

Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii

Doporučení pro klinickou praxi



Sekce pro trombózu a hemostázu České hematologické společnosti
České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně

J. Blatný

Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu Fakultní nemocnice Brno

vydáno 16:03:2006 u příležitosti konání XII. Pařížkových dní

dostupné na www.thrombosis.cz a www.pr-lab.cz

Prevence žilní tromboembolické nemoci v pediatrii

J. Blatný

Oddělení klinické hematologie, Centrum pro trombózu a hemostázu Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolismů u dětí je incidence žilní tromboembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. Tento stav zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000. Pouze 5% těchto VTE je idiopatických a za méně než 10% ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika. Obecně se dá říci, že více než 80% všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Přesto s ohledem na tuto velmi nízkou incidenci VTE u dětí se zatím ukazuje, že žádný ze známých postupů primární prevence/profylaxe trombózy, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému dalšímu snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe.

Úvod

Hemokoagulace v dětském věku má svá známá specifika. Obecně se dá říci, že schopnost plasmy generovat trombin je u dětí snižena a zpožděna oproti plasmě dospělých. U novorozenců je toto snížení až o cca 50%, u kojenců a starších dětí hovoříme o rozdílu kolem 25% oproti plasmě dospělých lidí. Navíc je u dětí pozorována i zvýšená inhibice trombinu alfa-2 makroglobulinem [1] a snad i vyšší antitrombotický potenciál cévních stěn v dětství.[2]. Tyto fyziologické mechanismy jsou pak zřejmě podkladem pro obecně velmi nízkou incidenci trombózy u dětí. Je však potřeba si uvědomit, že i v rámci dětského věku lze najít období s vyšším a nižším rizikem tromboembolických událostí. Za rizikové bývá považováno zejména období novorozenecké a adolescence [3].

Podle údajů kanadského registru žilních tromboembolismů u dětí (Canadian registry of VTE in children) je incidence žilní tromboembolie (VTE) v obecné dětské populaci 0,07/10 000. U

hospitalizovaných dětí již stoupá na 5,3/10 000. Pouze 5% těchto VTE je idiopatických a za méně než 10% ze všech VTE u dětí mohou pouze vrozená trombofilní rizika [4]. Obecně se tedy dá říci, že více než 80% všech VTE u dětí jsou trombózy vyvolané jedním či více získanými trombofilními riziky. Arteriální trombóza je u dětí ještě daleko vzácnější a nejčastěji bývá spojena s katetrizačními výkony. Jedná se tedy o stav zcela odlišný od dospělé populace, kde se incidence žilní trombózy pohybuje kolem 37/10 000 [5].

Nejen incidence, ale i lokalizace trombóz je v dětské populaci odlišná oproti populaci dospělých. Až 80% všech VTE u novorozenců a okolo 40% všech VTE u dětí obecně je lokalizovaných v povodí horní duté žíly. Nejčastěji se jedná o trombózy související se zavedeným centrálním žilním katetrem (CŽK). Tato lokalizace mimo jiné komplikuje i diagnostiku VTE u dětí, neboť tato oblast není dobře přístupná ultrazvukovému vyšetření a není také možná komprese postižené cévy při vyšetření. Podle některých údajů tak může pouze ultrazvukové vyšetření minout až 75-80% VTE v této lokalizaci. Právě z tohoto důvodu je stále zlatým standardem pro diagnostiku VTE u dětí v této oblasti venografie. Používá se především tehdy, kdy ultrazvukové vyšetření v kombinaci s pozitivním nálezem při vyšetření D dimerů neumožňuje spolehlivě potvrdit, či vyloučit VTE. Pro diagnostiku plicních embolií (PE) u dětí se doporučuje vyšetření spirálním CT a/nebo ventilačně perfuzní (V/P) scan.

Hovoříme-li o trombofilních rizicích, je vhodné je rozdělit na rizika vrozená (hereditární) a získaná. Výčet všech možných rizikových faktorů, které mohou nějakým způsobem přispívat ke vzniku VTE by přesahoval rámec tohoto sdělení, avšak nejčastější a klinicky nejvýznamnější trombofilní rizika jsou shrnuta v tabulce (viz Tab. 1). Získaná rizika mohou maskovat rizika vrozená!

Rizikové faktory žilní trombózy v dětském věku trombózy	
Získané	Vrozené
Nezralost (novorozenci)	F V Leiden (G1691A)
Onkologické onemocnění a jeho léčba	F II (G20210A)
Trauma, chirurgický výkon	hyperhomocysteinemie
Cizí povrchy (zejména CŽK)	Deficit ATIII (typ I, II)
Autoimunitní choroby, přítomnost APA, LA	Deficit PC (typ I, II)
Cévní anomálie	Deficit PS
Těžké infekce, sepse	Hyper Lp(a)
Medikace vč. hormonální antikoncepce	

Tab. 1. Nejčastější a klinicky významná trombofilní rizika

Tématem této práce je prevence a primární profylaxe trombózy u dětí. Již bylo řečeno, že arteriální trombóza je u dětí velmi

vzácná, a proto se soustředíme na trombózy žilní. U dospělých je vyvinuto několik různých skórovacích systémů, která mají

objektivizovat riziko VTE a na jejich základě je doporučován konkrétní typ preventivní/profylaktické antikoagulační léčby. U dětí není třeba podobné skórovací systémy vytvářet s ohledem na již citovanou velmi nízkou incidenci VTE. Můžeme se však zamyslet nad tím, jak postupovat u dětí s jednotlivými, výše zmíněnými rizikovými faktory.

Vrozená trombofilní rizika

Deficit antitrombinu (AT)

Prevalence heterozygotní formy deficitu AT se pohybuje kolem 1:250. Až 50% těchto jedinců pak prodělá nějakou formu tromboembolické choroby (TEN) do doby středního dospělého věku. V 67% k této události dojde do 35 let věku pacienta. U homozygotní formy deficitu AT je riziko TEN pochopitelně ještě vyšší a k prvním projevům dochází většinou před desátým rokem života. Homozygotní forma je však velmi vzácná. I přesto je však hereditární deficit AT nejzávažnějším známým vrozeným trombofilním rizikem.

Hereditární deficit AT je rovněž jedinou jednoznačnou, nepochybnitelnou a jasnou indikací substituční léčby koncentráty AT. Právě substituce AT bývá v rizikových situacích používána jako profylaxe TEN u pacientů s deficitem. Postup u dětí v tomto smyslu není odlišný od postupů u dospělých pacientů. V indikovaných případech, např. po vážných tromboembolických událostech u dospívajících pacientů, bývá substituční léčba AT používána i jako sekundární profylaxe recidivy TEN u těchto pacientů.

F V Leiden

Incidence heterozygotní formy Leidenské mutace FV (G1691A), která je nejčastější mutací FV se v Kavkazské populaci pohybuje kolem 5%. Její incidence pochopitelně stoupá v populaci s prodělanou TEN a nese jí 40-60% pacientů odesílaných do center specializovaných na léčbu trombózy. Jedná se o nejčastější známé trombofilní riziko.

Přesto, že právě u dětí s FV Leiden se nejčastěji uvažuje o primární profylaxi VTE v rizikových situacích, jako je operační výkon, imobilizace, sádrová fixace apod., není dostatek důvodů, které by s ohledem na princip „evidence based medicine“ opravňovaly k doporučení profylaxe TEN u těchto dětí, pakliže dosud žádnou trombózu netrpěly.

FII G2010A

Incidence heterozygotní formy této mutace je v Kavkazské populaci cca 2%. Mezi jedinci téže populace, kteří však již prodělali TEN se incidence zvyšuje na 6% a dosahuje dokonce 20% mezi pacienty odeslanými do center specializovaných na léčbu trombózy. Pravděpodobným vysvětlením patofyziologického principu, který vede k vyššímu riziku TEN u pacientů s touto mutací je statisticky signifikantně vyšší hladina protrombinu (FII) u těchto jedinců. Někteří autoři však tuto hypotézu zpochybňují. Je pravda, že zejména malé děti, u nichž je fyziologicky hladina FII nižší, není přítomnost mutace FII G2010A sama o sobě spojována s nadměrným rizikem TEN. Tato mutace se naopak jako riziková projevuje především u adolescentů. Tento trend tedy domněnku o vlivu hladiny FII v plazmě jedinců s mutací FII G2010A na výši rizika TEN spíše potvrzuje. Ani u těchto pacientů není v současné době dostatek důkazů proto, aby bylo možno u dosud zdravých jedinců

jednoznačně doporučit primární profylaxi LMWH v rizikových situacích. Přesto je mutace FII G2010A spolu s F V Leiden nejčastějším známým hereditárním rizikem, u něhož se klinik k případné primární profylaxi trombózy pomocí LMWH uchyluje

Deficit proteinu C (PC)

Prevalence deficitu PC typ I v heterozygotní formě je v naší populaci 1:200 – 1:300. Tento deficit zvyšuje riziko TEN cca 10x. Alespoň 50% jedinců s tímto deficitem prodělá TEN alespoň jednou do věku svých 40 let. Různé typy mutací vedoucích k deficitu PC však vedou k rozdílné výši relativního rizika.

U dětí je hladina PC nízká fyziologicky. Platí to především pro kojence do věku 6 měsíců. I později zůstávají hladiny C u dětí nižší (kolem 40% normy dospělých). Proto v dětském věku není prokazatelná souvislost mezi deficitem PC a vyšším rizikem TEN. U valné většiny jedinců s deficitem PC se toto riziko ve formě TEN projeví až po patnáctém roce života. Nahlížíme-li ale na problém z opačného pohledu, je třeba konstatovat, že prevalence deficitu PC u dětí s TEN je signifikantně vyšší, než u dětí, které TEN neprodělaly. Možným vysvětlením je kombinace více rizikových faktorů u těch jedinců, které TEN v dětství prodělají. Jedním z nich pak může být právě deficit PC.

Deficit PC v homozygotní formě je velmi vzácným, avšak život ohrožujícím onemocněním. Má vážné klinické důsledky již v novorozeneckém věku a jeho klinický obraz bývá nejčastěji spojován s projevem purpury fulminans. Hladiny PC u takto postižených jedinců jsou téměř nedetekovatelné. Lékem volby a případně i primární prevencí v rizikových stavech u jedinců s deficitem PC je podání koncentrátů PC. Tato léčba je nezbytná u jedinců s deficitem homozygotním a bývá u nich život zachraňující. K dispozici je jak preparát rekombinantní (obsahující aktivovaný protein C – aPC), tak preparát vyrobený z lidské plazmy (s obsahem neaktivovaného PC). Léčba koncentráty PC bývá často kombinována s léčbou LMWH.

Deficit PS

Dětsí pacienti s deficitem PS v heterozygotní formě většinou TEN netrpí. U novorozenců je dokonce PS přítomen v podstatě pouze ve své volné formě, neboť vazebný protein C4B není v novorozenecké plazmě přítomen. Tímto mechanismem je pak kompenzována relativně nižší plazmatická hladina celkového PS u novorozenců a malých dětí. Stejně jako u heterozygotní formy deficitu PC však mohou děti s kumulací trombofilních rizik, kde jedním z nich je deficit PC, tromboembolickou nemocí onemocnět. Deficit PS sám o sobě není jednoznačnou indikací k primární prevenci TEN podáváním LMWH u těchto pacientů.

Vrozená trombofilní rizika sama o sobě tedy způsobují u dětí méně než 10% všech VTE. Uplatňují se spíše v kombinaci s riziky získanými. Není tedy správné je přeceňovat, ale ani podceňovat. Je třeba mít vždy na paměti, že získané trombofilní riziko může maskovat riziko vrozené! Na základě výše uvedených znalostí je možno s největší pravděpodobností říci, že neselektivní screening hereditárních rizik TEN v populaci dětí, které zatím neprodělaly TEN nelze považovat za „cost effective“ a není ani medicínsky opodstatněný.

Neexistují jednoznačná doporučení, která by vedla k nutnosti primární profylaxe TEN u dětí s vrozeným rizikem TEN. Přesto ve vysoce rizikových situacích (ortopedické operace, léčba L-asparaginasou a kortikoidy u pacientů se zavedeným centrálním

žilním katetrem, arteriální katetrizace apod.) u dětí nesoucích zejména mutaci FV Leiden někteří klinici k profylaxi TEN pomocí LMWH sahají. V těchto indikacích pak bývá podávána dávka LMWH 100-150 IU/kg/den nejčastěji formou jedné s.c. injekce. Specifická doporučení pak platí pro prevenci a léčbu TEN u dětí s deficitem AT a PC.

Získaná trombofilní rizika

Centrální žilní katétr (CŽK)

Centrální žilní katétr je nejčastějším získaným rizikovým faktorem žilní trombózy v dětské populaci. Tato data pochází zejména z oblasti dětské onkologie [6], velkou roli však CŽK hraje i u trombóz např. v novorozeneckém věku. Studie PROTEKT [7] prokázala, že typ ani tloušťka CŽK neovlivňuje vznik s ním asociované trombózy. Někteří autoři však upozorňují na vyšší riziko VTE u dětí do 10 kg hmotnosti se zavedeným CŽK o šířce nad 6 Fr! Z již citovaných prací kanadských autorů (Monagle P., Chan A) vyplývá, že riziko vzniku asymptomatické trombózy souvisejících s CVK se pohybuje kolem 40%, práce německé skupiny kolem profesorky Nowak-Gottl pak hovoří o cca 18% symptomatických s CŽK asociovaných trombóz v populaci dětí se zavedeným CŽK. Ve snaze předejít tomuto riziku byla v rámci studie PARKAA [8] testována hypotéza, zda u dětí s akutní lymfoblastovou leukémií (ALL) lze preventivním podáváním AT riziko trombózy snížit. Nebyl však nalezen statisticky signifikantní rozdíl v incidenci trombóz mezi jednotlivými skupinami (27% AT+, 37% AT-, NS). V současné době není publikována žádná studie, která by jednoznačně potvrdila účinnost prevence s CŽK asociované trombózy u dětí pomocí profylaktické léčby LMWH, UFH či jinou medikací.

Co tedy ovlivňuje pravděpodobnost vzniku s katetrem asociované trombózy? Jednoznačně je to místo a technika/způsob zavedení CŽK [9, 10]. S nejmenším rizikem trombózy je spojeno zavedení CŽK do v. jugularis interna dextra, nejvyšší riziko pak lze očekávat při zavedení katétru do pravé podklíčkové žíly. Punkční technika vede k vyššímu riziku než tzv. „cut-down“ technika. S nejvyšším rizikem vzniku trombózy pak spojujeme zavedení katétru do femorálních žil. Tento fakt je platný nejen pro dospělé, ale i pro děti (srovnání s rizikem při zavedení do podklíčkové žíly). U onkologických pacientů pak riziko s CŽK asociované trombózy pochopitelně ovlivňuje i vlastní malignita a zvolený léčebný protokol. Je třeba se také zmínit, že např. na pozadí existujících vrozených trombofilních rizik (nejčastěji patologie cesty proteinu C a/nebo mutace F V Leiden) se riziko trombózy nadále zvyšuje [11, 12, 13]. Vzájemnou souvislost mezi CŽK, trombotickými a septickými komplikacemi u onkologických pacientů pak potvrdila i data projektu STON (Sledování Trombofilních rizik u Onkologicky Nemocných) [14] Přesto v současné době neexistuje jednoznačné doporučení pro primární prevenci TEN u dětí se zavedeným CŽK.

Prematurita

Schopnost generace trombinu je u plasmy novorozenců snižena a opožděná. U nezralých novorozenců je tento fakt ještě více akcentován. Novorozenci (zejména narození před 37 t.g) mají spíše sklon ke krvácení. Rizikové je pak především krvácení intrakraniální s možností propagace do mozkových komor.

Trombózy bývají u novorozenců spojené nejčastěji se zavedením CŽK a to jak do pupečníku, tak do oblasti povodí horní duté žíly. Na druhém místě co do frekvence výskytu VTE u novorozenců stojí sinusy CNS. Léčba trombózy u novorozence může být komplikovaná a dlouhodobá. Jedná se vždy o nalezení rovnováhy mezi snahou o léčbu trombózy a rizikem krvácení, zejména v oblasti CNS. Stav je rovněž komplikován v podstatě chybějícím fibrinolytickým systémem u těchto dětí (nejen díky fyziologicky nízkým hodnotám TAFI).

Pouze prematurita, či novorozenecký věk ale není dostatečným důvodem k primární prevenci TEN. Výjimkou je známý hereditární deficit AT či PC. V takových případech je někdy volena substituční léčba chybějícím inhibítorem, případně kombinovaná s profylaktickou léčbou LMWH či UFH.

Na neonatologických pracovištích bývá často zavedený CŽK proplachován malou dávkou UFH (nejčastěji 1 IU UFH/kg/h) Jedná se však spíše o empirickou zkušenost daných pracovišť, která v žádném případě nemá charakter doporučení.

Malignita

Vzájemné vztahy maligního onemocnění a trombózy jsou velmi složité a samy by vydaly na nejedno sdělení. Obecně lze říci, že malignita je jedním z nejvýznamnějších získaných rizik vzniku VTE. Tato problematika také často souvisí se zavedeným CŽK (viz výše). [15]

Trauma, sepse, chirurgický výkon

Patofyziologické mechanismy, které zvyšují riziko TEN v těchto situacích, jsou u dětí obdobné, jako u dospělých. U adolescentů bývá proto zejména při ortopedických výkonech postupováno dle doporučení pro dospělé (doporučení shrnuta v materiálech ze „The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy“) U malých dětí však ani ortopedická operace či jiný rozsáhlý chirurgický výkon „per se“ není důvodem k primární profylaktické léčbě TEN.

Mezi septickými stavy má pak zvláštní místo meningoková sepe, u níž se v poslední době s úspěchem uplatňuje nejen léčebné podání heparinů, ale i koncentráty PC [16, 17]

Získaná trombofilní rizika jsou u dětí hlavním důvodem vzniku a často i rekurence TEN. Sama nebo v kombinaci s riziky vrozenými zřejmě zodpovídají za alespoň 85% všech trombotických událostí u dětí. Je třeba si však uvědomit, že se jedná o 85% z celkové incidence trombóz, která je o několik řádů nižší, než v dospělé populaci. Proto v současné době neexistuje žádné jednoznačné doporučení pro primární prevenci resp. profylaktickou léčbu TEN u dětí se získanými trombofilními riziky.

Léčba a sekundární profylaxe TEN u dětí

V léčbě a sekundární profylaxi u dětí je v současné době preferován LMWH před UFH a v některých případech i před warfarinem. Detailní popis léčebných algoritmů TEN u dětí by byl mimo rozsah tohoto sdělení. Za referenční doporučení v této oblasti lze považovat práci autorů Monagle et al. v časopisu Chest z roku 2004 s názvem „Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy“ [18].

Obecně lze uvést, že profylaktická dávka LMWH se pohybuje v rozmezí 100 – 150 IU/kg/24h nejčastěji v jedné s.c. injekci. AntiXa by se při této léčbě mělo pohybovat mezi 0,1-0,3 IU/ml, rozhodně by však nemělo přesáhnout 0,5 IU/ml. Při léčbě trombózy je podávána dávka 100-150 IU/kg/12 h, opět nejčastěji formou s.c. injekce. AntiXa se při ní má pohybovat mezi 0,5-1 IU/ml. Vyšší dávky LMWH (kolem 150 IU/kg) jsou podávány u novorozenců a malých kojenců. Monitorace antiXa není podmínkou, umožňuje však přesnější vedení léčby. Některá pracoviště (včetně Centra pro trombózu a hemostázu při OKH Fakultní nemocnice Brno) v současné době získávají data o alternativním podání LMWH formou kontinuální infuze. Dávka LMWH zůstává i v tomto případě stejná. Zdá se, že kontinuální infuze LMWH může mít jisté výhody zejména u hospitalizovaných pacientů v počáteční fázi léčby trombózy (stabilnější hladina antiXa, minimální traumatizace dítěte opakovanými s.c. vpichy, možnost podání léku do blízkosti trombu). Za standardní způsob podání LMWH u dětí je nicméně třeba zatím stále označit podání subkutánní.

Závěr

Jak je uvedeno výše, jednoznačné doporučení primární prevence či profylaktické léčby VTE u dětí, které zatím trombózu neprodělaly, v současné době neexistuje. Správnější je možná říci, že žádný ze známých postupů, které jsou často uplatňovány u dospělých, nevede k takovému snížení rizika TEN u dětí, které by opravňovalo tento postup zavést do rutinní praxe. Důvodem je především velmi nízká incidence TEN u dětí.

Jak se tedy snažit trombóze u dětí předcházet? Velký význam má správně odebraná osobní a zejména rodinná anamnéza a především odhalení již existujících a/nebo hrozících získaných trombofilních rizik. V rizikových skupinách a zejména u dětí s již proběhlou trombotickou událostí je indikováno vyšetření AT, PC, PS, FV Leiden a FIIG20210A. Některá centra provádí i vyšetření homocysteinu a Lp(a). Jak již bylo uvedeno, jasné indikace primární profylaxe TEN u dětí nejsou známy. Indikovaná a správně vedená sekundární profylaxe však má naopak význam zásadní! Může totiž výrazně ovlivnit budoucí život dítěte, jehož předpokládaná délka je nesrovnatelně větší, než je tomu u pacientů dospělých.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Blatný PhD.

Oddělení klinické hematologie

Centrum pro trombózu a hemostázu

Dětská nemocnice

Fakultní nemocnice Brno

Černopolní 9

613 00 Brno

E mail: jblatny@med.muni.cz

Tel: +420 608 811 698

Fax: +420 53234 4614

Literatura

- Xu L., Delorme M., Berry L., et al., Alpha-2-macroglobulin remains as important as AT III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces, *Pediatr Res* 1995; 37: 1-6
- Xu L., Delorme M., Berry L., et al., Thrombin generation in newborn and adult plasma in the presence of endothelial surface, *Thromb Haemost* 1991; 65:12
- Andrew M., Monagle P., Brooker L., Thrombembolic complications during infancy and childhood, B.C. Decker Inc. 2000
- Andrew M., David M., Adams M. et al., Venous thrombembolic complication (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE., *Blood* 1994; 83: 1251-1257
- Heit JA, Venous Thromboembolism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors, *J. Thromb Haemost* 2005; Vol 3, Suppl 1: SOA 15
- Chan AKC, Thrombosis in Paediatric Cancer Patients, *J. Thromb Haemost* 2005; Vol 3, Suppl 1: SYM 67
- [Massicotte P](#), [Julian JA](#), [Gent M](#), et al., .An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial., [Thromb Res.](#) 2003 Jan 25;109(2-3):101-8.
- [Mitchell L](#), [Andrew M](#), [Hanna K](#), et al., Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study [Thromb Haemost.](#) 2003 Aug;90(2):235-44
- Male, C., Chait, P., Andrew, et al., Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003 Jun 1; 101(11): p. 4273-8.
- [Male C](#), [Julian JA](#), [Massicotte P](#) et al., Significant association with location of central venous line placement and risk of venous thrombosis in children., [Thromb Haemost.](#) 2005 Sep;94(3):516-21
- Nowak-Gottl, U. et al.: Prospective evaluation of thrombotic risk in children with ALL carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999 Mar; 93:5: p. 1595-9.
- Nowak-Gottl, U., Heinecke, A. et al.: Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia. Impact of Concomitant Escherichia coli Asparaginase/Prednisone Administration. *Thromb. Res.* 2001; 103: p. 165-172.
- Nowak-Gottl, U., Junker, R. et al.: Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: p. 858-862.
- Blatný J., Dušek L., Štěrba J. et al., Risk Factors of Severe Complications Associated with Central Venous Lines in Children Treated for Malignant Disease – Prediction in Risk Nanalysis; *Skripta Medica (BRNO)-77* (3):145-166,2004
- Blatný J., Štěrba J., Penka M., Sokolovská J. Centrální žilní katétry (CŽK) a trombóza nejen u onkologicky nemocných dětí.. *Vox paediatricae* 5, 20004:s:33-3
- Veldman A,Fischer D,Schneider W, et al., Human protein C concentrate in the treatment of septic children and neonates.ellipse 2002; 18:78-79
- Blatný J., Klimovic M., Sterba J., et al.,Non-activated protein C (Ceprotin ®) – successful treatment of sepsis and multi-organ failure (MOF) not only in children with malignancy, ellipse 2006; 22 (1):1-4 v tisku
- [Monagle P](#), [Chan A](#), [Massicotte P](#), et al., Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy., [Chest.](#) 2004 Sep;126(3 Suppl):645S-687S.