

## Rassegna

# “Lock therapy”: da utopia a realtà

S. Mandolfo

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore, A.O. della Provincia di Lodi, Lodi

“LOCK THERAPY”: FROM UTOPIA TO FACT

**ABSTRACT.** In recent years the presence of permanent central venous catheters (CVCp), as vascular access for hemodialysis, is increasingly common. The main problem of CVCp remain the biofilm, which determines an increased risk of infections and thrombosis. Recently particular focus has been given to the lock solutions for the CVCp. Heparin should be abandoned as it induces a rapid development of biofilm and exposes the patient at risk of bleeding due to over spilling. The citrate solution (3.8%) currently involves the best risk / benefit ratio on the functioning of the CVC, but offers no advantages on reducing infections. The use of hypertonic citrate (46.7%) or antimicrobial (AML) solutions should be reserved only for patients with high incidence of infection and in cases where it is not possible to replace the CVCp. The AML should be used for short periods for the risk of developing resistance. Results of ongoing trials are needed to establish the use of the solution with ethanol. In the correct management of the CVCp, any lock solution is used, it should be always emphasized the continuous training of staff and the universal application of hygiene measures.

**Key Words.** Lock, Central Venous Catheter, Biofilm, Heparine, Citrate



Salvatore Mandolfo

## Introduzione

L'uso dei cateteri venosi centrali permanenti (CVCp), quale accesso all'emodialisi, rappresenta una realtà quotidiana nei vari Centri dialisi sia europei che americani. In Italia, i recenti dati DOPPS 4, mostrano una prevalenza del CVCp del 24%, in altre parole un paziente su quattro esegue

la dialisi con questo tipo di accesso vascolare. Sempre a livello italiano, la Figura 1 riporta, nelle quattro rilevazioni DOPPS, la crescita dei pazienti portatori di CVCp e probabilmente il dato è ancora sottostimato (1).

Tale fenomeno dipende da numerosi fattori, tra questi l'esaurimento del patrimonio vascolare, l'invecchiamento della popolazione e le numerose comorbidità, in modo particolare dei pazienti “incidenti”, ovvero dei nuovi ingressi in dialisi (2). Altri motivi possono essere ricercati nella scarsa collaborazione tra nefrologo e chirurgo vascolare, nella scarsa conoscenza di soluzioni alternative, quali superficializzazioni, trasposizioni delle vene native, infine nel nichilismo del nefrologo, il quale di fronte alle problematiche di gestione che offre spesso una protesi vascolare, preferisce optare per un CVCp. Il ricorso tardivo al nefrologo può giustificare un CVC

temporaneo per un inizio non programmato della dialisi, ma non può essere un motivo valido per spiegare la crescita dei CVCp.

Il CVCp appare pertanto una scelta irrinunciabile in alcuni emodializzati, la sua presenza tuttavia espone il paziente a numerose complicanze, tra queste le più temute sono le sepsi a partenza dal CVCp e la trombosi della vena che ospita lo stesso CVC (3). Tali complicanze, spesso trovano la causa nella cattiva gestione del CVC, ma recentemente è stato sottolineato il ruolo del “bio-

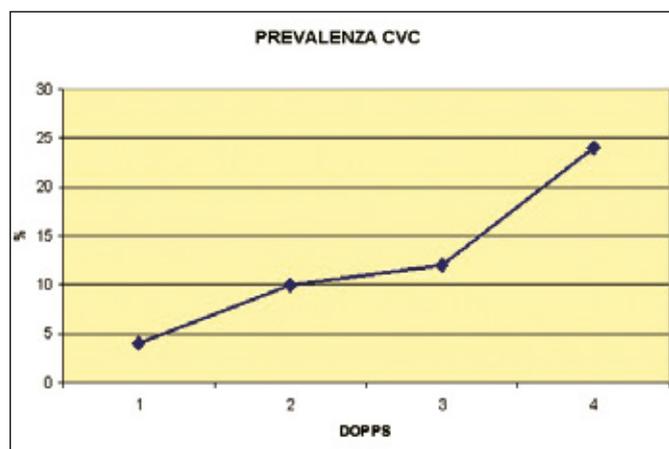


Fig. 1 - Prevalenza dei CVCp nelle 4 rilevazioni DOPPS.

TABELLA I - ESEMPI DI "LOCK" CON TERAPIA ANTIBIOTICA UTILIZZATI NEL NOSTRO CENTRO DIALISI

- 1) Vancomicina (lock con soluzione 25 mg/ml): si ottiene diluendo il flacone di 500 mg di vancomicina con 20 ml di fisiologica, indi riempire ogni lume con 2 ml di tale soluzione
- 2) Gentamicina (lock con soluzione 20 mg/ml) : si ottiene dividendo il flacone di 80 mg di gentamicina in 2 siringhe, indi portare a 2 ml con soluzione fisiologica e riempire i due lumi
- 3) Cefazolina (lock con soluzione 10 mg/ml): si ottiene aggiungendo nel flacone di 1000 mg di cefazolina 100 ml di fisiologica, riempire ogni lume con 2 ml di tale soluzione
- 4) Ceftazidime (lock con soluzione 10 mg/ml) : si ottiene aggiungendo nel flacone di 1000 mg di ceftazidime 100 ml di fisiologica, riempire ogni lume con 2 ml di tale soluzione

film", ovvero quella matrice glico-proteica parzialmente secreta dai batteri e parzialmente prodotta dalle proteine plasmatiche che si forma all'interno ed all'esterno di ogni tipo di catetere appena 24-48 ore dopo l'inserimento (4). Sempre recentemente numerose segnalazioni riportano una correlazione fra tipo di soluzione di chiusura del CVC ("lock") e sviluppo di "biofilm" (5).

## Lock del CVC

Si definisce "lock" del CVC quella procedura di chiusura necessaria per mantenere pervio il catetere nell'intervallo interdialitico. Il "lock" consiste nel riempire con una soluzione i due lumi con l'esatto volume, comunemente riportato sullo stesso CVC.

Il "lock", oltre ad avere un preciso ruolo nella prevenzione della trombosi del CVC, trova una sua applicazione nella terapia delle infezioni del CVC e recentemente nella prevenzione delle batteriemie correlate allo stesso CVC (CRBS).

Quando parliamo di "lock" una delle principali problematiche da tener presente 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 temporanei, corrisponde all'incirca al 25% della soluzione utilizzata e dipende dall'effetto idraulico legato al momento del riempimento del CVC (6). Nel caso dell'eparina può determinare un aumentato rischio di sanguinamento, mentre nel caso di soluzioni antibiotiche può comportare un rischio di tossicità o di sviluppo di resistenze.

## Il "lock" terapeutico

Il "lock" come supporto alla terapia sistemica, è stato proposto da Capdevila nel trattamento delle sepsi a par-

tenza dal CVC, qualora la rimozione sia complessa e non vi sia alternativa ad un nuovo CVC (17). In questo caso, il CVC viene riempito con una soluzione di antibiotico suggerita dall'antibiogramma proveniente, in genere, da una doppia emocoltura (sistemica e proveniente dallo stesso CVC). Il "rationale" del "lock" terapeutico trova le basi in quanto il germe responsabile dell'infezione è spesso indovato nella matrice del biofilm e difficilmente viene raggiunto dall'antibiotico per via sistemica. In questi casi, ovviamente oltre al riempimento del CVC con antibiotico, è necessario utilizzare lo stesso antibiotico per via sistemica. Il problema principale del "lock" con antibiotico è dato dal fatto che buona parte degli antibiotici precipita se associati ad eparina, nell'esperienza di Capdevila si raccomandava di non utilizzare la vancomicina con l'eparina. Nella nostra esperienza preferiamo utilizzare l'antibiotico in alte concentrazioni da solo, senza eparina o citrato. La Tabella I riporta esempi di "lock" con antibiotico utilizzati nella nostra esperienza clinica per il trattamento delle infezioni correlate al CVCp.

## Il lock come prevenzione della trombosi

La trombosi parziale del CVC è una complicanza abbastanza frequente nei pazienti che utilizzano questo tipo di accesso vascolare. In genere determina un malfunzionamento del CVC, inteso come un flusso ematico < 250 mL/min, delle pressioni di aspirazione o di rientro elevate. La Tabella II riporta i principali tipi di "lock"

### *Il "lock" con eparina*

L'eparina è stata proposta negli anni Novanta (7) 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 per lume, può essere usata pura o in diluizione con so-

**TABELLA II - PRINCIPALI "LOCK" RIPORTATI IN LETTERATURA**

### Lock del catetere

- Eparina ad alte concentrazioni (5.000-10.000 UI/ml) pura o con fisiologica
- Eparina a basse concentrazioni (100-1000 UI/ml)
- Citrato a varie concentrazioni (3.8 %, 30%, 46.7%)
- Soluzioni antibio(micro)tiche
- Soluzioni alternative (etanolo, taurolidina, etc)

luzione salina. In uno studio su oltre 100 pazienti con CVCp, è stato confrontato un "lock" con eparina alla concentrazione di 1.000 UI/mL contro 5.000 UI/mL. Non sono state notate differenze di malfunzionamento del CVCp come pure non sono stati segnalati episodi di sanguinamento maggiore fra le due concentrazioni di eparina. Tuttavia l'uso di fibrinolitici è risultato maggiore nel gruppo di pazienti che utilizzava 1000 UI di eparina (8). In un altro studio su 225 pazienti, è stato eseguito un confronto fra "lock" con eparina ad una concentrazione di 5.000 UI/mL contro un "lock" con eparina allo stesso dosaggio ma associato nella dialisi di metà settimana con un fibrinolitico (rt-PA 1 mg). I risultati dello studio, durato 6 mesi, mostrano che il gruppo di pazienti che utilizzava l'rt-PA presentava una ridotta probabilità di episodi di malfunzionamento e di infezioni (9).

L'eparina espone tuttavia il paziente a diversi problemi in relazione al fenomeno dello "spillage" quali un aumentato rischio di sanguinamento, di ematomi anche severi, specie nella fase successiva all'impianto del CVC (10). Altri problemi sono riportati nei pazienti che assumono terapia anticoagulante orale e devono eseguire il dosaggio dell'INR, in questo caso se il prelievo viene eseguito, per mancanza di vene periferiche, dal lume del CVCp in maniera non corretta, si rischia di ottenere una sovrastima dell'INR (11). Altri problemi legati all'eparina sono rappresentati dallo sviluppo di trombocitopenia, problematica principalmente documentata nei pazienti in terapia intensiva (12), ma tale evenienza fortunatamente è risultata alquanto rara nei pazienti in emodialisi. Infine, l'eparina, nei confronti del citrato, sembrerebbe indurre maggiormente e più rapidamente lo sviluppo di "biofilm" (13).

### Il "lock" con citrato

La chiusura del CVC con citrato di sodio è stata proposta alla fine degli anni Novanta (14) e da allora numerose sono le segnalazioni in letteratura del suo utilizzo a diverse concentrazioni dal 2.2 al 46.7%. L'utilizzo di citrato a bassa concentrazione (3.8%) offre il vantaggio di non impiegare l'eparina e nello stesso tempo permette un buon funzionamento del CVC come riportato da numerose esperienze in letteratura in particolare dai gruppi canadesi. Nello studio CHARTS si conclude come il "lock" con citrato al 3.8%, vada privilegiato, in quanto è sovrapponibile all'eparina in termini di episodi di malfunzionamento, ha meno effetti collaterali e non ultimo è meno costoso (15).

Il citrato se utilizzato in concentrazioni più elevate, nei confronti dell'eparina, offre dei vantaggi in termini di prevenzione delle CRBS. Ciò è stato dimostrato in uno studio sia *in vitro* che *in vivo* utilizzando concentrazioni di citrato al 30%. Occorre tuttavia segnalare, che in tali studi, il gruppo di pazienti preso in considerazione aveva una incidenza di infezioni abbastanza elevata e numerosi pazienti erano portatori di cateteri temporanei. In un altro studio, ove venivano considerati solo pazienti con CVC permanenti e ove l'incidenza di CRBS e di infezioni dell'exit site erano basse (0.7 eventi/1000 giorni di CVC), il citrato al 46.7% non ha presentato alcun vantaggio nei confronti dell'eparina. Questo studio dimostra chiaramente che un uso estensivo del citrato al 46.7% non è giustificato anche in considerazione dei costi elevati (16). Occorre infine ricordare che il citrato ad alte concentrazioni, qualora il "lock" venga eseguito in maniera non accurata, espone il paziente a dei rischi non indifferenti quali l'ipocalcemia, le aritmie fino all'arresto cardiaco e lo sviluppo di complicazione emboliche.

### Il "lock" come profilassi delle CRBS

Le batteriemie correlate al CVCp sono evenienze abbastanza frequenti, ma se non riconosciute e trattate in modo adeguato, possono a loro volta determinare delle complicanze settiche, fra le quali la più temuta è l'endocardite.

Negli ultimi anni stanno crescendo le segnalazioni di "lock" con soluzioni antibiotiche da utilizzare come prevenzione delle CRBS, specie nei pazienti che hanno una storia di recidive di infezioni e ove la sostituzione del CVCp diventa alquanto complessa. Sono stati proposti diversi antibiotici, fra i quali ricordiamo la gentamicina, la cefazolina, il cefotaxime, la minociclina e la vancomicina. Le linee guida per i pazienti in emodialisi, al momento attuale, suggeriscono particolare prudenza in

quanto mancano ancora forti evidenze scientifiche (18). In particolare nei diversi studi presenti in letteratura che concludono a favore del “lock” con AML, i pazienti considerati a volte sono portatori di cateteri temporanei, il numero delle infezioni è troppo elevato, gli antibiotici testati ed i regimi anticoagulanti sono eterogenei e non ultimo, non vengono considerati i problemi degli effetti collaterali e delle resistenze legate agli antibiotici. Un problema infine da tener presente è che, in Italia, le soluzioni AML, per il “lock” del CVC, devono essere preparate estemporaneamente e particolare attenzione occorre prestare al rischio di precipitazione, se associate all’eparina.

### Il “lock” del CVC con soluzioni alternative

L’etanolo a diverse concentrazioni è stato proposto nel “lock” del CVC per ridurre le CRBS. Negli studi *in vitro* è stato dimostrato che, utilizzando una soluzione al 30%, si previene lo sviluppo di biofilm a 72 ore, mentre una soluzione al 60% è superiore al citrato 46.7%, nella rimozione del biofilm. *In vivo* tuttavia esistono pochi dati in letteratura, fra questi uno studio su 30 pazienti, durato 2 settimane, riporta un transitorio aumento di episodi di malfunzionamento del CVC. È attualmente in corso in Australia uno studio che confronta l’eparina ad una soluzione etanolo 70% utilizzata in aggiunta nella dialisi di metà settimana, ma siamo in attesa dei risultati (19). La Taurolidina era stata proposta circa un decennio or sono, in Italia era stata utilizzata con successo su pazienti portatori di un CVCp totalmente impiantabile (20), ma tale soluzione è stata in parte abbandonata in relazione al problema dei costi elevati. Negli Stati Uniti è attualmente presente una soluzione contenente citrato (7%), blu di metilene, metilparaffina. Tale soluzione (Zuragen TM) è stata confrontata all’eparina, in uno studio su oltre 400 pazienti, durato 6 mesi. Nel gruppo trattato con Zuragen TM sono stati riportati minori episodi di infezione, mentre nessuna differenza è presente tra i due “lock” per quanto riguarda gli episodi di malfunzionamento (21).

### La nostra esperienza

Nella nostra esperienza di Lodi, ove vengono trattati con emodialisi circa 170 pazienti, la prevalenza dei CVCp ha ormai superato da qualche anno la soglia del 33%, ovvero un paziente su tre esegue l’emodialisi con questo tipo di accesso vascolare (Fig. 2). Nella pratica clinica, per migliorare le “performance” del CVCp, dal 2002 utilizziamo un protocollo di “manu-

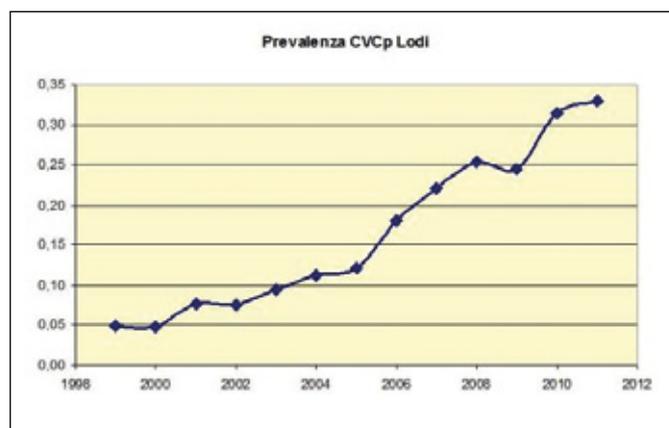


Fig. 2 - Crescita dei CVCp nei pazienti nel nostro Centro.

tenzione” che comprende una volta al mese, prima del trattamento dialitico, un “lock” con Urochinasi (12.500 U.I. per lume) con un tempo di sosta di 45 minuti. Tale procedura viene ripetuta qualora i flussi ematici (Qb) sono inferiori ai 250 mL/min per più di due sedute consecutive. Dal maggio 2009 è iniziata la nostra esperienza di “lock” con citrato, mentre fino ad allora era stata utilizzata eparina pura 10.000 UI/mL.

Inizialmente sono stati identificati 14 pazienti, i quali hanno ricevuto un “lock” con citrato 3.8%. Abbiamo osservato per 180 giorni, il numero di trattamenti e le unità di urochinasi, i flussi ematici raggiunti durante il trattamento dialitico. Nessuna differenza significativa, tra citrato 3.8% ed eparina, è stata documentata per i tre parametri analizzati e da allora oltre l’80% dei nostri pazienti con CVCp utilizza un “lock” con citrato 3.8%. Recentemente abbiamo analizzato il problema delle CRBS, definite come episodio febbrile in assenza di altre fonti di infezione ed isolamento di un microorganismo all’emocoltura. I dati retrospettivi del 2007 e del 2008, quando si usava l’eparina, mostravano una incidenza pari a 0.5 episodi per 1000 giorni di CVC. Dal 2009 al 2011, in maniera prospettica, abbiamo registrato 32 episodi di CRBS, con una incidenza pari 0.68 episodi per 1000 giorni di CVC, la tipologia dei germi isolati era rispettivamente Gram positivi 62%, Gram negativi 38% (22). I dati relativi alla incidenza di CRBS nei nostri pazienti con CVCp sono inferiori a quanto riportato nella letteratura (da 1.6 a 5.5 episodi per 1000 giorni di CVC), probabilmente l’alta prevalenza di CVCp nelle nostre sale dialisi, ha migliorato l’esperienza del personale ed ha comportato una attenta applicazione delle misure igieniche universali.

Nelle nostre sale dialisi, la problematica del “lock” rimane tuttavia un problema ancora aperto ed in particolare

il numero di pazienti con flussi ematici inadeguati ( $Q_b < 250 \text{ mL/min}$ ) rimane ancora significativo. In tali pazienti, dopo aver escluso un problema meccanico del CVC (mediante Rx torace e successiva cateterografia) stiamo utilizzando, da circa un anno, un protocollo di “lock” intensivo con urochinasi (12.500 UI per lume alla settimana) e in caso di insuccesso il paziente inizia trattamento con anticoagulanti orali. I risultati preliminari, mostrano dei buoni risultati in termini di flussi ematici raggiunti in corso di trattamento dialitico.

## Considerazioni finali

Il CVC permanente, quale accesso venoso definitivo all'emodialisi, è una scelta irrinunciabile in alcuni pazienti. È necessario tuttavia tener ben presente le complicanze, sia infettive che trombotiche tra loro spesso associate e legate alla presenza del biofilm. Tra i “lock” presenti in commercio, la soluzione citrato (3.8%) offre attualmente il migliore rapporto rischio/beneficio sul funzionamento del CVC, ma non offre vantaggi sulla riduzione delle infezioni. L'eparina, oltre ai maggiori rischi di sanguinamento legati allo “spillage”, determina più rapidamente la formazione di biofilm. Le soluzioni con citrato ipertonico (46.7%) e le AML andrebbero riservate solo su pazienti con elevata incidenza di episodi di infezione e nei quali non è possibile una sostituzione del CVCp. Il continuo addestramento del personale e l'applicazione delle misure igieniche universali rimane “il punto chiave” nella gestione del CVC. È necessario istituire all'interno delle proprie sale dialisi un registro ove riportare il numero di infezioni, distinte come CRBS, infezioni dell'exit site e del tunnel sottocutaneo. Occorre inoltre riportare i germi isolati, gli antibiotici utilizzati e l'antibiogramma. Una incidenza di un episodio di CRBS per 1000 gg di CVCp può rappresentare un obiettivo realistico da poter raggiungere, qualora si superi tale valore occorre rivedere le procedure di gestione del CVC.

## Riassunto

Negli ultimi anni la presenza di cateteri venosi centrali permanenti (CVCp), quale accesso vascolare per l'emodialisi, rappresenta un'evenienza sempre più comune. Il problema principale del CVCp è rappresentato dal biofilm che a sua volta determina un aumento di rischio d'infezione e di trombosi. Recentemente è stata posta particolare attenzione alla soluzione di chiusura “lock” del CVCp. L'eparina andrebbe abbandonata poiché induce più rapidamente lo sviluppo di biofilm ed espone il

paziente a rischio di sanguinamento dovuto all'overspilling. La soluzione citrato (3.8%) determina attualmente il migliore rapporto rischio/beneficio sul funzionamento del CVC, ma non offre vantaggi sulla riduzione delle infezioni. Le soluzioni con citrato ipertonico (46.7%) e con antibiotico (AML) andrebbero riservate solo su pazienti con elevata incidenza di episodi d'infezione e nei quali non è possibile una sostituzione del CVCp. Le AML andrebbero usate per periodi brevi per il rischio di sviluppo di resistenze. Per l'etanolo è necessario attendere l'esito di importanti trial. Nella corretta gestione del CVC, qualunque “lock” sia utilizzato, va sempre ricordato il continuo addestramento del personale e l'applicazione delle misure igieniche universali.

**Parole Chiave.** Lock, Catetere venoso centrale, Biofilm, Citrato, Eparina

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Salvatore Mandolfo  
 Servizio Dialisi  
 Ospedale Maggiore  
 Viale Savoia 1  
 26900 Lodi  
 nefrodialisi.lodi@ao.lodi.it

## Bibliografia

- 2010 DOPPS Annual Report [www.dopps.org/annualreport/index.htm](http://www.dopps.org/annualreport/index.htm)
- Schwab SJ, Beathard G. The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int* 1999; 56(1): 1-17.
- Mandolfo S, Piazza W, Galli F. Central venous catheter and the hemodialysis patient: a difficult symbiosis. *J Vasc Access* 2002; 3(2): 64-73.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections *Science* 1999; 284(5418): 1318-22.
- Jones SM, Ravani P, Hemmelgarn BR, et al. Morphometric and biological characterization of biofilm in tunneled hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(3): 449-55.
- Polaschegg HD. Catheter locking solution spillage: theory and experimental verification. *Blood Purif* 2008; 26: 255-60.

7. Trivedi HS, Twardowski ZY. Use of double-lumen dialysis catheters. Loading with locked heparin. *ASAIO* 1997.
8. Ivan DM, Smith T, Allon M. Does the heparin lock concentration affect hemodialysis catheter patency? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(8): 1458-62.
9. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Med* 2011; 364(4): 303-12.
10. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 2007; 20(4): 351-4.
11. Rioux JP, De Bortoli B, Troyanov S, Madore F. The effect of sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheter on the international normalized ratio (INR) value. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1772-3.
12. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(6): 1680-4.
13. Bosma JW, Siegert CE, Peerbooms PG, Weijmer MC. Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in haemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(4): 1213-7.
14. Bayés B, Bonal J, Romero R. Sodium citrate for filling haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(10): 2532-3.
15. Macrae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 369-74.
16. Power A, Duncan N, Singh SK, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(6): 1034-41.
17. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(3): 231-4.
18. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related blood stream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP) *NDT Plus* 20103234246.
19. Broom JK, O'Shea S, Govindarajulu S, et al. Rationale and design of the HEALTHY-CATH trial: a randomised controlled trial of Heparin versus EthAnol Lock THERapY for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2009; 10: 23.
20. Quarello F, Forneris G. Prevention of hemodialysis catheter-related bloodstream infection using an antimicrobial lock. *Blood Purif* 2002; 20(1): 87-92.
21. Maki DG, Ash SR, Winger RK, Lavin P. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39(4): 613-20.
22. Mandolfo S, Corradi B, Bucci R, et al. Infezione dei catetri venosi centrali per emodialisi: qualcosa sta cambiando? *G Ital Nefrol* 2011; 28: S53-S84.