

Central venous catheters in hematological patients : risky lifelines ?

Citation for published version (APA):

Boersma, R. S. (2015). *Central venous catheters in hematological patients : risky lifelines ?* [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20151120rb>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20151120rb](https://doi.org/10.26481/dis.20151120rb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This thesis concerns long term central venous catheter (CVC)-related complications in patients with hematological malignancies undergoing intensive chemotherapy. CVCs are frequently used in patients with hematological malignancies undergoing intensive chemotherapy in order to administer chemotherapy, stem cell infusions, blood products, medication, parenteral hyperalimentation as well as for blood sampling. Reported complications consist of mechanical complications during or directly after the insertion and long-term complications such as infections and thrombosis [1]. CVC-related infections and thrombosis result in patient morbidity, significant increases in the length of hospitalization and medical care costs [2]. Many studies have addressed the incidence and associated risk factors of CVC-related infections and thrombosis in patients with solid tumors, but only very limited data are available on hematological patients undergoing intensive chemotherapy.

A general introduction and outline of the thesis is presented in **chapter 1**.

In **chapter 2**, we present a systematic review of the studies published on long term CVC-related complications in hematological patients undergoing intensive chemotherapy. The incidence, pathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and preventive measures are described. The incidence of a symptomatic CVC-related thrombosis was reported to vary between 1.2-18.0%. Pulmonary embolism occurs in 15-25% of patients with a symptomatic CVC-related thrombosis, postphlebotic syndrome arises in 14.8% of patients with an upper extremity deep vein thrombosis and there is an increased risk of CVC-related infections. The guidelines for the treatment and prophylaxis of CVC-related thrombosis recommend against the routine administration of pharmacologic prophylaxis to prevent CVC-related thrombosis [3, 4].

The incidence of a CVC-related bloodstream infection varies between 0.0-40.6%. CVC-related infections in hematological patients are usually caused by coagulase-negative staphylococcus (62.5%), *Staphylococcus aureus* (4.2%), Gram negative bacilli such as Enterobacteriaceae, *Escherichia coli* and *Pseudomonas* spp (29%) or *Candida* spp (4.2%) [5]. Diagnosis of CVC-related infections is notoriously difficult. There is need for a specific approach regarding diagnosis and treatment of CVC-related infections and thrombosis with specific attention for preservation of the CVC.

Since CVC-related thrombosis and infections are interrelated [6, 7], interventions designed to decrease fibrin deposition and thrombus formation have the potential to reduce CVC-related infections and thrombosis.

The results of a survey among 23 Dutch and Belgian hematological centres applying intensive chemotherapy according to the HOVON (Hemato Oncology Foundation for adults in the Netherlands) protocols are outlined in **chapter 3**. The survey contained 30 questions regarding local policies and protocols of catheter type, catheter insertion, catheter care, diagnosis, prevention and treatment of CVC-related thrombosis and

infections. The survey was sent to an experienced hematologist in every centre. The local protocols and policies differ greatly among the centres probably reflecting wide differentiations in practice across Europe. It also shows lack of evidence concerning CVC-related thrombosis and infections which may cause morbidity in hematological patients.

Fibrin sheath formation around the external portion of the CVC and within the catheter lumen has been implicated as a major contributing factor in both occlusive and infectious events [8]. Trisodium citrate (TSC) prevents CVC-related thrombosis via local anticoagulation by chelating ionized calcium. TSC exerts a broad antimicrobial and anti-yeast effect [9]. TSC lowered the incidence of CVC-related bloodstream infections in hemodialysis patients from 4.1 CVC-related BSI per 1000 catheters days to 1.1 per 1000 catheter days [10]. Therefore we performed a randomized controlled trial to determine the efficacy of TSC as a locking solution compared to heparin in preventing CVC-related infections and thrombosis in hematological patients undergoing intensive chemotherapy. The results are described in **chapter 4**. Thirty-four episodes of CVC-related bloodstream infections were found in the 108 patients who were randomized to locking with heparin compared with 35 episodes in the 99 patients who were randomized to locking with TSC ($p = 0.654$). We did find seven times more CVC-BSI with gram negative rods in CVCs locked with heparin ($p = 0.041$). The cumulative incidence of symptomatic thrombosis was 10% in the heparin group and 5% in the TSC group (hazard ratio 0.525; 95% confidence interval 0.182-1.512).

An incidence of 60% of CVC-BSI was seen in patients treated with intensive chemotherapy compared to only 7% of CVC-BSI in patients undergoing an autologous stem cell transplantation.

In **chapter 5** we present a narrative review which discusses the main studies that examined whether a state of thrombophilia increases the risk of CVC-related thrombosis in patients with cancer. An extensive literature review of the studies published between 1990 and January 2010 was performed using the MEDLINE database. The prevalence of factor V Leiden in cancer patients ranges from 4.0-9.7% with a relative risk of developing CVC-related thrombosis of 2.6-7.7. The prothrombin G20210A mutation suggests to be associated (RR 2.3) with CVC-related thrombosis in cancer patients. Congenital deficiencies in protein C, protein S or antithrombin are rare and their potential role on the occurrence of CVC-related thrombosis in cancer patients is unknown. Patients with a malignant disease exhibit higher plasma levels of homocysteine compared to the general population. The limited evidence available suggests a higher risk of CVC-related thrombosis in patients with a CVC and elevated plasma levels of homocysteine. A family history of venous thromboembolism gives a relative risk of developing CVC-related thrombosis of 1.3. Routine screening or screening of specific groups of cancer patients with a CVC for congenital thrombophilia cannot be recommended on the basis of the studies discussed.

In **chapter 6** we aimed to find, in a prospective setting, associations between biomarkers of the hemostatic system and the occurrence of CVC-related thrombosis in hematological patients undergoing intensive chemotherapy. We have chosen for easy to determine biomarkers from the risk-model of Khorana (pre chemotherapy platelet count, leukocyte count, hemoglobin level) [11] in combination with factor VIII (FVIII), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), activated protein C (APC) resistance and free protein S antigen. From 168 patients, 4 tubes of citrated plasma were collected. Nine percent developed a CVC-related thrombosis. We identified elevated white blood cell count, factor VIII, and PAI-1 to be risk factors for developing symptomatic CVC-related thrombosis in patients with hematological malignancies.

Seven from the 15 patients (47%) with a symptomatic CVC-related thrombosis had a leukocyte count above the 75th percentile ($12.6 \cdot 10^9/l$) compared to 35/153 (23%) patients without a symptomatic CVC-related thrombosis ($p = 0.042$).

Mean factor VIII was 170%. Patients that developed a CVC-related thrombosis ($n = 15$: mean 203%; 8-415%) had significantly higher factor VIII levels at baseline than those who stayed free of events during follow up ($n = 153$; mean 166%: 110-293%; $P = 0.023$). Factor VIII did not differ according to the type of hematological malignancy ($p = 0.214$).

PAI-1 activity could be determined for 167 patients. The median PAI-1 activity in the symptomatic CVC-related group was 12.2 IU/ml (IQR 3.5-22.7 IU/ml) and the median PAI-1 activity in the group without a CVC-related thrombosis was 4.9 IU/ml (IQR 1.7-10.2 IU/ml) ($p = 0.062$). When setting the cut off level for elevated PAI-1 at the 75th percentile of the total study population we found statistically significant more patients with high PAI-1 in the group with CVC-related thrombosis (8/15 patients, 53%) compared to the group without CVC-related thrombosis (34/152, 22%; $p = 0.008$).

REFERENCES

1. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-1133.
2. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-557.
3. Zwicker J, Connolly G, Carrier M et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (5): 796-800.
4. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31 (10): 1357-1370.
5. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S et al. Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7864-7870.
6. Lordick F, Hentrich M, Decker T et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; 120: 1073-1078.
7. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2655-2660.
8. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med* 2002; 30: 908-912.
9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, ter Wee PM. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2769-2777.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

Dit proefschrift gaat over late complicaties van centraal veneuze catheters (CVC's) in patiënten met een hematologische ziekte die intensieve chemotherapie krijgen. CVC's worden veelvuldig gebruikt in deze categorie patiënten om bloed af te nemen voor diagnostiek en om chemotherapie, stamcelinfusies, bloedproducten, medicatie en voeding toe te kunnen dienen.

Complicaties van deze CVC's bestaan uit mechanische complicaties tijdens of direct na het inbrengen van de CVC en late complicaties zoals infecties en tromboses [1]. Centraal veneuze catheter-gerelateerde infecties en tromboses leiden tot morbiditeit, verlenging van de opnameduur en kosten [2]. Vele studies hebben de incidentie en risicofactoren voor CVC-gerelateerde infecties en tromboses onderzocht in patiënten met een solide tumor, maar slechts weinig data zijn bekend over hematologische patiënten met een CVC die intensieve chemotherapie ondergaan.

Een algemene inleiding en overzicht van het proefschrift wordt in **hoofdstuk 1** gegeven.

In **hoofdstuk 2** wordt een systematisch overzicht gegeven van de gepubliceerde studies betreffende CVC-gerelateerde complicaties in hematologische patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan. De incidentie, pathogenese, risicofactoren, diagnose, behandeling en preventieve maatregelen worden beschreven. De incidentie van een symptomatische CVC-gerelateerde trombose varieert tussen de 1.2-18.0%.

Een longembolie treedt op in 15-25% van de patiënten met een CVC-gerelateerde trombose, een post-trombotische arm in 14.8% van de patiënten met een CVC-gerelateerde trombose en er is een verhoogd risico op CVC-gerelateerde infecties. De huidige richtlijnen adviseren niet om profylactische antistolling te geven met als doel het risico op CVC-gerelateerde tromboses te verkleinen.

De incidentie van CVC-gerelateerde bacteriëmiën varieert in studies tussen de 0.0-40.6%. CVC-gerelateerde infecties in hematologische patiënten worden meestal veroorzaakt door coagulase-negatieve stafylokokken (62.5%), gram negatieve bacteriën zoals *Enterobacter species*, *Escherichia coli* en *Pseudomonas species* (29%) of *Candida species* (4.2%). De diagnose CVC-gerelateerde bacteriëmie (CVC-BSI) stellen is soms lastig. Er is behoefte aan een specifieke aanpak ten aanzien van de diagnostiek en de behandeling van een CVC-gerelateerde bacteriëmie en/of trombose met aandacht voor het behouden van de CVC.

CVC-gerelateerde tromboses en infecties hebben een relatie met elkaar [6, 7]. Interventies die er op gericht zijn fibrine depositie en trombus vorming in de CVC te voorkomen kunnen daarmee zowel de incidentie van CVC-gerelateerde tromboses als infecties verminderen.

De resultaten van een vragenlijst onder 23 Nederlandse en Belgische hematologische centra die intensieve chemotherapie volgens de HOVON geven worden

besproken in **hoofdstuk 3**. De vragenlijst bevatte 30 vragen over de lokale gebruiken en protocollen betreffende type CVC, insertie en verzorging van de CVC, alsmede diagnose, behandeling en preventie van CVC-gerelateerde tromboses en infecties. De vragenlijst werd gestuurd naar een ervaren hematoloog in elke centrum. De gebruiken en protocollen variëren sterk wat waarschijnlijk een algemeen gebrek aan standaardisatie in beleid aangeeft in Europa.

Fibrinevorming rond de buitenkant van de CVC en in het lumen is een belangrijke risicofactor voor zowel tromboses als infecties [8]. Geconcentreerd citraat (TSC) als lock voorkomt CVC-gerelateerde tromboses door middel van chelatie van geïoniseerd calcium. TSC heeft brede antimicrobiële en anti gist effecten [9]. TSC verlaagt de incidentie van CVC-gerelateerde bacteriëmen (BSI) in hemodialyse patiënten van 4.1 CVC-gerelateerde BSI per 1000 catheter dagen naar 1.1 per 1000 catheter dagen [10]. Derhalve hebben wij een gerandomiseerde trial opgezet in hematologische patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan om de effecten van locken met TSC op CVC-gerelateerde tromboses en infecties te onderzoeken ten op zichte van locken met heparine. De resultaten zijn beschreven in **hoofdstuk 4**. Vier en dertig CVC-BSI werden gevonden in de 108 patiënten die heparine als lock kregen en 35 CVC-BSI werden gevonden in de 99 patiënten die hun CVC met citraat gelocked kregen ($P = 0.654$). Zeven maal zoveel CVC-BSI met gram negatieve staven in de CVCs die gelocked werden met heparine ($p = 0.041$) werden gezien. De cumulatieve incidentie van symptomatische CVC-gerelateerde tromboses was 10% in de heparine groep en 5% in de TSC groep (hazard ratio 0.525; 95% confidentie interval 0.182-1.512).

Een incidentie van 60% CVC-BSI werd gevonden in patiënten die intensieve chemotherapie ondergingen vergeleken met een incidentie van 7% CVC-BSI in patiënten die een autologe stamceltransplantatie ondergingen.

In **hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste studies die onderzochten of trombofilie het risico op een CVC-gerelateerde trombose in patiënten met een maligniteit vergroot. Een uitgebreid overzicht van de studies die tussen 1990 en 2010 gepubliceerd zijn, werd gemaakt met behulp van de MEDLINE database. De prevalentie van factor V Leiden in patiënten met een maligniteit varieert van 4.9-9.7% met een relatief risico op het ontwikkelen van een CVC-gerelateerde trombose van 2.6-7.7. De protrombine mutatie lijkt een relatief risico van 2.3 te geven op het ontwikkelen van een CVC-gerelateerde trombose in patiënten met een maligniteit. Congenitale deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine zijn zeldzaam en hun rol in het ontwikkelen van CVC-gerelateerde tromboses in patiënten met een maligniteit is niet duidelijk.

Patiënten met een maligniteit hebben een hoger homocysteïne gehalte vergeleken met gezonde personen. Het beperkt aantal gepubliceerde studies suggereert een hoger risico op CVC-gerelateerde tromboses in patiënten met een verhoogd homocysteïne gehalte en een CVC. Een positieve familie anamnese voor veneuze tromboses geeft een relatief risico van 1.3 op het ontwikkelen van een CVC-gerelateerde trombose.

Routinematig testen op trombofilie in patiënten met een maligniteit die een CVC krijgen kan niet worden aangeraden op dit moment.

In **hoofdstuk 6** kijken we in een prospectieve studie naar associaties tussen biomarkers van het hemostatische systeem en het optreden van CVC-gerelateerde trombozes in hematologische patiënten die intensieve chemotherapie ondergaan. We hebben gekozen voor eenvoudig te bepalen biomarkers van het risico model van Khorana (pre chemotherapie trombocyten aantal, leukocyten getal, hemoglobine) [11] in combinatie met factor VIII (FVIII), plasminogeen activator inhibitor-1 (PAI-1), geactiveerd proteïne C (APC) resistentie en vrij proteïne S antigeen. Van 168 patiënten is bloed verzameld. Negen procent van de patiënten ontwikkelde een CVC-gerelateerde trombose. We vonden leukocytose, verhoogd factor VIII, and PAI-1 als risico factor voor het ontwikkelen van een CVC-gerelateerde trombose in patiënten met een hematologische ziekte.

Zeven van de 15 patiënten (47%) met een symptomatische trombose hadden een leukocyten getal boven de 75^e percentiel ($12.6 \cdot 10^9/l$) vergeleken met 35/153 (23%) van de patiënten zonder een CVC-gerelateerde trombose ($p = 0.042$).

Mean factor VIII gehalte was 170%. Patiënten die een CVC-gerelateerde trombose ontwikkelden ($n = 15$; mean 203%; 8-415%) hadden significant hogere factor VIII waardes dan de patiënten die geen CVC-gerelateerde trombose ontwikkelden ($n = 153$; mean 166%; 110-293%; $P = 0.023$). Factor VIII waardes verschilden niet per ziektebeeld ($p = 0.214$).

PAI-1 activiteit werd voor 167 patiënten bepaald. De mediane PAI-1 activiteit in de groep patiënten met een symptomatische CVC-gerelateerde trombose was 12.2 IU/ml (IQR 3.5-22.7 IU/ml). De mediane PAI-1 activiteit in de groep zonder trombose was 4.9 IU/ml (IQR 1.7-10.2 IU/ml) ($p = 0.062$). Bij het zetten van de cut-off level voor verhoogde PAI-1 activiteit op de 75^e percentiel van de totale studie populatie vonden we statistisch significant meer patiënten met een hoge PAI-1 in de groep met een CVC-gerelateerde trombose (8/15 patiënten, 53%) vergeleken met de groep zonder CVC gerelateerde trombose (34/152, 22%; $p = 0.008$).

REFERENTIES

1. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123-1133.
2. Jarvis WR. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 552-557.
3. Zwicker J, Connolly G, Carrier M et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (5): 796-800.
4. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1357-1370.
5. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S et al. Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7864-7870.
6. Lordick F, Hentrich M, Decker T et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; 120: 1073-1078.
7. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2655-2660.
8. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med* 2002; 30: 908-912.
9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, ter Wee PM. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2769-2777.
11. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.