

LINEE GUIDA SULL'USO DEL CATETERE VENOSO CENTRALE IN ONCOEMATOLOGIA

PEDIATRICA

A CURA DEL GRUPPO DI LAVORO TERAPIA DI SUPPORTO IN COLLABORAZIONE CON I GRUPPI DI LAVORO INFEZIONI, CHIRURGIA PEDIATRICA, COAGULAZIONE ED INFERMIERI

PARTE III: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'OCCLUSIONE DEL CATETERE VENOSO CENTRALE E DELLA TROMBOSI CATETERE CORRELATA

P. SARACCO (TORINO) , P. GIORDANO (BARI) , M. LUCIANI (ROMA BG), M. GRASSI (BARI), L. BANOV (GENOVA), S. CESARO (VERONA) E AC. MOLINARI (GENOVA)

1.0 Introduzione

I CVC rappresentano la più frequente causa di trombosi in età pediatrica (Journeycake & Buchanan, 2003; Journeycake & Buchanan, 2006). Gli studi con venografia hanno evidenziato come depositi di fibrina (fibrin sheath) si formino intorno al CVC entro 24 ore dall'inserzione; tali depositi persistono fino alla rimozione del CVC ma non implicano necessariamente la formazione di trombi (Shivakumar *et al*, 2009). Si può verificare la formazione di coaguli (clotting) all'interno del lume o all'apice del CVC e ciò spesso si traduce in una difficoltà o impossibilità di prelevare sangue. Una complicanza più seria conseguente all'impiego di CVC è rappresentata dalle trombosi profonde, prevalentemente a carico del sistema venoso degli arti superiori (Shivakumar *et al*, 2009; Male *et al*, 2003).

2.0 Definizioni:

L'occlusione del CVC può essere *parziale* (malfunzionamento, withdrawal occlusion), quando è possibile infondere soluzioni nel catetere ma non prelevare sangue, o *totale* quando il flusso nel catetere è impedito in entrambe le direzioni. (Alexander, 1994b).

Le trombosi CVC correlate sono trombosi venose che si sviluppano lungo il decorso o in prossimità di un catetere, ostruendo non completamente il lume del vaso (Baskin *et al*, 2009).

Una trombosi CVC correlata che ostruisce totalmente il vaso coinvolto è definita trombosi venosa profonda (TVP) (Baskin *et al*, 2009).

Le cause di occlusione possono essere meccaniche (di competenza chirurgica), chimiche (da farmaci o nutrienti, che solidificano e precipitano nel lume) o trombotiche (Breaux, Jr. *et al*, 1987;Kerner, Jr. *et al*, 2006;Molinari *et al*, 2001;Werlin *et al*, 1995;Fratino *et al*, 2005a;Uderzo *et al*, 1992;Baskin *et al*, 2009;Bader *et al*, 2007;Biagi *et al*, 1997). Una delle cause più frequenti di occlusione parziale del lume del CVC , con conseguente malfunzionamento, è la deposizione di un rivestimento di fibrina all'interno del lume o in corrispondenza della punta. Uno studio randomizzato ha mostrato che questa complicanza è più frequente nei CVC in cui la pervietà viene mantenuta con lavaggi periodici con soluzione fisiologica ed utilizzo di un tappo a pressione positiva rispetto ai CVC lavati con soluzione eparinata nei quali non venivano utilizzato il tappo a pressione positiva (Cesaro *et al*, 2009). La figura 1 sintetizza le varie complicanze trombotiche dei CVC e le modalità di presentazione.

3.0.Diagnosi delle cause di occlusione e di trombosi CVC correlate

E' necessaria un'attenta valutazione del CVC occluso, del suo decorso e dei farmaci somministrati nelle ore precedenti l'occlusione, per identificarne con maggiore probabilità la causa e per poter applicare il trattamento più idoneo.

Di fronte ad un malfunzionamento senza segni apparenti di dislocazione (es. posizione corretta della cuffia all'ispezione, etc) o compressione, e anamnesi negativa per infusioni che possono causare precipitati improvvisi (es TPN, etoposide, etc), si ritiene che la causa più frequente sia la formazione di un fibrin sheath all'interno del CVC o alla punta. In tal caso va valutata la risoluzione dell'occlusione (parziale o completa) mediante infusione di soluzione fisiologica, cambiamenti posturali e comportamentali del paziente quali sollevare le braccia, assumere la posizione supina, tossire o attuare la manovra di Valsalva) (Alexander, 1994b). In caso di persistenza è accettabile tentare una disostruzione mediante lock con urokinasi (II A). In caso di insuccesso sarà necessario eseguire una radiografia, per valutare una possibile dislocazione del CVC e un ecodoppler o ecocardiogramma per ricercare una trombosi venosa lungo il decorso del catetere o un trombo al suo apice (Baskin *et al*, 2009;Doellman, 2011).

Il malfunzionamento di un CVC deve sempre indurre il sospetto diagnostico di una trombosi venosa, i cui segni e sintomi devono sempre essere ricercati; le attuali indicazioni a favore di un rapido avvio della terapia appropriata di una eventuale trombosi venosa implicano urgenza nel confermare o escludere tale condizione. La flebografia è riportata come l'esame migliore per la diagnosi delle trombosi venose, ma è una procedura invasiva, comporta esposizione a radiazioni ionizzanti e al mezzo di contrasto e non è sempre disponibile. Lo studio con ultrasuoni (US) è una accettabile alternativa, facilmente disponibile e affidabile (Manco-Johnson, 2006). Nell'adulto lo studio US ha una sensibilità riportata pari al 78-100% ed una specificità pari al 86-100% per la diagnosi delle TVP degli arti superiori (Sajid *et al*, 2007;Mustafa *et al*, 2002;Baarslag *et al*, 2002). Questi risultati ottimali non sono confermati nel bambino dove la sensibilità dello studio US è ridotta al 37% confrontata con il 79% della flebografia, secondo quanto riportato in uno studio in cui l'ecodoppler si è dimostrato utile per la valutazione dei vasi del collo ma non di quelli toracici (Male *et al*, 2002); la differenza sarebbe dovuta essenzialmente ai coni d'ombra di clavicole sterno e polmoni sui vasi toracici, e all'impossibilità di comprimere le vene succlavia per la presenza delle clavicole (Gupta *et al*, 2007). Altri metodi diagnostici utili sono la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) (Alexander, 1994b;Farinasso *et al*, 2007;Debourdeau *et al*, 2009;Baskin *et al*, 2009). La prima offre un'utile ricostruzione tridimensionale dei vasi toracici superiori e degli arti, ma espone i pazienti a radiazioni e al contrasto. La seconda richiede tempi più lunghi di esecuzione e la collaborazione ottimale del paziente per evitare artefatti da movimento. In entrambi i casi, se il bambino ha un'età < 6 anni, è indispensabile il ricorso alla narcosi per assicurare il corretto svolgimento dell'esame.

Raccomandazioni

L'Ecodoppler è l'indagine di prima scelta nel sospetto di trombosi venosa CVC correlata od una trombosi venosa profonda (Baskin <i>et al</i> , 2009) .	II B
La radiografia del torace e l'eventuale instillazione di mezzo di contrasto nel CVC (CVCgrafia) sono gli esami che di prima scelta nel sospetto di complicanza meccanica come la dislocazione del catetere, mal posizione dell'apice, o rottura del CVC (Alexander, 1994b;Baskin <i>et al</i> , 2009;Doellman, 2011).	II B

<p>Nella diagnosi di una trombosi venosa CVC correlata, TAC o RMN sono indagini di seconda scelta nei casi in cui l'ecodoppler non è possibile, o il suo risultato non sia attendibile o nel sospetto di un falso-negativo</p>	<p>II C</p>
--	-------------

4.0 Gestione delle occlusioni

4.1 Gestione delle occlusioni di origine chimica

4.1.1. Impiego dell'idrossido di sodio (NaOH)

Uno studio su 29 adulti sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) domiciliare durato sei anni ha dimostrato che l'infusione di NaOH 0.1 M (1 ml/ora per 10 ore) è stata efficace nel recuperare il funzionamento nel 75% delle 95 occlusioni parziali attribuite a lipidi (Bader *et al*, 2007) In precedenza in sette adulti e quattro bambini il lock con la stessa soluzione (fino a 2 ml nei bambini, fino a 3 ml negli adulti) si era dimostrato capace di risolvere 13/16 occlusioni parziali (Sando *et al*, 1997). Più in generale, l'NaOH è suggerito per recuperare la funzione dei CVC bloccati da sostanze basiche (Baskin *et al*, 2009;Breux, Jr. *et al*, 1987) anche mediante infusione continua di durata fino a 15 ore (Ter *et al*, 1993).

4.1.2 Impiego dell'acido cloridrico (HCl)

Le occlusioni per precipitazione di cristalli di fosfato calcico sono una rara complicazione dei CVC di silicone usati per la nutrizione parenterale totale (NPT) (Breux, Jr. *et al*, 1987). L'acido cloridrico 0.1 N si è dimostrato efficace nel 79 % di 24 occlusioni da NPT (Werlin *et al*, 1995). Duffy *et al*. riportarono il successo in bambini in NPT in 11 su 19 occlusioni di CVC, urochinasi resistenti, mediante l'instillazione (fino a 3 volte) di 0,2-0,5 ml di HCl 0.1 N lasciati in sede per 20 minuti (Duffy *et al*, 1989). L'HCl 0.1 N (Werlin *et al*, 1995;Shulman *et al*, 1988) sembra quindi una soluzione efficace, in volumi variabili da 0,2 a 3 ml lasciati in sede fino ad un'ora, per risolvere il blocco del catetere da altre sostanze acide e/o farmaci recuperandone la funzionalità (Duffy *et al*, 1989;Werlin *et al*, 1995;Shulman *et al*, 1988;Breux, Jr. *et al*, 1987;Baskin *et al*, 2009).

Dati recenti mostrano che l'HCl instillato in CVC di silicone a concentrazioni ≤ 2 M non induce alterazioni della superficie (Carlsen *et al*, 2010;McHugh *et al*, 1997;Shulman *et al*, 1995) mentre un

precedente lavoro basato su esperimenti in vitro aveva dimostrato un deterioramento del CVC con concentrazioni di HCl > 0.1 N (Kopel & Durbin, Jr., 1989).

4.1.3 Impiego dell'alcool etilico

L'instillazione di una soluzione di alcool etilico al 70% in acqua sterile (fino a 3 ml, massimo 0,55 ml/kg) è stata suggerita per rimuovere le occlusioni da lipidi e si è dimostrata efficace (Pennington & Pithie, 1987; Werlin *et al*, 1995). Recentemente, tuttavia, in una piccola serie di bambini in NPT per insufficienza intestinale cronica il lock con etanolo al 70%, applicato ripetutamente per prevenire le infezioni ricorrenti del CVC, è stato associato a trombosi venose (Wong *et al*, 2011).

Inoltre trattamenti con etanolo al 70% sembrano indebolire il materiale dei CVC in poliuretano (McHugh *et al*, 1997) per cui tale procedura non è raccomandabile in questi tipi di CVC.

4.1.4 Instillazione di agenti chimici e infezioni CVC correlate

Recentemente la instillazione di HCl o etanolo nei CVC in pazienti oncoematologici pediatrici o in pazienti in NPT cronica è stata utilizzata per il trattamento e la prevenzione delle infezioni CVC correlate (Barbaric *et al*, 2004; Blackwood *et al*, 2011; Broom *et al*, 2008; Casey & Elliott, 2010; Huang *et al*, 2011; Larsen *et al*, 2011; Sanders *et al*, 2008; Wales *et al*, 2011).

Raccomandazioni

L'uso di NaOH (0,1 N, in volume pari al 150% della capacità del CVC, lasciato in sede fino a 6 ore) è indicato per le occlusioni del CVC dovute a precipitazioni di sostanze basiche.	III B
L'uso di HCL 0.1 N (in volume pari alla capacità del CVC, lasciato in sede fino a 1ora). è indicato per le occlusioni del CVC dovute a precipitazione di cristalli di fosfato calcico o sostanze acide	III B
L'uso di alcool etilico al 70% in acqua sterile (fino a 3ml, massimo 0,55 ml/kg) è indicato per le occlusioni dovute a lipidi solo nei CVC di silicone. Nei CVC di poliuretano questo uso è da evitare per il rischio di danneggiare la struttura del CVC.	III C

4.2. Gestione delle occlusioni di origine trombotica.

Se l'ipotesi diagnostica esclude una occlusione chimica o meccanica, il primo approccio al recupero della pervietà del catetere prevede l'uso di farmaci trombolitici che hanno un ruolo consolidato nella gestione delle complicanze trombotiche dei CVC (Alexander, 1994b; Baskin *et al*, 2009).

Si rimanda a specifici articoli (Monagle *et al*, 2008;Williams, 2010) e al testo sulla terapia delle trombosi CVC correlate, più avanti, per informazioni dettagliate sui farmaci citati e il loro uso in pediatria. La recente determinazione AIFA ha inserito tali farmaci tra i farmaci erogabili a totale carico del Sistema Sanitario Nazionale e ne ha autorizzato l'utilizzo in ambito pediatrico (GU, 27 agosto 2012).

4.2.1 Uso dell'attivatore tessutale del plasminogeno ricombinante (rt-PA)

Vari studi hanno dimostrato l'efficacia dell'rt-PA nel trattamento dei malfunzionamenti occlusivi del CVC. Choi *et al*. in 25 pazienti di peso compreso tra 2,5 e 77,5 kg, hanno utilizzato un protocollo peso/dipendente in cui 0,5 mg di rt-PA erano instillati nel CVC dei pazienti di peso inferiore a 10 kg, mentre per i pazienti di peso superiore erano utilizzate dosi variabili da 1 a 2 mg (per un periodo di 2-4 ore). Gli autori hanno analizzato 34 procedure : la strategia si è dimostrata totalmente efficace in 29 occasioni e parzialmente in due (Choi *et al*, 2001).

In un lavoro del 2002, è stata analizzata l'efficacia di 55 dosi di rt-PA da 0,5 mg instillate nei CVC malfunzionanti di 42 bambini oncoematologici di peso tra 6 e 28 kg, e lasciate agire per 30-60 minuti; la pervietà del CVC è stata ottenuta in 29 pazienti dopo una unica instillazione di rt-PA e in altri 8 dopo la seconda instillazione (totale 67% di successo, senza significative complicazioni) (Chesler & Feusner, 2002). La instillazione di una singola dose variabile da 0,22 a 2 mg e lasciata in situ da 30 a 60 minuti ha ottenuto il recupero della funzionalità di 19 su 22 CVC in bambini di peso inferiore a 30 kg (Fisher *et al*, 2004).

In uno studio prospettico multicentrico sono stati trattati 310 bambini (55 di età inferiore a 2 anni), mediante la instillazione nel CVC di massimo 2 dosi di rt-PA alla concentrazione di 1 mg/ml (1 ml nei bambini < 30 kg, 2 ml nei bambini di peso superiore). Il successo è stato ottenuto in circa 81% dei CVC, in assenza di segnalazione di complicanze emorragiche (Blaney *et al*, 2006).

In uno studio prospettico osservazionale, 320 occlusioni di CVC in 228 bambini sono state trattate con rt-PA alla concentrazione di 1 mg/ml somministrato ad un volume adeguato alla capacità del lume del CVC, da 0.1 a 2 ml, per 20-40 minuti, e ripetuto sino a tre volte in caso di insuccesso. Una singola somministrazione ha consentito di recuperare la pervietà nel 71,3 % dei CVC; con la seconda e la terza somministrazione la percentuale di successo è salita al 96%, in assenza di eventi avversi.

Anche se i neonati sono ritenuti potenzialmente meno suscettibili all'azione dei trombolitici perchè carenti di plasminogeno (Manco-Johnson, 2006), in uno studio recente, l'instillazione di 0,5-1 mg di rt-PA in 18 CVC ostruiti di neonati ha ottenuto il 55% di successo senza complicanze emorragiche (Soylu *et al*, 2010).

In conclusione, l'rt-PA è un farmaco sicuro per la disostruzione dei cateteri, efficace con dosi da 0,1 a 2 mg instillati nel CVC e lasciati in sede per periodi da 20 minuti a 4 ore (Choi *et al*, 2001; Chesler & Feusner, 2002; Baskin *et al*, 2009; Soylu *et al*, 2010; Doellman, 2011). Purtroppo non sono disponibili in Italia le fiale da 2 mg specificamente destinate alla disostruzione dei CVC e il suo uso a tal fine risulta eccessivamente costoso; tale limite potrebbe essere facilmente superato congelando aliquote da 1 mg/ml (Fisher *et al*, 2004; Wiernikowski *et al*, 2000; Jacobs *et al*, 2001) ma tale procedimento non può essere raccomandato su larga scala.

4.2.2 Uso di Urochinasi

L'urochinasi è stata ampiamente utilizzata per sbloccare i CVC occlusi e per il trattamento delle trombosi CVC correlate (Alexander, 1994b; Barzaghi *et al*, 1995; Molinari *et al*, 2004).

Sono stati impiegati differenti dosaggi sia per l'instillazione endoluminale che per infusioni protratte per diverse ore; tutti gli autori riportano notevoli percentuali di successo (Alexander, 1994b; Molinari *et al*, 2004).

L'instillazione di 5000 U di urochinasi nel lume del CVC malfunzionante per 15-60 minuti si è dimostrata efficace nel risolvere il problema in una elevata percentuale (89-98%) di CVC posizionati in pazienti pediatrici (Stokes *et al*, 1989; Wachs, 1990; Molinari *et al*, 2004); una dose maggiore (25000 U) non ha fornito maggior efficacia in termini di percentuale di CVC disostruiti o di minori complicanze occlusive o infettive a breve termine (Molinari *et al*, 2004). In caso di CVC totalmente ostruiti, in assenza di evidente trombosi CVC correlata, l'infusione di urochinasi per diverse ore tramite vena periferica ha fornito risultati molto positivi: alla dose di 5000 U/h per 16-72 h ha risolto le occlusioni totali in 22/25 CVC di pazienti adulti (Kersen *et al*, 1988), mentre in una casistica pediatrica la pervietà di 7/9 cateteri totalmente occlusi è stata recuperata con l'infusione tramite vena periferica di 1000 U/kg/h per 3 ore (Molinari *et al*, 2004). Bagnall *et al*. ha usato l'infusione di basse dosi di urochinasi, 200 u/kg/h per

ripristinare la pervietà di 12 CVC occlusi che non avevano risposto all'instillazione di 2 boli di urochinasi di 5.000 e 10.000 U, ottenendo il ripristino della pervietà del lume in 11 dei 12 CVC con un tempo mediano di infusione di 28 ore e senza riscontrare anomalie della coagulazione o emorragie durante l'infusione (Bagnall et al Pediatrics 1989). L'infusione di Urochinasi, endoluminale o per via sistemica, secondo le necessità e le situazioni, costituisce un importante presidio per evitare la sostituzione dei CVC e prevenire ulteriori complicanze trombotiche (TVP, Embolia Polmonare e sindrome post-trombotica) (Baskin et al, 2009).

Raccomandazioni

In caso di occlusione del CVC si raccomanda la instillazione endoluminale, in quantità tale da riempire il CVC, di una soluzione di urochinasi alla dose di 5000 unità/ml o di rt-PA 1 mg/ml da lasciare in sede per 15-60 minuti.	IIB
In caso di occlusione totale o parziale non risolta dalla precedente procedura, in assenza di trombosi, è indicato eseguire l'infusione sistemica di urokinasi alla dose di 1000 U/kg/ora per 3 ore ripetibile più volte per un massimo di 12 ore o 200 U/kg/ora fino a 24 ore,	IIB

5.0 Trombosi CVC correlata

Una diagnosi precoce e un trattamento adeguato sono fondamentali per evitare sequele a lungo termine delle trombosi CVC correlate. La sindrome post trombotica, che fino a pochi anni fa era caratteristica degli adulti in età medio-avanzata, sta diventando un problema anche in età pediatrica (Manco-Johnson, 2006). Le quote di lungo sopravvissuti anche dopo patologie estremamente gravi sviluppate in età pediatrica sono sempre di più e poiché i bambini hanno davanti a loro un'aspettativa di vita più lunga degli adulti, tutto il potenziale invalidante delle complicanze a lungo termine degli eventi tromboembolici va considerato con estrema attenzione

5.1. Fattori generici di rischio trombotico

Molti fattori concorrono alla patogenesi delle trombosi profonde degli arti superiori CVC correlate: il danno della parete vasale conseguenza dell'inserzione del CVC, la stasi venosa/ostruzione del flusso venoso conseguenza della permanenza del CVC, l'occlusione del vaso legata alla grandezza del CVC in rapporto alle vene relativamente piccole degli arti superiori, la presenza intravascolare di una superficie estranea, l'irritazione dell'endotelio per azione del CVC stesso o delle sostanze infuse (Shivakumar et al,

2009;Male *et al*, 2003). Il danno della parete vasale può provocare un danno a carico dell'endotelio con rilascio di fattori pro coagulanti e attivazione delle piastrine; questi eventi possono indurre la formazione di un trombo associato al CVC che può, a sua volta, provocare l'occlusione di una vena profonda a livello degli arti (Shivakumar *et al*, 2009).

I CVC e le neoplasie costituiscono fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza di trombosi (Heit *et al*, 2000).

Nei pazienti affetti da neoplasie, il rischio trombotico è maggiore poiché la stessa neoplasia è in grado di indurre uno stato di ipercoagulabilità (Shivakumar *et al*, 2009); inoltre le trombosi a carico degli arti superiori sono più comuni nei pazienti affetti da neoplasie e portatori di CVC (Otten *et al*, 2003).

L'incidenza riportata in letteratura di eventi trombotici venosi sintomatici correlati al CVC a livello degli arti superiori in pazienti oncologici varia tra 0.3% e 28.3% (Verso & Agnelli, 2003).

I pazienti con masse tumorali a livello mediastinico e toracico sembrano presentare un maggiore rischio di trombosi a causa dell'effetto diretto di tali masse sul flusso venoso (Shivakumar *et al*, 2009). La maggior parte delle trombosi venose profonde (TVP) degli arti superiori associate al CVC sono asintomatiche e frequentemente rimangono clinicamente misconosciute (Journeycake & Buchanan, 2003; Journeycake & Buchanan, 2006; Shivakumar *et al*, 2009; Male *et al*, 2003); la rilevanza clinica delle trombosi CVC-correlate asintomatiche è ancora molto dibattuta e screening eseguiti periodicamente mediante strumenti oggettivi generalmente non sono raccomandati (Cortelezzi *et al*, 2005).

In studi sulla popolazione adulta, la maggior parte degli eventi trombotici sono stati segnalati entro 1 mese dal posizionamento del CVC (Cortelezzi *et al*, 2005; van Rooden *et al*, 2005); al momento non si dispone di dati simili in merito ai pazienti pediatrici.

5.2. Fattori specifici di rischio trombotico.

5.2.1. Infezioni CVC correlate

Il rischio di TVP CVC-correlata è maggiore in pazienti adulti e pediatrici oncologici in chemioterapia con storia di precedente infezione CVC correlata (Journeycake & Buchanan, 2006; Revel-Vilk *et al*, 2010; van Rooden *et al*, 2005).

5.2.2 Patologie oncoematologiche.

I bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) e linfoma presentano una più alta incidenza ed un maggiore rischio di trombosi CVC correlate rispetto ai pazienti affetti da altre neoplasie (Journeycake & Buchanan, 2006; Pinon *et al*, 2009).

In particolare in bambini affetti da LLA e portatori di CVC è stata riscontrata una elevata percentuale di eventi trombotici venosi asintomatici e localizzati a livello dei vasi venosi degli arti superiori (Mitchell *et al*, 2003).

Nello stesso tipo di pazienti ma in trattamento con steroide/coli-asparaginasi, l'incidenza di trombosi sintomatica, inclusa quella CVC-correlata, è risultata significativamente aumentata in un sottogruppo identificato ad alto rischio mediante la valutazione di uno score predeterminato basato sulla presenza di CVC, uso di prednisone, uso di asparaginasi da *E. coli* e trombofilia ereditaria. In questo gruppo di pazienti con score > 2.5 la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare (EBPM) ha ridotto l'incidenza delle trombosi sintomatiche rispetto ai pazienti non trattati (Mitchell *et al*, 2010).

5.2.3. Trombofilia

Un'anamnesi familiare positiva per trombosi è stata associata con il rischio di occlusione del CVC ma non con l'incidenza di TVP in pazienti pediatrici oncologici (Revel-Vilk *et al*, 2010). Una recente metanalisi di studi prospettici e di trial clinici randomizzati condotti su pazienti adulti oncologici ha evidenziato come l'esistenza di una precedente storia di TVP rappresenti un fattore di rischio di trombosi CVC correlata (Saber *et al*, 2011).

Nei pazienti pediatrici affetti da LLA con almeno un fattore di rischio protrombotico è stata riscontrata una correlazione significativa tra trombosi venosa e presenza di CVC. (Nowak-Gottl *et al*, 1999).

5.2.4. Caratteristiche del CVC.

La trombogenicità del materiale di differenti cateteri è stata comparata in alcuni studi e l'incidenza della trombosi CVC-correlata è risultata significativamente maggiore per il polietilene rispetto ad altri materiali (silicone, poliuretano e polivinilcloruro) (Pottecher *et al*, 1984).

Nonostante sia stata riscontrata una correlazione tra l'impiego di CVC esterni e maggiore rischio trombotico in pazienti pediatrici affetti da LLA a basso rischio (McLean *et al*, 2005), uno studio condotto

in bambini oncologici non ha mostrato differenze relative al rischio trombotico con l'impiego di CVC interno o esterno (Athale *et al*, 2008).

Non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di complicanze trombotiche tra cateteri di tipo Hickman-Broviac a singolo lume, cateteri di tipo Hickman-Broviac bilume e cateteri monolume con valvola di sicurezza a pressione in pazienti pediatriche affetti da patologie oncoematologiche (Fratino *et al*, 2005b).

Uno studio prospettico in bambini con LLA riporta una correlazione significativa tra valori mediani del rapporto diametro CVC (espresso in french)/peso (Kg) ≥ 0.4 e diametro CVC (french)/superficie corporea (m^2) ≥ 9.6 e rischio di trombosi venosa CVC correlata (Farinasso *et al*, 2007).

5.2.5 Disfunzione del CVC.

Sussiste una significativa associazione tra la presenza di malfunzionamento del CVC (persistente o ricorrente difficoltà nel prelievo o nell'infusione o infezione documentata del CVC), eventi tromboembolici e trombosi CVC correlate in bambini oncologici (Journeycake & Buchanan, 2006; Athale *et al*, 2008).

Il rischio di TVP CVC correlata sembra essere più alto nei pazienti con storia di ripetute occlusioni del CVC. I pazienti con storia di infezione CVC correlata e occlusione del CVC hanno un rischio 6,4 volte più alto di avere una TVP CVC correlata (Journeycake & Buchanan, 2006; Revel-Vilk *et al*, 2010).

5.2.6 Metodo di inserzione.

E' stato evidenziato come una minore trombogenicità risulti dall'inserimento del catetere dal lato destro e dal posizionamento distale della punta alla giunzione tra cava superiore e atrio dx; inoltre la posizione femorale del CVC, il prolungato tempo della procedura di posizionamento (oltre 22 min) e i ripetuti tentativi sembrano essere correlati con un aumentato rischio di trombosi CVC-correlata (Morazin *et al*, 2005; Lee *et al*, 2006).

5.3 Prevenzione

5.3.1 Prevenzione primaria non farmacologica

Raccomandazioni:

Al fine di prevenire la trombosi catetere correlata utilizzare il lato destro, quando	II B
---	------

possibile, per l'inserimento del catetere nel distretto superiore	
Posizionare la punta distale del catetere alla giunzione tra atrio dx e vena cava superiore	II B
Le dimensioni del CVC dovrebbero essere attentamente scelte in rapporto con la valutazione antropometrica e con la superficie corporea del paziente	II C

5.3.2. Profilassi primaria farmacologica

La prevenzione e la terapia della trombosi venosa in pediatria si base essenzialmente sui farmaci anticoagulanti e, in minor misura, sui farmaci trombolitici.

I farmaci più usati sono l'eparina polimerica non frazionata e le eparine a basso peso molecolare (Molinari *et al*, 2011). Si rimanda a specifici articoli per informazioni dettagliate sui farmaci citati e il loro uso in pediatria (Hirsh *et al*, 2008; Monagle *et al*, 2008; Williams, 2010). In tabella 2 sono riportati vantaggi, svantaggi e controindicazione dei farmaci utilizzati per la prevenzione e la terapia della trombosi venosa nel bambino.

5.3.2.1 Efficacia e sicurezza dell'eparina non frazionata (UFH)

L'eparina non frazionata (UFH) è un farmaco in uso da molti anni che richiede uno stretto monitoraggio (l'aPTT andrebbe controllato anche più volte al giorno). Inoltre, la determinazione dell' aPTT non è standardizzata ed in alcune situazioni (come per esempio in età neonatale in cui l'aPTT può essere fisiologicamente allungato rispetto ai valori dell'adulto) può essere necessario monitorare l'effetto della UFH mediante il dosaggio della inibizione del fattore X attivato (anti-FXa) (valore atteso compreso tra 0.3 e 0.7 U/ml). Tra gli effetti collaterali della UFH non deve essere trascurato il rischio di trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT) e, in caso di terapia prolungata, di osteoporosi (Monagle *et al*, 2004). L'UFH per la breve emivita (meno di 1h) e la facile neutralizzabilità con l'antidoto protamina, rimane il farmaco di scelta quando potrebbe essere necessario neutralizzarla rapidamente per eseguire manovre invasive o chirurgiche in urgenza. Per le dosi e l'eventuale neutralizzazione vedi tabelle 3 e 4.

Solo uno studio randomizzato ha valutato l'efficacia e sicurezza della UFH (100 U/Kg/die e.v. i.c). versus fisiologica, nella prevenzione della trombosi CVC-correlata in 108 pazienti (età 4-60 anni) con patologia ematologica (di cui 34 pazienti con patologia non-maligna); il tasso di trombosi asintomatica CVC-

correlata è risultato pari al 1.5% nei pazienti trattati con eparina e pari al 12.6% nel gruppo controllo (P = 0.03) (Abdelkefi *et al*, 2004). Dato il numero limitato di pazienti e la particolare specificità clinica (pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo), gli autori non hanno potuto fornire conclusioni definitive su efficacia e sicurezza dell'eparina standard nella prevenzione primaria della trombosi CVC-correlata in pazienti oncologici.

5.3.2.2 Efficacia e sicurezza dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM)

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) possono essere somministrate per via sottocutanea senza necessità di monitoraggio, comportano minor rischio di HIT e di osteoporosi rispetto all'eparina standard e hanno minori interferenze con farmaci e dieta rispetto agli antagonisti della vitamina K.

I bambini molto piccoli e soprattutto i neonati necessitano di dosi maggiori e potenzialmente di infusioni di plasma per i fisiologici bassi livelli di antitrombina. (Monagle *et al*, 2004; Manco-Johnson, 2006); pertanto in casi selezionati può essere necessario monitorare gli effetti della terapia. Le EBPM in generale, a differenza della eparina standard, inibiscono molto di più il fattore X della trombina (da 3 a 8 volte) e non alterano, in genere, i comuni test di screening della coagulazione (PT e aPTT). Il test utilizzabile per il monitoraggio della terapia (o meglio per verificare il raggiungimento dell'effetto antitrombotico) è il dosaggio della attività anti-FXa; tale dosaggio va eseguito almeno dopo 4-6 ore dalla iniezione sottocutanea con metodica tarata sul farmaco in uso; il range terapeutico è pari a 0,5-1,2 U/ml e quello profilattico 0,2-0,4 U/ml. (Monagle *et al*, 2004). Le EBPM a causa della prevista somministrazione sottocutanea comportano qualche problema di accettazione e tollerabilità; per tale motivo può essere utilizzata una crema anestetica da applicarsi sulla sede dell'iniezione circa un'ora prima. Un' ulteriore possibile soluzione alla stessa problematica è costituita da un dispositivo sottocutaneo tipo ago cannula (Insuflon, Unomedical, Danimarca) può essere lasciato in sede secondo il produttore fino a sette giorni (Manco-Johnson, 2006; Molinari *et al*, 2011).

Esistono numerosi studi randomizzati in pazienti adulti, ma nei tre ampi studi placebo-controllo non è stata dimostrata l'efficacia della EBPM nella prevenzione della trombosi CVC correlata sia asintomatica che sintomatica (Verso *et al*, 2005; Karthaus *et al*, 2006; Niers *et al*, 2007). L'analisi di concordanza derivante da cinque studi randomizzati di buona qualità metodologica in pazienti oncologici, ha concluso

che il trattamento con EBPM non è risultato efficace nella prevenzione della trombosi sintomatica CVC correlata, anche se non aumenta il rischio emorragico (Kirkpatrick *et al*, 2007). L'unico studio pediatrico randomizzato, PROTEKT, era sottodimensionato e non conclusivo ma ha fornito informazioni utili sul dosaggio e sulla sicurezza della reviparina (Massicotte *et al*, 2003b).

Le EBPM impiegate in età pediatrica per le quali sono disponibili raccomandazioni in merito al dosaggio più appropriato sono l'enoxaparina, la dalteparina, la tinzaparina e la reviparina (Monagle *et al*, 2008).(Monagle *et al*, 2004); tra queste la più utilizzata in ambito pediatrico è l'enoxaparina (1 mg contiene 100-120 UI anti-FXa)..

Le tabelle 5 e 6 schematizzano la gestione della profilassi e terapia sottocute con EBPM.

5.3.2.3. Efficacia e sicurezza dei farmaci anticoagulanti orali (AO).

Gli anticoagulanti orali (AO) presentano difficoltà nel monitoraggio non solo per la necessità degli accessi venosi (che può essere parzialmente superata con prelievi capillari e coagulometri che misurano il tempo di protrombina su sangue intero) ma anche per motivi dietetici e interferenze farmacologiche (Monagle *et al*, 2008). Per tali motivi, gli AO sono, in pratica, attualmente utilizzati principalmente nella profilassi a lungo termine (ad esempio nei portatori di protesi valvolari cardiache), mentre la profilassi a breve e medio termine è ormai appannaggio delle EBPM.

In studi recenti, il tasso di trombosi è risultato comparabile in pazienti sottoposti e non sottoposti a trattamento profilattico con anticoagulante orale (Akl *et al*, 2007;Carrier *et al*, 2007); inoltre uno studio in pazienti oncologici in trattamento con 5-FU ha mostrato che la combinazione di basse dosi di AO con 5-FU aumenta significativamente il rischio di sanguinamento (Magagnoli *et al*, 2006).

5.3.2.4 Efficacia e sicurezza dei farmaci trombolitici.

I farmaci trombolitici (urokinasi e rt-PA) non trovano indicazioni forti nelle recenti linee guida pediatriche (Monagle *et al*, 2008) anche per il non trascurabile rischio di emorragie cerebrali riportato pari al 12% nei neonati pretermine, 1,2% nei neonati a termine e 0,4% nelle altre età pediatriche (Zenz *et al*, 1997). Pertanto il loro uso rimane suggerito solo in caso di trombosi molto estese entro 2 settimane dall'esordio con grave sofferenza d'organo o in caso di embolia polmonare massiva (Manco-Johnson, 2006; Monagle *et al*, 2008).

Uno studio prospettico randomizzato ha confrontato l'efficacia nella prevenzione delle occlusioni dei CVC di lavaggi quindicinali dei cateteri totalmente o parzialmente impiantati con urochinasi (UK) 5000 U/ml contro soluzione eparinata 100 U/ml in volume sufficiente a riempire il catetere. Il gruppo randomizzato per ricevere il farmaco trombolitico ha presentato una riduzione degli eventi occlusivi rispetto all'altro gruppo pari a circa 1,6 volte (P=0.003); purtroppo lo studio è stato interrotto per il ritiro dal commercio negli USA della UK, e in quel momento la maggior parte dei pazienti aveva solo circa 4 mesi di osservazione (Dillon *et al*, 2004).

Uno studio prospettico non randomizzato ha investigato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci trombolitici (UK 10000 UI per lume del catetere per 4 h una volta a settimana) in 15 bambini con neoplasia ed i risultati sono stati comparati con quelli ottenuti da una serie storica di 15 bambini non trattati con tromboprolifassi; all'indagine doppler il tasso di trombosi asintomatica nel gruppo trattato con UK era significativamente inferiore (44%) rispetto al gruppo controllo (82%); nessuna complicanza emorragica era riportata (Kalmanti *et al*, 2002). Dato il numero limitato di pazienti non è stato possibile concludere su efficacia e sicurezza dei farmaci trombolitici nella prevenzione primaria della trombosi CVC-correlata nei pazienti oncologici.

Raccomandazioni

La tromboprofilassi di routine con farmaci anticoagulanti orali, con eparina standard o con farmaci trombolitici per la prevenzione della trombosi catetere correlata con neoplasia non è raccomandata nei bambini	II A
La tromboprofilassi con EBPM per la prevenzione della trombosi catetere correlata è da considerare in casi selezionati ad aumentato rischio di trombosi (bambini affetti da LLA o linfoma in trattamento con prednisone/Coli asparaginasi e con trombofilia ereditaria o anamnesi positiva per eventi trombotici, o pazienti con massa mediastinica o toracica)	II B

5.4 Trattamento della trombosi CVC correlata (Tabella 9) e profilassi secondaria

Il trattamento anticoagulante iniziale della trombosi CVC correlata ha lo scopo di evitare l'estensione del trombo, la sua embolizzazione oltre che di ottenere la sua risoluzione, mentre lo scopo della profilassi secondaria è quello di prevenire la recidiva e di ridurre le sequele a lungo termine quali la sindrome post trombotica. L'efficacia del trattamento viene valutata clinicamente in base all'assenza di progressione del trombo o di comparsa di una nuova formazione trombotica, mentre la sicurezza della terapia viene valutata mediante la determinazione del numero di sanguinamenti maggiori o minori. Pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anticoagulanti nel trattamento della trombosi CVC correlata comparando i farmaci tra loro o contro placebo.

5.4.1 Efficacia e sicurezza della eparina a basso peso molecolare .

Solo uno studio randomizzato prospettico ha esaminato l'efficacia e la sicurezza delle EBPM nel trattamento della trombosi CVC-correlata. In questo studio 46 pazienti ambulatoriali (34 affetti da cancro e 16 portatori di CVC) con trombosi venosa profonda delle estremità superiori confermata sono stati trattati con dalteparina (200 UI/kg una volta al giorno per un minimo di 5 giorni) seguita da warfarin (INR target: 2.0-3,0), a 12 settimane e si è verificata una recidiva di trombosi venosa profonda confermata da ecodoppler o flebografia e un caso di sanguinamento maggiore (Savage *et al*, 1999). Lo studio pediatrico REVIVE, anche se sottodimensionato, ha riportato una minore efficacia del trattamento con warfarin rispetto a quello con EBPM in pazienti oncologici (Massicotte *et al*, 2003a). Le tabelle 6 e 7 schematizzano la gestione della profilassi e terapia sottocute con EBPM.

5.4.2. Efficacia e sicurezza dei farmaci trombolitici.

Il valore della terapia trombolitica nel trattamento della trombosi CVC-correlata è stato valutato in due studi prospettici randomizzati e uno studio retrospettivo, ciascuno con un numero limitato di pazienti. Nel primo, piccolo studio, solo quattro adulti e un bambino con neoplasia e trombosi CVC-correlata sono stati trattati con infusione continua di rt-PA (0,5 mg/kg ogni 24 ore, preceduta da un bolo di 5 mg nei pazienti adulti o di 2 mg nel bambino) e UFH per 4,5-7,9 giorni. Il trattamento è risultato efficace nel risolvere l'ostruzione dei grandi vasi, senza emorragie in tre dei cinque pazienti. Una lisi parziale del trombo ed una emorragia moderatamente grave sono state osservate negli altri due pazienti (Rodenhuis *et al*, 1993). Il secondo studio ha interessato 18 pazienti oncologici in trattamento chemioterapico ad alte dosi che hanno sviluppato trombosi CVC-correlata. Questi pazienti sono stati trattati con UK (75000-150000 U/h per 24-96 h) infuso in una vena dell'arto superiore omolaterale. Una risoluzione parziale o totale dei segni e sintomi clinici è stata riportata in tutti i pazienti. Una parziale risposta radiografica è stata trovata in nove pazienti (50%). Un sanguinamento maggiore è stata osservato in quattro pazienti (Schindler *et al*, 1999). Il terzo studio riguarda un confronto retrospettivo sull'efficacia dei diversi farmaci trombolitici contro EBPM in 57 pazienti con trombosi CVC-correlata. Trentadue pazienti adulti hanno ricevuto un farmaco trombolitico [streptochinasi (n = 16), urochinasi (n = 5), attivatore tissutale del plasminogeno (n = 4), o una combinazione di streptochinasi e urochinasi (n = 7)] in accordo con il protocollo. Ricanalizzazione (valutata mediante ecodoppler) è stata osservata in 16 pazienti (50%). Non sono stati osservati gravi effetti collaterali (Pucheu *et al*, 1996). Nei 25 pazienti che avevano ricevuto EBPM a dose terapeutica seguita da AO è stata ottenuta solamente una ricanalizzazione nel 4% (p=0.009). Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che associando basse dosi sistemiche di rt-PA alla terapia eparinica nella prima fase di trattamento dell'evento trombotico acuto è possibile ridurre significativamente l'incidenza della sindrome post-trombotica (Goldenberg *et al*, 2007). L'attivatore tissutale del plasminogeno è stato utilizzato con successo a dosi bassissime (0.01-0.06 mg/kg/h) per la terapia delle trombosi venose in pediatria; gli autori hanno ottenuto ricanalizzazione del vaso in dodici dei diciassette bambini e neonati trattati, senza registrare complicanze emorragiche (Wang *et al*, 2003); è stato ipotizzato che l'infusione lenta a dosi molto basse aumenti il contatto del farmaco con il trombo riducendo il rischio di sanguinamento (Manco-

Johnson, 2006). Questo protocollo si presterebbe particolarmente all'impiego nei pazienti ematologici che spesso presentano un aumentato rischio emorragico. In ogni caso, scegliendo di attuare la terapia trombolitica sistemica, questa può essere infusa retraendo leggermente il CVC o incanalando una vena omolaterale in modo che il farmaco giunga prevalentemente nella sede del trombo (fig.1) (Alexander, 1994b)

Non è possibile concludere con certezza sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci trombolitici, somministrati per via sistemica o locale. I dati pubblicati hanno però dimostrato la fattibilità della loro somministrazione, anche in pazienti trattati con chemioterapia intensiva.

Per i dosaggi della terapia trombolitica vedi tabella 9.

5.4.3. Terapia anticoagulante o trombolitica in soggetti a rischio emorragico aumentato, con piastrinopenia o ipofibrinogenemia.

Nei bambini con neoplasia complicata da piastrinopenia (dovuta alla malattia di base o alla terapia) è stato suggerito di mantenere una conta piastrinica minima di 50.000/mmc durante le prime due settimane di terapia con EBPM (Bajzar *et al*, 2006;Manco-Johnson, 2006); dopo tale periodo è consigliata una modulazione della dose terapeutica delle EBPM in caso di piastrinopenia. In pratica per valori di piastrine tra 20000 e 50000/mmc è suggerito di dimezzare la dose, mentre il trattamento andrà sospeso in caso di piastrinopenia più grave (Bajzar *et al*, 2006;Giordano *et al*, 2007).

In caso di diminuzione del fibrinogeno, è stata suggerita la correzione trasfusionale per mantenerlo superiore a 100 mg/dl (Manco-Johnson, 2006;Giordano *et al*, 2007).

Il citato protocollo con rt-PA a bassissime dosi (Wang *et al*, 2003) dovrebbe essere considerato in pazienti ematologici con piastrinopenia e/o ipofibrinogenemia se necessitano di trombolisi.

6.0 Valutazione della rimozione del catetere.

I dati disponibili pubblicati sono insufficienti (solo uno studio retrospettivo con distorsioni metodologiche), per concludere sul valore della rimozione del catetere. Non ci sono dati attendibili sulla durata ottimale del trattamento anticoagulante una volta che il CVC viene rimosso per trombosi.

Raccomandazioni.

Il trattamento della trombosi CVC-correlata si basa su ll'uso prolungato di EBPM (3-6 mesi)	II B
In caso di impossibilità di un trattamento prolungato con EBPM, può essere proposto l'uso a breve termine di EBPM seguita da AO.	II B
In caso di grave insufficienza renale, il trattamento anticoagulante più indicato è l'UFH, seguita (già a partire dal primo giorno) da AO.	II B
In caso di piastrinopenia dovuto alla malattia o ai trattamenti, dopo le prime due settimane di trattamento di una TVP con EBPM, a dose piena, è raccomandato il dimezzamento della dose di EBPM qualora le piastrine siano meno di 50.000/mmc, e la sospensione del trattamento qualora le piastrine siano meno di 20.000/mmc.	III C
Il mantenimento del catetere è giustificato nel caso in cui il catetere sia obbligatorio, funzionante, nella giusta posizione, e non infetto, con una evoluzione clinica favorevole sotto stretto controllo medico; in questo caso, dopo il periodo di terapia, un trattamento anticoagulante a dose profilattica dovrebbe essere mantenuto fino a quando il catetere è presente.	II B
In caso di rimozione del catetere, prima di procedere alla rimozione è indicato trattamento anticoagulante per 5-10 gg; questo va sospeso in occasione della rimozione ma ripreso immediatamente dopo, e continuato, considerando i rischi emorragici e trombotici, per almeno tre mesi.	III C
Se è necessario inserire un nuovo catetere, lo stato del distretto venoso superiore deve essere valutato da una ecografia doppler.	III C
La somministrazione di farmaci trombolitici per il trattamento della trombosi CVC-correlata può essere considerata solo nei casi in cui il rischio trombotico è superiore al rischio associato all'uso di questi farmaci: es. nel caso di trombosi della vena cava superiore associata con una recente sindrome della vena cava radiologicamente confermata, o assoluta necessità di mantenere il CVC.	III B
In caso di piastrinopenia e/o diminuzione del fibrinogeno, la prevenzione delle complicanze emorragiche può essere perseguita con terapia trasfusionale mantenendo le piastrine sopra le 50.000/mmc e il fibrinogeno sopra i 100 mg/dl.	III C
In pazienti con trombosi CVC correlata, a elevato rischio emorragico, può essere presa in considerazione l'infusione lenta (fino a 42 ore) di rt-PA a dosi estremamente basse (0,01-0,06 mg/kg/h)	III C
La rimozione del CVC non viene consigliata se sono presenti tutte le seguenti condizioni: (i) la punta del catetere distale è nella giusta posizione (a livello della giunzione tra la vena cava	III C

superiore e l'atrio destro), (ii) il catetere è funzionante sia in entrata che in aspirazione, (iii) il catetere è obbligatorio o di vitale importanza per il paziente, e (iv) non vi è febbre o qualsiasi segno o sintomo di tromboflebite infettiva.	
La rimozione del catetere è indicata in presenza di un fattore di rischio primario per la trombosi (catetere troppo breve, dislocazione, ecc.).	IIC

TABELLA 1: SINTOMI COMUNI DI TROMBOSI VENOSA

SEDE DELLA TROMBOSI	DOLORE	EDEMA	ALTRI SINTOMI	POSSIBILI CONSEGUENZE
Estremità	Dolore arto interessato	Edema dell'arto interessato		Sindrome Post Trombotica
Vena Cava Superiore	Cefalea, dolore al collo	Edema del collo e del capo		Rari sintomi neurologici
Vena Cava Inferiore	Nessuno oppure dolenzia agli AAIL, addominalgie	Edema degli AAIL	Evidente stasi venosa agli AAIL, circoli superficiali	Sindrome post-trombotica
Embolia polmonare	Nessuno, oppure dolore toracico	Nessuno	Tosse, insufficienza respiratoria, dispnea	Ipossia, insufficienza respiratoria

TABELLA 2: VANTAGGI, SVANTAGGI E CONTROINDICAZIONI DEI FARMACI ANTICOAGULANTI IN PEDIATRIA

FARMACO	VANTAGGI	SVANTAGGI	CONTROINDICAZIONI	NOTE
Eparina non frazionata	Molto ben conosciuta, azione immediata, emivita breve, antidoto disponibile	Monitoraggio non standardizzato, richiede antitrombina, richiede monitoraggio frequente, può indurre piastrinopenia e osteoporosi, rischio emorragico, richiede infusione venosa continua	Anamnesi positiva per allergia al farmaco Anamnesi positiva per HIT	Indicata nei pazienti in cui possono essere necessarie manovre invasive o chirurgiche da eseguirsi in urgenza
Eparine a basso peso molecolare <i>Enoxaparina</i> <i>Dalteparina</i> <i>Reviparina</i>	Somministrazione sottocutanea, monitoraggio non sempre necessario, emivita relativamente lunga, elevata biodisponibilità, non si legano alle proteine plasmatiche, rispetto all'eparina non frazionata minor rischio emorragico, minor rischio di piastrinopenia ed osteoporosi, non interferenza con farmaci,	Problemi di compliance, può causare osteoporosi, antidoto (protamina) solo parzialmente efficace, accumulo nella insufficienza renale, dosaggio anti-FXa non facilmente disponibile	Anamnesi positiva per allergia al farmaco Anamnesi positiva per HIT Manovre invasive eseguite nelle precedenti 24 o previste nelle successive 24h	Esperienza in pediatria limitata ad alcune specialità, stanno ormai sostituendo gli anticoagulanti orali in molte situazioni di profilassi secondaria a breve e medio termine: esistono limitate esperienze di uso endovena.
Antagonisti della vitamina K <i>Acenocumarolo</i> <i>Warfarin</i>	Somministrazione orale, lunga emivita, buona esperienza in pediatria	Richiesto frequente monitoraggio, interazioni con molti farmaci e cibi, variabilità nel metabolismo e in dose risposta		Sempre meno usati, riservati quasi esclusivamente alle cardiopatie congenite ed alle protesi valvolari
Trombolitici <i>rt-PA</i> <i>Urochinasi</i>	Elevata capacità di dissolvere i trombi, dipendono da plasminogeno (carente nel neonato)	Elevato rischio emorragico, solo parzialmente citati in linee guida	Anamnesi positiva per allergia al farmaco Sanguinamento in atto Ischemia/Emorragia/Chirurgia a carico del SNC nei precedenti 10gg (inclusa asfissia neonatale) Chirurgia nei precedenti 7 gg Manovre invasive nei precedenti 3gg Convulsioni nelle precedenti 48	dimostrato efficace a dosi molto basse (vedi testo)

TABELLA 3: SCHEMA PER TERAPIA CON EPARINA NON FRAZIONATA

	PESO > 5 KG O ETÀ > 12 MESI	PESO < 5 KG O ETÀ < 12 MESI*
ATTACCO:	50 - 75 U/kg in 10 minuti	75 -100 U/kg in 10 minuti
MANTENIMENTO	20-25 U/kg/ora	28-30 U/kg/ora
CONTROLLI DI EFFICACIA:	aPTT doppio del basale Anti-FXa 0.35-0.7 U/ml eparinemia 0.2 – 0.4 U/ml	
MONITORAGGIO	aPTT 4 h dopo bolo, poi 1 volta al di	
CORREZIONI:	+/- 15 - 20% velocità infusione	
PRECAUZIONI	Mantenere piastrine > 50*10 ⁹ /l	

- nel neonato e fino a 2 mesi di età può essere necessario infondere antitrombina (AT).

TABELLA 4: NEUTRALIZZAZIONE DELLA UFH CON SOLFATO DI PROTAMINANA:

per il calcolo considerare la quantità ricevuta nelle 2 ore precedenti.

La clearance dell'eparina è rapida (circa 60') e la sola sospensione è generalmente sufficiente a bloccare l'emorragia.

Nei casi di grave emorragia, l'antidoto dell'eparina è la protamina.

La protamina è una base forte che si combina con l'eparina, fortemente acida, formando un sale privo di attività anticoagulante; è una proteina a basso peso molecolare estratta dallo sperma di alcuni pesci, dotata essa stessa di attività anticoagulante se usata singolarmente.

Tempo (in minuti) trascorso dall'ultima somministrazione di eparina:	Mg di solfato di protamina da somministrare per ogni 100 unità di eparina ricevuta.
< 30	1.0
30 - 60	0.5 – 0.75
60-120	0.375 - 0.5
> 120	0.25 - 0.375

La protamina va somministrata con cautela in soggetti con allergia nota ai pesci o in soggetti già esposti in precedenza al farmaco.

- dose max di protamina utilizzabile: 50 mg
- concentrazione della soluzione da iniettare: 10 mg/ml.
- velocità max di infusione della protamina: 5 mg/min (per il pericolo di collasso cardiocircolatorio, crisi di ipertensione polmonare, crisi anafilattiche specialmente in pazienti allergici ai pesci).
- verificare le normalizzazioni dell'aPTT dopo 15 minuti dal termine dell'infusione di protamina.

TABELLA 5: DOSI INIZIALI DI EBPM

FARMACO	PAZIENTE	DOSE TERAPEUTICA	DOSE PROFILATTICA
Enoxaparina	< 2 mesi	150 U/kg/12h	75 U/kg/12h
	> 2 mesi	100 U/kg/12h	50 U/kg/12h
Dalteparina	Dose unica	129 ±43 U/Kg/24h	92±52 U/kg/24h
Reviparina	< 5 kg	150 U/kg/12h	50 U/kg/12h
	> 5 kg	100 U/kg/12h	30 U/kg/12h

TABELLA 6: NOMOGRAMMA PER AGGIUSTAMENTO DELLA DOSE TERAPEUTICA DI EBPM

anti-FXa U/ml	Attendere per dose successiva	Modifiche della dose	Successiva misurazione anti-FXa
< 0.35	--	+25 %	4 h dopo dose successiva
0.35 – 0.49	--	+ 10 %	4 h dopo dose successiva
0.5 – 1.0	--	--	Dopo 24 h, quindi dopo 7 gg
1.1 – 1.5	--	- 20%	Prima della prossima dose
1.6 – 2.0	3 ore	- 30 %	Prima della prossima dose
> 2.0	Finchè anti-FXa = 0.5 U/ml	- 40 %	Prima della prossima dose

**TABELLA 7: NOMOGRAMMA PER TERAPIA E AGGIUSTAMENTO DELLE DOSI
CON ANTICOAGULANTI ORALI**

DOSE DI CARICO: 0,2 mg/kg (0,1 mg/kg in caso di epatopatia)

AGGIUSTAMENTO DOSI IN BASE A INR:

GIORNI II-IV:	
INR	MODIFICHE DELLA DOSE
INR	% dose di carico
< 1.5	100
1.5 - 1.9	75
2.0 - 3.0	50
3.1 - 3.5	25
> 3.5	STOP fino a INR < 3.5
MANTENIMENTO	
INR	MODIFICHE DELLA DOSE
1.1 - 1.4	+ 20 %
1.5 - 1.9	+ 10 %
2.0 - 3.0	non modificare
3.1 - 3.5	- 10 %
> 3.5	stop fino a INR < 3.5 poi riprendere con dose ridotta del 20%

TABELLA 8: SCHEMA PER TERAPIA TROMBOLITICA

	Urochinasi	rt-PA
Dose di attacco:	4400 UI/Kg in 5'	Solo per EP 0.1- 0.2 mg/kg
Mantenimento:	4400 U/kg/h fino a 72 h	0.1 – 0.3 mg /Kg/h x 6h 0.03-0.06 mg/kg/h x 12 –96h
Associazione:	UFH 15 - 20 U/Kg/h EBPM 1.5 mg/Kg	UFH 15 - 20 U/Kg/h EBPM 1.5 mg/Kg/die
Nel neonato:	può essere necessario associare PFC 10 ml/kg.	

Monitoraggio e precauzioni: se fibrinogeno < 100 mg% dimezzare la dose o infondere fibrinogeno o plasma fresco.
mantenere piastrine > 50000/10⁹/l

**TABELLA 9: TERAPIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO CVC CORRELATO
NEL BAMBINO**

SITUAZIONE	CARATTERISTICHE	ATTACCO	MANTENIMENTO
Trombosi Venosa (primo episodio)	CVC correlata	UHT o EBPM per 5-10 gg	AO o EBPM x 3 mesi poi AO o EBPM a dosi profilattiche finchè il CVC persiste in situ.
Trombosi Venosa Massiva	con sofferenza d'organo e esordio entro 14 gg.	Terapia trombolitica x 6-72 h associata a UFHo EBPMda protrarsi per 10gg.	AO o EBPM x 6 mesi
Embolia Polmonare	senza compromissione di circolo	UFH o EBPM per 5-10 gg	AO o EBPM x 6 mesi
	con compromissione di circolo	Terapia trombolitica x 6 h associata a UFH o da protrarsi per 10gg	AO o EBPM x 6 mesi

Figura 1: tipi e sintomi delle complicanze trombotiche dei CVC

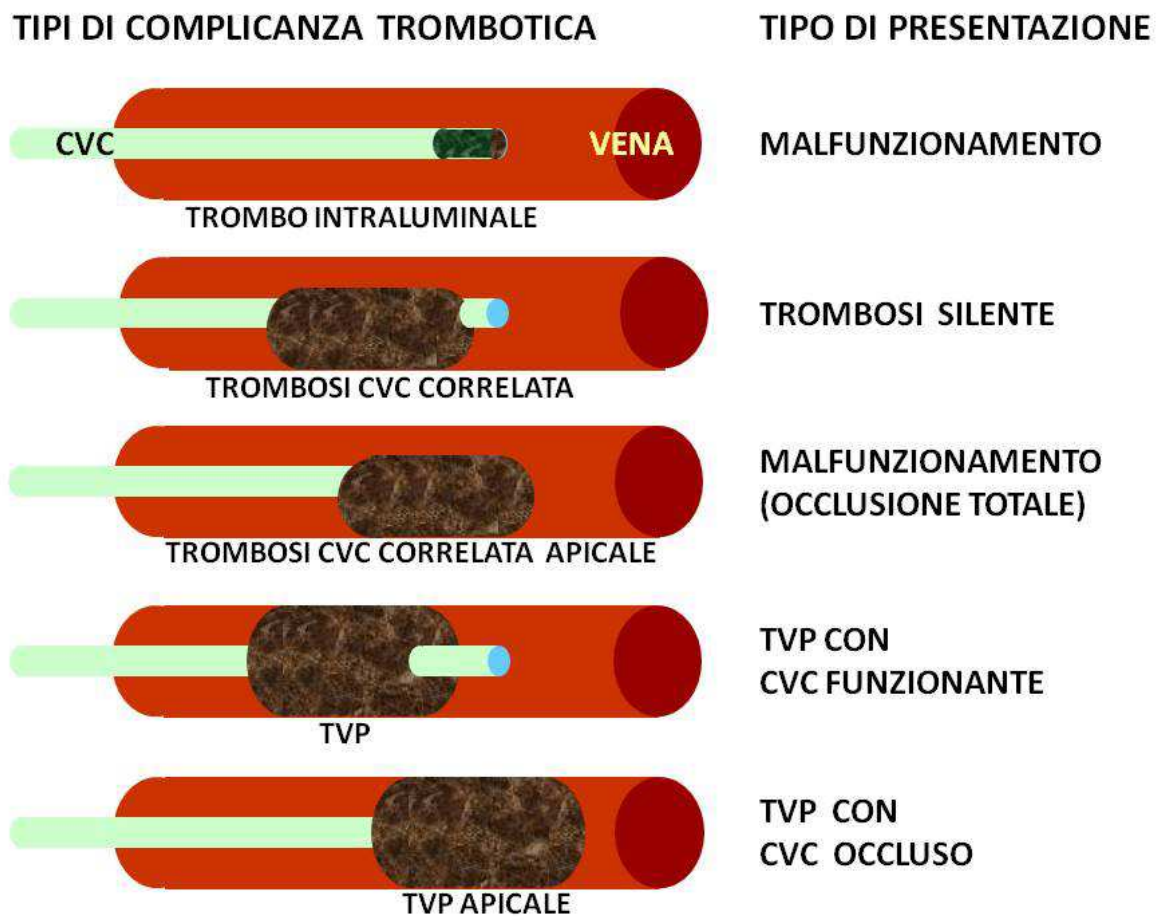
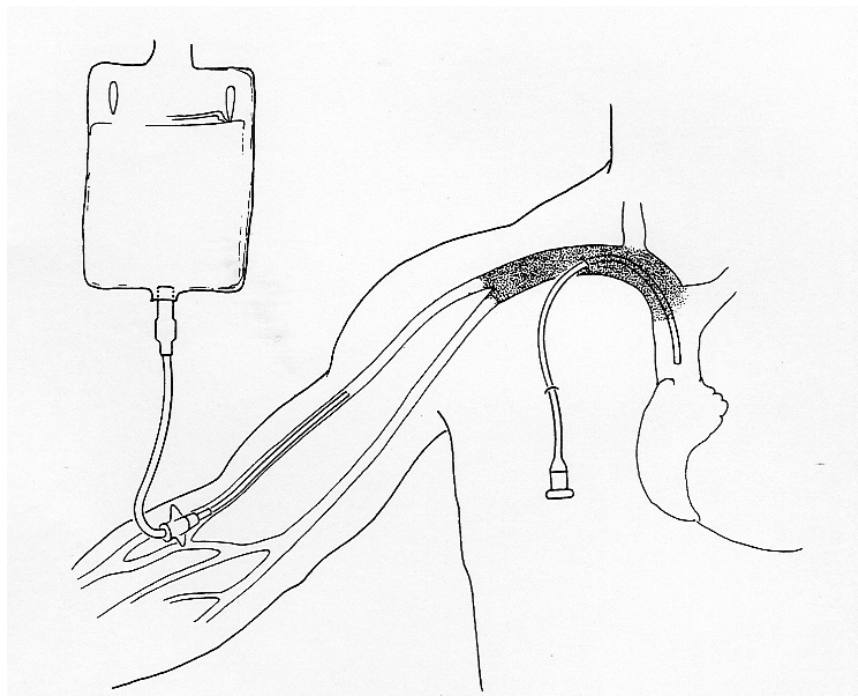


Figura 2: infusione di terapia trombo litica in vena afferente alla sede di complicanza trombotica (vedi testo)(Alexander, 1994b).



Bibliografia

Abdelkefi,A., Ben,O.T., Kammoun,L., Chelli,M., Romdhane,N.B., Kriaa,A., Ladeb,S., Torjman,L., Lakhal,A., Achour,W., Ben,H.A., Hsairi,M., Ladeb,F., & Ben,A.A. (2004) Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. *Thromb.Haemost.*, **92**, 654-661.

Akl,E.A., Karmath,G., Yosucio,V., Kim,S.Y., Barba,M., Sperati,F., Cook,D., & Schunemann,H.J. (2007) Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD006468.

Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, Niggli F, Kroiss S, Rizzi M, Schmutz M.
Port-a-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients.

J Pediatr. 2013 Nov;163(5):1340-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.076. Epub 2013 Aug 27.

Alexander,H.R. (1994a) Preface. Vascular Access in the Cancer Patient: Devices, Insertion Techniques,Maintenance, and Prevention and Management of Complications (ed. by R. H. Alexander), p. vii. J.B.Lippincott Company, Philadelphia.

Alexander,H.R. (1994b) Thrombotic and Occlusive Complications of Long-Term Venous Access:Diagnosis, Management, and Prophylaxis. Vascular Access in the Cancer Patient: Devices, Insertion Techniques,Maintenance, and Prevention and Management of Complications (ed. by R. H. Alexander), pp. 90-109. J.B.Lippincott Company, Philadelphia.

Athale,U., Siciliano,S., Thabane,L., Pai,N., Cox,S., Lathia,A., Khan,A., Armstrong,A., & Chan,A.K. (2008) Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr.Blood Cancer*, **51**, 792-797.

Atkins,D., Best,D., Briss,P.A., Eccles,M., Falck-Ytter,Y., Flottorp,S., Guyatt,G.H., Harbour,R.T., Haugh,M.C., Henry,D., Hill,S., Jaeschke,R., Leng,G., Liberati,A., Magrini,N., Mason,J., Middleton,P., Mrukowicz,J., O'Connell,D., Oxman,A.D., Phillips,B., Schunemann,H.J., Edejer,T.T., Varonen,H., Vist,G.E., Williams,J.W., Jr., & Zaza,S. (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, **328**, 1490.

Baarslag,H.J., van Beek,E.J., Koopman,M.M., & Reekers,J.A. (2002) Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann.Intern.Med.*, **136**, 865-872.

Bader,S.G., Balke,P., Jonkers-Schuitema,C.F., Tas,T.A., & Sauerwein,H.P. (2007) Evaluation of 6 years use of sodium hydroxide solution to clear partially occluded central venous catheters. *Clin.Nutr.*, **26**, 141-144.

Bajzar,L., Chan,A.K., Massicotte,M.P., & Mitchell,L.G. (2006) Thrombosis in children with malignancy. *Curr.Opin.Pediatr.*, **18**, 1-9.

- Barbaric,D., Curtin,J., Pearson,L., & Shaw,P.J. (2004) Role of hydrochloric acid in the treatment of central venous catheter infections in children with cancer. *Cancer*, **101**, 1866-1872.
- Barzaghi,A., Dell'Orto,M., Rovelli,A., Rizzari,C., Colombini,A., & Uderzo,C. (1995) Central venous catheter clots: incidence, clinical significance and catheter care in patients with hematologic malignancies. *Pediatr.Hematol.Oncol.*, **12**, 243-250.
- Baskin,J.L., Pui,C.H., Reiss,U., Wilimas,J.A., Metzger,M.L., Ribeiro,R.C., & Howard,S.C. (2009) Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*, **374**, 159-169.
- Biagi,E., Arrigo,C., Dell'Orto,M.G., Balduzzi,A., Pezzini,C., Rovelli,A., Masera,G., Silvestri,D., & Uderzo,C. (1997) Mechanical and infective central venous catheter-related complications: a prospective non-randomized study using Hickman and Groshong catheters in children with hematological malignancies. *Support.Care Cancer*, **5**, 228-233.
- Blackwood,R.A., Klein,K.C., Micel,L.N., Willers,M.L., Mody,R.J., Teitelbaum,D.H., & Cober,M.P. (2011) Ethanol locks therapy for resolution of fungal catheter infections. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, **30**, 1105-1107.
- Blaney,M., Shen,V., Kerner,J.A., Jacobs,B.R., Gray,S., Armfield,J., & Semba,C.P. (2006) Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, open-label, single-arm study (The Cathflo Activase Pediatric Study). *J.Vasc.Interv.Radiol.*, **17**, 1745-1751.
- Breaux,C.W., Jr., Duke,D., Georgeson,K.E., & Mestre,J.R. (1987) Calcium phosphate crystal occlusion of central venous catheters used for total parenteral nutrition in infants and children: prevention and treatment. *J.Pediatr.Surg.*, **22**, 829-832.
- Broom,J., Woods,M., Allworth,A., McCarthy,J., Faoagali,J., Macdonald,S., & Pithie,A. (2008) Ethanol lock therapy to treat tunnelled central venous catheter-associated blood stream infections: results from a prospective trial. *Scand.J.Infect.Dis.*, **40**, 399-406.
- Carlsen,E.M., Severinsen,S., Kehlet,U., & Schroeder,H. (2010) The effect of 2 M hydrochloric acid on silicone rubber central venous catheters. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **32**, e297-e298.
- Carrier,M., Tay,J., Fergusson,D., & Wells,P.S. (2007) Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *J.Thromb.Haemost.*, **5**, 2552-2554.
- Casey,A.L. & Elliott,T.S. (2010) Prevention of central venous catheter-related infection: update. *Br.J.Nurs.*, **19**, 78, 80, 82.
- Cesaro,S., Tridello,G., Cavaliere,M., Magagna,L., Gavin,P., Cusinato,R., Zadra,N., Franco,Z.G., ZanESCO,L., & Carli,M. (2009) Prospective, randomized trial of two different modalities of flushing central venous catheters in pediatric patients with cancer
30. *J.Clin.Oncol.*, **27**, 2059-2065.
- Chesler,L. & Feusner,J.H. (2002) Use of tissue plasminogen activator (rt-PA) in young children with cancer and dysfunctional central venous catheters. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **24**, 653-656.

- Choi,M., Massicotte,M.P., Marzinotto,V., Chan,A.K., Holmes,J.L., & Andrew,M. (2001) The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *J.Pediatr.*, **139**, 152-156.
- Cortelezzi,A., Moia,M., Falanga,A., Pogliani,E.M., Agnelli,G., Bonizzoni,E., Gussoni,G., Barbui,T., & Mannucci,P.M. (2005) Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br.J.Haematol.*, **129**, 811-817.
- Debourdeau,P., Kassab,C.D., Le,G.G., Kriegel,I., Desruennes,E., Douard,M.C., Elalamy,I., Meyer,G., Mismetti,P., Pavic,M., Scrobohaci,M.L., Levesque,H., Renaudin,J.M., & Farge,D. (2009) 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann.Oncol.*, **20**, 1459-1471.
- Dillon,P.W., Jones,G.R., Bagnall-Reeb,H.A., Buckley,J.D., Wiener,E.S., & Haase,G.M. (2004) Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a Children's Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.*, **22**, 2718-2723.
- Doellman,D. (2011) Prevention, assessment, and treatment of central venous catheter occlusions in neonatal and young pediatric patients. *J.Infus.Nurs.*, **34**, 251-258.
- Duffy,L.F., Kerzner,B., Gebus,V., & Dice,J. (1989) Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J.Pediatr.*, **114**, 1002-1004.
- Farinasso,L., Bertorello,N., Garbarini,L., Gajno,T.M., Barisone,E., Artesani,L., Valori,A., Giacchino,M., Pastore,G., & Saracco,P. (2007) Risk factors of central venous lines-related thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy: a prospective study. *Leukemia*, **21**, 552-556.
- Fisher,A.A., Deffenbaugh,C., Poole,R.L., Garcia,M., & Kerner,J.A., Jr. (2004) The use of alteplase for restoring patency to occluded central venous access devices in infants and children. *J.Infus.Nurs.*, **27**, 171-174.
- Fratino,G., Molinari,A.C., Parodi,S., Longo,S., Saracco,P., Castagnola,E., & Haupt,R. (2005b) Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann.Oncol.*, **16**, 648-654.
- Fratino,G., Molinari,A.C., Parodi,S., Longo,S., Saracco,P., Castagnola,E., & Haupt,R. (2005a) Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann.Oncol.*, **16**, 648-654.
- Giordano,P., Del Vecchio,G.C., Saracco,P., Zecca,M., Molinari,A.C., & De,M.D. (2007) A practical approach to diagnosis and treatment of symptomatic thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the "Coagulation Defects" AIEOP Working Group. *Recent Pat Cardiovasc.Drug Discov.*, **2**, 53-62.
- Goldenberg,N.A., Durham,J.D., Knapp-Clevenger,R., & Manco-Johnson,M.J. (2007) A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of post-thrombotic syndrome in children. *Blood*.

- Gupta,H., Araki,Y., Davidoff,A.M., Rao,B.N., Hoffer,F.A., Billups,C., Wu,J., & Shochat,S.J. (2007) Evaluation of pediatric oncology patients with previous multiple central catheters for vascular access: is Doppler ultrasound needed? *Pediatr.Blood Cancer*, **48**, 527-531.
- Guyatt,G.H., Oxman,A.D., Kunz,R., Falck-Ytter,Y., Vist,G.E., Liberati,A., & Schunemann,H.J. (2008a) Going from evidence to recommendations. *BMJ*, **336**, 1049-1051.
- Guyatt,G.H., Oxman,A.D., Vist,G.E., Kunz,R., Falck-Ytter,Y.,onso-Coello,P., & Schunemann,H.J. (2008b) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, **336**, 924-926.
- Halton, J.,Nagel, K., Brandão L.R., Silva, M., Gibson, P., Chan, A., Blyth, K., Hicks, K., Parmar, N., Paddock, L., Willing, S., Thabane,L., 6 and Athale U (2012) Do children with central venous line (CVL) dysfunction have increased risk of symptomatic thromboembolism compared to those without CVL-dysfunction, while on cancer therapy? *BMC Cancer* 2012, **12**:314 doi:10.1186/1471-2407-12-314
- Heit,J.A., Mohr,D.N., Silverstein,M.D., Petterson,T.M., O'Fallon,W.M., & Melton,L.J., III (2000) Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch.Intern.Med.*, **160**, 761-768.
- Hirsh,J., Guyatt,G., Albers,G.W., Harrington,R., Schunemann,H.J., & American College of Chest Physician (2008) Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, **133**, 110S-112S.
- Huang,E.Y., Chen,C., Abdullah,F., Aspelund,G., Barnhart,D.C., Calkins,C.M., Cowles,R.A., Downard,C.D., Goldin,A.B., Lee,S.L., St Peter,S.D., & Arca,M.J. (2011) Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J.Pediatr.Surg.*, **46**, 2000-2011.
- Jacobs,B.R., Haygood,M., & Hingl,J. (2001) Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J.Pediatr.*, **139**, 593-596.
- Journeycake,J.M. & Buchanan,G.R. (2003) Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr.Opin.Hematol.*, **10**, 369-374.
- Journeycake,J.M. & Buchanan,G.R. (2006) Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J.Clin.Oncol.*, **24**, 4575-4580.
- Kalmanti,M., Germanakis,J., Stiakaki,E., Syfridaki,C., Christidou,A., Tsetis,D., Vardas,P., & Charisis,G. (2002) Prophylaxis with urokinase in pediatric oncology patients with central venous catheters. *Pediatr.Hematol.Oncol.*, **19**, 173-179.
- Karhaus,M., Kretzschmar,A., Kroning,H., Biakhov,M., Irwin,D., Marschner,N., Slabber,C., Fountzilias,G., Garin,A., Abecasis,N.G., Baronius,W., Steger,G.G., Sudhoff,T., Giorgetti,C., & Reichardt,P. (2006) 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.*, **17**, 289-296.
- Kerner,J.A., Jr., Garcia-Careaga,M.G., Fisher,A.A., & Poole,R.L. (2006) Treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **30**, S73-S81.

Kersen,C., DiStefano,A., Blumenschein,G., Larson,A., Kelly,J.P., & Firstenberg,B. (1988) Treatment of vascular access catheter occlusion with urokinase infusion. (Abstract).*Am Assoc Cancer Res*, **29**, 228.

Kim JT, Oh TY, Chang WH, Jeong YK. Clinical review and analysis of complications of totally implantable venous access devices for chemotherapy.

Med Oncol. 2012 Jun;29(2):1361-4. doi: 10.1007/s12032-011-9887-y. Epub 2011 Mar 6.

Kirkpatrick,A., Rathbun,S., Whitsett,T., & Raskob,G. (2007) Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am.J.Med.*, **120**, 901-913.

Kopel,R.F. & Durbin,C.G., Jr. (1989) Pulmonary artery catheter deterioration during hydrochloric acid infusion for the treatment of metabolic alkalosis. *Crit Care Med.*, **17**, 688-689.

Kulkarni S, Wu O, Kasthuri R, Moss JG. (2013) Centrally Inserted External Catheters and Totally Implantable Ports for the Delivery of Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Device-Related Complications.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Nov 13. [Epub ahead of print]

Larsen,L.N., Malchau,E., Kristensen,B., & Schroeder,H. (2011) Hydrochloric acid treatment of tunneled central venous catheter infections in children with cancer. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **33**, e64-e68.

Lee,A.Y., Levine,M.N., Butler,G., Webb,C., Costantini,L., Gu,C., & Julian,J.A. (2006) Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J.Clin.Oncol.*, **24**, 1404-1408.

Magagnoli,M., Masci,G., Castagna,L., Morengi,E., & Santoro,A. (2006) High incidence of INR alteration in gastrointestinal cancer patients treated with mini-dose warfarin and 5-fluorouracil-based regimens. *Ann.Oncol.*, **17**, 174-176.

Male,C., Chait,P., Andrew,M., Hanna,K., Julian,J., & Mitchell,L. (2003) Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*, **101**, 4273-4278.

Male,C., Chait,P., Ginsberg,J.S., Hanna,K., Andrew,M., Halton,J., Anderson,R., McCusker,P., Wu,J., Abshire,T., Cherrick,I., Mahoney,D., & Mitchell,L. (2002) Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb.Haemost.*, **87**, 593-598.

Manco-Johnson,M.J. (2006) How I treat venous thrombosis in children. *Blood*, **107**, 21-29.

Massicotte,P., Julian,J.A., Gent,M., Shields,K., Marzinotto,V., Szechtman,B., & Andrew,M. (2003a) An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb.Res.*, **109**, 85-92.

- Massicotte,P., Julian,J.A., Gent,M., Shields,K., Marzinotto,V., Szechtman,B., Chan,A.K., & Andrew,M. (2003b) An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb.Res.*, **109**, 101-108.
- McHugh,G.J., Wild,D.J., & Havill,J.H. (1997) Polyurethane central venous catheters, hydrochloric acid and 70% ethanol: a safety evaluation. *Anaesth.Intensive Care*, **25**, 350-353.
- McLean,T.W., Fisher,C.J., Snively,B.M., & Chauvenet,A.R. (2005) Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J.Clin.Oncol.*, **23**, 3024-3029.
- Mitchell,L., Lambers,M., Flege,S., Kenet,G., Li-Thiao-Te,V., Holzhauer,S., Bidlingmaier,C., Fruhwald,M.C., Heller,C., Schmidt,W., Pautard,B., & Nowak-Gottl,U. (2010) Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood*, **115**, 4999-5004.
- Mitchell,L.G., Andrew,M., Hanna,K., Abshire,T., Halton,J., Anderson,R., Cherrick,I., Desai,S., Mahoney,D., McCuster,P., Wu,J., Dahl,G., Chait,P., de,V.G., Lee,K.J., Mikulis,D., Ginsberg,J., & Way,C. (2003) A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer*, **97**, 508-516.
- Molinari,A.C., Castagnola,E., Mazzola,C., Piacentino,M., & Fratino,G. (2001) Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncological/haematological diseases: a retrospective study of 362 catheters. *Support.Care Cancer*, **9**, 539-544.
- Molinari,A.C., Haupt,R., Saracco,P., Di,M.M., Castagnola,E., & Fratino,G. (2004) Urokinase for restoring patency of malfunctioning or blocked central venous catheters in children with hemato-oncological diseases. *Support.Care Cancer*, **12**, 840-843.
- Molinari,A.C., Saracco,P., Cecinati,V., Miano,M., Parodi,E., Grassi,M., Banov,L., De,M.D., & Giordano,P. (2011) Venous thrombosis in children: an emerging issue. *Blood Coagul.Fibrinolysis*, **22**, 351-361.
- Monagle,P., Chalmers,E., Chan,A., DeVeber,G., Kirkham,F., Massicotte,P., & Michelson,A.D. (2008) Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, **133**, 887S-968S.
- Monagle,P., Chan,A., Massicotte,P., Chalmers,E., & Michelson,A.D. (2004) Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, **126**, 645S-687S.
- Morazin,F., Kriegel,I., Asselain,B., & Falcou,M.C. (2005) [Symptomatic thrombosis in central venous catheter in oncology: a predictive score?]. *Rev.Med.Interne*, **26**, 273-279.
- Mustafa,B.O., Rathbun,S.W., Whitsett,T.L., & Raskob,G.E. (2002) Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch.Intern.Med.*, **162**, 401-404.

Niers,T.M., Di,N.M., Klerk,C.P., Baarslag,H.J., Buller,H.R., & Biemond,B.J. (2007) Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J.Thromb.Haemost.*, **5**, 1878-1882.

Nowak-Gottl,U., Wermes,C., Junker,R., Koch,H.G., Schobess,R., Fleischhack,G., Schwabe,D., & Ehrenforth,S. (1999) Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood*, **93**, 1595-1599.

Otten,T.R., Stein,P.D., Patel,K.C., Mustafa,S., & Silbergleit,A. (2003) Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. *Chest*, **123**, 809-812.

Pennington,C.R. & Pithie,A.D. (1987) Ethanol lock in the management of catheter occlusion. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **11**, 507-508.

Pinon,M., Bezzio,S., Tovo,P.A., Fagioli,F., Farinasso,L., Calabrese,R., Marengo,M., & Giacchino,M. (2009) A prospective 7-year survey on central venous catheter-related complications at a single pediatric hospital. *Eur.J.Pediatr.*, **168**, 1505-1512.

Pottecher,T., Forrler,M., Picardat,P., Krause,D., Bellocq,J.P., & Otteni,J.C. (1984) Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur.J.Anaesthesiol.*, **1**, 361-365.

Pucheu,A., Dierhas,M., Leduc,B., Sillet-Bach,I., Lefort,S., Assaf,W., & Pucheu,M. (1996) [Fibrinolysis of deep venous thrombosis on implantable perfusion devices. Apropos of a consecutive series of 57 cases of thrombosis and 32 cases of fibrinolysis]. *Bull.Cancer*, **83**, 293-299.

Revel-Vilk,S., Yacobovich,J., Tamary,H., Goldstein,G., Nemet,S., Weintraub,M., Paltiel,O., & Kenet,G. (2010) Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*, **116**, 4197-4205.

Revel-Vilk S, Menahem M, Stoffer C, Weintraub M. Post-thrombotic syndrome after central venous catheter removal in childhood cancer survivors is associated with a history of obstruction. (2010).

Pediatr Blood Cancer. 15;55(1):153-6. doi: 10.1002/pbc.22459.

Ribeiro RC¹, Abib SC, Aguiar AS, Schettini ST. (2012). Long-term complications in totally implantable venous access devices: randomized study comparing subclavian and internal jugular vein puncture.*Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb;58(2):274-7. doi: 10.1002/pbc.23220

Rodenhuis,S., van't Hek,L.G., Vlasveld,L.T., Kroger,R., Dubbelman,R., & van Tol,R.G. (1993) Central venous catheter associated thrombosis of major veins: thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator. *Thorax*, **48**, 558-559.

Ruggiero A, Barone G, Margani G, Nanni L, Pittiruti M, Riccardi R. Groshong catheter-related

complications in children with cancer. (2010)

Pediatr Blood Cancer. 2010 Jul 1;54(7):947-51. doi: 10.1002/pbc.22416.

Saber,W., Moua,T., Williams,E.C., Verso,M., Agnelli,G., Couban,S., Young,A., De,C.M., Biffi,R., van Rooden,C.J., Huisman,M.V., Fagnani,D., Cimminiello,C., Moia,M., Magagnoli,M., Povoski,S.P., Malak,S.F., & Lee,A.Y. (2011) Risk factors for catheter-related thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies. *J.Thromb.Haemost.*, **9**, 312-319.

Sajid,M.S., Ahmed,N., Desai,M., Baker,D., & Hamilton,G. (2007) Upper limb deep vein thrombosis: a literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol.*, **118**, 10-18.

Sanders,J., Pithie,A., Ganly,P., Surgenor,L., Wilson,R., Merriman,E., Loudon,G., Judkins,R., & Chambers,S. (2008) A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J.Antimicrob.Chemother.*, **62**, 809-815.

Sando,K., Fujii,M., Tanaka,K., Chen,K., Yoshida,H., Iiboshi,Y., Nezu,R., Konishi,K., Takagi,Y., & Okada,A. (1997) Lock method using sodium hydroxide solution to clear occluded central venous access devices. *Clin.Nutr.*, **16**, 185-188.

Savage,K.J., Wells,P.S., Schulz,V., Goudie,D., Morrow,B., Cruickshank,M., & Kovacs,M.J. (1999) Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb.Haemost.*, **82**, 1008-1010.

Schindler,J., Bona,R.D., Chen,H.H., Feingold,J.M., Edwards,R.L., Tutschka,P.J., & Bilgrami,S. (1999) 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.*, **5**, 25-29.

Schoot RA, Kremer LC, van de Wetering MD, van Ommen CH. Systemic treatments for the prevention of venous thrombo-embolic events in paediatric cancer patients with tunnelled central venous catheters.

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 11;9:CD009160. doi: 10.1002/14651858.CD009160.pub2.

Shivakumar,S.P., Anderson,D.R., & Couban,S. (2009) Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J.Clin.Oncol.*, **27**, 4858-4864.

Shulman,R.J., Barrish,J.P., & Hicks,M.J. (1995) Does the use of hydrochloric acid damage silicone rubber central venous catheters? *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **19**, 407-409.

Shulman,R.J., Reed,T., Pitre,D., & Laine,L. (1988) Use of hydrochloric acid to clear obstructed central venous catheters. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **12**, 509-510.

Soylu,H., Brandao,L.R., & Lee,K.S. (2010) Efficacy of local instillation of recombinant tissue plasminogen activator for restoring occluded central venous catheters in neonates. *J.Pediatr.*, **156**, 197-201.

- Stokes,D.C., Rao,B.N., Mirro,J., Jr., Mackert,P.W., Austin,B., Colten,M., & Hancock,M.L. (1989) Early detection and simplified management of obstructed Hickman and Broviac catheters. *J.Pediatr.Surg.*, **24**, 257-262.
- Ter,B.F., Timmer,J., de Kam,S.S., & Sauerwein,H.P. (1993) Use of sodium hydroxide solution to clear partially occluded vascular access ports. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **17**, 289-291.
- Uderzo,C., D'Angelo,P., Rizzari,C., Vigano,E.F., Rovelli,A., Gornati,G., Codecasa,G., Locasciulli,A., & Masera,G. (1992) Central venous catheter-related complications after bone marrow transplantation in children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, **9**, 113-117.
- van Rooden,C.J., Schippers,E.F., Barge,R.M., Rosendaal,F.R., Guiot,H.F., van der Meer,F.J., Meinders,A.E., & Huisman,M.V. (2005) Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J.Clin.Oncol.*, **23**, 2655-2660.
- Verso,M. & Agnelli,G. (2003) Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J.Clin.Oncol.*, **21**, 3665-3675.
- Verso,M., Agnelli,G., Bertoglio,S., Di Somma,F.C., Paoletti,F., Ageno,W., Bazzan,M., Parise,P., Quintavalla,R., Naglieri,E., Santoro,A., Imberti,D., Soraru,M., & Mosca,S. (2005) 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.*, **23**, 4057-4062.
- Wachs,T. (1990) Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. *J.Intraven.Nurs.*, **13**, 100-102.
- Wales,P.W., Kosar,C., Carricato,M., de,S.N., Lang,K., & Avitzur,Y. (2011) Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience. *J.Pediatr.Surg.*, **46**, 951-956.
- Wang,M., Hays,T., Balasa,V., Bagatell,R., Gruppo,R., Grabowski,E.F., Valentino,L.A., Tsao-Wu,G., & Manco-Johnson,M.J. (2003) Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.*, **25**, 379-386.
- Werlin,S.L., Lausten,T., Jessen,S., Toy,L., Norton,A., Dallman,L., Bender,J., Sabilan,L., & Rutkowski,D. (1995) Treatment of central venous catheter occlusions with ethanol and hydrochloric acid. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, **19**, 416-418.
- Wiernikowski,J.T., Crowther,M., Clase,C.M., Ingram,A., Andrew,M., & Chan,A.K. (2000) Stability and sterility of recombinant tissue plasminogen activator at -30 degrees C. *Lancet*, **355**, 2221-2222.
- Williams,M.D. (2010) Thrombolysis in children. *Br.J.Haematol.*, **148**, 26-36.
- Wong,T., Clifford,V., McCallum,Z., Shalley,H., Peterkin,M., Paxton,G., & Bines,J.E. (2011) Central Venous Catheter Thrombosis Associated With 70% Ethanol Locks in Pediatric Intestinal Failure Patients on Home Parenteral Nutrition: A Case Series. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*

Zenz,W., Arlt,F., Sodia,S., & Berghold,A. (1997) Intracerebral hemorrhage during fibrinolytic therapy in children: a review of the literature of the last thirty years. *Semin.Thromb.Hemost.*, **23**, 321-332.