

CVC: faut il abandonner les
verrous d'héparine
(à visée prophylactique)?

Dr M François

CVC

L'utilisation des CVC en hémodialyse est compliquée par:

Catheter-Related Bacteremia

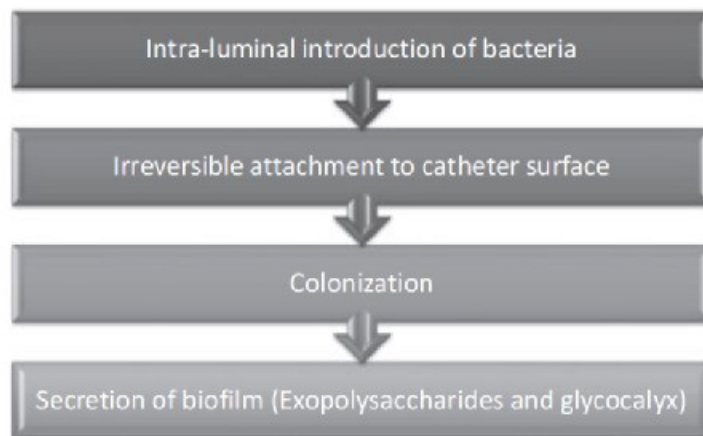


FIG. 1. Pathophysiology of biofilm formation. Bacteria are introduced into the lumen through the flora of the surrounding skin or the hands of healthcare workers during catheter-hub manipulation for dialysis. The bacteria then attach to the hemodialysis catheter and proliferate to transform into bacterial colonies. Subsequently, they generate a coating of exopolysaccharide and a sticky glycocalyx matrix called the biofilm. As the bacterial colonies mature, the biofilm stabilizes and attracts other microorganisms to adhere to each other.

Catheter Dysfunction

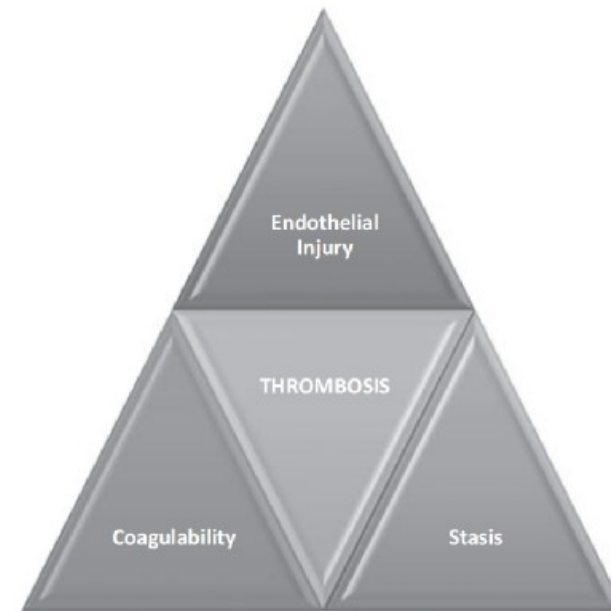
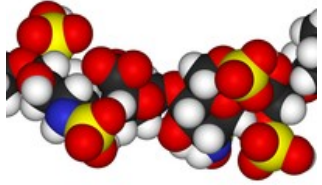


FIG. 2. Pathophysiology of thrombus formation. The pathophysiology of thrombus formation in central venous catheters used for hemodialysis can be elucidated by application of Virchow's triad—disruption in vessel walls (initial insertion of catheter leading to endothelial damage of the vessel wall), coagulability (initiation of the coagulation and inflammatory cascade), and stasis/changes in blood flow (intraluminal stasis of blood in the interdialytic period)—which leads to the continuum of thrombus and fibrin sheath formation.

Verrou « idéal »: caractéristiques

- Solution aux **propriétés anticoagulantes** comparable avec l'héparine
- Pas d'effet décapant et dénaturant les protéines
- Utiliser à visée prophylactique dans les lumières du cathéter
- Habilitier à **tuer les bactéries et les champignons**
- **Détruire** les germes sessiles immobilisés dans le **biofilm**
- **Pas un antibiotique** à cause des potentielles résistances engendrées*
- Non connu pour favoriser de développement de résistance bactérienne
- Ayant une densité proche à celle du sang
- Préférentiellement ayant une couleur pour le visualiser lorsque le cathéter est fermé
- (Faible coût)
- (Peu ou **pas d'effets indésirables**)



Héparine en solution verrou interdialytique

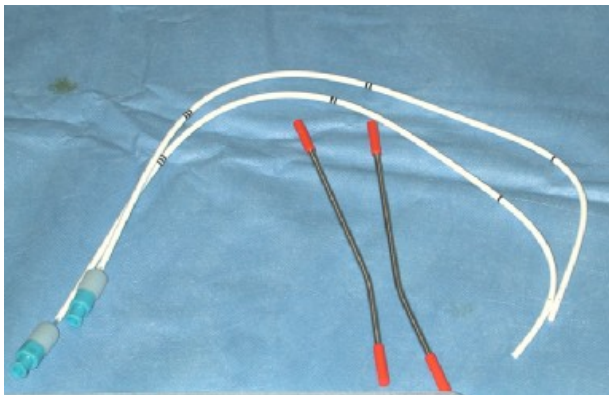
- Sulfate de polysaccharide
- Propriétés anticoagulantes (action au stade de la thrombino-formation et fibrino-formation).
- Premier verrou utilisé depuis le développement des CVC en Hémodialyse
- Pas d'efficacité antibactérienne

Complications liés au verrou d'héparine dans les CVC en dialyse

- **Risques hémorragiques**

+ Chaque cathéter a un volume intraluminal propre (fourni par le fabricant)

- In vitro et in vivo, une fuite de la solution verrou d'environ 20% de l'intérieur du KT lié au flux parabolique à son extrémité même si le V est calculé précisément et lié aux orifices distaux. M Sungur Nephrol Dial Transplant 2007



- Volume du verrou pas toujours connu sur un CVC posé (ex: Dual cath)...V approximatif
- Risque hémorragique causé par une fuite du verrou d'héparine à haute concentration (5000U/ml) et augmentation significative du TCA.

H Karaaslan. Nephrol Dial Transplant 2001; M Vorweg Eur J Anaesthesiol 2006

Complications liés au verrou d'héparine dans les CVC en dialyse

- **Risques hémorragiques**

+ [Héparine] différente (normal 5000 à 10000U/ml).

Pas de recommandation par KDOQI Am J Kidney Dis 2006

“Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement”

A Yevzlin, R Sanchez, J Hitt, M Washington, M Wakeen, M Hofmann, Y Becker. Semin Dial 20 (4): 351-354, 2007

- Héparine 5000U/ml vs Héparine 1000U/ml ou Citrate 4%.

TABLE 2. Associations between lock policy and postprocedural outcomes

Variable	Group 1 Prepolicy concentrated heplock (n = 52)	Group 2 Postpolicy dilute heplock (n = 91)	p-value
Multiple cannulation sites	7 (10.2%)	2 (1.8%)	0.01*
Major bleeding complication	5 (7.7%)	0 (0%)	0.006*
Minor bleeding complication	1 (1.5%)	1 (0.9%)	1.00
Composite bleeding events (minor and major)	6 (9.2%)	1 (0.9%)	0.01*

*Statistically significant, Fisher's exact test.

- Groupe héparine 5000U/ml **11.9 *plus de risques** d'événements hémorragiques dans les 24-48h après pose de KT.

En 2008, l'American society of Diagnostic international Nephrologists recommande l'utilisation plutôt l'utilisation d'héparine à 1000 U/ml ou citrate 4%

Complications liés au verrou d'héparine dans les CVC en dialyse

- **Risques hémorragiques**
+ [Héparine] différente

“Does the heparin lock concentration affect hemodialysis catheter patency?”

I Maya, T Smith, M Allon. Clin J Am Soc Nephrol 5:1458-1462,2010

Comparaison de verrou avec Héparine 5000U/ml vs Héparine 1000U/ml:

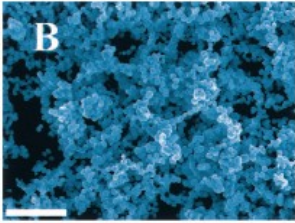
Table 2. Clinical outcomes using different heparin lock concentrations

Group	High-Concentration Heparin (5000 units/ml)	Low-Concentration Heparin (1000 units/ml)	P
N	58	47	
Catheter duration, days	90 ± 49	84 ± 48	0.53
Catheter dysfunction	6 (10%)	9 (19%)	0.26
Catheter infection	8 (14%)	3 (6%)	0.33
Deep vein thrombosis	1 (2%)	0 (0%)	0.99
Elective removal	23 (40%)	15 (32%)	0.54
Remaining patent	20 (34%)	20 (42%)	0.42
Dialysis blood flow	418 ± 44	403 ± 49	0.14
tPA instillations (per 1000 catheter days)	3.8 (2.3 to 5.9)	8.4 (5.8 to 11.7)	0.005
Major hemorrhage ^a	0	0	

^aHemorrhage requiring hospitalization or emergency room visit.

...Suggestion: utilisation Héparine 1000U/ml et réserver une [Héparine] + forte chez les patients ayant un cathéter qui dysfonctionne ou se thrombose. A Besarab Clin J Am Soc Nephrol 2011

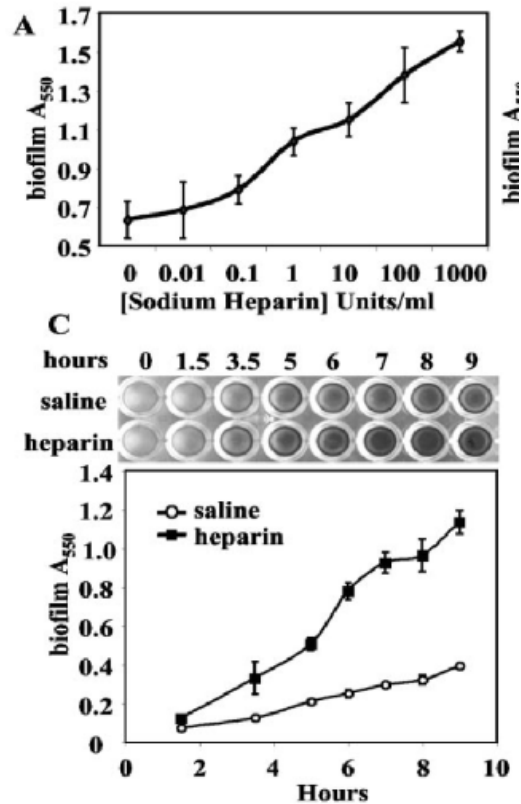
heparin



Complications liés au verrou d'héparine dans les CVC en dialyse

- **Stimulation du biofilm**

L'héparine ne prévient pas le biofilm au contraire stimulation de formation de biofilm avec présence de staphylococcus aureus. RM Shanks Infect Immun 2005



Verrou d'héparine dans les CVC en dialyse: autres conséquences

• **Thrombopénie induite à l'héparine**

L'héparine (HNF ou non) est le principal anticoagulant utilisé pour le circuit extracorporel en hémodialyse

- Cliniquement suspecté dans 3.9% des patients débutant une prise en charge en hémodialyse. S Yamamoto Am J Kidney Dis 1996
- Les anticorps détectés sont au dessus de 12% chez les patients hémodialisés chroniques... P Murray Ren Fail 2006

TIH: Implique non utilisation de l'héparine y compris dans les verrous du cathéter

Autre conséquence: Augmentation de la mortalité chez les patients HD avec Ac antiPF4 sans thrombopénie A Davenport. Am J kidney Dis 2009

• **Interférence avec l'INR**

Augmentation significative de la valeur de l'INR lorsque celui-ci est prélevé sur le cathéter (verrou héparine) avant la dialyse M Besley Int J Artif Organs 1992 donc nécessité de prélever en VVP avant utilisation du cathéter. Hors de plus en plus de patient HDC sont sous AVK...



Si on abandonne l'héparine
dans le verrou ...

Quels autres choix de verrou?

Citrate 46%, 30%, 4%

- **Anticoagulant:** chélation du calcium dans la cascade de coagulation

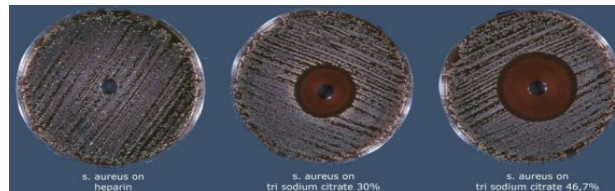
TABLE 1. Catheter locking solutions in prophylaxis of thrombosis

Reference	Drugs used	Results
Schenk et al. (2000)	rtPA vs. heparin	Flow significantly better in the rtPA group; small ($n = 12$), limited 4-month crossover
Weijmer et al. (2005)	30% trisodium citrate vs. heparin	Comparable patency, citrate with lower costs and decreased CRB
Lok et al. (2006)	4% trisodium citrate vs. heparin	Comparable patency
Grudzinski et al. (2007)	4% trisodium citrate vs. heparin	Comparable patency
Macrae et al. (2008)	4% trisodium citrate vs. heparin	Comparable patency

CRB, catheter-related bacteremia; rtPA, recombinant tissue plasminogen activator.

Risque hémorragique faible

- **Bactéricide:** probablement lié à la chélation de Ca et Mg, éléments clés pour la formation des glycoalices et l'intégrité de la paroi bactérienne.



Le pouvoir bactéricide est directement lié à la [citrate](cad 30%)^b

- **Inhibition du biofilm:** [citrate] >0,5 à 4% in vitro mais ne détruit pas le biofilm pré-existant^c
- N'altère pas les propriétés mécaniques, chimique et structurale du cathéter

Citrate 46%, 30%

- Effets secondaires et toxicité:

Gout métallique/paresthésie autour de la bouche ou périphérique
....lié au passage systémique en rapport avec hypocalcémie

....**Prudence dans l'utilisation et la manipulation du citrate hypertonique.**

(respecter le volume du verrou, injection lente et surveiller effets locaux, verrou aspiré avant la séance de dialyse... bonne utilisation avec concentration jusqu'à

30% (MC Wejmer. J Am Soc Nephrol 2005)

« Embolic complications from central venous hemodialysis catheter used with hypertonic citrate (43%) locking solution »

M Willicombe, K Vermonon, A Davenport. Am J Kid Disease 55 (2):348-351, 2010

...Risque de précipitations citrate/proteine si la concentration excède 12% (in vitro)? À confirmer....FDA interdit depuis 2000 l'utilisation du citrate > 4%

Taurolidine 1.35%

Dérivé de la taurine (aa)

- **Ce n'est pas un anticoagulant.** Adjonction du citrate à 4%. ↓ perméabilité du cathéter et nécessite un nombre accru d'interventions de thrombolytique. M Allon Clin InfectDis 2003
Adjonction au citrate 4% + héparine 500U/ml L Solomon. Sem Dial 2012

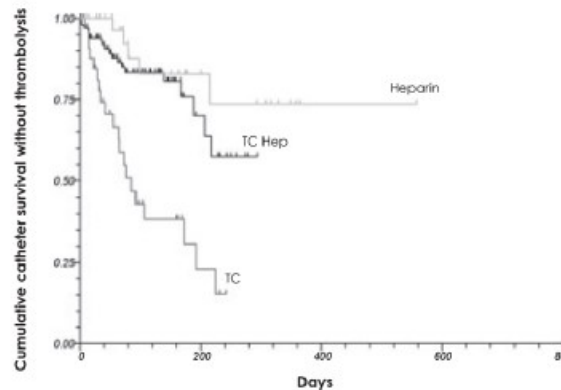


FIG. 1. Time to first use of thrombolytic therapy. Patients were censored for elective catheter removal or death. TC, Taurolidine-citrate; TCH, Taurolidine-citrate-heparin.

.....Existence taurolidine 1.35% + citrate 4% + urokinase 25000UI (TCU)....mais ↑ du coût/rapport au verrou d'héparine .

- **Bactéricide.** ↓ de manière significative la fréquence des infections de cathéter. L Solomon. Sem Dial 2012 Pas de résistance antibactérienne
- ↓ colonisation bactérienne et le **biofilm** CB Shah Agents Chemotherapy 2002
- **Peu d'effets secondaires.** M Betjes Nephrol Dial transplant 2004; L Solomon. Sem Dial 2012

Rt-PA: Recombinant Tissue Plasminogen activator

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 27, 2011

VOL. 364 NO. 4

Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator

Brenda R. Hemmelgarn, M.D., Ph.D., Louise M. Moist, M.D., Charmaine E. Lok, M.D.,
Marcello Tonelli, M.D., S.M., Braden J. Manns, M.D., Rachel M. Holden, M.D., Martine LeBlanc, M.D.,
Peter Faris, Ph.D., Paul Barre, M.D., Jianguo Zhang, M.Sc., and Nairne Scott-Douglas, M.D., Ph.D.,
for the Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin (PreCLOT) Study Group

- utilisation de rt-PA 1*/semaine (2*/semaine héparine 5000U/ml) vs Héparine 3*/semaine durée 6 mois

Résultats: dysfonction cathéter: 22 sur 110 patients (20 %) groupe rt-PA vs 40 sur 115 patients (34.8%)

incidence d'infection de cathéter: 0.4 et 1.37 épisodes /1000j patients

→ Réduction significative de l'incidence des dysfonctions et bactériémies de cathéter

Le risque d'effets II^{aires} (notamment hémorragie) dans les 2 groupes est identique. Mais..

Table 2. Adverse Events.*

Event	rt-PA Group (N=110)	Heparin- Only Group (N=115)	P Value†
	<i>no. (%)</i>		
Any serious adverse event	23 (20.9)	34 (29.6)	0.14
Bleeding			0.93
Minor	7 (6.4)	9 (7.8)	
Clinically important nonmajor	3 (2.7)	2 (1.7)	
Major	3 (2.7)	4 (3.5)	
Fatal	0	1 (0.9)	

Rem: rt-PA = coût élevé pour
l'utiliser en verrou prophylactique

Les « nouveaux » verrous

- Ethanol

- ü Propriété antiseptique dès 40%
- ü In vivo, effet bactéricide et fongique dès 30 min avec éthanol 60%
ST Chambers. J Hosp Infect 2006
- ü Eradication du biofilm
- ü Faible toxicité
- ü Pas de résistance bactérienne
- ü N'altère pas les propriétés mécaniques, chimique et structurale du cathéter S Guenu. Rapid commun Mass Spectrum 2007
- ü Dysfonction du cathéter? M Heng. Clin Nephrol 2011
- ü Etude australienne prospective randomisée Healthy-cath (Ethanol 70%1*/sem et Hép 2*/sem vs héparine 5000U/ml*3/sem): ↓bactériémie de CVC JK Broom. BMC Nephrolgy 2009
- ü Qqs perspectives positives associés à du citrate 4% LM Vercaigne J Vasc Access 2010

....Données sont limitées et besoin d'études complémentaires

Les « nouveaux » verrous

- **C-MB-P**: 7% Citrate, 0.05% Bleu de Méthylène et 0.165% Parabène

- Ø Prévient et diminue la formation du biofilm
- Ø Élimine les bactéries dans la lumière du cathéter
- Ø Eradique les bactéries sessiles à la surface du polymère du cathéter
- Ø Pas d'apparition de bactéries résistantes

Microbial inactivation properties of a new antimicrobial antithrombotic catheter lock solution. J Steczko. Nephrol Dial Transplant 2009

- Ø Etude AZEPTIC: Bonne tolérance, réduction significative du risque d'infection de cathéter et dysfonctionnement comparable à l'héparine (durée étude: 6 mois)

A novel antimicrobial and thrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multicenter, controlled, randomized trial. DG Maki. Crit care Med 2011

- Ø **Controverse**: En 2010, l'utilisation de parabène porte à controverse en raison de leur capacité à activer les récepteurs des œstrogènes, induisant une possible action sur la fertilité et les tumeurs œstrogéno-dépendantes, comme le cancer du sein. Le 3 mai 2011, l'assemblée nationale a adopté une proposition de loi interdisant l'utilisation du parabène en France.

....Données sont limitées et besoin d'études complémentaires au long cours

Les « nouveaux » verrous

- Sérum salé Hypertonique (26% NaCl)

Locking Tunneled Hemodialysis Catheters with Hypertonic Saline (26% NaCl) and Heparin to Prevent Catheter-Related Bloodstream Infections and Thrombosis: A Randomized, Prospective Trial

Nilufer Oguzhan¹, Cigdem Pala², Murat Hayri Sipahioglu¹, Havva Cilan¹, Suleyman Durmaz³, Duygu Percin³, Aydin Unal¹, Bulent Tokgoz¹, Cengiz Utas¹ and Oktay Oymak¹

Renal Failure, 34(2): 181–188, (2012)

- o Pas un anticoagulant donc toujours Héparine...
- o In vitro, propriétés antimicrobiennes dès 13%
- o Peu d'effets secondaires
- o Effet sur propriétés chimiques et structurales du cathéter?

.....à suivre

Synthèse

- Quelque soit le verrou utilisé, il est souhaitable:
 - **Pour les dysfonctionnements**, d'éliminer en premier les autres causes (mécanique, malposition, plicature, fonctionnelle par hypovolémie...) et le **type d'accès** (nature, matériau, design)
 - **Pour l'infection de CVC**, d'appliquer des règles d'hygiène et d'asepsie stricte liées aux soins (personnel adéquat en nombre et formé, organisation de l'unité des soins, protocole branchement/débranchement, information et éducation du patient...)
- Tenir compte pour le choix du verrou:
 - Incidence d'infection de cathéter de son centre (intérêt du registre)
 - Effet anti thrombotique/risque hémorragique
 - Rapport coût/efficacité
 - Etude au long cours sur la toxicité sur l'individu et/ou le cathéter
 - Réflexion individuelle pour chaque patient pour définir le verrou le plus adapté

Synthèse

- L'Héparine (H) peut être abandonné (complètement ou en partie):

	Dysfonction KT (Qs<200ml/min et/ou utilisation de fibrinolytique)	Biofilm	↓ CRB	Risques d'effets Ilaire	Coût
CITRATE 46%	Idem H	↓	controversé	Hypocalcémie , troubles du rythme, embolies	+
CITRATE 30%	Idem H	↓	↓	Hypocalcémie , troubles du rythme, embolies ?	+
CITRATE 4%	Idem H	controversé	↓	Dysgueusie	Idem H
Tauroludine +citrate 4%	↑ ↑	↓	↓		++ (+++ si TCU)
Tauroludine +citrate 4%+Hep 500U/ml	↑	↓ ou?	↓	TIH, perturbation INR ?	++
Rt-PA	↓	↓	↓	hémorragies risque Hép	+++

.... La quête du Graal (cad du verrou idéal pour le CVC en hémodialyse) est toujours en cours....

