

Verblijfcatheters voor hemodialyse

Behoud van patency en preventie van infectie

Gert De Schoenmakere

Dienst nefrologie – Heilig Hartziekenhuis Roeselare

ORPADT – 24 mei 2012

Behoud van patency
van getunnelde hemodialysecateters

Access dysfunctie : definitie

NKF-KDOQI guidelines (2006) :

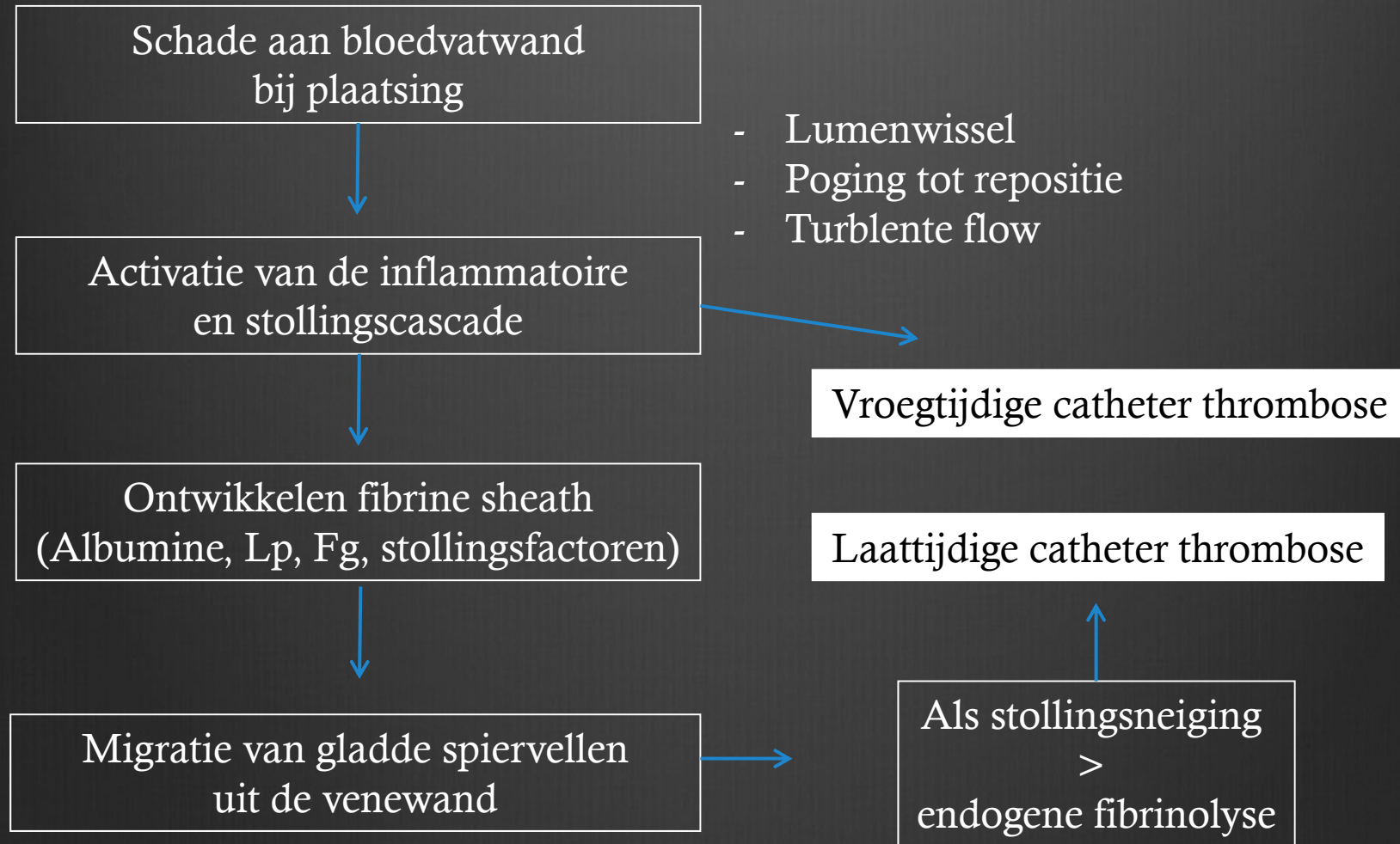
“Het niet bereiken van een access flow van minstens 300 ml/min gedurende de eerste 60 minuten, niettegenstaande minstens één poging om de flow te verbeteren”

- Definitie nog steeds actueel ?
- Vrij enge definitie : flow op zich is geen doel

Access dysfunctie : types

1. Positionele dysfunctie : anatomie, correcte lengte, knik, torsie, precurve, ...
2. Thrombotische dysfunctie :
 - vroegtijdig, binnen de 7 dagen
 - laattijdig, na een week

Pathofysiologie van catheterdysfunctie

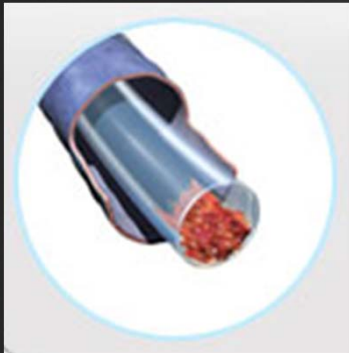


Types thrombotische catheterocclusie

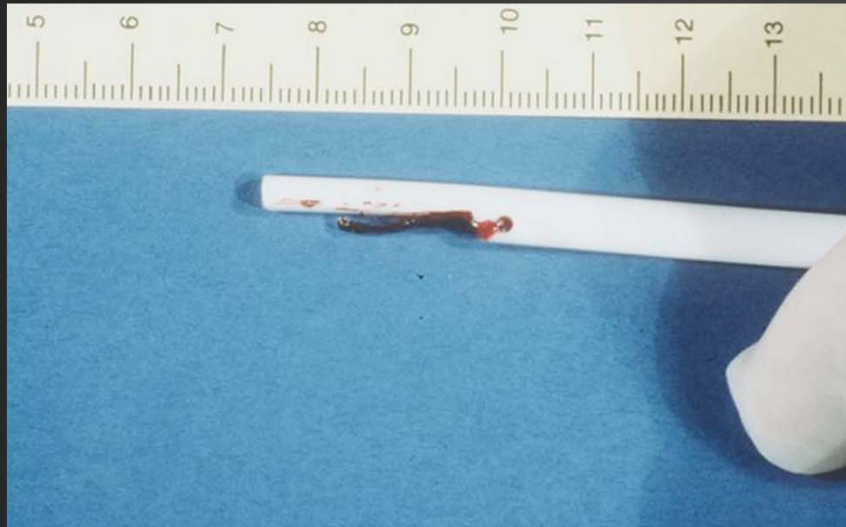
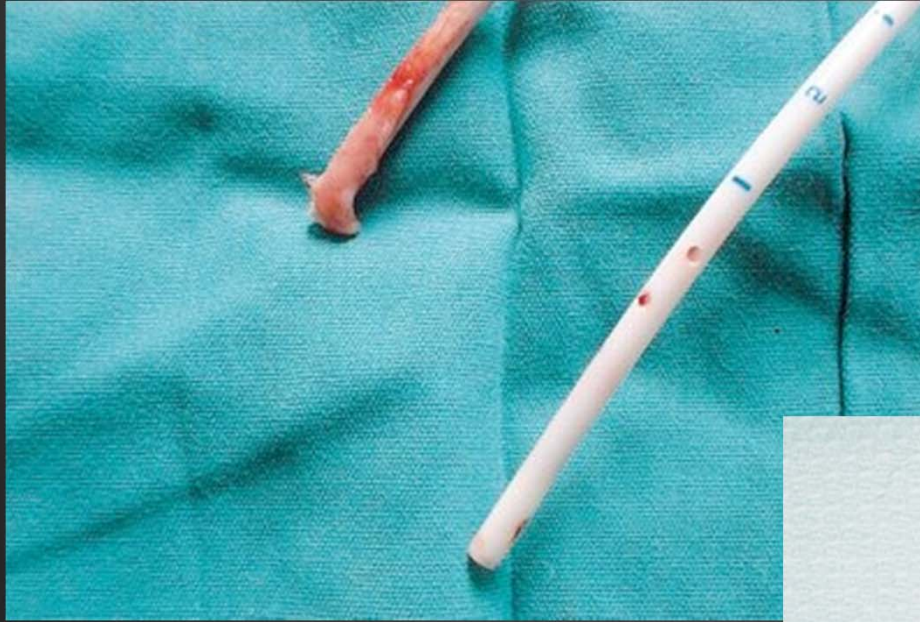


Table 1. Types of thrombotic occlusions

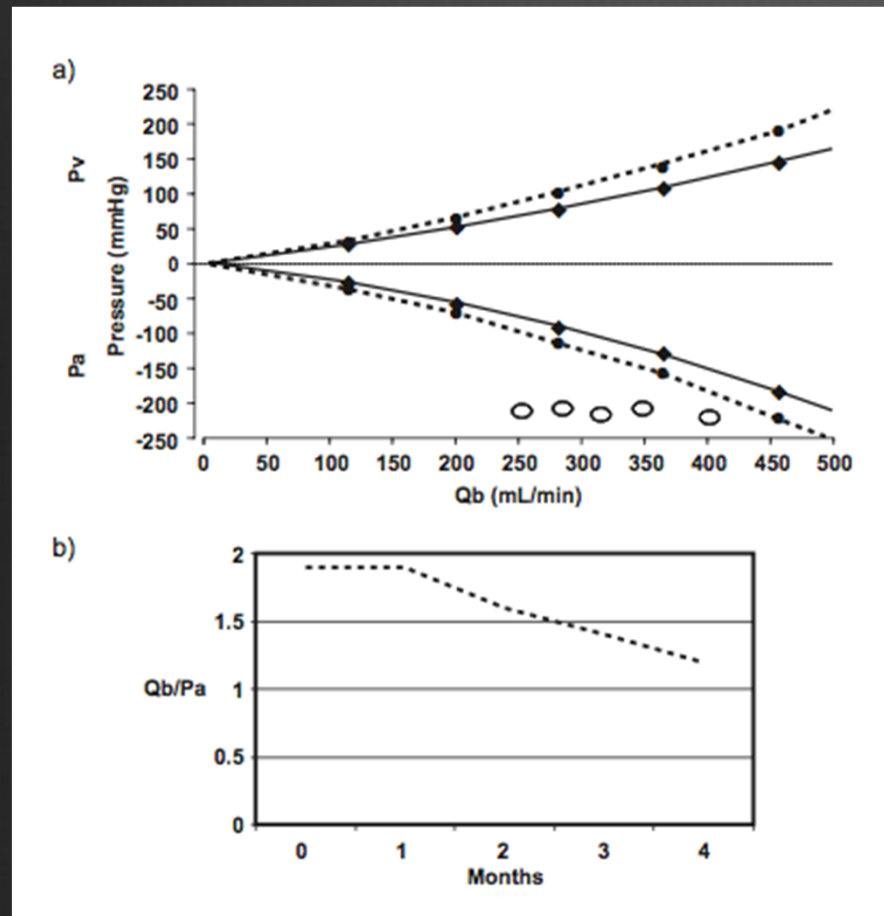
Type	Features	Symptoms
Fibrin tail or flap	Fibrin extends from the end of the catheter causing partial occlusion (fibrin tail acts as one-way valve)	Ability to infuse but not withdraw blood
Fibrin sheath	Fibrin adheres to the external surface encasing the catheter, possibly extending the length of the catheter; thrombi trapped between sheath and catheter tip	Inability to infuse and/or withdraw blood
Mural thrombus	Fibrin from vessel wall injury binds to fibrin-covered catheter; increased risk of venous thrombosis	Leakage of infusate from the insertion site, swelling, pain, tenderness, engorged vessels
Intraluminal thrombus	Fibrin forms inside catheter lumen causing partial or complete occlusion	Inability to infuse and/or withdraw blood



Klinische voorbeelden van sheaths



Vroegtijdige detectie catheterfalen



- Lengte en diameter bepalen flowweerstand
- Typische conductantie (flow/druk) = 2 ml/min/mmHg
- Vroegtijdige tekenen van dysfunctie
 - wijzigingen in conductantie
 - lage arteriele drukken of hoge veneuze
 - lage Kt/V

primaire preventie van thrombotische fenomenen in de catheter

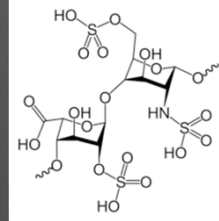
Locking

1. Standaard heparine
2. TSA (trisodiumcitraat)
3. Thrombolyse

PO preventie

1. Warfarine
2. Clopidogrel
3. Dipyridamole
4. ASA

Locking : heparine



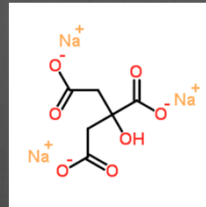
- Gemiddelde aantal episodes van CVC thrombose en CVC verlies zijn respectievelijk 4 tot 5.5 en 1.8 tot 3.6 per 1000 catheterdagen
- Historisch sterk variabele concentraties : 1.000 tot 10.000 U/ml
- Het is bewezen dat lagere heparineconcentraties (1.000 tot 2.500 U/ml) even efficient zijn in de preventie van catheterthrombose dan hogere concentraties van 5.000 U/ml)

Brozskoet al. AJN 2008 – Thomas et al. ASAIO 2007

Locking : heparine

- Lage concentraties → meer thrombolyse nodig ; echter patency = gelijk en globaal minderkosten
- Gevaar op 'spilling' van de heparine met systemisch effect
 - bij alle catheters beschreven
 - evenredig met de concentratie
 - soms tot de helft van het volledige vulvolume
 - bloedingen, HITT, foute INR meting

Locking : TSC



- Basisprincipe = complexeren van Ca zodat stollingscascade niet kan activeren
- 2 prospectieve observationele studies toonden minstens een gelijkwaardigheid aan van TSC 4% vs heparine (catheterwissels / gebruik tPA)
Lok, NDT 2007, Macrae CJASN 2008
- *Grudzinski NDT 2007* : TSC 4% = heparine 10.000 U/ml voor patency en infecties (over een jaar tijd) ; TSC 47 % : significant meer thrombosen (tgv dosisreductie ?)

Locking : TSC

Voordelen citraat : minder biofilm, minder bloedingen

→ FDA : enkel concentraties maximaal 4 % zijn goedgekeurd in de US

→ Guidelines American Society of Diagnostic and Interventional
Nephrology Clinical Practice Committee : TSC 4% of heparine 1.000
U/ml (gezien systemisch effect)

Locking : thrombolytica

- Ervaringen gebaseerd op 2 kleine studies
 - alteplase 1 mg/ml vs heparine 5000 U/ml : catheterthrombosen OR 2.4 ten voordele alteplase
 - alteplase 1 mg/ml vs heparine 1000 U/ml : ten voordele van alteplase
- Pre-CLOT studie is bezig : resultaten nog niet gekend

Perorale preventie van catheterthrombose

Preventie met warfarine – salicylzuur – dipyridamole - clopidogrel

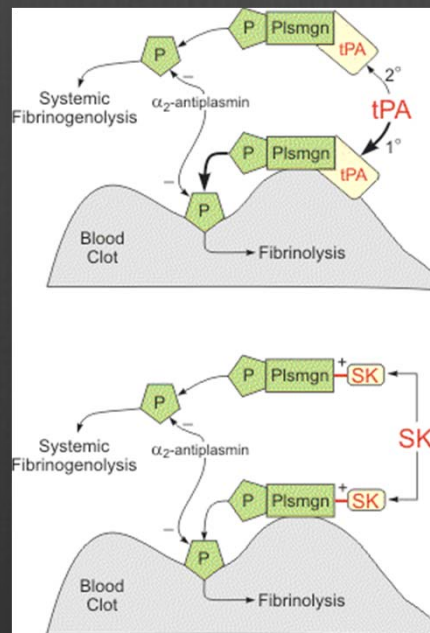
- Streef INR = 1.5 à 2 – minidoses warfarine hebben geen nut
- Warfarine post plaatsing (na 12 h) is superieur vs warfarine post thrombose
- Veiligheidsproblematiek : verhoogde bloedingsneiging bij dialyse / calciphylaxis

Reference	Design	n	Protocol	Results	p-Value
Collet al. (27)	RCT	144	Early initiation of warfarin to INR 1.8–2.5 (12 hours after a new TCC) (n = 81 patients) versus delayed initiation of warfarin (after first clot) to INR 1.8–2.5 (n = 63 patients)	Thrombosis/malfunction observed in (10/81) 12% of patients (initiated early) Thrombosis/malfunction observed in (33/63) 52% of patients (delayed)	< 0.01
Zellweger et al. (26)	Nonrandomized, nonblinded cohort study	35 high-risk patients (W) 30 low-risk patients (C)	Therapeutic warfarin (INR 1.5–2.0) in high-risk patients versus no warfarin in low-risk patients	Occurrence of TCC malfunction was not significantly different between high- and low-risk groups overall (W: 65.7% versus C: 56.7%)	0.61
Lee et al. (28)	Retrospective, chart review	182 (21 W, 161 no W)	Warfarin use (unspecified dose/INR) versus no warfarin	Patients on warfarin had a greater thrombosis rate (0.13 events/100 catheter days) than patients not on warfarin (0.03 events/100 catheter days)	0.036
Obialo et al. (25)	Nonrandomized, nonblinded, prospective trial	63 (11 W, 21 A, 31 C)	Therapeutic warfarin (INR 2–3) versus A 325 mg versus control	Mean duration of catheter patency (days) was significantly longer in W and A groups compared with C group. W and A groups were not significantly different (W: 111 ± 17 days versus A: 114 ± 18 days versus C: 68 ± 37 days)	< 0.0001
Webb et al. (9)	Case series	41 episodes of catheter malfunction	Urokinase fibrinolysis, followed by warfarin (INR 2.0–2.5) prophylaxis	8/10 episodes treated with UK but not warfarin had recurrent malfunction 13 episodes occurred when patients were anticoagulated; in 11 of these, the mean INR was 1.46)	N/A
Mokrzycki et al. (24)	RCT	105 initially 85 (41 W, 44 C) completed the study	Minidose (1 mg/day) warfarin versus placebo	Incidence of late TCC malfunction necessitating catheter removal was not significantly different between groups (8/41 in W group, 8/44 in C group)	0.63

- Geen positieve studies voor ASA / dipyridamole ; geen studies beschikbaar voor clopidogrel

Acute behandeling van thrombotische fenomenen in de catheter

- Urokinase (=Actsolv®) : geen FDA goedkeuring gezien risico gedocumenteerd bij kleinere catheters
- Streptokinase : allergische reacties
- tPA (bv. alteplase =Actilyse®) : enige dat FDA goedgekeurd is



Acute behandeling van thrombotische fenomenen in de catheter

Medication	Protocol	No. of trials	Author, year (reference)	Short-term success	Long-term success
Alteplase (1–2 mg)	Push	4	Meers, 1999 ⁸⁸ Spry, 2001 ¹⁰² Eyrich, 2002 ⁸⁹ Zacharias, 2003 ¹⁰⁴	59–92%	60% Patency at 30 days
Reteplase (0.4 units/0.4 ml) Alteplase (1–2 mg)	Short dwell (30 min ± an additional 30 min dose if needed)	6	Paulsen, 1993 ⁹⁶ Castner, 2001 ⁹³ O'Mara, 2003 ⁹¹ Nguyen, 2004 ⁹² Falk, 2004 ⁹⁴ Hyman, 2004 ⁹⁵	69–97%	90-Day patency=53% (reteplase) Median days to next event =14 days (alteplase)
Reteplase (0.5–3 units/lumen) Alteplase (1–2.5 mg)	Long dwell (21–72 h)	7	Daeihagh, 2000 ⁹⁸ Savader, 2000 ¹⁰³ Little, 2002 ¹⁰¹ Hilleman, 2003 ⁹⁹ Nguyen, 2004 ⁹² MacRae, 2005 ⁹⁷ Hamond, 2005 ¹⁰⁰	79–100%	90-Day patency=25–45% (alteplase or reteplase) Median days to next event =13–27 days (alteplase)
Tenecteplase (2 mg/2 ml/lumen) Placebo	Short dwell (1 h dwell ± another 1 h dwell at next HD if needed) Short dwell (1 h dwell ± long dwell of 72 h if short dwell unsuccessful)	1	Tumlin, 2010 ¹²⁶	22% (short dwell) 40% (long dwell)	If initial success occurred: 60% at third subsequent HD session (short dwell) 88% at third subsequent HD session (long dwell)

Abbreviations: HD, hemodialysis; tPA, tissue type-plasminogen activator.

Acute behandeling van thrombotische fenomenen in de catheter

- 2 low-dose (1 mg/ml) studies : significant herstel van de accessflow, echter evenredig met pre-thrombolyse access flow ; geen security data ; 30 minuten korte verblijfstijd
- 2 high-dose (2 mg/ml) studies : beter herstel
- Alteplase is superieur voor catheter desobstructie vergeleken met urokinase

Acute behandeling van thrombotische fenomenen in de catheter

- Optimale verblijfstijd is niet gekend (1 h of 44 h ?)
- Ook infusieprotocols beschikbaar en efficient : bv alteplase 2.5 mg/poort/3h of 2.5mg/h/poort gedurende 2 h

ECHTER ... ernstige tekorten in de studies :

Geen uniform protocol / verschillende doses / kleine patientenaantallen / onduidelijke en inconsistente definities / onvolledig documenteren van complicaties / geen controlegroepen

Acute behandeling van thrombotische fenomenen in de catheter

- Fibrin sleeve diruption :

Er zijn een negental studies beschikbaar met op het eerste zicht een goed resultaat ; als enkel de RCT bekeken worden → patency na 4 maanden = 0%

- Catheter exchange over guidewire (CEX) :

Slechts één studie beschikbaar met een patency van 51 % na 3 maanden
Voordeel van behoud van access potentieel

Preventie van infectie van getunnelde hemodialysecateters

Catheter gerelateerde infectieuze problemen

Definities

CRB : catheter related bloodstream infection

ESI : exit site infection

AML : anti-microbiotic lock

- In de US : jaarlijks 2750 – 5500 overlijdens in de dialysepopulatie tgv CRB
- CRB mortaliteit = 5-10 % per episode
- 2 CRB events per 1.000 catheterdagen

→ Enorme impact op financiële middelen

→ Forse impact op overleving

primaire preventie van infectieuze catheterproblemen

Locking

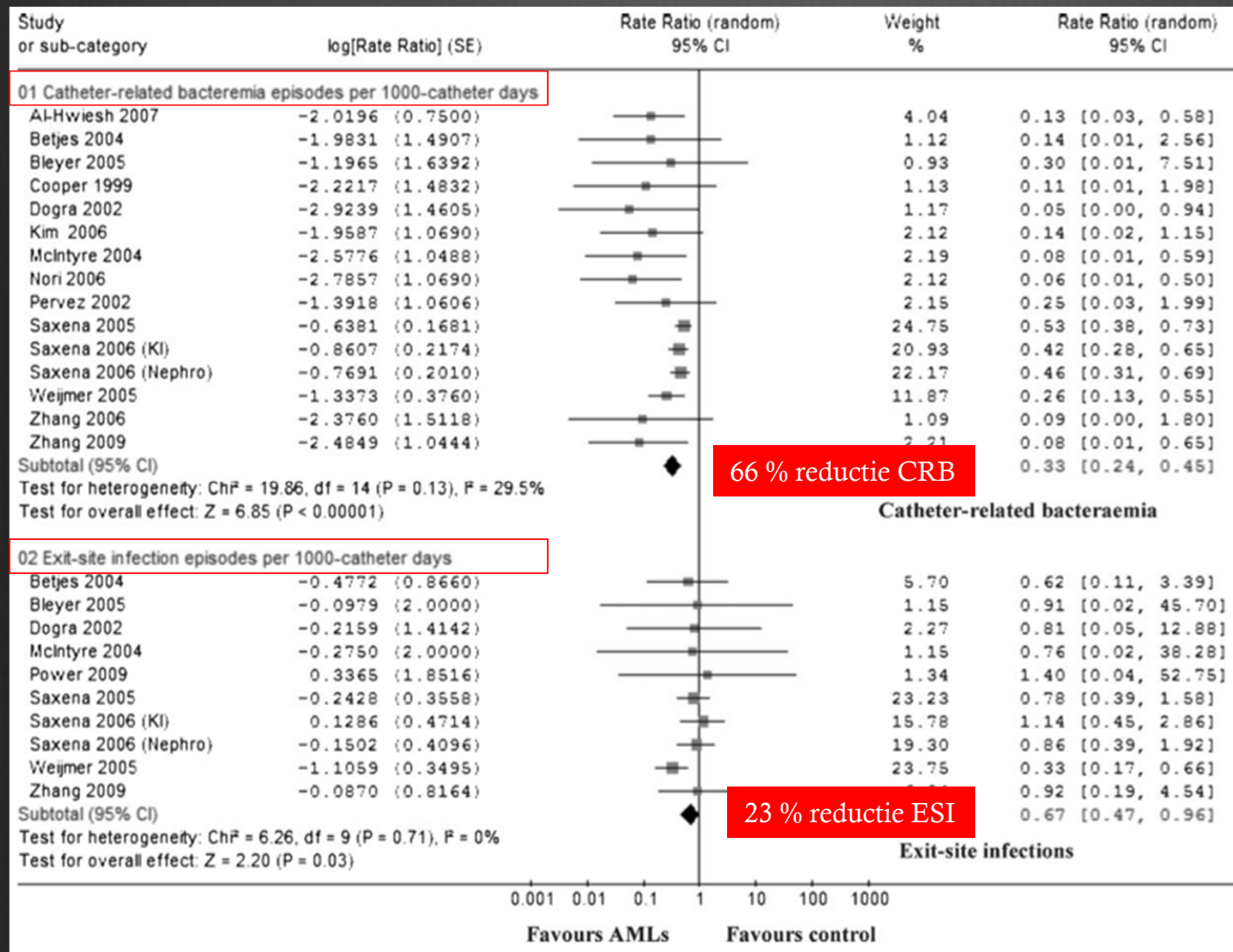
Exit site dressings /
zalven

Beschikbare studies AML in de literatuur

Study ID	No. of patients	Experiment intervention (s)	Control intervention	No. of catheter days		No. of CRB events per 1000 catheter-days	
				Experimental intervention	Control intervention	Experimental intervention	Control intervention
Antimicrobial locks							
Al-Hwiesh 2007 [23]	63	Vancomycin 25 mg/ml, gentamicin 40 mg/ml and heparin	Heparin	7212	7656	0.28	2.09
Betjes 2004 [24]	58	Citrate-taurolidine (1.35% taurolidine and 4% citrate)	Heparin	1519	1885	0	2.12
Bleyer 2005 [25]	60	Minocycline-EDTA	Heparin	2336	2118	0	0.47
Buturovic 1998 [26]	20	4% Sodium citrate	Heparin	NA	NA	NA	NA
Cooper 1999 [28]	36	Gentamicin (40 mg/lumen)	Heparin	1485	1610	0	3.11
Dogra 2002 [20]	83	Gentamicin and citrate (2 ml of 40 mg/ml gentamicin and 1 ml of 3.13% tri-sodium citrate in a 3 ml syringe)	Heparin	3280	2643	0	2.65
Hendrickx 2001 [28]	19	5% Trisodium citrate	Heparin	NA	NA	NA	NA
Kim 2006 [32]	120	Cefazolin 10 mg/ml with gentamicin 5 mg/ml and heparin	Heparin	2272	2243	0.44	3.12
McIntyre 2004 [35]	50	Gentamicin and heparin (gentamicin 5 mg/ml, heparin 5000 IU/ml)	Heparin	3252	2470	0.31	4.05
Meeus 2005 [36]	28	10% citrate	5% citrate	NA	NA	NA	NA
Nori 2006 [17]	61	Gentamicin (4 mg/ml) and 3.13% tri-sodium citrate	Heparin	3937	1700	0.25	4.12
		Minocycline (3 mg/ml) and EDTA (30 mg/ml)					
Pervez 2002 [37]	55	Gentamicin (40 mg/ml) and tri-sodium citrate 46.70%	Heparin	1612	3206	0.62	2.50
Power 2009 [38]	232	46.70% Sodium citrate	Heparin	NA	NA	0.7	0.7
Saxena 2005 [40]	208	Cefotaxime (10 mg/ml) and heparin	Heparin	58 038	17 885	1.65	3.13
Saxena 2006 [41]	96	Cefotaxime (10 mg/ml) and heparin	Heparin	18 615	21 170	1.56	3.68
Saxena 2006a [42]	113	Cefotaxime (10 mg/ml) and heparin	Heparin	21 535	21 900	1.67	3.61
Weijmer 2005 [21]	291	Tri-sodium citrate 30%	Heparin	8431	8116	1.07	4.07
Zhang 2006 [43]	101	Gentamicin (concentration not mentioned) and heparin	Heparin	5635	3665	0	0.89
Zhang 2009 [44]	140	Gentamicin (4 mg/ml) and heparin	Heparin	17 781	16 299	0.06	0.67

Meta-analyse : Kannaiyan, NDT 2009

AML : invloed op CRB en ESI



Resistentie !

Ototoxiciteit

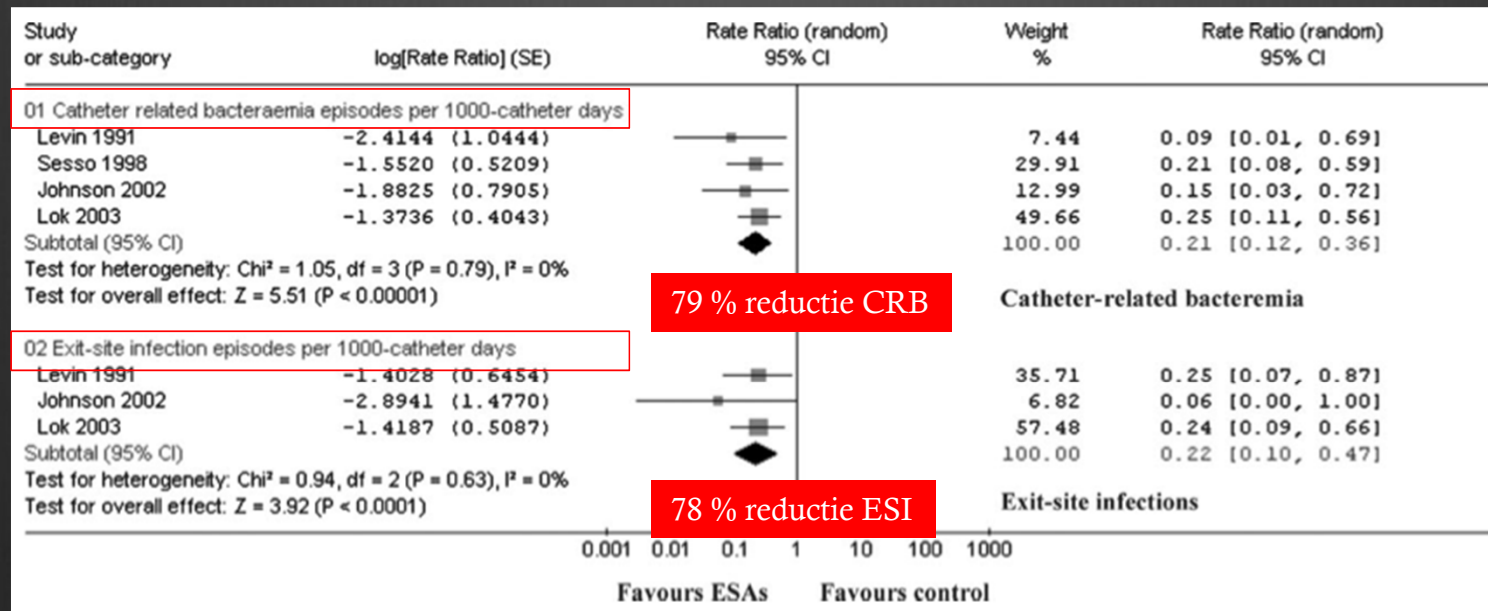
Citraat

Beschikbare studies Exit Site AB lokale applicatie in de literatuur

Study ID	No. of patients	Experiment intervention (s)	Control intervention	No. of catheter days		No. of CRB events per 1000 catheter-days	
				Experimental intervention	Control intervention	Experimental intervention	Control intervention
Exit-site antibiotic ointment application							
Johnson 2002 [31]	50	2% Mupirocin ointment	None	1250	761	1.60	10.51
Johnson 2005 [15]	101	Medihoney	2% Mupirocin	6185	5882	0.97	0.85
Levin 1991 [33]	129	10% Povidone–iodine ointment	None	2437	2397	0.41	4.59
Lok 2003 [34]	169	Polysporin ointment	None	12 745	10 487	0.63	2.48
Quadri 1998 [38]	34	Manuka honey	Povidone–iodine	331	308	9.06	15.46
Sesso 1998 [18]	136	2% Mupirocin	None	2836	1682	1.76	8.32

Meta-analyse : Kannaiyan, NDT 2009

Exit site AB lokale applicatie : invloed op CRB en ESI



MRSA eradictie

Andere : geïmpregneerde catheters / IV AB op moment plaatsing

Chlorhexidine geïmpregneerd sponsverband: invloed op CRB en ESI

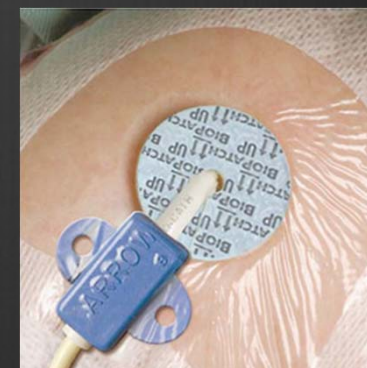
Table 4 Summary of studies evaluating the use of chlorhexidine-impregnated sponge at the catheter insertion site

Study, year	Design	Population	n	Treatment	Outcome	Results (95% CI)	P
Timsit et al [26], 2009	RCT	Adult, ICU, CVC, or arterial	1636 patients, 3778 catheters	Chlorhexidine-impregnated sponge (Biopatch)	CC	HR, 0.36 (0.28-0.46)	<.001
Ruschulte et al [27], 2009	RCT	Adult, heme/oncology, CVC	601 patients		CRBSI	HR, 0.24 (0.09-0.65)	.005
Ho and Litton [31], 2006	Meta-analysis	6 RCTs (2 pediatric), CVC/tunneled CVC/PA/arterial	2446 catheters		CRBSI	RR, 0.54 (0.31-0.94)	.016
					CC	OR, 0.47 (0.34-0.65)	<.00001
					CRBSI	OR, 0.61 (0.30-1.26)	.19
Chambers et al [28], 2005	RCT	Adult, heme/oncology, tunneled CVC	112 catheters		Exit-site/tunnel/tip infections	OR, 0.13 (0.04-0.37)	<.001
Levy et al [29], 2005	RCT	Age 0-18 y, pediatric cardiac ICU, CVC	145 patients		CC	RR, 0.61 (0.37-1.0)	.04
					CRBSI	IR: CH, 5.4%, control 4.2%	1.0
Garland et al [30], 2001	RCT	NICU, PICC, and tunneled CVC	705 neonates		CC	RR, 0.6 (0.5-0.9)	.004
					CRBSI	RR, 1.2 (0.5-2.7)	.65

Huang et al, J Ped Surg 2011

Cave ! Studies op niet-dialyse catheters

Prijs



Take home points

1. Tijdige detectie van accessdysfunctie voor een volledige thrombose is belangrijk voor een adequate en tijdige behandeling
2. Voorkeurslocks zijn heparine 1.000 E/ml of TSC 4% zonder overfill
3. Op dit ogenblik is er nog geen voldoende bewijs voor het systematisch gebruik van thrombolytische locks
4. Warfarine is meest succesvol aan INR 1.5 tot 2.0 en indien gestart van bij plaatsing, preferentieel bij high risk patienten

Take home points

5. Bij thrombose is alteplase duidelijk superieur aan urokinase (terugbetaling ?)
6. De thrombolytische protocol lijken evenwaardig : push / short dwell / long dwell / verlengd infuus
7. Fibrin sleeve disruption en CEX : reservemaatregelen, beperkt effect, volgens ervaring in centrum
8. Antimicrobiele locks leiden tot een significante reductie van de CRB en ESI.
Echter : resistentie, competitie met thrombosepreventie, ...
9. Lokale antimicrobiele dressings en zalven reduceren significant de CRB en ESI.
Echter ook resistentieproblemen mogelijk