



SINuC

SOCIETÀ ITALIANA
DI NUTRIZIONE CLINICA E METABOLISMO

POSITION STATEMENT

Prevenzione
e trattamento
della trombosi venosa
catetere-correlata
nei pazienti
in nutrizione
parenterale
di lunga durata

Il presente position statement è stato elaborato da:

Vincenzo Zaccone¹ MD, Lorenzo Falsetti¹ MD PhD
Gianluca Moroncini² MD PhD, Cinzia Nitti¹ MD
Tamira Gentili¹ MD, Aldo Salvi¹ MD

*¹Dipartimento di Urgenza Emergenza, Medicina Interna, d'Urgenza e Subintensiva,
Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona*

*²Dipartimento di Medicina Interna, Clinica Medica,
Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona*

e revisionato da:

Consiglio Direttivo 

Presidente **Maurizio Muscaritoli**

Presidente Onorario **Filippo Rossi Fanelli**

Vice Presidente **Federico D'Andrea**

Segretario **Paolo Orlandoni**

Tesoriere **Alessio Molfino**

Consiglieri

Piero Caroli

Giovanni Vito Corona

Sebastiano Giallongo

Samir Sukkar

Collegio dei Probiviri

Giancarlo Sandri

Pietro Vecchiarelli

Revisore dei Conti **Marina Aimati**

Abstract

La realizzazione di una nutrizione parenterale (PN) di lunga durata richiede il posizionamento di un accesso venoso centrale il quale implica un rischio considerevole di trombosi venosa catetere-correlata (CRT). L'insorgenza della CRT costituisce un evento grave nella storia naturale dei pazienti in PN in quanto, potendo provocare una perdita dell'accesso venoso centrale, può costituire motivo di fallimento della PN e una indicazione al trapianto intestinale. La prevenzione e il trattamento della CRT nei pazienti in PN sono al momento ancora incerte a causa della presenza di pochi trial clinici randomizzati e del basso livello di evidenza dei lavori scientifici pubblicati. La SINuC, attraverso una revisione narrativa della letteratura, ha inteso raccogliere alcune raccomandazioni pratiche relative alla prevenzione, diagnosi e trattamento della CRT nei pazienti in PN di lunga durata.

Abbreviazioni

ACCP: *American College of Chest Physicians*

CCDS: *Constans clinical decision score*

CDT: *catheter-directed thrombolysis*

CDU: *color Doppler ultrasound*

CICC: *centrally inserted central catheters*

CRT: *catheter-related thrombosis*

CR-LEDVT: *catheter-related lower extremity deep vein thrombosis*

CR-UEDVT: *catheter-related upper extremity deep vein thrombosis*

CR-DVT: *catheter-related deep vein thrombosis*

CT: *computed tomography*

CUS: *compression ultra-sound*

CVC: *central venous catheter*

DOAC: *direct oral anti-coagulant*

DVT: *deep vein thrombosis*

FICC: *femorally inserted central catheter*

FS: *fibroblastic sleeve*

LEDVT: *lower extremity deep vein thrombosis*

MRI: *magnetic resonance imaging*

PCDT: *pharmaco-mechanical catheter-directed thrombolysis*

PE: *pulmonary embolism*

PICC: *peripherally inserted central catheter*

PMT: *percutaneous mechanical thrombectomy*

PN: *parenteral nutrition*

PTS: *post-thrombotic syndrome*

UEDVT: *upper extremity deep vein thrombosis*

VTE: *venous thromboembolism*

Scopo del lavoro

La trombosi venosa catetere-correlata (CRT) costituisce una complicanza relativamente frequente nei pazienti in nutrizione parenterale (PN), con una incidenza stimata a 0,045/catetere/anno¹. La prevenzione e il trattamento di tale problematica sono al momento ancora incerte a causa della assenza in letteratura di trial clinici rigorosi e della estrema eterogeneità degli studi effettuati. È tuttavia necessario ottimizzare il trattamento di questa complicanza in quanto l'insorgenza di CRT rappresenta un evento grave nella storia naturale dei pazienti in PN potendo costituire, a motivo della progressiva perdita degli accessi venosi centrali, un fallimento della PN e, quindi, una indicazione al trapianto intestinale².

La SINuC - attraverso una revisione narrativa della letteratura - ha elaborato delle raccomandazioni cliniche relative alla prevenzione, alla diagnosi e trattamento della CRT nei pazienti in PN. Data l'esiguità numerica e il basso livello di evidenza dei lavori scientifici effettuati sulla CRT nei pazienti in PN, *le nostre raccomandazioni saranno basate non soltanto su studi effettuati sulle CRT, ma anche su studi effettuati su trombosi venosa profonda degli arti inferiori (LEDVT) degli arti superiori (UEDVT) non correlate a catetere venoso.*

Terminologia ed epidemiologia

Per **trombosi venosa profonda degli arti superiori** (UEDVT) si intende una trombosi venosa profonda (DVT) che coinvolge le vene del circolo venoso profondo dell'arto superiore (vene brachiali, vena ascellare, vena succlavia, vena anonima); tale definizione esclude le vene del circolo venoso superficiale (vene cefalica, vena antecubitale, vena basilica) per le quali si parla più propriamente di tromboflebite superficiale.

Per **trombosi venosa profonda degli arti inferiori** (LEDVT) si intende una DVT che coinvolge le vene del circolo venoso profondo dell'arto inferiore (vene poplitea e sottopoplitee, vena femorale comune, superficiale e profonda, vene iliache); tale definizione esclude le vene del circolo venoso superficiale (vene safene e collaterali) per le quali, si parla più propriamente di tromboflebite superficiale.

Per **trombosi venosa catetere correlata** (CRT) si intende una trombosi venosa, superficiale o profonda, correlata alla presenza di un catetere venoso periferico o centrale. Alcune di queste trombosi venose possono coinvolgere vene superficiali (come nel caso di CRT correlate ad agocannule o a cateteri periferici lunghi), altre possono coinvolgere vene profonde (come nel caso di CRT correlate a cateteri midline, PICC, CICC, port, PICC-port, FICC, etc.); in quest'ultimo caso si parla di CR-DVT, che sono ovviamente quelle di maggiore rilevanza clinica.

Tra le CR-DVT possiamo distinguere (a) le CR-UEVDT, ovvero trombosi venose profonde dell'arto superiore correlate all'utilizzo di midline, PICC, PICC-port, CICC, port toracici, e (b) le CR-LEVDT, ovvero trombosi venose profonde dell'arto inferiore, correlate a cateteri inseriti nelle vene femorali (ovvero FICC e FICC-port). Visto l'uso clinico infrequente di cateteri inseriti per via femorale, le CR-LEVDT sono assai meno frequenti delle CR-UEVDT e quindi ci riferiremo più generalmente alle CR-DVT, comprendendo tutte le trombosi venose profonde legate a cateteri venosi.

I dati di incidenza delle CR-UEVDT sono abbastanza incerti poiché variabili in base al disegno dello studio e ai criteri di arruolamento e si attestano mediamente a 1 caso/100000/anno, pari al 3-4% del totale delle DVT³⁻⁵.

In ogni caso è da notare come le CR-UEDVT costituiscano circa l'85% del totale delle UEDVT³ e il progressivo aumento nella incidenza di UEDVT registrato negli ultimi 30 anni^{6,7} è da ascrivere all'utilizzo sempre maggiore di cateteri venosi.

Incidenza della CRT nei pazienti in nutrizione parenterale

L'incidenza di CRT nei pazienti in PN è derivata da studi retrospettivi effettuati su ampie corti di pazienti e si attesta a 0,02-0,09 casi/catetere/anno⁸ o 0,12/1000 cateteri al giorno^{9,10}; un recente studio prospettico su 62 pazienti ha confermato il dato, evidenziando una incidenza di 0,045/catetere/anno o 0,12/1000 cateteri al giorno¹ in linea con i precedenti dati della letteratura. L'incidenza su numero di cateteri posizionati si è notevolmente ridotta negli ultimi 20 anni a seguito del miglioramento delle tecniche di posizionamento e gestione dei cateteri venosi centrali¹⁰.

Patogenesi e fattori di rischio

La patogenesi della trombosi è multifattoriale. I fattori patogenetici tradizionalmente riconosciuti sono il danno endoteliale, la stasi venosa e lo stato di ipercoagulabilità, tutti contemplati nella classica triade di Virchow¹¹. Mentre i primi due fattori sono da considerarsi in parte tecnici e, quindi, suscettibili di correzione, la ipercoagulabilità, dipendendo dalle caratteristiche intrinseche del paziente e dalle sue comorbidità (malattia oncologica, stati trombofilici, sepsi, gravidanza o peri-partum, immobilità, etc), risulta poco modificabile.

È necessario precisare come la CRT non vada confusa, né a livello di trattazione né a livello clinico con la guaina fibroblastica (FS). Mentre infatti la trombosi è un tessuto originato dal danno endoteliale e, come tale, correlato morfologicamente con la parete vasale, la guaina è un fenomeno originato dal corpo estraneo intravascolare e, quindi, correlato morfologicamente con il catetere. La formazione della FS inizia precocemente dopo l'inserzione del catetere e si completa in 2 settimane¹². Secondo la teoria attualmente più accreditata¹³, nelle 24 ore seguenti l'inserzione, sulla superficie del catetere inizia a depositarsi la fibronectina, una proteina circolante prodotta dal fegato che, a sua volta, attrae i macrofagi; questi ultimi aderiscono al catetere, si differenziano in cellule muscolari lisce e fibroblasti e iniziano la produzione di collagene, creando così un tessuto connettivo che lentamente avvolge il catetere. In questo senso si può interpretare la FS come una reazione da corpo estraneo del sangue nei confronti del catetere¹². La trombosi, al contrario, inizia dai fattori tissutali rilasciati dopo il danno endoteliale; il trombo infatti è un tessuto formato da aggregati di piastrine e proteine della coagulazione tra cui la fibrina, finalizzato alla riparazione del danno vasale.

Sebbene i meccanismi patogenetici di formazione della FS e della trombosi siano dunque diversi, la loro relazione ancora non è chiara¹⁴. In diversi studi clinici¹⁵ i due fenomeni appaiono distinti e non correlati tra loro.

Sia CRT che FS sono fenomeni fisiopatologici che si verificano costantemente dopo il posizionamento di qualunque catetere venoso, anche se nella maggior parte dei casi rimangono a livello subclinico e al di sotto delle possibilità diagnostiche strumentali utilizzate nella pratica clinica. Laddove divengano sintomatici il decorso risulta differente; mentre infatti una CRT sintomatica

si presenta con il quadro clinico della trombosi venosa e con potenziali rischi di embolia polmonare e di altri esiti clinici gravi, al contrario una FS può al massimo associarsi ad un malfunzionamento del catetere.

Non sono chiari i meccanismi per i quali una CRT subclinica possa diventare clinicamente manifesta. Probabilmente la diversa entità di risposta locale dell'organismo al danno endoteliale dipende da un insieme di cofattori quali la stasi venosa e la ipercoagulabilità. Ad esempio, la permanenza nel vaso di un catetere di calibro significativo (ovvero: occupante più del 33% del diametro della vena)¹⁶ e la infusione stessa dei liquidi possono causare un rallentamento critico del flusso ematico, favorendo l'accrescimento del trombo. Sussistono poi ovviamente fattori legati alla patologia di base del paziente, quali neoplasie, stati infiammatori, trombofilia, che possono favorire ulteriormente il processo trombogeno.

Più interessanti (poiché utili in termini di strategie preventive) sono i fattori di rischio dipendenti dalla scelta del catetere e dalla tecnica di impianto e gestione.

L'entità della lesione endoteliale legata alla introduzione del catetere può essere minimizzata mediante l'utilizzo sistematico della venipuntura eco-guidata. L'uso dell'ecografo, ritenuto lo *standard of care* in tutti i *bundles*, viene considerato una strategia preventiva efficace non soltanto per la riduzione del trauma endoteliale, ma anche per la scelta del vaso più idoneo¹⁷ e, di conseguenza, nella selezione del catetere con il diametro esterno più adeguato per quella vena.

Il diametro del catetere gioca, infatti, un ruolo importante nella genesi della CRT. La presenza del catetere all'interno del vaso e l'infusione delle soluzioni sono causa di rallentamento del flusso ematico, in particolare quando esso è inserito nelle vene di piccolo calibro come nel caso dei PICCs e in qualsiasi accesso venoso nel bambino^{18,19}. Il rapporto ideale tra diametro esterno del catetere e diametro della vena non è stato a tutt'oggi definito. Vi è comunque un consenso generale sul fatto che il diametro esterno del catetere non debba essere superiore al 33% del diametro della vena¹⁷. In termini pratici per una vena di 3 mm il catetere più adatto è di 1 mm (3 Fr), per una vena di 4 mm è di 1.3 mm (4 Fr) e così via²⁰. Alcune linee guida²¹ suggeriscono che si possa arrivare fino ad una occupazione del 45% del diametro interno vasale ma una regola come quella sopra suggerita (i Fr del catetere devono essere pari o inferiori ai mm della vena) è senz'altro più sicura e più facile da adottare.

Il materiale del catetere può anche costituire un fattore di rischio. Cateteri in polietilene e in politetrafluoroetilene si sono rivelati più trombogeni dei cateteri in silicone o in poliuretano²⁰; è da notare, comunque, che tali materiali si usano ormai soltanto per cateteri periferici. I cateteri centrali utilizzati per PN sono in silicone o in poliuretano, due materiali che non hanno differenze in termine di rischio trombotico. Non vi sono evidenze convincenti riguardo alla reale efficacia di materiali con effetto antitrombotico^{22,23}.

Un altro fattore che riduce il trauma endoteliale è l'utilizzo di kit di micro-introduzione con aghi sottili (21G) e mini-guide di piccolo diametro (0.018"), in nitilon (nickel-titanio), con punta morbida e dritta, altrimenti detta "*floppy straight tip*"²⁴. Queste ultime, particolarmente sottili ed atraumatiche, minimizzano il rischio di danno endoteliale, frequente con le guide metalliche 0.035", specialmente se con punta J.

Un altro fattore di rischio per le CRT legate a cateteri venosi centrali è la inadeguata posizione centrale della punta². Cateteri con punta posizionata in posizione prossimale, all'interno della vena cava superiore o addirittura in vena anonima, si associano ad un aumentato rischio di CRT. Le linee guida, infatti, raccomandano oggi metodiche intra-procedurali di posizionamento della punta (quali l'ECG intracavitario, la ecocardiografia o, in casi particolari, la fluoroscopia), in modo da migliorare la accuratezza della posizione centrale. Un catetere troppo corto, con punta posizionata contro la parete cavale o contro la parete di una vena anonima, provocherà una lesione endoteliale locale con un duplice meccanismo, di tipo meccanico (trauma contro la parete vasale) e di tipo chimico (infusione di sostanze irritanti - come ad esempio la nutrizione parenterale iperosmolare - direttamente contro l'endotelio).

Il corretto fissaggio del catetere è un ulteriore elemento che può contribuire a ridurre le flebiti, le infezioni locali, la migrazione del catetere, fattori di rischio per lo sviluppo di CRT²⁵. In particolare, un fissaggio inadeguato è causa non soltanto di una possibile dislocazione del catetere ma anche di micromovimenti del catetere "fuori e dentro" il sito di emergenza i quali, oltre a favorire la contaminazione batterica per via extraluminale²⁶, si associano anche ad un continuo trauma endoteliale.

La scelta appropriata del sito di emergenza (con preferenza per il terzo medio del braccio e per la fossa infra-clavicolare), l'uso di dispositivi *sutureless* ad adesività cutanea o di dispositivi di ancoraggio sottocutaneo (SAS, *Subcutaneously Anchored System*), nonché l'utilizzo di medicazioni trasparenti semi-

permeabili sono tutte strategie per un corretto sistema di fissaggio del catetere. Una recente metanalisi ha evidenziato come l'utilizzo di queste ultime potrebbe ridurre anche le CRBSI²⁷.

In sostanza, la patogenesi della CRT è legata sempre e comunque ad un danno endoteliale che avviene con due modalità: o a partire dal sito di venipuntura (come avviene nella maggior parte dei casi) oppure in prossimità della punta del catetere (nel caso questa sia malposizionata). Per quanto riguarda il primo meccanismo, essendo il trauma endoteliale inevitabile nel posizionare un catetere venoso, il passaggio della CRT subclinica a quella clinicamente diagnosticabile o addirittura sintomatica dipenderà dall'entità del trauma vasale, dalla presenza di fattori locali predisponenti (es. stasi venosa) e dalla presenza di fattori sistemici predisponenti (es. stato trombofilico). Per quanto riguarda il secondo meccanismo, il semplice malposizionamento sarà motivo necessario e sufficiente per lo sviluppo di una CRT clinicamente manifesta, specialmente per i cateteri utilizzati per PN.

Manifestazioni cliniche e complicanze

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della CR-DVT sono variabili. I dati generali in letteratura ci dicono che più della metà dei pazienti si presenta asintomatica²⁸; nei pazienti in PN la frequenza degli asintomatici sembra tuttavia ridotta¹. Nei casi sintomatici i segni e i sintomi più frequenti sono quelli classici della DVT quali l'edema, l'eritema, il dolore, il discomfort e la debolezza dell'arto interessato; meno frequente la presenza di circoli venosi superficiali (*Segno di Urschel*). Se la trombosi coinvolge la vena anonima o la vena cava superiore i sintomi riguarderanno anche il collo e il volto con associate cefalea e sonnolenza fino allo sviluppo - nei casi più gravi - di una sindrome della vena cava superiore. In una piccola minoranza dei casi, la CR-DVT si può presentare come un malfunzionamento del catetere venoso. Ciò avviene quando la punta del catetere è malposizionata (malposizione primaria o secondaria). È necessario considerare che la presenza isolata di questo fenomeno, in assenza di manifestazioni cliniche, dipende nella maggior parte dei casi da fenomeni che non hanno nulla a vedere con la CRT: occlusione del catetere da coaguli o da farmaci o da lipidi, oppure malfunzionamento da guaina fibroblastica, oppure ostruzione extraluminale (es. *pinch off syndrome*, *kinking* o ripiegamento della punta sulla parete vasale). La diagnosi corretta della causa del malfunzionamento prevede esami strumentali a volte anche invasivi (ecocardiografia, TC, cateterografia). Se il catetere presenta impossibilità a prelevare ma conserva capacità di infondere più frequentemente la patogenesi è da riferire ad una guaina fibroblastica o ad una sindrome di *pinch-off* o alla presenza di un catetere valvolato con valvola malfunzionante.

Complicanze a breve termine

In generale la frequenza di complicanze nelle UEDVT è inferiore rispetto a quella delle LEDVT, frequenza che si riduce ulteriormente se si considerano le CR-DVT. Tra le possibili complicanze a breve termine si possono enumerare:

l'embolia polmonare (PE); l'estensione della trombosi in senso prossimale o distale con *phlegmasia cerulea dolens*, sindrome compartimentale e sindrome della vena cava superiore; l'infezione del catetere e la sepsi.

- **Embolia polmonare.** In termini generali il rischio di PE nei pazienti con CR-UEDVT è più basso rispetto ai pazienti con CR-LEDVT ma comunque risulta significativo. Le analisi di registro effettuate sulla generalità dei pazienti con UEDVT hanno dimostrato una incidenza di PE clinicamente significativa più bassa rispetto a LEDVT (3% VS 16%²⁹, 9% VS 29%³⁰, 14% VS 51%⁴). Un ulteriore studio ha confermato una incidenza di PE in generale bassa sia tra i pazienti con UEDVT (5%) che tra pazienti con CR-DVT (1%)³; la incidenza di PE è ancora più bassa considerando le PICC-UEDVT rispetto alle CICC-DVT³¹. Il rischio di embolizzazione va comunque riferito non solo al sito della trombosi ma anche alle condizioni cliniche generali del paziente, risultando più significativo in pazienti affetti da condizioni trombofiliche severe quali cancro o trombofilie congenite e acquisite³².

- **Altre complicanze.** La *phlegmasia cerulea dolens* e la sindrome compartimentale costituiscono complicanze rare ma potenzialmente fatali che sono state riportate nelle UEDVT³³ e sono in genere provocate da un ritardo nella diagnosi di trombosi. La loro incidenza tra le CR-DVT è rara se non eccezionale. La sindrome della vena cava superiore è invece stata riportata con una incidenza significativa nei pazienti con CR-DVT in PN³⁴.

La CRT può complicarsi con una infezione catetere-correlata. La associazione tra infezione e trombosi da catetere è però molto discussa. Pur essendoci basi teoriche che possono giustificare tale associazione³⁵⁻³⁸, non vi sono studi clinici che abbiano dimostrato una maggiore incidenza di infezioni nei cateteri con CRT né una maggiore incidenza di CRT nelle batteriemie catetere-correlate.

Complicanze a lungo termine

- **Sindrome post-trombotica.** In generale i pazienti con UEDVT hanno una minore incidenza di sindrome post-trombotica (PTS) rispetto a quelli affetti da LEDVT e tale incidenza si riduce ulteriormente nei pazienti con CR-DVT³⁹. L'incidenza stimata di PTS dopo UEDVT varia ampiamente dal 7% al 46% e tale eterogeneità è determinata da differenti definizioni derivanti da studi eterogenei^{39,40}; in uno studio prospettico che ha arruolato 53 pazienti con

UEDVT sintomatica sottoposta alla sola terapia anticoagulante, l'incidenza cumulativa di PTS a 2 anni è risultata del 27,3%⁴¹. Una recente metanalisi ha dimostrato una prevalenza di PTS del 14% nei pazienti affetti da UEDVT secondaria⁴². La presenza di residuo post-trombotico si è associato a un rischio 4 volte maggiore di sviluppare PTS nelle UEDVT²⁹. Da un punto di vista della prevenzione non esistono studi che definiscano se l'utilizzo di presidi compressivi possa ridurre il rischio di PTS nella CR-DVT e questi vengono di fatto poco utilizzati nella pratica clinica⁵ e sconsigliati dalle linee guida⁴³.

- **Ricorrenza di tromboembolismo venoso.** Nelle UEDVT la ricorrenza di tromboembolismo venoso (VTE) si attesta tra il 2,3%-1,8% a tre mesi (rispettivamente per ricorrenza di DVT e PE)³⁰, 3,5% a un anno⁵ e il 9,8% a tre anni⁴ a seconda degli studi, non mostrando differenze statisticamente significative con lo stesso dato nelle LEDVT. I determinanti maggiori nel rischio di ricorrenza di VTE risultano essere la sintomaticità di VTE alla diagnosi, la presenza di cancro e l'età superiore ai 55 anni³⁰. Non esistono dati in proposito per quanto riguarda le DVT correlate a catetere.

- **Stenosi venosa.** Lo sviluppo di stenosi venosa è associato a pregressa CR-DVT e può compromettere il futuro posizionamento di accessi vascolari⁴⁴. Questo aspetto potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti in PN cronica che necessitano della disponibilità permanente di un accesso venoso *long-term*². Gli unici dati clinici esistenti in letteratura si riferiscono però a stenosi venose secondarie ad accessi per dialisi a lungo termine, e non ad accessi per nutrizione parenterale.

Diagnosi clinica e strumentale

Le CR-DVT asintomatiche sono molto più comuni delle CR-DVT sintomatiche e possono variare dal 19% (nei pazienti studiati ecocolor Doppler venoso - CDU) fino al 41% (nei pazienti con CVC indagati alla venografia)³⁵; la reale affidabilità di questi dati è falsata da numerosi fattori (la flebografia è di per sé un fattore di rischio trombotico e ha numerosi falsi positivi; l'esame ecografico - se non eseguito accuratamente - rischia di interpretare immagini di guaina fibroblastica come riferibili a trombosi asintomatica). Il beneficio di trattare queste trombosi asintomatiche risulta tuttavia abbastanza incerto per cui, nonostante l'elevata prevalenza, attualmente si consiglia di non ricercare routinariamente segni di CR-DVT nei pazienti con CVC¹. Per quanto riguarda invece i pazienti sintomatici, il *work-up* diagnostico delle CR-DVT, e in particolare delle CR-UEVDT, al momento risulta ancora poco chiaro ed esplorato e si basa su studi di basso livello di evidenza, a differenza delle LEDVT⁴⁵. L'esame clinico risulta essere poco specifico (30-64%)⁴⁰; la presenza di dolore e edema, in combinazione piuttosto che da soli, si sono tuttavia dimostrati i sintomi più accurati nella diagnosi⁴⁶.

Al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica dell'esame clinico, sono stati elaborati degli *score* con approccio simile al *Wells score* per LEDVT. Il sistema attualmente considerato è il *Constans clinical decision score* (CCDS), uno *score* a quattro item e tre livelli di probabilità clinica, che ha dimostrato una accuratezza diagnostica moderatamente soddisfacente nella diagnosi di UEDVT ma che necessita tuttavia di ulteriore validazione⁴⁶. Al momento non è stato sviluppato uno *score* specifico per CR-DVT e il CCDS quindi non ha alcuna applicazione per le sospette trombosi da catetere.

Concordemente ai dati relativi alle LEDVT, nel processo clinico decisionale delle UEDVT il D-dimero è utile per escludere la diagnosi, avendo una elevata sensibilità (92-100%) ed un elevato valore predittivo negativo. La specificità del D-dimero risulta generalmente bassa (10-64%)^{47,48} ma tende ad aumentare nei pazienti giovani e senza comorbidità, anche se al momento non esistono studi che dimostrano tale osservazione anche nell'ambito delle UEDVT. In particolare, tuttavia non esistono ancora studi clinici che documentino la utilità del D-dimero nella diagnosi di CR-DVT, e dubbio è anche il suo valore predittivo nelle CR-DVT. Nel sospetto clinico-laboratoristico l'esame diagnostico di prima scelta è costituito da CDU venoso dell'arto superiore con compressione che risulta non invasivo, semplice da eseguire ed accurato ed è ampiamente utilizzato a fini diagnostici nel-

la pratica clinica⁵. Una revisione sistematica della letteratura relativa a pazienti con sospetto clinico di CR-DVT ha definito una sensibilità e specificità rispettivamente del 84% e del 94% per la CDU senza compressione, del 97% e 96% per la *compression ultrasound* (CUS) e del 91% e 93% per CDU con CUS. Questi dati positivi sono stati confermati da un recente trial ampio e prospettico che ha evidenziato una elevata sensibilità e specificità del CDU di tutto l'arto superiore con compressione nella UEDVT⁴⁹. La metodica si basa su: 1) visualizzazione diretta del trombo; 2) CUS; 3) assenza di flusso all'esame colorDoppler; 4) pattern di flusso anomalo con ridotta o assente variabilità della velocità durante la manovra di Valsalva all'esame Doppler pulsato. Tuttavia nello studio di Di Nisio è stato evidenziato come l'aggiunta del color Doppler all'ecografia con compressione non migliori l'accuratezza diagnostica dell'esame CDU⁵⁰. Il CDU venoso ha dei limiti: 1) è operatore dipendente; 2) in caso di sospetta trombosi della vena succlavia e della vena innominata, la diagnosi risulta difficoltosa in quanto la presenza della barriera ossea sovrastante impedisce la CUS e l'ombra acustica associata rende la visualizzazione dell'onda Doppler molto difficoltosa. Un altro punto debole della metodica CDU è che rischia di sovrastimare la presenza di CRT, poiché la diagnosi differenziale ecografica tra CRT e FS¹² richiede particolare esperienza e addestramento.

L'esame flebografico, considerato 20 anni fa come il *gold standard* per la diagnosi di trombosi, oggi non riconosce più alcuna indicazione per la diagnosi di CRT. Si tratta infatti di una metodica invasiva, costosa, potenzialmente nociva e largamente inaccurata, per la alta incidenza di falsi positivi.

La tomografia computerizzata (CT) è una metodica di seconda scelta nel percorso diagnostico della CR-DVT, utile nei pazienti adulti, nei casi in cui il trombo si estenda in vasi venosi non indagabili per via ecografica (vena cava superiore, vena cava inferiore) oppure, più raramente, quando l'esame ecocolor Doppler non sia conclusivo ai fini della diagnosi. È interessante sottolineare che anche la diagnosi di CRT mediante TC con mdc è operatore-dipendente, e che rimane il problema di distinguere tra CRT e FS, cosa ancora più difficile con la TC che con la CDU. In alcuni casi, la distinzione tra CRT e FS a livello della vena cava superiore o dell'atrio destro può richiedere una ecocardiografia. La risonanza magnetica (MRI) ha un ruolo quando si tratti di indagare CRT centrali complesse in pazienti allergici a mezzi di contrasto iodati⁵¹.

- **Algoritmo diagnostico.** Dato che la diagnosi di UEDVT è confermata solo nel 10-45% dei pazienti in cui è sospettata clinicamente⁵⁰, al fine di ridurre la richiesta di esami strumentali in tutti i pazienti con sospetto clinico, sarebbe auspicabile una stratificazione in base alla valutazione della probabilità clinica pretest e ai dati laboratoristici.

Trattamento

■ Gli obiettivi del trattamento della CR-DVT sono (1) la riduzione dei sintomi e (2) il salvataggio del catetere e (3) la prevenzione delle complicanze a breve e a lungo termine quali (a) l'estensione della trombosi nelle vene più centrali e nei seni intracranici, (b) l'embolizzazione polmonare e sistemica, (c) il rimodellamento vasale e l'ostruzione venosa cronica e (d) la riduzione delle recidive⁵².

Al momento non esistono trial prospettici randomizzati controllati relativi al trattamento delle UEDVT e delle CR-DVT. La maggior parte degli studi al riguardo sono stati effettuati in singoli centri in modo retrospettivo per cui la maggior parte delle raccomandazioni elaborate deriva dagli studi effettuati sulla LEDVT o da studi specifici con evidenza di bassa qualità.

Presidi generali

Per il trattamento dei sintomi si possono effettuare semplici manovre quali il posizionamento dell'arto in posizione antidecive, riposo, impacchi freddi, terapia sistemica o topica con antinfiammatori come diclofenac²⁰.

Management del catetere

Una delle prime decisioni da assumere davanti a un catetere venoso centrale trombizzato è se rimuoverlo o meno.

Gli studi hanno dimostrato come, in presenza di una adeguata terapia anticoagulante, la rimozione del catetere venoso trombizzato non determini necessariamente un miglior outcome clinico⁵³. Su tali premesse l'indicazione alla rimozione del catetere non è raccomandata di routine^{2,43,54} ed è definita in base alle esigenze cliniche del paziente, allo stato del catetere stesso, alle condizioni del patrimonio venoso e alla risposta alla terapia anticoagulante. La rimozione risulta consigliata nel caso in cui il catetere non dovesse più servire⁵⁵. Anche la presenza di una infezione del catetere o di un catetere malfunzionante o mal posizionato ci conducono a prediligere ancora la rimozione del catetere².

È bene considerare che se il malfunzionamento del catetere è dovuto alla trombosi (presenza di CRT intorno alla punta del catetere - evenienza assai rara e di solito secondaria a malposizionamento della punta), il catetere va rimosso. Quando, invece, il catetere è ben posizionato e il malfunzionamento è legata ad esempio ad una ostruzione del lume da coaguli o da lipidi, nulla osta un tentativo di disostruzione, specialmente qualora il paziente avesse un patrimonio venoso scarso o assente, o comunque ci trovassimo in un'ottica di conservazione *long-term* del patrimonio venoso.

Il primo tentativo di disostruzione deve essere di tipo idraulico. La disostruzione farmacologica va effettuata come seconda opzione, a seconda della natura della ostruzione, ovvero utilizzando trombolitici nel caso della ostruzione da coaguli o etanolo nel caso delle ostruzioni da lipidi. È bene però ricordare che la stragrande maggioranza delle CR-DVT non si associano né a malfunzionamento del catetere, né a infezione catetere-correlata e che quindi il catetere può essere lasciato in sede e utilizzato senza paure.

Nel caso in cui si opti per mantenere il catetere venoso, bisognerà mantenere la terapia anticoagulante o, al minimo, la tromboprofilassi fino alla rimozione del catetere stesso⁴³.

Se è indicata la rimozione del catetere, è consigliato effettuare almeno 3-5 gg di terapia anticoagulante prima della rimozione del catetere trombizzato, per il rischio di mobilizzazione accidentale di trombi⁵⁶.

Trattamento antitrombotico

• **Terapia anticoagulante.** Non esistendo trial randomizzati controllati mirati, le raccomandazioni per la terapia anticoagulante dei pazienti con UEDVT e CR-DVT sono ampiamente desunte da quelle esistenti per pazienti con LEDVT o da studi di piccole dimensioni^{2,43}. A ogni modo ancora non esistono degli schemi terapeutici approvati per questi pazienti. Le linee guida internazionali^{2,57} raccomandano per i pazienti con UEDVT/CR-DVT una terapia anticoagulante piena per almeno 3 mesi dall'evento trombotico, in caso di rimozione del CVC^{2,43,53}. Qualora il CVC rimanga in sede e si continui ad utilizzarlo (evenienza più frequente), una tromboprofilassi di minima dovrà continuare fino alla rimozione del catetere, anche qualora questa dovesse verificarsi oltre i tre mesi dall'evento trombotico. I dati di registro GARFIELD-VTE ci confermano che il 92,7% dei pazienti con UEDVT viene trattato con terapia anticoagulante⁵. Al momento le evidenze sulla terapia anticoagulante nei pazienti con CR-DVT in PN sono basse e necessitano di ulteriori studi⁵⁸.

Tipo di anticoagulante e dosaggio. I dati di registro ci dicono che i pazienti con UEDVT vengono trattati con terapia anticoagulante sottocute (LMWH), dicumarolico o anticoagulanti orali diretti (DOAC); l'utilizzo di tali farmaci è simile a quello relativo ai pazienti con LEDVT con una leggera prevalenza dell'utilizzo di terapia parenterale verosimilmente per una maggiore presenza di pazienti neoplastici tra gli affetti da UEDVT. Circa un terzo dei pazienti UEDVT sono stati trattati con DOAC similmente ai pazienti con LEDVT⁵. I criteri di scelta del tipo di anticoagulante sono sovrapponibili a quelli già usati per le LEDVT; in particolare, bisognerà considerare la funzionalità renale ed epatica, le possibilità di interazioni farmacologiche, la compliance del paziente, la necessità di future interruzioni per procedure invasive. Il tipo di anticoagulante (orale o parenterale) nei pazienti in PN va valutato anche in base alla capacità di assorbimento intestinale: pazienti con particolari sindromi intestinali (ad esempio sindrome dell'intestino corto o ostruzione meccanica) hanno una scarsa capacità di assorbimento degli anticoagulanti orali (warfarin e DOAC)^{59,60} e necessiteranno pertanto di una terapia parenterale. Eventuali modulazioni del dosaggio della terapia anticoagulante inoltre vanno valutati in base alla definizione del rischio emorragico del paziente. Le Linee Guida della *American College of Chest Physicians* (ACCP) ritengono possibile ridurre l'anticoagulazione per le trombosi isolate delle vene brachiali a dosaggio di profilassi o per una durata di meno di tre mesi⁴³.

Non essendoci dati specifici sulla terapia anticoagulante nelle CR-DVT, si adottano i medesimi schemi delle UEDVT O LEDVT non correlate a catetere.

Durata della terapia. Dato che il rischio di ricorrenza di VTE è sostanzialmente sovrapponibile in UEDVT e LEDVT^{4,30}, la durata della terapia anticoagulante dovrebbe essere complessivamente simile tra i due distretti e dipende sostanzialmente dalla considerazione delle cause provocanti^{43,54}. Concorde, nella CR-DVT la terapia anticoagulante dovrebbe essere protratta per almeno tre mesi dopo l'evento trombotico e proseguita anche oltre se il catetere rimane in sede (anche se il dosaggio può essere abbassato ad un livello profilattico)⁴³. La eventuale ulteriore prosecuzione anche dopo tre mesi dall'evento trombotico e anche dopo la rimozione del CVC va valutata in base al rischio trombotico residuo del paziente^{54,61}.

I dati di registro evidenziano come nelle UEDVT l'orientamento dei clinici sulla durata della terapia anticoagulante sia variabile ma complessivamente concorde con le linee guida correnti. I dati del GARFIELD-VTE ci confermano una durata della terapia simile tra UEDVT e LEDVT⁵ e la proporzione di pazienti affetti da UEDVT e LEDVT che assumevano anticoagulanti rispettivamente a 3-6-12 mesi era di 82,6% VS 87,45%, 66% VS 72,6%, e 45,7% VS 54,6%;

altri studi numericamente più limitati evidenziano una durata della terapia più breve nelle UEDVT⁴. È bene sottolineare però che questi dati non possono essere automaticamente estesi alle CR-DVT.

- **Terapia trombolitica.** La terapia anticoagulante da sola si è dimostrata efficace nel raggiungimento degli outcome clinici nella trombosi venosa profonda. Al momento non esistono trials randomizzati che confrontino la terapia anticoagulante da sola con la terapia trombolitica nel trattamento delle UEDVT/CR-DVT. Esistono alcuni studi che hanno valutato l'utilizzo della somministrazione endovenosa di vari agenti trombolitici (streptochinasi, urochinasi o rt-PA) con varie metodiche di somministrazione (endovenoso o *catheter directed*)⁶². Da questi studi si evince che la trombolisi sia in grado di migliorare la pervietà venosa ma a costo di un aumentato rischio emorragico. Una recente revisione sistematica della letteratura sulle UEDVT ha evidenziato una riduzione della PTS nei pazienti trattati con trombolisi o decompressione meccanica rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia anticoagulante⁴². Esistono inoltre evidenze che indicano come la *catheter-directed thrombolysis* (CDT) riduca la PTS degli arti inferiori⁶³.

L'indicazione alla terapia trombolitica dovrebbe essere quindi contemplata solo nei casi in cui il beneficio clinico aggiuntivo di quest'ultima rispetto alla terapia anticoagulante da sola superi i rischi prevalentemente emorragici di tale procedura; peraltro la terapia trombolitica ha costi aggiuntivi e richiede un elevato livello di competenza clinica rispetto alla sola terapia anticoagulante. Attualmente i criteri per considerare l'utilizzo della trombolisi sono: grave severità dei sintomi (es. *phlegmasia cerulea dolens* o sindrome compartimentale); trombo che coinvolge la maggior parte della vena succlavia e della vena ascellare; sintomi persistenti da meno di 72 ore. Nel caso in cui sussistano tali condizioni sarà comunque necessario che il paziente abbia un basso rischio di sanguinamento, un buono stato funzionale e un'aspettativa di vita superiore ad un anno⁵⁷. Nei pazienti in PN la trombolisi potrebbe trovare indicazione nel paziente con scarso patrimonio venoso ove si voglia salvare il catetere venoso o comunque ridurre il rischio di occlusione cronica e stenosi venosa secondaria⁴⁴.

Nel caso in cui sussista l'indicazione alla esecuzione della trombolisi è auspicabile l'esecuzione di metodiche a somministrazione locale (*catheter-directed*) proprio per la minore dose di trombolitico somministrato e per la conseguente riduzione del rischio emorragico associato⁵⁷. Attualmente infatti la trombolisi sistemica è stata largamente abbandonata a favore della trombolisi locale CDT. I pazienti che vengono sottoposti a trombolisi necessitano comunque di una

terapia anticoagulante sovrapponibile a quella dei pazienti non trombolisati⁵⁷. In sostanza, la trombolisi ha pochissime indicazioni nel trattamento delle CR-DVT, trattandosi di terapia tutt'altro che innocua, costosa, di incerta efficacia, e probabilmente efficiente soltanto in caso di trombi di recente insorgenza.

- **Terapie interventistiche**

Trombectomia meccanica e procedure chirurgiche. La trombectomia meccanica percutanea (PMT) si riferisce a una serie di interventi per via percutanea diretti alla rimozione del trombo attraverso aspirazione, frammentazione o macerazione; può avvenire da sola o in combinazione con la trombolisi farmacologica (PCDT). Tra le procedure chirurgiche si possono citare la trombectomia chirurgica, la venoplastica e il bypass venoso. Tali procedure sono indicate in generale solo in quei pazienti in cui i sintomi persistono nonostante la terapia anticoagulante e la trombolisi farmacologica⁵⁴. Esistono studi retrospettivi di piccole dimensioni che hanno evidenziato risultati positivi nella PCDT in termini di ripristino della pervietà venosa e di durata del trattamento^{64,65} 46.4 ± 21.2 years. Un trial randomizzato controllato ha escluso un beneficio della terapia di PCDT sulla incidenza di PTS nei pazienti con LEDVT a fronte di un aumentato rischio di complicanze emorragiche⁶⁶. Abbiamo pertanto al momento scarsa evidenza circa il beneficio clinico di questi trattamenti e, inoltre, non esiste alcuna esperienza clinica sulla applicazione di tali procedure nel caso di CR-DVT.

Filtro cavale. L'indicazione generale all'utilizzo del filtro cavale è la presenza di controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante in presenza di DVT⁴³. Sebbene non esistano delle indicazioni ufficiali nel posizionamento di filtro cavale in vena cava superiore, sono riportate esperienze in letteratura in pazienti con controindicazione alla terapia anticoagulante^{67,68}. Dato il basso livello di evidenza degli studi che ne supportano l'uso e il rischio di complicanze peri e post procedurali gravi (tamponamento cardiaco, perforazione aortica e pneumotorace ricorrente)⁶⁷, si consiglia di riservarne l'esecuzione solo in circostanze eccezionali, dopo una accurata discussione dei rischi e benefici correlati e in centri specializzati; peraltro l'inserimento del filtro cavale previene l'embolizzazione polmonare ma non ha effetto sulla progressione della trombosi e sulla comparsa di PTS e sindrome da ischemia venosa.

È rara pertanto la indicazione al filtro cavale nel caso di CR-LEDVT e ancora più rara (se non eccezionale) nel caso di CR-UEDVT.

Prevenzione

Le evidenze sulla prevenzione della CR-DVT sono ridotte. Tuttavia, in considerazione delle evidenze presenti su LEDVT e degli studi effettuati sui fattori di rischio relati a insorgenza di UEDVT/CR-DVT, è possibile fornire alcune raccomandazioni di carattere generale e farmacologico volte alla prevenzione della CR-DVT nei pazienti in PN.

- **Misure generali.** Le linee guida correnti raccomandano di assumere alcune misure di prevenzione a carattere generale legate soprattutto all'impianto del catetere venoso centrale². Tra queste ricordiamo: (a) privilegiare accessi tipo port toracici, PICC-port, CICC e PICC piuttosto che FICC e FICC-port⁶⁹, (b) posizionare CVC di calibro più piccolo possibile e comunque il cui diametro sia inferiore al 33% del diametro interno della vena incannulata; (c) usare soltanto cateteri in poliuretano o in silicone; (d) usare tassativamente la venipuntura ecoguidata, preferibilmente mediante uso di kit di micro-introduzione; (d) verificare il corretto posizionamento della punta del CVC in giunzione cava-atrio mediante metodiche intra-procedurali come l'EKG intracavitario; (e) stabilizzare come meglio possibile il catetere al sito di emergenza, utilizzando varie strategie simultaneamente (es: tunnelizzazione, ancoraggio sottocutaneo, membrane adesive trasparenti); (f) rimuovere non appena possibile il catetere venoso non più utile. Qualunque sia il catetere da inserire, la standardizzazione delle modalità di posizionamento ('*bundle* di inserzione') associato a una buona esperienza di un team dedicato riduce il rischio di CRT in maniera significativa⁷⁰. In questa ottica è stata riportata una riduzione significativa nella incidenza delle UEDVT dal 3% al 1,9% attraverso un intervento comprendente l'utilizzo di un numero minore di PICC multilume e una riduzione del diametro dei PICC triplo lume da 6 a 5 French⁷¹.

Materiali quali il polietilene e il teflon, come sopra accennato, si associano a maggior rischio di trombosi, ma è anche vero che tutti i cateteri venosi centrali oggi in commercio sono fatti esclusivamente di altri materiali, e specificamente poliuretano o silicone⁷². Non esistono evidenze che i cateteri a valvola distale, quali il Groshong, siano efficaci nel prevenire l'insorgenza di complicanze a breve termine quali la CRT⁷³; vi sono evidenze altresì che tali cateteri a valvola distale si associno ad un aumentato rischio di malfunzioni del catetere.

È bene ricordare che la occlusione del lume del catetere da parte di coaguli è

un fenomeno che non ha nessuna relazione con la CRT. Per prevenire la occlusione del lume, attualmente si consiglia di eseguire dei *flush* di soluzione fisiologica^{2,74} prima e dopo ogni utilizzo del catetere. La chiusura del catetere con anticoagulanti (eparina o citrato) va riservata soltanto ai cateteri per dialisi o aferesi, e ovviamente non ha alcun effetto sulla prevenzione della CRT.

- **Profilassi farmacologica.** L'utilizzo della profilassi anticoagulante non è al momento raccomandata routinariamente nella prevenzione della CR-DVT in pazienti con catetere venoso centrale⁵⁶ e tale raccomandazione vale anche per i pazienti in PN². La somministrazione della profilassi anticoagulante, sebbene non consigliata di routine, va tuttavia valutata sulla base del rischio trombotico individuale del paziente definito secondo i correnti standard. È probabile che tale punto rimarrà controverso^{75,76} fino a che ulteriori studi non verranno condotti; pertanto l'indicazione a una profilassi anticoagulante andrà definita su base individuale bilanciando adeguatamente l'entità del rischio trombotico (precedenti episodi tromboembolici, pregressa CRT) con i rischi correlati alla somministrazione di profilassi anticoagulante (eventi emorragici, trombocitopenia od osteoporosi da eparina).

References

1. Cuerda C, Joly F, Corcos O, et al. Prospective study of catheter-related central vein thrombosis in home parenteral nutrition patients with benign disease using serial venous Doppler ultrasound. *Clin Nutr* [Internet] 2016 [cited 2020 Apr 24];35(1):153-157. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25660318>
2. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* [Internet] 2016 [cited 2020 Apr 24];35(2):247-307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944585>
3. Levy MM, Albuquerque F, Pfeifer JD. Low incidence of pulmonary embolism associated with upper-extremity deep venous thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2012;26(7):964-972.
4. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Deep vein thrombosis in upper extremities: Clinical characteristics, management strategies and long-term outcomes from the COMMAND VTE Registry. *Thromb Res* 2019;177:1-9.
5. Ageno W, Haas S, Weitz JI, et al. Upper Extremity DVT versus Lower Extremity DVT: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019;119(8):1365-1372.
6. Prescott SM, Tikoff G. Deep venous thrombosis of the upper extremity: A reappraisal. *Circulation* 1979;59(2):350-355.
7. Tilney ML, Griffiths HJ, Edwards EA. Natural history of major venous thrombosis of the upper extremity. *Arch Surg* [Internet] 1970 [cited 2020 Apr 24];101(6):792-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5489306>
8. Buchman AL, Misra S, Moukarzel A, Ament ME. Catheter thrombosis and superior/inferior vena cava syndrome are rare complications of long term parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1994;13(6):356-360.
9. Puiggròs C, Cuerda C, Virgili N, et al. Prevención e incidencia de oclusión del catéter y trombosis venosa en pacientes adultos con nutrición parenteral domiciliaria (NPD). *Nutr Hosp* 2012;27(1):256-261.
10. Brandt CF, Tribler S, Hvistendahl M, et al. Home Parenteral Nutrition in Adult Patients With Chronic Intestinal Failure: Catheter-Related Complications Over 4 Decades at the Main Danish Tertiary Referral Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet] 2018 [cited 2020 Apr 24];42(1):95-103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29505150>

11. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x. Epub 2008 Sep 6. PMID: 18783400.
12. Passaro G, Pittiruti M, Greca A La. The fibroblastic sleeve, the neglected complication of venous access devices: A narrative review. *J Vasc Access [Internet]* 2020; 112972982095103. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1129729820951035>
13. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005 Jan-Feb;11(1-2):1-18. doi: 10.1089/ten.2005.11.1. PMID: 15738657.
14. Boddi M, Villa G, Chiostrri M, De Antonii F, De Fanti I, Spinelli A, Savino A, Gensini GF, Pelagatti C. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *Eur J Haematol*. 2015 Nov;95(5):472-9. doi: 10.1111/ejh.12519. Epub 2015 May 18. PMID: 25598286.
15. Trezza C, Califano C, Iovino V, D'Ambrosio C, Grimaldi G, Pittiruti M. Incidence of fibroblastic sleeve and of catheter-related venous thrombosis in peripherally inserted central catheters: A prospective study on oncological and hematological patients. *J Vasc Access [Internet]* 2020;112972982094941. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1129729820949411>
16. Nifong TP, McDevitt TJ. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters. *Chest*. 2011 Jul;140(1):48-53. doi: 10.1378/chest.10-2637. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21349931.
17. Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M, Blaivas M, Augoustides JG, Elbarbary M, Piroette T, Karakitsos D, Ledonne J, Doniger S, Scoppettuolo G, Feller-Kopman D, Schummer W, Biffi R, Desruennes E, Melniker LA, Verghese ST. International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. *Intensive Care Med*. 2012 Jul; 38(7):1105-17. doi: 10.1007/s00134-012-2597-x. Epub 2012 May 22. PMID: 22614241.
18. Menéndez JJ, Verdú C, Calderón B, Gómez-Zamora A, Schüffelmann C, de la Cruz JJ, de la Oliva P. Incidence and risk factors of superficial and deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in children. *J Thromb Haemost*. 2016 Nov;14(11):2158-2168. doi: 10.1111/jth.13478. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27558946.
19. Koo CM, Vissapragada R, Sharp R, Nguyen P, Ung T, Solanki C, Esterman A. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters. *Br J Radiol*. 2018 Feb;91(1082):20170560. doi: 10.1259/bjr.20170560. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29125332; PMCID: PMC5965777.

20. Pinelli F, Balsorano P, Mura B, Pittiruti M. Reconsidering the GAVeCeLT Consensus on catheter-related thrombosis, 13 years later. *J Vasc Access* [Internet] 2020;112972982094759. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1129729820947594>
21. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. *J Infus Nurs*. 2021 Jan-Feb 01;44(1S Suppl 1):S1-S224. doi: 10.1097/NAN.000000000000396. PMID: 33394637.
22. Kleidon T, Ullman AJ, Zhang L, Mihala G, Chaseling B, Schoutrop J, Rickard CM. How Does Your PICCOMPARE? A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Various PICC Materials in Pediatrics. *J Hosp Med*. 2018 Aug 1;13(8):517-525. doi: 10.12788/jhm.2911. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29649341.
23. Sylvia CJ Jr, Wagel MA, Giare-Patel K, Spangler TA, Breznock EM, Gupta N. Chlorhexidine-coated peripherally inserted central catheters reduce fibroblastic sleeve formation in an in vivo ovine model. *J Vasc Access*. 2018 Nov;19(6):644-650. doi: 10.1177/1129729818769033. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29683086.
24. Pittiruti M, Emoli A, Porta P, Marche B, DeAngelis R, Scoppettuolo G. A prospective, randomized comparison of three different types of valved and non-valved peripherally inserted central catheters. *J Vasc Access*. 2014 Nov-Dec;15(6):519-23. doi: 10.5301/jva.5000280. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25198813.
25. Alekseyev S, Byrne M, Carpenter A, Franker C, Kidd C, Hulton L. Prolonging the life of a patient's IV: an integrative review of intravenous securement devices. *Medsurg Nurs*. 2012 Sep-Oct;21(5):285-92. PMID: 23243786.
26. Chan RJ, Northfield S, Larsen E, Mihala G, Ullman A, Hancock P, Marsh N, Gavin N, Wyld D, Allworth A, Russell E, Choudhury MA, Flynn J, Rickard CM. Central venous Access device SeCurement And Dressing Effectiveness for peripherally inserted central catheters in adult acute hospital patients (CASCADE): a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Oct 4;18(1):458. doi: 10.1186/s13063-017-2207-x. PMID: 28978332; PMCID: PMC5628427.
27. Dang FP, Li HJ, Tian JH. Comparative efficacy of 13 antimicrobial dressings and different securement devices in reducing catheter-related bloodstream infections: A Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e14940. doi: 10.1097/MD.00000000000014940. PMID: 30946317; PMCID: PMC6455863.
28. Luciani A, Clement O, Halimi P, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: A prospective study based on doppler US. *Radiology* 2001;220(3):655-660.

29. Joffe H V., Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-extremity deep vein thrombosis: A prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004;110(12):1605-1611.
30. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: Results from the RIETE registry. *Chest* [Internet] 2008 [cited 2020 Apr 24];133(1):143-148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925416>
31. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):311-25. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60592-9. Epub 2013 May 20. Erratum in: *Lancet*. 2013 Oct 19;382(9901):1328. PMID: 23697825.
32. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis: Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997;157(1):57-62.
33. Greenberg J, Troutman DA, Shubinets V, Dougherty MJ, Calligaro KD. Phlegmasia Cerulea Dolens in the Upper Extremity: A Case Report and Systematic Review and Outcomes Analysis. *Vasc Endovascular Surg* [Internet] 2016 [cited 2020 Apr 24];50(2):98-101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912398>
34. Barco S, Heuschen CBBCM, Salman B, et al. Home parenteral nutrition-associated thromboembolic and bleeding events: results of a cohort study of 236 individuals. *J Thromb Haemost* [Internet] 2016 [cited 2020 Apr 24];14(7):1364-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27122107>
35. Rooden CJ van, Schippers EF, Barge RMY, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* [Internet] 2005 [cited 2020 Apr 24];23(12):2655-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837979>
36. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(9).
37. Raad II, Luna M, Khalil SAM, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The Relationship Between the Thrombotic and Infectious Complications of Central Venous Catheters. *JAMA J Am Med Assoc* 1994;271(13):1014-1016.
38. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* [Internet] 2008 [cited 2020 Apr 24];36(2):385-390. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091541>

39. Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review. *Thromb Res* [Internet] 2006 [cited 2020 Apr 24];117(6):609-14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002126>
40. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb. Haemost.* 2012;108(6):1097-1108.
41. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ* [Internet] 2004 [cited 2020 Apr 24];329(7464):484-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256419>
42. Thiyagarajah K, Ellingwood L, Endres K, et al. Post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism in patients with upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* [Internet] 2019 [cited 2020 Apr 24];174:34-39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30553163>
43. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S.
44. Gonsalves CF, Eschelman DJ, Sullivan KL, DuBois N, Bonn J. Incidence of central vein stenosis and occlusion following upper extremity PICC and port placement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26(2):123-127.
45. Nisio M Di, Es N van, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388(10063):3060-3073.
46. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* [Internet] 2008 [cited 2020 Apr 24];99(1):202-207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18217155>
47. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res* [Internet] 2015 [cited 2020 Apr 24];135(4):673-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700619>
48. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet] 2006 [cited 2020 Apr 24];17(3):225-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575263>
49. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, et al. Whole-Arm Ultrasound to Rule Out Suspected Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis in Outpatients. *JAMA Intern Med* [Internet] 2015 [cited 2020 Apr 24];175(7):1226-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961734>

50. Nisio M Di, Sluis GL Van, Bossuyt PMM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AWS. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):684-692.
51. Haire WD, Lynch TG, Lund GB, Lieberman RP, Edney JA. Limitations of magnetic resonance imaging and ultrasound-directed (duplex) scanning in the diagnosis of subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg [Internet]* 1991 [cited 2020 Apr 24];13(3):391-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999858>
52. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaidis AN, Sandset PM, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruij MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
53. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr [Internet]* 2009 [cited 2020 Apr 24];28(4):365-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19464090>
54. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364(9):861-869.
55. Montano N, Costantino G, Casazza G, et al. The Italian Society of Internal Medicine choosing wisely campaign. 2016; Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/27804077>
56. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12(5):796-800.
57. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-352.
58. Barco S, Ateama JJ, Coppens M, Serlie MJ, Middeldorp S. Anticoagulants for the prevention and treatment of catheter-related thrombosis in adults and children on parenteral nutrition: a systematic review and critical appraisal. *Blood Transfus [Internet]* 2017 [cited 2020 Apr 24];15(4):369-377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483479>

59. Kearns PJ, O'Reilly RA. Bioavailability of warfarin in a patient with severe short bowel syndrome. *J Parenter Enter Nutr* 1986;10(1):100-101.
60. Hakeam HA, Al-Sanea N. Effect of major gastrointestinal tract surgery on the absorption and efficacy of direct acting oral anticoagulants (DOACs). *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2017 [cited 2020 Apr 24];43(3):343-351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050755>
61. Debourdeu P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* [Internet] 2013;11(1):71-80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.12071>
62. Schindler J, Bona RD, Chen HH, et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb* 1999;5(1):25-29.
63. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet] 2012 [cited 2020 Apr 24];379(9810):31-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172244>
64. Chaudhry MA, Pappy R, Hennebry TA. Use of the trellis device in the management of deep vein thrombosis: a retrospective single-center experience. *J Invasive Cardiol* [Internet] 2013 [cited 2020 Apr 24];25(6):296-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23735356>
65. Spivack A, Troutman D, Dougherty M, Calligaro K. Changing strategies to treat venous thrombotic occlusions of the upper and lower extremities secondary to compressive phenomena. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47(4):274-277.
66. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet] 2017 [cited 2020 Apr 24];377(23):2240-2252. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211671>
67. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* [Internet] 2010 [cited 2020 Apr 24];21(6):779-87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434365>

68. Usoh F, Hingorani A, Ascher E, et al. Long-term follow-up for superior vena cava filter placement. *Ann Vasc Surg* [Internet] 2009 [cited 2020 Apr 24];23(3):350-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809292>
69. Cotogni P, Mussa B, Degiorgis C, Francesco A De, Pittiruti M. Comparative Complication Rates of 854 Central Venous Access Devices for Home Parenteral Nutrition in Cancer Patients: A Prospective Study of Over 169,000 Catheter-Days. *J Parenter Enter Nutr* [Internet] 2020;jpen.1939. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpen.1939>
70. Balsorano P, Virgili G, Villa G, et al. Peripherally inserted central catheter-related thrombosis rate in modern vascular access era—when insertion technique matters: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* [Internet] 2020;21(1):45-54. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1129729819852203>
71. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Reduction of peripherally inserted central catheter-associated DVT. *Chest* 2013;143(3):627-633.
72. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, Krause D, Bellocq JP, Otteni JC. Thrombogenicity of central venous catheters: Prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* [Internet] 1984 [cited 2020 Jul 4];1(4):361-365. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6536520/>
73. R B, F DB, F O, et al. A Randomized, Prospective Trial of Central Venous Ports Connected to Standard Open-Ended or Groshong Catheters in Adult Oncology Patients. *Cancer* [Internet] 2001 [cited 2020 Jul 4];92(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11571734/>
74. Maki DG, Alvarado CJ, Ringer M. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338(8763):339-343.
75. Barco S, Serlie MJ, Coppens M. Primary thromboprophylaxis for adult patients on home parenteral nutrition: A comment on the 2016 ESPEN guideline. *Clin. Nutr.* 2016;35(6):1579-1580.
76. Cuerda C, Pironi L. Reply, Letter to the Editor - Primary thromboprophylaxis for adult patients on home parenteral nutrition: A comment on the 2016 ESPEN guideline [Internet]. *Clin. Nutr.* 2016 [cited 2020 Apr 24];35(6):1581-1582. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544409>

Indice

■ Abstract	pag. 3
■ Abbreviazioni	pag. 3
■ Scopo del lavoro	pag. 5
■ Terminologia ed epidemiologia	pag. 6
• Incidenza della CRT nei pazienti in nutrizione parenterale	pag. 7
■ Patogenesi e fattori di rischio	pag. 8
■ Manifestazioni cliniche e complicanze	pag. 12
• Manifestazioni cliniche	pag. 12
• Complicanze a breve termine.....	pag. 12
• Embolia polmonare	pag. 13
• Altre complicanze.....	pag. 13
• Complicanze a lungo termine	pag. 13
• Sindrome post-trombotica	pag. 13
• Ricorrenza di tromboembolismo venoso	pag. 14
• Stasi venosa	pag. 14
■ Diagnosi clinica e strumentale	pag. 15
• Algoritmo diagnostico	pag. 16
■ Trattamento	pag. 17
• Presidi generali.....	pag. 17
• Management del catetere.....	pag. 17
• Trattamento antitrombotico	pag. 18
• Terapia anticoagulante.....	pag. 18
<i>Tipo di anticoagulante e dosaggio</i>	pag. 19
<i>Durata della terapia</i>	pag. 19
• Terapia trombolitica	pag. 20
• Terapie interventistiche	pag. 21
<i>Trombectomia meccanica e procedure chirurgiche</i>	pag. 21
<i>Filtro cavale</i>	pag. 21
■ Prevenzione	pag. 22
• Misure generali.....	pag. 22
• Profilassi farmacologica	pag. 23
■ Bibliografia	pag. 24



Passoni
EDITORE

Passoni Editore srl
Via Boscovich, 61 - 20124 Milano - Tel. 02. 2022941 - www.passonieditore.it