

## Richtlijn

# Diagnostiek en behandeling van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen tot 18 jaar

## MODULE 4: Diagnostiek en behandeling hoog-risico longembolie

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde:

Sectie Kinderhematologie, Commissie Pediatrische Trombose en Stroke:

A.Donker, K. Heitink, I. Klaassen, I.C.L Kremer-Hovinga, D.M.W.M. te Loo, C.H. van Ommen.

E. Rettenbacher, F.J. Smiers, M. Stein-Wit, M.H. Suijker, M.A. Veening.

Amsterdam, jan 2014

Rotterdam, jan 2020, eerste revisie

Rotterdam, jan 2022, tweede revisie

### Contactpersoon:

Dr. C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog

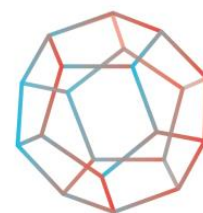
Erasmus MC Sophia

Wytemaweg 80

3015CN Rotterdam

Tel 010 7036691

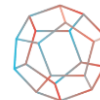
Email: [c.vanommen@erasmusmc.nl](mailto:c.vanommen@erasmusmc.nl)



PEDIATRISCHE  
TROMBOSE  
EN STROKE

### Disclaimer

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



## **Inhoudsopgave**

- 1.0 1.1 Algemeen**
- 1.2 Wetenschappelijke onderbouwing**
- 1.3 Verantwoording**
- 2.0 MODULE 4 Diagnostiek en behandeling hoog-risico longembolie**
  - 2.1 Inleiding**
  - 2.2 Diagnostiek en behandeling hoog-risico longembolie**
- 3.0 Bijlagen**

## 1.0 ALGEMEEN

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen die als leidraad gebruikt kan worden in de kinderartsenpraktijk voor de diagnostiek en behandeling van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen (1 maand – 18 jaar). De eerste versie van dit protocol werd in januari 2014 geschreven en was gebaseerd op de Noord-Amerikaanse richtlijn “Antithrombotic therapy in neonates and children” van de American College of Chest Physicians (ACCP) van 2012.(1) Intussen is er een nieuwe richtlijn verschenen vanuit de American Society of Hematology (ASH): “Treatment of pediatric venous thromboembolism” in 2018.(2) Uit deze richtlijn blijkt dat de evidence voor de diagnostiek en behandeling van veneuze trombose bij kinderen nog steeds heel beperkt is. Een van de doelstellingen van deze richtlijn is dan ook het uniformeren van het klinisch beleid in Nederland rondom de diagnostiek en behandeling van veneuze trombose bij neonaten en kinderen om uiteindelijk ook “evidence” op dit gebied te verkrijgen. Daartoe zal regelmatige evaluatie van het beleid plaatsvinden met zo nodig aanpassing van de richtlijn.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Diagnostiek bij klinische verdenking op longembolie (PE) en diep veneuze trombose (DVT) bij kinderen (MODULE 1)
2. Behandeling van DVT en PE bij kinderen (MODULE 2)
3. Diagnostiek bij klinische verdenking op superficiële tromboflebitis bij kinderen (2020) (MODULE 2)
4. Behandeling van superficiële tromboflebitis bij kinderen (2020) (MODULE 2)
5. Diagnostiek bij klinische verdenking op vena renalis trombose bij neonaten (2020) (MODULE 3)
6. Behandeling van vena renalis trombose bij neonaten (2020) (MODULE 3)
7. Diagnostiek en behandeling hoog risico longembolie (2022) (MODULE 4)

### Overige richtlijnen over trombose bij neonaten en kinderen

Voor de diagnostiek en behandeling van *catheter-gerelateerde trombose bij neonaten en perinatale ischemische stroke* verwijzen wij naar de desbetreffende richtlijnen op de website [kindertrombose.nl](http://kindertrombose.nl).

Voor de preventie van veneuze trombose bij neonaten en kinderen tot 18 jaar verwijzen wij naar de website:

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/preventie\\_trombose\\_neonaten\\_kinderen\\_tot\\_18.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_trombose_neonaten_kinderen_tot_18.html)

### **Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?**

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke van de NVK sectie Kinderhematologie. In deze werkgroep bevinden zich vertegenwoordigers vanuit de afdelingen kinderhematologie uit alle universitaire medische centra, het Prinses Maxima Centrum en het Maxima MC Eindhoven.

### **1.2 WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING**

De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. Deze richtlijn is gebaseerd op de ACCP guideline van 2012, de ASH 2018 guideline, en nieuwe studies die sinds 2018 zijn verschenen over diagnostiek en behandeling van trombose bij kinderen.(1, 2) Voor de indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies werd gebruik gemaakt van de EBRO gradering. (Tabel 1)

### **1.3 VERANTWOORDING**

De werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke is als houder van de richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Bij de eerste revisie in 2020 werd de richtlijn in modules gereviseerd, waardoor in de toekomst modules los van elkaar gereviseerd kunnen worden. De behandeling met directe orale anticoagulantia (DOACs) werd toegevoegd. Bij de revisie in 2022 werd een nieuwe module toegevoegd over behandeling van hoog risico PE en werden DOACs uitgebreider in de richtlijn opgenomen.

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van een richtlijn is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk.

## 2.0 MODULE 4 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING HOOG-RISICO LONGEMBOLIE

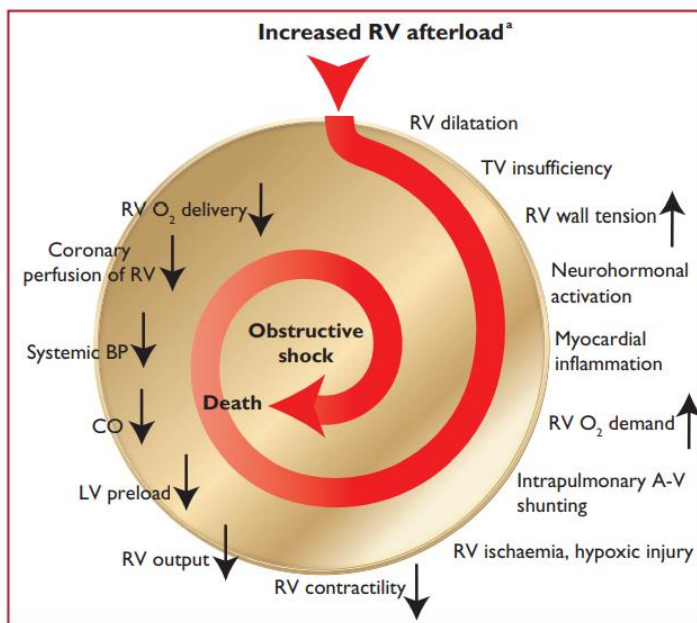
### 2.1 INLEIDING

Bij kinderen is acute longembolie (PE) een zeldzame complicatie die ongeveer optreedt bij 10% van de kinderen met diep veneuze trombose.(3) De gemiddelde leeftijd bij presentatie is 15 jaar.(4) De belangrijkste risicofactoren zijn immobilisatie (38%), centraal veneuze catheter (23%), chirurgie of trauma (22%), kanker (15%), anticonceptie (15%) en obesitas (13%). De diagnose van PE wordt vaak laat gesteld, meest waarschijnlijk doordat men niet aan de diagnose denkt. De gemiddelde tijd van begin symptomen tot definitieve diagnose is 7 dagen (range 1-11 dagen).

Acute longembolie interfereert met zowel de circulatie als de gas uitwisseling. De druk in de arterie pulmonalis neemt toe als meer dan 30-50% van het totale arteriële longvaatbed is getromboseerd. De longvaatweerstand verhoogt door anatomische obstructie en vasoconstrictie, resulterend in rechter ventrikel (RV) dilatatie. Dit leidt tot verlenging van de RV contractie tijd, waardoor uiteindelijk vulling van de linker ventrikel belemmerd wordt, met reductie van cardiac output, systemische hypotensie en hemodynamische instabiliteit als gevolg. Respiratoire insufficiëntie ontstaat voornamelijk door de hemodynamische instabiliteit. Figuur 2 uit de PE richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) geeft een samenvatting van de effecten van acute PE op het rechter ventrikel myocardium en de circulatie.(5)

RV falen is een belangrijke determinant van de klinische ernst en uitkomst bij patiënten met acute PE. Bij klinische symptomen en tekenen van RV falen en hemodynamische instabiliteit bestaat er een verhoogd risico op mortaliteit.

De meeste kinderen met PE presenteren zich zonder hemodynamische instabiliteit. Deze patiënten worden behandeld zoals eerder beschreven in module 1. In module 4 wordt de behandeling beschreven van kinderen met PE die zich presenteren met een hoog risico PE, gedefinieerd als kinderen met PE en tekenen van hemodynamische instabiliteit. (Tabel 2) Deze module is gebaseerd op de eerder genoemde evidence-based richtlijn van de ESC uit 2019 voor volwassenen met PE, omdat er geen studies zijn verricht bij kinderen met PE.(5)



**Figure 2** Key factors contributing to haemodynamic collapse and death in acute pulmonary embolism (modified from Konstantinides *et al.*<sup>65</sup> with permission). A-V = arterio-venous; BP = blood pressure; CO = cardiac output; LV = left ventricular; O<sub>2</sub> = oxygen; RV = right ventricular; TV = tricuspid valve.

<sup>a</sup>The exact sequence of events following the increase in RV afterload is not fully understood.

## 2.2 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING HOOG-RISICO LONGEMBOLIE

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostiek en behandeling van hoog risico PE bij kinderen?

### Aanbevelingen

1. Start bij kinderen met hemodynamische instabiliteit en verdenking hoog risico PE direct met heparine iv en ondersteunende maatregelen zoals vulling, zuurstof, inotropica en zo nodig intubatie en beademing, op de KIC.
2. Verricht bij een hemodynamisch instabiele patiënt en hoog risico PE zo snel mogelijk een echocardiogram.
3. Start direct met systemische trombolysie bij een hemodynamisch zeer onstabiele patiënt met echocardiografisch bewijs van RV dysfunctie bij verdenking hoog risico PE, indien multi-detector CT long scan niet mogelijk is.
4. Verricht multi-detector CT longscan bij hemodynamisch instabiele patiënt met verdenking hoog risico PE, indien wel klinisch mogelijk ter bevestiging of uitsluiting van de diagnose PE.

5. Behandel een bewezen hoog risico PE met systemische trombolysie op de KIC, gevolgd door ongefractioneerde heparine.
6. Verricht chirurgische pulmonale embolectomie bij patiënten met hoog risico PE bij contra-indicatie of falen van systemische trombolysie.
7. Overweeg catheter-geleide behandelingen bij patiënten met hoog risico PE bij contra-indicatie of falen van systemische trombolysie.
8. De duur van de behandeling van PE is minimaal 3 tot 6 maanden.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### ***Inleiding en samenvatting literatuur***

Bij kinderen zijn alleen case reports beschikbaar over de diagnostiek en behandeling van hoog risico PE. De diagnostiek en behandeling in deze richtlijn is daarom afgeleid van de diagnostiek en behandeling bij volwassenen zoals beschreven in de ESC richtlijn van 2019.(5)

### Diagnostiek bij hemodynamische instabiele patiënt met verdenking PE

De voorgestelde diagnostische strategie bij patiënten met hemodynamische instabiliteit en verdenking PE is te zien in het algoritme van figuur 1.(5) In een zeer onstabiele patiënt is echocardiografisch bewijs van RV disfunctie voldoende om direct te starten met trombolysie therapie zonder een multi-detector CT long scan. Indien een CT scan mogelijk is, wordt geadviseerd deze eerst te verrichten ter bevestiging of uitsluiting van de diagnose PE.

### Behandeling van hemodynamisch instabiele patiënt met (verdenking) PE

In de ESC richtlijn wordt geadviseerd om bij patiënten met hemodynamische instabiliteit en hoge verdenking PE direct te starten met heparine iv en ondersteunende maatregelen zoals vulling, zuurstof, inotropica en zonodig intubatie en beademing op de KIC.(5) Na diagnose van RV disfunctie en/of PE moet zo snel mogelijk systemische behandeling met trombolysie volgen. Trombolysie leidt tot snellere verbetering van de obstructie in de longen, arterie pulmonalis druk en perifere vaatweerstand vergeleken met ongefractioneerde heparine bij volwassenen.(6) Dit alles zorgt voor een reductie in RV dilatatie bij echocardiografie. De grootste verbetering wordt waargenomen indien trombolysie plaatsvindt binnen 48 uur na het ontstaan van symptomen. Echter, trombolysie kan nog zinvol zijn bij patiënten met klachten van PE, die 2 weken bestaan. Indien trombolysie gecontra-indiceerd is of faalt, wordt in de ESC richtlijn chirurgische pulmonale embolectomie geadviseerd, indien expertise aanwezig is. Als alternatief kunnen percutane catheter-geleide ingrepen overwogen worden, indien hiervoor de expertise aanwezig is.

Na reperfusie therapie en bij hemodynamische stabilisatie kan de behandeling omgezet worden van parenterale naar orale antistolling. (zie verder module 1)

### ***Overige overwegingen***

De precieze dosering van rtPA voor behandeling van hoog risico PE is niet bekend.

Trombolysetherapie bij volwassenen bestaat uit rtPA in de volgende dosering: Bij lichaamsgewicht  $\geq 65$  kg: Totale dosis 100 mg i.v. in 2 uur, meestal: 10 mg als i.v. bolus in 1–2 min, gevolgd door i.v. infuus van 90 mg in 2 uur. Bij lichaamsgewicht  $< 65$  kg: totale dosis max. 1.5 mg/kg. Bij kinderen is de gebruikelijke rtPA dosering 0.1-0.5 mg/kg/uur gedurende 6 uur. Er worden zelfs lagere effectieve doseringen beschreven van 0.01-0.06 mg/kg/uur.(7) (Tabel 3) De werkgroep adviseert om de dosis van rtPA te bepalen aan de hand van de ernst van de hemodynamische instabiliteit, de leeftijd en het gewicht van het kind, en het bloedingsrisico. Zo kunnen bijvoorbeeld tieners met hoog-risico PE zonder verhoogde bloedingsneiging behandeld worden zoals geadviseerd bij volwassenen, en jonge kinderen post cardio OK met levensbedreigende PE starten met een lagere dosering gedurende langere tijd. (Figuur 2)



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

**Voor artikelen betreffende: diagnostiek**

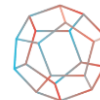
- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten,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

**Voor artikelen betreffende: preventie of therapie**

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

**Niveau van bewijs van de conclusies**

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;



4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.



Tabel 2 Definitie van hemodynamische instabiliteit bij kinderen met PE(5)

<b>Cardiac arrest</b>	<b>Obstructieve shock</b>	<b>Persisterende hypotensie</b>
Cardiopulmonale reanimatie	Systolische BD < 5de percentiel voor leeftijd (< 90 mmHg voor tieners) of medicatie nodig om systolische BD $\geq$ 5de percentiel te krijgen ondanks goede vullingstoestand	Systolische BD < 5de percentiel (< 90 mmHg voor tieners), meer dan 15 minuten, niet veroorzaakt door hypovolemie, sepsis, aritmie.
	En	
	Eind-orgaan hypoperfusie (veranderd mentale status, koude, klamme huid, oligurie, verhoogd lactaat etc)	

Tabel 3 Trombolysie bij kinderen

	<b>Bolus</b>	<b>Onderhoudsdosis</b>
rtPA	Geen	0.01 – 0.5 mg/kg/uur * iv (max 100 mg)
rtPA (≥ 65 kg)	10 mg in 1–2 min iv	90 mg in 2 uur iv (totaal 100 mg)
rtPA (< 65 kg)	10% van tot max dosis 1.5 mg/kg in 1-2 min iv	90% van tot max dosis 1.5 mg/kg in 2 uur iv
Urokinase	4400 IU/kg in 10 min iv	4400 IU/kg/uur over 6 tot 12 uur iv

\* Dosis rtPA wordt over het algemeen gegeven in periodes van 6 uur

- Altijd kinderhematoloog in consult
- Contra-indicaties:
  - Ischemische of hemorrhagische stroke in de voorgeschiedenis
  - Cerebrale tumor
  - Major trauma of chirurgie of hoofdtrauma in afgelopen 3 weken
  - Actieve bloeding
  - Zeer ernstige asfyxie
  - Trombocytopenie
- Toediening: bij voorkeur via centraal veneuze catheter
- Tijdens trombolysie kan ongefractioneerde heparine 10 E/kg/uur gegeven worden
- Voor behandeling:
  - Echo cerebrum bij zuigelingen
  - Labcontrole: APTT, PT, VBB, d-dimer, fibrinogeen, ROTEM
- Voorwaarden:
  - Trombo's > 100 x10<sup>9</sup>/L
  - Fibrinogeen > 1.0 mg/L
  - Normale of minimaal verlengde PT en APTT

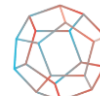
Bij laag aantal trombocyten: trombocyten transfusie

Bij laag fibrinogeen: plasma transfusie of fibrinogeen concentraat
- Bij zuigelingen ivm fysiologisch laag plasminogeen: Plasma 10 cc/kg voor start rtPA en daarna 1 dd tijdens rtPA.
- Dosering (zie tabel 4):

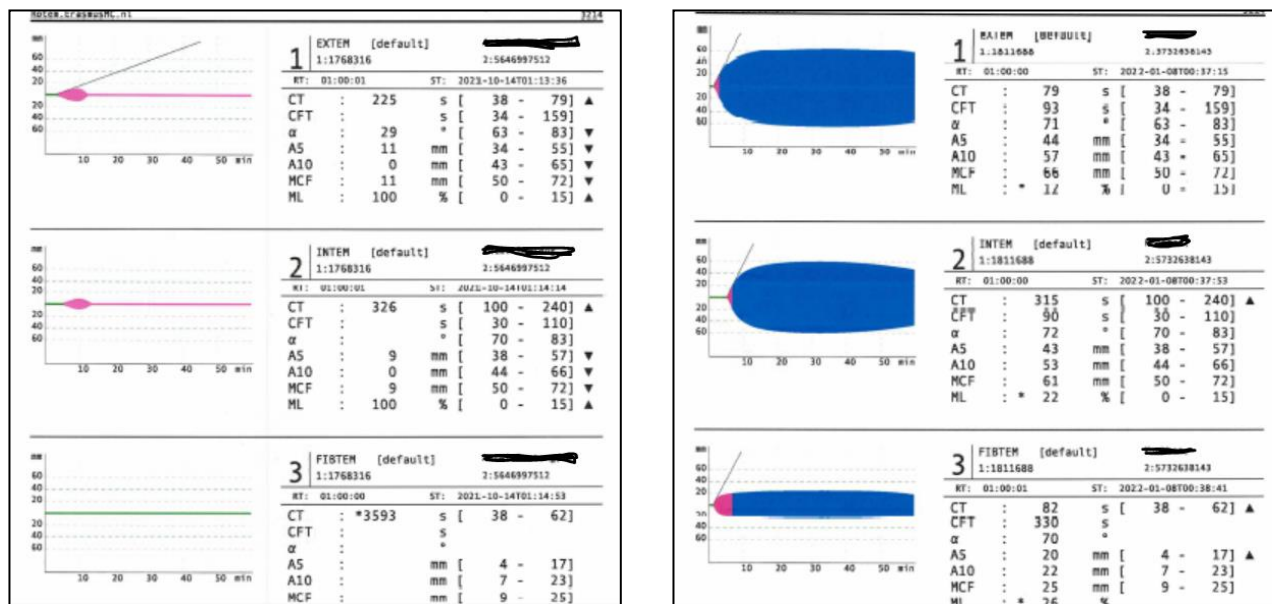
- Startdosis: 0,01-0.1 mg/kg/uur gedurende 6 uur, afhankelijk van ernst trombose, bleedingsneiging.
- Indien geen afname trombus en bij geen bleedingsneiging: eventueel elke 6 tot 12 uur opfogen tot max. 0.5 mg/kg/uur (max 100 mg in totaal)
- Bij tieners ( $\geq 65$  kg) met hemodynamisch instabiele PE (zie module 5) kan het volwassen regime overwogen worden: 100 mg rtPA waarvan de eerste 10 mg in 1 a 2 min iv als bolus, gevolgd door 90 mg in 2 uur. Bij gewicht  $< 65$  kg is het regime: 10% van 1.5 mg/kg als bolus in 1 a 2 minuten, gevolgd door 90% van 1.5 mg/kg in 2 uur iv.
- Controles tijdens behandeling
  - Echo(cardio)grafie ter controle trombus grootte, minimaal 1dd, afh. van situatie vaker
  - Echo cerebrum dagelijks bij zuigelingen
  - Lab 2-4 dd: VBB, d-dimeren, fibrinogeen, ROTEM

Er is geen goede laboratoriummaat die de mate van trombolyse weergeeft. Evaluatie bestaat m.n. uit klinisch beloop en echografie. Toename van d-dimeren geeft afbraak van fibrine aan en kan als indicator dienen. Ook kan fibrinolyse met de ROTEM goed waarneembaar zijn (zie hieronder).

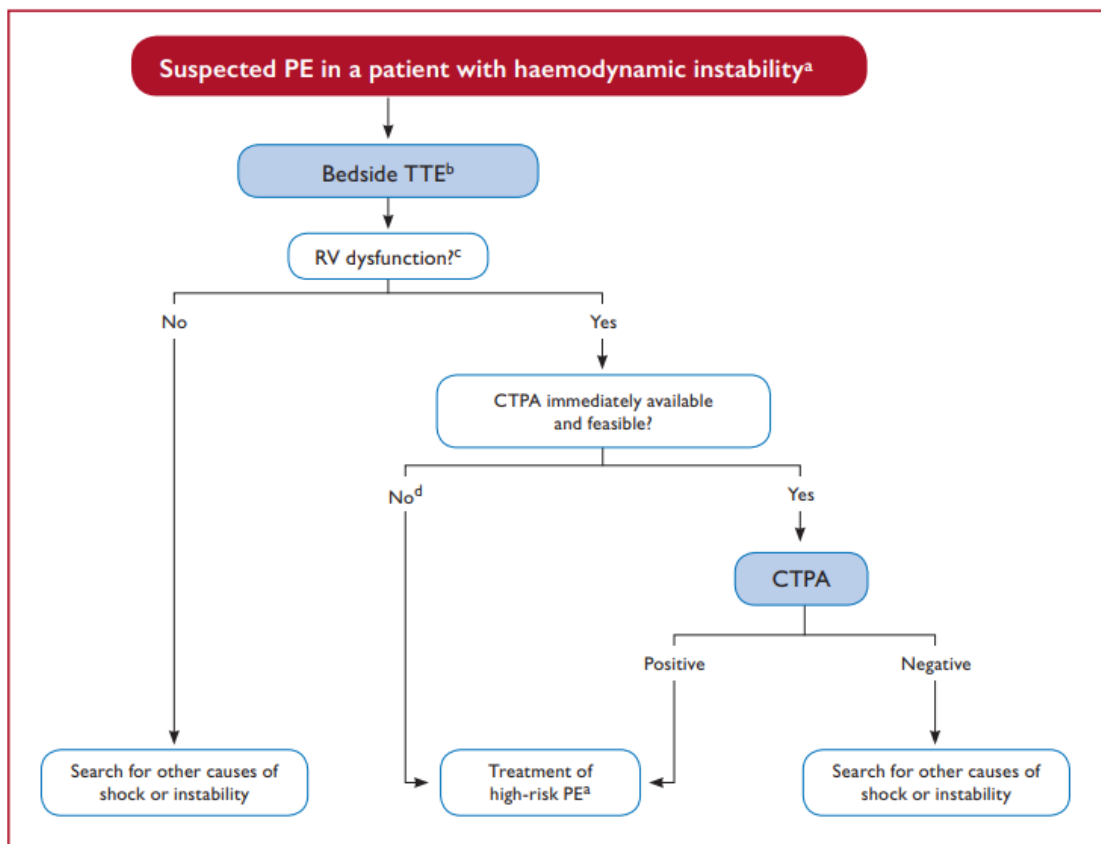
  - Tijdens trombolyse kunnen invasieve ingrepen niet plaatsvinden, zoals rectaal temperaturen, intramusculaire injecties etc.
- Einde behandeling:  
Trombolyse totdat trombus kleiner en minder bedreigend is (max 24 uur). Twee uur na stoppen met trombolyse, starten met therapeutische dosering LMWH of ongefractioneerde heparine.
- Bij bleeding: rtPA stop, plasma 10-20 cc/kg, evt tranexaminezuur 50 mg/kg iv in 4dd



Figuur: twee voorbeelden van ROTEM kort na start trombolysie.



Figuur 1 Diagnostiek bij hoog risico longembolie(5)



©ESC 2019

**Figure 4** Diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk pulmonary embolism presenting with haemodynamic instability.

CTPA = computed tomography pulmonary angiography; CUS = compression ultrasonography; DVT = deep vein thrombosis; LV = left ventricle; PE = pulmonary embolism; RV = right ventricle; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiogram.

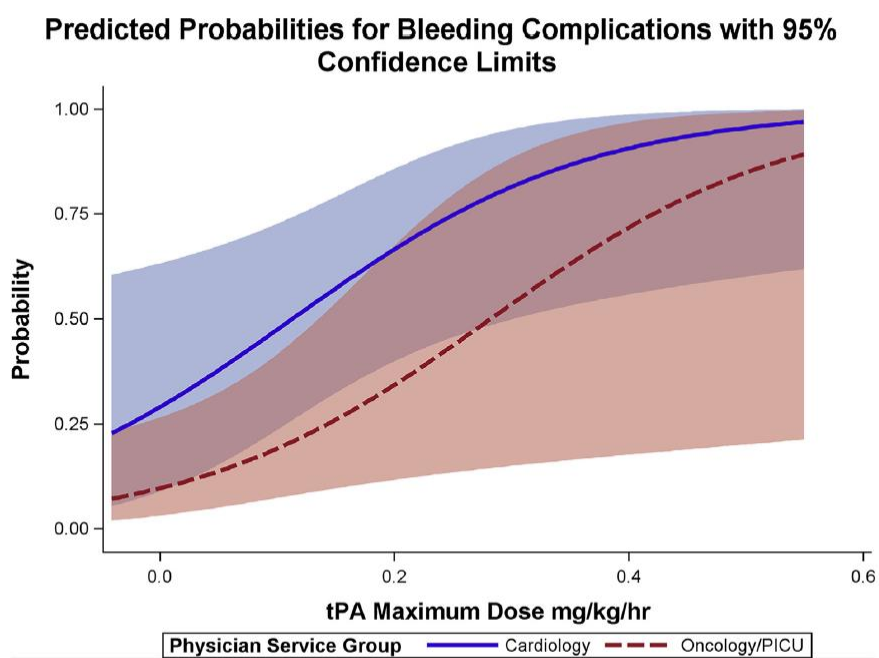
<sup>a</sup>See Table 4 for definition of haemodynamic instability and high-risk PE.

<sup>b</sup>Ancillary bedside imaging tests may include TOE, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches; and bilateral venous CUS, which may confirm DVT and thus VTE.

<sup>c</sup>In the emergency situation of suspected high-risk PE, this refers mainly to a RV/LV diameter ratio >1.0; the echocardiographic findings of RV dysfunction, and the corresponding cut-off levels, are graphically presented in Figure 3, and their prognostic value summarized in Supplementary Data Table 3.

<sup>d</sup>Includes the cases in which the patient's condition is so critical that it only allows bedside diagnostic tests. In such cases, echocardiographic findings of RV dysfunction confirm high-risk PE and emergency reperfusion therapy is recommended

Figuur 2 Risico van bloedingscomplicaties bij gebruik rtPA bij cohorten bestaande uit cardiochirurgische patienten en niet-cardiochirurgische patiënten (9)



**Figure 3.** Risk of bleeding complications. The cardiac cohort is at greater risk of bleeding complication at every dose when compared with the remainder of the cohort ( $P = .01$ ).



## Literatuur

1. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
2. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandao LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292-316.
3. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-8.
4. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK, Martinez D, Williams S, Van Ommen CH, et al. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1199-207.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3).
6. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11.
7. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *JPediatrHematolOncol*. 2003;25(5):379-86.
8. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2298.
9. Ansah DA, Patel KN, Montegna L, Nicholson GT, Ehrlich AC, Petit CJ. Tissue Plasminogen Activator Use in Children: Bleeding Complications and Thrombus Resolution. *J Pediatr*. 2016;171:67-72.e61-2.