

## **Trombosi associate a catetere vascolare in epoca neonatale**

### **Raccomandazioni a cura del GDS di Ematologia e Immunologia Neonatale, SIN**

Autori : Barbara Perrone<sup>1</sup>, Maria Pia De Carolis<sup>2</sup>, Paola Saracco<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Materno-Infantile “G. Salesi”, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

<sup>2</sup> Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Dipartimento di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

<sup>3</sup> Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e Specialità Pediatriche, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Supervisione: Francesco Messina

*Consensus: Rossana Bagna, Michelangelo Barbaglia, Alberto Berardi, Alessandro Borghesi, Maria Francesca Campagnoli, Eleonora Coclite, Concetta Coletta, Margherita Cuzzo, Daniela Farinasso, Marco Fossati, Paolo Galletto, Maria Rita Gallina, Stefano Ghiradello, Silvia Giampietro, Mariella Magarotto, Federica Magnetti, Carol Murachelli, Emilia Parodi, Angela Patanella, Serafina Perrone, Altea Petrucci, Daniela Regoli, Silvia Soldano, Iliaria Stasi, Antonella Traverso, Stefania Vedovato, Antonio Alberto Zuppa .*

*I singoli autori che compongono il gruppo di lavoro che ha prodotto queste raccomandazioni dichiarano assenza di conflitto d'interessi.*

## Indice

1. Introduzione	pag.3
2. Obiettivi e Metodi	pag.3
3. Considerazioni generali: tipi di catetere, diagnosi, fattori associati, complicanze/outcomes	pag.4
4. Trombosi venosa da CVO, PICC, CVC:	pag.6
– prevenzione occlusione e trombosi	pag.6
– trattamento occlusione e trombosi	pag.7
– algoritmo gestione trombosi venosa da catetere	pag.10
5. Trombosi arteriosa da cateterismo arterioso:	pag.11
– trombosi periferica (prevenzione e terapia)	pag.11
– trombosi femorale (prevenzione e terapia)	pag.12
– trombosi aortica (prevenzione e terapia)	pag.13
– algoritmo gestione trombosi arteriosa	pag.14
6. Terapia chirurgica	pag.15
7. Sintesi raccomandazioni	pag.16
8. Dosi e monitoraggio dei farmaci anticoagulanti e trombolitici	pag.25
9. Appendice. Gradi delle raccomandazioni secondo GRADE	pag.34

### Glossario sigle

CVO: Catetere Venoso Ombelicale

CVC: Catetere Venoso Centrale a inserzione in vena centrale

PICC: Catetere Venoso Centrale a inserzione percutanea periferica

UFH: Eparina non frazionata

LMWH: Eparina a basso peso molecolare

rTPA: Attivatore Tissutale del Plasminogeno ricombinante

## INTRODUZIONE

I neonati ricoverati in terapia intensiva necessitano spesso di accessi venosi centrali per infondere soluzioni iperosmolarali o farmaci irritanti per le vene periferiche.

Gli accessi arteriosi, periferici o centrali, vengono invece utilizzati per il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa nei casi di instabilità emodinamica e in caso di necessità di controlli emogassometrici frequenti o di cateterismo cardiaco.

La presenza di un catetere endovascolare è causa dell'89% delle trombosi neonatali<sup>1</sup>. L'incidenza di trombosi associata a catetere in epoca neonatale (dalla nascita ai 28 giorni di età corretta per l'età gestazionale) varia dal 1.1 al 66.7%<sup>2</sup>. L'analisi su 75 casi di trombosi sistemiche neonatali (41 venose, 22 arteriose e 12 intracardiache) del Registro Italiano Trombosi Infantili riporta una frequenza del 38% di trombosi catetere-correlata, in particolare 54% delle trombosi venose e 14% delle arteriose<sup>3</sup>.

## OBIETTIVI e METODI

Obiettivo del presente documento è fornire ai medici neonatologi uno strumento aggiornato di consultazione per la gestione ottimale delle complicanze occlusive e trombotiche associate a catetere vascolare in epoca neonatale (dalla nascita ai 28 giorni di età corretta per l'età gestazionale).

E' stata condotta una ricerca comprensiva di revisioni sistematiche, meta-analisi, studi randomizzati controllati, studi di coorte, studi caso-controllo, serie di casi, case reports, opinioni di esperti, mediante parole chiave variamente combinate su Medline-PubMed e Cochrane Library. I termini utilizzati sono stati: "newborn" o "neonatal" o "infant-newborn" e "central catheter" e "arterial catheter", e "venous" o "vein", o "umbilical" e "thrombosis". Sono state incluse le pubblicazioni in lingua Inglese disponibili fino al 31.05.2016.

Il presente documento deriva dalla revisione della letteratura disponibile fino al 31.05.2016 e da una sintesi delle raccomandazioni già pubblicate su prevenzione, diagnosi e trattamento delle occlusioni e delle trombosi associate a catetere vascolare in epoca neonatale, sottoposto poi al consenso di esperti in Neonatologia ed Ematologia pediatrica.

Forza e qualità di evidenza delle raccomandazioni sono espressi secondo la metodologia GRADE (v. appendice).

Raccomandazioni di Grado 1A sono basate su evidenze scientifiche certe e pertanto sono altamente raccomandate nell'uso clinico, raccomandazioni di grado diverso possono essere ragionevolmente applicate, ma potrebbero essere modificate in base a ulteriori ricerche. In generale ogni raccomandazione diversa dal Grado 1A presuppone che gli autori riconoscano che altre interpretazioni dell'evidenza disponibili e altre pratiche cliniche possano essere ragionevolmente appropriate.

Queste raccomandazioni saranno oggetto di revisione periodica in rapporto all'evoluzione delle conoscenze scientifiche, della tecnologia e della pratica medica.

**Benefici attesi:** diminuzione dell'incidenza della trombosi neonatale correlata a catetere; aumento della capacità di diagnosi di trombosi associata a catetere; aumento dell'appropriatezza dell'utilizzo della terapia farmacologica in corso di trombosi neonatale; riduzione delle complicanze post-trombotiche.

**Indicatori di esito:** grado di implementazione delle raccomandazioni nelle TIN italiane.

## CONSIDERAZIONI GENERALI

Le attuali raccomandazioni sulla gestione delle trombosi da catetere vascolare nel neonato derivano prevalentemente da studi sull'adulto o sul bambino, informazioni cliniche contenute in registri, studi osservazionali, case-series e opinioni di esperti; pochi sono gli studi randomizzati controllati eseguiti esclusivamente su neonati.

La gestione terapeutica dovrà quindi essere individualizzata, con una appropriata valutazione del rapporto rischio/beneficio in ogni singolo caso. Elementi da considerare nella valutazione devono essere sede ed estensione del trombo, tipologia della trombosi (stabile o progressiva/parziale o occlusiva), sintomatologia clinica associata alla trombosi, condizioni patologiche concomitanti, rischio di sanguinamento<sup>2</sup>.

## TIPI DI CATETERE

Nei primi giorni di vita è in genere utilizzato il cateterismo della vena ombelicale (CVO), sostituito dopo 7 giorni da cateteri venosi centrali inseriti in altre vene.

Questi possono essere a inserzione percutanea a partenza da vena periferica (PICC), o a partenza da vena centrale (giugulare interna, succlavia, vena anonima) (CVC). In questo caso possono essere inseriti per via ecoguidata o chirurgica. L'inserimento ecoguidato riduce la necessità di punture ripetute, il rischio di lesione di arterie o strutture vicine alla vena (es. la pleura), e permette la scelta della dimensione del catetere più adeguata al calibro del vaso (consigliabile catetere con diametro pari a circa 1/3 di quello della vena). I PICC sono in genere preferiti per la minore invasività della procedura. I cateteri tipo Midline sono dispositivi intravascolari inseriti tramite una vena periferica fino a un'area di grande flusso ematico della porzione prossimale delle estremità, o in vena giugulare esterna.

Sono disponibili cateteri a singolo o doppio lume, per i quali non è stata dimostrata differenza in termini di trombogenicità<sup>4</sup>.

Il calibro è scelto in base al peso del paziente, alle dimensioni della vena, al tipo di soluzioni, alla velocità di infusione e alla necessità di effettuare prelievi.

Il cateterismo arterioso può utilizzare il cateterismo delle arterie ombelicali, con la stessa tipologia di catetere impiegata per il cateterismo venoso ombelicale, o cateteri tipo midline (per arteria femorale) o semplici agocannule a inserzione periferica (per arteria radiale o tibiale posteriore).

I cateteri vascolari possono essere in poliuretano o in silicone, entrambi biocompatibili, con sovrapponibile attività trombogenica, inferiore a quella dei cateteri in polietilene<sup>5,6</sup>.

Nessuna differenza in termini di incidenza di trombosi e di durata della pervietà del catetere è stata inoltre dimostrata tra CVC standard e CVC rivestiti con eparina<sup>7</sup>.

## DIAGNOSI DI TROMBOSI, FATTORI ASSOCIATI, COMPLICANZE

La maggior parte delle trombosi associate a catetere sono silenti. Quando sintomatiche i principali segni clinici di sospetto sono malfunzionamento della linea di infusione, gonfiore dell'arto o del collo/torace, alterazione del colorito e della perfusione della cute, trombocitopenia persistente, infezione o batteriemia persistente associata a catetere<sup>2</sup>.

La **diagnosi strumentale** della trombosi associata a catetere si fonda prevalentemente sull'ecografia e l'ecocardiografia bidimensionali e Doppler (sensibilità 21-43%, specificità 76-94%)<sup>8,9</sup>, utili anche

per il monitoraggio della trombosi durante la terapia. L'angiografia è l'esame gold standard, ma viene poco usata per l'invasività e l'esposizione a radiazioni e mezzi contrastografici. Un'altra metodica descritta per diagnosticare precocemente l'occlusione trombotica parziale o totale del catetere venoso centrale a inserzione percutanea (PICC) è il monitoraggio della pressione venosa transcatetere tramite trasduttore<sup>10</sup>. Pur semplice e non invasiva, non è stata ancora rigorosamente standardizzata.

I principali **fattori associati** alla trombosi da catetere nel neonato sono: sepsi, asfissia, prematurità (età gestazionale < 28 settimane e peso < 1000 grammi), restrizione di crescita intrauterina, preeclampsia materna, policitemia, disidratazione, infusione intracatetere di emocomponenti e soluzioni iperosmolari, catetere malposizionato o di lunga durata, cardiopatia congenita<sup>2,8,11-14</sup>.

Da Registro Italiano nel 78% dei casi di trombosi catetere correlata era presente infusione in atto di Nutrizione Parenterale e nel 45% era riferita associazione con sepsi; più del 70% dei casi riguardava neonati pretermine<sup>3</sup>.

E' descritta una relazione reciproca tra infezione ematica catetere-correlata e trombosi<sup>11</sup>. I filamenti di fibrina che si formano intorno alla punta del catetere rappresentano un nido ottimale per la crescita batterica e conseguente infezione; la derivante risposta infiammatoria attiva la coagulazione promuovendo la formazione di trombina. Prevenire l'infezione spesso facilita la prevenzione della trombosi<sup>11</sup>. In uno studio randomizzato controllato<sup>15</sup> è stata dimostrata la riduzione dell'incidenza di occlusione dei PICC e delle sepsi associate a catetere con l'infusione intracatetere continua di eparina a 0.5 U/ml (RR 0.57; 95% CI, 0.32-0.98; NNT 9) . L'eparina previene l'occlusione del catetere, verosimilmente prevenendo la formazione dei filamenti di fibrina, e in questo modo previene l'adesione dei batteri alla superficie del catetere.

Non è invece stata dimostrata una correlazione con la trombofilia ereditaria e pertanto in caso di trombosi associata a catetere, in assenza di anamnesi familiare positiva per trombofilia (che va comunque esclusa attentamente), uno screening per trombofilia ereditaria non è raccomandato di routine.

Possibili **complicanze** della trombosi associata a catetere vascolare dipenderanno principalmente dalla sede e dal tipo di vaso interessato e dalla embolizzazione in altre aree.

In caso di trombosi venosa si può verificare: chilotorace (vena cava superiore), ipertensione portale e necrosi epatica (vena ombelicale), insufficienza renale ed ipertensione (vena renale e vena cava inferiore).

In caso di trombosi arteriosa si può verificare: perdita di un arto, insufficienza cardio-circolatoria, NEC (trombosi aortica)<sup>19-25</sup>.

L'embolia polmonare può complicare la trombosi venosa periferica o la trombosi dell'atrio destro; l'infarto arterioso cerebrale può verificarsi per embolia paradossa. Può verificarsi anche sindrome post-trombotica, la morte è possibile soprattutto in caso di interessamento dell'atrio destro/vena cava superiore (fino al 33% nel registro Canadese), di trombosi venosa renale bilaterale o di trombosi aortica.<sup>19-25</sup>.

## **Trombosi venosa associata a catetere centrale venoso ombelicale o ad inserzione periferica percutanea o chirurgica**

### **Prevenzione della occlusione e della trombosi**

I fattori più frequentemente descritti in associazione alla trombosi da catetere venoso centrale sono: l'età gestazionale < 28 settimane, il peso alla nascita < 1000 grammi, il basso peso per l'età gestazionale, l'ematocrito > 55%, la sepsi, il malposizionamento della punta del catetere (punta del CVO in vena porta o negli atri, punta del PICC/CVC negli atri o in vene di piccolo calibro), la infusione intracatetere di emocomponenti, la presenza del CVO per più di 6 giorni<sup>2,8,11-14, 25-30</sup>.

La posizione più sicura della punta del catetere venoso centrale è nella zona di giunzione tra vena cava inferiore e atrio destro o appena sotto, per il CVO e il PICC/CVC a partenza dagli arti inferiori, e nella zona di giunzione tra vena cava superiore e atrio destro, per il PICC/CVC a partenza dagli arti superiori<sup>25-32</sup>.

Gli esami più attendibili, e quindi gold standard e di prima scelta, per visualizzare la posizione della punta del catetere vascolare di qualunque tipologia, sono l'ecografia e l'ecocardiografia eseguiti da personale esperto, con l'eventuale infusione di un bolo di soluzione fisiologica come "contrasto"<sup>31-36</sup>. Rispetto a queste, sensibilità e specificità dell'esame radiografico nel determinare una malposizione del PICC sono del 64% e 55% rispettivamente<sup>36,37</sup>, e del 76% e 33% in caso di CVO<sup>38</sup>, con una concordanza tra radiografia ed ecocardiografia variabile tra il 60 e l'80%<sup>32</sup>. L'esame ecografico è rapido, può essere eseguito al letto del paziente, permette di evitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti e mezzo di contrasto e consente aggiustamenti della posizione del catetere in tempo reale<sup>31,39</sup>. E' inoltre utile per monitorare la posizione della punta del catetere nel tempo, essendo possibili migrazioni del catetere nei giorni successivi al posizionamento<sup>33</sup>.

Nel caso non sia possibile eseguire l'esame ecografico e si utilizzi la radiografia, il metodo della silhouette cardiaca ha dimostrato maggiore accuratezza rispetto al metodo dei corpi vertebrali (sensibilità e specificità dell'86% e 94% contro il 61% e 74%)<sup>40</sup>. Inoltre, nell'interpretare il radiogramma, occorre tener presente che movimenti degli arti possono provocare migrazione del catetere<sup>31,41,42</sup>.

L'infusione continua intracatetere di UFH 0.5 U/Kg/ora si è dimostrata efficace a prevenire la complicanza occlusiva del catetere tipo PICC<sup>15,43-46</sup> (riduzione rischio chiusura catetere con RR 0.39; 95% CI 0.22-0.67; NNT 9), mentre non è dimostrata la riduzione del rischio di trombosi catetere correlata (RR 0.93; 95% CI 0.58-1.51). Non è stato riportato aumento di incidenza o estensione di IVH (RR 0.50; 95% CI 0.19-1.28). Tale strategia può essere considerata in caso di cruciale necessità di mantenere la pervietà del PICC (ad esempio nei casi di difficile reperimento di un nuovo accesso venoso, di necessità di nutrizione parenterale totale prolungata, di ipoglicemia grave con necessità di supplementazione endovenosa continua di alte dosi di glucosio, etc.).

In uno studio prospettico controllato<sup>47</sup> non è invece risultata efficace la profilassi dell'occlusione (nè della trombosi) con infusione di eparina in caso di CVO.

L'impiego di uno screening ecografico mirato a escludere trombosi in pazienti asintomatici può essere utile in caso di presenza di più fattori di rischio concomitanti per trombosi. La tempistica dello screening ecografico riportata nei diversi studi è variabile: inizio dopo 14 giorni dal posizionamento e poi a intervalli di 2 controlli/settimana<sup>8</sup>, inizio dopo 2-7 giorni dal posizionamento e poi a intervalli di 7 giorni e fino a 7 giorni dopo la rimozione<sup>25</sup>, inizio al posizionamento del catetere

e poi a intervalli di 1 controllo/settimana fino a 2 settimane dopo la rimozione<sup>13</sup>. La trombosi poteva essere rilevata anche a distanza di 1-2 settimane dopo la rimozione del catetere.

### **Raccomandazioni**

- Si raccomanda il corretto posizionamento della punta del catetere venoso centrale<sup>25-30</sup> alla giunzione tra vena cava inferiore e atrio destro, o tra vena cava superiore e atrio destro (Grado 1B).
- Si raccomanda il controllo della posizione della punta del catetere venoso centrale tramite esame ecografico (1A), o, in caso di indisponibilità, tramite esame radiografico utilizzando come riferimento la silhouette cardiaca. Tale controllo, oltre che al posizionamento, è utile anche durante la permanenza del catetere per evidenziare eventuali spostamenti.
- Si sconsiglia il mantenimento in situ del CVO oltre i 6 giorni dall'inserzione<sup>25</sup> (Grado 2B).
- Si consiglia di evitare l'infusione di emocomponenti nel CVO<sup>25</sup> (Grado 2B).
- Nei casi in cui sia cruciale mantenere la pervietà del catetere venoso centrale tipo PICC, per prevenire la complicanza occlusiva si è dimostrata efficace l'infusione continua intracatetere di UFH a 0.5 U/Kg/ora (Grado 1A).
- La profilassi con infusione di eparina non è raccomandata nel CVO perchè non efficace (Grado 1A)
- Nel caso di uso routinario di profilassi di infusione continua intracatetere di UFH, è raccomandata una stretta sorveglianza di eventuali complicanze emorragiche (Grado 1A).
- In caso di neonato portatore di catetere venoso centrale (di qualunque tipo), anche se asintomatico, è consigliato uno screening ecografico mirato a escludere trombosi, se presenti più fattori di rischio concomitanti per trombosi. (Grado 2C)
- Una profilassi primaria della trombosi da catetere venoso centrale non è raccomandata (1B), così come non lo è la profilassi secondaria, a meno della persistenza del catetere o di altro fattore di rischio trombotico e comunque non oltre la persistenza del catetere o del fattore di rischio (2C)<sup>18</sup>.

### **Trattamento dell' occlusione del catetere vascolare**

Dopo gli studi in adulti che hanno dimostrato la sicura efficacia della trombolisi locale rispetto alla infusione di fisiologica nel trattamento delle occlusioni del PICC/CVC e la maggior efficacia del trombolitico rTPA (alteplase) rispetto ad urokinasi e streptokinasi, anche in pazienti pediatriche sono stati condotti alcuni trials sulla trombolisi locale con rTPA, riscontrando una elevata risposta (85-95%) con dosi tra 0,2 -2 mg per lume del catetere (concentrazione 2 mg/2 ml) per una durata tra 1-4 ore, senza eventi avversi. Nuovi recenti trombolitici, come il reteplase, tenecteplase, e il recombinant urokinase, sono risultati sicuri ed efficaci nel trattare le occlusioni del PICC/CVC e con tempi più rapidi rispetto al TPA, anche se ulteriori studi sono necessari per confrontare direttamente il TPA con questi nuovi farmaci, in particolare a tempi precoci (5, 15 e 30 min)<sup>18,48-52</sup>.

## **Raccomandazioni**

- In caso di occlusione del catetere venoso centrale si consiglia, dopo appropriata valutazione clinica, la trombolisi locale (Grado 2C)

1) prima scelta : rTPA 2 mg/2ml di soluzione pari alla capacità del lume del catetere ( 0.1-2 ml) più un addizionale 10%

2) seconda scelta: urokinasi 5000 UI/ml pari alla capacità del lume del catetere ( 0.1-2 ml)

- Se dopo almeno 30 minuti dalla trombolisi locale la pervietà non fosse ripristinata, si può ripetere una seconda dose.
- Se dopo due dosi di trombolitico locale il catetere resta occluso, è consigliabile escludere una trombosi con indagine ecografica (Grado 2C) e rimuovere il catetere con le precauzioni descritte in seguito.

Durante i tentativi di disostruzione del catetere, è consigliabile evitare l'utilizzo di siringhe di piccolo calibro (1-2,5 ml), che, esercitando pressioni eccessive sulla parete del catetere, potrebbero lesionarla.

## **Trattamento della trombosi venosa catetere-correlata**

In caso di trombosi asintomatica diagnosticata incidentalmente e non occlusiva, può essere indicata la sola terapia di supporto con monitoraggio ecografico/radiologico per valutare l'eventuale estensione del trombo e l'avvio della terapia anticoagulante solo in caso di estensione. Dato il rischio di embolizzazione, che nel neonato può essere anche paradossa vista la pervietà del forame ovale<sup>18, 21</sup>, gli esperti consigliano la rimozione del catetere dopo almeno 3-5 giorni di terapia anticoagulante, anche se non esistono studi clinici a supporto di questa pratica.

Il trattamento anticoagulante consigliato è iniziare con eparina standard non frazionata (UFH) seguita da eparina a basso peso molecolare (LMWH), oppure utilizzare da subito LMWH.

In caso di neonato critico a maggior rischio di sanguinamento è preferibile iniziare con l'UFH data la sua breve emivita. Non esistono studi controllati sulla durata ottimale della terapia anticoagulante in età pediatrica e in particolare nel neonato; viene indicata dagli esperti una durata non inferiore a 6 settimane e non oltre i 3 mesi.<sup>18,22</sup> La profilassi secondaria va proseguita sino a che il catetere rimane in situ, nei casi in cui il catetere non sia stato rimosso.

La trombolisi sistemica è consigliata solo in caso di compromissione grave di un organo o arto<sup>18</sup>, dato il rischio emorragico soprattutto per i neonati pretermine. Il farmaco trombolitico di prima scelta è il rTPA, preceduto dalla somministrazione di plasminogeno (tramite trasfusione di plasma fresco) per potenziare l'effetto trombolitico (Grado 2C). Di seconda scelta l'urokinasi. Durante il trattamento trombolitico è raccomandato uno stretto monitoraggio radiologico, clinico e dei parametri ematologici di laboratorio<sup>2</sup>.

In caso di **trombosi venosa portale** da cateterismo ombelicale è opportuno uno stretto monitoraggio ecografico e un follow up fino a 5-8 anni per escludere l'instaurarsi di ipertensione portale<sup>23</sup>. Fino al 43% dei portatori di CVO hanno riscontro ecografico di trombosi portale asintomatica. La trombosi venosa portale presenta una risoluzione spontanea nel 50-70% dei casi, inversamente associata alle dimensioni iniziali del trombo (p=0.024). Non c'è evidenza che la terapia anticoagulante ne acceleri la risoluzione o riduca il rischio di ipertensione portale<sup>13,23,25</sup>.

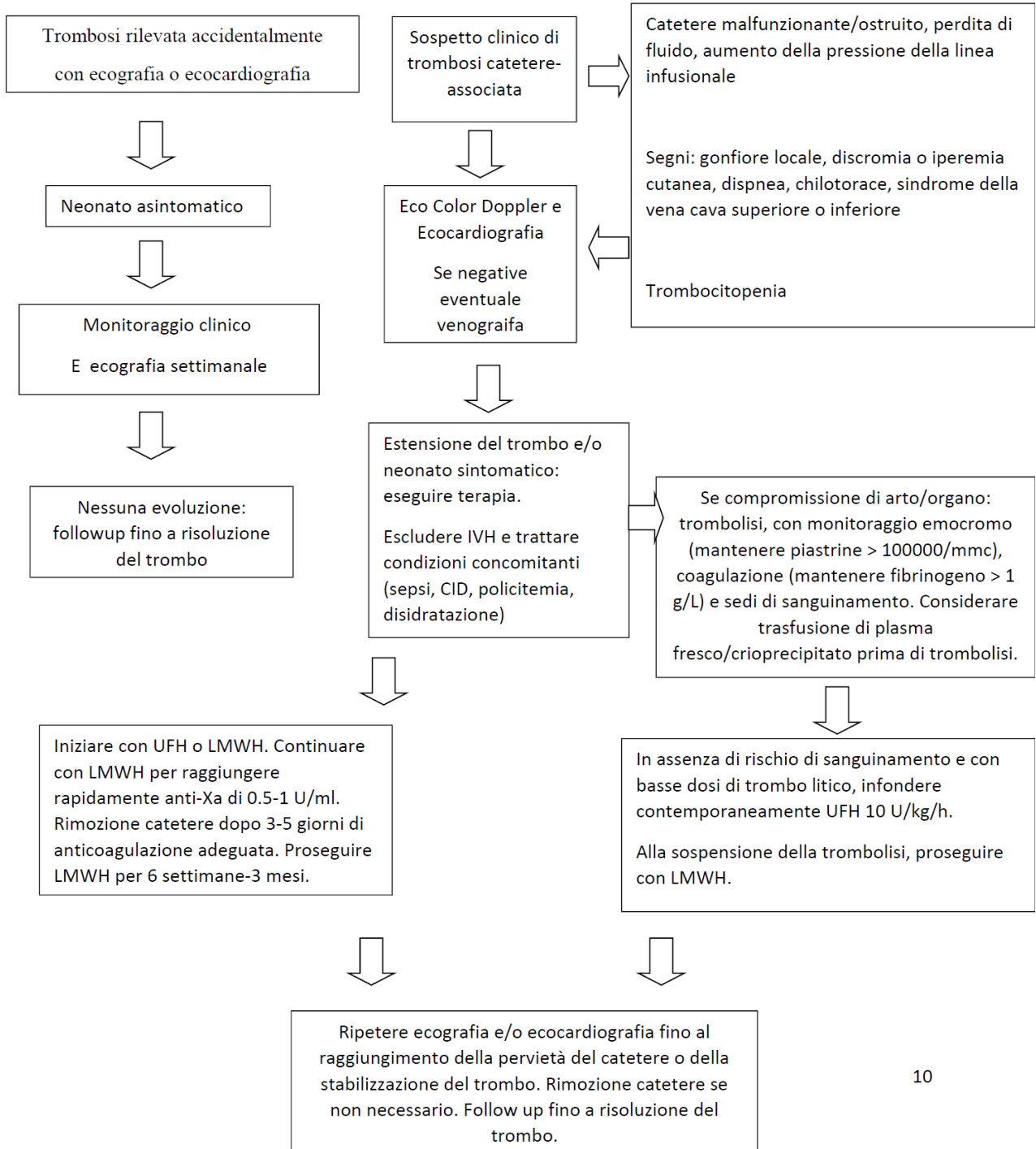


In caso di **trombosi dell'atrio destro** è importante verificare la presenza di sintomi (aritmia, distress respiratorio) e di fattori di rischio per embolia polmonare o embolia paradossa quali: dimensione del trombo all'ecocardiografia > 2 cm, trombo pedunculato, trombo mobile. Se il paziente è asintomatico e a basso rischio di complicanza embolica, la prognosi è in genere favorevole con risoluzione del trombo, indipendentemente dalla terapia effettuata. In caso di rischio embolico elevato, invece, dovranno essere considerate trombolisi o trombectomia, valutando caso per caso il bilancio rischi/benefici<sup>18,24</sup>.

### **Raccomandazioni**

- In caso di trombosi confermata associata a catetere venoso centrale (CVO o PICC/CVC) è consigliata la rimozione del catetere dopo almeno 3-5 giorni di terapia anticoagulante (Grado 2C)
  - E' comunque in alternativa anche possibile, in particolare in caso di trombosi asintomatica diagnosticata incidentalmente e non occlusiva, una terapia di supporto con monitoraggio ecografico/radiologico per valutare l'eventuale estensione del trombo e, in caso di estensione in paziente non trattato, l'avvio della terapia anticoagulante (Grado 2C)<sup>2,18</sup>.
  - In caso di trombosi dell'atrio destro si consiglia la rimozione del catetere appena possibile, preceduta e seguita da terapia anticoagulante nei pazienti sintomatici e/o ad alto rischio di complicanze (Grado 2C).
  - L'anticoagulazione consigliata è con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o con eparina non frazionata (UFH) seguita da LMWH per una durata totale di 6 settimane massimo 3 mesi<sup>18,22</sup> (Grado 2C).
  - Nel caso in cui un catetere venoso sia ancora in sede al termine della terapia anticoagulante, si consiglia la profilassi anticoagulante fino a rimozione del catetere<sup>18,22</sup>. (Grado 2C)
  - La trombolisi sistemica è consigliata solo in caso di compromissione grave di un organo o arto (Grado 2C)<sup>18</sup>.
  - In caso di trombosi atriale la scelta della trombolisi o della terapia chirurgica va valutata nel singolo caso ed in base al rapporto rischio/beneficio, in particolare se rischio imminente di embolismo polmonare o cerebrale (Grado 2C)
  - Il farmaco trombolitico di prima scelta è il tPA, preceduto dalla somministrazione di plasminogeno (tramite trasfusione di plasma fresco) per potenziare l'effetto trombolitico (Grado 2C). Di seconda scelta l'urokinasi.
  - Durante il trattamento trombolitico è raccomandato uno stretto monitoraggio radiologico, clinico e dei parametri ematologici di laboratorio<sup>2</sup>.

**Possibile algoritmo di gestione della trombosi venosa catetere-associata<sup>2</sup> (modificata)**



## **Cateterismo arterioso periferico**

Il cateterismo di arteria periferica (femorale, radiale, tibiale posteriore) in epoca neonatale trova indicazione nel cateterismo cardiaco (diagnostico o procedurale) o nel posizionamento di catetere arterioso a permanenza per il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa in caso di instabilità emodinamica o di necessità di prelievi ematici frequenti, soprattutto in caso di neonati critici con accesso venoso difficile, come i prematuri estremi.

### **Profilassi dell'occlusione del catetere arterioso periferico.**

La profilassi primaria con l'infusione continua transcateretere di UFH a 0.5 U/ml alla velocità di 1 ml/h<sup>53,54</sup> è risultata efficace in studi controllati<sup>53,54</sup>.

### **Raccomandazione**

- Si raccomanda l'infusione continua transcateretere di UFH a 0.5 U/ml alla velocità di 1 ml/h<sup>53,54</sup> (Grado 1A).

E' consigliabile evitare di pungere arterie terminali (come per esempio la brachiale), e, nel caso di puntura dell'arteria radiale, è consigliabile eseguire prima il test di Allen, per verificare il buon funzionamento dell'arteria ulnare omolaterale, e quindi la possibilità di un eventuale circolo di compenso.

### **Terapia della trombosi arteriosa periferica da catetere.**

I sintomi sono pallore, cianosi, parestesie, ipotermia dell'arto e riduzione o scomparsa del polso arterioso, SatO<sub>2</sub> e indice di perfusione bassi localmente.

La immediata rimozione del catetere può risolvere un quadro iniziale, nei restanti casi le opzioni sono la terapia anticoagulante con UFH con o senza trombolisi, oppure la trombectomia con ricostruzione microvascolare, seguite dalla terapia eparinica.<sup>55,56,57</sup>

Un altro possibile approccio terapeutico dell'ischemia di un arto da trombosi arteriosa, soprattutto nel caso sia controindicata la terapia trombolitica o anticoagulante (es. IVH), o in associazione a queste, è il **blocco anestetico** del nervo periferico. La guida ecografica durante la procedura ne aumenta la riuscita e la sicurezza. Anestetici utilizzati sono bupivacaina e ropivacaina, quest'ultima a più lunga emivita e con minore tossicità cardiaca e centrale (dose 1 ml/kg allo 0.2%)<sup>58</sup>.

### **Raccomandazioni**

- In caso di trombosi arteriosa con ischemia di un arto si consiglia la immediata rimozione del catetere arterioso (grado 2B).
- In caso di trombosi arteriosa periferica sintomatica, si consiglia la terapia anticoagulante con UFH con o senza trombolisi, oppure trombectomia chirurgica con ricostruzione microvascolare, seguite da terapia eparinica (Grado 2C).
- In caso di controindicazioni a terapia trombolitica o anticoagulante (es IVH) o anche in associazione a queste, è possibile procedere mediante guida ecografia al blocco anestetico del

nervo periferico utilizzando quale anestetico di prima scelta la ropivacaina 0.2% alla dose di 1 ml/kg (Grado 2C).

### **Trombosi arteriosa femorale**

Nella maggior parte dei casi è conseguente a cateterismo cardiaco, con un'incidenza riportata del 40% in assenza di tromboprofilassi. A rischio sono i pazienti più piccoli, o con stato emodinamico alterato, o con catetere di dimensioni maggiori, o con più lunga durata della cannulazione arteriosa<sup>18,59-60</sup> Esito a breve termine è la limitazione funzionale dell'arto. Possibili esiti a lungo termine sono discrepanza in lunghezza degli arti inferiori, ipotrofia muscolare, claudicatio, ischemia sintomatica in corso di rapido accrescimento (primo anno di vita o pubertà).

**Profilassi** La profilassi con UFH alla dose di 100 U/kg in bolo ha ridotto l'incidenza di trombosi dal 40 all'8%, rispetto alla dose di 50 U/kg o all'aspirina<sup>18,60,63</sup>.

**Terapia** In caso di trombosi arteriosa femorale acuta la terapia raccomandata è l'eparina ev (UFH) o in seconda scelta la LMWH, a dosi terapeutiche, da proseguire per 5-7 giorni<sup>18,61</sup>. In caso di terapia con UFH ev a dose terapeutica è descritta risoluzione nel 70% dei casi, mentre nei casi trattati con LMWH è descritta più frequentemente la necessità di trombolisi o chirurgia.

In caso di rischio di perdita dell'arto o di un organo (per estensione prossimale del trombo e mancata risposta all'UFH) si ricorre alla trombolisi o, se controindicata, alla trombectomia.<sup>18, 62</sup>.

### **Raccomandazioni:**

#### **Profilassi della trombosi arteriosa femorale**

- In caso di cateterismo cardiaco per via arteriosa femorale, si raccomanda tromboprofilassi con UFH per via endovenosa alla dose di 100 U/kg in bolo (Grado 1A), rispetto a 50 U/kg (Grado 1B) o all'aspirina (Grado 1B).
- In caso di procedura prolungata possono essere utili ulteriori dosi di UFH (Grado 2B).

#### **Terapia della trombosi arteriosa femorale**

- In caso di trombosi arteriosa femorale acuta si raccomanda la terapia con UFH ev a dose terapeutica (grado 1B) o LMWH (Grado 2C).
- Si consiglia di proseguire la terapia anticoagulante (con UFH o con passaggio a LMWH) per almeno 5-7 giorni (Grado 2C)
- In caso di rischio imminente di perdita dell'arto o di un organo (per estensione prossimale del trombo e mancata risposta all'UFH) si raccomanda la trombolisi (Grado 1C) o, se controindicata, l'intervento chirurgico (Grado 1C).

### **Cateterismo arterioso ombelicale**

La trombosi associata a catetere arterioso ombelicale (CAO) sintomatica ha un'incidenza dell'1-3%, maggiore in corso di screening ecografico (14-35%) o autoptico (64%). Ha come esiti a breve termine ischemia degli arti inferiori, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, ipertensione, embolismo e NEC; e a lungo termine morte, ipertensione nefrovascolare, deficit di crescita degli arti inferiori<sup>64</sup>.

Principali fattori di rischio per trombosi aortica sono la prolungata permanenza del CAO<sup>64</sup>, la foratura laterale invece che terminale<sup>65</sup> e la posizione bassa della punta del catetere<sup>66</sup>. In studi randomizzati, la posizione alta della punta (tra T6 e T9) rispetto a quella bassa (tra L3 e L4) è risultata associata a minor rischio di eventi ischemici (RR 0.53; 95% CI, 0.44-0.63) e di trombosi aortica (RR 0.31; 95% CI, 0.11-0.86)<sup>66</sup>.

Inoltre la infusione intracatetere di UFH 0.25-1 U/ml si è dimostrata efficace per il mantenimento della pervietà del catetere arterioso ombelicale (RR 0.19; 95% CI, 0.1-0.33)<sup>67</sup>. Non è stato dimostrato effetto sull'incidenza di trombosi aortica o altri eventi ischemici o sul rischio o estensione di IVH<sup>67</sup>.

### **Profilassi della trombosi da CAO**

#### **Raccomandazioni**

- Si consiglia ( il posizionamento alto della punta (tra T6 e T9: sopra il livello del diaframma e al di sotto dell'emergenza della arteria succlavia) rispetto a quello basso (tra L3 e L4). (Grado 2B)
- Ai fini di mantenere la pervietà del catetere arterioso ombelicale è consigliata l'infusione intracatetere di UFH alla concentrazione di 0.25-1 U/ml, per una dose totale giornaliera di 25-200 U/kg/die, monitorizzando eventuali complicanze emorragiche, soprattutto alle basse età gestazionali (Grado 2 A)
- Si raccomanda di rimuovere in CAO appena non sia più necessario (Grado 1A)

### **Terapia della trombosi da CAO**

Riguardo la terapia della trombosi aortica: non ci sono dati sufficienti per raccomandare un trattamento rispetto ad un altro<sup>18</sup>, opzioni terapeutiche possibili sono la terapia anticoagulante con UFH o LMWH, la trombolisi, la trombectomia chirurgica<sup>68</sup>.

Anche in caso di trombosi aortica conseguente a cateterismo arterioso ombelicale, quando controindicata la terapia trombolitica per presenza di IVH, il **blocco anestetico caudale** extradurale (bupivacaina 1.5 ml di una soluzione 0.17%, seguito da infusione continua intracatetere extradurale) si è dimostrato sicuro ed efficace<sup>69</sup> (Grado 2C).

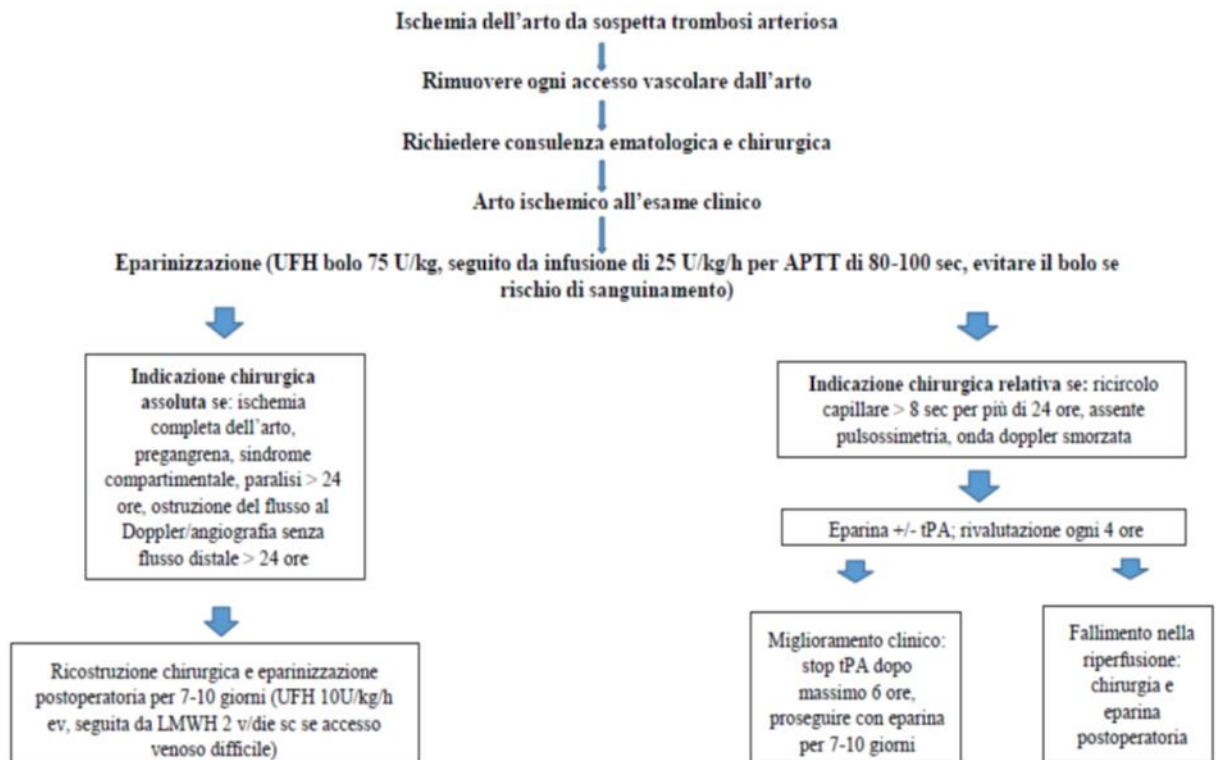
L'inserimento di un catetere arterioso può provocare anche **ischemia da vasospasmo**: in tal caso si è dimostrato utile, dopo rimozione del catetere, riscaldare l'arto controlaterale e, in caso di persistenza del vasospasmo, il trattamento con Nitroglicerina topica 2% alla dose di 4 mm/kg (0.2-0.5 mcg/kg)

a circa 1-2 cm prossimali al sito ischemico, ripetibile ogni 8 ore. Utile il monitoraggio della Metaemoglobinemia (vn < 1%) e della pressione arteriosa <sup>70</sup>.

Un rapido miglioramento dell'ischemia dell'arto indotta da vasospasmo si può ottenere anche con blocco nervoso periferico (blocco caudale o brachiale) effettuato con 1 mg/kg di Ropivacaina al 2% (Naropina®). Il blocco nervoso periferico determina vasodilatazione periferica prevalentemente per riduzione del tono simpatico, ma anche per riduzione degli stimoli dolorifici che di per sé possono aumentare il rilascio di catecolamine. L'effetto è immediato, ma transitorio (circa sei ore), per cui può essere ripetuto a distanza (sei ore).

Il blocco nervoso periferico può risultare utile anche in caso di occlusione (trombosi) arteriosa in quanto diminuisce il vasospasmo, ma costituisce l'unico presidio terapeutico nei casi in cui, per la presenza di fenomeni emorragici, è controindicato l'uso di anticoagulanti e fibrinolitici <sup>58</sup>.

### Possibile algoritmo di gestione della trombosi ischemica arteriosa neonatale<sup>56,57</sup>



## Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico della trombosi arteriosa o venosa nel neonato è indicato nei casi di imminente grave compromissione di un organo o di un arto o di imminente rischio per la vita, in particolare quando esistano controindicazioni alla terapia trombolitica e anticoagulante o quando queste siano inefficaci <sup>18</sup>.

L'ischemia di un arto che persiste oltre le 6 ore rende alto il rischio di perdere la vitalità della muscolatura, perciò la prolungata persistenza dei segni di ischemia, le modifiche cutanee suggestive di gangrena, la paralisi e la sindrome compartimentale sono indicazioni all'esplorazione chirurgica urgente <sup>56,57, 71</sup>.

Sono descritti casi di ischemia acuta degli arti da trombosi arteriosa (femorale, brachiale, ascellare, succlavia) risolti con tecniche di trombectomia chirurgica, preceduta da fasciotomia urgente se presente sindrome compartimentale. Diverse sono le tecniche utilizzate: trombectomia chirurgica diretta con ricostruzione del vaso, trombectomia meccanica tramite catetere Fogarty, arteriotomia longitudinale associata a "milking" del vaso <sup>71-75</sup>.

E' descritto l'utilizzo della trombectomia chirurgica anche in casi di trombosi aortica con insufficienza cardio-circolatoria acuta che mima la coartazione (trombosi spontanea idiopatica o secondaria a trombofilia ereditaria, asfissia, sepsi, infezione congenita da CMV, o da cateterismo arterioso ombelicale). Tra le tecniche utilizzate sono la trombectomia chirurgica diretta tramite sternotomia e la trombectomia meccanica tramite catetere AngioJet <sup>74,75</sup>.

La trombectomia chirurgica può essere indicata anche in casi selezionati di trombosi intracardiaca destra o sinistra sintomatiche, in cui sia imminente il rischio di embolismo<sup>24</sup>.

Dopo la terapia chirurgica è di solito consigliata una terapia anticoagulante con eparina per 7-10 giorni (fino a 3 settimane nella trombosi aortica) <sup>56,71-75</sup>.

## SINTESI delle RACCOMANDAZIONI

### **1. Prevenzione della occlusione e della trombosi associata a catetere venoso centrale ombelicale o ad inserzione periferica percutanea o chirurgica**

**1.1. Raccomandazione Grado 1B.** Si raccomanda il corretto posizionamento della punta del catetere venoso centrale alla giunzione tra vena cava inferiore e atrio destro, o tra vena cava superiore e atrio destro

**1.2 Raccomandazione Grado 1A.** Si raccomanda il controllo della posizione della punta del catetere venoso centrale tramite esame ecografico o, in caso di indisponibilità, tramite esame radiografico utilizzando come riferimento la silhouette cardiaca. Tale controllo, oltre che al posizionamento, è utile anche durante la permanenza del catetere per evidenziare eventuali mal/disposizionamenti.

**1.3 Raccomandazione Grado 2B.** Si sconsiglia il mantenimento in situ del CVO oltre i 6 giorni dall'inserzione.

**1.4 Raccomandazione Grado 2B.** Si sconsiglia l'infusione di emocomponenti nel CVO .

**1.5 Raccomandazione Grado 1A.** Nel catetere venoso centrale tipo PICC, al fine di prevenirne l'occlusione, si è dimostrata efficace l'infusione continua intracatetere di eparina non frazionata (UFH) a 0.5 U/Kg/ora, nei casi in cui sia cruciale mantenere la pervietà del catetere.

**1.6 Raccomandazione Grado 1A.** La profilassi con infusione di eparina non è raccomandata nel CVO, perchè non efficace.

**1.7 Raccomandazione Grado 1A.** Nel caso di uso routinario di profilassi con infusione continua intracatetere di UFH, è raccomandata una stretta sorveglianza di eventuali complicanze emorragiche.

**1.8. Raccomandazione Grado 2C.** In caso di neonato portatore di catetere venoso centrale (di qualunque tipo), anche se asintomatico, si consiglia uno screening ecografico mirato a escludere trombosi, se sono presenti più fattori di rischio concomitanti per trombosi.

**1.9 Raccomandazione Grado 1B.** Nel neonato, la profilassi anticoagulante primaria della trombosi da catetere venoso centrale non è raccomandata.

### **2. 1 Trattamento dell' occlusione del catetere venoso centrale**

**2.1.1 Raccomandazione Grado 2C.** In caso di occlusione del catetere venoso centrale si consiglia, dopo appropriata valutazione clinica, la trombolisi locale in prima scelta con r- tPA 2 mg/2ml di soluzione pari alla capacità del lume del catetere (0.1-2 ml) più un addizionale 10%, o in seconda scelta con urokinasi 5000 UI/ml pari alla capacità del lume del catetere ( 0.1-2 ml).

**2.1.2 Raccomandazione Grado 2C .** Se dopo almeno 30 minuti dalla trombolisi locale la pervietà non fosse ripristinata, si può ripetere una seconda dose.



**2.1.3 Raccomandazione Grado 2C** . Se dopo due dosi di trombolitico locale il catetere resta occluso, è consigliabile escludere una trombosi con indagine ecografica.

## **2.2 Trattamento della trombosi venosa catetere correlata.**

**2.2.1. Raccomandazione Grado 2C** . In caso di trombosi confermata associata a catetere venoso centrale (CVO o CVC ad inserzione periferica percutanea o chirurgica) è consigliata la rimozione del catetere dopo almeno 3-5 giorni di terapia anticoagulante.

**2.2.2 Raccomandazione Grado 2C** E' comunque in alternativa anche possibile, in particolare in caso di trombosi asintomatica diagnosticata incidentalmente e non occlusiva, una terapia di supporto con monitoraggio ecografico/radiologico per valutare l'eventuale estensione del trombo e, in caso di estensione in paziente non trattato, l'avvio della terapia anticoagulante.

**2.2.3 Raccomandazione Grado 2C** . In caso di trombosi dell'atrio destro si consiglia la rimozione del catetere appena possibile, preceduta e seguita da terapia anticoagulante nei pazienti sintomatici e/o ad alto rischio di complicanze.

**2.2.4 . Raccomandazione Grado 2C.** L'anticoagulazione consigliata è con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o con eparina non frazionata (UFH) seguita da LMWH per una durata totale di 6 settimane massimo 3 mesi .

**2.2.5 . Raccomandazione Grado 2C.** La profilassi anticoagulante secondaria va proseguita solo in caso di persistenza del catetere in situ o di altro fattore di rischio trombotico e comunque non oltre la persistenza del catetere o del fattore di rischio.

**2.2.6 Raccomandazione Grado 2C** La trombolisi sistemica è consigliata solo in caso di compromissione grave di un organo o arto.

**2.2.7 Raccomandazione Grado 2C.** In caso di trombosi atriale la scelta della trombolisi o della terapia chirurgica va valutata nel singolo caso ed in base al rapporto rischio/beneficio, in particolare se rischio imminente di embolismo polmonare o cerebrale

**2.2.8 Raccomandazione Grado 2C** . Il farmaco trombolitico di prima scelta è il tPA, preceduto dalla somministrazione di plasminogeno (tramite trasfusione di plasma fresco) per potenziare l'effetto trombolitico; in seconda scelta l'urokinasi.

**2.2.9 Raccomandazione Grado 2C** Durante il trattamento trombolitico è raccomandato uno stretto monitoraggio radiologico, clinico e dei parametri ematologici di laboratorio.

### **3. Cateterismo arterioso periferico e cateterismo cardiaco per via arteriosa femorale**

#### **3.1 Profilassi dell'occlusione del catetere arterioso periferico e della trombosi arteriosa femorale**

**3.1.1 Raccomandazione Grado 1A** . Al fine di prevenire l'occlusione di catetere arterioso periferico si raccomanda l'infusione continua transcateretere di UFH a 0.5 U/ml alla velocità di 1 ml/h.

**3.1.2 Raccomandazione Grado 1A**. In caso di cateterismo cardiaco per via arteriosa femorale, si raccomanda trombolisi con UFH per via endovenosa alla dose di 100 U/kg in bolo.

**3.1.3 Raccomandazione Grado 2B**. In caso di procedura prolungata possono essere utili ulteriori dosi di UFH.

#### **3.2 Terapia della trombosi arteriosa da catetere arterioso periferico e della trombosi arteriosa femorale.**

**3.2.1 Raccomandazione Grado 2B**. In caso di trombosi arteriosa con ischemia di un arto si consiglia la immediata rimozione del catetere arterioso.

**3.2.2 Raccomandazione Grado 2C** In caso di trombosi arteriosa periferica sintomatica, si consiglia la terapia anticoagulante con UFH con o senza trombolisi, oppure trombectomia chirurgica con ricostruzione microvascolare, seguita da terapia eparinica.

**3.2.3 Raccomandazione Grado 2C** In caso di controindicazioni a terapia trombolitica o anticoagulante (es IVH) o anche in associazione a queste, è possibile procedere mediante guida ecografica al blocco anestetico del nervo periferico utilizzando quale anestetico di prima scelta la ropivacaina 0.2% alla dose di 1 ml/kg.

**3.2.4 Raccomandazione Grado 1B** In caso di trombosi arteriosa femorale acuta si raccomanda la terapia con UFH ev a dose terapeutica o in seconda scelta con LMWH ( Grado 2C).

**3.2.5 Raccomandazione Grado 2C** Si consiglia di proseguire la terapia anticoagulante (con UFH o con passaggio a LMWH) per almeno 5-7 giorni.

**3.2.6 Raccomandazione Grado 1C** In caso di rischio imminente di perdita dell'arto o di un organo (per estensione prossimale del trombo e mancata risposta all'UFH) si raccomanda la trombolisi o, se controindicata, l'intervento chirurgico.

### **4. Cateterismo arterioso ombelicale (CAO)**

#### **4.1 Profilassi della trombosi da CAO**

**4.1.1. Raccomandazione Grado 2B** Si consiglia il posizionamento alto della punta del CAO (tra T6 e T9: sopra il livello del diaframma e al di sotto dell'emergenza della arteria succlavia) rispetto a quello basso (tra L3 e L4).

**4.1.2 Raccomandazione Grado 2A** Ai fini di mantenere la pervietà del catetere arterioso ombelicale è consigliata l'infusione intracatetere di UFH alla concentrazione di 0.25-1 U/ml, per una dose totale giornaliera di 25-200 U/kg/die, monitorizzando eventuali complicanze emorragiche, soprattutto nei neonati con basse età gestazionali.

**4.1.3 Raccomandazione Grado 1A** Si raccomanda di rimuovere il CAO appena non sia più necessario.

## **4.2 Terapia. della trombosi da Catetere Arterioso Ombelicale**

**4.2.1 Raccomandazione Grado 2C** In caso di trombosi arteriosa da CAO, si consiglia la terapia anticoagulante con UFH o LMWH con o senza trombolisi, oppure trombectomia chirurgica.

**4.2.2 Raccomandazione Grado 2C** Quando controindicata la terapia trombolitica per presenza di IVH, il **blocco anestetico caudale** extradurale (bupivacaina 1.5 ml di una soluzione 0.17%, seguito da infusione continua intracatetere extradurale) si è dimostrato sicuro ed efficace.

**4.2.3 Raccomandazione Grado 2C** In caso di **ischemia da vasospasmo** è utile, dopo rimozione del catetere, riscaldare l'arto controlaterale e, in caso di persistenza del vasospasmo, eseguire il trattamento con Nitroglicerina topica 2% alla dose di 4 mm/kg (0.2-0.5 mcg/kg) a circa 1-2 cm prossimali al sito ischemico, ripetibile ogni 8 ore. Utile il monitoraggio della Metaemoglobinemia (vn < 1%) e della pressione arteriosa..

**4.2.4 Raccomandazione Grado 2C** In alternativa si può eseguire blocco nervoso periferico (blocco caudale o brachiale) effettuato con 1 mg/kg di Ropivacaina al 2% (Naropina®), ripetibile a distanza (sei ore).

## Riferimenti bibliografici per le raccomandazioni cliniche

1. Schimdt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96:939-43
2. Park C, Paes B, Nagel K, Chan A, Murthy P, The Thrombosis and Hemostasis in Newborns (ThiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2014; 25:97-106
3. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, Giordano P, Luciani M, Molinari AC, Suppiej A, Ramenghi LA, Simioni P; Neonatal Working Group of the Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI); Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr* 2016; Jan 16. pii: S0022-3476(15)01623-6
4. Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004498
5. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000949
6. Boros SJ, Thompson TR, Reynolds JW, Jarvis CW, Williams HJ. Reduced thrombus formation with silicone elastomere (silastic) umbilical artery catheters. *Pediatrics*. 1975; 56(6):981-6
7. Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD005983
8. Haddad H, Lee KS, Higgins A, McMillan D, Price V, El-Naggar W. Routine surveillance Ultrasound for the management of central venous catheters in neonates. *The Journal of Pediatrics* 2014; 164(1)
9. Roy M, Turner Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr* 2002;140:131-4
10. Arai J, Mouri Y, Miyamoto Y. Detection of peripherally inserted central catheter occlusion by in-line pressure monitoring. *Pediatr Anaesth* 2002; 12: 621-4
11. Thornburg C, Smith P, Smithwick M, Cotten C, Benjamin D Jr. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thrombosis Research* 2008; 122:782-5
12. Bauman M, Cheung PY, Massicotte P. Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *The Journal of Pediatrics* 2011; 158(2):1
13. Butler O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, Mc Dermott M, Di Grazio W, D'Angiò CT. A randomized trial comparing longterm and short term use of umbilical venous catheter in premature infants with birth weight of less than 1251 grams. *Pediatrics* 2006; 118:e25-e35
14. Narang S, Roy J, Stevens T, Butler O'Hara M, Mullen C, D'Angiò CT. Risk factors for umbilical venous catheter -associated thrombosis in very low birth weight infants. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:75-9

15. Birch P, Ogden S, Hewson M. A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F252-7
16. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *J Perinatology* 2007;27(8):490-5
17. Klaassen ILM, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015;125(7):1073-7
18. Monagle P, Chan A, Goldenberg A, Ichord R, Journeycake J, Nowak-Gottl U, Vesely S. Antithrombotic therapy in neonates and children, Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines *Chest* 2012; 141:e737S-801S
19. Revel-Vilk S, Ergaz Z. Diagnosis and management of central line-associated thrombosis in newborn and infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:340-4
20. Barnes C, Newall F, Monagle P. Post-thrombotic syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86:212-4
21. Filippi L, Palermo L, Pezzati M, et al. Paradoxical embolism in a preterm infant. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(10): 713-6
22. Nowak-Gottl U, Binglingmaier C, Krumpel A, Gottl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol* 2008; 153(6): 1120-7
23. Williams S, Chan AK. Neonatal portal vein thrombosis: diagnosis and management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16: 329-339
24. Yang JY, Williams S, Brandao LR, Chan AK. Neonatal and childhood right atrial thrombosis: recognition and a risk-stratified treatment approach. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2010 Jun; 21(4): 301-7
25. Kim JH, Lee YS, Kim SH, et al. Does umbilical vein catheterization lead to portal vein thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001; 219:645-650
26. Racadio JM, Doellman DA, Johnson ND, Bean JA, Jacobs BR. Pediatric peripherally inserted central catheters: complication rates related to catheter tip location. *Pediatrics* 2001; 107: E28
27. Raval NC, Gonzalez E, Bhat AM, Pearlman SA, Stefano JL. Umbilical venous catheters: evaluation of radiographs to determine position and associated complications of malpositioned umbilical venous catheters. *Am J Perinatology* 1995; 12: 201-204
28. Abdullah BJ, Mohammad N, Sangkar JV, Abd Aziz YF, Gan GG, Goh KY. Incidence of upper limb venous thrombosis associated with PICC. *Br J Radiology* 2005; 78:596-600
29. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clinical Perinatology* 2005; 32: 141-56
30. Symansky MR, Fox HA. Umbilical vessel catheterization: indications, management, and evaluation of the technique. *J Pediatrics* 1972; 80: 820-6

31. Katheria AC, Fleming SE, Kim JH. A randomized controlled trial of ultrasound-guided peripherally inserted central catheters compared with standard radiograph in neonates. *J of Pediatrics* 2013; 33:791-794
32. Tauzin L, Sigur N, Joubert C, Parra J, Hassid S, Moulies ME. Echocardiography allows more accurate placement of peripherally inserted central catheters in low birthweight infants. *Acta Paediatrica* 2013; 102: 703-706
33. Michel F, Brevaut-Malaty V, Pasquali R, Thomachot L, Vialet R, Hassid S, Nicaise C, Martin C, Panuel M. Comparison of ultrasound and X-ray in determining the position of umbilical venous catheters. *Resuscitation* 2012; 83: 705-709
34. Pulickal AS, Charlagorla PK, Tume SC, Chhabra M, Narula P, Nadroo AM. Superiority of targeted neonatal echocardiography for umbilical venous catheter tip localization: accuracy of a clinician performance model. *J of Perinatology* 2013; 33: 950-953
35. Simanovsky N, Ofek-Shlomai N, Rozovsky K, Ergaz-Shaltiel Z, Hiller N, Bar-Oz B. Umbilical venous catheter position: evaluation by ultrasound. *Eur Radiology* 2011; 21: 1882-1886
36. Jain A, McNamara PJ, Ng E, El-Khuffash A. The use of targeted neonatal echicardiography to confirm placement of peripherally inserted central catheters in neonates. *Am J Perinatology* 2012; 29(2): 101-6
37. Evans A, Natarajan J, Davies CJ. Long line positioning in neonates: does computed radiography improve visibility? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F44-5
38. Ades A, Sable C, Cummings S, Cross R, Markle B, Martin G. Echocardiographic evaluation of umbilical venous catheter placement *J of Perinatology* 2003; 23: 24-28
39. Fleming SE, Kim JH. Ultrasound-guided umbilical catheter insertion in neonates. *J Perinatology* 2011; 31: 344-349
40. Hoellering AB, Koorts PJ, Cartwright DW, Davies MW. Determination of umbilical venous catheter tip position with radiograph. *Pediatric Critical Care Medicine*; 2014; 15: 56-61
41. Connoly B, Amaral J, Walsh S, Temple M, Chait P, Stephens D. Influence of arm movement on central tip location of PICCs. *Pediatr Radiology* 2006; 36: 845-850
42. Nadroo AM, Glass RB, Lin J, Green RS, Holzman IR. Changes in upper extremity position cause migration of PICCs in neonates. *Pediatrics* 2002; 110: 131-6
43. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD002772
44. Uslu S, Ozdemir H, Comert S, Bolat F, Nuhoglu A. The effect of low dose heparin on maintaining peripherally inserted percutaneous central venous catheters in neonates. *J Perinatol* 2010; 30: 794-9
45. Kamala F, Boo NY, Cheah FC, Birinder K. Randomized controlled trial of Heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 1350-1356

46. Shah P, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, Salem S, Glanc P, Ohlsson A, Shah V. A randomized controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheter (PCVCs) in neonates: the Heparin Infusion for PCVC (HIP) study *Pediatrics* 2007; 119: e284
47. Unal S1, Ekici F, Cetin İİ, Bilgi L. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thromb Res.* 2012 Nov;130(5):725-8
48. Baskin JL, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, Pui C-H and Howard SC Thrombolytic therapy for central venous catheter occlusion. *Haematologica.* 2012 May; 97(5): 641–650
49. Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediatr* 2001; 139(4): 593-6
50. Ng R, Li X, Tu T, Semba CP. Alteplase for treatment of occluded peripherally inserted central catheters: safety and efficacy in 240 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15(1 Pt 1):45-9.
51. Anderson DM, Pesaturo KA, Casavant J, Ramsey EZ. Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3):405-9
52. de Lorenzo-Pinto A, Sánchez-Galindo AC, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Lafever SN, San-Prudencio MG, Cortejoso L, Sanjurjo-Sáez M Prevention and treatment of intraluminal catheter thrombosis in children hospitalised in a paediatric intensive care unit. *J Paediatr Child Health.* 2014 Jan;50(1):40-6
53. Butt W, Shann F, McDonnell G, Hudson I. Effect of heparin concentration and infusion rate on the patency of arterial catheters. *Crit Care Med* 1987; 15(3): 230-2
54. Sellden H, Nilsson K, Larsson LE, Ekstrom-Jodal B. Radial arterial catheters in children and neonates: a prospective study. *Crit Care Med* 1987; 15(12): 1106-1109
55. Albisetti M, Schmugge M, Haas R, et al. Arterial thromboembolic complications in critically ill children. *J Crit Care* 2005; 20(3):296-300
56. Coombs CJ, Richardson PW, Dowling GJ, Johnstone BR, Monagle P. Brachial artery thrombosis in infants: an algorithm for limb salvage. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(5): 1481-8
57. Downey C, Aliu O, Nemir S, Naik-Mathuria B, Hatef DA, Bullocks JM, Friedman JD. An algorithmic approach to the management of limb ischemia in infants and young children *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(3): 573-581
58. De Carolis MP, Bersani E, Piersigilli F, Rubortone SA, Occhipinti F, Lacerenza S, Romagnoli C. Peripheral nerve blockade and neonatal limb ischemia: our experience and literature review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014;20(1):55-60
59. Lin PH, Dodson TF, Bush RL, et al. Surgical intervention for complications caused by femoral artery catheterization in pediatric patients. *J Vasc Surg* 2001; 34: 1071-1078
60. Saxena A, Gupta R, Kumar RK, Kothari SS, Wasir HS. Predictors of arterial thrombosis after diagnostic cardiac catheterization in infants and children randomized to two heparin dosages. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41(4): 400-3

61. Bontadelli J, Moeller A, Schmutz M, et al. Use of enoxaparin in the treatment of catheter-related arterial thrombosis in infants with congenital heart disease *Cardiol Young* 2006; 16:27
62. Carlson KM, Rutledge JM, Parker BR, Grifka RG. Use of tissue plasminogen activator for femoral artery thrombosis following transcatheter coil occlusion of patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2005;26(1): 83-6
63. Freed MD, Rosenthal A, Fyler D. Attempts to reduce arterial thrombosis after cardiac catheterization in children: use of percutaneous technique and aspirin. *Am Heart J* 1974; 87(3): 283-286
64. Boo NY, Wong NC, Zulkifli SS, Lye MS. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. *J Pediatr Child Health* 1999; 35(5): 460-5
65. Barrington KJ, Umbilical artery catheters in the newborn: effect of catheter design (end vs side hole). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000508
66. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborns: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Review* 2000; (2): CD000505
67. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborns: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Review* 2000; (2): CD000507
68. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. *Klin Pediatr* 2010; 222(3):134-9
69. Hargreaves DM, Spargo PM, Wheeler RA. Caudal blockade in the management of aortic thrombosis following umbilical artery catheterization. *Anaesthesia* 1992;47(6):493-5
70. Mosalli R, Elbaz M, Paes B. Topical Nitroglycerine for neonatal arterial associated peripheral ischemia following cannulation: a case report and comprehensive literature review. *Case Reports in Pediatrics* 2013; 2013: 608516
71. Orfanotis G, Watson SB. Surgical management of neonatal limb ischaemia: a technique for open thrombectomy and the novel use of Integra. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2013; 66: 1142-1144
72. Ilic N, Vukanic D, Dukic M, Savic N. Axillary Artery Thrombosis in a Newborn: recovery with Surgical Therapy. *The American Surgeon* 2010; 76(7): 784-5
73. Aslam M, Guglietti D, Hansen A. Neonatal arterial thrombosis at birth: case report and literature review. *Am J Perinatol* 2008; 25: 347-352
74. Omeje I, Ram A, Kostolny M. Aortic arch thrombectomy in a 2.8 kg neonate-a case report and review of the literature. *Cardiology in the Young* 2013; 23: 117-120
75. Gerardin J, Anderson C, Armstrong A, Grifka R. Descending aorta thrombus in a neonate mimicking coarctation of the aorta: mechanical thrombectomy using the AngioJet Catheter. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2013; 81: E134-E138



## DOSI E MONITORAGGIO DEI FARMACI ANTICOAGULANTI E TROMBOLITICI NEL NEONATO

### Eparina non frazionata, UFH

La UFH è' il farmaco anticoagulante di cui si ha maggiore esperienza nel neonato e, in relazione alla sua breve emivita (25 minuti nel neonato) è l'anticoagulante di prima scelta per il trattamento della fase acuta (3-5 gg), o quando sono previste manovre chirurgiche o invasive, o in caso di insufficienza renale.

#### Dosaggio

I neonati necessitano, rispetto all'adulto, di dosi maggiori di UFH sia come bolo che come mantenimento<sup>1</sup> al fine di raggiungere livelli terapeutici, a causa della clearance più rapida del farmaco, del maggiore volume di distribuzione e dei livelli plasmatici ridotti di antitrombina<sup>2-8</sup>. Per raggiungere livelli terapeutici, possono essere necessarie dosi oltre 25-30 U/Kg/h nel pretermine, e sino a 50 U/Kg/h nel neonato a termine.

Nel neonato, data la mancanza di prove a sostegno dell'utilità di raggiungere un livello di APTT terapeutico precoce (entro 24 ore), e dato l'associato aumento del rischio di sanguinamento con una dose di carico<sup>9</sup>, si consiglia di iniziare il trattamento con UFH senza bolo iniziale, a meno che non vi sia un rischio significativo o evidenza di progressione del trombo<sup>10</sup>.

Età gestazionale	Dose iniziale di mantenimento	Monitoraggio dopo 6 ore
< 37 sett.	15-20 (U/kg/ora)	APTT e anti Xa
> 37 sett.	28 (U/kg/ora)	APTT e anti Xa

#### Monitoraggio

I test disponibili includono la titolazione con protamina, il test anti-X attivato (AntiXa) e l'APTT, ognuno dei quali ha dei limiti significativi nei neonati e nei bambini. Un valore di APTT di 60-85s è considerato terapeutico nei neonati, con il presupposto che si correla con un livello di Anti-Xa di 0.35-0.7U / ml [Monagle, Chest 2012]. L'approccio consigliato da esperti è quello di utilizzare una combinazione di test (APTT e AntiXa) per ottenere un'interpretazione significativa<sup>10</sup>.

Si consiglia di controllare i test di monitoraggio (APTT oppure antiXa e APTT) dopo 6 ore dall'inizio dell'infusione di UFH<sup>11</sup>.

A tal proposito si riporta un algoritmo pratico di monitoraggio proposto da esperti.<sup>10</sup>

#### Monitoraggio UFH con APTT e AntiXa.

Si consiglia di verificare la risposta iniziale con il controllo di Anti-Xa e APTT contemporaneamente, al fine di stabilire una correlazione tra le due prove.

Se il livello di Anti-Xa e APTT sono terapeutici (0.35-0.7U / ml e 60-85s, rispettivamente) : si può procedere controllando emocromo, Anti-Xa e APTT quotidianamente.

Se il livello di Anti-Xa è terapeutico, ma l'APTT basso, potrebbe essere a causa di livelli elevati di fattore VIII<sup>12</sup>; se il livello di Anti-Xa è terapeutico, ma l'APTT alto, sarà necessario eseguire indagini per escludere coagulopatia e valutare il rischio di sanguinamento.

Se il livello di Anti-Xa è sotto- o sovra-terapeutico, si consiglia la ripetizione di Anti-Xa e APTT ancora una volta dopo 6 ore.

Se i livelli di Anti-Xa sono persistentemente bassi, nonostante l'aumento della dose di UFH, è possibile un deficit di Antitrombina (AT); in analogia a studi con LMWH, si consiglia la conferma del livello di AT e la sua supplementazione se il livello rilevato è basso<sup>13</sup>.

Se i livelli di Anti-Xa sono sovra-terapeutici, devono essere esclusi la contaminazione con eparina del campione e/o una anomalia renale.

### **Monitoraggio UFH solo con APTT .**

Quando il test Anti-Xa non è disponibile, si consiglia il monitoraggio della risposta alla UFH con il solo APTT.

Se l'APTT è terapeutico a 6 ore dopo l'inizio dell'infusione di UFH, si può procedere al controllo di emocromo e APTT quotidiano.

Valori persistentemente bassi di APTT nonostante dosi crescenti di UFH possono essere il risultato di livelli elevati di fattore VIII, carenza di AT, o una anomalia renale. La causa di fondo dovrebbe essere studiata analizzando i livelli di fattore VIII e AT e valutando la funzione renale.

Un valore persistentemente elevato di APTT con minime dosi UFH può suggerire la contaminazione con eparina del campione, o disfunzione renale, o una coagulopatia. È fondamentale valutare il paziente per il rischio di sanguinamento in presenza di livelli elevati di APTT.

#### **Tabella : Monitoraggio UFH con APTT**

Mantenere APTT 60–85s (a) oppure 1.5–2.5 x il basale (b)

APTT(s)	Bolo(U/kg)	Sospensione (min)	Cambio dose (%)	Ripetere APTT (h)
<50	50	0	+10	6
50–59	0	0	+10	6
60–85	0	0	0	Una volta die
86–95	0	0	-10	6
96–120	0	30	-10	6
>120	0	60	-15	6

(a) assumendo che rifletta un Anti-Xa di 0.35–0.70 IU/ml

(b) se valore basale alto: escludere una coagulopatia.

#### **Durata della terapia con UFH**

La durata dovrebbe essere limitata ad un uso a breve termine nei neonati [Monagle Chest 2012], e dovrebbe essere guidata dal motivo principale del suo utilizzo.

## Effetti avversi dell'eparina

Le principali complicanze sono il sanguinamento, la trombocitopenia da anticorpi anti-eparina (HIT) e l'osteoporosi <sup>14</sup>.

### Trattamento del sanguinamento correlato ad UFH

In caso di sanguinamento, l'infusione deve essere immediatamente interrotta. Di solito, questo è sufficiente per ridurre gli effetti sistemici del farmaco a causa della sua breve emivita (1-2 ore). Se, tuttavia, è necessaria la neutralizzazione immediata in presenza di un sanguinamento maggiore, o in un paziente clinicamente instabile, si deve utilizzare il solfato di protamina <sup>15, Monagle Chest 2012</sup>.

La dose di solfato di protamina dipende dalla quantità di UFH infusa nel paziente e dal tempo intercorso dall'infusione di eparina:

Tempo da ultima dose di UFH ricevuta (min)	Dose di solfato di Protamina da infondere (dose in mg per 100 U di UFH ricevuta)
>120	0.25–0.375
60-120	0.375–0.5
30-60	0.5–0.75
<30	1

## EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (LMWH)

Sono rapidamente diventate gli anticoagulanti di scelta anche nei neonati, a causa dei minori requisiti di monitoraggio richiesti (Monagle, Chest 2012), la capacità di ridurre il rischio emorragico, la somministrazione sottocutanea.

Enoxaparina è, in base alla letteratura disponibile, il farmaco più utilizzato in ambito pediatrico e neonatologico<sup>16</sup>; è una delle LMWH con il miglior rapporto anti-FXa/anti-FIIa, e soprattutto con l'emivita più lunga (sino a 6 ore); ciò implica la capacità di fornire un effetto anticoagulante prolungato ancora presente 24 ore dopo la somministrazione <sup>17,18</sup>.

### Dose

Anche se nel neonato sono necessari dosaggi elevati per ottenere rapidamente il range terapeutico (150-170 U/kg nel neonato a termine e sino a 200 U/kg nel pretermine), essi non sono stati validati in trials clinici né in termini di sicurezza né di efficacia <sup>19</sup>.

Pertanto si propongono le dosi riportate in tabella, raccomandando di utilizzare il dosaggio standard (120 U/kg ogni 12 ore) in caso di neonato critico e ad alto rischio di sanguinamento e nel neonato con cardiopatia <sup>6-8</sup>.

### ENOXAPARINA

Età gestazionale	Dose
< 28 sett.	125 U/kg s.c. ogni 12 ore
28-37 sett.	150 U/kg s.c. ogni 12 ore
> 37 sett.	170 U/kg s.c. ogni 12 ore

## DALTEPARINA

Età gestazionale	Dose
< 28 sett.	100 U/kg s.c. ogni 12 ore
28-37 sett.	125 U/kg s.c. ogni 12 ore
> 37 sett.	150 U/kg s.c. ogni 12 ore

- Target del livello di anti-FXa è di 0.5-1.0 U/ml ( 4-6 ore dopo seconda dose s.c.)
- Se alto rischio emorragico utilizzare il dosaggio standard (100-120 U/kg ogni 12 ore)

### Monitoraggio

Il monitoraggio è sempre necessario nel neonato in quanto il neonato spesso richiede dosi più alte, e guadagna rapidamente peso in poche settimane; il monitoraggio è inoltre necessario in caso di insufficienza renale <sup>19,20</sup>.

Il trattamento con Enoxaparina è monitorato misurando l'inibizione del FXa in campioni prelevati da 4 a 6 ore dopo la somministrazione sottocutanea <sup>21</sup>. Quando è adottato uno schema con mono somministrazione giornaliera (profilassi secondaria), è preferibile la misurazione dei livelli a 24 h dalla somministrazione <sup>22</sup>. Il range terapeutico è 0,5-1 unità anti-FXa /ml e quello profilattico 0,1-0,4 unità anti-FXa <sup>23</sup>.

Il nomogramma per adeguamento del dosaggio della LMWH è riportato in **Tabella** :

anti-FXa U/ml	Attesa per dose successiva	Modifiche della dose	Successiva misurazione antiXa
< 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 Xa =0.5 U/ml	-40%	Prima della prossima dose

### Profilassi

Anche se nel neonato la dose profilattica è preferibile suddivisa in 2 somministrazioni (75-100 U/kg/12 h), in caso di buona ricanalizzazione e se il rischio di recidiva è basso, è possibile anche utilizzare la monosomministrazione (150-200 U/kg/24 h) <sup>24</sup>.

## **Emorragia o sovradosaggio**

In caso di emorragia o sovradosaggio, l'enoaparina può essere neutralizzata con iniezione endovenosa molto lenta di protamina: 1 mg di protamina blocca l'effetto di 100 U di enoaparina somministrate nelle precedenti 3-4 ore. Se invece l'enoaparina è stata somministrata più di 8 ore prima della somministrazione di protamina o se è stato stabilito che è necessaria una seconda dose di protamina, si può utilizzare un'infusione di 0,5 mg di protamina per 1 mg di enoaparina. Tuttavia, anche in caso di dosaggi elevati di protamina, l'attività anti-Xa non viene mai totalmente neutralizzata (massimo: 60% circa). Se necessario, somministrare anche plasma fresco congelato.

## **Durata del trattamento**

Gli eventi tromboembolici secondari, che rappresentano la maggior parte dei casi nei neonati, devono essere trattati per circa 6 settimane; in caso di fattori di rischio persistenti, la profilassi secondaria dovrà proseguire fino a quando i fattori di rischio saranno rimossi (Monagle, Chest 2012).

In caso di lunga durata, si dimostra di utile ausilio un dispositivo (Insuflon<sup>®</sup>, Maersk Medical, Lyngø, Danimarca), con minimo "spazio morto" (0,0075 mL) che viene inserito per via sottocutanea e che può essere lasciato *in situ* per una settimana riducendo così il dolore e il disagio dovuti all'iniezione. Per il rischio di complicanze quali indurimento, stilloidismo, ematomi<sup>25</sup> e sindrome compartimentale<sup>26</sup> deve essere usato con cautela nei neonati e non va usato nei prematuri.

## **FARMACI TROMBOLITICI**

Negli ultimi anni l'attivatore del plasminogeno (rt-PA), è divenuto l'agente fibrinolitico più usato in pediatria (Monagle, Chest 2012); ha azione preferenziale sul plasminogeno legato alla fibrina e minore emivita (5 minuti) rispetto all'urokinasi (13 minuti)<sup>27,28</sup>.

I farmaci trombolitici agiscono aumentando la capacità fibrinolitica del plasma attraverso la conversione del plasminogeno in plasmina. Il ridotto livello di plasminogeno nel plasma dei neonati è responsabile della ridotta risposta clinica dei neonati ai farmaci trombolitici, che non è corretta dall'aumento della dose dei farmaci, ma dall'aumento della concentrazione del plasminogeno nel plasma tramite infusioni di plasma<sup>29-31</sup>, Monagle, Chest 2012.

## **Dosi**

Gli eventi trombotici venosi possono rispondere meglio a basse dosi di rt-PA con le quali il trombo può essere liscio lentamente<sup>31,33</sup>, mentre le dosi maggiori possono essere ottimali quando è necessaria una rapida dissoluzione del trombo, come in presenza di rischio di perdita di organo o di arto<sup>35,36</sup>, Monagle, Chest 2012.

I dosaggi di rtPA più usati sono una dose 'alta' di 0,5-0,6 mg/kg/ora e una dose "bassa" di 0,1-0,3 mg/kg/ora. Entrambe sono generalmente somministrate per sei ore, con rivalutazione del trombo dopo 6 ore; una seconda infusione di 6 ore può essere avviata se non si è ottenuta la lisi del trombo, ma non c'è accordo su quando il secondo corso possa essere iniziato con sicurezza, cioè subito oppure 24 ore dopo<sup>37-39</sup>.

Alcuni autori hanno utilizzato una dose di rt-PA molto inferiore per un lungo periodo di tempo<sup>33,40,41</sup>: la dose di inizio è di 0,03 mg/kg/ora; la dose può essere aumentata fino a 0,06-0,24 mg/kg/ora, se non

c'è evidenza di risposta. Basse dosi di rt-PA possono essere continuate per lunghi periodi anche 48 o 96 ore, purchè siano monitorati regolarmente i parametri ematologici e la situazione del trombo.

Tutti i dosaggi sopracitati sembrano essere efficaci, per quanto le complicanze emorragiche sono riportate con quelli più alti <sup>32</sup>.

**Poichè la trombolisi non impedisce la propagazione del trombo, in assenza di rischio di sanguinamento e in caso di utilizzo di dosi basse di trombolitico, è raccomandata una simultanea infusione endovenosa di eparina non frazionata alla dose di 10 U/kg/ora.**

Prima di iniziare la trombolisi è indicato somministrare plasma (10-15 ml/kg).

DOSI della TERAPIA FIBRINOLITICA nel Neonato e nel Bambino

Urochinasi		rTPA		
Dose	Standard	Alta <sup>o</sup>	Bassa	Ultra bassa*
Bolo	4400 UI/Kg	NO	0.1-0.3 mg/Kg	NO
Infusione continua	4400 UI/Kg/h	0.5-0.6 mg/kg/h	0.1-0.3 mg/kg/h	0.03-0.06 fino a 2.4 mg/kg/h; massimo 2 mg/h
Durata (ore)	6-12	6	6-12	12-96

<sup>o</sup> Maggior rischio emorragico, riservata a condizioni di rischio per la vita o per un organo

\* Preferibile per trombosi venosa e nel neonato < 28 settimane

#### SICUREZZA DELLA TERAPIA TROMBOLITICA NEL NEONATO

Il maggiore rischio della terapia trombolitica è il sanguinamento; pertanto è estremamente importante valutarne attentamente il rapporto rischio/beneficio <sup>32</sup>. La diffusione di protocolli con dosi inferiori di rt-PA nel bambino e nel neonato negli ultimi anni avrebbe portato ad una minore incidenza di complicanze emorragiche <sup>33,37</sup> e le controindicazioni stabilite dall'ISTH non sarebbero più assolute ma relative<sup>35</sup>.

#### Controindicazioni alla trombolisi

- chirurgia maggiore o emorragia maggiore entro 10 giorni prima del trattamento
- un evento asfittico importante entro i 7 giorni dal trattamento
- una procedura invasiva entro tre giorni dal trattamento
- convulsioni entro 48 ore dal trattamento
- una età gestazionale inferiore alle 32 settimane
- setticemia
- un sanguinamento acuto al momento dell'inizio della terapia
- impossibilità di mantenere la conta piastrinica almeno sopra alle 75000/mmc
- impossibilità di mantenere il fibrinogeno sopra ai 100 grammi per litro

## MONITORAGGIO E SUPPORTO

Non ci sono test di laboratorio specifici che dimostrino un range terapeutico o una raggiunta efficacia terapeutica durante la terapia trombolitica. Non vi è utilità a monitorare i parametri di laboratorio della fibrolisi come i D-Dimeri che sono ovviamente aumentati, e anche la riduzione del fibrinogeno non mostra correlazione con l'efficacia terapeutica; il monitoraggio dell'emocromo può essere utile per verificare che non ci siano emorragie occulte in atto.

Occorre eseguire una ecografia cerebrale prima di iniziare il trattamento per escludere un preesistente sanguinamento, e ripeterla ogni giorno in caso di terapia prolungata.

Durante la trombolisi devono essere evitate le procedure invasive (punture lombari, iniezioni intramuscolari, cateterismo urinario, puntura arteriosa, controllo della temperatura per via rettale); bisogna garantire un attento monitoraggio clinico per valutare la perfusione tissutale e valutare le potenziali complicanze emorragiche; lo stato neurologico del paziente deve essere monitorato strettamente per segni di emorragia intracranica.

Considerato il rischio emorragico, pare appropriato nel neonato sottoposto a trombolisi mantenere un livello di fibrinogeno superiore a 100 g/l e una conta piastrinica di almeno  $100 \times 10^9/l$ .

La risposta al trattamento sarà invece valutata da attento monitoraggio clinico e radiologico, che invece condiziona la durata della terapia. Quando applicabile, l'ecodoppler deve essere ripetuto dopo 6- 12 ore per valutare l'efficacia della terapia e interromperla appena ottenuto il risultato voluto.

### Emorragia.

In caso di sanguinamento è in genere sufficiente interrompere la terapia trombolitica, data la breve emivita; in caso di necessità, il livello di fibrinogeno può essere ristabilito con crioprecipitato o concentrato commerciale; può essere anche utilizzato l'acido epsilon amino caproico o tranexamico in caso di sanguinamento persistente<sup>42,43</sup>.

## Riferimenti bibliografici per le indicazioni terapeutiche

1. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res* 1994; 35:78–83.
2. Schechter T, Finkelstein Y, Ali M, Kahr WH, Williams S, Chan AK, et al. Unfractionated heparin dosing in young infants: clinical outcomes in a cohort monitored with antifactor Xa levels. *J Thromb Haemost* 2012;10:368–374 ;
3. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis: impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95:362–372;
4. McDonald MM, Jacobson LL, Hay WW, Hathaway WE. Heparin clearance in the newborn. *Pediatr Res* 1981; 15:1015–1018 .
5. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofori F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80:1998–2005
6. Manco Johnson MJ . Controversies in Neonatal thrombotic disorders. In Ohls RK, Yoder MC *Hematology, immunology and Infectious Disease* 2008 58-74
7. Saxonhouse MA, Manco Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders *Semin Perinatol* 2009 52-65
8. Armstrong-Wells JL, Manco-Johnson MJ. Neonatal thrombosis. In *Neonatal Hematology*. Eds de Alarcon, Werner, Christensen. 2nd edition. 2013. pgs 277-285.
9. Newall F, Ignjatovic V, Johnston L, Summerhayes R, Lane G, Cranswick N, et al. Age is a determinant factor for measures of concentration and effect in children requiring unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2010; 103:1085–1090
10. Bhatt MD, Paes BA, Chan AK How to use unfractionated heparin to treat neonatal thrombosis *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2016, 27:00–00
11. Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108:506S–522S
12. Kurekci AE, Gokce H, Akar N. Factor VIII levels in children with thrombosis. *Pediatr Int* 2003; 45:159–162
13. Corder A, Held K, Oschman A. Retrospective evaluation of antithrombin III supplementation in neonates and infants receiving enoxaparin for treatment of thrombosis. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1063–1067
14. Alban S. Adverse effects of heparin. *Handb Exp Pharmacol* 2012;207:211–263
15. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Mitchell LG. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving



- therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective study. *Haematologica* 2007; 97:244–247;
16. Har KR, Young G. Pharmacokinetic- and pharmacodynamic-based antithrombotic dosing recommendations in children. *Expert.Rev.Clin.Pharmacol.* 2012 Jul;5(4):389-96
  17. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs. *Semin.Thromb.Hemost.* 2000;26 Suppl 1:31-8.
  18. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice *Clin.Pharmacokinet.* 2003;42(12):1043-57.
  19. Malowany JJ, Monagle P, Knoppert DC, Lee DS, Wu J, McCusker P, Massicotte MP, Williams S, Chan AK. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thromb.Res.* 2008;122(6):826-30
  20. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J.Pediatr.* 1996 Mar;128(3):313-8
  21. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JJ. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):141S-59S.
  22. Trame MN, Mitchell L, Krumpel A, Male C, Hempel G, Nowak-Gottl U. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J.Thromb.Haemost.* 2010 Sep;8(9):1950-8.
  23. Bratincsak A, Moore JW, El-Said HG. Low dose tissue plasminogen activator treatment for vascular thrombosis following cardiac catheterization in children: a single center experience. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2013 Nov 1;82(5):782-5.33.
  24. Santiago MJ, Lopez-Herce J, Del Castillo DB. Thrombolytic therapy using a low dose of tissue plasminogen activator in children. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2014 Feb;83(2):339-40.
  25. Raffini L. Thrombolysis for intravascular thrombosis in neonates and children. *Curr.Opin.Pediatr.* 2009 Feb;21(1):9-14.2.
  26. Williams MD. Thrombolysis in children. *Br.J.Haematol.* 2010 Jan;148(1):26-36.

## APPENDICE

### Gradi delle raccomandazioni secondo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

Grado della raccomandazione	Benefici/Rischi	Forza metodologica dell'evidenza	Implicazioni
<b>1A</b>	Benefici >> Rischi	RCT senza importanti limitazioni	La raccomandazione è applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle situazioni
Raccomandazione forte		Studi osservazionali ben disegnati (eccezionalmente)	
Qualità dell'evidenza alta			La ricerca difficilmente cambierà la stima dell'effetto della raccomandazione
<b>1B</b>	Benefici >> Rischi	RCT con importanti limitazioni	La raccomandazione è applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle situazioni
Raccomandazione forte		Studi osservazionali ben disegnati	
Qualità dell'evidenza moderata			La ricerca potrebbe modificare la stima dell'effetto della raccomandazione
<b>1C</b>	Benefici >> Rischi	Studi osservazionali, case-series, RCT con importanti limitazioni	La raccomandazione è applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte delle situazioni
Raccomandazione forte			
Qualità dell'evidenza bassa			La ricerca potrebbe modificare con molta probabilità la stima dell'effetto della raccomandazione
<b>2A</b>	Benefici=Rischi	RCT senza importanti limitazioni	L'azione migliore dipende dal singolo paziente e dalla singola circostanza
Raccomandazione debole		Studi osservazionali ben disegnati (eccezionalmente)	
Qualità dell'evidenza forte			La ricerca difficilmente cambierà la stima dell'effetto della raccomandazione
<b>2B</b>	Benefici=Rischi	RCT con importanti limitazioni	L'azione migliore dipende dal singolo paziente e dalla singola circostanza
Raccomandazione debole		Studi osservazionali ben disegnati	
Qualità dell'evidenza moderata			La ricerca potrebbe modificare la stima dell'effetto della raccomandazione
<b>2C</b>	Incertezza nella stima benefici/rischi	Studi osservazionali, case-series, RCT con importanti limitazioni	Le alternative sono equivalenti
Raccomandazione debole			
Qualità dell'evidenza bassa			La ricerca potrebbe modificare con molta probabilità la stima dell'effetto della raccomandazione

ACCP grades of recommendation (Guyatt GH, Norris SL, Schulman s, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines, 9<sup>th</sup> ed, Chest 2012; 141(2) (suppl): 53S-70S

Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE working Group. Grading quality of evidence and strenght of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490-8

Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strenght of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an ACCP task force. Chest 2006; 129: 174-81