



USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI PER LA PREVENZIONE DELLA TROMBOSI DEI CATETERI VENOSI CENTRALI PER EMODIALISI

Salvatore Mandolfo¹, Maurizio Gallieni²

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore Lodi, Azienda Ospedaliera, Lodi

²U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera, Ospedale "San Carlo Borromeo", Milano

Use of oral anticoagulants to prevent central venous catheter-related thrombosis in hemodialysis

Central venous catheters (CVCs) are fundamental in the management of hemodialysis. Despite major efforts to provide arteriovenous access, their use is increasing in dialysis units worldwide. The presence of a catheter inside a vein increases the risk of thrombosis, both within the catheter and in the vein. Thrombosis is a serious complication because it can lead to inefficient dialysis, alter the venous circulation, and facilitate infections. In this article, questions regarding anticoagulant treatment in dialysis patients with CVCs are explored and specific suggestions offered for clinical practice, based on the evidence available and the personal experience of the authors.

Should CVC-induced thrombosis be treated? The duration, site and extension of the thrombotic complication should be assessed. If thrombosis is recent and symptomatic, heparin treatment followed by oral anticoagulant therapy is suggested.

Is oral anticoagulant therapy useful for primary prevention of thrombosis, both within the CVC and the vein where the catheter is inserted? The available evidence favoring the use of oral anticoagulant therapy is not entirely convincing. At any rate, before such treatment is started the balance between the anti-thrombotic efficacy and the possible side effects should be carefully weighed.

Is oral anticoagulant therapy useful for secondary prevention of CVC thrombosis? If a permanent CVC is in place and its position is correct and the blood flow <250 mL/min, we recommend – before replacing the CVC – thrombolytic treatment followed by oral anticoagulants, aiming at an INR target between 2 and 3.

Are the side effects of oral anticoagulant therapy an issue? The use of anticoagulants in renal failure carries an increased risk of complications, in particular bleeding and vascular calcifications, which could annul the advantages derived from reduced thrombotic events. Before starting oral anticoagulant therapy we suggest to carefully evaluate if there are potential overall benefits and to pay attention to concomitant antiplatelet therapy.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcification,
Venous catheter,
Coagulation,
Dialysis,
Thrombosis,
Vitamin K,
Warfarin

PAROLE CHIAVE:

Calcificazione,
Catetere venoso,
Coagulazione,
Dialisi,
Trombosi,
Vitamina K,
Warfarin

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Maurizio Gallieni
U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera
Ospedale "San Carlo Borromeo"
Via Pio II 3
20153 Milano
e-mail: maurizio.gallieni@sancarlo.mi.it

INTRODUZIONE

L'utilizzo dei cateteri venosi centrali (CVC) aumenta il rischio di trombosi nei pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico.

Vanno distinte la trombosi del solo catetere, di solito caratteristica del CVC con breve permanenza, dalle complicanze trombotiche a carico sia del CVC sia del vaso in cui è inserito (trombosi estrinseca). Si tratta generalmente di un trombo murale che a partenza dal CVC si estende dentro il lume del vaso e porta alla

parziale o totale occlusione del catetere e del vaso stesso, con una sintomatologia che spesso nelle prime fasi è totalmente assente.

Le attuali Linee Guide Internazionali consigliano fortemente di limitare l'uso dei CVC e di implementare l'utilizzo della fistola artero venosa con i vasi nativi (1, 2). Tuttavia nella pratica clinica la realizzazione di questa indicazione è particolarmente complessa, l'uso dei cateteri è in continua ascesa poiché i pazienti che fanno ricorso tardivo al nefrologo sono ancora numerosi e la popolazione "incidente" in emodialisi

è sempre più anziana e presenta un numero sempre maggiore di fattori comorbidi. L'uso degli anticoagulanti orali nella prevenzione della trombosi primaria e secondaria del CVC è controverso, sia per il limitato numero di studi randomizzati controllati che per gli effetti collaterali di questa categoria di farmaci nel paziente uremico.

Secondo i dati della letteratura, la frequenza di trombosi associata alla presenza di un CVC è alquanto elevata. Dopo incannulamento di una vena centrale, il 40-50% dei pazienti presenta nella sede d'inserzione una stenosi e/o una trombosi del vaso e in caso d'infezioni correlate al catetere la trombosi può aumentare fino al 75% (3). Peraltro tali dati possono essere sottostimati poiché molto spesso la trombosi rimane asintomatica (4) e la diagnosi è posta solo in occasione di una successiva puntura del vaso o in seguito alla creazione di una fistola artero-venosa sull'arto omolaterale.

Lo sviluppo di trombosi correlata al CVC è stato segnalato sia per i cateteri temporanei che per i permanenti e si verifica in tutti i siti di venipuntura. Inizialmente si pensava che la vena femorale fosse per motivi anatomici più predisposta alla trombosi rispetto alla succlavia e alla giugulare. Nel 1995 Trottier et al. (5), in uno studio prospettico randomizzato su 45 pazienti acuti, che avevano mantenuto un CVC per almeno 7 giorni, dimostrò che il 25% dei pazienti con CVC in sede femorale aveva sviluppato una trombosi, mentre nessuno dei pazienti con CVC nelle vene toraciche presentava segni di trombosi all'esame eco-color-doppler. In seguito altri studi hanno riportato minori complicanze trombotiche con l'utilizzo della vena giugulare rispetto alla succlavia (6, 7). Tuttavia in uno studio prospettico condotto su 57 pazienti che avevano mantenuto un CVC temporaneo in sede toracica, in media per 21 giorni, e sottoposti ad angiografia venosa, è stata evidenziata una guaina peri catetere e un trombo venoso rispettivamente nel 56% e nel 28% dei casi, ma nessuna differenza è stata dimostrata fra sede succlavia e giugulare (8). Per stabilire se la sede di inserzione del catetere potesse determinare una maggiore incidenza di trombosi venosa, una revisione *Cochrane* ha preso in considerazione 83 studi presenti in letteratura. L'analisi ha confermato che nei pazienti non nefropatici l'uso della succlavia presenta un rischio relativo di trombosi 11.53 volte inferiore alla femorale. Gli Autori di questa revisione sistematica segnalano la necessità di studi che confrontino la vena succlavia e la vena giugulare interna, come pure studi che affrontino l'impatto delle dimensioni del CVC sulle complicanze da catetere (9).

Un recente studio randomizzato controllato, su 301 pazienti oncologici, ha dimostrato l'assenza di differenze, in termini di trombosi, fra CVC in sede succla-

via e in sede giugulare interna (10).

Per i CVC per emodialisi il problema è ancora più complesso, poiché lo sviluppo di una stenosi e/o la presenza di trombosi non interessano solo la sede di venipuntura, ma anche l'albero venoso che drena nella vena sede del CVC. Weide et al. (11), hanno documentato, in pazienti con cateteri permanenti in vena femorale per più di 4 settimane, un elevato rischio di stenosi delle vene iliache esterne. Shah et al. (12), in pazienti portatori di CVC in vena giugulare, hanno riportato la presenza di trombi in sede atriale destra o in prossimità della giunzione vena cava superiore e atrio destro. Recentemente uno studio Cinese su 54 pazienti con CVC permanenti e temporanei inseriti in vena giugulare, ha documentato attraverso indagine eco-color-Doppler, la prevalenza di trombosi nel 61% della vena giugulare, nel 44% della brachiocefalica (anonima), nel 17% della succlavia e nel 5.6% della cava superiore. Solo una minoranza (il 36%) presentava dei segni clinici, quale edema dell'estremità dell'arto superiore e segni di embolismo polmonare. La presenza di diabete, malattie neoplastiche o elevati valori di omocisteina erano associati a trombosi (13).

Non sembra quindi esserci dubbio che la presenza di un CVC possa facilmente dare origine a trombosi. Su questo dato di fatto si innestano i quesiti clinici oggetto di questa controversia: l'uso di una terapia anticoagulante migliora la performance dei CVC e riduce l'incidenza della trombosi senza causare complicanze, quali episodi emorragici o calcificazioni vascolari?

LA TROMBOSI VENOSA INDOTTA DAL CVC PER DIALISI VA TRATTATA?

Per rispondere alla domanda sulle modalità di trattamento di una trombosi già stabilita è necessario, per prima cosa, conoscere la durata della trombosi, ad esempio un trombo recente è meritevole di trattamento con eparina, mentre nel caso di un trombo parzialmente organizzato occorre tenere presente la sede e l'estensione del trombo. Va considerato il trattamento di una trombosi in sede toracica, poiché potrà pregiudicare il funzionamento di una successiva fistola, mentre un trombo in sede femorale, emodinamicamente non significativo, potrebbe non essere trattato. Nel caso di trombi atriali, l'esperienza di Shah (12), riporta che il 50% di essi può essere risolto con terapia anticoagulante per 6 mesi. Altro aspetto da considerare, per decidere se iniziare o meno una terapia, è la sintomatologia, dato che molte volte, per la presenza di circoli collaterali, il paziente può essere asintomatico. Un aspetto fondamentale da considerare è anche la prognosi del paziente: ad esempio per un uremico con una buona prospettiva di vita, per un trombo in sede

toracica che determina sintomi va considerata, oltre alla terapia farmacologica, l'opportunità di una procedura interventistica.

CHE COSA FARE NELLA PRATICA CLINICA

In assenza di studi clinici controllati su pazienti in emodialisi, resta controversa la decisione di trattare i pazienti con trombosi indotta da CVC. Riferendoci all'ultima revisione delle Linee Guida su pazienti oncologici portatori di CVC, in presenza di una trombosi venosa recente e sintomatica si consiglia un trattamento con eparina, seguito da terapia anticoagulante orale (14). In assenza d'infezione e se il catetere è in posizione corretta, la rimozione del CVC non è consigliata, ma viene suggerito un attento monitoraggio del suo funzionamento. Contro l'ipotesi di un trattamento anticoagulante sta la possibilità di complicanze emorragiche, che va considerata nel caso individuale.

È UTILE IMPIEGARE GLI ANTICOAGULANTI ORALI PER LA PREVENZIONE PRIMARIA DELLA TROMBOSI DEL CATETERE E DELLA VENA IN CUI È INSERITO?

In ambito nefrologico gli studi sull'uso della terapia anticoagulante orale (TAO), elencati in Tabella I, sono pochi. Tre di questi sono randomizzati (15-17). I primi due (con numerosità di 105 e 18 pazienti) concludono contro il loro utilizzo, mentre il terzo riguarda 144 pazienti e conclude a loro favore. Tuttavia, gli studi non sono comparabili poiché i primi due utilizzano una bassa dose di warfarin (1 mg/die), il terzo un dosaggio mirato a ottenere un INR compreso fra 1.8 e 2.5 (17). Inoltre lo studio di Coli et al. prevedeva l'inizio del trattamento molto precocemente (12 ore dopo

l'inserzione del CVC), in associazione a terapia antiaggregante con ticlopidina. Dieci/81 (12%) pazienti trattati con questo schema, sviluppavano trombosi del CVC, rispetto a 33/63 (52%) dei pazienti di un gruppo di controllo, trattato con warfarin solo dopo il primo episodio di trombosi. Nessun paziente ha sviluppato complicanze emorragiche nei 12 mesi di osservazione previsti dallo studio, a differenza di quanto riportato in letteratura. Sebbene la totale assenza di complicanze emorragiche sia sorprendente, potrebbe essere spiegata da una numerosità dello studio relativamente bassa e forse da un controllo più accurato del tempo di protrombina.

Lee et al. (18), in uno studio retrospettivo su 182 pazienti riportano paradossalmente una minore incidenza di trombosi nei pazienti che non assumevano il warfarin, nei confronti di chi era in terapia, ma i valori di INR non sono specificati. Obialo et al. (19), in uno studio prospettico su 63 pazienti, riportano vantaggi a favore della TAO (target INR 2-3) ma anche della terapia con aspirina (325 mg/die) nei confronti di nessuna terapia. Una recente revisione della letteratura eseguita da Wilms (20), conclude che non esistono prove sufficienti per raccomandare l'uso della TAO nella prevenzione primaria del CVC per dialisi.

Se la letteratura nefrologica è abbastanza povera e non consente di trarre delle conclusioni, in campo oncologico sono presenti numerosi studi clinici randomizzati controllati, revisioni sistematiche e meta-analisi. Chaukiyal et al. (21), rivedendo in maniera critica i maggiori *trial* in letteratura, hanno concluso che l'uso della trombo-profilassi primaria del CVC con TAO o eparina a basso peso molecolare non offre vantaggi nei confronti del placebo. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio randomizzato WARP, ove in 1590 pazienti trattati sia con dose fissa, sia con dose personalizzata di warfarin, non si riduce l'incidenza di trombosi del CVC (22).

TABELLA I - PRINCIPALI STUDI SULL'USO DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE (TAO) NELLE PREVENZIONE DELLA TROMBOSI VENOSA IN PAZIENTI CON CATETERE VENOSO CENTRALE

Autore	Tipo di studio	Numero pazienti	Protocollo	INR	Vantaggi TAO
Mokrzycki et al. (15)	RC	105	Warfarin dose fissa (1 mg) vs placebo	ND	NO
Traynor et al. (16)	RC	18	Warfarin dose fissa (1 mg) vs placebo	ND	NO
Coli et al. (17)	RC	144	Warfarin (inizio precoce) vs warfarin (dopo primo "clot")	1.8-2.5	SI
Lee et al. (18)	Retro	182	Warfarin vs Controllo	ND	NO
Obialo et al. (19)	NRP	63	Warfarin vs Aspirina 325 vs Controllo	2.0-3.0	SI vs controllo
Zellweger et al. (23)	NRC	65	Warfarin in pazienti ad alto rischio di trombosi vs placebo con basso rischio	1.5-2.0	NO

RC = randomizzato controllato, Retro = retrospettivo, NRP = non randomizzato prospettico, NRC = non randomizzato studio di coorte

CHE COSA FARE NELLA PRATICA CLINICA

Le prove a favore dell'utilizzo della TAO nella prevenzione primaria della trombosi del catetere e della vena non sono del tutto convincenti. Uno studio (17) ha dimostrato efficacia se il paziente viene trattato fin dal momento dell'inserzione del CVC in associazione a ticlopidina, lasciando spazio per ulteriori studi che dirimano la controversia. Tuttavia, nella decisione sull'inizio della terapia oltre all'efficacia anti-trombotica vanno anche considerati i potenziali effetti collaterali (vedi oltre).

È UTILE IMPIEGARE GLI ANTICOAGULANTI ORALI PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI TROMBOSI DEL CATETERE DOPO UN PRIMO MALFUNZIONAMENTO DA TROMBOSI?

L'uso della TAO nella prevenzione delle recidive della trombosi del CVC merita un capitolo a parte poiché riguarda il problema del malfunzionamento del CVC durante il trattamento dialitico. In questo caso la letteratura oncologica non può esserci d'aiuto, poiché il CVC per dialisi ha caratteristiche peculiari, quali il consentire flussi in aspirazione adeguati (almeno 250 mL/min) per eseguire un trattamento.

Nei pazienti dializzati sono stati riportati, in studi non controllati, benefici della TAO. Zellweger et al. (23), su 35 pazienti con storia di trombosi, ripetute sostituzioni e malfunzionamento dei CVC trattati con TAO (target INR 1.5-2), riportano a 9 mesi una minore incidenza d'inversione delle linee e di uso di urochinasi. Maya et al. (24), riportano su 7 pazienti con CVC in vena femorale lo sviluppo di trombosi della vena profonda omolaterale, tuttavia l'uso del CVC in dialisi era stato possibile dopo TAO. Webb et al. (25), hanno valutato in 41 pazienti l'efficacia di un protocollo di infusione di urochinasi (25,000 U in 48 mL fisiologica a 4 mL/h) seguita in alcuni casi da warfarin, per ripristinare la pervietà di CVC mal funzionanti. La pervietà del catetere è stata ripristinata nel 95% dei casi e la recidiva di trombosi si è verificata in 8 dei 10 cateteri di pazienti non in TAO o in pazienti in TAO con livelli sub-terapeutici di PT-INR, che secondo questi Autori andrebbero controllati accuratamente e mantenuti nell'intervallo 2.0-2.5. Twardowski (26), ha proposto un approccio di aumento progressivo della dose di warfarin. Con questo protocollo il paziente inizia una dose di 1 mg/die di warfarin dopo il primo episodio di malfunzionamento del CVC, aumentando progressivamente la dose ad ogni episodio successivo, fino a quando si ottiene la risoluzione del problema. Tuttavia, nel già citato studio sulla mini-dose di warfarin (15), era risultato evidente che i risultati migliori in termini di prevenzione della trombosi si osservavano nei pazienti con i livelli di PT-INR più elevati.

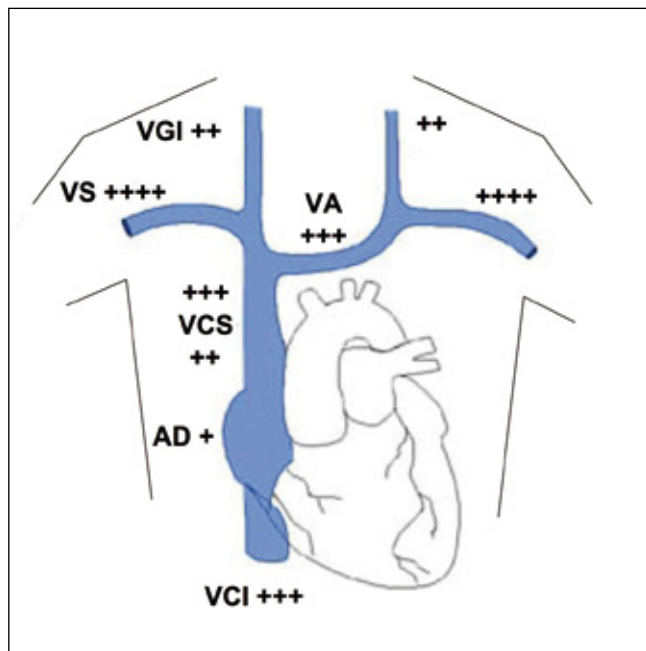


Fig. 1 - Rilevanza clinica (con progressivo peggioramento da + a ++++) della presenza di trombosi nelle vene toraciche, in base alla sede. Per le possibili conseguenze negative dopo creazione di accesso vascolare A-V nell'arto superiore, la trombosi della vena succlavia (VS ++++) è particolarmente temibile, i quanto determinerà importante edema dell'arto e impossibilità alla puntura dell'accesso. Anche la vena anonima sinistra (VA ++++) ed il primo tratto della vena cava superiore (VCS) presentano un rischio elevato di trombosi sintomatica. L'incidenza di trombosi della vena giugolare interna (VGI) non è sostanzialmente inferiore, ma comporta meno complicazioni (++). Quando la punta del catetere venoso centrale è in atrio destro (AD), il suo funzionamento è migliore. È possibile osservare trombosi anche a questo livello, ma in genere non è clinicamente molto rilevante (+) e per questo, questa posizione è quella attualmente consigliata dalle Linee Guida. La decisione di iniziare una terapia anticoagulante orale dipende dalla presenza di sintomatologia clinicamente significativa, considerando al contempo i rischi del trattamento.

CHE COSA FARE NELLA PRATICA CLINICA

Per rispondere alla domanda iniziale, riteniamo sia fondamentale distinguere il CVC temporaneo da un permanente. Nel primo caso, nella nostra pratica clinica, in presenza di malfunzionamento del CVC, preferiamo la sostituzione del CVC e, in assenza di trombosi del vaso, non sottoponiamo il paziente a TAO. Nel caso di un CVC permanente, in presenza di flussi ematici <250 mL/min e di corretta posizione del CVC, prima della sostituzione del CVC riteniamo sia preferibile eseguire una terapia trombolitica e iniziare la TAO cercando di mantenere un target di INR tra 2 e 3. Anche in questo caso non è chiaro quanto gli effetti collaterali della TAO possano influire negativamente sulla morbilità e mortalità del paziente, ma il numero esiguo dei siti venosi per CVC da dialisi e il disagio per il paziente rendono difficile un approccio alternativo che può portare a ripetuti interventi di sostituzione di CVC tunnellizzati.

GLI EFFETTI COLLATERALI DEL TRATTAMENTO CON ANTICOAGULANTI ORALI NEL PAZIENTE DIALIZZATO RAPPRESENTANO UN PROBLEMA?

I pazienti in emodialisi hanno un elevato rischio di sanguinamento in relazione a difetti dell'emostasi causati da una disfunzione piastrinica e un'alterata intenzione parete vasale e piastrina (27). Tuttavia pochi studi hanno esaminato i fattori di rischio emorragici nei pazienti emodializzati.

Le indicazioni all'uso degli anticoagulanti sono molto numerose (Tab. II), anche se una recente revisione della Cochrane ha concluso che molte di esse dovrebbero essere riconsiderate alla luce dei numerosi effetti collaterali e della mancanza di evidenze scientifiche a favore di tali farmaci (28). In particolare viene segnalato come nel mondo almeno 50000 persone all'anno hanno episodi mortali di sanguinamento dovuti a TAO profilattica o terapeutica. Anche nei pazienti in emodialisi è stato affrontato il problema delle complicanze emorragiche da TAO. Elliott et al. (29), hanno eseguito una revisione critica di 79 pubblicazioni ove erano impiegati gli anticoagulanti in pazienti emodializzati, ma la maggior parte degli studi non erano confrontabili per metodologia e obiettivo iniziale. Gli Autori, considerando solo 8 studi, hanno concluso che nei pazienti in emodialisi l'uso degli anticoagulanti sia a basso dosaggio (target di INR 1.5-2) che a pieno dosaggio (target di INR 2-3), è associato a un raddoppio del rischio di sanguinamento. Il numero di episodi emorragici riscontrato in questi studi era di 0.1-0.5 eventi per anno-paziente di esposizione al warfarin. Questi Autori concludono quindi che dato il significativo aumento del rischio emorragico, la TAO deve essere prescritta ai pazienti dializzati considerando attentamente rischi e benefici. In maniera alquanto radicale, alla domanda "i pazienti in dialisi dovrebbero essere trattati con warfarin e per quale ragione?" Bennett (30) rispondeva "praticamente mai", per lo scarso numero di prove di efficacia nei pazienti dializzati, almeno in quelli senza stati di ipercoagulabilità, per il numero più elevato di complicazioni emorragiche e per le difficoltà in caso di interventi chirurgici non programmati, compresi i trapianti.

A conferma di queste preoccupazioni, un recente studio retrospettivo di Chan et al. (31), ha evidenziato un aumento del rischio di ictus in una coorte di 1671 pazienti incidenti dializzati con fibrillazione atriale trattati con warfarin. In un periodo di osservazione medio di 1.6 anni l'uso di warfarin si associava ad un aumento del rischio di ictus (*hazard ratio* 1.93), mentre clopidogrel e aspirina non inducevano un aumento del rischio. Il rischio più elevato si osservava nei pazienti che non erano sottoposti a monitoraggio dell'INR nei primi 90 giorni di trattamento dialitico. Un precedente lavoro dello stesso gruppo (32), aveva segnalato un aumento del rischio di morte in 41425 pazienti dia-

TABELLA II - INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE

Trattamento del tromboembolismo venoso (TEV)
Prevenzione della restenosi/trombosi dopo trattamento periferico endovascolare
Prevenzione del TEV in pazienti con immobilizzazione degli arti inferiori
Prevenzione del TEV e dell'embolia polmonare dopo chirurgia per frattura dell'anca
Prevenzione del TEV nei pazienti in medicina generale
Prevenzione del TEV dopo intervento di artroprotesi dell'anca
Prevenzione del TEV dopo intervento di artroprotesi del ginocchio
Prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale
Trattamento dell'ictus ischemico acuto
Prevenzione della recidiva nel paziente con ictus ischemico non cardio-embolico
Trattamento della "claudicatio" intermittente
Pazienti con neoplasia
Prevenzione del TEV in gravidanza e nel periodo post-partum
Trattamento della trombofilia nelle donne in gravidanza
Trattamento delle ricorrenti perdite di gravidanza in donne senza anticorpi antifosfolipidi
Prevenzione dell'aborto spontaneo nelle donne con anticorpi antifosfolipidi o LAC
Prevenzione del TEV dopo chirurgia coloretale
Trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con ritmo sinusale
Trattamento della sindrome coronarica acuta
Trattamento dell'infarto miocardico con sovra elevamento tratto ST
Prevenzione secondaria della trombosi in pazienti con malattia coronarica
Prevenzione del TEV in adulti sottoposti ad artroscopia del ginocchio
Migliorare il funzionamento di cateteri venosi centrali nei bambini
Prevenzione della trombosi post-cateterismo venoso centrale nei bambini
Prevenzione del TEV dopo chirurgia dell'aorta addominale
Prevenzione della trombosi in pazienti con protesi valvolari cardiache
Trattamento della dissecazione dell'arteria carotide
Prevenzione della trombosi dopo "stenting" coronarico
Trattamento della trombosi cerebrale

lizzati trattati con warfarin (*hazard ratio* [HR] 1.27), clopidogrel (HR 1.24) o aspirina (HR 1.06). Tuttavia, la natura retrospettiva dello studio non può escludere un *bias* legato all'indicazione al trattamento, che giustifichi l'associazione tra l'uso di questi farmaci e aumento della mortalità. Gli Autori sostenevano quindi la necessità di studi randomizzati per determinare con chiarezza i rischi e i benefici di questi trattamenti.

Genovesi e Santoro (33), hanno commentato critica-

TABELLA III - PROTEINE GAMMA-CARBOSSILATE (GLA PROTEINS), SUDDIVISE PER FUNZIONI**Coagulazione ematica**

protrombina (fattore II), fattori VII, IX, X, proteina C, proteina S e proteina Z

Metabolismo osseo

osteocalcina, chiamata anche *bone Gla-protein* (BGP)

matrix Gla-protein (MGP), inibisce i processi di calcificazione

Biologia cellulare e vascolare

Gas6 (*growth arrest specific gene 6 protein*), fattore di regolazione della crescita cellulare, stimola la proliferazione; in alcuni tipi cellulari previene l'apoptosi

Funzione sconosciuta

TMGPs (*trans-membrane Gla proteins*), espresse estesamente in tessuti fetali ed adulti

mente questi lavori, concludendo in ogni caso che per poter prendere la decisione di iniziare la TAO nel paziente dializzato è cruciale avere a disposizione un sistema efficiente di monitoraggio del PT-INR e che l'uso del warfarin senza adeguato monitoraggio è più pericoloso della scelta di non anticoagulare il paziente, anche in presenza di un aumentato rischio trombo-embolico.

A complicare la situazione, gli anticoagulanti vengono spesso associati agli antiaggreganti (cardioaspirina, ticlopidina, clopidogrel), dopo interventi di cardiologia interventistica e nella prevenzione dell'ictus cerebrovascolare in una varietà di condizioni che includono la fibrillazione atriale e la disfunzione ventricolare sinistra grave (34). Tale associazione tuttavia aumenta i rischi emorragici, specialmente nei pazienti uremici. In uno studio retrospettivo su 255 pazienti emodializzati (35), osservati in media per 3.6 anni, è stata riportata un'incidenza di episodi di sanguinamento/anno del 3.1% e del 4.4% in pazienti rispettivamente in terapia con anticoagulanti e antiaggreganti, ma la loro associazione comportava un'incidenza di sanguinamento pari al 6.3%. L'analisi multivariata individuava un rischio di sanguinamento di 6.19 nei pazienti in terapia con l'associazione di antiaggregante e anticoagulante, rispetto ai pazienti che non assumevano tale terapia (35).

La terapia anticoagulante agisce bloccando l'attività della protrombina (Fattore II della coagulazione) tramite interferenza con la vitamina K e blocco della gamma-carbossilazione e quindi della formazione di residui di GLA. Tuttavia, altre proteine vitamina K dipendenti, che svolgono un ruolo chiave in almeno tre importanti processi fisiologici, sono influenzate dal trattamento anticoagulante e sono qui elencate (Tab. III). Ci sono inoltre proteine GLA la cui funzione è ancora sconosciuta.

Quindi, oltre al rischio emorragico, un altro aspetto da considerare nei pazienti uremici, è l'elevato rischio di calcificazioni vascolari legato alla malattia renale. In tal senso il warfarin è noto indurre calcificazioni delle arterie attraverso l'inibizione di proteine Vitamina K dipendenti quali MGP e GAS-6 (36). Tali studi, eseguiti negli animali, sono stati confermati nell'uomo attraverso studi al momento osservazionali (37).

CHE COSA FARE NELLA PRATICA CLINICA

L'uso degli anticoagulanti orali espone il paziente in dialisi ad elevato rischio di sanguinamento e di calcificazioni vascolari accelerate. Prima di iniziare una terapia anticoagulante raccomandiamo di valutare i potenziali benefici e di porre particolare attenzione all'eventuale associazione con la terapia antiaggregante.

TEST DI VERIFICA**1) Qual è la frequenza di trombosi associata alla presenza di un CVC per dialisi?**

- 5-10%
- 10-20%
- 20-30%
- 30-40%
- 40-50%.

2) Lo sviluppo di un trombo murale a partenza dal CVC determina nelle prime fasi:

- Una riduzione dell'efficienza dialitica
- Un aumento del ricircolo
- Un aumento delle pressioni venose del circuito extracorporeo
- Un edema dell'arto omolaterale
- Nessuna sintomatologia.

3) La continua ascesa nell'uso del CVC per dialisi dipende da:

- Ricorso tardivo al nefrologo
- Aumento delle condizioni comorbide dei pazienti
- Aumento dell'età anagrafica dei pazienti
- A+b
- A+b+c.

4) In presenza di una trombosi venosa, di recente riscontro, conseguente all'utilizzo di un CVC permanente, in assenza di rischio emorragico ed in assenza di infezione, viene suggerito:

- L'uso dell'anticoagulante mantenendo un INR fra 2-3 per 2-3 settimane
- La rimozione del CVC e l'uso dell'anticoagulante mantenendo un INR fra 2-3 per 6 mesi

- c. Terapia fibrinolitica e se il trombo persiste la rimozione del CVC
- d. Trombectomia chirurgica
- e. L'uso dell'eparina e successivamente dell'anticoagulante, contemporaneamente ad un attento monitoraggio del CVC.

5) Nella prevenzione primaria della trombosi indotta dal CVC, la maggior parte dei lavori in letteratura suggerisce:

- a. Doppia terapia antiaggregante (aspirina e clopidogrel)
- b. Terapia con anticoagulante mantenendo un INR fra 1.5 e 2-5
- c. Terapia anticoagulante ed antiaggregante
- d. Nessuna terapia
- e. Eparina a basso peso molecolare.

6) Nella prevenzione secondaria della trombosi venosa di un CVC temporaneo, viene suggerito:

- a. Sostituzione ogni 3 settimane del CVC
- b. Doppia terapia antiaggregante
- c. Monitoraggio dei flussi ematici e sostituzione del CVC qualora $Q_b < 250$ mL/min
- d. Terapia con anticoagulante a basse dosi (INR 1.5-2)
- e. Eparina a basso peso molecolare.

7) Gli studi a favore dell'anticoagulante nella prevenzione primaria della trombosi del catetere e della vena, sono controversi in quanto:

- a. "Target" diverso di INR
- b. Alta numerosità del campione
- c. "Timing" di inizio della terapia con anticoagulante
- d. A+c
- e. A+b+c.

8) L'uso dell'anticoagulante nei pazienti in emodialisi (per qualunque indicazione) necessita di particolare attenzione in quanto:

- a. Tali pazienti, di per se, sono associati a un raddoppio del rischio di sanguinamento
- b. Tali pazienti spesso assumono terapia antiaggregante
- c. L'anticoagulante può indurre calcificazioni delle arterie
- d. A+b+c
- e. A+c.

9) Nello studio retrospettivo di Chan su oltre 41000 pazienti in dialisi, il rischio relativo di morte era maggiore nei pazienti trattati con:

- a. Warfarin
- b. Clopidogrel
- c. Aspirina
- d. A+b
- e. B+c.

RIASSUNTO

I cateteri venosi centrali (CVC) sono un presidio irrinunciabile nei reparti di dialisi e nonostante gli sforzi volti a contenerne l'utilizzo, il loro numero è in progressiva crescita. La presenza di un CVC, è ampiamente documentato, aumenta il rischio di trombosi. La trombosi del catetere e del vaso centrale in cui è inserito è una complicanza temibile poiché, oltre a compromettere il buon andamento della seduta dialitica, facilita l'insorgenza delle complicanze infettive. Nel presente articolo gli Autori si pongono delle domande, alle quali, in assenza di risposte basate sulla "evidenza", riportano la propria esperienza clinica e quanto presente in letteratura. La trombosi venosa indotta dal CVC va trattata? Occorre considerare la durata, la sede e l'estensione del trombo. In presenza di una trombosi recente e sintomatica si consiglia un trattamento con eparina, seguito da terapia anticoagulante orale (TAO). È utile impiegare la TAO per la prevenzione primaria della trombosi del catetere e della vena in cui è inserito? Le prove a favore dell'utilizzo della TAO non sono del tutto convincenti. In ogni caso nella decisione sull'inizio della terapia oltre all'efficacia anti-trombotica occorre considerare i potenziali effetti collaterali. È utile impiegare la TAO per la prevenzione delle recidive di trombosi del catetere dopo un primo malfunzionamento da trombosi? Nel caso di un CVC permanente, in presenza di flussi ematici < 250 mL/min e di corretta posizione del CVC, prima della sostituzione del CVC riteniamo sia preferibile eseguire una terapia trombolitica e iniziare la TAO cercando di mantenere un target di INR tra 2 e 3. Gli effetti collaterali della TAO nel paziente dializzato rappresentano un problema? La TAO espone il paziente in dialisi a elevato rischio di sanguinamento e di calcificazioni vascolari accelerate. Prima di iniziare la TAO raccomandiamo di valutare i potenziali benefici e di porre particolare attenzione all'eventuale associazione con la terapia antiaggregante.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (Suppl. 1): S248-73.
2. European best practice guidelines on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii88-117.
3. Mickley V. Central venous catheters: many questions, few answers. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1368-73.
4. Jean G, Vanel T, Chazot G, Charra B, Terrac JC, Hurot JM. Prevalence of stenosis and thrombosis of central veins in hemodialysis after a tunneled jugular catheter. *Nephrologie* 2001; 22: 501-4.
5. Trottier SJ, Veremakis C, O'Brien J, Auer AI. Femoral deep vein thrombosis associated with central venous catheterization: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 52-9.
6. Clark DD, Albina JE, Chazan JA. Subclavian vein stenosis and thrombosis: a potential serious complication in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 265-8.
7. 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: 722-4.
8. Oguzkurt L, Tercan F, Torun D, Yildirim T, Zümürdal A, Kizilkilic O. Impact of short-term hemodialysis catheters on the central veins: a catheter venographic study. *Eur J Radiol* 2004; 52: 293-9.
9. Hamilton HC, Foxcroft DR. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection in patients requiring long-term intravenous therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004084.
10. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 935-40.
11. Weyde W, Badowski R, Krajewska M, Penar J, Moron K, Klinger M. Femoral and iliac vein stenoses after prolonged femoral vein catheter insertion. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1618-21.
12. Shah A, Murray M, Nzerue C. Right atrial thrombi complicating use of central venous catheters in hemodialysis. *J Vasc Access* 2005; 6: 18-24.
13. Li H, Wang SX, Wang W, et al. Thrombosis of the superior vena cava and auxiliary branches in patients with indwelling catheterization of the internal jugular vein. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 692-6.
14. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, et al. Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol* 2009; 20: 1459-71.
15. Mokrzycki MH, Jean-Jerome K, Rush H, Zdunek MP, Rosenberg SO. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int* 2001; 59: 1935-42.
16. Traynor JP, Walbaum D, Woo YM, Teenan P, Fox JG, MacTier RA. Low-dose warfarin fails to prolong survival of dual lumen venous dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 645.
17. Coli L, Donati G, Cianciolo G, et al. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 2006; 7: 118-22.
18. Lee O, Raque JD, Lee LJ, Wivell W, Block CA, Bettmann MA. Retrospective assessment of risk factors to predict tunneled hemodialysis catheter outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 457-61.
19. Obialo CI, Conner AC, Lebon LF. Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters--efficacy of aspirin compared to warfarin. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37: 172-6.
20. Wilms L, Vercaigne LM. Does warfarin safely prevent clotting of hemodialysis catheters? A review of efficacy and safety. *Semin Dial* 2008; 21: 71-7.
21. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Nava-neethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 38-43.
22. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 567-74.
23. Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, Laforest-Renald A, Quérin S, Madore F. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2005; 51: 360-5.
24. Maya ID, Allon M. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheters: comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney Int* 2005; 68: 2886-9.
25. Webb A, Abdalla M, Russell GI. A protocol of urokinase infusion and warfarin for the management of the thrombosed haemodialysis catheter. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2075-8.
26. Twardowski ZJ. Stepwise anticoagulation with warfarin for prevention of intravenous catheter thrombosis. *Hemodial Int* 2000; 4: 37-41.
27. Janssen MJ, van der Meulen J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. *Neth J Med* 1996; 48: 198-207.
28. Cundiff DK. A systematic review of Cochrane anticoagulation reviews. *Medscape J Med* 2009; 11: 5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654677/> Accessed on Dec 13, 2009.
29. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 433-40.
30. Bennett WM. Should dialysis patients ever receive warfarin and for what reasons? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1357-9.
31. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223-33.
32. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 872-81.
33. Genovesi S, Santoro A. Warfarin and stroke outcomes in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2090-2.
34. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 95-109.
35. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 105-10.
36. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 317-27.
37. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504-10.