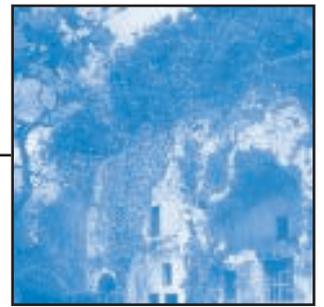


# Influence de la solution de verrouillage des cathéters sur la morbi-mortalité des patients insuffisants rénaux

Maurice VERSCHOORE - Liège



## RÉSUMÉ

### Objet de l'étude

Les complications les plus importantes au niveau des cathéters d'hémodialyse influençant la morbi-mortalité des patients sont les infections et les dysfonctionnements. Nous avons choisi de comparer deux solutions de verrouillage de cathéter, le citrate tri-sodique 46,7 % (TSC) et l'héparine standard (5000 I.E./U.I./ml), à la fois au sein d'une population à haut risque (insuffisants rénaux aigus [IRA] aux soins intensifs [SI]) et dans la population d'insuffisants rénaux chroniques (IRC) de notre centre. Le but était de vérifier si ce choix de verrouillage différent influençait la qualité de l'épuration extrarénale (EER) et l'apparition de complications, notamment infectieuses (problème fréquent et redoutable particulièrement en IRA).

### Méthode utilisée

La sélection des patients IRA s'est opérée sur la base des critères suivants: être hospitalisé aux SI, nécessiter une hémodialyse, avoir un cathéter central et avoir une stabilité hémodynamique suffisante que pour tolérer une hémodialyse itérative (HDI). Chez les IRC, les critères d'inclusions étaient: avoir un cathéter à demeure tunnelisé de type "Tésio" et tolérer l'héparine standard comme solution de verrouillage.

Une fois recrutés, les patients en IRA ont été répartis de manière aléatoire en 2 séries selon la solution utilisée.

Dans la population d'IRC, les patients ont été répartis dans les 2 séries selon leur jour de dialyse et après 6 mois, les séries ont été inversées.

Les résultats statistiques ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5%. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS ver.8.2.

### Résumé des résultats

Nos résultats ne montrent pas de différence

significative entre les deux solutions tant en ce qui concerne les incidents rapportés que pour le taux d'infection et les dysfonctionnements des cathéters de dialyse. Ces taux de complications sont très peu élevés quelle que soit la solution de fermeture utilisée, aussi bien dans la population d'IRC que dans la population d'IRA.

### Conclusion

Nos résultats sont en partie en contradiction avec la littérature actuelle. Nous n'avons pas trouvé d'avantage significatif à l'utilisation du TSC par rapport à l'héparine traditionnelle. Nous pensons que cela est dû à la technique de branchement et de débranchement que nous utilisons. Nous réservons donc l'utilisation du Citra-lock™, plus onéreux, aux patients ayant développé une allergie à l'héparine ( $\pm 10\%$  des patients).

## INTRODUCTION

Cette étude a voulu vérifier dans un contexte clinique à haut risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et d'infection, aux soins intensifs (SI), l'efficacité d'une solution de citrate tri-sodique (TSC) comme solution de rinçage et de fermeture de nos cathéters de dialyse après traitement, par rapport à l'héparine habituelle. Cette démarche s'inscrit à la suite d'un travail récent réalisé en laboratoire [1] qui attribuait au TSC des vertus bactériostatiques. L'autre motivation a été suscitée par une publication faisant état d'une réduction d'hospitalisation pour infection des patients en hémodialyse (HD) chronique lorsque les cathéters de dialyse sont soumis à une telle procédure d'anticoagulation intraluminale [2] par TCS. Rappelons que la mortalité en SI lors d'une IRA traitée par une technique de suppléance, avoisine les 60%! Utiliser tout moyen pour réduire ce pourcentage est nécessaire.

## MÉTHODOLOGIE

La sélection des patients a été opérée sur la base des critères suivants: être hospitalisé aux SI et nécessiter une épuration extrarénale

(EER) pour cause d'IRA. Les critères d'IRA étaient ceux retenus habituellement (hyperkaliémie et/ou acidose et/ou surcharge hydro-sodée et/ou urée  $\geq 1,5 - 2\text{g/l}$  et/ou clairance créatinine  $\leq 15\text{ml/min}$  et/ou oligo-anurie = diurèse  $< 500\text{ml/j}$ ). pouvoir être traité par hémodialyse intermittente (HDI) c.-à-d. avoir une tolérance hémodynamique suffisante.

Une fois recrutés, les patients étaient répartis de manière aléatoire en deux séries qui se différenciaient par la solution de fermeture du cathéter selon le schéma: le premier patient était enrôlé dans la série 1, le deuxième dans la série 2, le troisième à nouveau dans la série 1, etc...

Ont ainsi pu être enrôlés 25 patients entre le 31/12/2003 et le 30/06/2004. Une étude de faisabilité, basée sur les années antérieures nous avait laissé espérer un recrutement supérieur, d'une quarantaine de patients. Mais la philosophie du choix des traitements de substitution s'est fortement modifiée depuis, donnant la préférence aux hémofiltrations continues (HFC). La possibilité de pouvoir obtenir des données suffisantes pour une étude statistique s'en est trouvée de ce fait fortement réduite.

La fréquence et la durée des HDI ont été laissées au libre choix des médecins (intensiviste et néphrologue) qui avaient la charge du patient et qui ont décidé collégialement, en fonction de l'état clinique et des bilans biologiques du patient, du meilleur traitement en terme d'efficacité et de confort. Il a toujours été tenté cependant d'atteindre un minimum de 4 heures de traitement par HDI et un  $\text{KT/V} \geq 1.2$  sans dépasser 1000ml d'ultrafiltration (UF) horaire.

Le générateur de dialyse le plus souvent utilisé pour cette étude a été le moniteur Fresenius 4008H équipé des modules OCM et BVM (Fresenius Medical Care, Bad Homburg - Allemagne) et d'une osmose inverse qui permet d'obtenir une eau de grande qualité tant du point de vue ionique que bactériologique. Le générateur était également équipé de 2 ultrafiltres montés en série dans le circuit hydraulique qui ultrafiltrent tangentiellement le dialysat qualifié d'ultrapur.

Les autres moniteurs utilisés ont été des générateurs Gambro AK 100 et AK 200 (Gambro Renal Products, Lund - Suède), eux aussi équipés d'ultrafiltres et osmoseur inverse. Ils étaient donc capables de fournir aussi un dialysat de qualité voisine de celle obtenue sur les moniteurs Frésinius 4008H.

Les membranes de dialyse utilisées ont été soit le filtre le FX100 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg – Allemagne), composé de fibres capillaires en Helixone® (Fresenius Polysulfone® modifié) d'une surface de 2,2 m<sup>2</sup> avec un coefficient de perméabilité de 73 ml/mmHg/h (membrane "high flux"), stérilisée à la vapeur "en ligne", soit la membrane F10HPS (Fresenius Medical Care, Bad Homburg – Allemagne), composée aussi de fibres capillaires en Fresenius Polysulfone® d'une surface identique de 2,2 m<sup>2</sup> ayant un coefficient de perméabilité de 18 ml/mmHg/h (membrane dite "low ou medium flux") et aussi stérilisée à la vapeur "en ligne".

Le bain de dialyse était hypocalcique (2,5 mmol/L de Ca<sup>++</sup>), contenant le plus souvent 3 mmol/L de K<sup>+</sup> et tamponné au bicarbonate (la teneur en bicarbonate du bain étant adaptée pour chaque patient en fonction de son bilan acido-basique) et contenant 1 g de glucose /L.

Le taux d'UF ne devait pas dépasser 1000ml / heure.

Un débit sanguin optimum a été systématiquement recherché sans dépasser 300 ml / min.

La T° du bain de dialyse variait entre 36° C et 37°C et son débit était réglé par défaut à 500 ml / min.

Trois types d'anticoagulation sont généralement utilisés pour les dialyses aux SI: soit une héparinisation continue réglée en fonction des TCA du patient et conduite par le personnel de la salle, soit une dose unique d'une héparine de bas poids moléculaire, soit une anticoagulation locorégionale par citrate – CaCl<sub>2</sub> adaptée en fonction du débit sanguin de la circulation extracorporelle. Il faut toutefois noter que l'Orgaran® a dû être utilisé chez un patient ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine.

Les dialyses aux SI ont toutes été réalisées sur cathéter à double lumière permettant un débit de sang continu, et tous les patients traités se sont donc vus placer un cathéter double voie ou à voies multiples et de large calibre (12F), en polyuréthane (ARROW international, Reading-USA) introduits et mis en place par la technique de Seldinger. Tous les médecins ayant participé à la mise en place des cathéters étaient aguerris à cette technique.

Le nettoyage de la peau lors du placement du

cathéter a été réalisé à l'aide d'une solution d'hibiscrub 10% préparée par la pharmacie de l'hôpital et la désinfection locale a été réalisée avec une solution de chlorhexidine gluconate 0,5%. Le branchement lors de chaque dialyse a été réalisé selon les règles d'une asepsie chirurgicale et en respectant un protocole bien établi. Le débranchement s'est fait aussi de manière stérile et suivant un protocole pré-établi. Dans tous les cas, la fermeture des cathéters s'est faite par l'administration de 20 ml de solution physiologique, en "flush", dans chaque lumière du cathéter suivie par l'injection très lente de la solution anticoagulante de l'étude (Héparine 5% vs Citra-lock™). La quantité d'anticoagulant administrée correspondait au volume de la lumière du cathéter indiquée sur chaque voie par le manufacturier.

Tout(e)s les infirmier(e)s qui ont manipulé les cathéters de dialyse aux SI étaient également expérimenté(e)s. Il faut en effet au minimum 3 mois d'ancienneté dans notre unité avant de pouvoir participer au rôle de garde et aux traitements d'épuration aux SI.

#### Méthode statistique.

Pour comparer les variables en "classe" (membranes et solutions), nous avons fait appel au test classique d'homogénéité ou d'indépendance du "chi-carré".

Pour comparer les moyennes de deux populations dont les variables sont à caractère continu, nous avons eu recours au test classique du t de Student.

Enfin, pour vérifier les effets des différents paramètres sur la morbi-mortalité des patients, nous avons utilisé le test Anova-1.

Tous les résultats statistiques ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5 %.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 8.2.

## RÉSULTATS

Durant une période de six mois (janvier à juin 2004) les données ont été récoltées pour 25 patients adultes en IRA, d'âge moyen 64,9 ans (Std. 16,7 ; extrêmes : 29–87), ratio homme/femme : 16/9, admis consécutivement dans une des cinq unités de réanimation du CHU de Liège. Les données démographiques pour les 25 patients de l'étude prospective sont reprises dans le tableau 1 Le taux de mortalité hospitalière a été de 48% pour tout le groupe pour un score Apache II moyen de 19,2 (Std.7,1; extrêmes : 7-33) et un score Saps moyen de 49,3 (Std. 19,9 ; extrêmes : 16-90) lors de l'admission aux SI.

Tous ces patients ont développé à un moment donné une IRA. Les causes principales de cette insuffisance ont été recensées ainsi que les principaux facteurs de comorbidités identifiés chez ces patients. Concernant l'étiologie de l'IRA, le choc septique et les situations chirurgicales ont été les causes les plus fréquentes d'IRA, respectivement 48% et 20%.

Du point de vue des antécédents, les patients souffrant de déficit immunitaire acquis avant leur hospitalisation aux SI ont peu de chance de survie (100% de décès dans notre étude, mais seulement 2 patients de ce type). De même pour les patients IRC ou septiques à leur admission aux SI, le taux de décès est très élevé (50% dans notre étude).

Les principaux facteurs de comorbidité associés relevés ont été l'HTA (44%), la BPCO (28%) et la décompensation cardiaque (24%). Ces deux dernières comorbidités induisent un pronostic de survie très faible puisque respectivement 57% et 50% des patients de notre étude ayant ces facteurs de comorbidité sont décédés [tableau 1].

Cinq patients ont été écartés de l'étude : trois pour récolte insuffisante de données (mal ou non notées, égarées ou changement précoce de technique), 1 suite au décès au cours de la 2<sup>ème</sup> séance d'épuration, et 1 patient qui a récupéré après une seule séance de dialyse.

Restaient 20 patients (13 H et 7 F) dont la moyenne d'âge se situait à 63,8 ans (Std.17,16 ; extrêmes : 29 – 87), le score Apache II moyen de 18,5 (Std. 17,6 ; ext. 7,14 – 33,7) et le score Saps de 48,9 (Std. 20,37 ; ext. 16 – 90).

#### Effet solution de fermeture.

Les deux populations sélectionnées ne montrent pas de différence en ce qui concerne l'âge, les scores de gravité à l'admission aux SI, le nombre de cathéters et la durée de leur mise en place [tableau 2]. Les tests statistiques ont aussi confirmé l'homogénéité de la distribution entre les deux types de solution, les deux types de membranes et les différentes issues possibles. Nous avons cependant noté un taux de décès de 54,5% pour la série sous Citra-lock% contre un taux de 22,2% pour la série sous héparine [tableau 2]. La différence est cependant statistiquement non significative !

Au cours des HDI, 27 cathéters ont été mis en place pour un total de 203 jours, soit une moyenne de 7,5 J / cathéter. Cette moyenne a été de 5,7 J / cathéter pour la série sous héparine et de 8,5 J / cathéter pour la série sous Citra-Lock™. Les différents types de cathéters mis en place et les principales causes de retrait sont repris dans le tableau 3. Les sites les plus fréquemment utilisés ont été la fémorale

**Tableau 1 : Etiologies, causes , antécédents et comorbidités de l'IRA chez 25 patients.**

	N	%	Mortalité (%)
<b>Données Démographiques du groupe total</b>	25	100	48
Age : moyen	64,9		
Homme	16	60	43,7
Femme	9	40	55,6
<b>Etiologie de l'IRA</b>			(4)
Septique	12	48	41,6
Neurologique	1	4	0
Toxique	1	4	100
Chirurgicale	5	20	0
Autre <sup>(1)</sup>	6	24	16,6
<b>Antécédents</b>			(4)
Infection	3	12	33,3
Sepsis	4	16	50
Déficit Immunitaire Acquis	2	8	100
Insuffisance Rénale Chronique	6	24	50
Chirurgie	7	28	28,6
Autre <sup>(2)</sup>	6	24	33,3
<b>Comorbidités</b>			(4)
Diabète	2	8	50
HTA	11	44	27,3
Néoplasie	3	12	66,6
AVC	1	4	100
Infarctus / angor	4	16	0
Décompensation cardiaque	6	24	50
BPCO	7	28	57
Autre <sup>(3)</sup>	5	20	20

(1) (Syndrome hépatorénal, déshydratation, insuffisance cardiaque, idiopathique) x1; hémorragie x2.

(2) (Embolie pulmonaire, AAA, ulcère gastrique, hépatite, dépression, OAP, CIVD, BAV) x1.

(3) (Tabagisme, éthylisme) x2; (anémie, obésité, splénectomie) x1.

(4) % pour les patients de ce groupe.

droite, la sous-clavière droite et la jugulaire gauche (probablement du fait que la jugulaire droite est souvent déjà utilisée comme voie centrale par les intensivistes).

L'arrêt du traitement (51,9%) et un mauvais débit (25,9%) ont été les principales causes de retrait des cathéters de dialyse. Nous n'avons noté que deux retraits de cathéter de dialyse (7,4%) pour cause d'infection sur les 27 mis en place dans notre étude [tableau 3].

En ce qui concerne les incidents répertoriés par les infirmier(e)s en rapport avec ces cathéters, tant pendant, qu'entre les séances d'HDI, leur liste et leur fréquence sont indiquées dans le tableau 4.

On relève 16 incidents en-dehors des dialyses pour les cathéters fermés avec la solution d'héparine, dont 3 épisodes de fièvre, contre 12 pour ceux fermés avec la solution de TSC dont 1 épisode avec fièvre. L'étude statistique ne permet pas de définir de tendance d'autant plus que malheureusement 20% des données manquaient pour ces paramètres.

Pour les incidents relevés en cours de dialyse, ceux-ci sont légèrement plus nombreux avec la solution Citra-lock<sup>®</sup> (36) versus solution d'héparine (33), mais il faut aussi se rappeler qu'il y a eu plus de patients et plus de traitements sous Citra-lock<sup>®</sup> que sous héparine [tableau 2]. Encore une fois les analyses statistiques ne permettent pas de conclure étant donné le nombre trop important de données manquantes (> 20%).

**Tableau 2 : Résultats par type de solution de fermeture du cathéter.**

Solution	Nombre de patients	Score Apache moyen	Age moyen	Mortalité (%)	Nombre de cathéter mis en place	Nombre de jours de mise en place des cathéters
Héparine	9	15,8	61,3	22,2	10	57
Citra-Lock <sup>TM</sup>	11	20,6	65,7	54,5	17	146

**Tableau 3 : Causes de retrait des cathéters .**

Solution	Nombre de cathéter mise en place	Nombre de jours de mise en place des cathéters	Principales causes de retrait des cathéters.					
			Mauvais Débit	Infection	Arrêt du traitement	Mise en place d'un cathéter "Tesio"	Arrachement	Inconnue
Jugulaire Droite	2	13			2			
Jugulaire Gauche	7	80	1	1	4	1		
Sous-clavière Droite	6	31			5			1
Sous-clavière Gauche	3	16	1		1	1		
Fémorale Droite	7	57	3	1	2		1	
Fémorale Gauche	2	6	2					
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>203</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**Tableau 4 : Incidents rapportés et liés aux cathéters***Incidents pendant les dialyses.*

Solution	Fièvre	Rougeur (1)	Œdème	Ect.Pur. (2)	Ect.Sg. (3)	Croûte (1)	Total
Héparine	3	6	3	2	0	2	16
Citra-Lock™	1	5	0	0	3	3	12

*Incidents pendant les dialyses.*

Solution	Douleur (1)	Caillot (4)	Rougeur (1)	Mauvais Débit	I.d.V. (5)	Coag. du circuit. (6)	Total
Héparine	1	2	4	10	13	3	33
Citra-Lock™	1	4	0	16	12	4	36

- (1) Au niveau du point de pénétration du cathéter sous la peau.  
 (2) Ecoulement purulent.  
 (3) Ecoulement sanglant.  
 (4) Présence de caillot lors de la purge du cathéter en début de traitement.  
 (5) Inversion des voies.  
 (6) Coagulation du circuit en cours de dialyse.

**DISCUSSION**

Notre étude a tenté de vérifier si dans un environnement relativement contaminé, à savoir les SI, nous obtenions des résultats identiques à une étude récente qui comparait deux solutions différentes pour fermer les cathéters de dialyse entre deux traitements par hémodialyse chronique [2]. Cette étude, multicentrique, randomisée, contrôlée et en double-aveugle concluait à une importante réduction du taux d'infection et de décès en utilisant le TSC à la place de l'héparine comme solution de fermeture des cathéters, cependant qu'aucune diminution dans la fréquence des problèmes thrombolytiques n'était mise en évidence.

Comme nous l'avons déjà mentionné plus haut, une analyse préliminaire de l'incidence de l'IRA en SI basée sur deux périodes de six mois au cours des deux années précédentes nous avait laissé espérer pouvoir recruter environ 10 patients dans chacune des séries, soit ± 40 patients. Nous n'avons pu en recruter que 25 ! De ce fait, il est clair que la crédibilité des interprétations statistiques de cette étude s'en trouve fortement réduite et la réalité des observations devient donc discutable.

**Fermeture des cathéters.**

Pour l'étude relative à la comparaison de la solution d'Héparine versus Citra-Lock™, nos résultats statistiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux solutions en ce qui concerne les incidents rapportés [tableau 4] ; mais nous savons que nos résultats portent sur un trop petit nombre d'observations pour pouvoir en tirer des conclusions formelles. Ceux-ci cependant ne montrent pas

de tendance plus formelle pour une solution par rapport à l'autre en ce qui concerne le taux d'infection et les dysfonctionnements de nos cathéters de dialyse. Ces taux de complications sont très peu élevés quelle que soit la solution de fermeture utilisée et aussi quel que soit le type de pansement utilisé. Rappelons que plusieurs études ont montré une différence significative entre ces deux solutions en terme d'infection et de dysfonctionnement [1, 2, 3, 10]. Par contre, une étude identique et non encore publiée, conduite sur la population des IRC du service de dialyse du CHU de Liège montre des résultats identiques à ceux observés dans notre étude chez les IRA, à savoir l'absence de différence significative en terme d'infection ou de dysfonctionnement entre les solutions d'Héparine et de Citra-Lock™.

Nous pensons donc que la raison essentielle de nos "bons" résultats est due à la technique de branchement et de débranchement que nous utilisons. L'attention soutenue que nous manifestons pour maintenir le cathéter de dialyse en bon état : "flush" de LP avant injection de la solution de fermeture, injection très lente de la solution de fermeture, usage du cathéter de dialyse exclusivement réservé au traitement d'EER et isolation du pansement entre deux traitements. La formation et l'expertise que le personnel de l'unité de dialyse doit acquérir avant de pouvoir "opérer" au niveau des salles de SI ne sont certainement pas étrangères à ces bons résultats ! Vanherweghem & al. avaient déjà souligné en 1986 l'importance de la formation des infirmières dans la prévention des infections des cathéters [4].

La qualité bactériologique du bain de dialyse (dialysat "ultrapur") pourrait également être un des facteurs favorables expliquant nos bons résultats.

Des études utilisant des solutions de fermeture additionnées d'antibiotiques et/ou d'autres substances ont également montré des effets positifs en terme de réduction des infections et des dysfonctionnements [5-9]. Dans notre travail, nous n'avons pas eu recours à de telles solutions qui pourraient à la longue créer une sélection de germes résistants, sélection déjà fortement présente en SI. Nous pensons qu'elles ne sont pas réellement utiles si une manipulation raisonnée du cathéter est menée.

Remarquons un taux de mortalité plus que doublé dans la série Citra-lock™ par rapport à celle sous héparine en dépit d'un score de gravité initial similaire. Ceci peut s'expliquer d'une part par le fait que le score Apache II reflète l'état du patient au moment de son admission et non au moment du début de sa prise en charge par un traitement de substitution rénale, période au cours de laquelle l'état du patient s'est probablement aggravé ! L'utilisation de scores de gravité dynamiques, Apache III ou SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), aurait très certainement été plus judicieux.

Cela pourrait aussi provenir d'une sélection aléatoire particulièrement malheureuse au niveau de la stratification des patients, biais aux conséquences d'autant plus marquées que la taille de l'échantillon de patients est réduite.

D'autre part, le nombre de dialyses nécessaires a été plus élevé dans le groupe Citra-lock™, dû au recours plus fréquent, à nouveau par le hasard de la sélection, à l'HDI initiale sans passer par l'HFC et donc concernant des patients probablement moins stables.

## CONCLUSION

Nous avons pratiqué l'HDI chez des patients en IRA à haut risque sur le plan de la morbi-mortalité et hospitalisés dans les unités de SI du CHU de Liège.

Les résultats que nous avons recueillis concernant la solution de fermeture des cathéters de dialyse sont en partie en contradiction avec la littérature actuelle. C'est aussi le cas en ce qui concerne les résultats d'une étude identique que nous avons menée parallèlement dans notre population d'IRC. Nous n'avons pas trouvé d'avantage significatif à l'utilisation du Citra-lock% par rapport à l'héparine traditionnelle. Probablement est-ce dû à la technique de branchement et débranchement que nous utilisons. Nous proposons de réserver l'usage du Citra-lock™, plus onéreux, aux patients ayant développé une allergie à l'héparine.

**Maurice VERSCHOORE**  
Infirmier, licencié en Sciences  
de la Santé Publique  
& l'équipe du service d'hémodialyse  
du CHU de Liège.

Centre Hospitalier Universitaire de Liège  
Domaine Universitaire du Sart-Tilman  
B.35  
B-4000 LIÈGE.  
Tél. 003243667317  
Fax. 003243667205  
maurice.verschoore@skynet.be

## BIBLIOGRAPHIE

1. MARCEL C. WEIJMER, YVETTE J. DEBETS-OSSENKOPP, FRANCIEN J. VAN DE VONDRVOORT AND PIET M. TER WEE. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17: 2189-2195.
2. WEIJMER M.C., M.A. VAN DER DORPEL, J.A.C.A. VAN GEELLEN, J.O. GROENEVELD, B.C. VAN JAARVELD, M.G. KOOPMANS, ET AL. Substantial reduction of infectious complications in hemodialysis catheters with trisodium citrate 30% for locking ; a prospective multicenter double-blind randomised controlled trial. *Nieuwsbrief van de NFN - 6 e - jaargang - 2003 - Nr.1.*
3. BUTUROVIC J, PONIKVAR R, KANDUS A, BOTT M, KLINKMANN J, IVANOVICH P. Filling haemodialysis catheters in the interdialytic period: Heparin versus citrate versus polygeline: a prospective randomised study. *Artif. Organs* 1998; 22: 945-947.
4. VANHERWEGHEM JL, DHAENE M, GOLDMAN M, STOLEAR JC, SABOT JP, YVES WATERLOT & AL. Infections associated with subclavian dialysis catheters: The key role of nurse training. *Nephron* 1986, 42: 116-119.
5. R. MONTAGNAC, F. SCHILLINGER ET C. ELOY. Prévention des bactériémies liées aux cathéters veineux centraux en hémodialyse : intérêt d'un soin du site d'insertion par un mélange de rifampicine et protamine. *Néphrologie* 2003, 24 : 159-165
6. STEPHEN R ASH, RITA A MANKUS, JAMES M SUTTON, RUTH E CRISWELL, CAROL C CRULL, KATHERINE A VELASQUEZ & AL. Concentrated Sodium Citrate (23%) for Catheter Lock. *Hemodialysis International*, 2000; 4: 22 - 31.
7. CHATZINIKOLAOU I., FINKEL K., HANNA H., BOKTOUR M., FORINGER J., HO RAAD I. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention vascular catheter-related infections : a prospective, randomi study. *Am. J. Med.* 2003, 115 : 352-357.
8. ZIPPORAH KRISHNASAMI, DONNA CARLTON, LISA BIMBO, MARIA E. TAYLOR , DANIEL F. BALKOVETZ, JILL BAEKER & AL. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int.* 2002, 61 : 1136-1142.
9. MICHIEL G., H. BETJES AND MADELON VAN AGTEREN. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19: 1546 - 1551.
10. MARCEL C. WEIJMER, MARINUS A. VAN DEN DORPEL, PETER J.G. VAN DE VEN, PIETER M. TER WEE & al. Randomized, Clinical Trial Comparaison of Trisodium Citrate 30% and Heparin as Catheter-Locking Solution in Hemodialysis Patients. *J. of the American Society of Nephrology*, 2005 September; 16(9): 2769-77.