

Richtlijn

Neonatale centraal veneuze catheter trombose

Werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke van de sectie Kinderhematologie:

M. Bierings, M.H. Cnossen, N. Dors, D.M.W.M. te Loo, C.H. van Ommen, F.J. Smiers, R.Y.J. Tamminga, M.A. Veening.

Sectie Neonatologie:

K Bergman, CV Hulzebos, D Liem, R van Lingen, M van de Loo, E Lopriore, JJ Sol, D Vijlbrief, M Weissenbruch

Sectie Kindercardiologie:

B Straver, C Schroer,

Contactpersoon:

Dr. C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog
Academisch Medisch Centrum, Emma kinderziekenhuis
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Tel 020 5662727

Email: c.h.vanommen@amc.nl

Disclaimer

Hoewel aan alle pagina's van deze richtlijn de grootst mogelijke zorg is besteed, bestaat er de mogelijkheid dat delen van de informatie verouderd zijn of anderszins niet langer correct. Daarom kunnen er geen rechten aan worden ontleend. De makers van deze richtlijn aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid die zou kunnen voortvloeien uit de inhoud van de pagina's. Wel stellen zij op prijs indien zulke onjuistheden aan hen worden gemeld. Mocht u onjuistheden signaleren, wilt u deze dan bij ons melden?

Inhoudsopgave

1	Doelstelling en wetenschappelijke onderbouwing	3
2	Inleiding	4
3	Diagnostiek	6
4	Preventie	8
5	Behandeling	9
6	Bijlagen	16

1 DOELSTELLING

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen die als leidraad gebruikt kan worden voor de diagnostiek en behandeling van neonatale centraal veneuze catheter (CVC) gerelateerde trombose. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. Daar er in de literatuur nog weinig “evidence” is voor diagnostiek en behandeling van neonatale CVC-gerelateerde trombose is een van de doelen van dit protocol een uniform beleid in Nederland te bewerkstelligen om uiteindelijk “evidence” op dit gebied te verkrijgen. Alle neonaten met een CVC-gerelateerde trombose zullen daartoe verzameld worden in een nationale, prospectieve web-based database (NeoClot database). Na enige tijd zal evaluatie plaatsvinden van het beleid en zal - indien noodzakelijk - de richtlijn worden aangepast. Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies werd gebruik gemaakt van de EBRO-gradering (zie tabel 1, pag 16)(1)

2 INLEIDING

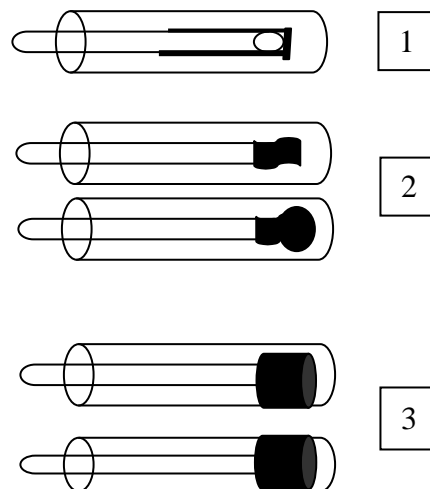
Bij zieke (premature) neonaten worden in toenemende mate CVCs gebruikt voor monitoring, medicatie en parenterale voeding. Deze catheters worden geplaatst in navelvenen, grote centrale venen of in de kleinere perifere venen (peripherally inserted central catheter [PICC]). Een van de complicaties van het gebruik van CVCs is het ontstaan van trombose. Binnen 48 uur na het inbrengen van een catheter ontstaat aan de buiten- en binnenzijde van de catheter een fibrinelaag, een aantrekkelijke plek voor bacteriën en trombose vorming.(2) Er zijn een aantal typen CVC-gerelateerde trombose, die verschillen in uitgebreidheid en ernst, zie figuur 1:

(1) De fibrinelaag, die vlak na het inbrengen aan de binnen- en binnenzijde van de catheter ontstaat;

(2) De catheter-tip trombose, die zich intraluminaal bevindt, waardoor hij obstructie geeft van de catheter. Hierbij kan men wel medicatie of vocht door de catheter geven, maar kan men geen bloed optrekken door de klepwerking van de trombus. Ook kan de trombus zich gedeeltelijk aan de buitenkant van de catheter bevinden maar nog wel los van de vaatwand in het lumen van een vat of in bijvoorbeeld het rechter atrium.

(3) Trombose die uitgaat van de vaatwand en (gedeeltelijke) occlusie geeft van het vat, de zogenaamde wandstandige trombus. (3)

Figuur 1. Uitgebreidheid van trombosevorming



De prevalentie van neonatale CVC-trombose varieert en is afhankelijk van het type catheter, de gebruikte diagnostische testen, de soort studies en de mate van verdenking op trombose. Bij de Canadese registratie studie uit 1995 bleek de incidentie van symptomatische trombi 2.4 per 1000 opnames op de neonatale intensive care unit (NICU); 89% van deze trombi waren catheter gerelateerd. (4) Bij een recent gepubliceerde, retrospectieve studie in Nederland was de incidentie van symptomatische neonatale trombose bij navelvene catheters of PICCs 0.7%. (5) Bij autopsie werd een hogere incidentie van trombose gevonden: navelvene catheter trombose was aanwezig bij 65% van de zuigelingen. (6) Bij screening met venografie had 30% van de zuigelingen met een navelvenecatheter trombose in een Canadese studie. Bij gebruik van echocardiografie als screeningsmethode was de prevalentie van navelvene catheters beduidend lager, namelijk 10,5 tot 14%. (7) De incidentie van symptomatische trombose bij PICCs varieert tussen < 1.5% en 18%. (8-10)

Symptomen van CVC-gerelateerde trombose in de bovenste lichaamshelft zijn een gezwollen arm, uitgezette venen op de thorax, vena cava superior syndroom, persisterende onverklaarde trombocytopenie, niet of slecht functionerende catheter, persisterende sepsis (= sepsis, welke niet reageert op adequate antibiotica), ritmestoornissen, en hemodynamische problematiek.

Symptomen van CVC-gerelateerde trombose in de onderste lichaamshelft zijn een gezwollen been, persisterende onverklaarde trombocytopenie, niet of slecht functionerende catheter, persisterende sepsis (= sepsis, welke niet reageert op adequate antibiotica).

Bij uitgebreid oedeem tgv veneuze stuwning kan ook een (partiële) arteriële doorbloedingsstoornis van een extremiteit optreden.

Spontane regressie van neonatale trombi kan optreden. In de studie van Butler-O'Hara, ontstond asymptomatische trombose bij 24 van de 210 kinderen met een navelvene catheter. Deze trombi werden niet behandeld met anticoagulantia. Bij 11 zuigelingen was de trombus nog aanwezig na een mediaan van 28 dagen. Bij 13 zuigelingen was resolutie van de trombus opgetreden. (11) Echter, catheter gerelateerde trombi kunnen ook in grootte toenemen en complicaties veroorzaken. CVC-gerelateerde trombi in het rechter atrium kunnen leiden tot tricuspidalisklep obstructie, embolisatie naar de long met ernstige respiratoire insufficiëntie en hartfalen. In het geval van een open foramen ovale kan embolisatie optreden naar de hersenen. De exacte prevalenties van deze complicaties zijn niet bekend.

3 DIAGNOSTIEK

Wetenschappelijke onderbouwing

A. Diagnostiek naar trombose

De meest trombi bij neonaten bevinden zich in de vena cava, op de overgang vena cava en rechter atrium of in het rechter atrium vastzittend aan de tip van de catheter. Deze trombi worden gediagnosticeerd met echo(cardio)grafie door cardioloog, radioloog of kinderarts-neonatoloog. (12, 13) Roy et al. onderzochten de sensitiviteit en specificiteit van echocardiografie voor de diagnostiek van asymptomatische catheter gerelateerde trombose bij 47 neonaten in vergelijking met venografie. Bij 14 neonaten (30%) werd trombose vastgesteld middels venografie. Drie cardiologen verrichtten echocardiografie. De sensitiviteit en specificiteit van echocardiografie was respectievelijk 21%/91%, 43%/76% en 21%/94% bij deze 3 kindercardiologen.(14)

Er is geen onderzoek verricht naar de diagnostische methoden voor trombose in de onderste ledematen bij neonaten. Daarom worden richtlijnen voor volwassenen gevolgd, welke een echo doppler adviseren.

Conclusie diagnostiek trombus (niveau 3):

1. Echo(cardio)grafie is de meest gebruikte diagnostische methode voor CVC-gerelateerde trombose bij neonaten . Schmidt 1995 (12), van Ommen 2001 (13), allen graad C.
2. De sensitiviteit en specificiteit van echocardiografie is respectievelijk 21 tot 43% en 76 tot 91%. Roy 2002 (14), graad B.

Verdere overwegingen

De prevalentie van catheter trombose is hoger in studies waarbij men screening van de catheters toepast op zoek naar asymptomatische trombose dan in de studies waarin men de diagnose stelt op basis van klinische symptomen. Daar de klinische consequenties en eventuele behandeling van asymptomatische trombose nog niet duidelijk zijn, adviseert de werkgroep om neonaten met centraal veneuze catheters niet te screenen op de aanwezigheid van asymptomatische trombose.

Aanbevelingen diagnostiek trombus

1. Bij neonaten wordt geadviseerd om echo(cardio)grafie te verrichten bij een verdenking op een catheter-gerelateerde trombose in de bovenste lichaamshelft.
2. Bij verdenking op trombose in het been wordt geadviseerd om echodoppler onderzoek te doen.
3. De werkgroep adviseert om catheters voordat zij verwijderd worden, niet te screenen op asymptomatische catheter gerelateerde trombose.

B. Aanvullende diagnostiek

Aanvullende diagnostiek kan bestaan uit cardiale en hematologische diagnostiek, afhankelijk van de lokalisatie en ernst van de trombose.

Cardiale diagnostiek

Een catheter-gerelateerde trombus in het rechter atrium kan ritmestoornissen veroorzaken, die waarneembaar zijn op de monitor. Vervolgens kan een **ECG met ritmestroom** gemaakt worden. Ernstige ritmestoornissen zijn een potentiële indicatie voor trombolysie.

Hematologische diagnostiek

Congenitale protrombotische risicofactoren, zoals factor V Leiden mutatie, factor II mutatie, antitrombine, proteïne S en proteïne C deficiënties kunnen bijdragen aan het ontstaan van trombose bij neonaten. (15) Young et al. verrichtten een systematische review en meta-analyse van observationele studies en concludeerden dat neonaten en kinderen met een protrombotische risicofactor een verhoogd risico hadden op het ontwikkelen van trombose. (Tabel 2) Bij > 70% van de kinderen was echter minimaal één klinische risicofactor aanwezig naast de hematologische protrombotische risicofactor. Verder vermeldden de auteurs in de discussie dat neonaten in deze meta-analyse ondervertegenwoordigd waren, waardoor de conclusies in deze leeftijdscategorie voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden.

Conclusie hematologische diagnostiek (niveau 2):

Congenitale protrombotische risicofactoren dragen bij aan het ontstaan van neonatale trombose. Young 2008 (15), graad A2.

Overige overwegingen

De werkgroep vindt dat een catheter in situ, in combinatie met veelal andere klinische risicofactoren, voldoende is voor het ontstaan van lijngerelateerde trombose bij een neonaat en adviseert om geen onderzoek te doen naar de aanwezigheid van protrombotische risicofactoren. Verder is het onduidelijk wat de klinische consequenties zijn van het hebben van een congenitale protrombotische risicofactor voor de duur van de behandeling van de cathetertrombose, voor profylactische behandeling op risico-momenten zoals immobiliteit en chirurgische ingrepen en voor eventuele screening van asymptomatische familieleden. Verder is de interpretatie van antitrombine, proteïne C en proteïne S plasma waarden moeilijk op de neonatale leeftijd. Allereerst bereiken proteïne S en antitrombine volwassen waarden na de leeftijd van 6 maanden; bij proteïne C worden volwassen waarden pas in de

adolescentie bereikt.(16, 17) Verder kunnen de plasmawaarden van de stollingseiwitten bij een sepsis tijdelijk verlaagd zijn door verbruik. Bij afwijkende waarden van antitrombine, proteïne C en proteïne S dienen deze opnieuw - na een ziektevrije periode - herhaald te worden.

Verdere diagnostiek naar de aanwezigheid van protrombotische risicofactoren kan wel zinvol zijn bij herhaling van trombo-embolische incidenten.

Aanbevelingen cardiale en hematologische diagnostiek:

4. Bij een cardiale trombus wordt geadviseerd om eventuele afwijkingen op de monitor te objectiveren door een ECG met ritmestroom te maken om ritmestoornissen veroorzaakt door de trombus te objectiveren.
5. De werkgroep adviseert om geen onderzoek te doen naar de aanwezigheid van protrombotische risicofactoren bij neonaten met een catheter gerelateerde trombose

3 PREVENTIE

Wetenschappelijke onderbouwing

Veneuze trombose bij kinderen, inclusief neonaten is multifactorieel. (18, 19) Hoe groter het aantal risicofactoren, hoe groter de kans op veneuze trombose. De belangrijkste risicofactor voor veneuze trombose bij neonaten is de CVC. Behalve dat de catheter zelf zorgt voor schade aan de vaatwand en verandering van bloedstroom, kunnen infusievloeistoffen en parenterale voeding, additionele schade aan de vaatwand veroorzaken en bijdragen aan het trombose risico. In premature neonaten, is ook het hematocriet van > 55% een onafhankelijke risicofactor voor trombose. (OR 3.7; 95% CI 1.1-11.8) (20)

Ter preventie van trombose is een optimale positie van de catheter tip van belang. Zo mogelijk, dient deze bij een CVC in de vena cava superior of vena cava inferior dicht bij de overgang tot het rechter atrium gepositioneerd te zijn.(21) Case series laten zien dat een navelvene catheter die verkeerd gepositioneerd is, bijvoorbeeld in de linker vena porta, het risico op trombose verhoogt.(22) Een Cochrane-review vond geen verschil in tromboserisico tussen dubbel-lumen en enkel-lumen catheters. Echter, het aantal patiënten was laag (n=113) en de kwaliteit van de drie geïncludeerde gerandomiseerde studies (RCTs) matig. (23) Een studie bij premature neonaten vond geen verschil in tromboserisico bij navelvene catheters die kortdurend (7-10 dagen) of langdurig (tot 28 dagen) aanwezig waren. Er lijkt wel een associatie te bestaan tussen CVC-gerelateerde sepsis en trombose bij neonaten met een catheter. (24) Te allen tijde blijven de zorgvuldige overweging over de noodzaak van de CVC en optimale hygiënische verzorging van de catheter, belangrijke preventieve maatregelen ter voorkoming van trombose.

Om catheterocclusie te voorkomen wordt bij neonaten een continue flow over de catheter geadviseerd. Toevoeging van ongefractioneerde heparine (0.5^E/kg/uur) zorgde in een RCT voor verlenging van de verblijfsduur van de catheter en voor vermindering van het aantal catheter-occlusies, maar niet voor vermindering van de incidentie van wand-standige trombi. (25) Een Cochrane review bevestigde deze bevinding. (26) Een Cochrane-review over heparine-gecoate catheters includeerde twee studies. Er was geen verschil in risico op trombose (RR 0.71, 95% CI 0.44-1.15) tussen kinderen (inclusief neonaten) met heparine en niet-heparine gebonden catheters. (27)

Conclusies preventie:

1. Niveau 3: De CVC is de belangrijkste risicofactor voor trombose op de neonatale leeftijd. Andrew 1994 (18), van Ommen 2001 (19), graad C.
2. Niveau 1: Ongefractioneerde heparine (0,5 E/kg/uur) verlengt catheter-duur en vermindert het aantal catheter-occlusies bij neonaten, maar vermindert niet het aantal catheter-gerelateerde trombi. Shah 2007 (25), Shah 2008 (26), graad 1A.
3. Niveau 1: Heparine-gecoate catheters verminderen het aantal catheter gerelateerde trombi bij neonaten niet. Shah 2007 (27), graad 1A.

Aanbevelingen preventie:

6. Weeg de indicatie voor een catheter zorgvuldig af tegen de risico's. Verwijder de catheter zodra deze niet meer nodig is.
7. Zorg voor een optimale positie van de catheter.
8. Het is niet zinvol om ongefractioneerde heparine (0,5 E/kg/uur) toe te voegen aan de infuusvloeistof met continue flow over de catheter om de incidentie van CVC-gerelateerde trombose te verminderen, wel verlengt deze toevoeging de catheter-duur.

4 BEHANDELING

Wetenschappelijke onderbouwing

Therapeutische opties voor de behandeling van neonatale CVC-gerelateerde trombose zijn:

- 1) Afwachten en echografisch vervolgen;
- 2) Antistolling (laag-moleculair-gewicht heparine [LMWH] of ongefractioneerde heparine, eventueel bij uitzondering gevolgd door vitamine K antagonisten);
- 3) Trombolyse;
- 4) Trombectomie. (28)

Er zijn geen RCTs voorhanden betreffende antitrombotische behandeling bij neonaten met CVC-gerelateerde trombose, wel een aantal case-reports en kleine case-series.

Ad 1 en 2: Afwachten en/of heparine (Tabel 3 en 4)

Butler-O'Hara et al. vergeleken 2 groepen neonaten van < 1250 gram: de ene groep kreeg een navelvene catheter voor een maximum van 4 weken (n=104, geboortegewicht 931±193 gram, amenorroeduur (AD) 27.7±2.2 weken), de andere groep kreeg een navelvene catheter voor 7 tot 10 dagen, gevolgd door een PICC (n=106, geboortegewicht 915±198 gram, AD 27.8±2.0 weken). Eindpunten waren het aantal catheter-infecties en klinisch relevante trombi. Op vaste tijdstippen werden echocardiogrammen gemaakt door cardiologen. Er werden 210 kinderen geïncludeerd in de studie. Asymptomatische trombose werd bij 24 van de 210 kinderen met een navelvene catheter gevonden aan de tip van de catheter. Elf van de 24 trombi werden beoordeeld als klinisch belangrijk. Alle trombi werden niet behandeld met anticoagulantia. Bij 11 zuigelingen was de trombus nog aanwezig na een mediaan van 28 dagen. Bij 13 zuigelingen was resolutie van de trombus opgetreden.(11)

Bendaly et al. beschreven de uitkomsten van 19 neonaten met cardiale trombi (29), waarvan 12 van 19 kinderen een congenitale hartafwijking hadden. Negen van de 19 neonaten kregen heparine, 7 alleen antibiotica, 2 ondergingen trombectomie en bij 1 neonaat werd een afwachtend beleid gevoerd. Bij 18 van de 19 neonaten verdween de trombus na een mediaan van 26 dagen (variatie 0 tot 166 dagen). Eén patiënt, bij wie de trombus kleiner werd met heparine en antibiotica, was “lost to follow-up” na 72 dagen. Er traden geen complicaties van de behandeling op.

Van Elteren et al. beschreven retrospectief het beleid en de resultaten van 32 neonaten met trombose (mediane geboortegewicht 1145 gram, mediane AD 29 weken). Tussen januari 2004 en juli 2010 werden bij 32 van de 4734 neonaten (0.7%) op de NICU in Leiden trombose gediagnosticeerd. Bij 7 neonaten werd een expectatief beleid gevoerd, en 25 neonaten werden behandeld met LMWH. Complete resolutie trad op bij 6 van de 7 zuigelingen (86%) zonder anticoagulantia en bij 17 van de 25 zuigelingen (68%) met LMWH. LMWH veroorzaakte een ernstige bloeding bij 2 neonaten. Bij 1 neonaat ontstond een abces bij de injectieplaats van LMWH (met gebruik insuflon).

In bovenstaande artikelen wordt bij een afwachtend beleid geen melding gemaakt of men bijkomende “supportive care” maatregelen neemt zoals ruim totaal vocht, het accepteren van een iets lager Hb en het hoog leggen van een aangedane extremiteit.

Michaels et al. beschreven 10 premature neonaten (gemiddeld gewicht 1215 gram, gemiddelde AD 26 weken) met CVC-gerelateerde trombi, die behandeld werden met LMWH. Trombus resolutie trad op bij 8 van de 10 neonaten (80%). Bloedingscomplicaties deden zich niet voor. (30)

Een studie van Malowany et al. over 12 preterm en 4 term geboren neonaten (geboortegewicht 1611 ± 1040 gram, AD 30.3 ± 5.7 weken) liet geen ernstige bijwerkingen zien van het gebruik van enoxaparine (=LMWH) met resolutie van de trombus in 71% van de patiënten. (31)

Malowany et al. verrichtten een review van de literatuur tussen 1980 en 2007 betreffende de behandeling van trombose met enoxaparine bij neonaten. Enoxaparine werd gegeven aan 240 neonaten (53 prematuur geboren, 61 term geboren en 126 met onbekende AD) met veneuze trombose. Prematuur geboren neonaten hadden een hogere dosis nodig dan term geboren neonaten. 68 van de 119 neonaten (72%) vertoonden een complete of gedeeltelijke resolutie van de trombus. Grote bloedingen traden op bij 4% van de patiënten (9 van 217 neonaten). (32)

LMWH kan aan de zuigelingen worden toegediend per **insuflon**. Het voordeel is dat de neonaat minder geprikt hoeft te worden. Er zijn echter ook nadelen, vooral bij de neonaten met weinig subcutaan vet. Er zijn enkele case reports beschreven waarbij lokaal ernstige complicaties optraden bij het subcutaan toedienen van LMWH door een insuflon, zoals een geïnfecteerd hematoom en abces.(31, 33) Het is belangrijk om de insuflon zeer frequent te controleren en te wisselen. Een alternatief is om de subcutane injecties LMWH zonder insuflon toe te dienen.

Ad 3: Trombolyse

Er zijn drie trombolytica beschikbaar, namelijk streptokinase, urokinase en recombinant tissue plasminogeen activator (r-tPA). Er zijn geen studies die deze drie middelen vergelijken. Streptokinase heeft een lage affiniteit voor plasminogeen, dat gebonden is aan fibrine in het stolsel. Ook is het geassocieerd met allergische reacties. Urokinase geeft geen aanleiding voor allergische reacties, maar heeft net als streptokinase een lage affiniteit voor aan fibrine gebonden plasminogeen, waardoor het systemisch werkt. Daarentegen heeft r-tPA wel een verhoogde affiniteit voor aan fibrine gebonden plasminogeen, waardoor theoretisch de werking ter plaatse van de trombus groter is dan bij streptokinase en urokinase, met een mogelijk lager risico op bloedingen. Er zijn echter geen in vivo studies die

dit potentiële voordeel van r-tPA ten opzichte van urokinase ondersteunen. Over het algemeen wordt r-tPA het meest frequent gebruikt bij kinderen voor trombolysen.

De grootste case-serie van neonaten met catheter trombose die behandeld werden met urokinase, komt uit Nijmegen. (34) Bij 26 neonaten (AD 36 ± 4.8 weken, geboortegewicht 2603 ± 1350 gram) vond trombolysen met urokinase plaats. Complete resolutie trad op bij 50%, gedeeltelijke resolutie bij 12% en er was geen effect bij 38% van de patiënten. Milde bloedingscomplicaties ontstonden bij 2 patiënten.

Torres-Valdivieso et al. beschreven het succesvolle gebruik van r-tPA bij een premature zuigeling en geven een overzicht van de beschikbare literatuur. (35) Samenvattend, zijn er 98 neonaten beschreven met cardiale en niet-cardiale trombi, die behandeld werden met een wisselende doseringen r-tPA. Bij 70% verdween het stolsel, bij 20% verdween het stolsel gedeeltelijk en bij 10% van de kinderen loste het stolsel niet op. Complicaties werden ook gerapporteerd: 4% overleed t.g.v. een bloeding, 10% kreeg een intraventriculaire bloeding, 2% kreeg een longbloeding, 1% een nierbloeding en 5% een kleine bloeding.

De juiste dosering van r-tPA voor trombolysen in neonaten is niet bekend. De mediane dosis gerapporteerd in verschillende case-series is 0,435 mg/ kg/uur (range 0,01-3,75 mg/kg/uur). (36) In de richtlijnen van de American College of Chest Physicians (ACCP) wordt een dosis van 0,1 tot 0,5 mg/kg/uur gedurende 6 uur geadviseerd. (28) In 1 studie van Wang et al. werd in 5 neonaten een lagere dosis gebruikt van 0,03-0,24 mg/kg/uur gedurende 48 tot 70 uur. Complete resolutie trad op bij 100% van de kinderen. Een subduraal hematoom ontstond bij één preterme neonaat. (37)

In-vitro studies hebben aangetoond dat neonaten een langzame response hebben op fibrinolytica, wat mogelijk veroorzaakt wordt door lagere plasminogeen plasma waarden in vergelijking met volwassenen. Toevoeging van plasma doet het fibrinolytische proces versnellen. (38) De ACCP adviseert om plasma te geven aan neonaten voor start van fibrinolyse in een dosering van 10 ml/kg met monitoring van het fibrinogeen gehalte als surrogaat maat voor het plasminogeen gehalte in de patiënt.

Ad 4: (Percutane) trombectomie

Percutane trombectomie is bij deze leeftijdsgroep door het kleine kaliber van de vaten meestal niet mogelijk. Re-occlusie treedt frequent op. Het kan zinvol zijn om deze behandeloptie met desbetreffende behandelaars te overleggen. Chirurgische trombectomie

van een trombus in het rechteratrium is een zeer invasieve en risicovolle procedure en enkel te overwegen bij een hoog risico trombus, die persisteert na de andere behandelingen. (37)

Conclusies behandeling :

1. Niveau 3: Therapeutische opties voor de behandeling van neonatale cathetertrombose zijn: a) Afwachten en echografisch vervolgen, b) Antistolling (LMWH of ongefractioneerde heparine, bij uitzondering gevolgd door vitamine K antagonisten, en c) trombolysen (r-tPA). Monagle 2008 (28), graad C.
2. Niveau 3: Trombolysen heeft een verhoogd risico op bloedingen in vergelijking met heparine. Torres-Valdivieso 2003 (35), Michaels 2004 (30), allen graad C.
3. Niveau 3: In vitro verhoogt de toevoeging van plasma de effectiviteit van fibrinolytica in navelstreng bloed. Andrew 1992 (38), graad C.

Overige overwegingen

Door gebrek aan RCTs en grote cohort-studies, zijn aanbevelingen voor de behandeling van neonaten met CVC-gerelateerde trombose gebaseerd op extrapolatie van behandeling van trombose bij volwassenen, informatie van kleine case-series (zoals hierboven beschreven) en expert opinions. De behandeling dient geïndividualiseerd te worden, waarbij men bij elke neonat afzonderlijk de voor- en nadelen van antistollingstherapie in ogenschouw neemt.

Relatieve contra-indicaties voor antistolling zijn:

- Grote chirurgische ingreep in afgelopen 10 dagen
- Intracraniale bloeding in afgelopen 10 dagen
- Grote chirurgische ingrepen in komende drie dagen
- Actieve bloeding
- Zeer ernstige asfyxie
- Zeer premature neonaten (< 28 weken) met hoog risico op IVH
- Trombocytopenie

De richtlijn van de ACCP uit 2012 adviseert om neonatale catheter gerelateerde trombi te behandelen met LMWH of ongefractioneerde heparine of om af te wachten en de trombi radiografisch te vervolgen. Indien afgewacht wordt, adviseren zij om bij uitbreiding van de trombus deze te behandelen met antistolling. (28) Deze adviezen heeft de werkgroep verder uitgekristalliseerd.

Aanbevelingen voor behandeling (28) (zie stroomdiagram)

Algemeen

Behandeling Op Maat: Bij elke neonaat afzonderlijk moet de antistollingsbehandeling bepaald worden (i.o.m. de kinderhematoloog, indien aanwezig). Bij evaluatie beoordeelt men of de trombus levensbedreigend is, of er contra-indicaties bestaan voor antistollingstherapie bij de betreffende patiënt, en weegt men de voor- en nadelen van afwachten en elke specifieke antistollingsbehandeling af.

Catheter gerelateerde trombus in een bloedvat

9. Bij een catheter gerelateerde trombus in een bloedvat, waarbij nog goede flow aanwezig is langs de trombus, adviseert de werkgroep een expectatief beleid, waarbij de trombus echografisch vervolgd wordt (binnen 5 dagen, afhankelijk van de grootte van de trombus). Bij toename van de trombus adviseert de werkgroep te starten met heparine (zie tabel 5 en 6).
10. Bij alle catheter gerelateerde trombi die het bloedvat volledig afsluiten en waarbij geen indicatie bestaat voor trombolyse (zie punt 21), adviseert de werkgroep direct te starten met heparine.
11. De werkgroep adviseert om in beide bovenstaande omstandigheden de catheter te verwijderen, indien mogelijk.
12. Wat betreft heparine gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar LMWH ivm minder controles, mogelijk lager risico op bloedingen, en een betere instelbaarheid dan ongefractioneerde heparine.
13. Bij het gebruik van een insuflon om LMWH toe te dienen, is het belangrijk om frequent de insteekopening te controleren en de insuflon te wisselen, vooral bij neonaten met weinig subcutaan vet. Een alternatief is om geen insuflon te gebruiken.
14. Er vindt in principe geen dosisaanpassing van de antistollingstherapie plaats bij trombopenie. Antistollingstherapie is geen indicatie voor profylactische trombocytentransfusies. Indicaties voor trombocytentransfusies bij neonaten worden vermeld in de CBO Richtlijn Bloedtransfusie. Bij trombolyse worden wel trombocytentransfusies gegeven in geval van trombopenie.

Catheter gerelateerde trombose in het rechter atrium

15. Bij een catheter gerelateerde trombose in het rechter atrium, die minder dan de helft van het rechter atrium in beslag neemt en waarbij geen indicatie bestaat voor trombolyse (zie punt 21), adviseert de werkgroep een expectatief beleid, waarbij de trombus echografisch vervolgd wordt (na 1 tot 3 dagen, afhankelijk van de grootte van de trombus). Bij toename van de trombus adviseert de werkgroep te starten met heparine.

16. Bij een catheter gerelateerde trombus in het rechter atrium, die meer dan de helft van het rechter atrium in beslag neemt en waarbij geen indicatie bestaat voor trombolyse, adviseert de werkgroep te starten met heparine.
17. De werkgroep adviseert om de lijn te verwijderen, indien mogelijk.
18. Wat betreft heparine gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar LMWH ivm minder controles, mogelijk lager risico op bloedingen, en een betere instelbaarheid dan ongefractioneerde heparine.
19. Bij het gebruik van een insuflon om LMWH toe te dienen, is het belangrijk om frequent de insteekopening te controleren en de insuflon te wisselen, vooral bij neonaten met weinig subcutaan vet. Een alternatief is om geen insuflon te gebruiken.
20. Er vindt in principe geen dosisaanpassing van de antistollingstherapie plaats bij trombopenie. Antistollingstherapie is geen indicatie voor profylactische trombocytentransfusies. Indicaties voor trombocytentransfusies bij neonaten worden vermeld in de CBO Richtlijn Bloedtransfusie. Bij trombolyse worden wel trombocytentransfusies gegeven in geval van trombopenie.

Hoog risico trombose

21. Ivm het hoge risico op bloedingen, vooral bij prematuur geboren neonaten adviseert de werkgroep om trombolyse (zie tabel 7) te reserveren voor a) trombi die een ledemaat of orgaan bedreigen in geval van een trombus in een vat en voor b) hoog risico trombose in het rechter atrium, zoals:

- (1) trombi in het rechter atrium, die de outflow van het rechter atrium via de tricuspidalis klep belemmeren,
- (2) trombi, die zich uitbreiden via de tricuspidalisklep of persisterend foramen ovale,
- (3) trombi, die gesteeld en mobiel zijn
- (4) trombi, die ernstige ritmestoornissen veroorzaken,
- (5) trombi, die hemodynamische instabiliteit veroorzaken, en
- (6) trombi, die uitbreiden ondanks therapeutische heparine spiegels.

22. Na trombolyse wordt de antistollingstherapie voortgezet met LMWH.

Duur van de behandeling

23. De totale duur van de antistollingsbehandeling van een catheter gerelateerde trombose is maximaal 3 maanden. Indien de trombus eerder niet meer aanwezig is bij echo(cardio)grafie, kan de antistolling op dat moment gestopt worden.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies (EBRO-gradering)

Voor artikelen betreffende: diagnostiek

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: preventie of therapie

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
- B gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 2 Odds ratios van de verschillende protrombotische risicofactoren voor het ontwikkelen van een eerste trombose bij kinderen. (15)

Summary ORs (95% CIs; Meta-Analysis) Including Testing for Heterogeneity (I^2) and Publication Bias for Genetic Traits Associated With a First VTE Onset in Children					
Genetic Traits (No. of Studies)	Patients/Controls, n	OR (95% CI), Fixed Model	OR (95% CI), Random Model	I^2 , %	Bias Indicator ¹⁴
Protein C deficiency (16)	1079/1979	7.72 (4.440–13.42)	7.75 (4.48–13.38)	0	
<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	0.75	0.13
Protein S deficiency (16)	1075/1979	5.77 (3.03–10.97)	5.77 (3.07–10.85)	0	
<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	0.92	0.30
Antithrombin deficiency (16)	1072/1979	9.44 (3.34–26.66)	8.73 (3.12–24.42)	0.0	
<i>P</i>		<0.0001	<i>P</i> <0.0001	0.96	0.27
Factor V G1691A (23)	1430/2623	3.77 (2.98–4.77)	3.56 (2.57–4.93)	33.4	
<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	0.08	0.78
Factor II G20210A (14)	916/1673	2.64 (1.60–4.41)	2.63 (1.61–4.29)	0	
<i>P</i>		<0.0001	0.0001	0.90	0.71

Tabel 3 Literatuur betreffende onbehandelde catheter gerelateerde trombose bij neonaten

Auteur jaar	Studietype Totaal nr patiënten	Nr patiënten met trombus	Beleid	Resultaat	Relevante bloeding
Butler-O'Hara 2006	RCT n=210	n=24	Wait and see	n=13 (54%) resolutie n=11 (46%) geen resolutie	nvt
Bendaly 2008	Retro n=19	n=8	Wait and see	n=8 (100%) resolutie	nvt
		n=9	LMWH UFH	n=8 (89%) resolutie n=1 lost to follow up	n=1 (11%)
		n=2	Trombectomie	n=2 (100%) resolutie	
Elteren 2011	Retro n=32	n=7	Wait and see	n=6 (72%) resolutie n=1 partiele resolutie	nvt
		n=25	LMWH	n=17 (68%) resolutie n=6 partiele resolutie n=1 geen resolutie	n=2 (8%)

LMWH= laag moleculair gewicht heparine
UFH= ongefractioneerde heparine

Tabel 4 Grootste studies betreffende laag molecuair gewicht heparine in neonaten

Auteur jaar	Studietype	Nr patiënten	Beleid	Resultaat	Relevante bloeding
Massicotti 1996	Prospectief RCT	n=9	Enoxaparine		N=0 (0%)
Streif 2003	Retrospectief cohort	n=62	Enoxaparine	59% resolutie, totaal of gedeeltelijk	n=4 (6%)
Michaels 2004	Retrospectief cohort (art en veneus)	n=10	Enoxaparine	n=8 resolutie n=2 overleden door trombose	n=0 (0%)
Bontadelli 2007	Prospectief observatieel Arteriële trombose	n=21	Enoxaparine	N=20 (95%) resolutie totaal	n=1 (5%)
Malowany 2007	Retrospectief Cohort	n=16	Enoxaparine	n=10 resolutie, totaal of gedeeltelijk	n=3 (19%)

Tabel 5 Dosis laag molecuair gewicht heparine voor behandeling trombose

LMWH	Therapeutische dosis	Profylactische dosis
Nadroparine 0 – 2 m	120-150 E/kg/dosis 2dd sc	120-150 E/kg/dosis 1dd sc
Enoxaparine 0 – 2 m	1,5 mg/kg/dosis 2dd sc	1,5 mg/kg/dosis 1dd sc
Dalteparine 0 – 16 y	129 ± 43 E/kg/dosis 1dd sc	92 ± 52 E/kg/dosis 1dd sc
Tinzaparine 0 – 2 m	275 E/kg/dosis 1dd sc	140 E/kg/dosis 1dd sc

- **Monitoring:**
Anti-Xa spiegel, gemeten 4 uur na gift, tot therapeutische waarde is bereikt. Bij bereiken therapeutische spiegel, maandelijks controle ivm groei van de zuigeling
Aantal trombocyten (regelmatig mn in de eerste weken ivm kleine kans op HIT)
Target anti-Xa spiegel therapeutisch: 0,5-1,0 E/mL, profylactisch: 0,1-0,3 E/mL
- **Antagonist:** protamine sulfaat: dosis afhankelijk van hoeveelheid en soort LMWH.
Nadroparine: 0,6 ml protaminesulfaat neutraliseert circa 950 IE anti-Xa nadroparine.
Enoxaparine: 2 mg protamine neutraliseert maximaal 60% van de antifactor Xa-activiteit, veroorzaakt door 1 mg enoxaparine.
Dalteparine: 1 mg protamine remt het effect van 100 IE dalteparine.
Tinzaparine: 1 mg protaminesulfaat neutraliseert 100 IE anti-Xa-tinzaparine.
Binnen 4 uur na toediening van LMWH streeft men naar neutralisatie volledige gift. 4-8 uur na toediening van LMWH: 50% van de dosis neutraliseren. Protamine (10 mg/ml) langzaam intraveneus toedienen in max 5 mg per minuut (max. 50 mg).

Tabel 6 Dosis ongefractioneerde heparine voor behandeling trombose (39)

	Ongefractioneerde heparine
Oplaaddosis	50-75 E / kg in 10 min iv
Onderhoudsdosis 0-1 jaar	28 E /kg / uur iv

- Monitoring: Controle: Plasma heparine spiegel van 0,3 – 0,7 IE/ml anti-Xa activiteit = 1,5 tot 2x uitgangs APTT
- Antagonist: Voor totale correctie: protaminechloride, 1 mg voor elke 100 E heparine die de laatste 3 uur is gegeven, maximaal 50 mg toedienen, zeer langzaam intraveneus, 0,5 mg/min. Controle APTT na gift, z.n. gift herhalen. Gedeeltelijke correctie: dosering aanpassen of heparine tijdelijk stoppen. T_{1/2} van heparine is ± 3 uur

Tabel 7. Protocol trombolysie voor behandeling levensbedreigende trombose

- Indien besloten wordt tot trombolysie: bij voorkeur **r-tPA**
- (Relatieve) contra-indicaties:
 - Grote chirurgische ingreep in afgelopen 10 dagen
 - Intracraniale bloeding in afgelopen 10 dagen
 - Grote chirurgische ingrepen in komende drie dagen
 - Actieve bloeding
 - Zeer ernstige asfyxie
 - Zeer premature neonaten (< 28 weken) met hoog risico op IVH
 - Trombocytopenie
- Altijd kinderhematoloog in consult indien aanwezig in ziekenhuis.
- Toediening: bij voorkeur via catheter waaraan de trombus is gelegen
- Voorwaarden:
 - Trombo's: 50 tot 100 x 10⁹/L in stabiele en zieke neonaat
 - Fibrinogeen > 1,0 g/L
 - Plasminogeen > 1,0 U/ml (hoeft niet cito bepaald te worden)
 - Normale of minimaal verlengde PT en APTT

Beleid:

Bij trombocytopenie < 50 x 10⁹/L: trombocytentransfusie

Laag fibrinogeen en plasminogeen worden al door plasma transfusies opgevangen

- Vóór behandeling:
 - Echo cerebrum: ter uitsluiting cerebrale bloeding
 - Laboratorium controle: APTT, PT, VBB, d-dimeren, fibrinogeen, (eventueel) plasminogeen
 - Plasma 10 ml/kg voor start r-TPA, en daarna 1 maals daags tot stop r-TPA
- Dosis r-tPA:

Start 0,1 mg/kg/uur,

Indien geen afname trombus en bij geen bloedingsneiging: elke 6-12 uur ophogen met 0,1 mg/kg/uur tot max. 0,5 mg/kg/uur
- Controles tijdens behandeling:
 - Echocardiografie ter controle trombus grootte: bij voorkeur 2dd, maar minimaal 1dd.
 - Echo cerebrum dagelijks
 - Laboratorium controle: minimaal 1x dd: VBB, d-dimeren, fibrinogeen, (eventueel) plasminogeen

Er is geen goede laboratoriummaat die de mate van trombolyse weergeeft. Evaluatie bestaat m.n. uit klinisch beloop en echografie. Toename van d-dimeren geeft afbraak van fibrine aan en kan als indicator dienen.

- Plasma toediening: minimaal 1 dd 10 ml/kg

- Tijdens trombolyse kunnen invasieve ingrepen niet plaatsvinden, zoals rectaal temperaturen, intramusculaire injecties etc.

- Einde behandeling:

Trombolyse totdat trombus kleiner is, maar **max. 72 uur**, daarna starten met LMWH, 2 uur na het stoppen van de trombolyse.

- Bij bloeding:

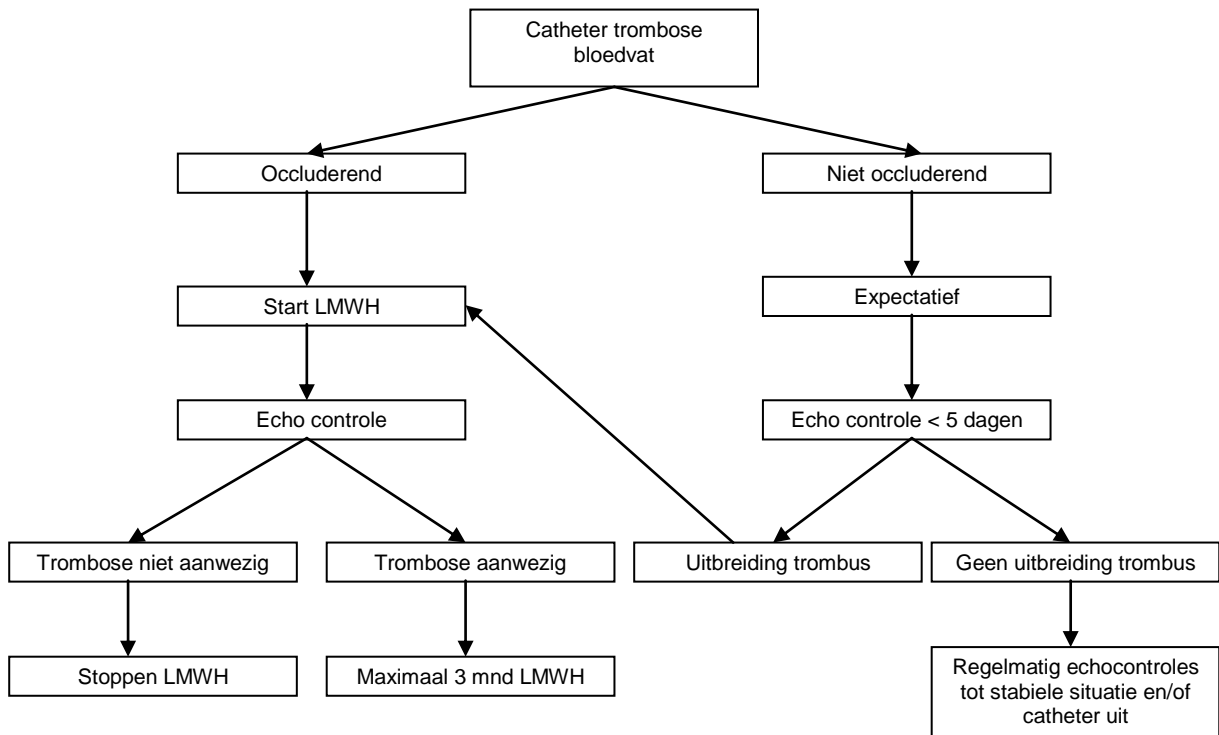
1. r-tPA stop

2. Plasma 10-20 ml/kg

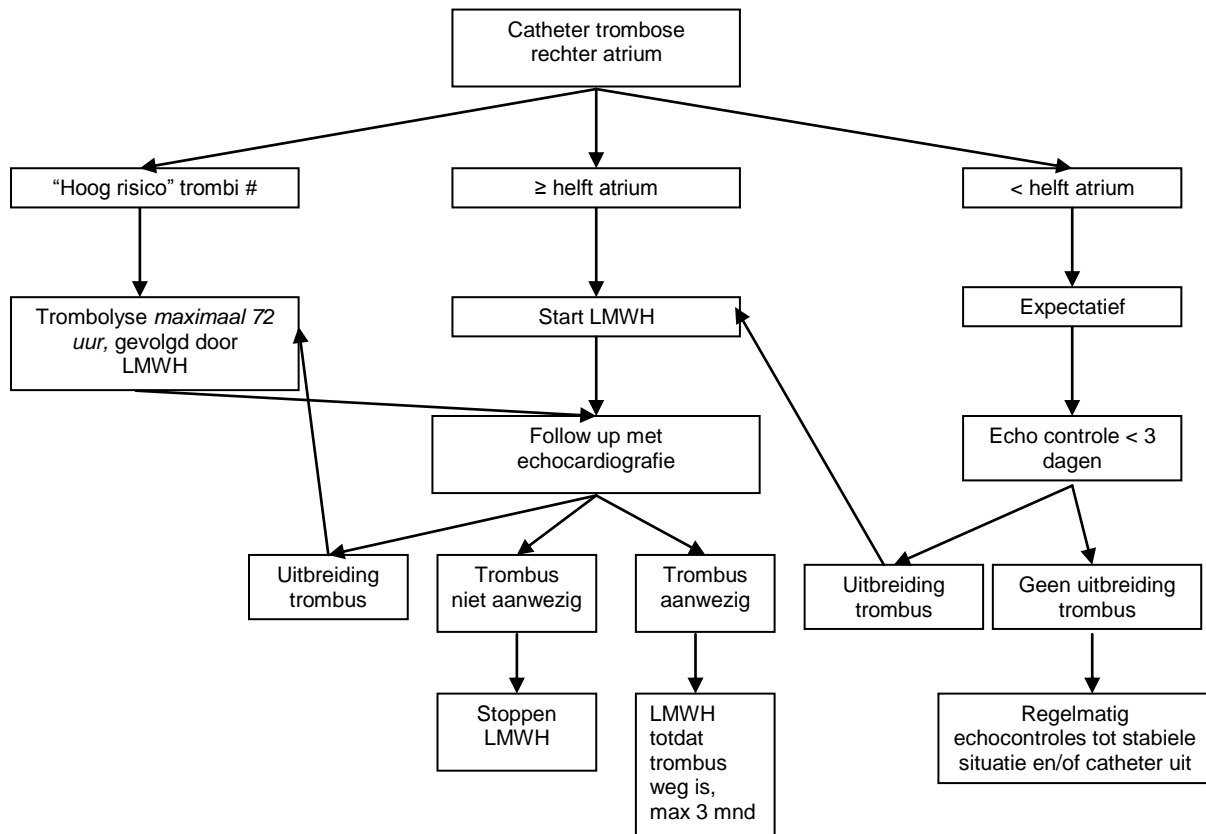
3. Eventueel tranexaminezuur 25-50 mg/kg intraveneus in 3-4 maal (tenzij hematurie).

4. Indien het fibrinogeen zeer laag is (< 1,0 g/L) kan men fibrinogeen concentraat overwegen.

Grafiek 1 Stroomdiagram catheter trombose in bloedvat neonaat



Grafiek 2 Stroomdiagram catheter trombose rechter atrium neonaat



#

- (1) trombi in het rechter atrium die de outflow van het rechter atrium via de tricuspidalis klep belemmeren,
- (2) trombi die zich uitbreiden via de tricuspidalisklep of OFO,
- (3) trombi, die ernstige ritmestoornissen veroorzaken,
- (4) trombi die hemodynamische instabiliteit veroorzaken
- (5) Gesteelde, mobiele trombi
- (6) Trombi die uitbreiden ondanks adequate heparine spiegels

Referenties

- (1) van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, van Barneveld TA, van de Klundert JLM. Evidence-based richtlijn ontwikkeling. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 2004.
- (2) Machado JD, Suen VM, Figueiredo JF, Marchini JS. Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 Jul;33(4):397-403.
- (3) Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol* 2003 Sep;10(5):369-74.
- (4) Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001 Jul;86(1):464-74.
- (5) van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, Roest AA, Smiers FJ, Kollen WJ, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic events. *Int J Pediatr* 2011;2011:217564.
- (6) Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984 Jun;11(2):461-88.
- (7) 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 Jan;140(1):131-4.
- (8) Ohki Y, Yoshizawa Y, Watanabe M, Kuwashima M, Morikawa A. Complications of percutaneously inserted central venous catheters in Japanese neonates. *Pediatr Int* 2008 Oct;50(5):636-9.
- (9) Shah PS, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics* 2007 Jan;119(1):e284-e291.
- (10) Tan LH, Hess B, Diaz LK, Cassady CI, Xu ZM, Di CL, et al. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in neonates with critical congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2007 Apr;17(2):196-201.
- (11) Butler-O'Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D'Angio CT. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics* 2006 Jul;118(1):e25-e35.
- (12) Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995 Nov;96(5 Pt 1):939-43.
- (13) van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001 Nov;139(5):676-81.
- (14) 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 Jan;140(1):131-4.
- (15) Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation* 2008 Sep 8.

- (16) Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006 Feb;95(2):362-72.
- (17) van Teunenbroek A, Peters M, Sturk A, Borm JJJ, Breederveld C. Protein C activity and antigen levels in childhood. *Eur J Pediatr* 1990 Aug;149(11):774-8.
- (18) Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994 Mar 1;83(5):1251-7.
- (19) van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003 Dec;1(12):2516-22.
- (20) Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(6):1337-48.
- (21) Sneath N. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates? *Neonatal Netw* 2010 Jan;29(1):23-35.
- (22) Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee SK, Lim MK, Kim HS. Does umbilical vein catheterization lead to portal venous thrombosis? Prospective US evaluation in 100 neonates. *Radiology* 2001 Jun;219(3):645-50.
- (23) Kabra NS, Kumar M, Shah SS. Multiple versus single lumen umbilical venous catheters for newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004498.
- (24) Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotten CM, Benjamin DK, Jr. Association between thrombosis and bloodstream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res* 2008;122(6):782-5.
- (25) Shah PS, Kalyn A, Satodia P, Dunn MS, Parvez B, Daneman A, et al. A randomized, controlled trial of heparin versus placebo infusion to prolong the usability of peripherally placed percutaneous central venous catheters (PCVCs) in neonates: the HIP (Heparin Infusion for PCVC) study. *Pediatrics* 2007 Jan;119(1):e284-e291.
- (26) 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.
- (27) Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005983.
- (28) Monagle P, Chalmers E, Chan A, deVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):887S-968S.
- (29) Bendaly EA, Batra AS, Ebenroth ES, Hurwitz RA. Outcome of cardiac thrombi in infants. *Pediatr Cardiol* 2008 Jan;29(1):95-101.
- (30) Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, Drachtman RA. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):703-7.
- (31) Malowany JI, Knoppert DC, Chan AK, Pepelassis D, Lee DS. Enoxaparin use in the neonatal intensive care unit: experience over 8 years. *Pharmacotherapy* 2007 Sep;27(9):1263-71.
- (32) Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DS, Wu J, McCusker P, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thromb Res* 2008;122(6):826-30.

- (33) van Elteren HA, Te Pas AB, Kollen WJ, Walther FJ, Lopriore E. Severe hemorrhage after low-molecular-weight heparin treatment in a preterm neonate. *Neonatology* 2011;99(4):247-9.
- (34) Wever ML, Liem KD, Geven WB, Tanke RB. Urokinase therapy in neonates with catheter related central venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995 Feb;73(2):180-5.
- (35) Torres-Valdivieso MJ, Cobas J, Barrio C, Munoz C, Pascual M, Orbea C, et al. Successful use of tissue plasminogen activator in catheter-related intracardiac thrombus of a premature infant. *Am J Perinatol* 2003 Feb;20(2):91-6.
- (36) Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res* 2006;118(1):95-105.
- (37) Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 May;25(5):379-86.
- (38) Andrew M, Brooker L, Leaker M, Paes B, Weitz J. Fibrin clot lysis by thrombolytic agents is impaired in newborns due to a low plasminogen concentration. *Thromb Haemost* 1992 Sep 7;68(3):325-30.
- (39) 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 Jan;35(1):78-83.