



Domenica 20 ottobre 2019

III SESSIONE

Moderatori: M. A. Paccione, D. Maiorano

Nuove linee guida nel trattamento delle trombosi correlate a CICC

Dott. Giovanni Valenti

UOSVD Emodinamica

OC L.Bonomo

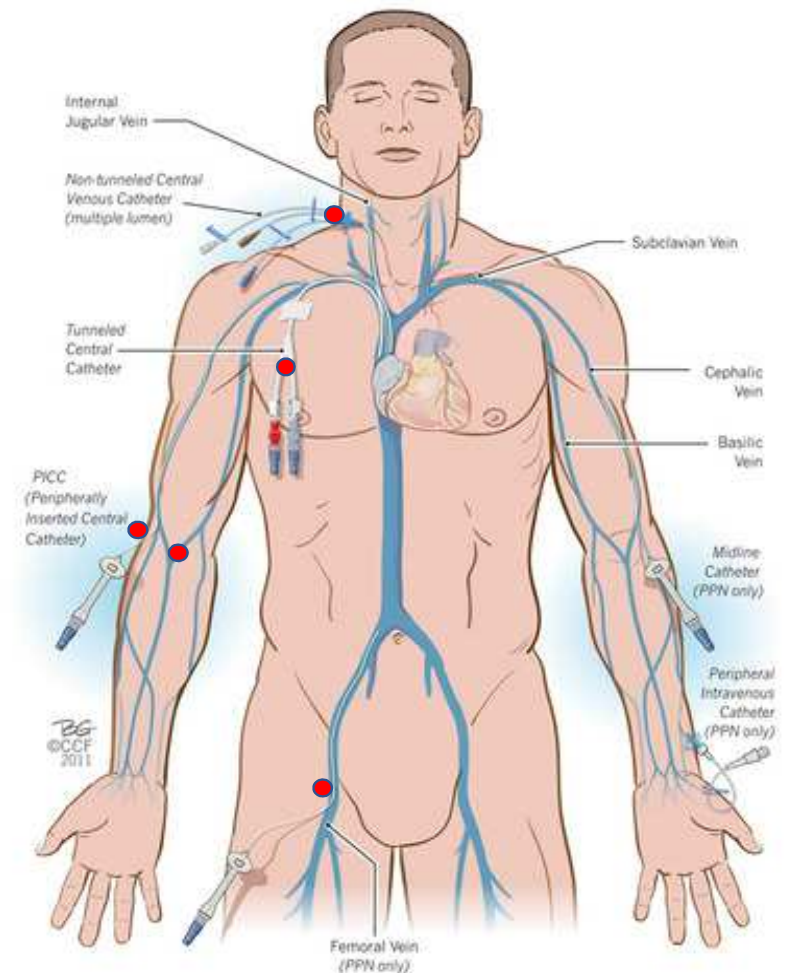
Andria (BT)

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi e le occlusioni dei CICC

Cosa sono i CICC

- CVC comprendono:
- **PICC = peripherally inserted central catheters**
v. Cefalica, basilica o brachiale
- **CICC = centrally inserted central catheters**
v.giug.interna, v.anonima, v.succlavia, v.ascellare
- **FICC = femorally inserted central catheters**



Accesso venoso centrale in emergenza/urgenza

- Sempre FICC o CICC (FICC preferibile)
- Va rimosso entro 48 ore
- il posizionamento di un PICC non sarebbe costo-efficace !

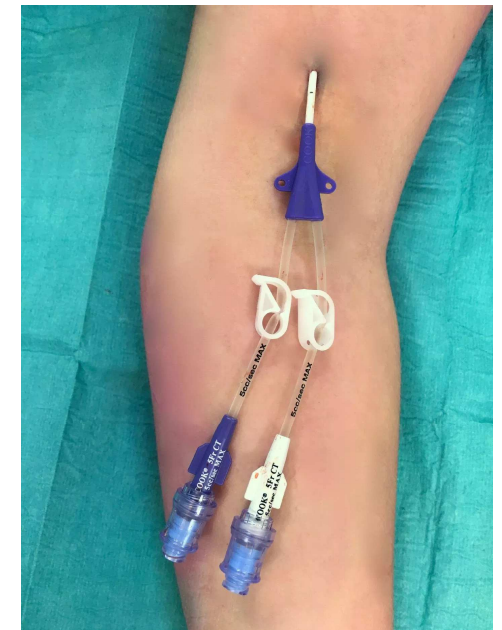
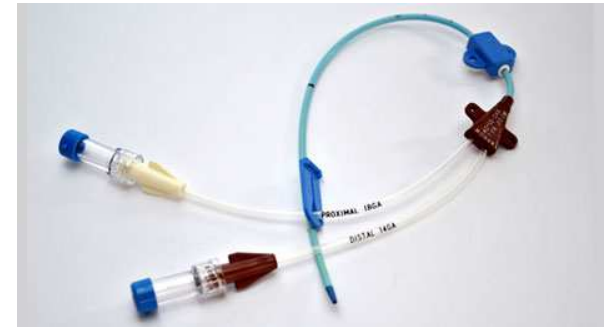
CICC vs PICC

- **MATERIALE DEL CATETERE**

- CICC = per la maggior parte, poliuretano di prima generazione

- PICC = materiale più biocompatibile e tecnologicamente avanzato – il migliore, in termini di performance è il poliuretano di terza generazione (es.: carbotani)

- *PUR terza generazione = superiore al PUR di prima generazione e al silicone in termini di suscettibilità alle infezioni, rischio trombotico, resistenza meccanica, etc*



CICC vs PICC

- CICC = spesso inseriti in modo non appropriato e non protocollato, ovvero con carente asepsi, incostante uso delle massime protezioni di barriera, uso incostante della ecoguida, scarsa attenzione alla posizione della punta e fissaggio spesso con punti di sutura
- PICC = per lo più inseriti in modo assai omogeneo, seguendo le raccomandazioni evidence-based delle linee guida (cfr. Protocollo ISP del GAVeCeLT)

CICC vs PICC

- Se i CICC si associano spesso a complicanze immediate precoci o tardive, ciò è spesso dovuto alla mancanza di un protocollo definito di inserzione (*'insertion bundle'*) o – per essere più precisi – alla Incapacità o disinteresse degli impiantatori di CICC verso la adozione di protocolli definiti di inserzione (quale ad esempio il protocollo ISAC)

Per citare Jack LeDonne: il problema dei CICC è che sono spesso inseriti da *'occasional line inserters'*

Complicanze

- **PRECOCI:**

- Puntura arteriosa
- Ematoma o sanguinamento
- Pneumotorace
- Aritmie cardiache
- Malposizionamento primario
- Infezioni

- **TARDIVE:**

- Infettive
- Meccaniche
- Trombotiche

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi

Emostasi:

insieme di meccanismi fisiologici volti a garantire la fluidità del sangue e la formazione di un coagulo nella sede di lesione vascolare.

Trombosi:

attivazione inappropriata del processo emostatico che si manifesta nel luogo sbagliato nel momento sbagliato

Emostasi:

- mantenere *attivamente* il sangue in uno stato fluido senza coaguli nei vasi normali
- riparare le continue fisiologiche microlesioni alla parete endoteliale dei vasi dovute allo scorrimento stesso del sangue senza provocare una coagulazione massiva con blocco della circolazione
- indurre la formazione rapida di un tappo emostatico (coagulazione) localizzato nel sito di una rottura del vaso, bloccando la fuoriuscita del sangue (emorragia)

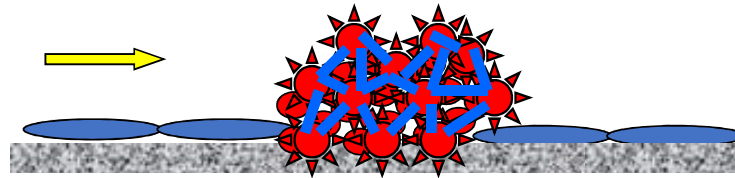
Emostasi primaria

1. Adesione piastrinica

Vasocostrizione

2. Attivazione piastrinica

3. Aggregazione piastrinica

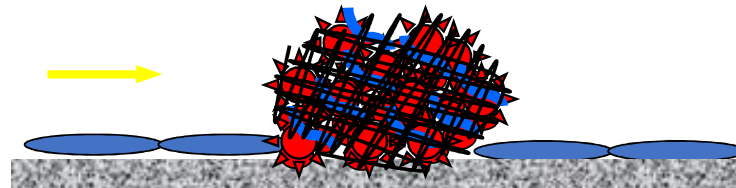


Subendotelio

Endotelio danneggiato

Emostasi secondaria

Coagulazione: Trombina
Fibrinogeno $\xrightarrow{\quad}$ Fibrina



Subendotelio

Endotelio danneggiato

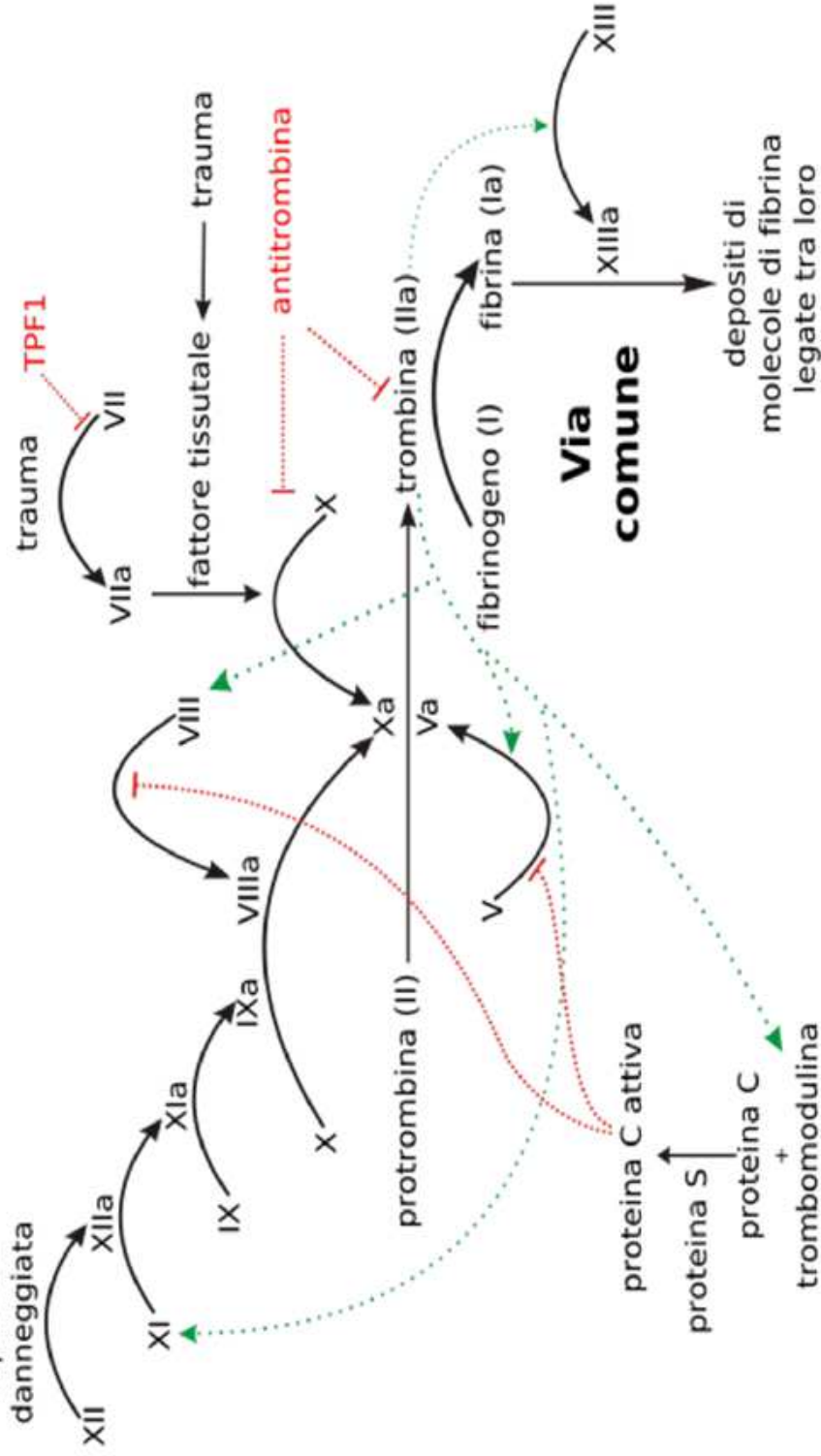
Via intrinseca

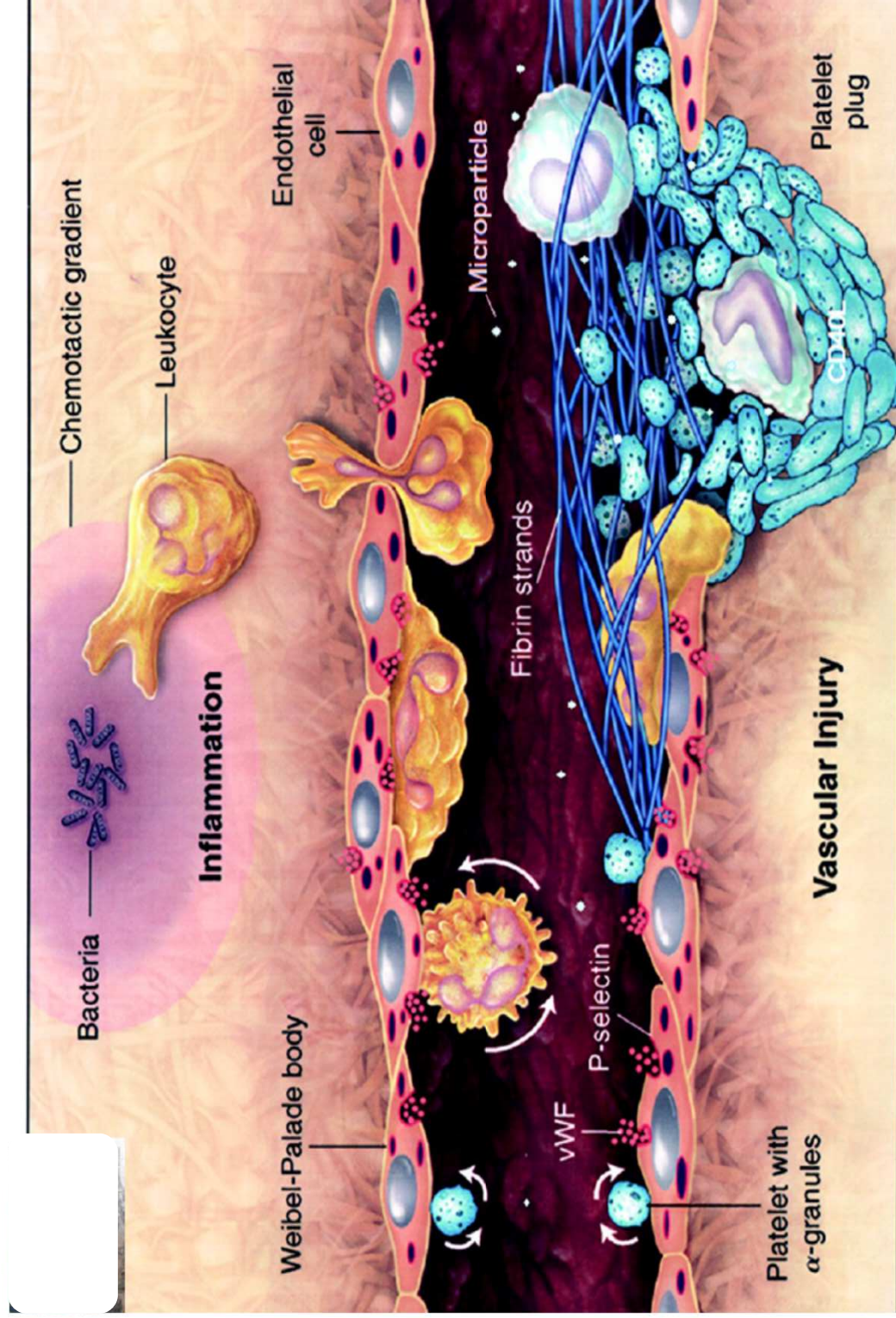
(contatto con superficie non endoteliale)

superficie
danneggiata

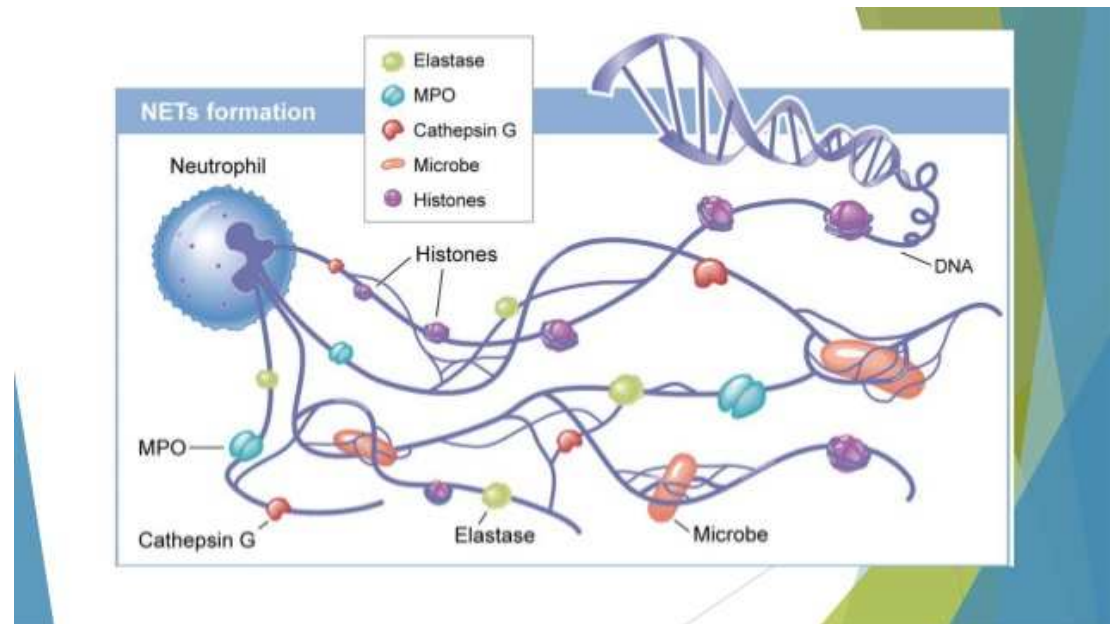
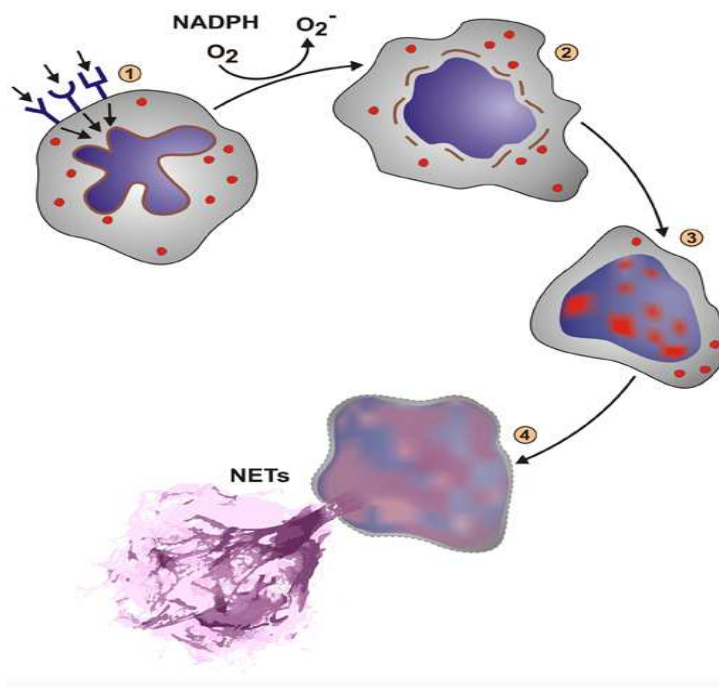
Via estrinseca

(trauma a livello tissutale)





NETs (Neutrophil Extracellular Traps)



strutture complesse di filamenti di istoni-DNA (nucleosomi) su cui sono presenti proteine ed enzimi reclutati dai granuli citoplasmatici

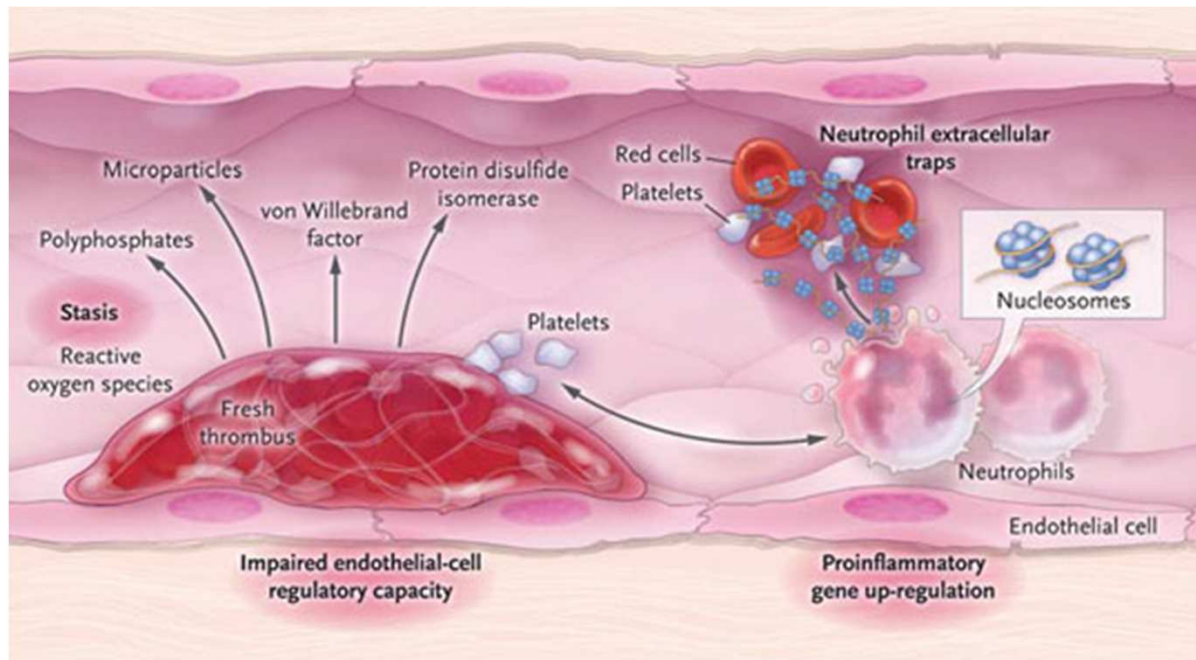
NETs (Neutrophil Extracellular Traps)

I livelli plasmatici di nucleosomi e loro composti (istoni-DNA) sono aumentati nelle condizioni associate a trombosi (cancro, pre-eclampsia, sepsi, ecc)

Sono strettamente correlati con i biomarkers dell' infiammazione e dell'emostasi (D-Dimero e vWF); associati con un incremento del rischio di trombosi venosa di circa 3 volte

Rilevati istologicamente nei trombi venosi dell'uomo

Formazione del trombo



Gli istoni:

1. attivano le piastrine
2. promuovono la coagulazione attraverso:
 - l'espressione del TF dalle cellule endoteliali
 - l'autoattivazione della protrombina
 - l'espressione della fosfatidilserina dagli eritrociti
 - riducono l'attivazione della PC

catheter [303]. There is a close association between thrombosis of central venous catheters and infection [221, 304, 305]. Therefore, anticoagulants have been used to prevent catheter thrombosis and presumably reduce the risk of infection.



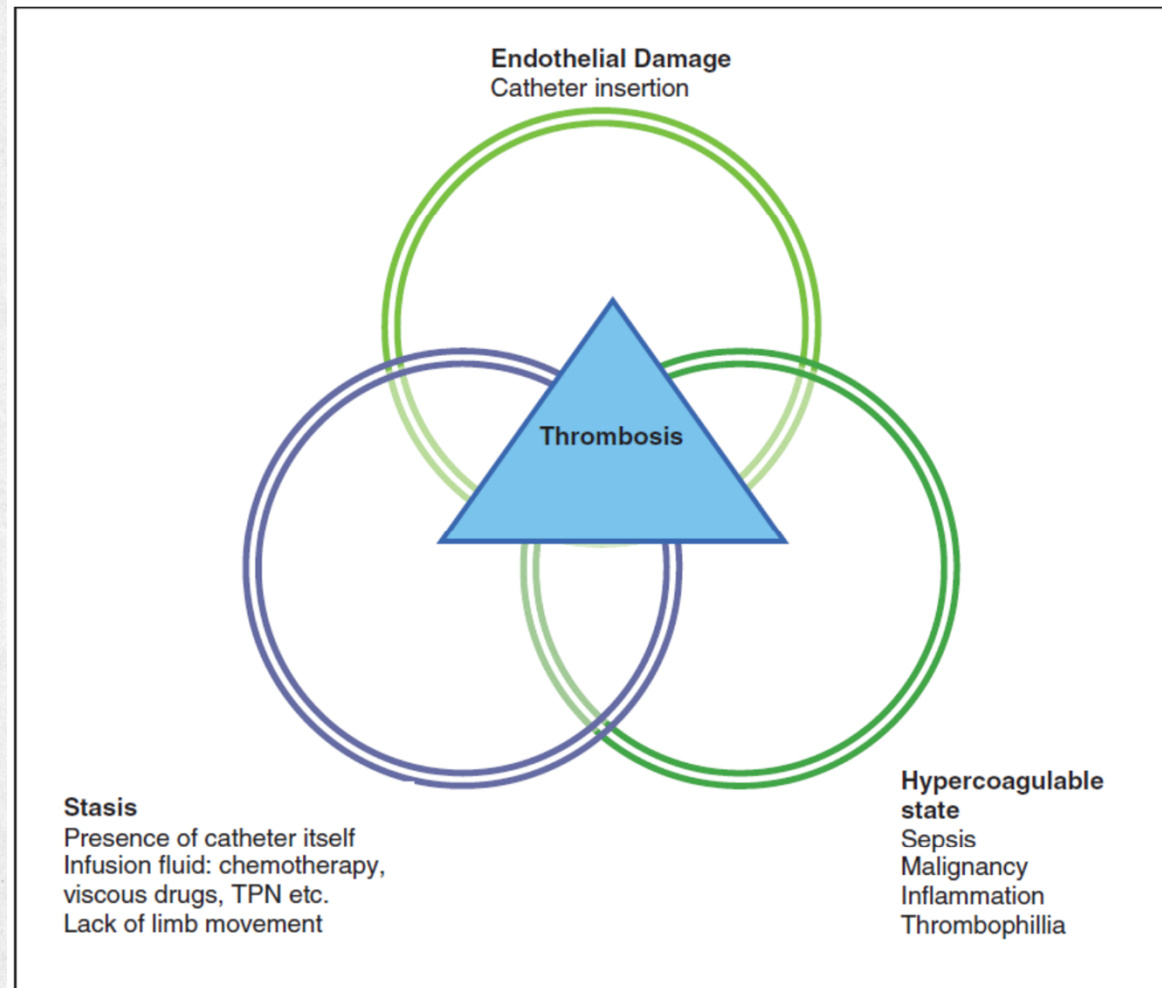
Guidelines for the Prevention of
Intravascular Catheter-Related
Infections, 2011

Trombosi

- può essere considerata l'attivazione per causa patologica dei processi emostatici normali, con conseguente formazione di un coagulo intra-vascolare che è esso stesso causa di patologia



Rudolf Virchow 1821-1902



Danno endoteliale

Può da solo causare trombosi, provocato da

- Virus, batteri, funghi, parassiti
- Vasculiti immuno-mediate
- Tossine
- Carenza di vitamina E/selenio (microangiopatia)
- Estensione locale di infezioni (ascessi)
- CID
- Erronee inoculazioni intravenose

Indipendentemente dalla causa di danno endoteliale si ha esposizione del collagene subendoteliale, adesioni delle piastrine, esposizione del fattore tissutale e locale deplezione di prostaciclina ed attivatore del plasminogeno

ALTERAZIONI NEL FLUSSO EMATICO

- La stasi è il fattore principale nello sviluppo di trombi venosi
- Stasi e turbolenza alterano il normale flusso laminare concentrico del sangue provocando:
 - contatto delle piastrine con l'endotelio
 - prevenzione della diluizione da parte del flusso normale dei fattori attivati della coagulazione
 - ritardato arrivo di fattori inibitori della coagulazione e permettono quindi l'innescio della formazione del coagulo
 - promozione dell'attivazione endo-cellulare



IPER-COAGULABILITÀ

Congeniti:

Deficit di antitrombina

Deficit di Proteina C

Deficit di Proteina S

Fattore V Leiden

Mutazione G20210A della Protrombina

Iperomocisteinemia (?)

Elevati livelli di VIII-IX-XI (?)

Acquisiti:

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi:

- LAC
- Anticardiolipina IgG e IgM
- Anti- β_2 -glicoproteina I IgG e IgM

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi

Le tematiche dei CRT

- 1. Con quale meccanismo un catetere può provocare una trombosi venosa?**
- 2. C'è una tecnica ideale per la inserzione del catetere che consenta di minimizzare i rischi?**
- 3. Ci sono dei materiali o device che intrinsecamente sono in grado di ridurre i rischi?**
- 4. Quali sono i fattori di rischio dei pazienti?**

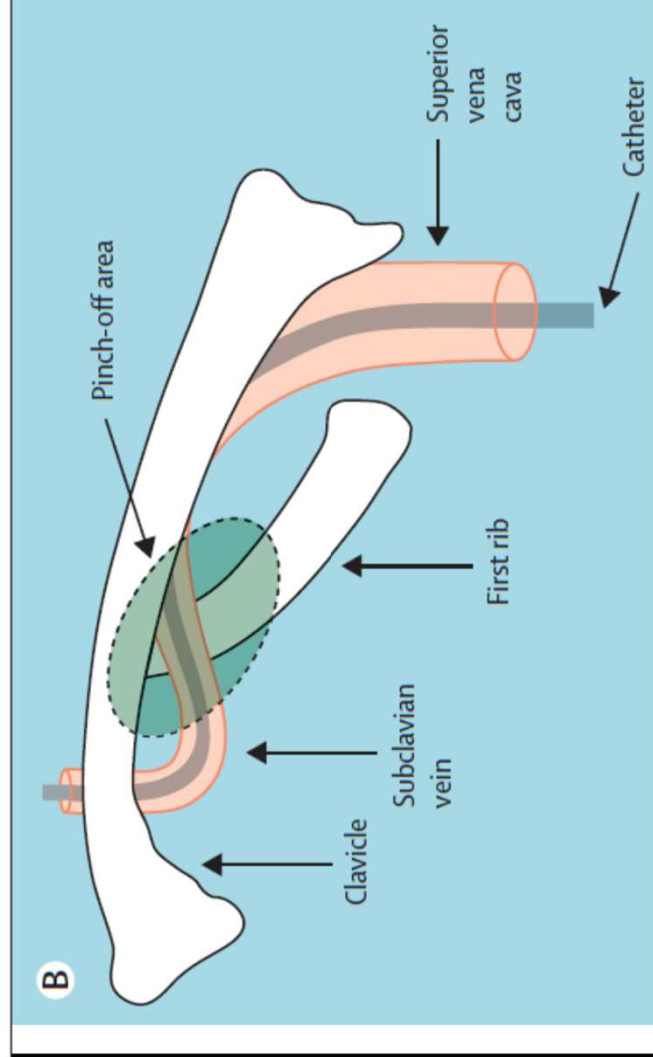
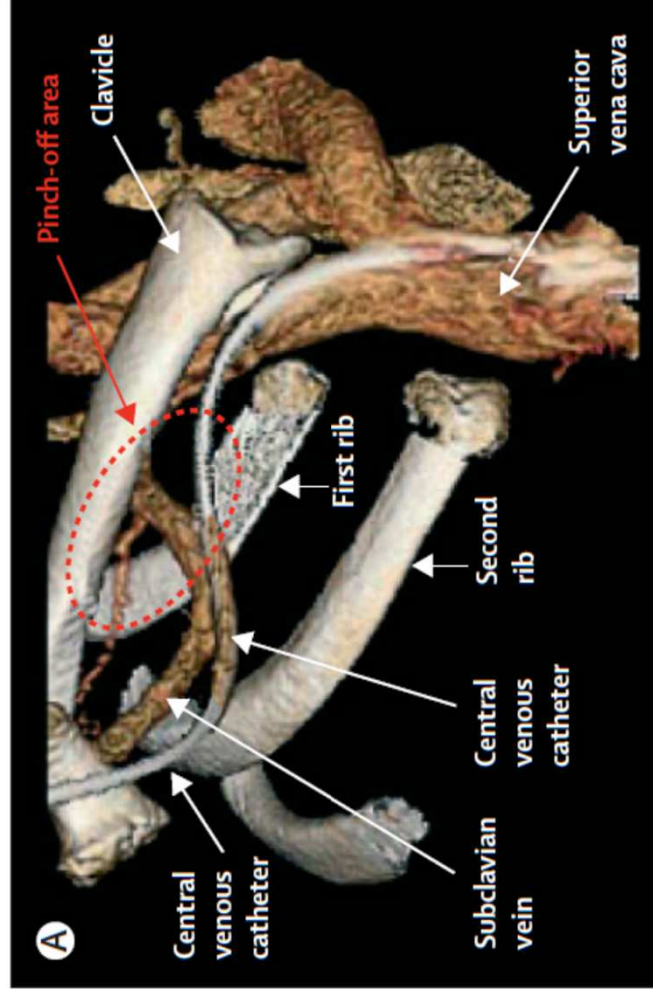
- 5. Quale il ruolo della posizione della punta?**
- 6. In caso di trombosi quando e se rimuovere il catetere?**
- 7. Quale il trattamento farmacologico?**
- 8. La CRT può essere prevenuta?**

Diagnosi differenziale

Cause di occlusione dei CVC

- Ostruzione meccanica
- Precipitazione di farmaci o preparazioni per nutrizione parenterale
- Ostruzione trombotica

Ostruzione meccanica (pinch-off Syndrome)

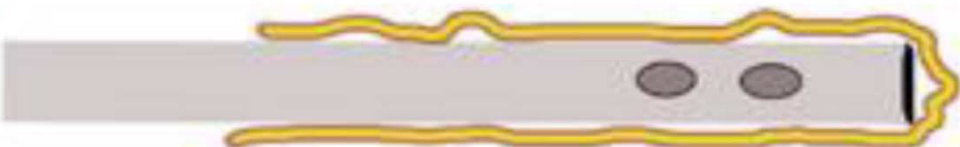
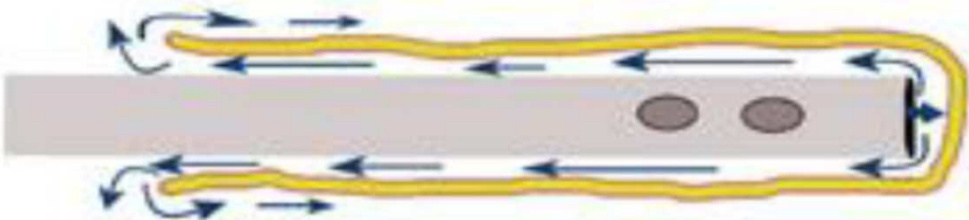
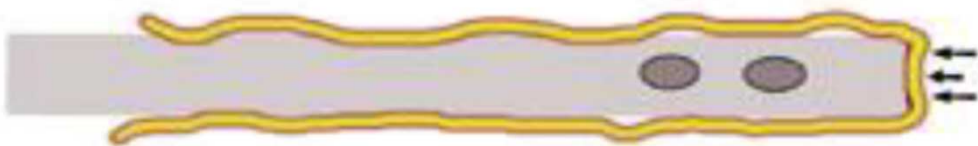


Ostruzione meccanica

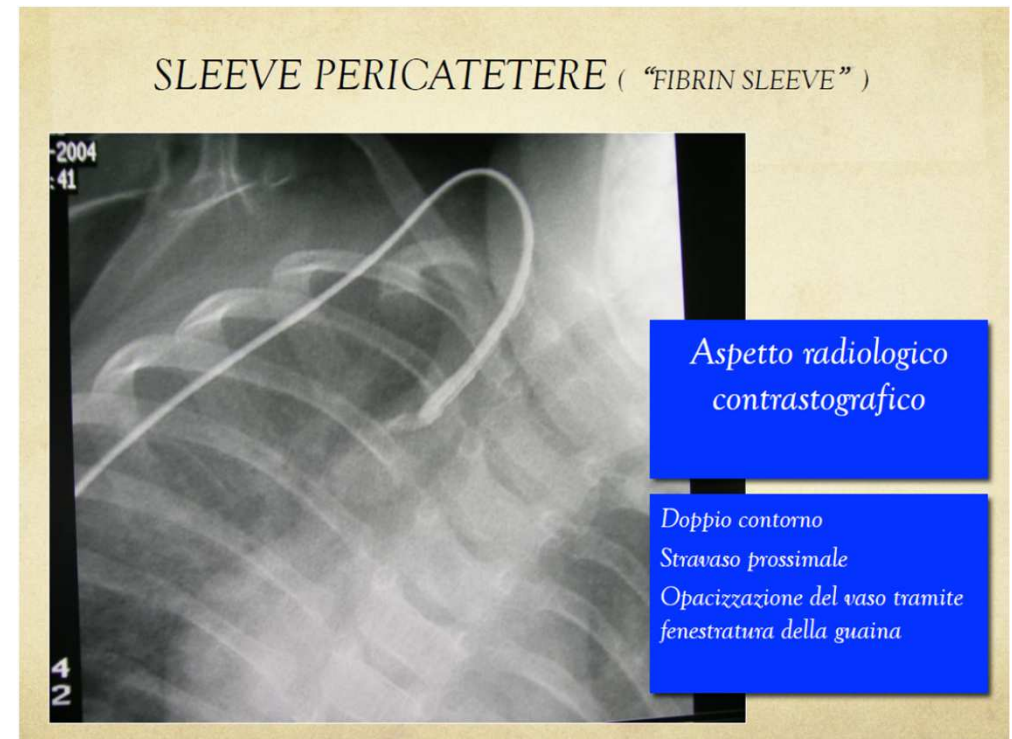
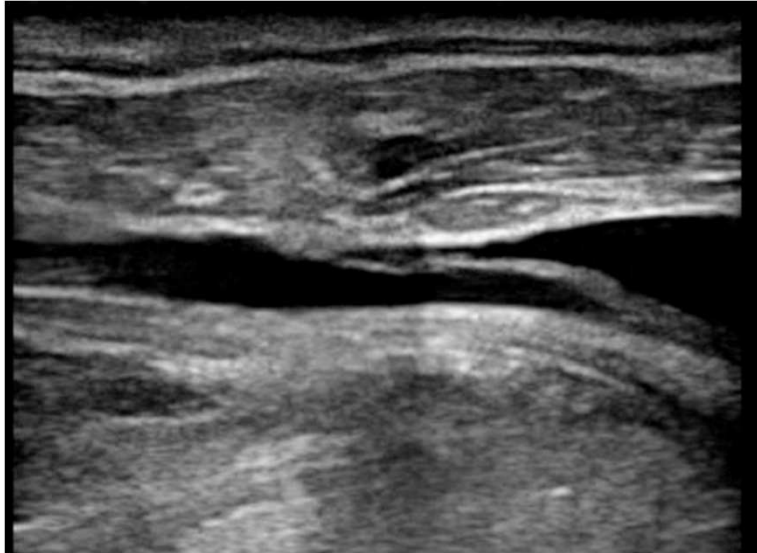
	Diagnosis	Treatment	Level of evidence*
Mechanical obstruction			
Kink in catheter or tubing, tight suture, or clamp closed on external catheter ²³⁻²⁵	Inspect catheter	Correct mechanical dysfunction	5
Port access needle dislodged or occluded in port ²⁶⁻²⁸	Assess port access needle placement	Replace needle if necessary	5
Catheter tip blocked by vessel wall ²³⁻²⁵	Reposition patient	Reposition patient	5
Pinch-off syndrome ²⁶⁻²⁸	Fluoroscopy	Remove catheter if at risk for fracture	3b

Cappuccio di fibrina

- è una guaina fibroblastica (il termine 'guaina di fibrina' è improprio!) che si forma costantemente intorno a corpo estranei immersi a lungo nel distretto vascolare
- Inizia come deposito di fibronectina e/o altre sostanze che richiamano cell.mesenchimali dall'endotelio o macrofagi circolanti, creando una guaina intorno al catetere
- **Non è un fenomeno trombotico**



- ***Parziale o totale difetto di pervietà del catetere:***
- - impossibilità a prelevare sangue (*withdrawal occlusion*)
- - impossibilità di infondere



Occlusioni intraluminali

- Le occlusioni intraluminali non sono un fenomeno 'trombotico'
- Occlusione da reflusso di sangue all'interno del catetere = coagulo ('clot') misto a precipitati di farmaci, biofilm, etc.
- La occlusione intraluminale è un fenomeno potenzialmente prevenibile al 100%
- Può favorire la colonizzazione/infezione del catetere
- **MAI causa di embolia polmonare** (tutt'al più, se il materiale occlusivo che va in circolo contiene sostanze pirogene: brividi/febbre)
- Worst scenario' = perdita del catetere

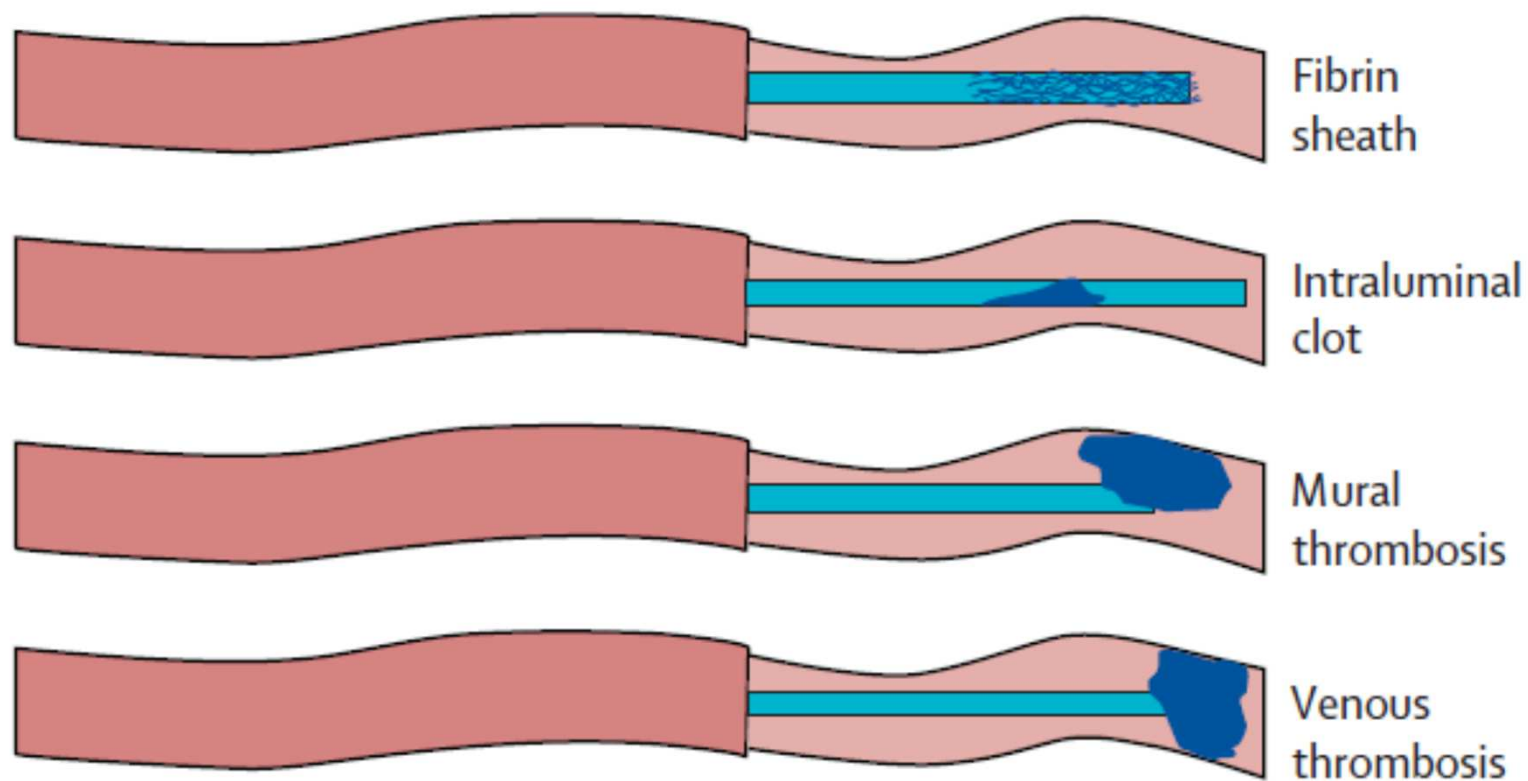
La trombosi da catetere

CRT = catheter-related thrombosis

La trombosi da catetere vera e propria nasce da un danno endoteliale

- *Nel punto di ingresso del catetere nella vena*
- *In punti di frizione del catetere contro la vena*
- *Là dove la punta del catetere urta la parete*
- *Là dove sostanze vescicanti/irritanti vengono infuse contro la parete*

Tipologia di trombosi



Guaina di fibrina:

- Entro 24 h da inserimento
- Non aderisce a parete del vaso,
- decorso asintomatico

Coagulo intraluminal:

causa 5-25% occlusioni

Trombosi venosa catetere-correlata:

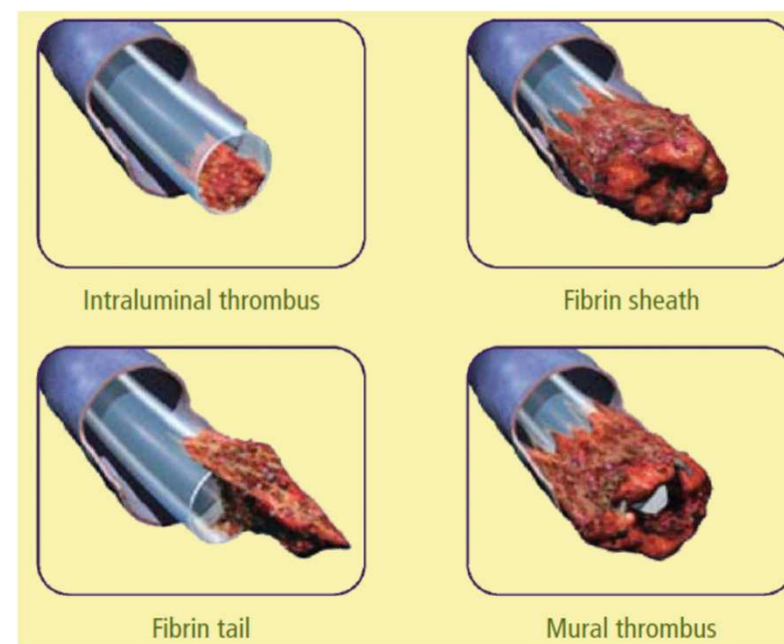
Si sviluppa da parete del vaso in prossimità del catetere.
Non occlude mai completamente il lume

Trombosi venosa profonda:

occlude la vena completamente

Definizioni di trombosi da CVC

- **Trombo a manicotto:** precoce, in sede venipuntura, il trauma crea trombo iniziale che regredisce spontaneamente in maggior parte dei casi. Formazione di collagene che organizza il trombo può essere indotta da movimenti del catetere. In genere asintomatici, frequentemente causa di malfunzionamento.
- **Trombo murale:** tardivo, su parete lontano da sede in cui catetere entra nel lume della vena. Può occludere parzialmente o completamente il vaso.
- **Apposizione trombotica pericatelere:** nel 90% dei cateteri entro 24h da inserimento. Non aderente a parete del vaso, regredisce spontaneamente.
- **Coagulo intracatelere:** limitato a parte distale del catetere stesso.



Fattori di rischio

- Tecnica di inserimento del catetere
 - Caratteristiche del paziente
 - Patologia per cui si inserisce il Port
-
- Debourdeau 2007, Rev Med Int, 28:471-483

Fattori di rischio - dispositivo

- **Materiale**
- PVC, polietilene > vs Silicone e poliuretano 2°-3° generazione studi randomizzati e osservazioni prospettiche)
- **Punta**
- Punta aperta > vs valvolati
- **Lumi**
- Numero di lumi maggior predittore di trombosi da catetere
- **Diametro**
- diametro inferiore più protettivo per rischio trombosi

Fattori di rischio - inserimento

- **Lato** Sinistra > Destra (differenze anatomiche)
- **Numero Venipunture e tecnica inserimento** Landmarks > Guida ecografica. Durata procedura > 25 minuti
- **Vena** Femorale > succlavia > giugulare
- **Precedenti inserimenti** (Lee AY, 2006)
- **Posizione punta catetere** Punta a giunzione atrio-cavale protettiva: maggior diluizione chemioterapici, minore probabilità punta sia in contatto diretto con endotelio

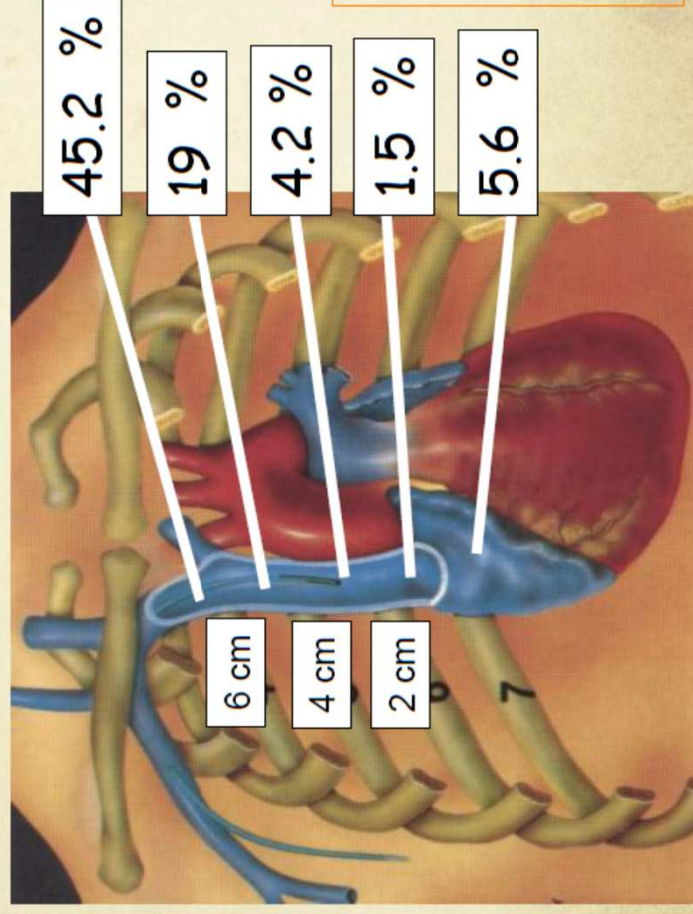
POSIZIONE DELLA PUNTA

Support Care Cancer (2005) 13:325–331
DOI 10.1007/s00520-004-0723-1

ORIGINAL ARTICLE

Jo Caers
Christel Fontaine
Vincent Vinh-Hung
Johan De Mey
Gerrit Pomet

**Catheter tip position as a risk factor
for thrombosis associated with the use
of subcutaneous infusion ports**



Petersen Am J Surg 1999
Luciani, Radiology 2001
Puel, Cancer 2003
Melina Verso, J Clin Oncol 2003
Caers, Support Care Cancer 2005

Fattori di rischio -paziente

- **Tipo e stadio tumore**
 - Adenocarcinoma polmone > neoplasie capo e collo
 - Tumore ovarico rischio elevato
 - Maggiore rischio in tumori metastatici
- **Trombofilia congenita o acquisita**
- **Conta piastrinica ad inserimento** Valori > 250.000 piastrine incrementano rischio
- **Pregressa TVP** riscontro trombosi cvc-correlata in 40% pazienti con pregressa TVP

Fattori favorenti la trombosi

Legati al dispositivo

- materiale
- diametro
- numero di lumi
- punta aperta/chiusa
- colonizzazione batterica del catetere

LEGATI A INSERIMENTO DEL CATETERE:

- lato scelto per l'inserimento
- numero venipunture
- tempo procedura prolungato
- posizione punta catetere
- precedenti accessi venosi centrali

LEGATI A CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE:

- età, sesso, BMI
- trombofilia congenita o acquisita
- conta piastrinica all'inserimento
- anamnesi positiva per TVP
- infezioni
- esposizione recente a estrogeni

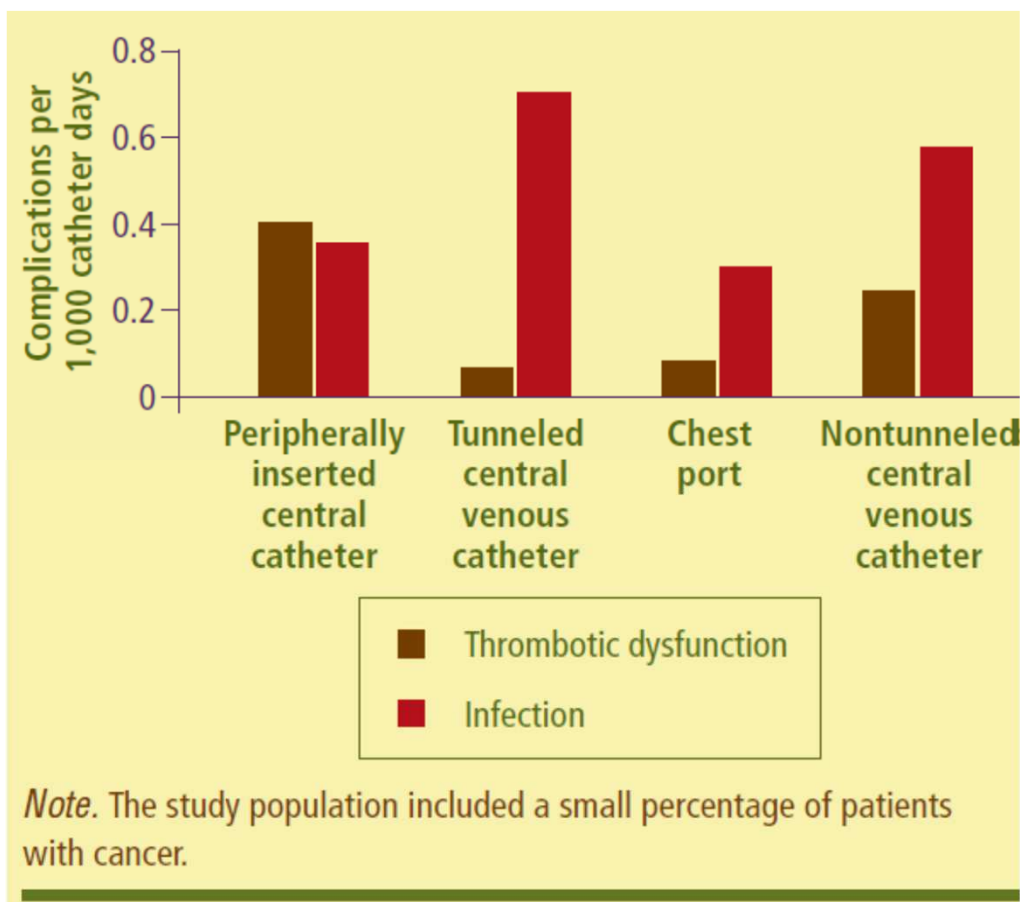
LEGATI A PATOLOGIA PER CUI E' INSERITO CVC:

- ipercoagulabilità per caratteristiche cellule neoplastiche
- stasi venosa per compressione da massa
- risposta ospite a tumore e stato prolungato di "severe illness"
- danno endoteliale da chemio o radioterapia
- chirurgia

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi e l'occlusione

Dati epidemiologici



Trombosi Sintomatiche

- In pazienti adulti: 5% (0.7-37%)
- In pazienti pediatrici 12%

Verso M., Agnelli G., 2003

Thrombolytic Therapy Using Urokinase for Management of Central Venous Catheter Thrombosis

Jung Taek Son¹, Sun Young Min¹, Jae Il Kim¹, Pyong Wha Choi¹, Tae Gil Heo¹, Myung Soo Lee¹, Chul-Nam Kim¹, Hong-Yong Kim¹, Seong Yoon Yi², Hye Ran Lee², and Young-Nam Roh¹

Departments of ¹Surgery and ²Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Catheter thrombosis has been reported to have an incidence of 0.3%-28.3% [3-5]. Joks et al. [6] reported that

In this study, the overall incidence of catheter thrombosis was 8.8%. The incidence of catheter thrombosis was higher in the PICC group (17.4%) than in the chemoport group (4.4%). The overall success rate of CVC recanalization by

When thrombolysis with urokinase was performed in cases of catheter thrombosis, 9 of 12 patients (75%) were successfully recanalized. The success rate of CVC clearance was higher in the PICC group than in the chemoport group (P=0.007). Catheter removal was needed in only 3 patients (2.2%) due to catheter thrombosis. In this period, no adverse events associated with urokinase were reported.

Perchè i dati della letteratura riguardo la reale incidenza di trombosi sono contraddittori ?

- - Differenti popolazioni di pazienti arruolate
- - Differenti presidi e metodo di impianto
- - Non uniforme definizione di trombosi CVC-LT correlate.

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi

Quadri clinici delle trombosi

QUADRO CLINICO TROMBOSI

Due terzi sono **asintomatiche**

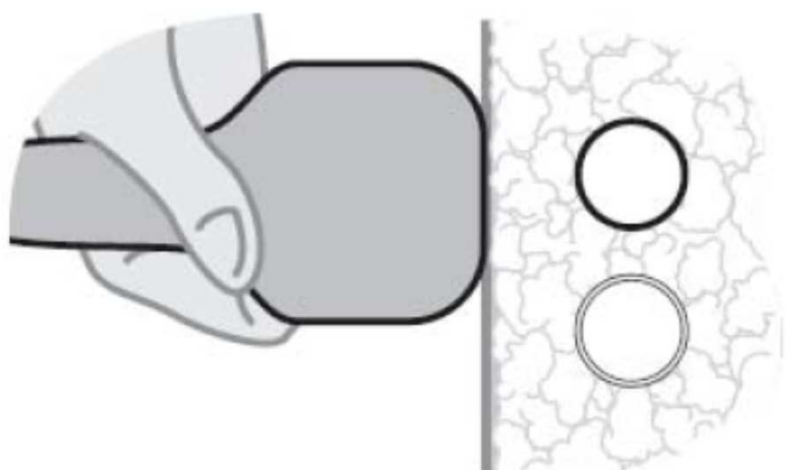
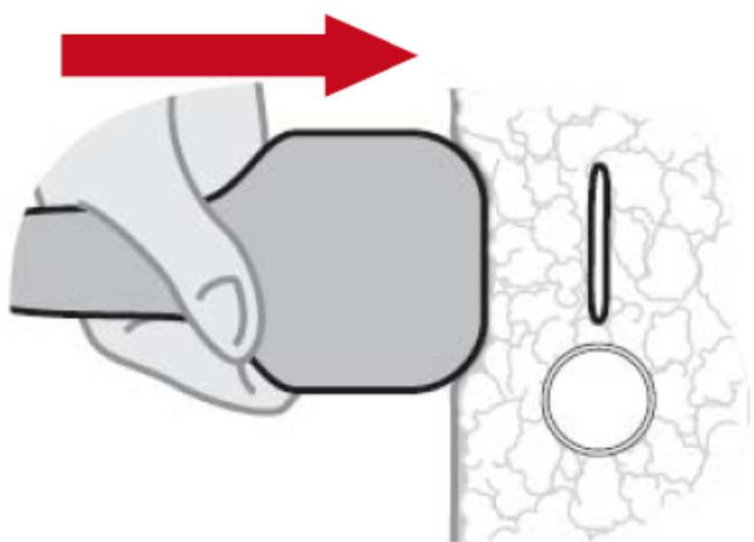
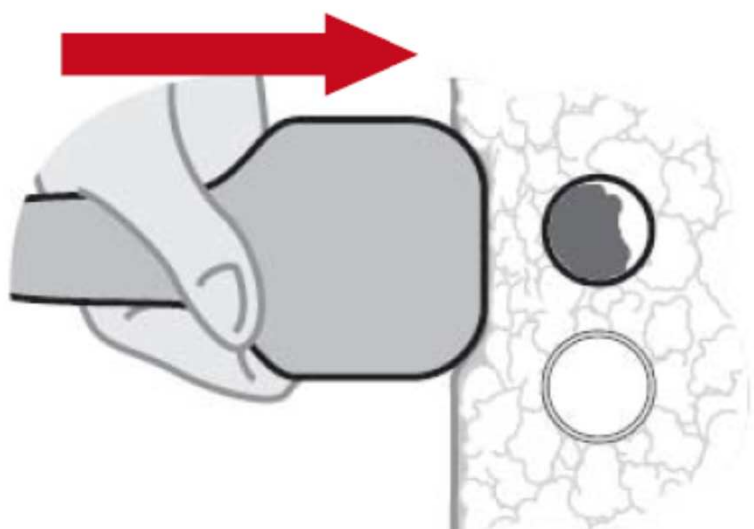
Le **sintomatiche** si presentano con:

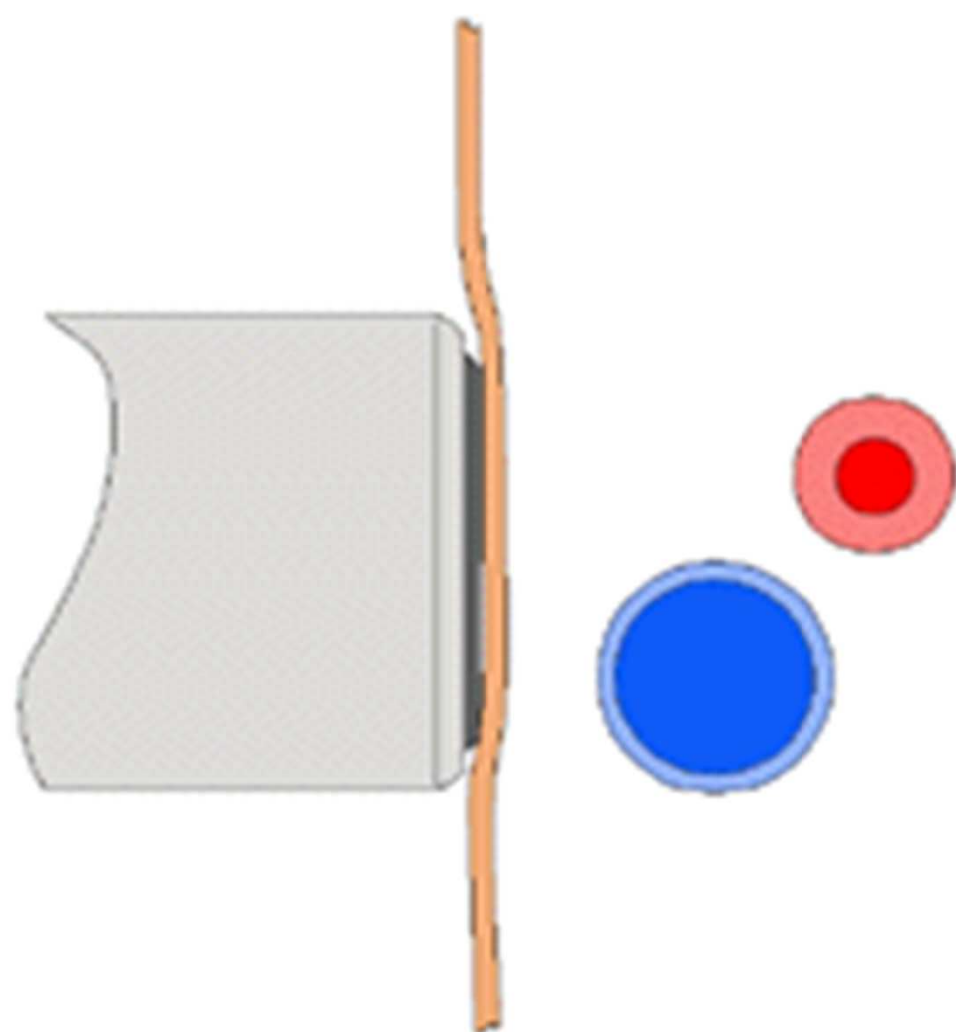
- ★ edema arto superiore omolaterale o collo
- ★ eritema arto superiore o collo (15%)
- ★ circoli collaterali visibili su collo o torace
- ★ parestesie parte distale arto
- ★ cefalea
- ★ dolore alla spalla
- ★ malfunzionamento del catetere



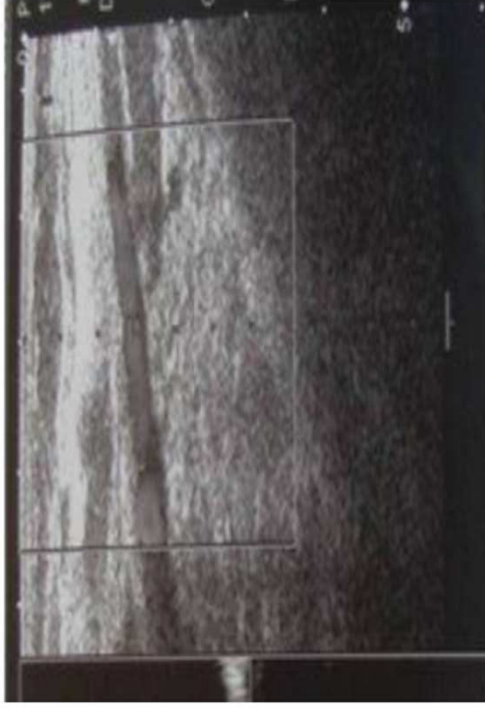
Diagnosi di CRT

- Segni e sintomi quando presenti
- **Documentazione con ultrasuoni** più facile negli arti ma meno nelle vene intratoraciche per i coni d'ombra della succlvia, sterno e dei polmoni che circondano le vene e non consentono agevolmente le manovre compressive
 - Sensibilità 78-100% (adulti)
 - Specificità 86-100% (adulti)
- Documentazione con TC ed RMN ed angiografia





DIAGNOSI STRUMENTALE



CRITERI DIAGNOSTICI di C.U.S.

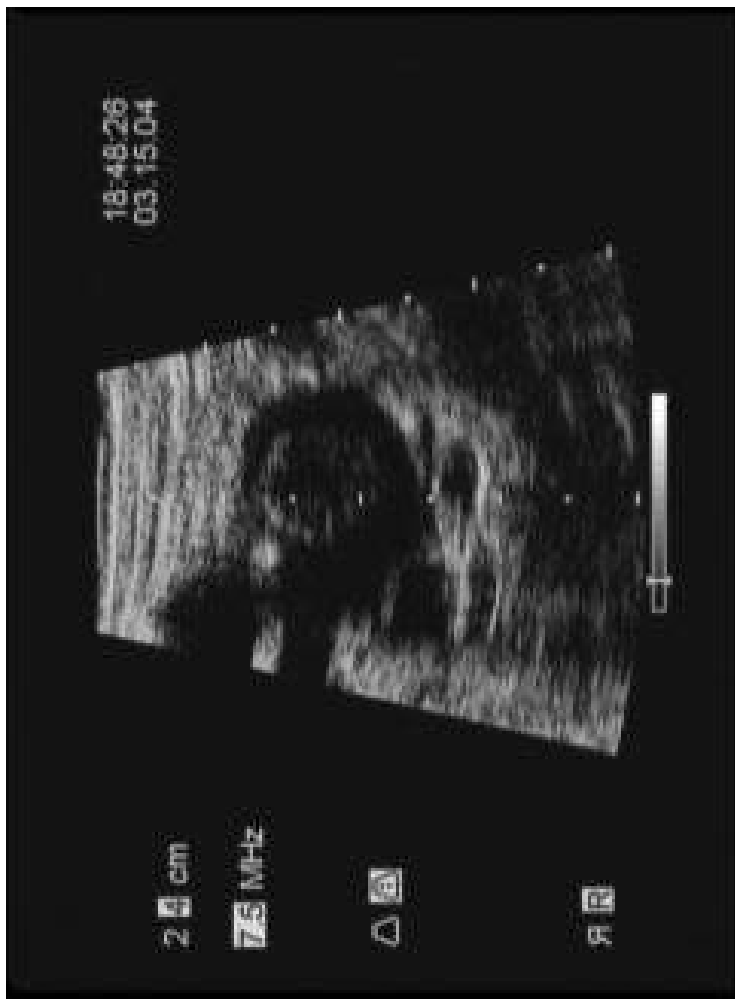
DIRETTI

- Visualizzazione diretta del trombo
- Incomprimibilità della vena

INDIRETTI

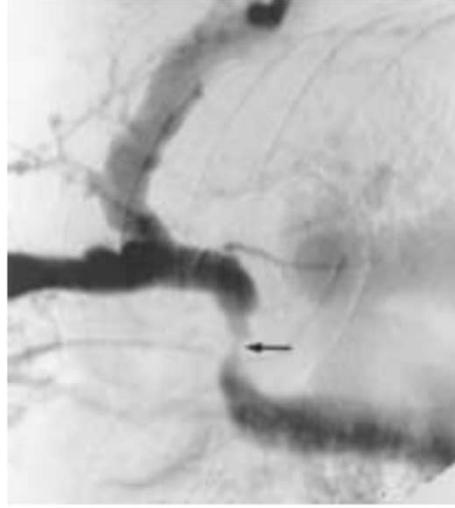
- Flusso spontaneo nel vaso assente
- Flusso ematico elicoidale o marginale
- Modulazione cardio-respiratoria del flusso assente
- Visualizzazione di circoli collaterali aumentati e attivi
- Diametro vena aumentato e immobilità parietale





DIAGNOSI STRUMENTALE

FLEBOGRAFIA



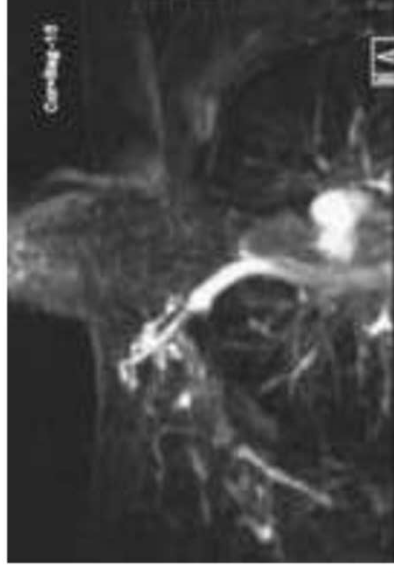
ESAMI DI SECONDO LIVELLO



TC con MDC

Non è più usata perché obsoleta, costosa, invasiva, potenzialmente nefrotossica

RM



Complicanze trombotiche correlate all'impiego dei CVC

Complicanze della CRT

<i>Complicanze</i>	<i>%</i>
Embolia Polmonare	15-25
Sn. postflebitica	15
Infettive	44-80 ?

La nostra agenda

- Cosa sono i CICC
- I meccanismi fisiopatologici della Trombosi
- Peculiarità fisiopatologiche della **Catheter Related Thrombosis**
- Dati di epidemiologia
- Come riconoscere la CRT
- Occlusione e trombosi dei CICC
- Come trattare la trombosi

Relazione materiale – trombosi - infezione

shown to influence the ability of *C. albicans* to form biofilm [220]. Additionally, certain catheter materials are more thrombogenic than others, a characteristic that also might predispose to catheter colonization and infection [221, 222]. This association has led to emphasis on preventing catheter-related thrombus as an additional mechanism for reducing CRBSI [223,



Cateteri medicati



Guidelines for the Prevention of
Intravascular Catheter-Related
Infections, 2011

- Eparinizzati ma possono favorire la HIT
- Trisodio citrato potenzialmente con effetto antimicrobico ed anticoagulante . In un studio ha dimostrato sui pazienti emodializzati un migliore effetto cu CRISBI

antimicrobial activity [307] and provides an anti-thrombotic effect [308]. However, some catheters have heparin bound directly to the catheter without benzalkonium [309]. Studies have shown that heparin-bonded catheters reduce risk of thrombosis and risk of CRBSI [306, 308– 310], but are less effective at reducing catheter colonization than catheters impregnated with chlorhexidine/silver sulfadiazine [311]. Unfortunately, heparin-induced thrombocytopenia can occur and has prompted many clinicians to avoid heparin [312]. Trisodium citrate has been

Relazione sito di inserzione e trombosi

in some studies, higher rates of CLABSI [40, 45–47, 50, 51, 246]. Femoral catheters should also be avoided, when possible, because they are associated with a higher risk for deep venous thrombosis than are internal jugular or subclavian catheters [48–50, 53, 247]. One study [38]



Prevenzione con i materiali

- I cateteri in silicone o poliuretani di II e III generazione sono meno trombogenici di quelli in polietilene o PVC
- Un catetere con un diametro ridotto e a lume singolo potrebbe essere protettivo per quanto concerne il rischio di TVP.
- Quando necessitano lumi multipli scegliere sempre il minimo numero di lumi possibile.

International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer

Non è raccomandata la rimozione del catetere se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- La punta distale del catetere è nella giusta posizione ovvero nella giunzione tra la cava superiore ed atrio destro
- Il catetere è ben funzionante con buon flusso
- La persistenza del catetere è necessaria per la vita del paziente
- Assenza di febbre o segni e sintomi di infezione

E' raccomandata la rimozione del catetere se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- Quando è causa primaria della trombosi per malposizionamento primario o secondario, troppo corto etc
- Non vi sono indicazioni relative alla tempistica ottimale per la rimozione

Trattamento trombosi CRT correlata

Nella decisione di rimuovere o meno il CVC per trombosi verificare:

- ✓ Effettiva necessita di permanenza del device
- ✓ Stato funzionale della linea
- ✓ La presenza di un sottostante stato protrombotico
- ✓ Eventuali controindicazioni alla anticoagulazione

Intensive Care Society

Special article

Catheter-related thrombosis: A practical approach

Caroline Wall¹, John Moore² and Jecko Thachil¹



Journal of the Intensive Care Society
2016, Vol. 17(2) 160-167
© The Intensive Care Society 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1751143715618683
jics.sagepub.com
SAGE

Rimozione dopo CRT

- La rimozione del CVC non influenza l'outcome
- La terapia trombolitica locale può richiedere il catetere in sede, mentre uno stato compromesso delle vene periferiche può rappresentare un limite per le terapie se il CVC è rimosso.
- Rischio di embolizzazione alla rimozione
- Il CVC dovrebbe essere rimosso in caso di:
 - trombosi settica
 - malposizione della punta
 - occlusione irreversibile

Sommario raccomandazioni in caso di CRT

- ✓ Raccomandato uso di EBPM per almeno 3 mesi negli oncologici
- ✓ Possibile l'uso di VKAs
- ✓ Non raccomandata rimozione del CVC se condizioni lo permettono
- ✓ *Discussi Timing e durata terapia dopo rimozione*
- ✓ Trattamento trombolitico solo in casi particolari (*trombosi recente cava sup. mal tollerata*)

Profilassi no

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;
David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel*

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S

4.4. In outpatients with cancer and indwelling central venous catheters, we suggest **against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and suggest **against** the prophylactic use of VKAs (Grade 2C).**

Warfarin nella prevenzione del CRT

Warfarin has been evaluated as a means to reduce CVC thrombus formation and, hence, infection [314–318]. In patients with long-term CVCs, low dose warfarin (i.e., 1 mg/day) reduced the incidence of catheter thrombus [142, 143]. However, other studies have not confirmed reduced thrombosis and still others have found untoward interactions in patients receiving 5-FU [319, 320]. Data are limited; although low dose warfarin decreases the risk of



Profilassi PRIMARIA

- Sebbene esistano alcuni studi precedenti che dimostrerebbero un beneficio dalla somministrazione orale di warfarin a basse dosi o di EBPM sottocute, studi più recenti non mostrano alcun vantaggio per nessuna delle 2 strategie.
- La scelta di eseguire profilassi con warfarin o EBPM in tutti i pazienti oncologici portatori di CVC non è supportata da EBM.
- Suggerimento di prendere in considerazione la profilassi con una dose singola di EBPM nella popolazione di pazienti ad alto rischio (familiarità per TVP idiopatica, precedenti anamnestici di TVP)

Profilassi farmacologica?

Raccomandazioni internazionali per la prevenzione del TEV in pazienti oncologici con CVC long-term				
SOCIETA'	AIOM/ESMO	NCCP	ASCO	FNCLLC
RACCOMANDA DAZIONI	Non si raccomanda profilassi sistemica. Scegliere in base al profilo di rischio del paziente	Non si raccomanda profilassi sistemica	Non ci sono linee guida su questo argomento	Non si raccomanda profilassi sistemica. La punta del CVC deve essere posizionata alla giunzione atrio-cavale

Profilassi si

ACCP 2012 *Profilassi alla dimissione*

Heparin prophylaxis is not recommended (Grade 2B), nor warfarin/coumadin (Grade 1B), even if they have an indwelling central line (Grade 2B against heparin / Grade 2C against warfarin).

Tranne se presentano fattori di rischio aggiuntivi:

- Precedenti episodi di TVP/EP
- Immobilizzazione
- Terapia con inibitori della neoangiogenesi
- Terapia ormonale
- Lenalidomide
- thalidomide



...should take low molecular weight heparin or low dose unfractionated heparin as DVT-PE prophylaxis (**Grade 2B**; suggestion based on moderate quality evidence).

Per quanto tempo la terapia anticoagulante?

- Valgono le regole per le TVP ossia almeno tre mesi dopo la rimozione
- Se il catetere non è necessario o non funzionante le LG CHEST consigliano la rimozione del catetere e praticare la terapia anticoagulante con eparina e warfarin per 3-5 giorni e poi proseguire con AVK per almeno 3 mesi. Tuttavia altri ritengono che la rimozione debba avvenire quando aPTT ratio sia in range. Con aPTT misurato 4 ore dopo la somministrazione della eparina o quando si assuma ENF con attività anti Xa tra 0.6 ed 1 U/ml sempre dopo 4 ore dalla somministrazione.

Insomma

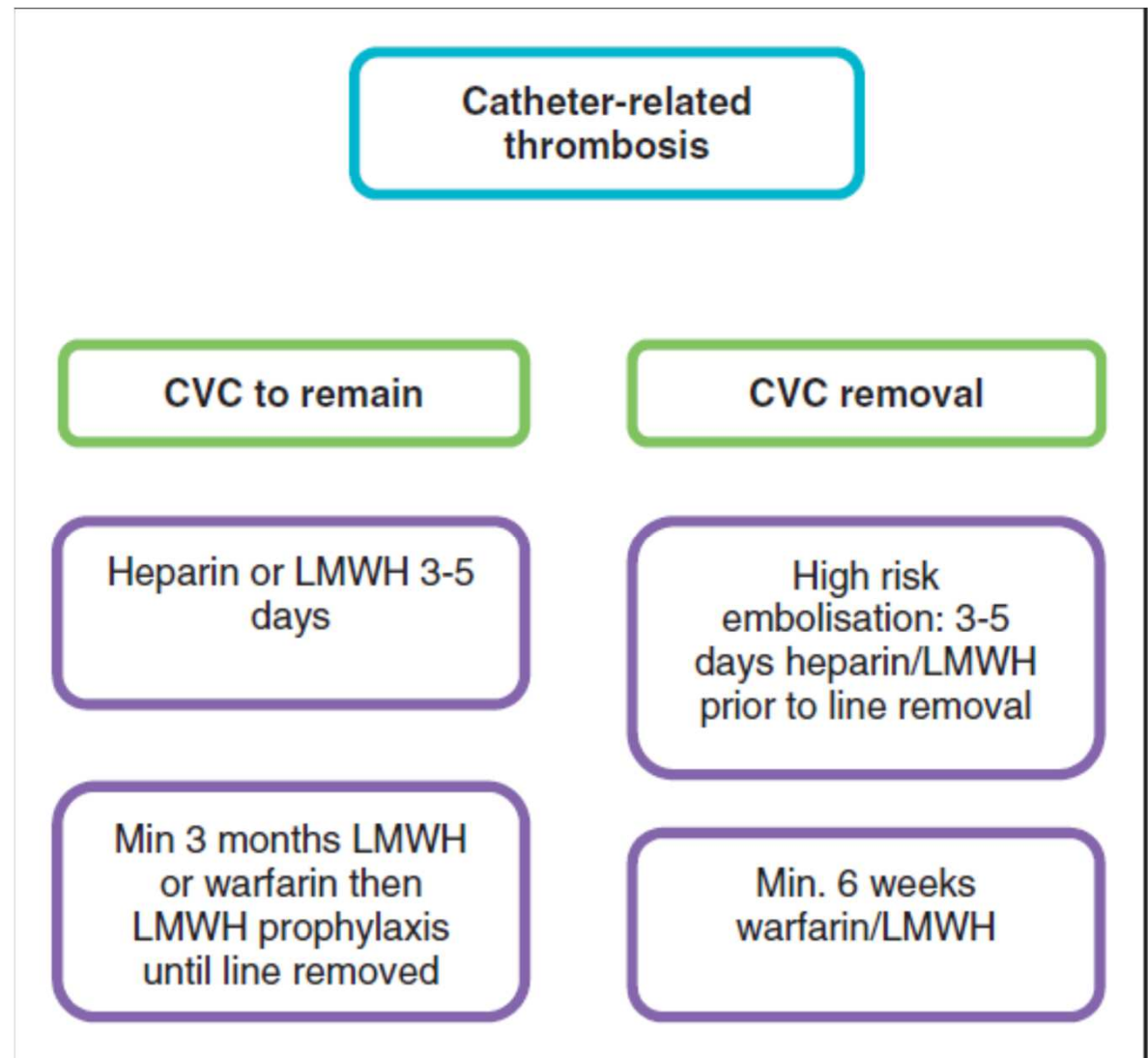
Special article

Catheter-related thrombosis: A practical approach

Caroline Wall¹, John Moore² and Jecko Thachil¹



Journal of the Intensive Care Society
2016, Vol. 17(2) 160–167
© The Intensive Care Society 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1751143715618683
jics.sagepub.com
SAGE



Paziente con trombofilia: cosa fare?

- Decisione difficile quando questa si associa a piastrinopenia soprattutto dopo l'episodio
- Le LG del regno unito suggeriscono

Platelet count	Treatment options	
$>50 \times 10^9$	Full dose therapeutic anticoagulation taking into account additional bleeding risk factors e.g. renal failure	Bishop et al. ²⁸ , Baglin et al. ²⁶
$25-50 \times 10^9$	50% dose LMWH Regular monitoring	Murray et al. ¹⁸
$<25 \times 10^9$	No anticoagulation	Watson et al. ²⁷

LMWH: low-molecular weight heparin.

Paziente con trombofilia: cosa fare?

- Per la breve emivita considerare la infusione di ENF
- Non vi sono dati sulla somministrazione di pappia piastrinica tuttavia puo essere indicata quando la terapia anticoagulante debba essere condotta a lungo
- La piastrinopenia puo essere indotta dalle eparine che quindi devono essere sospese

Trattamento trombolitico della CRT

- Deve essere considerato solo in precise circostanze nelle quali il rischio di embolizzazione sia molto alto rispetto alle complicanze della trombolisi

Distruzione del catetere

Precipitazione di farmaci o preparazioni per nutrizione parenterale

Obstruction related to drug or parenteral nutrition

Low pH (acidic) ^{23,24,29,30}	Review drug	Hydrochloric acid 0.1 mol/L [†]	4
High pH (basic) ^{23,24,29,31}	Review drug	Sodium hydroxide 0.1 mol/L or sodium bicarbonate 1.0 mol/L	4
Calcium phosphate precipitate ^{24,25,29,30,32}	Review drug	Hydrochloric acid 0.1 mol/L [†]	4
Lipid emulsion ^{24,25,29,33}	Review parenteral nutrition preparations	Ethanol 70%	4

Ostruzione trombotica

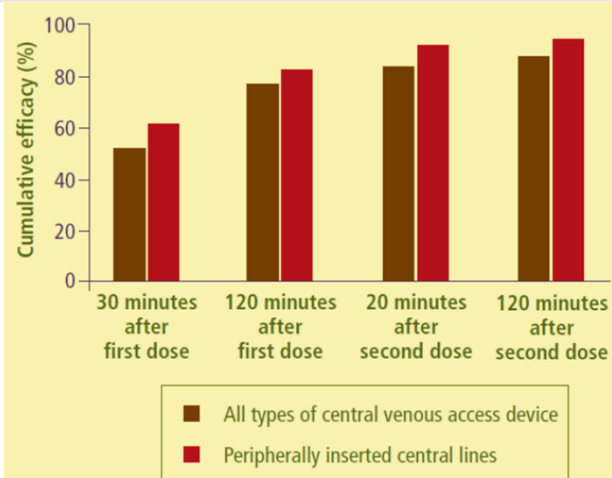
Thrombotic obstruction

Fibrin sheath or intraluminal clot ^{34,35}	Radiography after instillation of contrast into the catheter (linogram)	Intraluminal thrombolytic drugs	1b
Mural thrombus or venous thrombosis ^{34,35}	Ultrasound or venography	Anticoagulant treatment (rarely resolves with intraluminal thrombolytic drugs)	2c

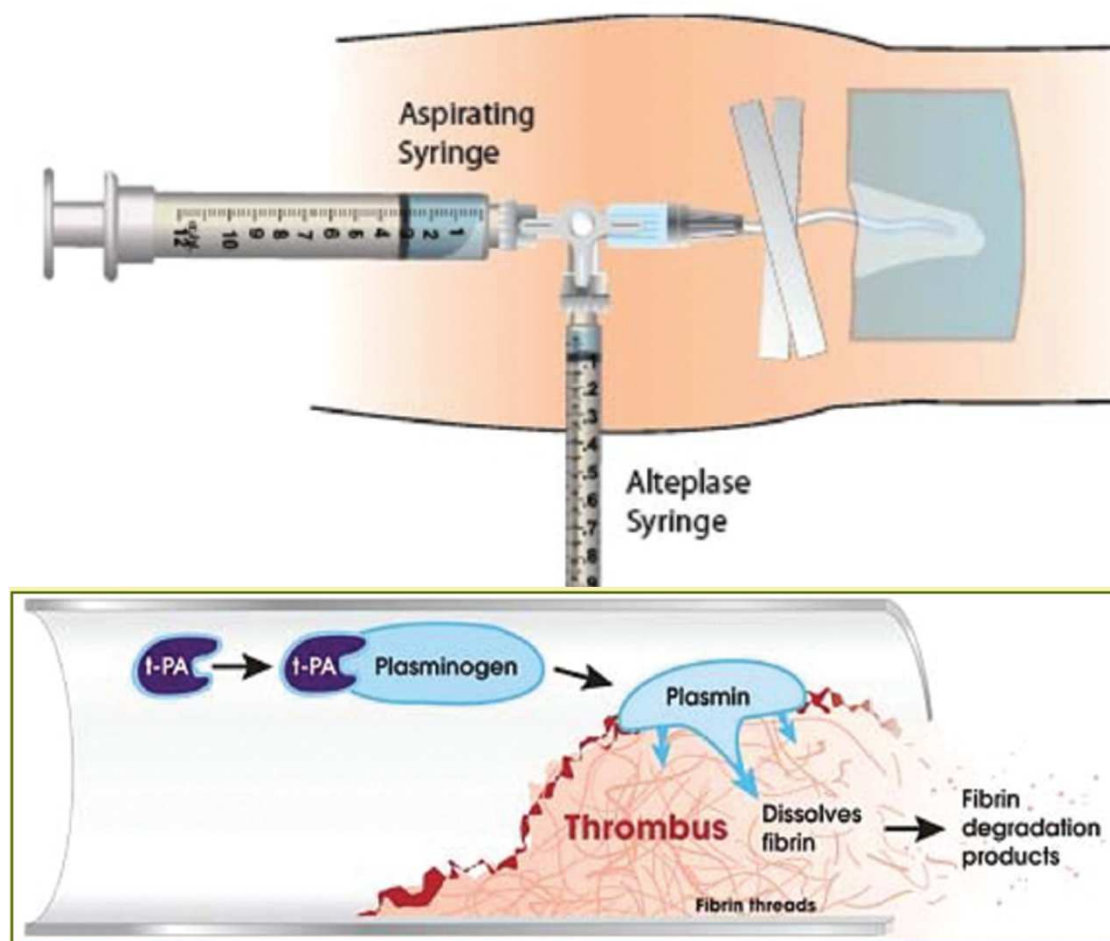
Disostruzione con agente trombolitico

Restoring Patency to Central Venous Access Devices

Cynthia Cummings-Winfield, BScN, CON(C),
and Tayreez Mushani-Kanji, RN, BScN, CON(C), CHPCN(C)



Note. In the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines-2 Trial, one to two standard doses of alteplase were used to restore patency to occluded peripherally inserted central lines and other types of central venous access devices.



Come ridurre le probabilità di occlusione

- Bundle GAVeCeLT 2012 (paz.adulto)
- 1. Lavare in modo 'pulsante' (push/pause) con 10 ml SF prima e dopo ogni infusione
- 2. Lavare in modo 'pulsante' (push/pause) con 20 ml SF dopo la infusione di emoderivati o dopo infusione di lipidi o dopo la esecuzione di prelievi dal catetere o dopo la infusione di mezzo di contrasto
- 3. Chiudere il sistema soltanto con SF, a meno che la eparinizzazione non sia espressamente raccomandata dal produttore del presidio
- 4. Evitare il 'backflow' alla deconnessione del sistema, utilizzando needle free connectors a pressione 'neutra' per i cateteri esterni, sia valvolati che non-valvolati, e lasciando una pressione positiva durante la rimozione dell'Huber dal port.

RACCOMANDAZIONI GAVECELT 2012 PER LA PREVENZIONE DELLE TROMBOSI DA CATETERE VENOSO CENTRALE

- 1 Verificare che il calibro della vena sia adeguato al calibro del catetere
2. Utilizzare la venipuntura ecoguidata
3. Verificare che la punta del catetere sia in prossimità della giunzione cavo-atriale
4. Stabilizzare in modo adeguato il catetere (exit site appropriato + sutureless device + medicazione trasparente)

Per ridurre la tromboosi prevengo le infezioni

- RISCHIO INFETTIVO CICC = rischio mediamente più alto rispetto ai PICC, specialmente: Nei pazienti con tracheostomia Quando il sito di emergenza del CICC è al collo
- Quando il CICC viene posizionato senza aderire alle raccomandazioni internazionali per la prevenzione delle infezioni (clorexidina 2% - massime protezioni di barriera – ecoguida – fissaggio sutureless: vedi protocollo ISAC)

Conclusioni

- La CRT è un evento frequente ma che può divenire clinicamente rilevante solo in bassa %
- La reale incidenza è difficile da definire, se non limitandosi ad una determinata popolazione di pazienti, ad un determinato VAD e ad una determinata tecnica di impianto
- Esiste una % 'incomprimibile' di trombosi legate a fattori di rischio del paziente stesso ed una % 'comprimibile' legata a scelte dell'impiantatore

Esistono poche strategie atte a minimizzare la incidenza di CRT 'comprimibili', e andrebbero tutte impiegate

- Scegliere il catetere più piccolo possibile, e comunque proporzionato al diametro della vena (1:3)
- Minimizzare il danno endoteliale alla inserzione (ECO!!!)
- Nel caso dei VAD centrali, verificare che la punta sia in prossimità della giunzione cavo atriale (ECG!!!)
- Stabilizzare il catetere al suo exit site:
 - Scelta appropriata del sito di emergenza
 - Sutureless devices
 - Membrane trasparenti semipermeabili
 - Colla (?)

GAVECELT 2012 – PROTOCOLLO ISAC

IMPIANTO SICURO DELL'ACCESSO CENTRALE

1. Scelta ragionata della vena mediante esame ecografico sistematico (RaCeVA)
2. Tecnica asettica appropriata: lavaggio delle mani, massime protezioni di barriera e antisepsi cutanea con clorexidina 2%
3. Utilizzo dell'ecografo per la venipuntura ecoguidata della vena prescelta e per il successivo controllo ecografico della corretta direzione della guida e della assenza di pneumotorace
4. Verifica intraprocedurale della posizione centrale della punta mediante la tecnica dell'ECG intracavitario
5. Eventuale protezione del sito di emergenza dal rischio di sanguinamento (mediante colla istoacrilica) e/o dal rischio di contaminazione (mediante feltrino alla clorexidina)
6. Stabilizzazione adeguata del catetere mediante 'sutureless device' e membrana trasparente semipermeabile.

Grazie

Hrudlandija



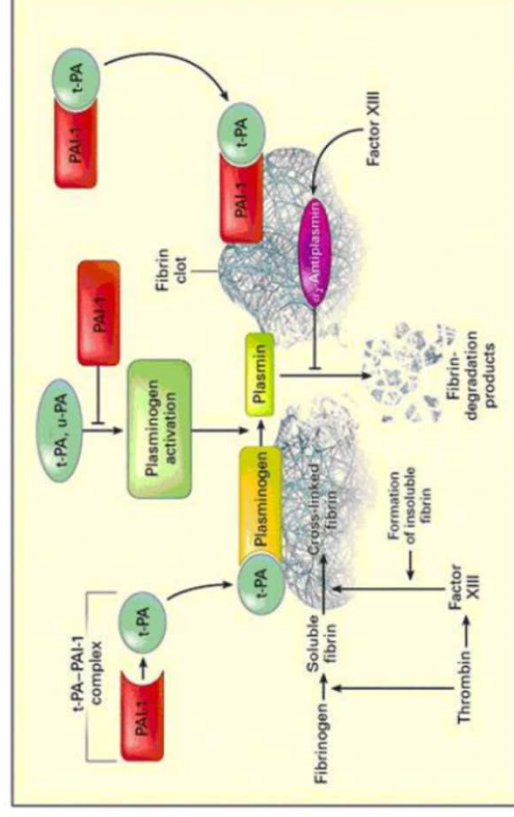
SISTEMA FIBRINOLITICO (dissoluzione del coagulo)

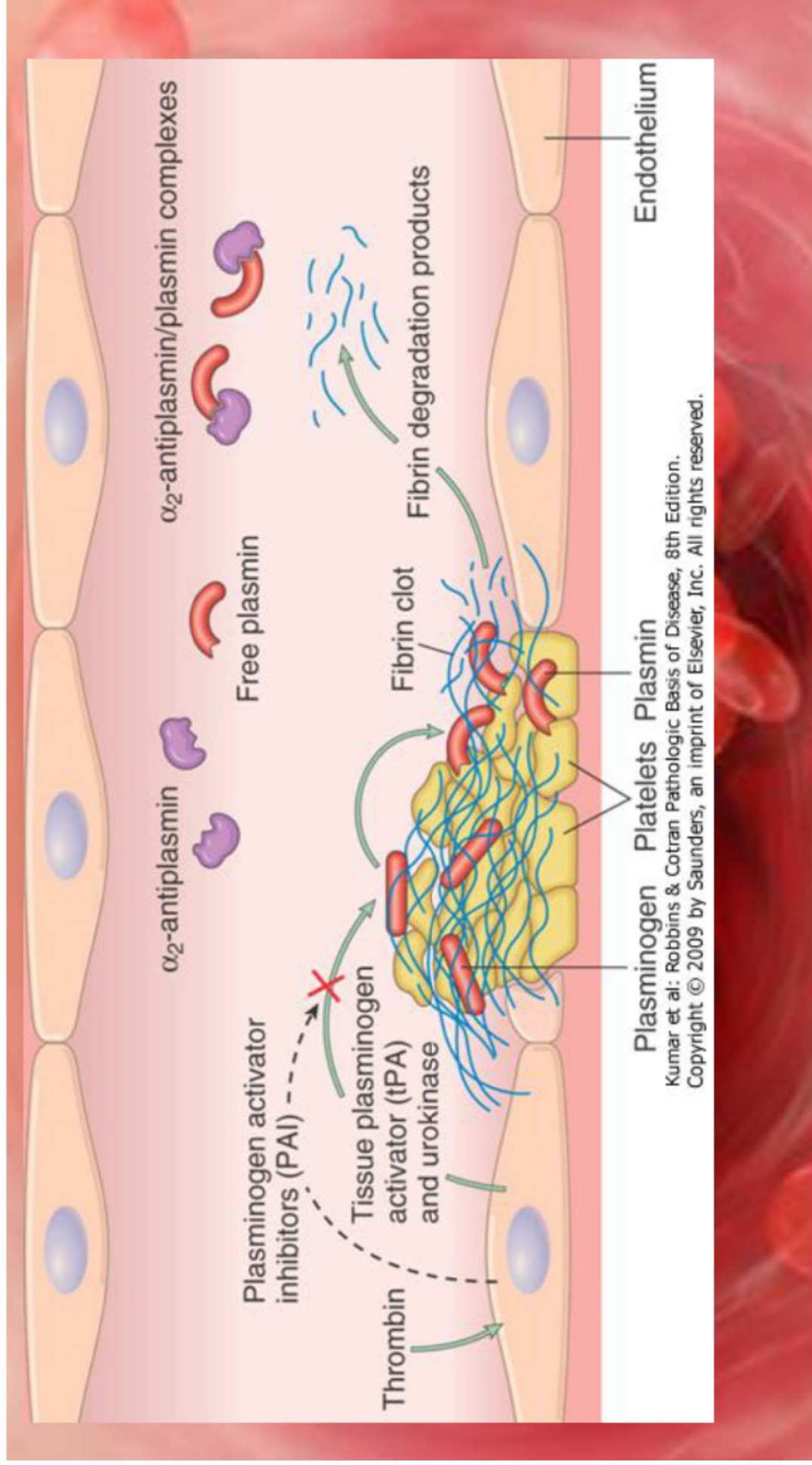
- ✓ via dipendente dal fattore XII
- ✓ streptochinasi batteriche
- ✓ Attivatori del plasminogeno:
 - simil-urochinas (u-PA) presente nel plasma e in vari tessuti
 - Tissutale (t-PA): prodotto dall'endotelio

Conversione del plasminogeno in plasmina

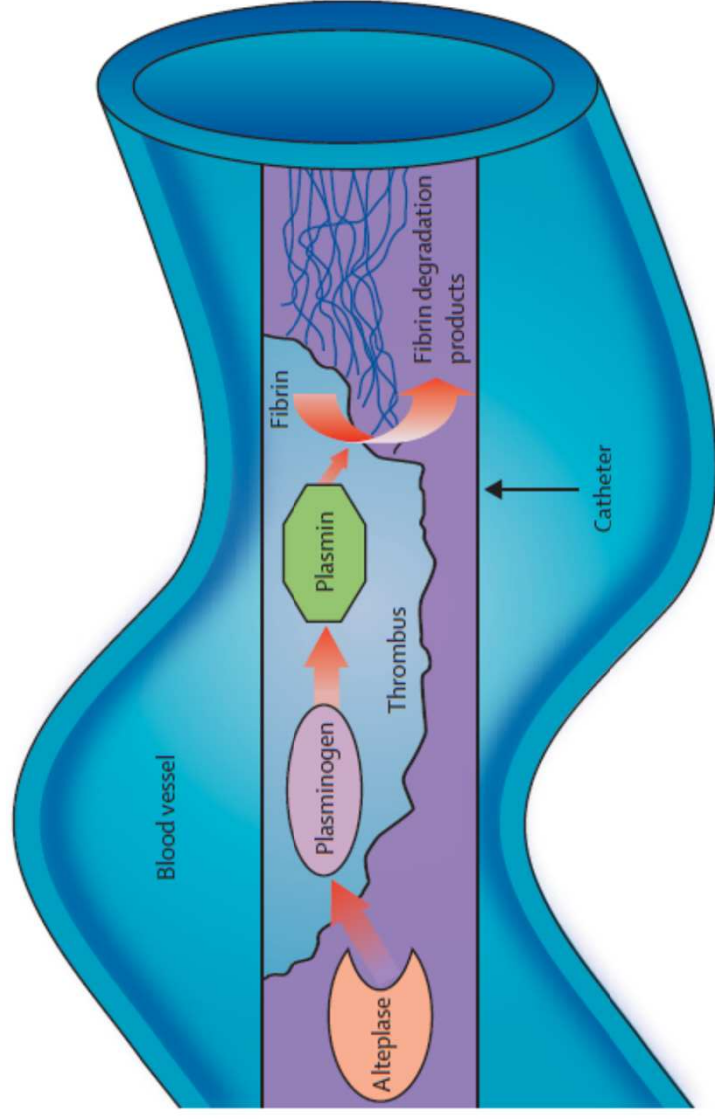
Degradazione della fibrina insolubile

Rilascio di fibrin split products





The fibrinolytic system, illustrating various plasminogen activators and inhibitors



CRT sintomatica

- edema o dolore arto/collo/testa
- cefalea
- parestesie/eritema delle estremità
- turgore venoso, dolore mandibolare

Mediana gg tra inserzione CVC e trombosi : 16 – 23 gg

Potenziiali cause favorenti la trombosi

- Patogenesi multipla, spesso iatrogena
- Frizione del catetere contro l'endotelio
- Inappropriata stabilizzazione
- Trauma del catetere all'ingresso nella vena
- Tentativi ripetuti
- Mancato uso dell'ecografo
- Trauma della punta
- Malposizione
- Diametro del catetere eccessivo rispetto al diametro della vena
- Scelta di catetere troppo grosso

Catheter-Related Central Venous Thrombosis: The Development of a Nationwide Consensus Paper in Italy

*Costantino Campisi, MD, Roberto Biffi, MD, and Mauro Pittiruti, MD
on behalf of the GAVeCeLT Committee for the Consensus*

Silicon and polyurethane catheters are less thrombogenic than polyethylene or PVC ones.

A lower diameter of the catheter might be protective against the risk of central venous thrombosis.

Materiali di ultima generazione

- Coating con CHG (ipotizzato effetto anche su CRT e fibrin sleeve) – già in commercio in USA: PICC Chlora Gard Teleflex
- poliuretano + Endexo (ipotizzato effetto su CRT) – già in commercio: PICC BioFlo Navilyst
- Poliuretano + titanio – non ancora in commercio PFM
- Biomimetic coating – già in commercio in USA: Zeus coated CT PICC r4

Jo Caers
Christel Fontaine
Vincent Vinh-Hung
Johan De Mey
Gerrit Ponnet

Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports

Tip position	cases	Thrombosis	Dysfunction
Brachiocephalic vein	31	45.2%	6.5%
Cranial 1/3 SVC	42	19%	16.7%
Middle 1/3 SVC	142	4.2%	1.4%
Caudal 1/3 SVC	66	1.5%	0%
RA or IVC	18	5.6%	5.6%

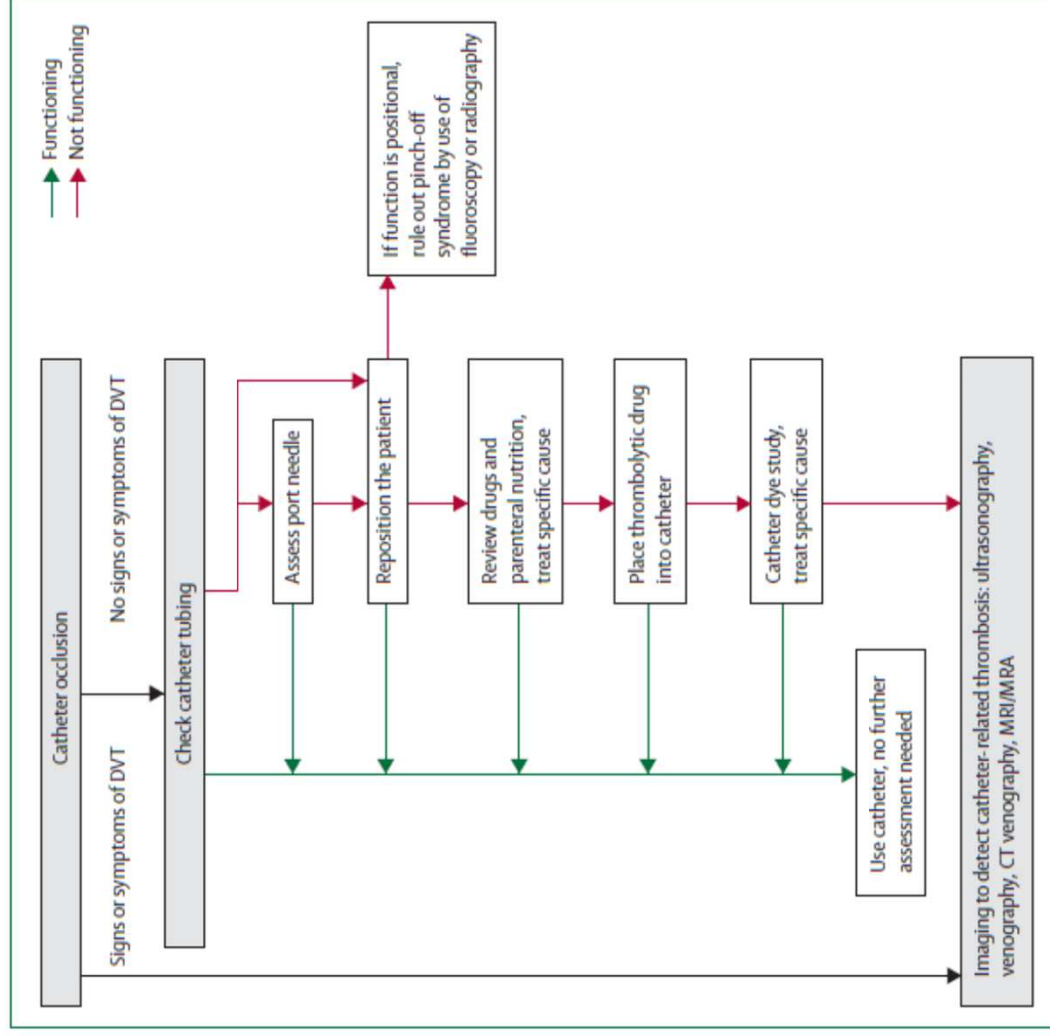
Caroline Wall¹, John Moore² and Jecko Thachil¹

Catheter-related thrombosis: A practical approach

Table 4. Treatment options in patients with CRT based on degree of thrombocytopaenia.

Platelet count	Treatment options	
$>50 \times 10^9$	Full dose therapeutic anticoagulation taking into account additional bleeding risk factors e.g. renal failure	Bishop et al. ²⁸ , Baglin et al. ²⁶
$25\text{--}50 \times 10^9$	50% dose LMWH Regular monitoring	Murray et al. ¹⁸
$<25 \times 10^9$	No anticoagulation	Watson et al. ²⁷

LMWH: low-molecular weight heparin.



2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group

P. Debourdeau^{1*}, D. Kassab Chahmi², G. Le Gal³, I. Kriegel⁴, E. Desruennes⁵, M.-C. Douard⁶, I. Elalamy⁷, G. Meyer⁸, P. Mismetti⁹, M. Pavic¹, M.-L. Scrobohaci¹⁰, H. Lévesque¹¹, J. M. Renaudin¹² & D. Farge¹³ on behalf of the working group of the SOR

¹Department of Oncology and Internal Medicine, Desgenettes Hospital, Lyons; ²SOR, National Cancer Institute, Boulogne-Billancourt; ³Department of Internal Medicine, La Cavale-Blanche Hospital, Brest; ⁴Department of Anesthesiology, Curie Institute, Paris; ⁵Department of Anesthesiology, Gustave Roussy Institute, Villejuif;

⁶Department of Anesthesiology, Saint Louis Hospital, Paris; ⁷Hemostasis Laboratory, Tenon Hospital, Paris; ⁸Department of Pneumology, Georges Pompidou Hospital, Paris; ⁹Department of Vascular Pathology, Saint-Etienne Hospital, Saint-Etienne; ¹⁰Hemostasis Laboratory, Saint-Louis Hospital, Paris; ¹¹Department of Vascular Pathology, Bois Guillaume Hospital, Rouen; ¹²Department of Vascular Pathology, Georges Pompidou Hospital, Paris and ¹³Department of Vascular Pathology, Saint-Louis Hospital, Paris, France

Received 11 August 2008; revised 30 October 2008; accepted 9 February 2009

- RISCHIO TROMBOTICO PICC = rischio mediamente più alto rispetto ai CICC, specialmente: Nei pazienti oncoematologici Quando il PICC viene posizionato senza aderire alle raccomandazioni internazionali per la prevenzione della trombosi venosa (rapporto appropriato tra diametro del catetere e diametro della vena – uso dell’ecoguida – posizionamento appropriato della posizione della punta – adeguata stabilizzazione del catetere al sito di emergenza: vedi protocollo ISP)

- - [Gonsalves C F](#), [Eschelman D J](#), [Sullivan K L](#), [DuBois N](#), [Bonn J](#). *Incidence of central vein stenosis and occlusion following upper extremity Picc and port placement.* [Cardiovasc Intervent Radiol](#). 2003 Mar-Apr;26(2):123-27. Epub 2003 Mar 6.
- Grove J R, Pevec W C. *Venous Thrombosis related to peripherally Inserted central Catheter.* JVIR, 2000; 11:837-40.
- Ong B, Gibbs H, Catchpole I, Hetherington R, Harper J. *Peripherally inserted central catheters ed upper extremity deep vein thrombosis.* Australasian Radiology 2006; 50: 451-54.
- Allen A W, Megargell J L, Brown D B, Lynch F C, Singh H, Singh Y, Waybill P N. *Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters.* JVIR 2000; 11(10):1309–131.
- Evans S et al. *Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheter.* Chest Vol 138 2010 Oct; issue 4.
- Paauw J D, Borders H, Ingalls N, Boomstra S, Lambke S, Fedeson B, Goldsmith A, Davis A T. *The incidence of Picc line-associated thrombosis with and without the use of prophylactic anticoagulants.* JPEN J Parenter Enteral Nutr 2008 32: 443-47.



- **GAVeCeLT 2007**

- **SOR 2008**

- **ACCP 2012**

	Gavecelt 2007	SOR 2008	Debourdeau et al. 2012	ACCP 2012
FARMACO PROFILASSI	C	NON RACCOMANDATA	NON RACCOMANDATA	SCONSIGLIATA (EBPM 2B VKAs 2C)
ALTRI	•TIP POSITION (B) •Minimo danno (eco)	•TIP POSITION (B2) •LATO DX (B2) •N° tentativi (D) •Durata impianto(D) •V. Femorale (D)	•TIP POSITION •LATO DX •N° tentativi •Durata impianto >25' •Precedenti CVC •Ostruzione CVC •CVC esterni, 3lumi •Port >PICC •Jug>Succi >femorale	(TIP POSITION, ecc.)
TRATTAMENTO	•Trombolitici se <24h •EBPM o VKAs se cronico	•Standard: •EBPM long term •ENF se IRC •Mantenimento CVC •Options: •Valutare VC	•EBPM x 3 mesi (VKAs) •Mantenimento CVC •Trombolitici solo in circostanze specifiche	•EBPM o ENF PRECOCE •diagnosi (1B) •inizio anche se sospetto (2C)

5.1.1. In patients with acute PE, we recommend initial treatment with parenteral anticoagulation (LMWH, fondaparinux, IV UFH, or SC UFH) over no such initial treatment (Grade 1B).

5.2.1. In patients with a high clinical suspicion of acute PE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment while awaiting the results of diagnostic tests (Grade 2C).

5.2.2. In patients with an intermediate clinical suspicion of acute PE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment if the results of diagnostic tests are expected to be delayed for more than 4 h (Grade 2C).

5.2.3. In patients with a low clinical suspicion of acute PE, we suggest not treating with parenteral anticoagulants while awaiting the results of diagnostic tests, provided test results are expected within 24 h (Grade 2C).

5.3. In patients with acute PE, we recommend early initiation of VKA (eg, same day as parenteral therapy is started) over delayed initiation, and continuation of parenteral anticoagulation for a minimum of 5 days and until the INR is 2.0 or above for at least 24 h (Grade 1B).

5.4.1. In patients with acute PE, we suggest LMWH or fondaparinux over IV UFH (Grade 2C for LMWH; Grade 2B for fondaparinux) and over SC UFH (Grade 2B for LMWH; Grade 2C for fondaparinux).

5.4.2. In patients with acute PE treated with LMWH, we suggest once- over twice-daily administration (Grade 2C)

Trattamento trombosi CRT correlata

- L'opinione di esperti è quella di scoagulare per almeno tre mesi analogamente alle TVP non CRT
- Nei neoplastici indicato uso di EBPM in prima istanza perché superiore agli AVK, evitando per altro eventuali interazioni di questi ultimi con i farmaci chemioterapici.
- Se il catetere deve rimanere in situ oltre i tre mesi, indicata la profilassi delle recidive

Special article

**Catheter-related thrombosis:
A practical approach**

Caroline Wall¹, John Moore² and Jecko Thachil¹



Journal of the Intensive Care Society
2016, Vol. 27(5) 180-187
© The Intensive Care Society 2015
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1751375815600003
jic.sagepub.com



Trattamento trombosi CRT correlata

- Incertezza nella prosecuzione della TAO dopo la rimozione del CVC nei pazienti con diatesi trombogenica persistente: alcuni autori interrompono comunque altri proseguono
- In questa decisione giocano un ruolo la sede e le dimensioni del trombo
- Non ci sono dati specifici con i NAO

Special article

**Catheter-related thrombosis:
A practical approach**

Caroline Wall¹, John Moore² and Jecko Thachil¹

 jics

Journal of the Intensive Care Society
2016, Vol. 17(5) 180-187
© The Intensive Care Society 2015
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk
journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1751375815600883
jics.sagepub.com

 SAGE