



ISTITUTO GIANNINA GASLINI

DIREZIONE SCIENTIFICA
DIREZIONE SANITARIA
CONTROLLO di GESTIONE e SERVIZIO QUALITA'

Condivisione di protocolli aziendali

Trombosi in età pediatrica: diagnostica differenziale ed approccio terapeutico

A. C. Molinari

Responsabile U.O.S Ematologia e Patologie della coagulazione,
emostasi clinica e di laboratorio

IRCCS G. Gaslini

26 Marzo 2009

DIAGNOSI TRATTAMENTO E PREVENZIONE
DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO
NEL BAMBINO

A.C.MOLINARI

FATTORI DI RISCHIO

CONGENITI

Comuni

Mutazione FV G506Q (Fattore V Leiden)

Mutazione della Protrombina G20210A

Aumento della lipoproteina(a)

Iperomocistineinemia moderata

Mutazione MTHFR 677C→T

Rari

Difetto di proteina C

Difetto di proteina S

Difetto di antitrombina

Deficit cofattore eparinico II

Drepanocitosi

Molto rari

Disfibrinogenemia

Dis/ipoplasminogenemia

Omocistinuria omozigote

Anomalie anatomiche

Probabili ereditari

Aumento FVIII: C > 90°%ile

Aumento FXI

Riduzione FXII

ACQUISITI TRANSITORI

Cateteri Venosi Centrali

Chirurgia, Trapianti d'organo

Cardiopatie Congenite correggibili chirurgicamente

Immobilizzazione

Infezioni, osteomieliti

Sindrome nefrosica

Terapia ormonale, gravidanza

Vasculiti

ACQUISITI PERSISTENTI

Cardiopatie congenite, protesi valvolari cardiache

Cateteri venosi centrali permanenti a lungo termine

Diabete mellito

Lupus e sindrome primaria da antifosfolipidi

Malformazioni vascolari

Neoplasie, Chemioterapia antiblastica, Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Patologie renali



SINTOMATOLOGIA

SEDE DELLA TROMBOSI	DOLORE	EDEMA	ALTRI SINTOMI	POSSIBILI CONSEGUENZE
Estremità	Dolore arto interessato	Edema arto interessato		Sindrome post-Trombotica
Vena Cava Superiore	Cefalea, dolore al collo	Edema collo e capo		Rari sintomi neurologici
Vena Cava Inferiore	Nessuno, dolenzia agli AAI, addominalgie	Edema degli AAI	Evidente stasi venosa agli AAI, circoli superficiali	Sindrome post-trombotica
Vena Splenica	Dolore addominale al quadrante superiore sinistro	Splenomegalia		Ipersplenismo
Vena Porta	Dolore addominale	Nessuno o splenomegalia		Ascite e ipersplenismo
Vena renale	Dolore al fianco	Rene dilatato	Ematuria	Alterata funzione renale
Vena Epatica	Dolore al quadrante superiore destro	Epatomegalia		Alterata funzione epatica
Vena mesenterica	Dolore addominale diffuso	Nessuno		Ileo
Embolia polmonare	Nessuno, oppure dolore toracico	Nessuno	Tosse, insufficienza respiratoria, dispnea	Ipossia, insufficienza respiratoria

VANTAGGI E SVANTAGGI DELLE TECNICHE RADIOLOGICHE PER LA DIAGNOSI DI TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Tecnica	Vantaggi	Svantaggi
Ecodoppler	Non invasivo, sensibile per le estremità inferiori, non richiede preparazione, economico	Poco sensibile per sistema venoso superiore intratoracico, sensibilità per il sistema venoso inferiore e per i vasi del collo, in età pediatrica operatore dipendente
Angio RM	Non invasiva (a parte la necessità dell'accesso venoso), fornisce ottime immagini di tutti i grandi vasi venosi, ideale per la trombosi dei seni venosi cerebrali	Richiede sedazione nei bambini più piccoli, costosa, non sempre disponibile
Angio TAC	Non invasiva (a parte la necessità dell'accesso venoso)	Espone il paziente a notevole quantità di radiazioni.
Flebografia	Massima sensibilità eccetto per la vena giugulare interna	Metodica invasiva, richiede radiologia specializzata, specifica preparazione e accesso venoso periferico talvolta bilaterale

TRATTAMENTO: PROBLEMATICHE



Rarietà

Epidemiologia variabile

Sistema emostatico in evoluzione

Farmacocinetica

Accessi venosi

Scelta e dosaggio del farmaco

Compliance

I FARMACI

TROMBOLITICI



UROCHINASI

rt-PA*

ANTICOAGULANTI

Eparina Standard
non frazionata (ENF)

Inibitori Vitamina K (AVK)
Acenocumarolo Warfarin sodico

ANTTIROMBOTICI

Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM)

Enoxaparina

Reviparina

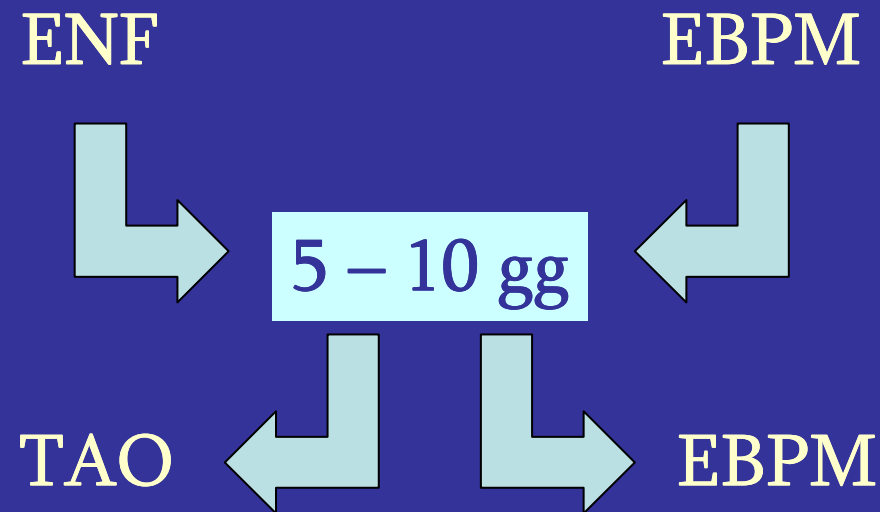
Dalteparina



**off label in pediatria in Italia*

IGG 2009

TROMBOSI VENOSA



Trombolitici:

Solo in caso di trombosi massiva e/o grave sofferenza d'organo

*8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008
Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004*

Manco-Johnson MJ. Blood 2006

Wang M J Pediatr Hematol Oncol 2003



IGG 2009

TROMBOSI VENOSA



Attacco

Mantenimento

EBPM

Anti Xa 0.5 – 1.0 Anti Xa 0.5 – 1.0 2 dosi/die

0.2 mg/kg

TAO

INR 2.0 – 3.0

ENF

aPTT doppio del basale – anti Xa 0.3 5 - 07 eparinemia 0.2 – 04 U/ml

0 1 5 10

giorni

30

90

Trombolitici: Solo in caso di trombosi massiva e/o grave sofferenza d'organo

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006



IGG 2009

TROMBOSI VENOSA



Attacco

mantenimento

EBPM anti Xa 0.5 – 1.0 2 dosi/die

ENF

0 1 5 10

giorni

30

90

Trombolitici: Solo in caso di trombosi massiva e/o grave sofferenza d'organo

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006



IGG 2009

TROMBOSI VENOSA



Attacco

mantenimento

EBPM

Anti Xa 0.5 – 1.0

0.2 mg/kg

TAO

INR 2.0 – 3.0

0 1 5 10

giorni

30

90

Trombolitici: Solo in caso di trombosi massiva e/o grave sofferenza d'organo

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006



IGG 2009

TROMBOSI VENOSA



Attacco

Mantenimento

EBPM

Anti Xa 0.5 – 1.0 2 2 dosi/die

0 1 5 10

giorni

30

90

Trombolitici: Solo in caso di trombosi massiva e/o grave sofferenza d'organo

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

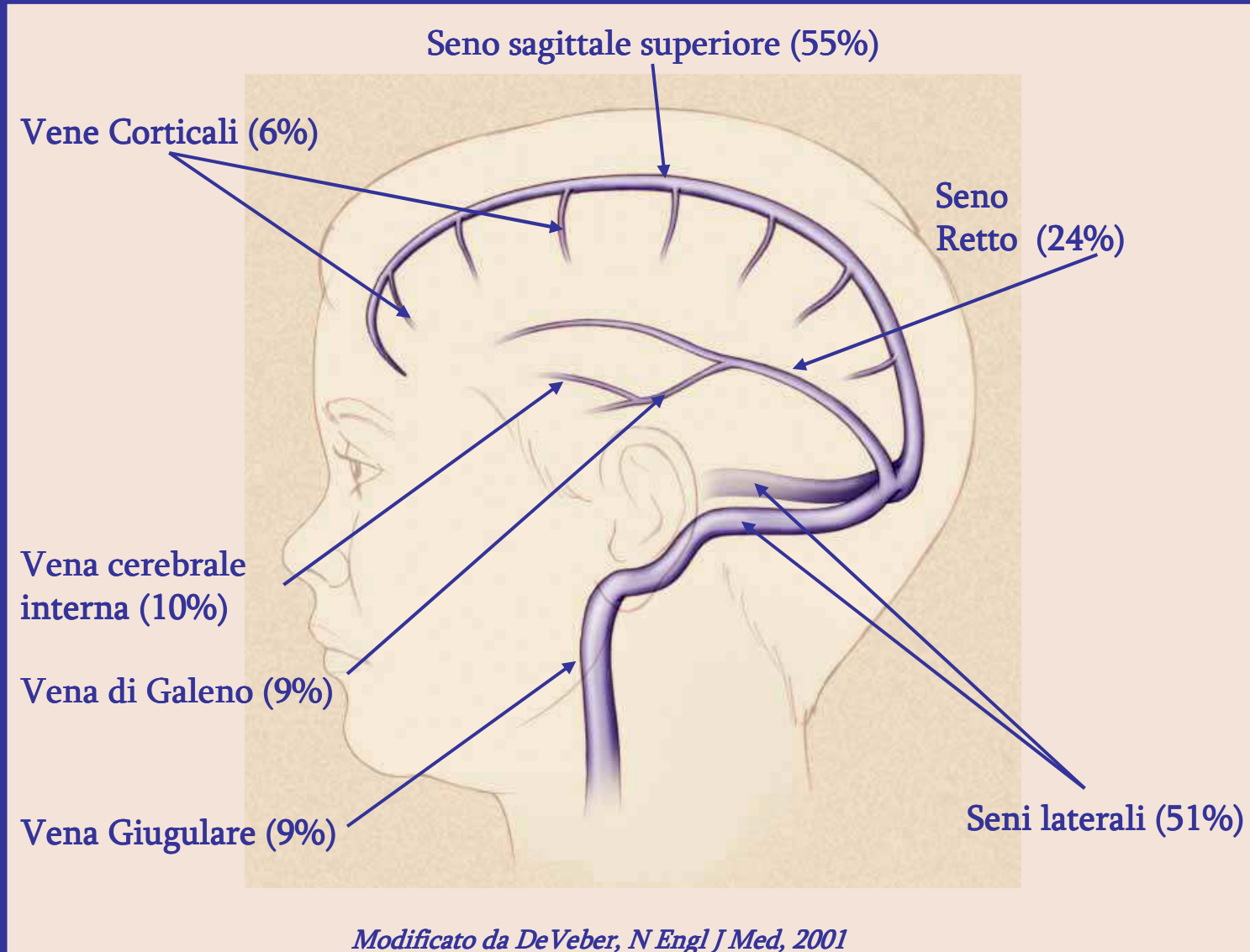
Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006

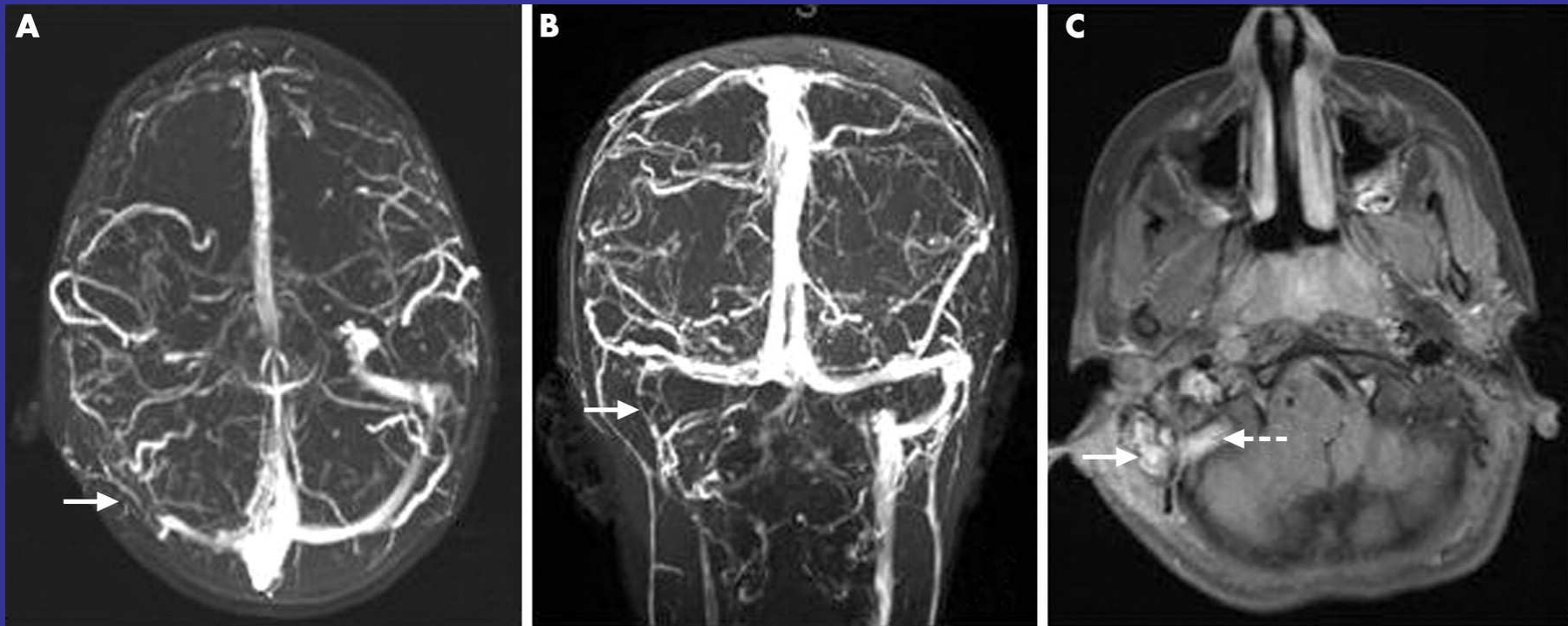


IGG 2009

TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI



TROMBOSI DEI SENI VENOSI CEREBRALI



- TRATTAMENTO COME TVP
- LA PRESENZA DI MODESTO E LOCALIZZATO INFARCIMENTO EMORRAGICO NON COSTITUISCE CONTROINDICAZIONE AL TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE

Grado II C

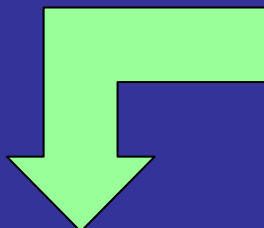
8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008



IGG 2009

EMBOLIA POLMONARE

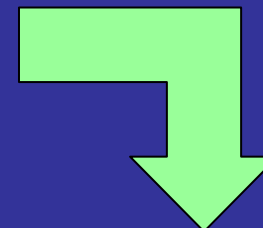
Impegno emodinamico
sintomi respiratori
gravi



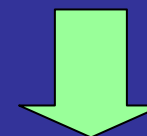
NO



ENF o EBPM



SI



Terapia Trombolitica

Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004
Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004
Manco-Johnson MJ. Blood 2006



USO DELL'EPARINA NON FRAZIONATA NEL BAMBINO > 12 MESI



- **ATTACCO:** 50 - 75 U/kg in 10 minuti
- **MANTENIMENTO:** 20 U/kg/ora
- **TARGET:** aPTT doppio del basale
Anti Xa 0.35-0.7 U/ml
eparinemia 0.2 – 0.4 U/ml
- **MONITORAGGIO:** aPTT 4 h dopo bolo, poi 1 volta al di, e 4 h dopo ogni aggiustamento;
- **CORREZIONI:** +/- 15 - 20% velocità infusione
- **PRECAUZIONI:** Mantenere piastrine > 50*10⁹/l

Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM)



Vantaggi:

- Biodisponibilità
- Rari controlli della coagulazione
- Basso rischio di piastrinopenia
- Nessuna interferenza con farmaci
- Basso rischio emorragico

Indicazioni

- Sempre più usate come alternativa alla TAO, per interferenza con farmaci, quando è difficile eseguire monitoraggio, in pazienti a rischio di emorragia

Svantaggi

- Somministrazione prevalentemente sottocutanea
- Costo

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE



Table 7—Biological Consequences of Reduced Binding to Proteins and Cells of LMWH Compared to UFH

Binding Target	Biologic Effects	Clinical Consequences
Thrombin	Reduced anti-IIa to anti-factor Xa ratio	Unknown
Proteins	More predictable anticoagulant response	Monitoring of anticoagulant effect unnecessary
Macrophages	Cleared through renal mechanism	Longer plasma half-life. Once-daily SC treatment effective
Platelets	Reduced incidence of heparin-dependent antibody	Reduced incidence of heparin-induced thrombocytopenia
Osteoblasts	Reduced activation of osteoclasts	Lower incidence of osteopenia

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

Drug	Initial Treatment Dose	Initial Prophylactic Dose
Reviparin		
Body weight-dependent dose, U/kg q12h		
< 5 kg	150	50
> 5 kg	100	30
Enoxaparin		
Age-dependent dose, mg/kg q12h		
< 2 mo	1.5	0.75
> 2 mo	1.0	0.5
Dalteparin		
All-age pediatric dose, U/kg q24h	129 ± 43	92 ± 52
Tinzaparin		
Age-dependent dose, U/kg		
0-2 mo	275	
2-12 mo	250	
1-5 yr	240	
5-10 yr	200	
10-16 yr	275	



USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

AGGIUSTAMENTO DOSE

Target: anti F.Xa 0.5 –1.0 U/ml



Anti Xa U/ml	Sospensione	Modifica	Dosare anti Xa
< 0.35	---	+ 25%	4 h dopo iniez.
0.35 - 0.49	---	+ 10%	4 h dopo iniez
0.5 - 1.0	---	---	Dopo 24 h, poi dopo 7 gg e poi mensilmente
1.1 - 1.5	---	- 20%	Pre dose successiva
1.6 - 2.0	3 h	- 30 %	Pre dose successiva
> 2.0	Fino a anti Xa = 0.5 U/ml	- 40 %	Pre dose successiva

USO DEI FARMACI TROMBOLITICI



Urokinasi

- **Dose di attacco:** 4400 UI/Kg in 5'
- **Mantenimento:** 4400 U/kg/hr
- **Durata max:** 72 h
- **Associazione:** ENF 15 - 20 U/Kg/h
EBPM 1.5 mg/Kg/die
- **Nel neonato:** associare PFC 10 ml/kg
- **Monitoraggio:** se fibrinogeno < 100 mg%
dimezzare la dose
- **Precauzioni:** Mantenere piastrine > 50*10⁹/l

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006



IGG 2009

USO DEI FARMACI TROMBOLITICI



rt-PA*

- **Dose di attacco:** Solo per EP 0.1- 0.2 mg/kg
- **Mantenimento:** 0.1 – 0.3 mg /Kg/h x 6 –12 h
0.03-0.06 mg/kg/h x 24 –72h h[#]
- **Associazione:** ENF 15 - 20 U/Kg/h
EBPM 1.5 mg/Kg/die
- **Nel neonato:** associare PFC 10 ml/kg
- **Monitoraggio:** se fibrinogeno < 100 mg%
dimezzare la dose
- **Precauzioni:** Mantenere piastrine > 50*10⁹/l

**off label in pediatria in Italia*

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008

Journeycake JM Hematol Oncol Clin North Am 2004

Manco-Johnson MJ. Blood 2006

#Wang M J Pediatr Hematol Oncol 2003

/GG 2009



USO DEI FARMACI TROMBOLITICI

rt-PA



quando converrebbe usarlo (fiale da 20 o 50 mg)

Kg	mg/kg/hr		
	0.1	0.2	0.3
10	7	14	21
15	10.5	21	31.5
30	21	42	63
40	28	56	84
50	35	70	105
55	38.5	77	115.5
60	42	84	126
65	45.5	91	136.5
70	49	98	147



USO DEI FARMACI TROMBOLITICI

rt_PA: utilizzo economicamente
conveniente in piccole dosi?

Stability and sterility of recombinant tissue
plasminogen activator at -30 degrees C.

“rt_PA can be safely aliquotted into 2 mg/2 ml syringes and frozen at -30°C. Under such conditions rt-PA is stable for at least 22 weeks”.

Wiernikowski JT et al., Lancet 2000 Jun24;355:2221-2



USO DEI FARMACI TROMBOLITICI

rt_PA: utilizzo economicamente
conveniente in piccole dosi?

Esempio di utilizzo di aliquote da 1 mg in cicli
di 3 h a 0.05 mg/kg/h



mg	Kg (+/- 5%)
1	6.3 - 7
2	12.7 - 14
3	19 - 21
4	25.3 - 28
5	31.7- 35
6	38 - 42
7	44.3 - 49



*USO OFF LABEL

IGG 2009

USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI

TARGET INR 2-3

Acenocumarina: emivita circa 12 h

Warfarin sodico: emivita 36 h



Dose di carico:	0.2 mg/kg/die	gg I e II
Mantenimento:	0.1 mg/kg/die	

Giorni III - IV

INR	% dose di carico
< 1.5	100
1.5 - 1.9	75
2.0 - 3.0	50
3.1 - 3.5	25
> 3.5	STOP fino a INR < 3.5



USO DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI

TARGET INR 2-3

SE RECIDIVA 2.5-4

TERAPIA DI MANTENIMENTO

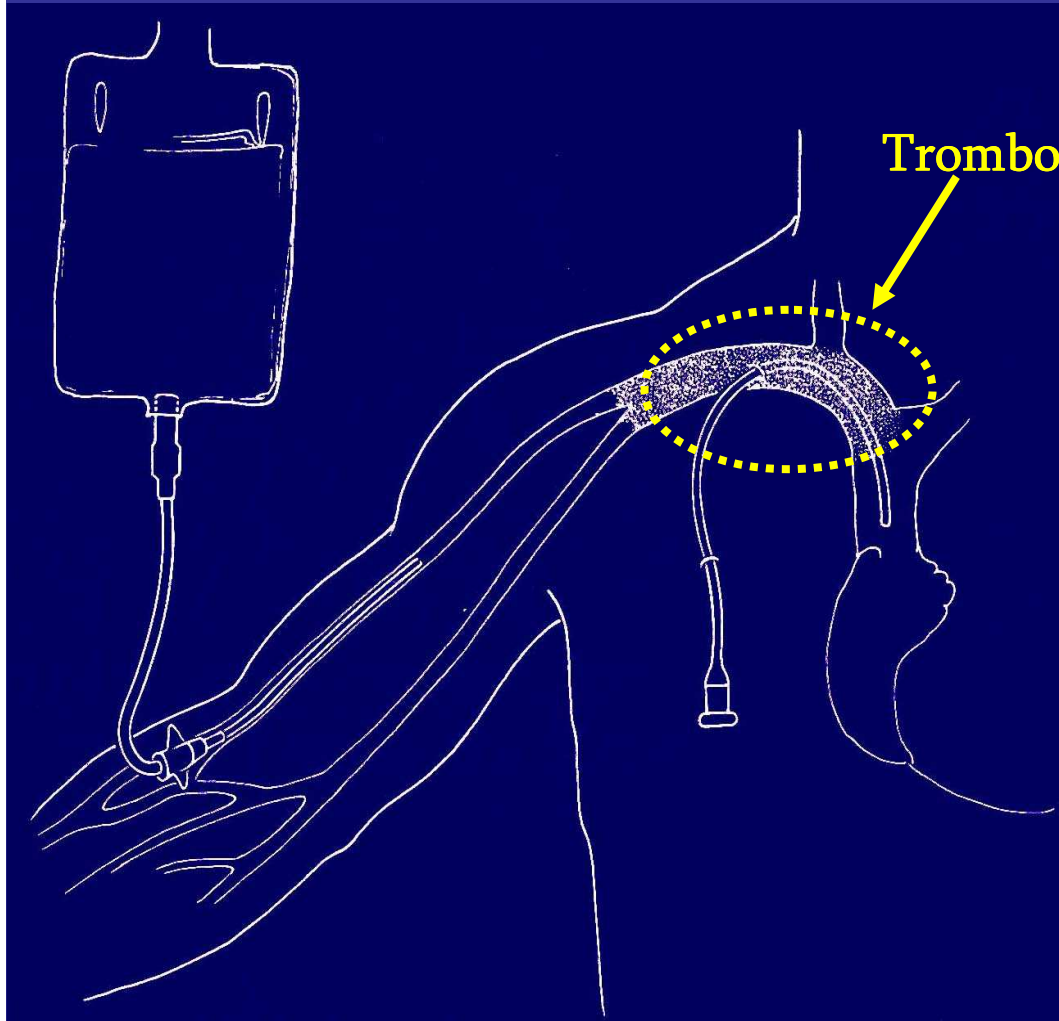


INR	Modifiche della dose
1.1 - 1.4	+ 20 %
1.5 - 1.9	+ 10 %
2.0 - 3.0	non modificare
3.1 - 3.5	- 10 %
> 3.5	stop finchè INR < 3.5 poi riprendere con - 20%



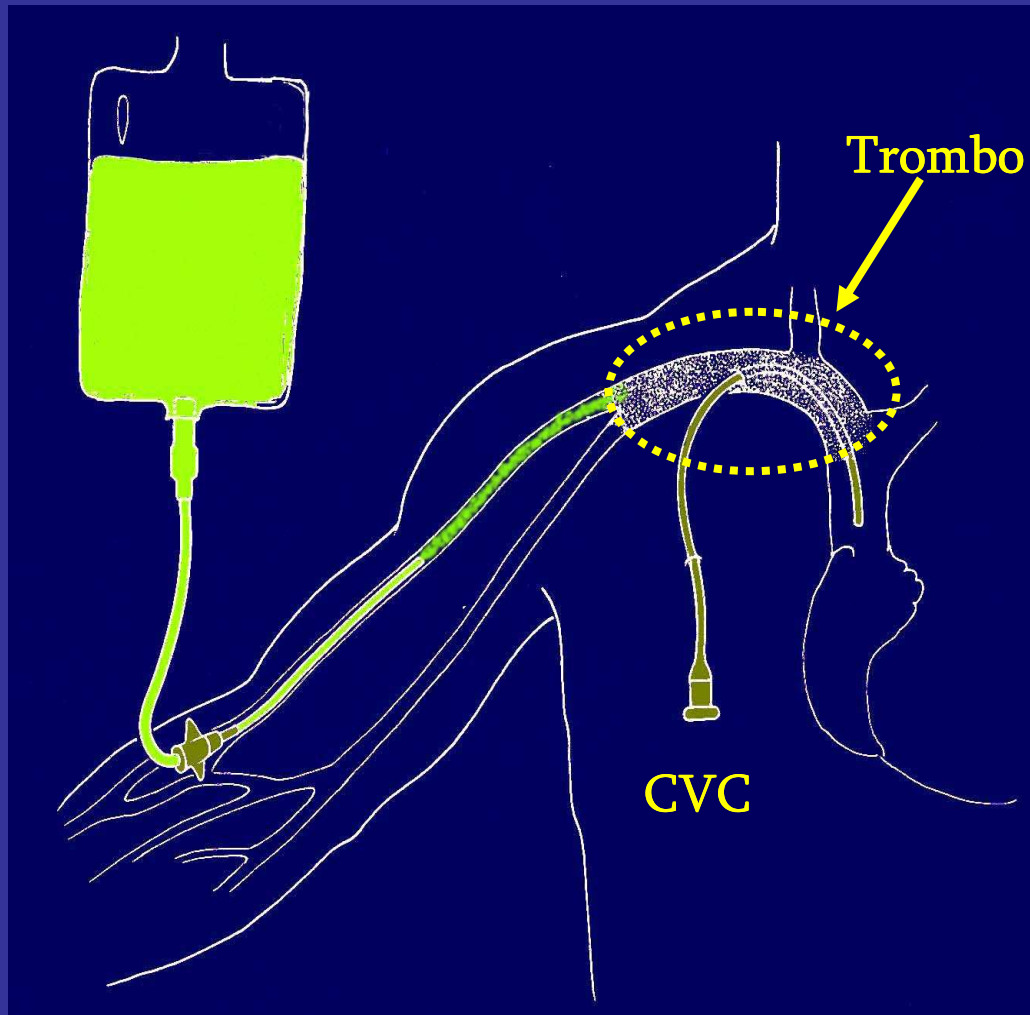
SITUAZIONE	CARATTERISTICHE	ATTACCO	MANTENIMENTO
Trombosi Venosa	Secondaria	ENF o EBPM per 5-10 gg	EBPM o TAO* x almeno 3 mesi (Nel neonato 6 sett-3 mesi)
	Con fattori di rischio persistenti (Sindrome Nefrosica, LAC, ecc.)		TAO o EBPM x almeno 3 mesi poi TAO o EBPM a dosi profilattiche finchè persiste il fattore di rischio.
	Idiopatica		TAO o EBPM x almeno 6 mesi
	CVC correlata	ENF o EBPM per 5-10 gg Se non più necessario, rimozione del CVC dopo 3-5 gg di terapia anticoagulante.	TAO o EBPM x almeno 3 mesi poi TAO o EBPM a dosi profilattiche finchè il CVC persiste in situ.
Trombosi venosa ricorrente	Idiopatica	ENF o EBPM per 5-10 gg	TAO a dosaggio terapeutico sine die
	Secondaria a fattori di rischio persistenti		TAO o EBPM fino al persistere del fattore di rischio, e x almeno 3 mesi
	CVC correlata, durante terapia profilattica		TAO o EBPM a dose terapeutica fino a rimozione del CVC, e x almeno 3 mesi
Trombosi venosa massiva	con sofferenza d'organo e esordio entro 14 gg.	Terapia trombolitica x 6-72 h associata a ENF o EBPM da protrarsi per 10gg.	TAO o EBPM x 6 mesi
	<i>La trombectomia va considerata in caso di trombosi con pericolo di vita I filtri cavali vanno considerati nei bambini > 10 kg, che presentino controindicazione alla terapia anticoagulante</i>		
Embolia polmonare	senza compromissione di circolo	ENF o EBM per 5-10 gg	TAO o EBPM x 6 mesi
	con compromissione di circolo	Terapia trombolitica x 6 h associata a ENF o EBPM da protrarsi per 10gg	TAO o EBPM x 6 mesi

TROMBOSI CVC CORRELATA



Se si utilizza il trombolitico questo puo' essere infuso da una vena distale e omolaterale al trombo

TROMBOSI CVC CORRELATA



Se si utilizza il trombolitico questo puo' essere infuso da una vena distale e omolaterale al trombo

Dopo I 3 mesi di terapia a dosi piene il trattamento, da protrarsi fino alla rimozione del CVC, puo' essere ridotto
(INR 1.5 – 1.8)
(antiXa 0.1-0.3)

TEV DURANTE CHEMIOTERAPIA

Attacco:	Eparina o EBPM per 10 gg
Mantenimento	EBPM per tre mesi dall'evento, oltre se fattori di rischio persistenti
Se trombocitopenia:	
Durante I primi 15 gg:	Mantenere Pia > 50000
Successivamente:	50000 > Pia > 20000 :dimezzare la dose
	Pia < 20000: Sospendere il trattamento fino a Pia > 20000





USO DEI FARMACI TROMBOLITICI UNA VOCE FUORI DAL CORO!

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children

Neil A. Goldenberg,¹⁻³ Janette D. Durham,⁴ R. Knapp-Clevenger,⁵ and Marilyn J. Manco-Johnson^{1,2}

¹University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Department of Pediatrics, Section of Hematology/Oncology/Bone Marrow Transplantation and the Center for Cancer and Blood Disorders, The Children's Hospital, Denver; ²Mountain States Regional Hemophilia and Thrombosis Center, Aurora, CO;

³University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Department of Internal Medicine, Division of Hematology/Oncology, Denver; ⁴University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Department of Radiology, Division of Interventional Radiology, Denver; ⁵University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, Department of Pediatrics and the Pediatric Clinical Translational Research Center, The Children's Hospital, Denver, CO

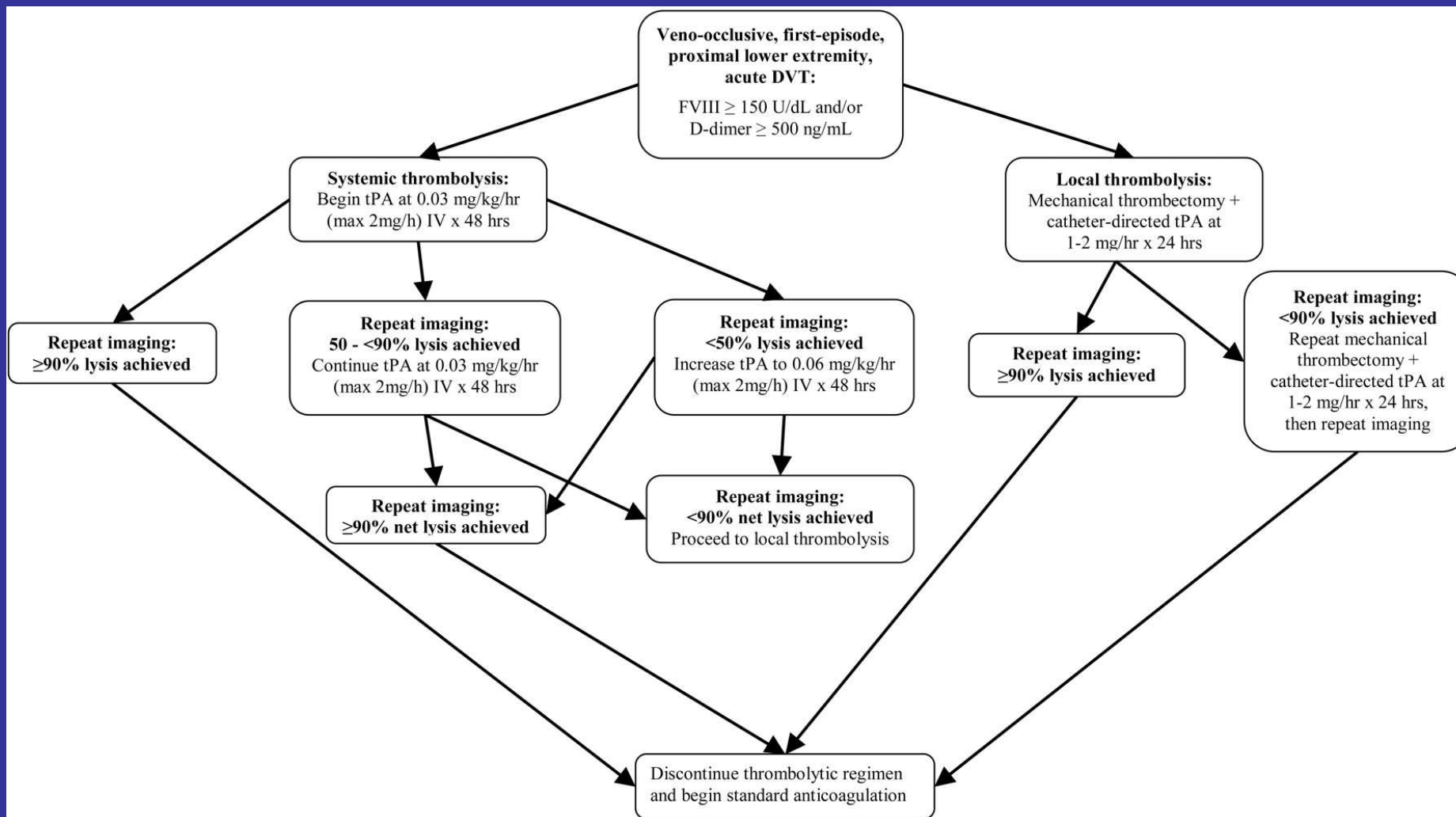
BLOOD, 1 JULY 2007 VOLUME 110, NUMBER 1



IGG 2009



USO DEI FARMACI TROMBOLITICI



Goldenberg, N. A. et al. Blood 2007



IGG 2009



USO DEI FARMACI TROMBOLITICI

Table 5. Summary characteristics by treatment group

Characteristic	Thrombolytic regimen	Standard anticoagulation	P
Median age, y (range)	9 (1-19)	13 (0.7-17)	.66
Median lag to therapy, d (range)	7 (1-42)	6 (1-60)	1.00
Median venous segments thrombosed (range)	2 (1-5)	3 (1-4)	.86
PE at diagnosis	44.4% (4/9)	7.7% (1/13)	.04
Central venous catheter	33.3% (3/9)	23.1% (3/13)	.60
Median FVIII, U/dL (range)	245 (157-359)	188 (122-286)	.33
Median D-dimer, ng/mL (range)	1854 (266-5250)	1335 (<230-5250)	.97
Genetic thrombophilia	5.0% (4/8)	33.3% (4/12)	.46
Lupus anticoagulant	57.1% (4/7)	58.3% (7/12)	.96
APA syndrome	42.9% (3/7)	27.3% (3/11)	.49
Acquired thrombophilia	62.5% (5/8)	66.7% (8/12)	.85
Thrombus resolution	88.9% (8/9)	41.7% (5/12)	.03
PTS	22.2% (2/9)	76.9% (10/13)	.01
PTS with both physical and functional abnormalities	11.1% (1/9)	30.8% (4/13)	.28

Values in parentheses display frequency counts of # affected per total # assessable, unless otherwise indicated. PTS was uniformly assessed at 18-24 months post-diagnosis of deep venous thrombosis, and consisted of either physical exam abnormalities, functional limitations, or both (ie, PTS score ≥ 1 ; see "Patients, materials, and methods"), except as otherwise noted. Lag to therapy represents time from symptom onset to institution of antithrombotic therapy. Acquired thrombophilia excludes FVIII activity, D-dimer concentration, and the presence of the lupus anticoagulant, which are given separately. Thrombus resolution indicates $\geq 90\%$ thrombus resolution as documented radiologically at one year after diagnosis of deep venous thrombosis.

PE indicates pulmonary embolism; FVIII, factor VIII activity; APA, antiphospholipid antibody.





USO DEI FARMACI TROMBOLITICI

The present data support our prior findings that, in the context of a rigorously-applied clinical pathway, thrombolysis appears to be appropriately safe in children with completely veno-occlusive lower extremity DVT. Furthermore, the present findings suggest that the use of a thrombolysis regimen may substantially reduce the risk of PTS in children with occlusive lower-extremity acute DVT and plasma levels of FVIII activity ≥ 150 U/dL and/or D-dimer concentration ≥ 500 ng/mL

Goldenberg, N. A. et al. Blood 2007



IGG 2009

PROFILASSI PRIMARIA



PROFILASSI PRIMARIA

Protocollo LLA BFM 95 -2000

112 pts, età > 12 mesi < 18aa, 1995-2006

Tutti: AT quando $\leq 50\%$

2001-2006: enoxaparina sc 75-120 U/kg/24h

durante induzione e reinduzione dalla 1° L-ASI a risalita di AT

Dose immo modificata in caso di piastrinopenia

TABLE I. Comparison of Demographic Features of Children with ALL

Characteristic	AT supplement group (n = 71)	AT plus enoxaparin group (n = 41)	P value
Age, years			
Median (range)	5.6 (1.0–17.0)	3.8 (1.0–17.3)	0.41
Male sex, n (%)	38 (53.5)	24 (58.5)	0.69
Immunophenotype (%)			
C-ALL	45 (63.4)	29 (70.7)	0.42
Pre-B-ALL	12 (16.9)	8 (19.5)	
Pro-B-ALL	4 (5.6)	0 (0)	
T-ALL	9 (12.7)	4 (9.8)	
Central venous line placed			
within 2 weeks (%)	44 (62.0)	38 (92.7)	0.002
Risk group (%)			
Standard	21 (29.6)	12 (29.3)	0.99
Medium	39 (54.9)	21 (51.2)	
High	11 (15.5)	6 (14.6)	



PROFILASSI PRIMARIA

TABLE II. Thrombosis Prophylaxis of Children with ALL

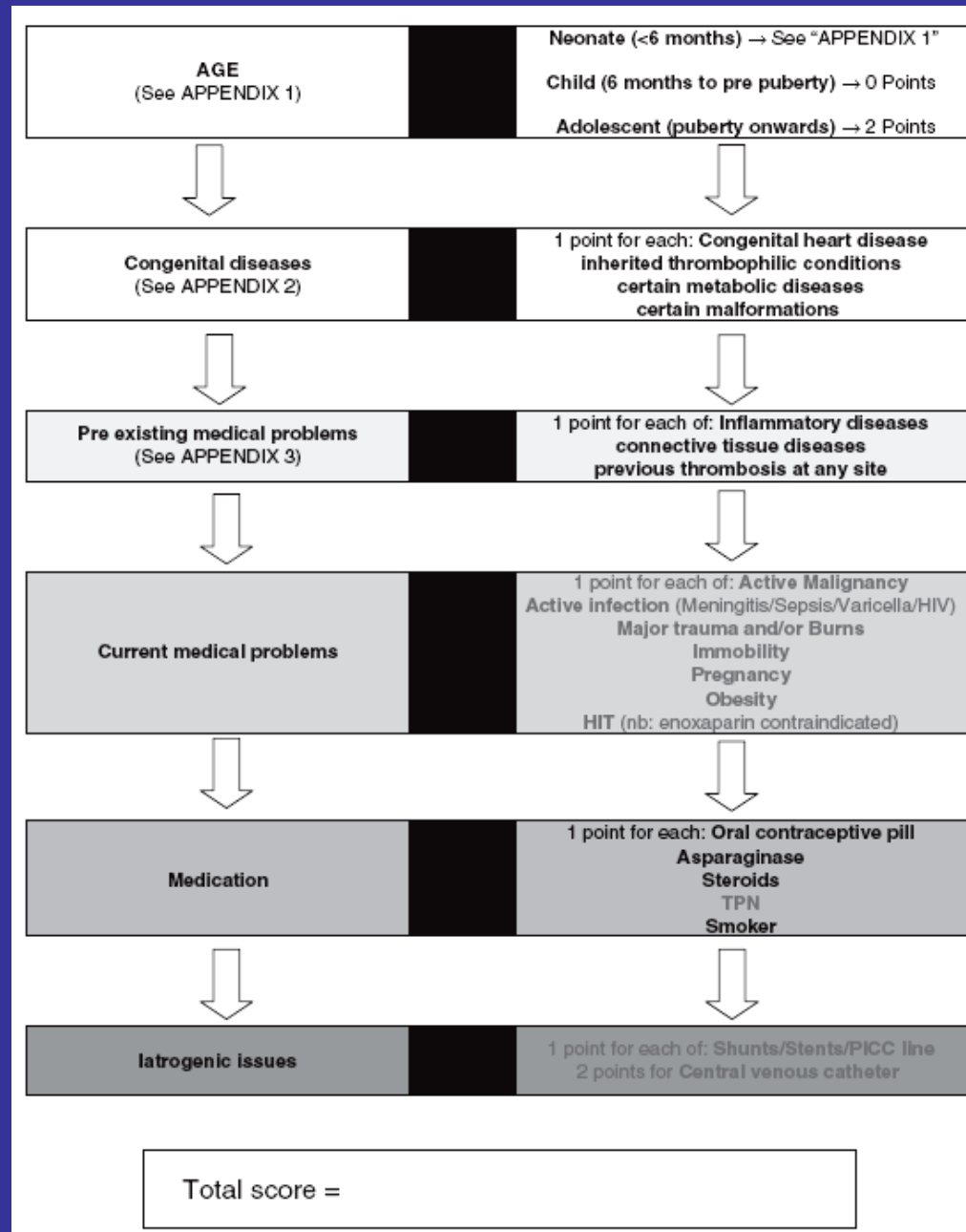
	AT supplement group (n = 71)	AT plus enoxaparin group (n = 41)	P-value
Enoxaparin dosis (mg/kg) mean \pm SD	0.0 \pm 0.0	0.89 \pm 0.16	n.a.
Number of AT doses 0 (days 12–45) (%)	29 (40.8)	17 (41.5)	0.35
1	2 (16.9)	6 (4.6)	
2	5 (7.0)	8 (19.5)	
3	3 (4.2)	4 (9.8)	
4	1 (1.4)	2 (4.9)	
5	2 (2.8)	0 (0)	
6	1 (1.4)	0 (0)	

n.a., not analyzed.

TABLE III. Clinical Endpoints for Children with ALL

	AT group		AT plus enoxaparin group		P value
	(n = 71)	95%CI	(n = 41)	95%CI	
All patients					
Thrombosis, n (%)	9 (12.7)	6.0–22.7	0 (0)	0.0–8.6	0.02
Intracranial dural sinus thrombosis	3 (4.2)		0 (0)		
Lower extremity deep venous thrombosis	3 (4.2)		0 (0)		
Upper deep venous thrombosis	2 (2.8)		0 (0)		
Upper deep venous thrombosis and Pulmonary embolism	1 (1.4)		0 (0)		





PROFILASSI PRIMARIA

Surgery

Score Risk	1-2	3-5	6+
Low risk <ul style="list-style-type: none"> • Ensure good rehydration • Early mobilisation 	Surgery of any type	Any surgery of duration < 30 mins	Any surgery of duration < 30 mins
Medium risk <ul style="list-style-type: none"> • TED stockings • Flowtron boots in theatre • Plus follow guidelines for low risk group 		Any major general surgery or minor surgery of >30 min duration	Any minor surgery of >30 min duration
High risk <ul style="list-style-type: none"> • ENOXAPARIN • Plus follow guidelines for medium and low risk groups 		Major orthopaedic surgery	Any major surgery



PROFILASSI PRIMARIA

ICU

Score Risk	1-2	3-5	6+
Low risk <ul style="list-style-type: none"> • Ensure good rehydration • Early mobilisation 	Not ventilated Or Intubated & ventilated <48h	Not ventilated Or Intubated & ventilated <48h	All 6+ patients at least medium risk ↓↓↓↓↓↓
Medium risk <ul style="list-style-type: none"> • TED Stockings • Plus follow guidelines for low risk group 	Intubated and ventilated >48h	ICU bed rest >48h or intubated and ventilated >48h	Not ventilated
High risk <ul style="list-style-type: none"> • ENOXAPARIN • Flowtron boots if enoxaparin contraindicated • Plus follow medium and low risk 			Intubated and ventilated



PROFILASSI PRIMARIA

Surgery		Score		
Risk		1-2	3-5	6+
Low risk <ul style="list-style-type: none"> • Ensure good rehydration • Early mobilisation 	Surgery of any type	Any surgery of duration < 30 mins	Any surgery of duration < 30 mins	
Medium risk <ul style="list-style-type: none"> • TED stockings • Flowtron boots in theatre • Plus follow guidelines for low risk group 		Any major general surgery or minor surgery of >30 min duration	Any minor surgery of >30 min duration	
High risk <ul style="list-style-type: none"> • ENOXAPARIN • Plus follow guidelines for medium and low risk groups 		Major orthopaedic surgery	Any major surgery	



PROFILASSI SECONDARIA



FARMACI

TAO

Iniziare dal giorno 1
Sospendere ENF o EBPM
il giorno 6 se INR 2.0 – 3.0

EBPM

Dose terapeutica
anti Xa 0.5 – 1.0

DURATA

ET idiopatico

6 mesi

ET secondario

3 mesi

*Fattore di rischio persistenti giustificano P.S.
protratta fino alla eliminazione degli stessi*

8° ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2008



CAUSE DI TROMBOFILIA NEL BAMBINO E PROFILASSI SECONDARIA



CONGENITE

- Fattore V Leiden
- PRT G20210A
- Difetto PC
- Difetto PS
- ↑Lipoproteina (a)
- ↑ Omocisteina
- Disfibrinogenemia

ACQUISITE

- LA
- Sindrome nefrosica
- Enteropatia proteino disperdente

≥ 3 : profilassi a lungo termine





PROFILASSI SECONDARIA

	Rischio Basso	Rischio Standard	Rischio Alto
Paziente:	Causa rimossa Condizione clinica di base transitoria	FVIII:C \leq 150 % D-Dimero \leq 500 ng/ml < 3 condizioni trombofiliche	FVIII:C $>$ 150 % D-Dimero $>$ 500 ng/ml \geq 3 condizioni trombofiliche LA persistente
Trombo:	Risolto entro 6 settimane	Atriale TVP non occlusiva TVP idiopatica	Vena cava TVP occlusiva
Durata:	3 mesi	6 –12 mesi	\geq 12 mesi



T
R
O
M
B
O
S
I



PROFILASSI SECONDARIA



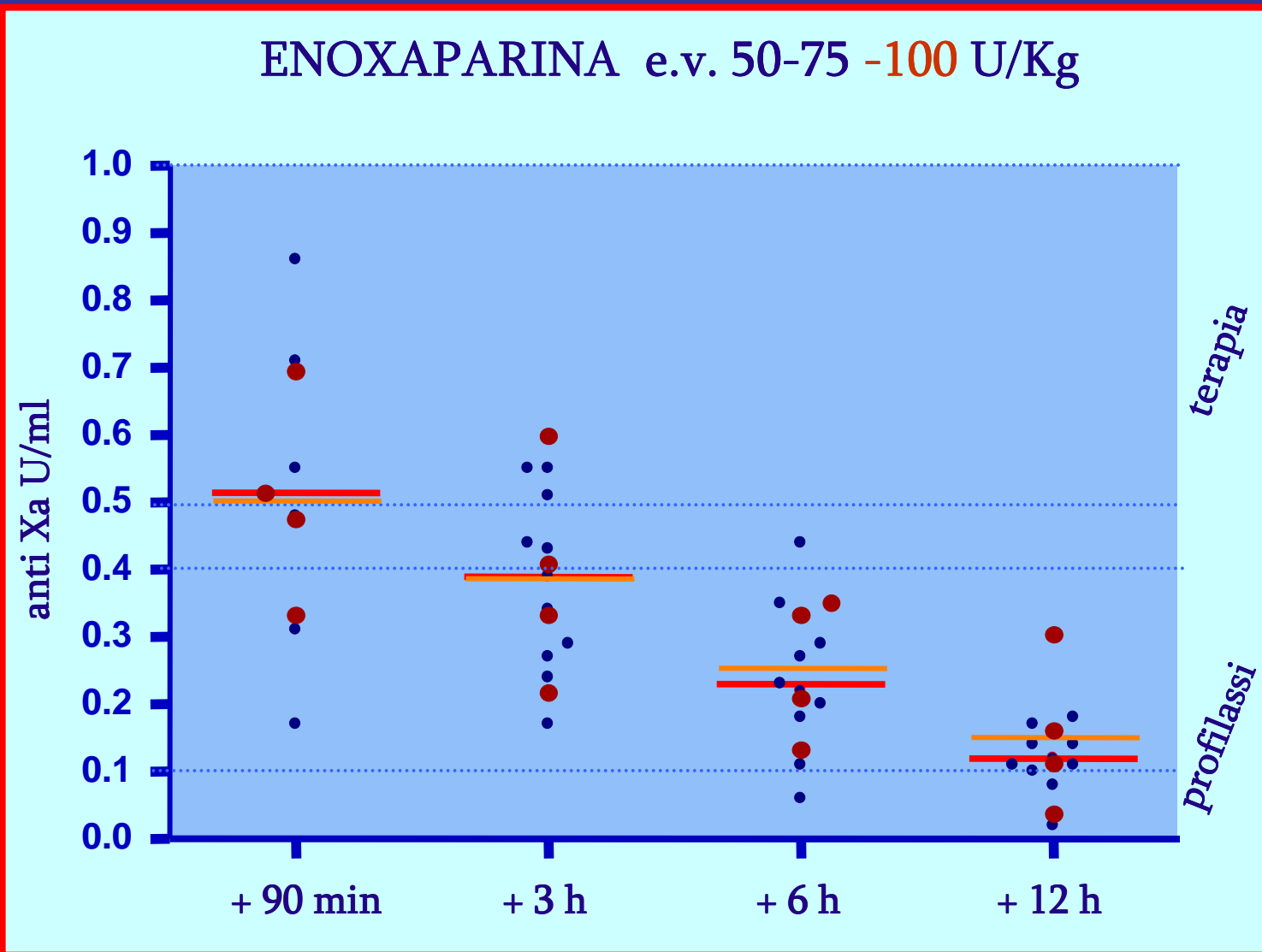
USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

	<i>Thrombosis • Brief Report</i>
	Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration
Rosemarie Schobess Christine Düring Christoph Bidlingmaier Achim Heinecke Nick Merkel Ulrike Nowak-Göttl	<p>In this open label pilot safety study 80 children over 3 months old with deep venous thrombosis were treated with enoxaparin with a target 4 h anti-factor Xa activity between 0.5-0.8 IU/mL. The children were stratified to receive once daily or twice daily doses. The study end-points were post-thrombotic syndrome, re-thrombosis, bleeding, and therapy-related death. The median duration of treatment was 5 months and the median follow-up was 24 months. No significant differences were found between the two groups of patients. No bleeding or therapy-related deaths occurred. These safety and efficacy data may serve as a basis to initiate an international multicenter study on enoxaparin treatment.</p> <p>Key words: enoxaparin, pediatric thrombosis, safety and efficacy.</p> <p>Haematologica 2006; 91:1701-1704</p> <p>©2006 Ferrata Storti Foundation</p>

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

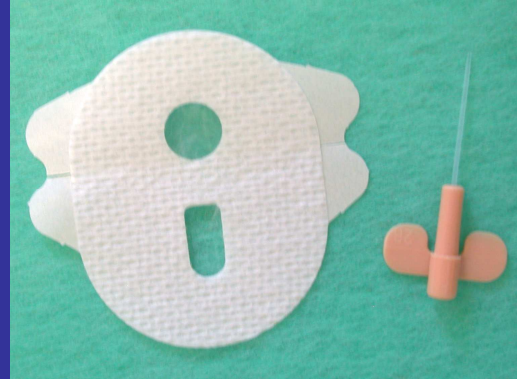
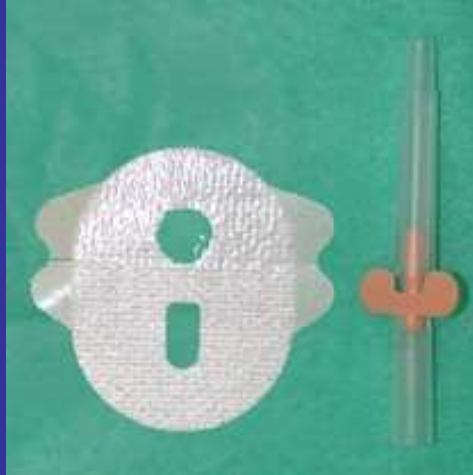
STRATEGIE PER MIGLIORARE LA COMPLIANCE

ENOXAPARINA e.v. 50-75 -100 U/Kg

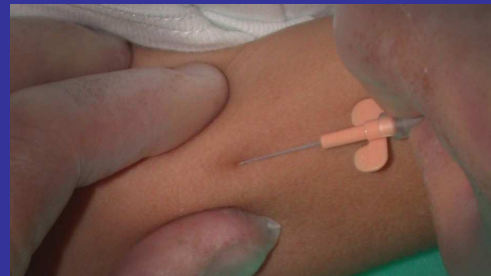


USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

STRATEGIE PER MIGLIORARE LA COMPLIANCE



Insuflon, Unomedical



/GG 2009

USO DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE

STRATEGIE PER MIGLIORARE LA COMPLIANCE

Report su uso di Insuflon:

- Non problemi con bambini
- 12/107 neonati reazioni locali, stillicidio e ecchimosi
- Riduzione dose di mantenimento sotto i 2 mesi
- Complicanze locali severe in neonati di peso molto basso (8)

1. *Massicotte J Pediatr 1996*
2. *Streif Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003*
3. *Obaid J Pediatr 2004*
4. *Stephens D, [abstract] PAS2005*
5. *de Jong ME. Support Care Cancer 2006*
6. *Manco-Johnson MJ. Blood 2006*
7. *Bontadelli J. Intensive Care Med 2007*
8. *Malowany JI Pharmacotherapy 2007*
9. *Rouss K J Perinat Med 2007*



COSA C'E' DIETRO L'ANGOLO: ALCUNI NUOVI ANTITROMBOTICI POTENZIALMENTE VANTAGGIOSI IN PEDIATRIA.

FARMACO	CARATTERISTICHE
Fondaparinux	<p>Inibitore selettivo del Fattore X richiede AT come cofattore. Singola dose sottocutanea quotidiana con eccellente cinetica lineare dose dipendente, tale da rendere inutili i monitoraggi; Attività molto rapida Da usarsi con cautela in pazienti con insufficienza renale. Può essere associato agli anticoagulanti orali. Nessun rischio di HIT</p>
Idraparinux	<p>Inibitore selettivo del Fattore X richiede AT come cofattore. Lunga emivita e farmacocinetica lineare: singola dose sottocutanea settimanale Non necessari monitoraggi Nessun rischio di HIT Da usarsi con cautela in pazienti con insufficienza renale.</p>
Dabigatran	<p>Inibitore diretto della trombina. Attivo per via orale. Rischio emorragico apparentemente elevato. Non richiede monitoraggio.</p>
Rivaroxaban	<p>Inibitore diretto del fattore Xa Attivo per via orale. Non richiede monitoraggio. Non interferisce con altri farmaci né con la dieta. Superiore a enoxaparina nella prevenzione delle complicanze trombotiche in chirurgia ortopedica</p>
Alfimeprase	<p>Fibrinolitico diretto, agisce sul trombo senza dipendere dal plasminogeno Dimostrata efficacia nelle occlusioni dei CVC nell'adulto. Attività fino a sei volte più rapida rispetto agli attivatori del plasminogeno e concentrata nella sede in cui è presente il coagulo ma rapidamente inattivata in circolo da α2-macroglobulina.</p>



CONCLUSIONI

Una diagnosi precoce e un trattamento adeguato sono fondamentali anche per evitare gravi sequele a lungo termine.

La sindrome post trombotica, fino a pochi anni fa era una caratteristica degli adulti in età medio-avanzata ma sta diventando un problema anche in età pediatrica.

Le quote di lungo sopravvivenenti anche dopo patologie estremamente gravi sviluppate in età pediatrica sono sempre di più; i bambini hanno davanti a loro un'aspettativa di vita più lunga degli adulti, pertanto tutto il potenziale invalidante delle complicanze a lungo termine degli eventi tromboembolici vanno considerati con estrema attenzione.

È estremamente importante mantenere un elevato livello di attenzione per individuare i bambini a rischio sia di sviluppare trombosi che di subirne gravi conseguenze a lungo termine.

Nell'organizzare strategie d'intervento va considerata l'analogia con il problema infezioni ospedaliere: anche le complicanze trombotiche sono nella maggior parte dei casi conseguenza dei trattamenti

