

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TRI-SODIO CITRATO IN SOLUZIONE ACQUOSA V07AC

Richiesta da: Dott. M. Ganadu, Direttore Nefrologia e Dialisi P.O. di Ozieri ASL 1

In data: gennaio 2014

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"prevenzione delle complicanze nei pazienti in trattamento dialitico extracorporeo che utilizzano un catetere venoso centrale".

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Nell'ultimo decennio si è registrato un aumento di tipo esponenziale del numero di cateteri venosi centrali (CVC) impiegati come accesso vascolare permanente o temporaneo nei pazienti in emodialisi.

Infatti il catetere intravenoso può essere utilizzato come accesso venoso permanente in pazienti vasculopatici severi o in pazienti con scompenso cardiaco che mal tollerano l'aumento di output cardiaco dovuto alle fistole; la popolazione con CVC è destinata ad aumentare nel tempo, principalmente per l'aumento dell'età e delle comorbidità dei pazienti in dialisi.

Le complicanze più frequenti dei CVC sono le trombosi e le infezioni: spesso si tratta di due aspetti interconnessi (i ripetuti interventi su un CVC mal funzionante espongono al rischio di contaminazioni e, d'altra parte, l'infezione attraverso l'attivazione piastrinica espone al rischio di trombosi e malfunzionamento).

Negli ultimi anni si è capito comunque che il vero problema del CVC è il "*biofilm*", ovvero quella matrice glicoproteica parzialmente secreta dai batteri e parzialmente prodotta dalle proteine plasmatiche che si forma all'interno e all'esterno di ogni tipo di catetere appena 24-48 ore dopo l'inserimento. All'interno del *biofilm* il metabolismo dei batteri si modifica e questi ultimi diventano resistenti agli antibiotici (sono stati isolati germi quali *Pseudomonas Aeruginosa*, lo *Stafilococco epidermidis* e *aureus*, la *Klebsiella*, l'*Enterococco fecalis* e la *Candida albicans*). Il *biofilm* oltre a facilitare l'adesione dei batteri con conseguente colonizzazione e moltiplicazione, aumenta l'aggregazione piastrinica e ciò comporta un'attivazione della coagulazione e trombosi. La chiusura del CVC, comunemente definita "*lock*", è una procedura necessaria per mantenere pervio il dispositivo nell'intervallo interdialitico, ma può essere utilizzata come prevenzione delle batteriemie correlate al catetere o infine ancora come terapia combinata al trattamento antibiotico per via sistemica delle sepsi secondarie al catetere (*lock therapy*). Il "*lock*" consiste nel riempire con una soluzione i due lumi con l'esatto volume, comunemente riportato sullo stesso CVC. Il rischio principale del "*lock*" è la fuoriuscita della soluzione, attraverso i fori laterali del catetere nel circolo venoso del paziente. Tale fenomeno noto come "*lock solution spillage*" è stato descritto sia nei cateteri permanenti che in quelli temporanei, corrisponde all'incirca al 25% della soluzione utilizzata, e dipende dall'effetto idraulico legato al riempimento del CVC. Recentemente è stato ipotizzato che il "*lock*" possa avere un preciso ruolo nello sviluppo del "*biofilm*" e pertanto nella genesi delle CRBS.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'eparina è stata proposta negli anni '90 e rappresenta il “*lock*” più comunemente utilizzato, ma la sua concentrazione ottimale non è stata mai definita. Nella pratica comune si utilizzano da 1.000 a 10.000 UI/mL e può essere usata pura o in diluizione con soluzione salina, da lasciare “a permanenza” all'interno del catetere venoso nell'intervallo interdialitico.

I problemi dell'eparina sono legati al fenomeno dell'*overspilling* che comporta un rischio di sanguinamento, sia maggiori che minori, e di ematomi, specie nell'immediata fase successiva all'impianto dello stesso CVC.

Altri problemi legati all'eparina sono rappresentati dallo sviluppo di trombocitopenia, con riduzione del numero delle piastrine di oltre il 50%, evento questo principalmente documentato nei pazienti in terapia intensiva, raro invece nei pazienti in emodialisi.

La problematica più rilevante consiste ultimamente nel numero crescente di segnalazioni ove viene dimostrato come il “*lock*” con eparina possa indurre maggiormente e più rapidamente lo sviluppo di *biofilm* e possa pertanto avere un ruolo nell'origine delle infezioni ematiche associate al catetere (CRBSI).

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il **citrato di sodio** (o citrato di trisodio) è il sale di sodio dell'acido citrico e come tutti i sali di un acido debole, è molto utilizzato in soluzioni tampone per regolare l'acidità stabilizzando il pH. A temperatura ambiente si presenta come un solido bianco inodore.

Ha l'indicazione in laboratorio, in soluzione al 4%, come anticoagulante, e per la conservazione delle sacche di sangue in quanto, come l'EDTA, sequestra gli ioni calcio.

E' registrato in diluizione 3,8-4% in soluzione acquosa per l'utilizzazione nei cateteri venosi centrali, mediante introduzione dei ml. sufficienti a riempirli alla fine del trattamento dialitico e loro aspirazione prima del trattamento dialitico successivo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nel corso degli anni sono stati effettuati numerosi studi sull'uso del Citrato di Sodio nelle soluzioni di chiusura dei Cateteri Venosi Centrali, come alternativa alle soluzioni contenenti eparina a diverse concentrazioni, allo scopo di evitare gli inconvenienti legati all'uso della stessa.

Nel 2010 le raccomandazioni per la gestione del catetere venoso per Emodialisi all'interno delle linee guida ERBP (European Renal Best Practice) rilasciate dal board della ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association), hanno sostenuto l'uso del citrato come soluzione di chiusura del CVC per Emodialisi in sostituzione/alternativa dell'Eparina.

Per quanto riguarda la produzione del *biofilm*, per primi Bosna et al. hanno dimostrato in uno studio randomizzato, *in vivo*, come l'eparina determini dopo un mese la copertura di *biofilm* dal 44% all'86%, contro un 8-22% nei pazienti trattati con citrato al 30%. Jones et al., in uno studio prospettico su 30 pazienti, ove veniva confrontato un “*lock*” eparina 1.000 UI/mL versus citrato 4%, hanno dimostrato come il gruppo di pazienti trattati con eparina presentava un'estensione e uno spessore di *biofilm* maggiori, con una maggiore presenza di batteri.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Recentemente una meta analisi Cochrane ha effettuato il confronto fra il citrato verso l'eparina nella chiusura del Catetere Venoso Centrale; gli esiti primari erano le infezioni ematiche associate al catetere (CRBSI), l'infezione del punto d'uscita, la rimozione del catetere per inadeguatezza del flusso, e la necessità di un trattamento trombolitico.

Sono stati analizzati 13 studi controllati randomizzati (1.770 pazienti, 221.064 giorni-catetere) che rispondevano ai criteri di inclusione predefiniti. L'analisi dei dati accorpati ha evidenziato che la soluzione di chiusura con il citrato può ridurre significativamente l'incidenza di CRBSI (rapporto di rischio [RR], 0,39, 95% CI, 0,27-0,56, $P < 0.001$).

Le chiusure dei CVC con concentrazioni di sodio citrato da bassa (1,04% -4%) a moderata (4,6% -7%) sono state associate con minore incidenza di CRBSI ($P < 0.001$ e $P = 0.003$, rispettivamente), mentre i pazienti trattati con alta concentrazione di citrato avevano incidenze simili (30% -46,7%) ai pazienti trattati con eparina ($P = 0.3$).

L'analisi per sottogruppo ha mostrato che le chiusure con citrato contenenti antimicrobici (citrato + gentamicina, citrato + taurolidina, e citrato + blue metilene + metilparaben + propilparaben) erano superiori alle chiusure con eparina nella prevenzione delle CRBSI ($P < 0.001$, $p = 0.003$, e $P = 0.008$, rispettivamente), mentre la superiorità del citrato da solo non appariva di uguale rilevanza ($p = 0.2$).

L'incidenza di episodi di sanguinamento (RR, 0.48; 95% CI, 0,30-0,76, $p = 0.002$) era significativamente più bassa nei pazienti in cui era stato impiegato il citrato, mentre entrambi i gruppi erano simili per le infezioni del punto d'uscita ($p = 0.2$), per la rimozione del catetere per inadeguatezza del flusso ($P = 0.9$), per la necessità di trattamento trombolitico ($P = 0,8$), per tutte le cause di morte ($p = 0.3$) e per la per la trombosi del catetere ($P = 0,9$).

In conclusione le soluzioni di chiusura con citrato a concentrazione bassa-moderata, ma non ad alta concentrazione, sono risultate più efficaci delle soluzioni di chiusure con eparina nella prevenzione delle CRBSI. Il citrato ad alte concentrazioni non ha mostrato alcun vantaggio nei confronti dell'eparina e un suo uso estensivo non è pertanto giustificato, anche in considerazione dei costi elevati, e dell'esposizione del paziente a rischi non indifferenti quali ipocalcemia e aritmie fino all'arresto cardiaco, qualora il "lock" venisse eseguito in maniera non accurata.

Le soluzioni di chiusura del CVC con Sodio Citrato contenente antimicrobico sono risultate più efficaci delle soluzioni di chiusura con eparina nella prevenzione delle infezioni ematiche da catetere, superiorità non raggiunta nello stesso grado con l'uso del solo citrato.

Le soluzioni di chiusura con citrato riducono anche gli episodi di sanguinamento.

Nessuna differenza è stata individuata tra le soluzioni di chiusura con il citrato e l'eparina nel prevenire l'infezione del punto d'uscita o nel preservare la pervietà del catetere.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

A differenza dell'eparina, il Sodio Citrato pare contrasti la formazione del biofilm nella parete del catetere, quindi risulta efficace su una delle concause di coagulazione e di colonizzazione del catetere da parte di microrganismi (batteri e miceti). Le soluzioni di chiusura con citrato a concentrazione bassa-moderata, ma non ad alta concentrazione, sono risultate più efficaci delle soluzioni di chiusure con eparina nella prevenzione delle CRBSI. Le soluzioni di chiusura con citrato riducono anche gli episodi di sanguinamento e le complicanze emorragiche associate alla eparina. Nessuna differenza è stata individuata tra le soluzioni di chiusura con il citrato e l'eparina nel prevenire l'infezione del punto d'uscita o nel preservare la pervietà del catetere

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Le soluzioni di chiusura con citrato a concentrazione media-moderata sono risultate più efficaci delle soluzioni di chiusura con eparina nella prevenzione delle CRBSI; determinano un'estensione e uno spessore di *biofilm* minori rispetto a quelle con eparina, con una minore presenza di batteri.

Le soluzioni di chiusura con citrato riducono gli episodi di sanguinamento e le complicanze emorragiche associate alla eparina, anche dovute all'overspilling.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo stimato per anno e per paziente cronico, della sola soluzione di chiusura con eparina, è di euro: € 156 (trattamenti) x 2 (cateteri) x 0,56 (euro per costo eparina) = € **174,72**.

Il principio attivo generico di sodio citrato ha un costo indicativo di € 0,388 per ogni flacone da 2 ml contenente 76 mg di sodio citrato, per un costo a ml di 19,4 centesimi e, conseguentemente, un costo medio per irrigazione/chiusura catetere di 27,16 centesimi.

Il costo stimato per anno e per paziente cronico con l'utilizzo della soluzione di citrato sarebbe: $156 \times 2 \times 0,271 =$ € **84,552**.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

Raccomandazione d'uso in nefrologia: limitatamente all'utilizzo del prodotto per la chiusura del catetere venoso centrale per i pazienti in trattamento dialitico extracorporeo.

MOTIVAZIONI

Le soluzioni di chiusura con citrato a concentrazione bassa-moderata, ma non ad alta concentrazione, sono risultate più efficaci delle soluzioni di chiusure con eparina nella prevenzione delle CRBSI. Il citrato ad alte concentrazioni non ha mostrato alcun vantaggio nei confronti dell'eparina e un suo uso estensivo non è pertanto

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

giustificato, anche in considerazione dei costi elevati, e dell'esposizione del paziente a rischi non indifferenti quali ipocalcemia e aritmie fino all'arresto cardiaco, qualora il "lock" venisse eseguito in maniera non accurata. Nessuna differenza è stata individuata tra le soluzioni di chiusura con il citrato e l'eparina nel prevenire l'infezione del punto d'uscita o nel preservare la pervietà del catetere.

BIBLIOGRAFIA

1. Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M, Leroux-Robert C Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2072-2074.
2. Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2001;24:208-211.
3. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A (2007) Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 22:471–476.
4. Lok CE, Appleton D, Bhola C, Khoo B, Richardson RM (2007) Trisodium citrate 4%—an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 22:477–483.
5. Jennifer M. MacRae, Ivana Dojcinovic, Ognjenka Djurdjev, Beverly Jung, Steven Shalansky, Adeera Levin, and Mercedeh Kiaii. Citrate 4% versus Heparin and the Reduction of Thrombosis Study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 369-374, 2008.
6. Quenot JP, Nadji A, Barbar SD ... Hamet M, Jacquot N, Ghiringhelli F, Freysz M. Sodium citrate versus saline catheter locks for non-tunneled hemodialysis central venous catheters in critically ill adults: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 Feb; 38(2):279-85.
7. Vanholder, Raymond, Bernard Canaud, Richard Fluck, Michel Jadoul, Laura Labriola, A Marti- Monros, J Tordoir, and Wim Van Biesen. 2010. "Diagnosis, Prevention and Treatment of Haemodialysis Catheter-related Bloodstream Infections (CRBSI) : a Position Statement of European Renal Best Practice (ERBP)." *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 3 (3): 234–246.
8. Salvatore Mandolfo Il rebus del Lock del catetere venoso centrale per la prevenzione della trombosi e delle batteriemie da catetere, G. Ital. Nefrologia 2012; 29 (3): 301-307.
9. Shanks RM, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole GA. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant.* 2006
10. Aug;21(8):2247-55
11. Calantha K. Yon and Chai L. Low. Sodium citrate 4% versus heparin as a lock solution in hemodialysis patients with central venous catheters. *American Journal of Health-System Pharmacy* January 15, 2013 vol. 70 no. 2 131-136

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

12. Hermite L, Quenot JP, Nadji A, Barbar SD, Charles PE, Hamet M, Jacquot N, Ghiringhelli F, Freysz M. Sodium citrate versus saline catheter locks for non-tunneled hemodialysis central venous catheters in critically ill adults: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 Feb;38(2):279-85.
13. C. Lomonte, C. Basile, Gestione del catetere venoso centrale: prevenzione della trombosi e della batteriemia, Giornale Italiano di Nefrologia/ ANNO 26 N. 1, 2009 / PP. 73-80
14. Moran JE, Ash SR; ASDIN Clinical Practice Committee. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate--a position paper by ASDIN. *Semin Dial.* 2008 Sep-Oct;21(5):490-2.
15. Yuliang Zhao, MD, Zheng Li, DDS, Ling Zhang, MD, Jiqiao Yang, MD, Yingying Yang, MD, Yi Tang, MD, Ping Fu, MD, PhD Citrate Versus Heparin Lock for Hemodialysis Catheters: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Kidney Diseases.* **Article in Press.** Received 13 April 2013; accepted 28 August 2013. Published online 14 October 2013.