minimo (operazioni di pulizia, rifacimento letti, trasporto malati)

• *Paziente*

In caso di catetere posizionato in vena giugulare, posizionare il paziente con il capo girato dalla parte opposta del catetere e fargli indossare la mascherina.

• *Operatore/i*

- Rimuovere orologi, anelli, bracciali me tutto ciò che può essere ricettacolo di sporco
- Indossare cuffia e mascherina
- Lavarsi accuratamente le mani con sapone antisettico per qualche minuto
- Disporre il materiale occorrente precedentemente preparato su un piano asciutto e pulito
- Aprire tutti i flaconi e le fiale, lasciarli pronti sopra il carrello
- Accertarsi che i disinfettanti non siano in uso da troppo tempo (possibile contaminazione)
- Indossare guanti non sterili e rimuovere adagio dal basso verso l'alto la vecchia medicazione facendo attenzione a non esercitare strappi o trazioni sul catetere
- Sostituire i guanti con altri puliti
- Osservare attentamente il decorso sottocutaneo del catetere (se tunnellizzato) e l'emergenza cutanea, ed effettuare una leggera compressione manuale vicino all'exit-site; nel caso si presentasse arrossata o fossero presenti secrezioni, praticare esame emoculturale con tampone
- Pulire la cute e rimuovere dalla superficie cutanea eventuali residui di cerotto con etere o benzina, o acqua ossigenata. Nel caso di catetere tunnellizzato evitare il contatto del solvente con il catetere stesso
- Disinfezione exit-site

Catetere di Tesio:

- Disinfettare l'emergenza cutanea con un tampone imbevuto di Amuchina al 10% con una leggera pressione e con movimenti circolari partendo dall'emergenza cutanea verso l'esterno, evitando di tornare indietro con lo stesso tampone.

- Ripetere la stessa manovra una seconda volta con un tampone nuovo
- Pulire sempre con Amuchina al 10% il catetere per circa 7 cm dall'emergenza cutanea verso la parte più distale

Catetere provvisorio:

- Eseguire le stesse manovre utilizzando come disinfettante Amuchina al 5% o iodopovidone liquido (Betadine)
- Applicare sull'exit-site pomata di Betadine

Per entrambe i cateteri (tunnellizzato e provvisorio):

- Non applicare d'abitudine creme antibiotiche all'exit-site, utilizzarle solo in presenza di segni evidenti d'infezione e sempre su indicazione del medico. Se si applicano pomate, eliminare, rimuovendola con la garza sterile, la prima parte che fuoriesce dal tubo perché è da considerarsi potenzialmente contaminata.

NOTA BENE

Verificare sempre la compatibilità dei materiali dei cateteri, specie per quelli a permanenza, con i vari disinfettanti o pomate medicamentose.

Il silicone è incompatibile con il Betadine.

Il poliuretano con unguenti contenenti polietilenglicole (es. Betadine pomata).

2. UTILIZZO PER EMODIALISI

Inizio della seduta dialitica

- Indossare cuffia e mascherina (operatore/paziente), lavarsi accuratamente le mani con sapone antisettico per qualche minuto
- Indossare i guanti
- Disporre sotto il terminale del catetere un telino in tessuto o carta sterile
- Rimuovere la parte di medicazione che contiene la parte terminale del catetere
- Prima della rimozione del tappino, lasciare per almeno 3 minuti la parte terminale del catetere a contatto con una garza imbevuta di soluzione disinfettante (Amuchina al 50%)**
- Dopo la rimozione del tappino, aspirare con una siringa da 5ml, circa 3cc di sangue per rimuovere ed eliminare la soluzione anticoagulante ed eventuali coaguli - con altra siringa verificare la pervietà del catetere eseguendo un lavaggio con soluzione fisiologica (8-10ml)
- Procedere con la dialisi
- Avvolgere la parte terminale del catetere con garza sterile, meglio se imbevuta di Amuchina al 50%
- Coprire il catetere con il telino ed ancorare con cerotto le linee al paziente ed al suo letto

Fine del trattamento dialitico

- Indossare cuffia e mascherina (operatore/paziente), lavarsi accuratamente le mani con sapone antisettico per qualche minuto
- Indossare i guanti
- Almeno 3 min prima dello stacco, inumidire adeguatamente con Amuchina al 50% la garza lasciata in precedenza a contatto con la parte terminale del catetere**
- Procedere con lo stacco
- Al termine della restituzione, riempire il lume del catetere con 5ml di soluzione fisiologica e successivamente con la soluzione anticoagulante (sodio citrato 3.8%)
- In caso di malfunzionamento per occlusione del lume, utilizzare per il lavaggio eparina 0.2-0.3 ml + urochinasi 10000-25000 unità secondo prescrizione medica, portato alla quantità desiderata con soluzione fisiologica (utilizzare le fiale monouso)

Catetere di Tesio:

la quantità è quella corrispondente al volume interno del catetere che in condizioni normali (catetere mai accorciato) è di 2.8 ml

Catetere provvisorio:

la quantità corrispondente al volume interno del catetere viene indicata solitamente dal costruttore sulla confezione o sul terminale del catetere stesso

- Chiudere con tappino sterile
- Accertarsi che le clamp siano chiuse e coprire il catetere con garza sterile asciutta ed avvolgere con pellicola trasparente (Parafilm) e quindi ancorare con cerotto al paziente, facendo attenzione a non creare stenosi ed a non lasciare appendici sporgenti.

NOTA BENE:

- v Per raccordi: Amuchina PD (cloro attivo 0.55 gr) spray oppure Amuchina Med 1.1% da diluire al 50%
- v Per medicazione (exit-site): Amuchina Med 1.1% da diluire al 5% (5ml di amuchina portati a 100ml con fisiologica)

In caso di catetere tunnellizzato può essere utilizzata anche Amuchina al 10% (confezione già pronta)

Bibliografia

- 2) Kjellstrand CM et al.: Complications of percutaneous femoral vein catheterisation for haemodialysis. *Clin Nephrol* 1975; 4: 37-40
- 3) Erben J. et al. Long term experience with the technique of subclavian and femoral vein cannulation in haemodialysis. *Artif Organs* 1979; 3: 241-244
- 4) Uldall P.R. : Subclavian cannulation for haemodialysis: the present state of the art. *Artif. Organs* 6:73-76 (1982).
- 5) Merrill R. H. et al. : Dialysis catheter-induced pericardial tamponade. *Archs intern. Med.* 142:1751 - 1753 (1982)
- 6) Barton, B.R.: Cardiothoracic emergencies associated with subclavian haemodialysis catheters. *J. Amed. Ass.* 250:2660-2662 (1983).
- 6) Vanholder R.: Morbidity and Mortality of Central Venous Catheter Haemodialysis: A review of 10 Years' Experience. - *Nephron* 47: 274 - 279 (1987)
- 7) Merrer J.: Complications of femoral and subclavian venous catheterisation in critically ill patients: a randomiser controlled trial. *JAMA* 2001; 286:700-7
- 8) Moss AH, et al. Use of silicone catheter with a Dacron cuff for dialysis short-term vascular access. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 492 - 498.
- 9) McCarthy MC, Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 259-262
- 10) Ma Ty. Total parenteral nutrition via multilumen catheters does not increase the risk of catheters-related sepsis: a randomised, prospective study. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 500-3.
- 11) Farkas JC. Single versus triple-lumen central catheter -related sepsis : a prospective randomised study in a critically ill population. *Am J Med* 1992; 93: 277-82.
- 12) Clark-Christoff N. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 403-7
- 13) Shaldon S, et al. Haemodialysis by percutaneous catheterisation of the artery and vein with regional heparinisation. *Lancet* 1961; 2: 857 - 859.
- 14) Matalon R, et al. Intermittent haemodialysis with repeated femoral vein puncture. *JAMA* 1970; 214: 1883 - 1887.
- 15) Nidus B, et al. Haemodialysis using femoral vessel cannulation. *Nephron* 1974; 13: 416 - 420.
- 16) Nidus B, et al. Chronic haemodialysis by repeated femoral vein cannulation. *Nephron* 1981; 29: 195 - 197.
- 17) Catizone L, et al. Catheterisation of the vein for chronic haemodialysis. *Dial Transplant* 1982; 11(12): 1088 - 1093.
- 18) Raja R, et al. Comparison of subclavian vein with femoral vein catheterisation for haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1983; 2: 474 - 476.
- 19) Montagnac R, et al. Indwelling silicone femoral catheters : experience of three haemodialysis centres. *Nephron Dial Transplant* (1997); 12: 772 - 775.
- 20) Dialysis Outcome Quality Initiative-Clinical practice Guidelines for Vascular Access. Guideline 6. Acute haemodialysis vascular access-noncuffed catheters. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(suppl.3) S. 158.
- 21) Erben J, et al. Experience with routine use of subclavian vein cannulation in haemodialysis. *Proc. Eur. Dialysis Transplant Ass.* 6 : 59 - 64 (1969).
- 22) Schwarzbech A, et al. Cannulation of subclavian vein for haemodialysis using Seldinger's technique. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs* 24: 27 - 29 (1978).
- 23) Uldall P.R, et al. A subclavian cannula for temporary vascular access for haemodialysis or plasmapheresis. *Dial. Transplant* 8: 963 - 966 (1979).
- 24) Uldall R. Subclavian cannulation for haemodialysis; the present state of the art. *Artif Organs* 1982; 6: 73
- 25) Van Holder R, et al. Complications of subclavian catheter haemodialysis. A 5 year prospective study in 25 patients. *Int J Artif Organs* 1982; 5: 297 - 303.
- 26) Fant GF, et al. Late vascular complications of the subclavian dialysis catheter. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 225 - 228.
- 27) Vanherwegher J-L, et al. Subclavian vein thrombosis: a frequent complications of subclavian vein cannulation for haemodialysis. *Clin Nephron* 1986; 26: 235 - 238.
- 28) Vanherwegher J-L, et al. Complications related to subclavian catheters for haemodialysis. *Am J Nephron* 1986; 6: 339 - 345.
- 29) Schwab SJ, et al. Haemodialysis associated subclavian vein stenosis. *Kidney Int* 1988; 33: 11156 - 9.
- 30) Barrett N, et al. Subclavian Stenosis : A Major Complication of Subclavian Dialysis Catheters. *Nephron Dial Transplant* (1988) 3: 423 - 425.
- 31) Cimochowski GE, et al. Superiority of the internal jugular over the subclavian vein access for temporary dialysis. *Nephron* 1990; 54: 154-161.
- 32) Kairaitis LK. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1710 - 1714.
- 33) Oliver J., et al. : Risk of bacteraemia from temporary haemodialysis catheters by site of insertion and duration of use : A prospective study. *Kidney International*, Vol 58 (2000), pp 2543 - 2545.
- 34) Schilinger F, et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephron Dial Transplant* 1991; 6: 7222-724.
- 35) Jassal S. Vanita, et al. Venous Stenosis and Thrombosis Associated with the Use of Internal Jugular Vein Catheters for Haemodialysis. *ASAIO Journal* 1999; 45:356 - 359.
- 36) Barracca A, et al. L'accesso vascolare temporaneo per emodialisi: è ancora linfezione la complicanza da temere maggiormente? *Gior Ital di Nefr Anno 19 N. 1, 2002*
- 37) Manca O. et al. Internal jugular vein thrombosis after positioning CVC in dialysis patients: The most common ultrasound patterns. *The Journal of Vascular Access* 2002; 3: 127 - 134.
- 38) Raja R. et al. Comparison of subclavian vein with femoral vein catheterisation for haemodialysis. *Am. J Kidney Dis* 1983; 2: 474 - 476.
- 39) Weijmer MC. Comparison of outcome of temporary catheters at different si tunnelled cuffed catheters for haemodialysis access. 2end Int. Congress of the Vascular Access Society. London 30 May - 1st June 2001
- 40) Weida W et al: Prolonged cannulation of the femoral vein is a safe method of temporary vascular access for hemodialysis. *Nephron*, 80: 86, 1998.
- 41) Montagnac R. et al. Indwelling silicone femoral catheters : experience of three haemodialysis centres. *Nephron Dial Transplant* 1997; 12: 772 - 775.

- 42) Gerasimovska G.: Comparison of hospitalised and non-hospitalised patients with femoral catheters used as a temporary vascular access for haemodialysis. 2nd Int. Congress of the Vascular Access Society - London 2001.
- 43) V. Gerasimovska, et al. Are ambulatory femoral catheters for haemodialysis a safe vascular access? *The Journal of Vascular Access* 2002; 3: 14 - 20.
- 44) Sznajder JL : Central vein catheterisation: failure and complications rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986; 146:259-61.
- 45) Mansfield PF, Complications and failures of subclavian vein catheterisation. *N Engl J Med* 1994; 331:1735-8.
- 46) Denys BG, et al. Anatomical variations of internal jugular vein location : impact on central venous access. *Crit care Med* 1991 ; 19 :1516-1519.
- 47) Lin BS, et al. Anatomical variation of the internal jugular vein and its impact on temporary haemodialysis vascular access : an ultrasonographic survey in uraemia patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 134-138.
- 48) Dolla D, et al. Anatomical variations of the internal jugular vein in non-uremic outpatients. *The Journal of Vascular Access* 2001; 2: 60-63.
- 49) Troianos CA et al. Ultrasound-guided cannulation of the internal Jugular vein : A prospective, randomized study. *Anesth. Analg* 1991; 72: 823-826.
- 50) Denys BG, Ultrasound assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark guided technique. *Circulation* 1993,;87: 1557-62.
- 51) Gallieni M. et al. Puntura eco guidata della vena giugulare interna. *Tecniche di accesso alla vena e vantaggi clinici. Tratto da iLe cisti renali congenite ed acquisitei* Wichting Editore 1995.
- 52) Forrel J et al. Ultrasound guided cannulation versus landmark-guided technique for acute haemodialysis access. *Nephron Dial Transplant* 1997,12: 1234-1237.
- 53) A. Zollo. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute haemodialysis access with silicone catheters. *The Journal of Vascular Access* 2001; 2: 56 - 59.
- 54) Sznajder JL :Central vein Catheterisation: failure and complications rates percutaneous approaches . *Arch tern med* 1986; 146:259-61
- 55) Mansfield PF, Complications and failures of subclavian vein catheterisation. *N Engl J Med* 1994; 331:1735-8.
- 56) Denys BG, Ultrasound assisted cannulation of the internal jugular vein. A prospective comparison to the external landmark guided technique. *Circulation* 1993,;87: 1557-62.
- 57) Troianos CA et al. Ultrasound-guided cannulation of the internal Jugular vein : A prospective, randomized study. *Anesth. Analg* 1991; 72: 823-826.
- 58) Forrel J et al. Ultrasound guided cannulation versus landmark-guided technique for acute haemodialysis access. *Nephron Dial Transplant* 1997,12: 1234-1237.
- 59) A. Zollo. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute haemodialysis access with silicone catheters. *The Journal of Vascular Access* 2001; 2: 56 - 59.
- 60) Denys BG, et al. Anatomical variations of internal jugular vein location : impact on central venous access. *Crit care Med* 1991 ; 19 :1516-1519.
- 61) Lin BS, et al. Anatomical variation of the internal jugular vein and its impact on temporary haemodialysis vascular access : an ultrasonographic survey in uraemia patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 134-138.
- 62) Dolla D, et al. Anatomical variations of the internal jugular vein in non-uremic outpatients. *The Journal of Vascular Access* 2001; 2: 60-63.
- 63) Gallieni M. et al. Puntura eco guidata della vena giugulare interna. *Tecniche di accesso alla vena e vantaggi clinici. Tratto da iLe cisti renali congenite ed acquisitei* Wichting Editore 1995.
- 64) Slama M, et al. Improvement of internal jugular vein cannulation using an ultrasound-guide technique. *Intensive Car Med* 1997; 23 (8). 916-9.
- 65) Thompson DR, et al. Greater success in subclavian vein cannulation using ultrasound for inexperienced operators (abst). *Crit Care Med* 1994; 22: A189.
- 66) Dionisio P, et al. Posizionamento di una cannula giugulare interna per emodialisi: reale utilità di un posizionamento eco guidato o semplice preliminare controllo ecografico dei vasi del collo. *Giornale Italiano di Nefrologia / Vol. 15 n. 2* 1998, pp. 93-97
- 67) Ross J: et al. An Innovative approach to temporary haemodialysis vascular access. *Am J of Kjidney Fiseases* 4, 1999, 718-721.
- 68) Geddes M. et al. Insertion of internal jugular temporary haemodialysis cannulae by direct ultrasound guidance - a prospective comparison of experienced and inexperienced operators. *Clinical Nephrology*, 1998, 5: 320-325. 69. Smith TL et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus Working Group. N Engl J Med* 1999;340:493-501.
70. CDC. *Staphylococcus epidermidis:emerging resistance and need for alternative agents. Clin Infect Dis* 1998;26:1182-7.
71. Garret DO et al. The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:167-70.
72. Raar I et al. *Staphylococcus epidermidis : emerging resistance and need for alternative agents. Clin Infect Dis* 1998;26:1182-7.
73. Fridkin SK et al. Anticicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999;20:303-16.
74. Uttley AHC et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causino Hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989;103:173.81.
75. D. Boccia et al. Antibiotico-resistenza in Italia: un anno di attività del progetto di sorveglianza AR-ISS. *Ann I g* 2005;17:95-110.
- 76) Kingdom ES et al *Am. J Kidney Disease* 38: 631.
- 78) Descamps-Latscha B, et al. Long-term dialysis and cellular immunity : a critical survey. *Kidney Int* 41: S135 - S142, 1993 (suppl).
- 79) Horl WH: Neutrophil function and infection in uremia. *Am J Kidney Dis* 33: xlv - xlvii, 1999.
- 80) Stevenson Kurt B., et al. : *Epidemiology of Haemodialysis Vascular Access Infection From Longitudinal Infection Surveillance Data : Predicting the Impact of NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. Am J of Kidney Diseases, Vol 39, n° 3(March), 2002: pp 549 - 555*
81. Marr KA et al. Catheter related bacteraemia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing haemodialysis. *Ann Intern Med* 127:275-280, 1997.
82. Little MA et al. A prospective study of complications associated with cuffed tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 16 (11): 2194-2200, 2001.

- 83) Pastan S et al. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Intern*, 62: 620-626, 2002.
- 84) Oliver J., et al. : Risk of bacteraemia from temporary haemodialysis catheters by site of insertion and duration of use : A prospective study. *Kidney International*. Vol 58 (2000), pp 2543 - 2545.
- 85) Snyderman DR, et al. Predictive value of surveillance skin cultures in total parenteral nutrition-related infection. Prospective epidemiologic study using semiquantitative cultures. *Lancet* 1982;1385 - 1388.
- 86) Bjornson HS, et al. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery* 1982; 92: 720 - 727.
- 87) Salzman MB, et al. A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganism causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* 1993; 167: 487 - 490.
- 88) Raad I, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relation ship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 168: 400 - 407.
89. Feldman HL et al. Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:523-35.
90. Vanholder V et al. Morbidity and mortality of central venous catheter in hemodialysis: a review of 10 years experience. *Nephron* 1987;47:274-9.
91. Center for Disease Controls. Guideline for intravascular infections. *Am J Infect Control* 1983;11:183-199.
92. Raucher HS et al. Quantitative blood cultures in the evaluation of septicaemia in children with Broviac catheters. *J Pediatr* 1984;104:20-33.
93. Ruderman JW et al. Quantitative cultures in the diagnosis of sepsis in infants with umbilical Broviac Catheters. *J Pediatr* 1988;112:748-751.
94. Kieren A et al. Incidence and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Intern*, Vol. 54(1998), pp. 1684-1689.
95. Maki DG et al. A prospective, randomized, three-way clinical comparison of a novel, highly-permeable polyurethane dressing. In: *improving Catheter Site Care*, Maki, DG (Ed), Royal Society of Medicine Services, London 1991.
96. Raad II et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:231.
97. Cobb DK et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary artery catheter. *N. Engl J Med* 1992;327:1062.
98. Guidet B et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. *Infection* 1994;22:43.
99. Raad II et al. Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 1995;20:593.
- 100) Vanherweghem JL, et al. Infections associated with subclavian dialysis catheters: the key role of nurse training. *Nephron* 1986; 42: 116-119 (B).
- 101) Kirmani N, et al. Staphylococcus aureus carriage rate of patients receiving long-term haemodialysis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1657 - 1659(B)
- 102) Marr Ka, et al. Incidence and outcome of Staphylococcus aureus bacteraemia in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1684 - 1689 (B)
- 103) Boelaert JR, et al. Staphylococcus aureus infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage : a review. *J Chemother* 1994; 6 (Suppl 2): 19-24 (B)
- 104) Mermel LA.: Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 391-402 (C)
- 105) Yu VL, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on haemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91 - 96.
- 106) Von Eiff C, et al. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteraemia. Study Group. *NB Engl J Med* 2001; 344: 11-16 (B)
- 107) Yu VL, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on haemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91 - 96.
- 108) Goldblum SE, et al. Nasal and cutaneous flora among haemodialysis patients and personnel : quantitative and qualitative catheterisation and patterns of staphylococcus carriage. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 281 - 286.
- 109) Boelaert JR, et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemia in haemodialysis patients. *Nephron Dial Transplant* 1993; 8: 235 - 239 (B).
- 110) Glowacki LS, et al. Surveillance and prophylactic intervention of Staphylococcus aureus nasal colonization in a haemodialysis unit. *Am J Nephron* 1994; 14: 9-13 (B)
- 111) Anil K. Saxena, et al. The Impact of Nasal Carriage of Staphylococcus aureus on the Type of Vascular Access and on Dialysis Access-Related Septicaemia in the Elderly. *Dialysis & Traspl.* 61, Vol. 32, n° 2.
- 112) Reagan D, et al. Elimination of coincident Staphylococcus aureus nasal and carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Int Med* 1991; 114: 101-106
- 113) Perez-Fontan, et al. Treatment of Staphylococcus aureus nasal carriers in continuous ambulatory peritoneal dialysis with mupirocin : long-term results. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:708-12.
- 114) Kluytmans JA, et al. Elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus in haemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:793-7.
- 115) Nasal mupirocin prevents Staphylococcus aureus exit-site infection during peritoneal dialysis. Mupirocin Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2403-8.
- 116) Boelaert JR, et al. The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of Staphylococcus aureus infections in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:278-81.
- 117) Holton DL, et al. Efficacy of mupirocin nasal ointment in eradicating Staphylococcus aureus nasal carriage in chronic haemodialysis patients. *J Hosp Infect* 1991; 17:133-7.
- 118) Yu VL, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage and infection in patients on haemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315:91-6.
- 119) Boelaert JR, et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:235-9.

- 120) Bloom BS, et al. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients : a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:687-94.
121. Irish D et al. Control of an outbreak of an epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* also resistant to mupirocin. *J Hosp Infect* 1998;39:19.
122. Vasquez JE et al. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:459.
123. Upton A.. Mupirocin and *Staphylococcus aureus*: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003 (51):613-617.
124. Maki DG et al. An evaluation of Biopatch Antimicrobial Dressing Compared to Routine Standard Care in the Prevention of Catheter-related Bloodstream Infection. Johnson & Johnson Med. Division of Ethicon, Inc 2000.
125. Charmaine E. Lock et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. *Jam Soc Nephrol* 13:169-179, 2003.
126. Yu VI et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on haemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986;315:91-96.
127. Boelaert JR et al. *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage : a review. *J Chemother* 1994;6(Suppl 2):19-24(B).
128. Levin A et al. Prevention of haemodialysis subclavian vein catheter infection by topical povidone-iodine. *Kidney Int* 1991;40:935-938.
129. Sesso R et al. *Staphylococcus aureus* prophylaxis in haemodialysis patients using central venous catheter: effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1085-1092.
130. Mokrzycki HM et al. A randomised trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunnelled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Intern*, Vol 59 (201), p. 1935-1942.
131. Wayne DJ et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*, 17:1802-1807, 2002.
132. Oliver J et al. Risk of bacteraemia from temporary haemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney International*, Vol 58 (2000), pp2543-2545.
133. Mermel LA et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Inf Dis*, 32:1249-1272, 2001.
134. Cunts D et al: Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26(2).
135. Guodon C et al. Efficacy of antibiotic lock technique with teicoplanin in *staphylococcus epidermidis* catheter-related sepsis during long-term parenteral nutrition. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26(2):109-113, 2001.
136. Krishnasami Z et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Internat*, 611136-1142, 2002.
137. Nouvellon M et al. Effectiveness of antibiotic-lock technique with teicoplanin in coagulase negative staphylococci catheter related sepsis during long term parenteral nutrition. Abstracts of the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 624, 1999.
138. Longuet P et al. Limited efficacy of antibiotic lock technique in catheter related bacteria of totally implanted ports in HIV infected and oncologic patients. 15th interdisciplinary meeting on anti-infectious chemotherapy; December 7-8:135, 1995.
139. Viale P et al: Antibiotic Lock technique. An alternative therapeutic approach to central venous catheter related bacteremia. *Infect contro host epidemiol*, 21(2):98, 2002.
140. H Montseny et al. Teicoplanine heparin lock for permanent tunnelized hemodialysis catheters infected with staphylococcus. *Nephrol Dial Transplant* 11(6):A184,1996.
141. Michaud L et al. Antibiotic lock technique with teicoplanin for control of *Staphylococcus central venous catheter related sepsis* in. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 26(5):593,1998.
142. Elian J et al. Study of serum kinetics of vancomycin during the antibiotic-lock technique. *Arch Fr Pediatr*, 49:357-60, 1992.
143. Messing B et al. Antibiotic lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter related sepsis in home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nut*, 12:185-9, 1988.
144. Jan C Droste et al. Stability and Efficacy of Antibiotic Anticoagulant lock solutions for central venous catheter related sepsis. *J Am Soc Nephrol*, 12:376A,Abs,2001.
145. LM Saxinger et al. Stability of antibiotics in heparin at 37° C: Toward antibiotic locks for central venous catheter-related infections. Abstracts of the 39th interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy, 625, 1999.
146. Capdevila A et al. Successful treatment of haemodialysis catheter related sepsis without catheters removal. *Nephrol Dial Transplant*, 8:231-234, 1993.
147. John Curtin et al. Linezolid compared with eperzolid, Vancomycin, and Gentamicin in an In Vitro Model of Antimicrobial Lock Therapy for *Staphylococcus epidermidis* Central venous Catheter-Related Biofilm Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Oct 2003, p.3145-3148, Vol. 47, N. 10.
148. Marr KA et al. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med*, 127:275,1997.
149. Shaffer D et al. Catheter-related sepsis complicating long-term tunnelled central venous dialysis catheters: management by guidewire exchange. *Am J Kidney Dis*, 25:593,1995.
150. Robinson D et al. Treatment of infected tunnelled venous access hemodialysis catheters with guidewire exchange. *Kidney Int* 53:1792,1998.
151. Fred R Sattler et al. Batteriemie da *Staphylococcus epidermidis* associate a cateteri vascolari: un'importante causa di febbre nei pazienti ospedalizzati. *Infection Control* 5, 279-283, 1984.
152. Janne Nielsen et al. Dialysis catheter-related septicemia---focus on *Staphylococcus aureus* septicemia. *Nephron Dial Transplant* (1998)13 :2847-2852.
153. Jaume Almirall et al. Infection of haemodialysis Catheters :Incidence and mechanism. *Am J Nephrol* 1989;9:454-459.
154. Dobkin JF et al. Septicaemia in patients on chronic haemodialysis. *Am Intern Med* 1978;88:28-33.

155. Kessler M et al. Bacteraemia in patients on chronic haemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993;64:95-100(B).
156. Nsouli Ka et al. Bacteraemia infection in haemodialysis. *Arch Intern Med* 1979;139:1255-1258 (B).
157. Dobkin JF et al. Septicaemia in patients on chronic haemodialysis. *Ann Intern Med* 1978;88:28-33 (B).
158. Kessler M et al. Bacteraemia in patients on chronic haemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993;64:95-100(B).
159. Nsouli KA et al. Bacteraemia infection in haemodialysis. *Arch Intern Med* 1979;139:1255-1258 (B).
160. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132:391-402©.
161. Fogel MA et al. Cefazolin in chronic haemodialysis patients: a safe, effective alternative to vancomycin. *Am J Kidney Dis* 1998;32:401-9.
162. Mc Carthy A et al. Central venous catheter infections treated with teicoplanin. *Eur J Haemato* 1998;59 (suppl 62):15-17.
163. Thompson RL et al. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:309.
164. Boyce JM et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:901.
165. Gonzalez C et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29:1171-1177.
166. Korzeniowski O et al. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97:496-503.
167. Chambers HF et al. Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:510-514.
168. Fagon J et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Mosocomial Pneumonia Group. Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:753-762.
169. Wunderink RG et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-1797.
170. Wood M. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J antimicrob. Chemother.* 37, 209-222-1996.
171. Kollef MH et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-394.
172. Lamer C et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:281-286.
173. Michael E. Brier et al. Pharmacokinetics of Linezolid in Subject with Renal Dysfunction. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Sept. 2003, p.2775-2780.
174. Michael D. Kraft et al. Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report. *Pharmacotherapy Volume 23, N. 8, 2003.*
175. Enrico Fiaccadori et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, N. 12
176. Federico Pea et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 44, N. 6 (Dec.), 2004:pp 1097-1102.
177. Brigitte Meyer et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *Journal of antimicrobial Chemotherapy Advance Access*, May 19, 2005.
178. Joseph S. Solomkin et al. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *The American Journal of Surgery*, 187(2004) 134-145.
179. Hampton AA et al. Vascular access infections in hospitalised patients. *Surg Clin north Am* 1988;68:57.
180. Raad II et al. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteraemia. A study of 555 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:75.
181. Malanoski GJ et al. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteraemia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155:1161.
182. Jernigan JA et al. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteraemia: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:304.
183. Rosen AB et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiogram to determine the duration of therapy of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Ann Intern Med* 1999;130:810.
184. Shinefield H et al. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;346:491.
185. Ioannis Chatzinikolaou et al. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. *The Am J of Med* (2003) Vol 115 pp352-357.
186. Darouiche RO et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *Catheter study group. N Engl J Med* 1999;340:1-8.
187. Raad I et al. Central venous catheter coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double blind trial. *The Texas Medical Center Catheter Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:267-74.
188. Rabih O et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *The New England Journal of Medicine*(1999) Vol 340 - N.1.
189. Riu S et al. Spontaneous rupture of polyurethane peritoneal catheter. A possible deleterious effect of mupirocin ointment. *Nephrol Dial Transplant* (1988) 13:1870-1871.
190. Khandelwal M et al. Structural changes in silicon rubber peritoneal dialysis catheters in patients using mupirocin at the exit site. *Int J Artif Organs*. 2003 Oct;26(10):913-7.
191. Gursharan K. Dogra et al. Prevention of Tunneled Hemodialysis Catheter-Related Infections Using Catheter-Related

- stricted Filling with Gentamicin and Citrate : A Randomized Controlled Study. *J Am Soc Nephrol* 13:2133-2139, 2002.
192. Christopher W. McIntyre et al. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney International*, Vol. 66(2004), pp 801-805.
193. Michiel G.H. Betjes et al. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* (2004)19:1546-1551.
194. Anil K. Saxena et al. The impact of catheter-restricted filling with cefotaxime and heparin on the lifespan of temporary hemodialysis catheters : a case controlled study. *J Nephrol* 2005;18:755-763.
195. Stephen R Ash. Concentrated Sodium Citrate (23%) for Catheter Lock. *ASAIO J* 46:222,2000. *Hemodialysis International* 4:22-31,2000.
196. Marcel C. Weijmer et al. Randomized, Clinical Trial Comparison of Trisodium Citrate 30% and Heparin as Catheter-Locking Solution in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 16:2769-2777, 2005.
197. Saxena AK. Ototoxicity from the aminoglycoside-heparin/citrate locks applied for the prevention of hemodialysis catheter-related infections. *The Journal of Vascular Access* 2003;4:35-36.
198. Johnson DV. Randomized, controlled Trial of Topical Exit-Site Application of Honey (Medihoney) versus Mupirocin for the Prevention of Catheter-Associated Infections in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005.
199. Xiang DZ, Verbeke EK, Van Lommel ATL, Stas M, De Wever I. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28:260-271.
200. Weijmer MC, ter Wee PM. Temporary vascular access for hemodialysis treatment. In: Ronco C, La Greca G, eds. *Contributions to Nephrology, Hemodialysis Technology*, Karger AG, Basel. 2002: 38-45.
201. Forauer AR, Theoharis C. Histologic changes in the human vein wall adjacent to indwelling central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1163-1168.
202. Erben J, et al. Experience with routine use of subclavian vein cannulation in haemodialysis. *Proc. Eur. Dialysis Transplant Ass.* 6 : 59 - 64 (1969).
203. Schwarzbech A, et al. Cannulation of subclavian vein for haemodialysis using Seldinger's technique. *Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs* 24: 27 - 29 (1978).
204. Uldall P.R, et al. A subclavian cannula for temporary vascular access for haemodialysis or plasmapheresis. *Dial. Transplant* 8: 963 - 96666 (1979).
205. Uldall R. Subclavian cannulation for haemodialysis; the present state of the art. *Artif Organs* 1982; 6: 73
206. Schwab SJ, et al. Haemodialysis associated subclavian vein stenosis. *Kidney Int* 1988; 33: 11156 - 9.
207. Barrett N, et al. Subclavian Stenosis : A Major Complication of Subclavian Dialysis Catheters. *Nephrol Dial Transplant* (1988) 3: 423 - 425.
208. Vanhewegher J-L, et al. Complications related to subclavian catheters for haemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 339 - 345.
209. Vanherwegher J-L, et al. Subclavian vein thrombosis: a frequent complications of subclavian vein cannulation for haemodialysis. *Clin Nephrol* 1986; 26: 235 - 238.
210. Van Holder R, et al. Complications of subclavian catheter haemodialysis. A 5 year prospective study in 25 patients. *Int J Artif Organs* 1982; 5: 297 - 303.
211. Fant GF, et al. Late vascular complications of the subclavian dialysis catheter. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 225 - 228.
212. National Kidney Foundation. *K/DOKI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access*, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 [Suppl 1]: 146.
213. Trerotola SO, et al. Tunneled haemodialysis catheters: use of a Silver-coated catheter for prevention of infection—a randomized study. *Radiology* 1998; 207: 491 - 496.
214. Agraharkar M, et al. Percutaneously inserted silastic jugular haemodialysis catheters seldom cause jugular vein thrombosis. *ASAIO J* 1995; 41: 169 - 172.
215. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 722-724.
216. Manca O, et al. Trombosi della VGI come complicanza del catetere di Tesio. *Gior Ital Nefr* 2000; S3, 72.
217. Manca O, et al. Follow up ecografico dei cateteri in vena giugulare interna. *Atti del XI Convegno di Studio sull'Ecotomografia in Nefrologia - Milano Dic. 2001*
218. Manca O. et al. Long term evaluation of internal jugular vein thrombosis due to haemodialysis catheter. 3° Int congress Vasc Access Society - Lisbona May 2003.
219. Banalagay E, et al. Central venous haemodialysis catheter related superior vena cava syndrome. *Clin Nephrol* 1993; 40: 50 - 60.
220. Seelig MH, et al. Superior vena cava syndrome caused by chronic haemodialysis catheters: autologous reconstruction with a pericardial tube graft. *J Vasc Surg* 1998; 28: 556 - 60.
221. Haqqie SS, et al. Superior vena cava syndrome from central venous haemodialysis. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 341 - 2.
222. Khananna S, et al. Superior vena cava stenosis associated with haemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 278 - 81.
223. Nabieh Al-Hilali et al. The Superior Vena Cava Syndrome: Late Presentation after Haemodialysis Catheter Removal. *Saudi J Kidney Dis Trans.* 2003; 14(2): 186 - 189.
224. Jose Carlos Molina et al. Psedotumor Cerebri: An Unusual Complication of Brachiocephalic Vein Thrombosis Associated With Haemodialysis Catheters. *Am J of Kidney Dis*, Vol 31, No 5(May), 1996: E3.
225. Maarten W, Taal^{1,2}, Lindsay J, Chessterton and Christopher W. McIntyre^{1,2}. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis. *Nephrol Dial Transpl* (2004) 19: 1542-1545.
226. Kimata N, et al. Catheter dysfunction and thrombosis of double-lumen haemodialysis catheters placed in the femoral vein. *Clin. Nephrol* (2002) 58: 215 - 219.
227. Hegarty et al. Iliac vein stenosis secondary to femoral catheter placement. *Nephrol Dial Transplant* (2001) 16 : 1520-1.
228. Steven F. Gouge et al. Inferior Vena Cava Thrombosis Due to an Indwelling Haemodialysis Catheter. *Am Journal of Kidney Dis*. Vol. XI, No 6 (june), 1988: pp 515 - 518.
229. Waclaw Weyde, Roman Badowski, Magdalena Krajewska, Jozef Penar, Krzysztof Moron and Marian Klinger. Femoral and iliac vein stenoses after prolonged femoral vein catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 1618-1621.
230. Tveit DP, Hypolite IO, Hsieh Pet et al. Chronic Dialysis patient have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney*

- Dis (2002) 39: 1011-1017.
231. Merrer J, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterisation in critically patients : a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 700-7.
 232. Ali S. High incidence of pulmonary embolus in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* (2002) 40: 1108.
 233. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* (1989) 95: 498-502.
 234. Plate G, Ohlin P, Eklof B. Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis. *Br J Surg* (1985) 72: 912-915.
 235. Timsit LF, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients : incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114: 207-13.
 236. Brian Kraffe-Jacobs, et al. Catheter-related thrombosis in critically ill children : Comparison of catheters with and without heparin bonding. *The Journal of Pediat* January 1995.
 237. Geerts WH et al: Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 119: 132S-175A, 2001.
 238. Heaton DC et al: Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J*, 32(3): 84-8, 2002.
 239. Mismetti P et al: Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Hematologica*, 88(1): 67-73, 2003.
 240. Barracca A et al. L'accesso vascolare temporaneo per emodialisi : è ancora l'infezione la complicanza da temere maggiormente ?. 3th Int Congress Vasc Access Society-Lisbona May 2003.
 241. Moss Att: Use of a silicone dual-lume catheter with a Dacron as a long-term vascular access for haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990 - 16: 1211
 242. Eyer S, et al. Catheter-related sepsis: prospective, randomised study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990; 18: 1073-9.
 243. Michel LA, et al. Safety of central venous catheter change over guidewire for suspected catheter-related sepsis : a prospective randomised trial. *Int Surg* 198; 73: 180-6.
 244. Fisher RG, et al. Efficacy of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 541 - 548.
 245. Collins DM. Fistula dysfunction : effect on rapid hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1292.
 246. Fisher RG, et al. Efficacy of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 541 - 548.
 247. Suhocki PV et al: Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis*, 28: 379-386, 1996.
 248. Mokrzycki H.M., et al. A randomised trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Intern*, Vol 59 (201), p. 1935 - 1942.
 249. Shrivastava D et al: Salvage of clotted jugular vein hemodialysis catheters. *Nephron*, 68: 77-79, 1994.
 250. Cox A et al: The utility of brushing dysfunctional hemodialysis catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 11: 979-983, 2000.
 251. Schawab SJ et al. Prospective evaluation of a Dacron cuffed haemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1292.
 252. Suhocki PV, et al. Silastic cuffed catheters for haemodialysis vascular access : thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 379.
 253. Mauro MA, et al. Radiologic placement of longterm centralvenous catheters: A review. *J Vasc Interv Radiol* 4: 127 - 137, 1993.
 254. Haire WD, et al. Urokinase versus recombinant tissue plasminogen activator in thrombosed central venous catheters : a double-blind, randomized trial. *Thromb Haemost* 72: 543 - 547, 1994.
 255. Paulsen D, et al. Use of tissue plasminogen activator for reopening of clotted dialysis catheters. *Nephron* 64: 468 - 470, 1992.
 256. Twardowski ZJ et al: High-dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis*, 31: 841-847, 1998.
 257. Bagnall HA et al: Continuous infusion of low-dose urokinase in the treatment of central venous catheter thrombosis in infants and children. *Pediatrics*, 83: 963-966, 1989.
 258. Gray RJ et al: Percutaneous fibrin sheath stripping versus transcatheter urokinase infusion for malfunctioning well-positioned tunneled central venous dialysis catheters: a prospective, randomized trial 1. *J Vasc Interv Radiol*, 11: 1121-1129, 2000.
 259. Paulsen D et al: Use of tissue plasminogen activator for reopening of clotted dialysis catheters. *Nephron*, 64: 468-470, 1993.
 260. Savader SJ et al: Treatment of haemodialysis catheter-associated fibrin sheaths by rt-PA infusion: Critical analysis of 124 procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 12(6): 711-715, 2001.
 261. Little AM et al: A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled haemodialysis catheter dysfunction. *Am J of Kidney Dis*, 39(1): 86-91, 2002.
 262. Crain MR et al: Fibrin sleeve stripping for salvage of failing hemodialysis catheters: technique and initial results. *Radiology*, 197: 284, 1995.
 263. Haskal ZJ et al: Transvenous removal of fibrin sheaths from tunneled haemodialysis. *J Vasc Interv Radiol*, 7: 513-517, 1996.
 264. Brady PS et al: Efficacy of percutaneous fibrin sheath stripping in restoring patency of tunneled hemodialysis catheters. *Am J Roentgenol*, 173: 1023-1027, 1999.
 265. Duszak RL et al: Replacement of failing hemodialysis catheters using the preexisting subcutaneous tunnel. (abstract). *Radiology*, 197: 284: 1995.
 266. Garofalo RS et al: Exchange of poorly functioning tunneled permanent hemodialysis catheters. *AJR Am J Roentgenol*, 173: 155-158, 1999.
- Wayne Johnson
267. Koller M, et al. Spontaneous leak and transection of permanent subclavian catheters, *J Surg Oncol* 68: 16 - 168, 1998.
 268. Noyen J, et al. Spontaneous fracture of the catheter of a totally implantable venous access port : Case report of a rare complication. *J Clin Oncol* 5: 1295 - 1299, 1987.
 269. Bernhart LC, et al. Intravenous catheter embolization to the pulmonary artery. *Chest* 57: 329 - 332, 1970.
 270. Aitken DR, et al. A warning of impending problems with

- permanent subclavian catheters. Am J Surg 148 : 633 - 636, 1984.*
271. Lakhmir S. Chawla, et al. Hemodialysis central venous catheter tip fracture with embolization into the pulmonary artery. *Am J of Kidney diseases, Vol 38, N° 6 (December),2001: pp 131 - 1315.*
272. Beathard GA et al: Catheter thrombosis. *Semonars in dialysis,14(6): 441-445, 2001.*
273. Bock Sn, et al A prospective randomised trial evaluting prophylactic antibiotics to prevent trple-lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. *J.Clinoncol. 1990;8:161.169.*
274. Al-Sibai MB, et al. The value of prophylactic antibiotics during insertion of long-termindwelling silasticright atrial catheters in cancer patients. *Cancer 1987;60:1891-1895.*