

Standards, Options: Recommandations 2008

Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer

Date de validation: février 2008

Auteurs

Philippe Debourdeau, oncologue médical,
Hôpital des Armées de Desgenettes, Lyon

Diana Kassab-Chahmi, méthodologiste
SOR-chef de projet, Institut National du
Cancer, Boulogne-Billancourt

Lise Bosquet, méthodologiste SOR-chef
de projet, Institut National du Cancer,
Boulogne-Billancourt

Francis Cajfinger, oncologue médical,
Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

Hélène Desmurs-Clavel, interniste, Hôpital
Édouard Herriot, Lyon

Eric Desruennes, anesthésiste-réanimateur,
Institut Gustave Roussy, Villejuif

Marie-Cécile Douard, anesthésiste-
réanimateur, Hôpital Saint Louis, Paris

Antoine Elias, cardiologue et spécialiste de
pathologie vasculaire, Hôpital Font Pré,
Toulon

Ismail Elalamy, biologiste, Hôpital Tenon,
Paris

Claire Grange, interniste, Hôpital Lyon Sud,
Lyon

Hamid Hocini, oncologue médical, Hôpital
Saint Louis, Paris

Irène Kriegel, anesthésiste-réanimateur,
Institut Curie, Paris

Grégoire Le Gal, interniste, Hôpital de la
Cavale-Blanche, Brest

Hervé Lévesque, interniste et spécialiste
de pathologie vasculaire, Hôpital Bois
Guillaume, Rouen

Résumé: Cet article propose le rapport abrégé d'une recommandation pour la pratique clinique, élaborée selon la méthodologie « Standards, Options: Recommandations » (SOR), sur la prise en charge des thromboses veineuses sur cathéter central (TVKTC) chez les patients atteints de cancer. La recommandation a été réalisée en collaboration avec des membres de la société nationale française de médecine interne (SNFMI), de la société française de médecine vasculaire (SFMV) et de la société française d'anesthésie-réanimation (SFAR). Le programme « Standards, Options: Recommandations » (SOR), initié par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), a pour objectif la rédaction de RPC en cancérologie et est piloté depuis mai 2008 par l'Institut national du cancer.

Mots clés: Recommandation pour la pratique clinique, cancer, thrombose, cathéter.

Abstract: The « Standards, Options: Recommendations » (SOR) project has been undertaken by the French National Federation of Cancer Centers (FNCLCC) is now part of the French National Cancer Institute. The project involves the development and updating of evidence-based Clinical Practice Guidelines (CPG) in oncology. In order to answer questions related to central venous catheter thrombosis (CVCT) management in cancer patients, the SOR elaborated national guidelines, here presented in a short report. It results of a collaborative work with members from three learned societies (« société nationale française de médecine interne »: SNFMI, « société française de médecine vasculaire »: SFMV and « société française d'anesthésie-réanimation »: SFAR).

Key words: clinical practice guidelines (CPG); cancer, thrombosis, catheter

Isabelle Mahé, interniste, Hôpital Louis Mourier, Colombes
Guy Meyer, pneumologue, Hôpital Georges Pompidou, Paris
Patrick Mismetti, pharmacologue, Hôpital Nord, Saint-Étienne
Michel Pavic, oncologue médical, Hôpital des Armées de Desgenettes, Lyon
Isabelle Quéré, spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Saint-Éloi, Montpellier
Jean Marc Renaudin, spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Georges Pompidou, Paris
Marie-Lorraine Scrobhaci, biologiste, Hôpital Saint-Louis, Paris
Dominique Farge-Bancel, interniste et spécialiste de pathologie vasculaire, Hôpital Saint-Louis, Paris

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'oeuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Correspondance:

Programme Standards, Options:
Recommandations (SOR)
Institut national du cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Site internet: www.sor-cancer.fr
Courriel: publications@institutcancer.fr

Contexte clinique

Différentes revues de la littérature permettent d'estimer l'incidence des thromboses sur cathéter central chez le patient atteint de cancer. Dans la revue publiée par Klerk *et al.* en 2003, l'incidence des thromboses sur cathéter veineux pour perfusion de chimiothérapie chez les patients atteints de cancer se situe entre 0 et 20% [1]. Le travail de Verso *et al.* chiffre cette incidence aux environs de 4 à 5% (0 à 28% selon les études) lorsqu'elles sont symptomatiques, et à 30% (27% à 66%) quand les thromboses sont détectées de façon systématique par phlébographie [2]. Ces données sont confirmées par les études cliniques comportant un bras contrôle ou placebo [3] [4] [5] [6]. Diverses raisons peuvent expliquer cette variabilité de l'incidence:

- une différence dans les définitions utilisées (prise en compte des thrombus limités à l'extrémité distale du cathéter et des manchons de fibrine);
- une différence dans les critères diagnostiques retenus;
- une hétérogénéité des populations étudiées, des types de cathéters, des voies d'abord et des techniques de pose.

Même s'il n'existe pas de définition reconnue, la thrombose veineuse sur cathéter central peut s'énoncer comme le développement à partir de la

paroi veineuse, sur le cathéter et dans la lumière de la veine, d'un thrombus avec ou sans traduction clinique. Cette définition permet de distinguer les vraies thromboses sur cathéter des autres obstructions de cathéter dont:

– le *thrombus distal intraluminal* où le thrombus est limité à la partie distale du cathéter et n'a pas de composante pariétale;

– les *manchons de fibrine* qui se développent de manière précoce et qui ne sont pas prédictifs de TVKTC;

– le *syndrome de la pince costoclaviculaire (pinch off des Anglo-Saxons)* qui correspond à la compression du cathéter dans l'espace constitué en dedans par le ligament costoclaviculaire, en dehors par le scalène antérieur, en bas par la première côte et en haut par la clavicule [7].

Objectifs

Un groupe de travail pluridisciplinaire d'experts a été mis en place pour élaborer, sur la base d'une analyse critique des données actuelles de la science et de l'accord d'experts, des Recommandations pour la pratique clinique (RPC) portant sur la prise en charge des thromboses veineuses sur cathéter central chez les patients atteints de cancer.

Plusieurs éléments ont justifié ce projet :

- l'évolution des connaissances sur la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie et son impact pronostique;
- les disparités dans la pratique clinique;
- la modification des pratiques et l'absence de Recommandations au plan national;
- l'augmentation prévisible des thromboses sur cathéter liée à l'augmentation des cancers, d'une part et à la généralisation des poses de cathéters notamment avec chambres implantables d'autre part.

Les questions traitées par le groupe de travail dans le cadre de ce projet ont été les suivantes :

1) La prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter central chez des patients atteints d'un cancer :

- évaluation des anti-vitamines K (AVK);
- interférence entre la warfarine à faible dose (1 mg/jour) et les chimiothérapies à base de 5-fluoro-uracile;
- évaluation de l'héparine non fractionnée (HNF);
- évaluation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM);
- évaluation des agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques);
- évaluation du type, de la technique et de la position du cathéter.

2) Le traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter central chez des patients atteints d'un cancer :

- évaluation des agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques);
- évaluation des héparines de bas poids moléculaire;
- évaluation du retrait du cathéter.

Le rapport intégral présentant les caractéristiques précises des populations et des interventions étudiées, toutes les questions traitées, la stratégie bibliographique, les tableaux des résultats, l'analyse critique méthodologique, la pertinence clinique, les conclusions, le jugement argumenté des experts, les Recommandations et le résultat de la relecture nationale, est consultable sur les sites Internet des SOR: www.sor-cancer.fr et www.e-cancer.fr

Ces Recommandations s'adressent aux cliniciens concernés par la prise en charge des personnes atteintes de cancer et impliqués dans les poses des voies veineuses centrales.

Prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer

AVK

Pour ce chapitre, l'analyse critique a été basée sur :

– 5 essais randomisés [3, 8-11]. Un de ces essais représente une communication à l'ASCO encore non publiée intégralement [11];

– 2 synthèses méthodiques [1, 12] et 5 méta-analyses [13-17].

Dans le cas particulier de la warfarine administrée en prévention primaire en présence du 5-fluoro-uracile (5-FU), l'analyse critique a été basée sur :

– 2 études rétrospectives [18, 19];

– 1 étude prospective non randomisée [20].

Conclusions des données de la littérature: L'incidence des thromboses sur cathéters veineux centraux rapportée chez les patients atteints de cancer varie selon les études.

Les études les plus récentes rapportent un taux de thromboses similaire avec ou sans traitement préventif (environ 5 % de thromboses symptomatiques) (niveau de preuve A).

La warfarine, à dose fixe de 1 mg/jour avec un INR < 1,5, ne présente pas de bénéfice dans la prévention des thromboses veineuses sur cathéter en territoire cave supérieur chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve B1).

Les données de la littérature montrent un effet délétère (augmentation de l'INR avec risque hémorragique) des AVK à faibles doses lorsqu'ils sont associés au 5-FU (niveau de preuve B2).

HNF

L'analyse critique est basée sur un seul essai randomisé [21].

Conclusions des données de la littérature: Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance des HNF dans la prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve non évaluable).

HBPM

L'analyse critique a été basée sur 6 essais randomisés [5, 6, 22-25]. L'un de ces essais est issu d'une communication de l'ASCO et n'a pas encore été publié intégralement [24].

Conclusions des données de la littérature: Sur la base de 5 essais randomisés concordants et de bonne qualité méthodologique [5, 22-25], chez les patients atteints de cancer, les HBPM, n'entraînent pas un excès d'accidents hémorragiques et ne présentent pas de bénéfice en termes de prévention des thromboses symptomatiques en territoire cave supérieur (niveau de preuve A).

Agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques)

L'analyse critique est basée sur une étude prospective non randomisée [26].

Conclusions des données de la littérature: Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance des fibrinolytiques dans la thromboprophylaxie des TVKTC chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve non évaluable).

Type, position et technique d'insertion du cathéter

L'analyse critique est basée sur 2 essais randomisés [7, 27], 5 études prospectives non randomisées [28-32] et 4 séries rétrospectives [33-36].

Conclusions des données de la littérature: Les résultats concordants des études soulignent le caractère moins thrombogène de certaines techniques de pose des cathéters centraux:

- positionnement de l'extrémité du cathéter au niveau de la jonction oreillette droite-veine cave supérieure (niveau de preuve B2);

- insertion du cathéter du côté droit, lorsque cela est possible (niveau de preuve B2).

À l'inverse sont plus thrombogènes:

- le nombre de ponctions (> 2) et la durée de pose (niveau de preuve D);

- une masse médiastinale supérieure à 6 cm contre-indiquant la pose de cathéter dans le territoire cave supérieur (niveau de preuve C);

- le positionnement du cathéter au niveau fémoral (niveau de preuve D).

Jugement argumenté des experts

Au vu des résultats concordants et de bonne qualité de 4 essais randomisés, de 2 synthèses méthodiques et de 5 méta-analyses, le groupe de travail déduit que les AVK ne confèrent pas de bénéfice dans la prophylaxie des thromboses sur cathéter central, et ce malgré deux autres études qui montrent un béné-

ficace des AVK dans cette indication. Les conclusions de ces dernières études n'ont pas été prises en considération en raison de nombreux biais méthodologiques identifiés dans la première [8] et d'une conclusion en rapport avec un groupe INR entre 1,5 et 2 pour la seconde [11].

Sur un total de 6 essais randomisés, 5 essais concordants et de bonne qualité montrent une absence de bénéfice des HBPM dans la thromboprophylaxie. Seul l'essai de Monreal *et al.* [6] montre un bénéfice. La méta-analyse de la *Cochrane* [13] prend en compte cette étude et ne retrouve pas de bénéfice des HBPM dans la prévention des TVKTC. Le groupe de travail considère que cette conclusion n'est applicable qu'aux cathéters dans le territoire cave supérieur car d'une part, la majorité des patients inclus dans les études ont un cathéter veineux central dans cette topographie et d'autre part, le taux des thromboses caves inférieures reste important malgré une prévention par les HBPM.

Les données de la littérature relative à l'évaluation des HNF dans la prévention primaire des TVKTC se limitent à un seul essai avec des biais méthodologiques importants et portent sur une population trop ciblée ne permettant pas de conclure sur la place des HNF dans cette indication.

Sur la base de ces trois arguments majeurs, le groupe de travail ne recommande pas l'utilisation des anticoagulants dans la prévention primaire des thromboses veineuses sur cathéter central.

Par ailleurs, en l'absence de données de qualité suffisante, les fibrinolytiques ne sont pas recommandés dans la prévention primaire des TVKTC.

Au final, les seules données montrant un bénéfice dans la prophylaxie des TVKTC sont celles relatives à la technique de pose de cathéter. Ainsi, une position de l'extrémité distale du cathéter au niveau de la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite est recommandée. Pour des raisons anatomiques, l'insertion de cathéter du côté droit est privilégiée par rapport au côté gauche. Cette Recommandation ne peut être classée qu'en Option en raison des situations particulières (ex: cancer du sein, pose préalable de cathéter) justifiant une insertion du côté *gauche*. Il est souhaitable que le poseur du cathéter ait l'expérience de cet acte technique.

Au vu des travaux, le repérage échographique de la pose de cathéter pour diminuer le nombre de ponctions veineuses, est souhaitable. Il paraît possible de recommander la réalisation d'une échographie associée ou non au doppler pour la pose des cathéters centraux chez les patients atteints de

cancer. Ces derniers représentent une population à risque de complications du fait de la fréquence de la chirurgie, de la radiothérapie thoracique ou de la pose préalable d'autres cathéters centraux. Ces Recommandations sont cohérentes avec celles du « National Institute for Clinical Excellence » de 2002 qui préconisent, chez les patients à risque, l'utilisation systématique de l'échographie pour le territoire jugulaire et chaque fois que possible dans les autres situations [37].

Recommandations

Au vu des conclusions de la littérature et du jugement argumenté des experts, les Recommandations SOR 2008 relatives à la prévention primaire des thromboses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer sont les suivantes :

Standards

L'extrémité distale du cathéter veineux central (KTVC) doit être située à la jonction de la veine cave supérieure (VCS) et de l'oreillette droite (OD).

La prévention primaire de la thrombose veineuse profonde sur KTVC par anticoagulants n'est pas recommandée chez le patient atteint de cancer.

Option

Il faut privilégier l'insertion du KTVC du côté droit, le repérage échographique de la veine et la pose en milieu spécialisé.

Ces recommandations ne concernent pas :

- i) les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- ii) les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, pinch off, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

Traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer

HBPM

L'analyse critique est basée sur une étude prospective non randomisée [38].

Conclusions des données de la littérature: Les données de la littérature (une seule étude de faible

qualité) ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance des HBPM avec un relais précoce par AVK dans le traitement curatif des TVKTC chez les patients atteints de cancer (niveau de preuve non évaluable).

Agents activateurs du plasminogène à visée thrombolytique (fibrinolytiques)

L'analyse critique est basée sur 2 études prospectives non randomisées [39] [40] et sur 1 série rétrospective [41].

Conclusions des données de la littérature: Il est impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance de la thrombolyse, utilisée par voie systémique ou localisée.

La faisabilité de son administration, y compris chez des patients traités par chimiothérapie intensive, a été montrée dans la littérature (niveau de preuve D).

Retrait du cathéter

L'analyse critique est basée sur 2 études: 1 série rétrospective [42] et une série prospective [43].

Conclusions des données de la littérature: Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure sur l'intérêt du retrait du cathéter. L'étude de Kovacs *et al.* suggère, néanmoins, que pour la majorité des patients avec une thrombose veineuse des membres supérieurs (UEDVT) induite par un cathéter veineux central, le traitement de thrombose veineuse profonde par la daltéparine et la warfarine peut être un standard permettant la continuité de la fonctionnalité du cathéter sans toutefois engendrer des récurrences de thrombose (niveau de preuve C). Ainsi, le retrait automatique du cathéter au moment du diagnostic d'une UEDVT n'apparaît pas nécessaire. En cas de retrait du cathéter, il n'existe aucune donnée sur la chronologie optimale entre le retrait et le début du traitement anticoagulant (niveau de preuve non évaluable).

Jugement argumenté des experts

Les données relatives à l'évaluation des HBPM dans le traitement curatif des TVKTC ne sont pas suffisantes pour conclure. En revanche, sur la base de l'analyse des données de la littérature sur les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire (« Évaluation des HBPM au long cours, hors thromboses sur cathéter », données de bonne qualité, résultats concordants à consulter sur

www.sor-cancer.fr et www.e-cancer.fr), l'utilisation des HBPM seules, sur des durées de 3 à 6 mois, peut être envisagée dans le traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter, en fonction des données cliniques du patient.

Au vu de la littérature évaluant les fibrinolytiques et en raison de leur risque intrinsèque, leur emploi dans le traitement curatif des TVKTC, ne peut être envisagé que dans certaines circonstances très précises où les risques de la thrombose apparaissent supérieurs à ceux de l'emploi des fibrinolytiques :

- thromboses caves supérieures avec syndrome cave mal toléré d'apparition récente, de diagnostic certain (au moins un angio-scanner thoracique et/ou opacification de la veine cave supérieure) ;

- maintien indispensable du cathéter.

Les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de formuler une Recommandation sur le retrait du cathéter et encore moins sur la place des anticoagulants lorsque le retrait de cathéter est envisagé. Ainsi, sur la base de la pratique clinique des membres du groupe de travail, l'arrêt des HBPM 6 semaines après le retrait du cathéter est autorisé si

le patient ne présente pas de maladie tumorale résiduelle ni de traitement anti-tumoral.

Le groupe de travail ne préconise pas le retrait de cathéter dans les cas suivants :

- lorsque l'extrémité distale du cathéter est bien positionnée (au niveau de la jonction OD-VCS) ;

- lorsque le cathéter est utile, fonctionnel (bon reflux sanguin) et indispensable pour le patient ;

- en l'absence de fièvre et/ou de signes de thrombophlébite septique.

En revanche, le retrait de cathéter est justifié quand il représente un facteur de risque prédominant de la thrombose (trop court, déplacé, etc.). Dans ce cas, une durée plus courte du traitement peut être envisagée.

Recommandations

Au vu des conclusions de la littérature et du jugement argumenté des experts, les Recommandations SOR 2008 relatives au traitement curatif des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints d'un cancer sont les suivantes :

Standards

1. Le traitement curatif des thromboses sur cathéter doit reposer sur l'utilisation prolongée des HBPM.
2. En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (possible dès J1) par AVK.
3. Le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné et non infecté, avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. Dans ce cas, le traitement anticoagulant doit être poursuivi tant qu'un cathéter est en place.
4. En cas de retrait du cathéter, il n'y a pas d'attitude standard concernant la chronologie de la mise en route d'un traitement anticoagulant par rapport au retrait.

Options

1. En cas de nécessité de poser un nouveau cathéter, il convient d'évaluer au préalable l'état du réseau veineux cave supérieur par scanner ou échographie doppler.
2. En cas de refus ou d'impossibilité de traitement prolongé par HBPM, l'utilisation d'HBPM avec relais par AVK peut être proposée.
3. Les fibrinolytiques peuvent être envisagés en milieu spécialisé en cas de mauvaise tolérance clinique (syndrome cave supérieur) et en l'absence de contre-indications.
4. Durée du traitement anticoagulant en cas de retrait de cathéter :
 - le cathéter est retiré et le cancer est en progression ou en cours de traitement: il est recommandé 3 à 6 mois de traitement par HBPM suivi par un relais par AVK (cf. chapitre « MTEV hors cathéter ») ;
 - le cathéter est retiré et le cancer n'est pas en progression ni en cours de traitement: il est recommandé 6 semaines de traitement par HBPM.

Ces recommandations ne concernent pas :

- i) les patients atteints d'une « thrombose tumorale » ;
- ii) les patients présentant des dysfonctionnements de cathéter non induits par une thrombose (manchon de fibrine, pinch off, thrombus intraluminal) ou des infections de cathéters.

Nous remercions les 65 experts indépendants du groupe de travail qui ont contribué à l'analyse critique du document lors de la relecture nationale (liste complète disponible dans le rapport intégral accessible sur www.e-cancer.fr, www.sor-cancer.fr).

Références

1. Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1913-21
2. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-75
3. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4063-9
4. Park K, Oh SI, Kim WS, et al. Randomized Phase III Trial of Very Low Dose Warfarin to Prevent Catheter-Associated Thrombosis (Meeting abstract). 15 June 1999; 1999 (abstr 2330)
5. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4057-62
6. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices—prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-3
7. Biffi R, De BF, Orsi F, et al. A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer* 2001; 92: 1204-12
8. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8
9. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002; 32: 84-8
10. Ruud E, Holmstrom H, De Lange C, Hogstad EM, Wesenberg F. Low-dose warfarin for the prevention of central line-associated thromboses in children with malignancies—a randomized, controlled study. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1053-9
11. Young. WARP - A multicentre prospective randomised controlled trial (RCT) of thrombosis prophylaxis with warfarin in cancer patients with central venous catheters (CVCs) 1 June 2005; 2005 (abstr ASCO 8004)
12. Cunningham MS, White B, Hollywood D, O'Donnell J. Primary thromboprophylaxis for cancer patients with central venous catheters—a reappraisal of the evidence. *Br J Cancer* 2006; 94: 189-94
13. Akl EA, Karmath G, Yosuiço V, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006468
14. Rawson KM, Newburn-Cook CV. The use of low-dose warfarin as prophylaxis for central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 1037-43
15. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 901-13
16. Carrier M, Tay J, Fergusson D, Wells PS. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2552-4
17. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 38-43
18. Masci G, Magagnoli M, Zucali PA, et al. Minidose warfarin prophylaxis for catheter-associated thrombosis in cancer patients: can it be safely associated with fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003; 21: 736-9
19. Magagnoli M, Masci G, Carnaghi C, et al. Minidose warfarin is associated with a high incidence of International Normalized Ratio elevation during chemotherapy with FOLFOX regimen. *Ann Oncol* 2003; 14: 959-60
20. Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Morengi E, Santoro A. High incidence of INR alteration in gastrointestinal cancer patients treated with mini-dose warfarin and 5-fluorouracil-based regimens. *Ann Oncol* 2006; 17: 174-6
21. Abdelkefi A, Ben OT, Kammoun L, et al. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. *Thromb Haemost* 2004; 92: 654-61
22. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 289-96
23. Mismetti P, Mille D, Laporte S, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. *Haematologica* 2003; 88: 67-73
24. DeCicco M, Matovic M, Pacenzia R, et al. Short-term acenocumarine (A) or dalteparine (D) for the prevention of central venous catheter-related thrombosis (CVCrT) in cancer patients. A randomized controlled study based on serial venographies. 2006 (abstr ASCO 8549)
25. Niers TM, Di NM, Klerk CP, Baarslag HJ, Buller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1878-82
26. Kalmanti M, Germanakis J, Stiakaki E, et al. Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 173-9
27. Carlo JT, Lamont JP, McCarty TM, Livingston S, Kuhn JA. A prospective randomized trial demonstrating valved implantable ports have fewer complications and lower overall cost than nonvalved implantable ports. *Am J Surg* 2004; 188: 722-7
28. Labourey JL, Lacroix P, Genet D, et al. Thrombotic complications of implanted central venous access devices: prospective evaluation. *Bull Cancer* 2004; 91: 431-6
29. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1404-8
30. Luciani A, Clement O, Halimi P, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655-60
31. Nightingale CE, Norman A, Cunningham D, Young J, Webb A, Filshie J. A prospective analysis of 949 long-term central venous access catheters for ambulatory chemotherapy in patients with gastrointestinal malignancy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 398-403
32. Morazin F, Kriegel I, Asselain B, Falcou MC. Thrombose symptomatique sur cathéter veineux central de longue durée en oncologie: un score de risque prédictif? *Rev Med Interne* 2005; 26: 273-9
33. Caers J, Fontaine C, Vinh-Hung V, et al. Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports. *Support Care Cancer* 2005; 13: 325-31

34. Cadman A, Lawrance JA, Fitzsimmons L, Spencer-Shaw A, Swindell R. To clot or not to clot? That is the question in central venous catheters. *Clin Radiol* 2004; 59: 349-55

35. Craft PS, May J, Dorigo A, Hoy C, Plant A. Hickman catheters: left-sided insertion, male gender, and obesity are associated with an increased risk of complications. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 33-9

36. Eastridge BJ, Lefor AT. Complications of indwelling venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 233-8

37. NICE, (National Institute for Clinical excellence). *Guidance on the use of ultrasound locating devices for placing central venous catheters. Technology Appraisal No. 49.* [online]. 2002. Available: URL: http://www.nice.org.uk/pdf/Ultrasound_49_GUIDANCE.pdf

38. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1008-10

39. Rodenhuis S, van't Hek LG, Vlasveld LT, Kroger R, Dubbelman R, van Tol RG. Central venous catheter associated thrombosis of

major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *Thorax* 1993; 48: 558-9

40. Schindler J, Bona RD, Chen HH, et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5: 25-9

41. Pucheu A, Dierhas M, Leduc B, et al. Fibrinolyse des thromboses veineuses profondes sur dispositifs de perfusion implantables. A propos d'une série consécutive de 57 thromboses et de 32 fibrinolyse. *Bull Cancer* 1996; 83: 293-9

42. Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 271-5

43. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1650-3