

## Richtlijn

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

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde:

Sectie Kinderhematologie, Commissie Pediatriche Trombose en Stroke:

A.Donker, S. Gouw, K. Heitink, I.C.L Kremer-Hovinga, D.M.W.M. te Loo, A.B. Mohseny, C.H. van Ommen. F.J. Smiers, M. Stein-wit, M.H. Suijker, R.Y.J. Tamminga, M.A. Veening.

Amsterdam, januari 2014

Rotterdam, januari 2020, eerste 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)



### 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 Diagnostiek en behandeling van diep veneuze trombose en longembolie bij kinderen tot 18 jaar**
  - 2.1 Inleiding**
  - 2.2 Submodule Diagnostiek**
  - 2.3 Submodule Behandeling**
- 3.0 MODULE Diagnostiek en behandeling oppervlakkige tromboflebitis**
  - 3.1 Inleiding**
  - 3.2 Diagnostiek en behandeling**
- 4.0 MODULE Diagnostiek en behandeling neonatale niervene trombose**
  - 4.1 Inleiding**
  - 4.2 Diagnostiek en behandeling**
- 5.0 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
2. Behandeling van DVT en PE bij kinderen
3. Diagnostiek bij klinische verdenking op superficiële tromboflebitis bij kinderen
4. Behandeling van superficiële tromboflebitis bij kinderen
5. Diagnostiek bij klinische verdenking op vena renalis trombose bij neonaten
6. Behandeling van vena renalis trombose bij neonaten

### 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 NVK website.

<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=9207808&tagtitles=Hematologie,Intensive%2bCare,Neonatologie>

<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=6881311&tagtitles=Hematologie,Neonatologie,Neurologie>

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, meestal observationele 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.

### **1.3 VERANTWOORDING**

De nieuwe richtlijn is in modules gereviseerd, waardoor in de toekomst modules los van elkaar gereviseerd kunnen worden. De werkgroep Pediatrische Trombose en Stroke is als houder van de richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn.

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 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN DIEP VENEUZE TROMBOSE EN LONGEMBOLIE BIJ KINDEREN TOT 18 JAAR**

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Diagnostiek diep veneuze trombose en longembolie bij kinderen tot 18 jaar
- Behandeling van diep veneuze trombose en longembolie bij kinderen tot 18 jaar

### **2.1 INLEIDING**

Diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) treden jaarlijks op bij ruim 1 op de 100.000 kinderen, 100 maal minder vaak dan bij volwassenen.(3, 4) De incidentie is de laatste jaren toegenomen door de verbeterde kwaliteit van de medische zorg, waardoor onder andere de overleving van kinderen met een chronische aandoening en hypercoagulabiliteit gestegen is.(5) Bij kinderen zijn er twee incidentie pieken: neonatale en adolescentie leeftijd. De belangrijkste risicofactor voor trombose is de centraal veneuze catheter. Bij neonaten is > 90% van de trombi catheter-gerelateerd, bij oudere kinderen ongeveer de helft.(6)

De symptomatologie is afhankelijk van de plaats van de trombose. Een trombose in het been of de bekkenvaten veroorzaakt een gezwollen, warm en pijnlijk been. Symptomen van een (meestal catheter-gerelateerde) trombose in de bovenste lichaamshelft zijn trombopenie, niet of slecht functioneren van de catheter, (persisterende) sepsis, ritmestoornissen, vena-cava superior syndroom of hemodynamische problematiek. Longembolieën veroorzaken klachten van dyspnoe, pijn op de thorax bij de ademhaling, onbegrepen zuurstof behoefte en het niet kunnen weanen van de beademing. DVT en PE kunnen aanleiding geven tot mortaliteit en ernstige morbiditeit. De morbiditeit bestaat vooral uit infectie, ritmestoornissen of hartfalen bij catheter-gerelateerde trombi, recidief trombose en post trombotische klachten. Diagnostiek en behandeling van DVT en PE zijn daarom van belang.

### **2.2 SUBMODULE DIAGNOSTIEK**

#### **Uitgangsvraag**

Wat is de optimale diagnostiek bij verdenking DVT in de bovenste of onderste lichaamshelft of bij verdenking PE?

#### **Aanbevelingen**

1. Verricht direct radiologisch onderzoek bij klinische verdenking op een DVT of PE, ongeacht de uitslag van de d-dimeertest.
2. Gebruik echo-doppler onderzoek of echocardiografie als initiële test van keuze bij

klinische verdenking op een DVT in de bovenste lichaamshelft i.v.m. de non-invasiviteit.

3. Verricht MRI/MRA bij negatieve echo en hoge klinische verdenking op trombose in bovenste lichaamshelft om een veneuze trombose definitief uit te sluiten.
4. Verricht echo doppler onderzoek bij klinische verdenking op DVT in de onderste lichaamshelft.
5. Herhaal het echografische onderzoek na 5-7 dagen indien het initiële echo doppler onderzoek negatief is, maar de klinische verdenking hoog.
6. Verricht een CT scan (met indicatie longembolie) bij klinische verdenking op een longembolie.
7. Overweeg een (ventilatie)-perfusie scan als alternatief voor CT scan voor diagnostiek naar longembolieën bij een normale X-thorax.
8. Overweeg een electrocardiogram bij een cardiale trombus om afwijkingen op de monitor te objectiveren om eventuele ritmestoornissen veroorzaakt door de trombus te onderzoeken.
9. Overweeg een echocardiogram en bloedonderzoek naar cardiale enzymen zoals B-type natriuretische peptide (BNP) en troponine om overbelasting van de rechter ventrikel van het hart vast te stellen bij een longembolie.
10. Overweeg bij elke patiënt afzonderlijk of trombofilie onderzoek geïndiceerd is in overleg met de kinderhematoloog.
11. Doe bloedonderzoek naar protrombotische risicofactoren na de leeftijd van 6 maanden voor proteïne C, proteïne S en antitrombine i.v.m. de fysiologisch verlaagde waarden op de jonge leeftijd.
12. Overweeg bij oudere kinderen en kinderen met een auto-immuun ziekte om onderzoek in te zetten naar lupus anticoagulans. Indien positief, dient het onderzoek na minimaal 12 weken herhaald te worden.

## Wetenschappelijke onderbouwing

### *Inleiding*

Bij kinderen is weinig onderzoek gedaan naar de diagnostiek van DVT en PE. De diagnostiek richtlijnen zijn daarom voor het grootste gedeelte afgeleid van het huidige beleid bij volwassenen.

### **Conclusie diagnostiek trombose**

<b>Graad</b>	Van kinderen met bewezen PE heeft 15% een negatieve D-dimeertest.
<b>B</b>	<i>Bron (Rajpurkar, 2017)</i>

<b>Graad A2</b>	De sensitiviteit van de flebografie en de echografie voor diagnose van diepe veneuze trombose in de bovenste lichaamshelft is respectievelijk 79% en 37%.  <i>Bron (Male, 2002)</i>
---------------------	---

<b>Graad A2</b>	Congenitale protrombotische risicofactoren en persisterende lupus anticoagulans dragen bij aan het ontstaan van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen.  <i>Bronnen (Young, 2008; Kenet, 2011)</i>
---------------------	---

### ***Samenvatting literatuur***

#### Diagnostiek bij verdenking DVT of PE

Bij neonaten en kinderen is er weinig onderzoek gedaan naar de beste diagnostische methode om DVT of PE aan te tonen.

Bij kinderen zijn er geen klinische beslisregels om de vooraf kans op DVT of PE te bepalen. Een literatuurreview laat zien dat 15% van de kinderen met een bewezen PE een negatieve D-dimeer test heeft.(7)

Voor diagnose van een DVT in de bovenste lichaamshelft is er slechts één prospectieve diagnostische studie verricht waarbij een non-invasieve techniek (echo doppler onderzoek) ten opzichte van de gouden standaard, i.e. flebografie vergeleken werd.(8) In deze studie werden 66 kinderen met acute lymfatische leukemie en een centraal veneuze catheter geïnccludeerd.(8) Veneuze trombose ontstond bij 19 patiënten (29%). 15 van de 19 trombi werden gediagnosticeerd door middel van flebografie (sensitiviteit 79%), 7 van de 19 trombi door middel van echo doppler onderzoek (sensitiviteit 37%). Deze lage sensitiviteit werd veroorzaakt doordat veneuze compressie technisch niet mogelijk is om intra- thoracaal gesitueerde veneuze trombi te detecteren. Een andere beperking van deze techniek is dat onderscheid tussen collateralen en normale vasculatuur moeilijk bepaalbaar is. In deze studie werd ook geconcludeerd dat venografie niet sensitief is voor trombi in de vena jugularis. Drie van de 4 trombi die door echo doppler onderzoek werden gediagnosticeerd en niet door flebografie, bevonden zich namelijk in de vena jugularis. Het contrastvloeistof dat in een arm vene wordt toegediend, kan de vena jugularis retrograad niet volledig vullen, waardoor er oninterpreteerbare vullingsdefecten ontstaan.

Er zijn geen studies bij kinderen tav diagnostiek naar PE of DVT in de onderste lichaamshelft.

### Overige diagnostiek

Congenitale protrombotische risicofactoren zoals factor V Leiden mutatie, factor II mutatie, antitrombine, proteïne S en proteïne C deficiënties kunnen bijdragen aan het ontstaan van trombose bij kinderen.(9) Young et al. verrichtten een systematische review en meta-analyse van observationele studies en concludeerden dat neonaten en kinderen met een protrombotische risicofactor een verhoogd risico hadden op het ontwikkelen van trombose (zie Tabel 2). Hierbij is van belang dat bij > 70% van de kinderen minstens één klinische risicofactor aanwezig was naast de hematologische protrombotische afwijking. De kans op de aanwezigheid van een congenitale stollingsafwijking is het grootst bij adolescenten met idiopathische veneuze trombose.(10)

De meta-analyse van Kenet et al. laat zien dat ook persisterende antifosfolipiden antistoffen, geassocieerd worden met een verhoogd risico op DVT en PE bij kinderen.(11) Deze antistoffen komen voor bij auto-immuunziekten zoals SLE, maar kunnen ook zonder onderliggende ziekte voorkomen. Men spreekt van persisterende antifosfolipiden als de antistoffen (lupus anticoagulans, anticardiolipine antistoffen en/of anti-B2 glycoproteïne-I antistoffen) bij herhaling met een tussenliggende periode van 12 weken aanwezig zijn.

### ***Overige overwegingen***

#### Klinische beslisregels en d-dimeertest bij verdenking trombose

Bij volwassenen kan de voorafkans op DVT en PE bepaald worden aan de hand van klinische beslisregels in combinatie met een D-dimeer test. Bij kinderen zijn deze klinische beslisregels niet ontwikkeld. Een D-dimeer test heeft daarom bij kinderen een beperkte waarde omdat deze test altijd gecombineerd moet worden met een klinische beslisregel. Verder hebben veel kinderen met trombose onderliggende aandoeningen waarbij de D-dimeren verhoogd zijn en deze daarom weinig specifiek zijn.(12) Verder bleek uit een literatuurreview dat 15% van de kinderen met een PE een negatieve d-dimeertest had.(7) Objectieve radiografische methoden zijn daarom altijd bij kinderen geïndiceerd om de diagnose DVT of PE zeker te stellen.(7, 13)

#### Diagnostiek bij verdenking DVT bovenste lichaamshelft

Ondanks het feit dat echografie niet sensitief is voor diagnostiek van trombose in de bovenste lichaamshelft (behalve voor v jugularis trombose), wordt bij kinderen toch geadviseerd te starten met echografie ivm de non-invasiviteit van de techniek. Men moet hierbij bedenken dat trombose in de centrale vaten makkelijk gemist kan worden. Indien de echografie negatief is, en de verdenking op trombose hoog, wordt dan ook geadviseerd om verder diagnostiek te verrichten. Dat kan door middel van MRI/MRA of flebografie. (14) Een



nadeel van de flebografie is het feit dat het een invasieve techniek is waarbij gebruik wordt gemaakt van intraveneus contrast. Bij gebruik van deze non-ionische contrastmiddelen is de kans op een lichte allergische reactie 3%, op een ernstige allergische reactie 0,4% en is de kans op overlijden 1 op 60.000-100.000.

Bij een verdenking van een trombus in het rechter atrium bij een centraal veneuze catheter is een echocardiogram de diagnostische test van keuze.

#### Diagnostiek bij verdenking DVT onderste lichaamshelft

Bij de diagnostiek van DVT in de onderste lichaamshelft op de kindereleeftijd wordt gebruik gemaakt van ervaringen die verkregen zijn bij de volwassen populatie. Bij volwassenen is compressie echografie de gouden standaard. Indien een echo negatief is maar de verdenking hoog, wordt na 5-7 dagen de echo herhaald.

#### Diagnostiek bij verdenking longembolie

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat de CT scan de belangrijkste diagnostische test is voor het detecteren van een longembolie. Naast embolieën kan een CT ook andere aandoeningen in de thorax diagnosticeren. Het is een snelle techniek waardoor het een groot voordeel heeft bij ernstig zieke patiënten. Door technische verbeteringen is de stralenbelasting afgenomen en nagenoeg gelijk aan die van een ventilatie-perfusie scan. De ventilatie-perfusie scan is minder sensitief, maar een goed alternatief: veilig, reproduceerbaar, en eenvoudig uit te voeren, zelfs bij zuigelingen.(15) De scans worden beoordeeld aan de hand van in volwassenen opgestelde criteria.(16) Het aantal non-diagnostische uitslagen van een ventilatie perfusie scan wordt verminderd door eerst een X-thorax uit te voeren. Indien de X-thorax niet afwijkend is, kan een ventilatie perfusie scan worden gemaakt. Indien de X-thorax wel afwijkingen laat zien, kan beter direct een CT scan worden gemaakt.

Een MR-PA (magnetic resonance-pulmonalis angiografie) zou een goed alternatief zijn. Dit onderzoek wordt uitgevoerd zonder straling en het is mogelijk om ook naar de centrale venen te kijken van de bovenste lichaamshelft bij kinderen met een centraal veneuze catheter. Echter, nadelen van deze test zijn het grote aantal non diagnostische scans (30%), de lange onderzoekstijd, het moeizaam monitoren van ernstig zieke kinderen in de MRI en de matige beschikbaarheid. Bij kleine kinderen is ook algehele anesthesie noodzakelijk.

#### Overige diagnostiek

Overige diagnostiek kan bestaan uit cardiale en hematologische diagnostiek, afhankelijk van de lokalisatie, ernst van de trombose en familieanamnese van de patiënt.

Een catheter-gerelateerde trombus in het rechter atrium kan ritmestoornissen veroorzaken, die waarneembaar zijn op de monitor. Vervolgens kan een electrocardiogram (ECG) met ritmestroom gemaakt worden. Ernstige ritmestoornissen kunnen een indicatie zijn voor trombolyse.

Door een longembolie kan overbelasting van de rechter ventrikel van het hart ontstaan. Bij ernstige klachten is het geïndiceerd om een echocardiogram van het hart te maken en bloedonderzoek te doen naar eventuele verhoging van de cardiale enzymen zoals troponine en B-type natriuretisch peptide (BNP).

### Trombofilieonderzoek

Voordat trombofilieonderzoek naar congenitale protrombotische risicofactoren wordt afgenomen is het belangrijk om het doel van trombofilieonderzoek goed voor ogen te hebben. Trombofilieonderzoek kan verricht worden om de oorzaak van de trombose te achterhalen, met name bij ernstige trombose, fatale trombose bij familieleden en trombose op bijzondere locaties. Ook kan trombofilieonderzoek helpen bij het identificeren van vrouwelijke familieleden met een verhoogd risico op trombose zodat zij weloverwogen beslissingen kunnen nemen over het gebruik van anticonceptie en over het antitrombotisch beleid rondom een zwangerschap. De aanwezigheid van congenitale trombofilie heeft echter geen invloed op de initiële behandeling van trombose. Verder komen alle patiënten met een trombose in de voorgeschiedenis, ongeacht de aanwezigheid van trombofilie, in aanmerking voor antitrombotische profylaxe op risicomomenten, zoals chirurgie en immobiliteit.

Onderzoek naar antifosfolipiden antistoffen lijkt weinig zinvol bij pasgeboren neonaten. Het passief verwerven van antifosfolipide antistoffen via de placenta lijkt geen klinische consequenties te hebben. Een Europese registratie laat zien dat geen van de 134 kinderen van moeders met een antifosfolipiden syndroom, perinatale trombose ontwikkelde.(17) Productie van de novo antifosfolipide antistoffen is extreem zeldzaam, er zijn slechts twee case reports van cerebrale sinustrombose en neonatale lupus.(18)

Bij kinderen met een antifosfolipiden syndroom (APS) – trombose, gecombineerd met persisterende antifosfolipiden antistoffen - wordt geadviseerd om langdurig antistolling te continueren om recidief trombose te voorkomen.(19) Bij onderzoek naar antifosfolipide antistoffen is het belangrijk om te realiseren dat veel gezonde kinderen lage titer antifosfolipide antistoffen hebben als gevolg van infecties.(20)

Samenvattend: vooralsnog wordt geadviseerd om bij elke patiënt afzonderlijk de afweging te maken of het bepalen van congenitale protrombotische risicofactoren en/of antifosfolipiden antistoffen zinvol is in overleg met de kinderarts-hematoloog. Flowdiagram 1 kan daarbij

helpen. Een goede counseling voor en na het verrichten van trombofilie onderzoek is belangrijk en moet verricht worden door een arts met ervaring op dit gebied.(21)

Bij de interpretatie van antitrombine, proteïne C en proteïne S plasma waarden, is het van belang rekening te houden met de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden. Behalve proteïne C, bereiken de andere antitrombotische eiwitten volwassen waarden na de leeftijd van 6 maanden; bij proteïne C worden volwassen waarden pas in de adolescentie bereikt.(22) Op het acute moment kan er tijdelijk sprake zijn van lagere waarden door verbruik van stollingsfactoren. Bij afwijkende waarden, moeten antitrombine, proteïne C en proteïne S na een ziektevrije periode herhaald te worden. Ook bij het gebruik van de gecombineerde anticonceptiepil kunnen afwijkende waarden van met name proteïne S en C gevonden worden. Ruim twee weken na het stoppen van de pil zijn deze waarden genormaliseerd.

## **2.3 SUBMODULE BEHANDELING**

### **Uitgangsvraag**

Wat is de optimale behandeling van kinderen met DVT en/of PE?

### **Aanbevelingen behandeling trombose**

1. Behandel veneuze trombose bij kinderen met heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine) gevolgd door LMWH of vitamine K antagonisten
2. Overweeg bij tieners een DOAC te gebruiken.
3. Behandel patiënten met een kunstklep of antifosfolipiden syndroom NIET met een DOAC.
4. Overweeg trombolysen alleen in levensbedreigende situaties, zoals een longembolie met hemodynamische instabiliteit (lage bloeddruk of shock), of bij een bedreigd orgaan, arm of been.
5. Behandel ter preventie van post trombotische klachten een DVT van het been of de arm tevens met een steunkous gedurende minimaal 6 maanden.
6. Behandel veneuze trombose gedurende 3 maanden bij een niet-persisterende risicofactor en 6 tot 12 maanden of voor onbepaalde tijd bij idiopathische trombose.
7. Overweeg de antistolling voort te zetten bij een persisterende risicofactor in profylactische of therapeutische dosering afhankelijk van de risicofactor, totdat de risicofactor verdwenen is.
8. Behandel een recidief veneuze trombose voor onbepaalde tijd.
9. Evalueer regelmatig een langdurige behandeling met antistolling op basis van het bloedings- en trombose risico.

10. Overweeg bij tieners met een antitrombotische behandeling voor onbepaalde tijd de antistolling na 12 maanden om te zetten in rivaroxaban 10 mg 1dd.

## Wetenschappelijke onderbouwing

### Inleiding

Trombose bij kinderen wordt behandeld met anticoagulantia in navolging van de behandeling bij volwassenen. Er zijn slechts enkele RCTs verricht bij kinderen betreffende de effectiviteit en veiligheid van anticoagulantia bij kinderen. Deze RCTs, registratie en follow-up studies, laten zien dat de mortaliteit bij kinderen tgv veneuze trombose ongeveer 0 tot 4% is.(23-26) Recidief trombose treedt op in 1 – 11% van de kinderen.(23-27). Post trombotische klachten worden gevonden bij 26% (95% CI: 23-28%) van de kinderen met veneuze trombose.(28)

### Conclusies behandeling trombose :

<b>Graad 3</b>	<p>Laag-moleculair-gewicht heparine lijkt effectief voor de initiële behandeling van veneuze trombose bij kinderen</p> <p><i>Bron (Klaassen, 2017, C)</i></p>
----------------	---

<b>Graad 3</b>	<p>Heparine of fondaparinux gevolgd door rivaroxaban is even effectief en veilig als heparine of fondaparinux gevolgd door vitamine K antagonisten voor de behandeling van veneuze trombose bij kinderen.</p> <p><i>Bron (Male, 2020, A2)</i></p>
----------------	---

<b>Graad 3</b>	<p>Dabigatran is veilig (grote bloeding risico 1.5%, recidief trombose risico 1.0%) voor secundaire preventie van veneuze trombose bij kinderen &gt; 3 maanden met persisterende risicofactoren voor trombose</p> <p><i>Bron (Brandao, 2020, A2)</i></p>
----------------	--

### Samenvatting literatuur

#### a. Laag moleculair gewicht heparine

In de REVIVE trial werden kinderen met een eerste veneuze trombose gerandomiseerd voor ongefractioneerde heparine en vitamine K antagonisten voor 3 maanden of LMWH (Reviparine) voor 3 maanden.(27) Recidief trombose en grote bloedingen traden op bij 2 van de 36 patiënten (5.6%) en 5 van de 40 patiënten (12.5%) in respectievelijk de LMWH groep en heparine/vitamine K antagonisten groep. Door problemen met de inclusie werd de studie

voortijdig afgebroken en had daardoor onvoldoende bewijskracht. Naast deze RCT zijn er een aantal cohort studies verricht naar de doseringen van LMWH, die nodig zijn om in pediatrische patiënten therapeutische anti-Factor (F) Xa waarden te bereiken.(29) In een review van deze cohort studies lijkt LMWH veilig en effectief voor de initiële behandeling van veneuze trombose bij kinderen.

Monitoring van LMWH vindt plaats door het meten van de anti-FXa spiegel. Therapeutische anti-FXa spiegels voor pediatrische patiënten worden geëxtrapoleerd van aanbevelingen voor volwassenen. De anti-FXa spiegel dient 4 uur na subcutane toediening te worden afgenomen na minimaal 3 giften. De streefwaarde is tussen 0.5 en 1.0 IE/mL bij 2x daags en 1.0 tot 2.0 IE/mL bij een keer daags doseren. Bij Tinzaparine wordt bij eenmaal daags een streefwaarde aangehouden van 0.5-1.0 IE/mL.(30)

Daar de meeste pediatrische patiënten met veneuze trombo-embolie onderliggende aandoeningen hebben, wordt in de literatuur geadviseerd om bij hen anti-FXa spiegels te controleren totdat de spiegel in de therapeutische range ligt. Bij de meeste tieners hoeft geen anti-FXa controle verricht te worden. Zuigelingen nemen snel toe in gewicht en kunnen "uit de dosis" groeien. Bij hen is het zinvol om de anti-FXa spiegel vervolgens 1 x per maand te controleren. Ook bij patiënten met een verminderde kreatinineklaring wordt geadviseerd om regelmatig anti-FXa te controleren ivm mogelijke cumulatie.(31) Soms wordt LMWH toegediend via een insuflon. In een recente retrospectieve cohortstudie trad bij 10 van de 61 neonaten met veneuze trombose, een complicatie op van de insuflon: klinische relevante bloeding in 3, kleine bloeding in 6, en cellulitis in 1 dysmature en premature neona(a)t(en).

#### b. Ongefractioneerde heparine.

Naast LMWH kan ook ongefractioneerde heparine gebruikt worden voor de initiële behandeling van veneuze trombose bij kinderen. Ongefractioneerde heparine wordt vaak gebruikt in situaties waarbij snel couperen van antistolling gewenst is, bijvoorbeeld na hartoperaties of op de intensive care unit. Het moet intraveneus continu worden toegediend. Een prospectief cohort onderzoek toont aan dat een oplaad dosis van 75 tot 100 IE/kg iv noodzakelijk is om therapeutische APTT waarden te bereiken in 90% van de patiënten. De onderhoudsdosis is leeftijdsafhankelijk: zuigelingen tot 2 maanden oud hebben een hogere onderhoudsdosis (gemiddeld 28 IE/kg/uur iv) nodig dan kinderen ouder dan 1 jaar (gemiddeld 20 IE/kg/uur iv) om een therapeutische APTT te verkrijgen. Dit komt doordat de klaring van ongefractioneerde heparine bij neonaten sneller is dan bij grote kinderen door een groter verdelingsvolume.(32)

Bij pediatrische patiënten vindt monitoring van ongefractioneerde heparine plaats middels APTT en/of anti-FXa. De therapeutische range van APTT wordt geëxtrapoleerd van aanbevelingen voor de therapeutische range van APTT bij volwassenen ivm gebrek aan

pediatrische studies. Elk laboratorium moet de therapeutische APTT range standaardiseren zodat hij gekoppeld is aan een plasma heparine spiegel van 0.3 – 0.7 IE/ml anti-FXa activiteit met de amidolytische essay. The ACCP richtlijn houdt een APTT aan van tussen 60 en 85 sec als indicator van therapeutische antistolling.(1) Neonaten, echter, hebben een hogere baseline APTT. Verder heeft Ignjatovic et al. laten zien dat bij neonaten en kinderen tot 10 jaar anti-FXa waarden geassocieerd zijn met hogere APTTs dan bij kinderen > 10 jaar.(33) Om de heparine goed te monitoren bij kinderen kan een gecombineerde afname van APTT en anti-FXa zinvol zijn.(34)

### c. Trombolytica

Verschillende case reports en kleine case series beschrijven succesvolle trombolysen in neonaten en kinderen met veneuze trombose. Echter, grote prospectieve klinische studies ontbreken die de effectiviteit en veiligheid van trombolytica met andere anticoagulantia vergelijken.

Ook zijn er geen studies die de effectiviteit, veiligheid en de kosten van de drie verschillende trombolytica onderling vergelijken bij kinderen. In veel centra wordt r-tPA gebruikt ivm fibrine specificiteit, lage immunogeniciteit en betere oplossing van het stolsel in vitro in vergelijking met urokinase en streptokinase. Echter, r-tPA is veel duurder dan urokinase en de betere oplossing van het stolsel in vitro is niet waargenomen in klinische studies bij kinderen. Streptokinase kan allergische reacties veroorzaken.

De precieze dosering van r-TPA voor behandeling van trombose is niet bekend. De gepubliceerde range in case-reports bij kinderen varieert van 0.01 tot 0.5 mg/kg/uur.(1, 35) Bij het verhogen van de dosering neemt het bloedingsrisico toe. In een retrospectieve studie heeft Anshah et al. het risico op bloedingen uitgezet tegen de dosis bij cardiologie patiënten en overige patiënten (n=29).(36) In deze studie was het risico op een bloeding bij een dosering van 0.3 mg/kg/uur 50% bij overige patiënten en ruim 75% bij cardiologie patiënten (n=17). Tien van de 17 patiënten hadden korter dan 30 dagen voor trombolysen een cardiochirurgische ingreep gehad. In deze studie werd rTPA voor maximaal 26 uur gegeven (mediaan 15.5 uur). Het risico op grote bloedingen was 33%.

Monitoring tijdens het gebruik van trombolytica is niet eenduidig. Er bestaat geen therapeutische range voor trombolytica. De correlatie tussen hemostatische parameters en de effectiviteit en veiligheid is zwak. Wel is het zinvol om fibrinogeen te monitoren. De uitslag is snel bekend en bij fibrinogeen < 1.0 g/L is plasma suppletie geïndiceerd. Het meten van fibrine degradatie producten of D-dimeren kan helpen om te bepalen of er sprake is van fibrinolyse. Ook een ROTEM laat zien of trombolysen wordt bereikt. Verder wordt geadviseerd om de trombocyten > 50 tot 100 x 10<sup>9</sup>/L te houden om het risico op bloedingen te verlagen.

Het belangrijkste nadeel van het gebruik van trombolitica is het risico op bloedingen. Een review van de literatuur door Albisetti M. liet zien dat de overall incidentie van kleine en grote bloedingen respectievelijk 22 en 15% was.(37) Een potentieel voordeel van trombolyse is een mogelijk verlaagd risico op post trombotische klachten bij kinderen met een proximale DVT en verhoogd D-dimeer en FVIIIc.(38) Studies bij volwassenen over de effectiviteit en veiligheid van farmaco-mechanische catheter-geleide trombolyse (FMCT) bij acute proximale DVT laten tegenstrijdige resultaten zien. In de CAVENT studie was de incidentie van het post trombotisch syndroom (PTS) 5 jaar na de DVT lager in de FMCT groep (71%) dan in de anticoagulantia groep (43%).(39) Echter, de ATTRACT studie liet geen verschil in incidentie van PTS zien na 2 jaar tussen de FMCT groep (47%) en anticoagulantia groep (48%).(40) In een sub analyse bij patiënten met een ileofemorale DVT waren er wel significant minder patiënten met een gemiddeld/ernstig (18 versus 28%) en ernstig PTS (9 versus 15%) in de FMCT groep dan in de anticoagulantia groep.(41) Ernstige bloedingen traden bij respectievelijk 1.5 en 0.5% van de patiënten op.

### Vervolgbehandeling van veneuze trombo-embolie

#### A. Vitamine K antagonisten

Voor de vervolgbehandeling van veneuze trombose zijn er in Nederland 2 vitamine K antagonisten (VKA) beschikbaar: acenocoumarol (T<sub>1/2</sub>= 8 uur) en fenprocoumon (T<sub>1/2</sub>= 140 uur). De oplaad- en onderhoudsdosering van acenocoumarol, alsmede een nomogram voor dosisaanpassingen, werd in een prospectieve cohort studie geëvalueerd.(42) Zowel de oplaad-, als de onderhoudsdosis is leeftijdsafhankelijk: jonge kinderen hebben een hogere dosis acenocoumarol nodig dan tieners. De gemiddelde oplaaddosis was 0.16 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.06 mg/kg en 0.05 mg/kg voor respectievelijk kinderen van 2 mnd tot 1 jaar, 1-5 jaar, 6-10 jaar en 11-18 jaar. Bij de 93 onderzochte patiënten traden geen grote bloedingen op tijdens de gehele behandeling. Er is 1 retrospectieve studie, waarbij de oplaaddosis van fenprocoumon bij kinderen werd onderzocht. Het blijkt dat voor fenprocoumon dezelfde oplaaddosis als welke gebruikt wordt voor acenocoumarol gehanteerd kan worden.(43) De startdosis dient verlaagd te worden bij lever- en nieraandoeningen, bij proteïne S en C deficiëntie en soms bij co-medicatie. De kwaliteit van de behandeling met VKAs bij kinderen in Nederland is goed. In het CAPS (Children Anticoagulation and Pharmacogenetics Study) cohort was de tijd in de therapeutische range (TTR) gemeten met de interpolatie methode van Rosendaal gedurende de eerste maand 47.0% en 51.4% voor respectievelijk acenocoumarol en fenprocoumon. De TTR steeg naar boven de 64% in de daaropvolgende 3 maanden voor beide middelen.(44)



In navolging van het beleid bij volwassenen worden orale anticoagulantia gestart op dag 1. Heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine) dient minstens 5 dagen te worden gecontinueerd en kan worden gestaakt indien de INR 2 keer boven de 2.0 is.

Therapeutische INR ranges voor pediatrische patiënten worden geëxtrapoleerd van aanbevelingen voor volwassen therapeutisch INR ranges, ivm gebrek aan pediatrische studies. Voor de behandeling van veneuze trombo-embolie bij kinderen bedraagt de streef INR 2.0 tot 3.0.

De behandeling van jonge zuigelingen met veneuze trombo-embolie met VKAs is moeilijk. Meestal zijn frequente INR controles noodzakelijk ivm de onderliggende ziekten, en de frequente veranderingen in co-medicatie en voeding met verschillende hoeveelheden vitamine K. In Nederland is fenprocoumon in drankvorm verkrijgbaar bij de apotheek van het LUMC. Verder is er weinig bekend over de veiligheid en effectiviteit van VKAs bij neonaten. Bij het meten van de INR kan gebruik gemaakt worden van een “point of care” monitor. Verschillende point of care monitors zijn bij pediatrische patiënten onderzocht en bleken acceptabel en betrouwbaar.(45, 46)

#### B. Laag moleculair gewicht heparine

Ipv VKAs kan ook LMWH gebruikt worden voor vervolgbehandeling van veneuze trombose. Bij zuigelingen heeft LMWH zelfs de voorkeur boven orale anticoagulantia. Ook bij kinderen met een maligniteit en chemotherapie, heeft LMWH veelal de voorkeur, omdat antistollingstherapie met LMWH makkelijk onderbroken kan worden bij ingrepen zoals lumbaal puncties. Verder is het bij langdurige antibiotische therapie of bij polyfarmacie soms zinvoller door te gaan met LMWH, omdat veel medicamenten invloed hebben op de instelling van VKA. (zie [www.fnt.nl](http://www.fnt.nl))

#### C. Directe orale anticoagulantia (DOAC)

De meeste volwassenen met veneuze trombose worden tegenwoordig behandeld met DOACs, directe factor Xa remmers zoals rivaroxaban, apixaban en edoxaban of directe factor II remmers, zoals dabigatran. In grote studies bij volwassenen is gebleken dat DOACs even effectief en mogelijk iets veiliger zijn dan VKA.(47) Bij kinderen is de eerste fase 3 DOAC studie voor de behandeling van veneuze trombose afgerond. De effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban voor de behandeling van veneuze trombose bij kinderen was gelijk aan die van de “standard of care” behandeling en ook aan de rivaroxaban behandeling bij volwassenen.(26) Men verwacht dat eind 2020 rivaroxaban ook voor behandeling van trombose bij kinderen wordt goedgekeurd door de instanties. Tot die tijd kunnen jonge kinderen met veneuze trombose geïncludeerd worden in de fase 3 studies die nog lopen in een aantal centra in Nederland. Bij tieners kan rivaroxaban eventueel off-label worden



voorgeschreven (30 - < 50 kg: 1dd 15 mg; > 50 kg: 1dd 20 mg). Vraag wel eerst de verzekering of de medicatie vergoed wordt. DOACs zijn **niet** geschikt voor preventie en/of behandeling van trombose bij patiënten met een kunstklep of een antifosfolipiden syndroom.(48, 49)

Een belangrijk nadeel van het gebruik van directe factor Xa remmers bij vrouwen is de toename van zowel intensiteit als duur van menstrueel bloedverlies in vergelijking met VKAs.(50) Momenteel loopt er een studie in Nederland naar verschillende behandelopties van hevig menstrueel bloedverlies bij DOACs zoals toevoegen van tranexaminezuur, en switch naar dabigatran.

## **Overige overwegingen**

### Duur van de behandeling

De optimale duur van de behandeling bij kinderen is onbekend en wordt geëxtrapoleerd van de duur van de behandeling bij volwassen patiënten. De recente ASH richtlijn adviseert om kinderen met trombose bij een bekende risicofactor (zoals lijn, anticonceptiepil, mastoïditis, asparaginase therapie of nefrotisch syndroom) gedurende maximaal 3 maanden te behandelen.(2) Deze duur is niet afhankelijk van rekanalisatie van het aangedane vat na 3 maanden. Indien de risicofactor blijft bestaan wordt geadviseerd om de antistolling te continueren in therapeutische dan wel profylactische dosering. Recent werd de fase 3 trial gepubliceerd van dabigatran voor secundaire preventie van trombose bij kinderen met VTE > 3 maanden tot 18 jaar met persisterende risicofactoren na 3 maanden antitrombotische behandeling. In deze trial bleek dabigatran veilig met een risico op grote bloedingen van 1.5 % en recidief trombose van 1.0%.(51)

Recent is de Kids-Dott trial beëindigd. In deze studie wordt onderzocht of bij een risicofactor (oa catheter) geassocieerde trombose een behandelduur van 6 weken voldoende is als na 6 weken bij radiologisch onderzoek het bloedvat gerekanaliseerd is en de risicofactor afwezig is.(52)

Bij kinderen met een idiopathische trombose (trombose waarbij geen luxerende factor kan worden gevonden) adviseert men in de nieuwe ASH richtlijn om gedurende 6 tot 12 maanden of voor onbepaalde tijd te behandelen met antistolling in overleg met de patiënt en ouders. Hierbij wordt een afweging gemaakt tussen het bloedingsrisico, het verlagen van het recidief tromboserisico met een verlengde antitrombotische behandeling en de kwaliteit van leven. Een deel van die idiopathische tromboses kan (gedeeltelijk) worden verklaard door trombofilie.

Bij een recidief trombose adviseert men om te ontstollen voor onbepaalde tijd. In aanvulling daarop adviseert de werkgroep om jaarlijks bij deze patiënten de effectiviteit en veiligheid

van de antistolling te evalueren. De Einstein-Choice trial bij volwassenen laat zien dat bij verlenging van de antistolling met rivaroxaban 10 mg 1dd zowel het recidief risico (1.2%) als ook het bloedingsrisico (0.4%) laag is in vergelijking met aspirine 100 mg (recidief 4.4%, bloeding 0.3%). Bij tieners met antistollingsindicatie voor onbepaalde tijd zou men na 6 tot 12 maanden een behandeling met rivaroxaban met 10 mg 1dd kunnen overwegen.(53)

### Posttrombotische klachten

Post trombotische klachten variëren van oedeem, pijn, uitgezette oppervlakkige collaterale venen, huidafwijkingen tot ulceratie. In de studies bij kinderen varieert de frequentie van 0 tot 70% (gemiddeld 26%, 95% CI 23-28%).(28) Bij kinderen zijn geen studies gedaan naar het effect van steunkousen. Bij volwassenen hebben studies aangetoond dat het dragen van therapeutische elastische kousen tot aan de knie gedurende twee jaar het ontstaan van posttrombotische klachten met de helft vermindert.(54, 55) Recent heeft een Nederlandse studie bij volwassenen laten zien dat geïndividualiseerde therapie, waarbij de kous tot de knie minimaal 6 maanden wordt gedragen en daarna alleen bij ernstige post trombotische klachten, niet inferieur was aan de standaard therapie duur van 24 maanden.(56) Het advies is dan ook om minimaal 6 maanden na het optreden van de trombose een kous te dragen. Voor armtrombose wordt hetzelfde advies gehanteerd.

### Catheter-gerelateerde trombose:

Bij een catheter-gerelateerde trombose is de catheter de belangrijkste oorzaak van de trombose. Vaak is de catheter-gerelateerde trombose geassocieerd met een catheter-sepsis en is de kans groot dat de trombus geïnfecteerd is. In de ASH guideline wordt geadviseerd om de catheter te verwijderen indien de catheter niet meer functioneert en niet meer nodig is, en wel enkele dagen na starten van antistollingstherapie om longembolie en paradoxale stroke te voorkomen.(2) Echter, men kan overwegen de catheter in situ te laten indien (1) de patiënt de catheter nodig heeft voor verdere behandeling van zijn onderliggende aandoening en (2) een grote trombus alleen aan de catheter vast zit en niet aan de vaatwand, welke los kan schieten bij verwijderen van de catheter.

### Trombopenie:

Trombopenie kan het gevolg zijn van een trombus door consumptie, maar kan ook veroorzaakt worden door de onderliggende aandoening of door medicatie, zoals chemotherapie. Het antistollingsbeleid bij kinderen met trombose en trombopenie moet daarom per patiënt afgewogen worden en is afhankelijk van de grootte van de trombus, de fase van de antistollingsbehandeling, de onderliggende aandoening en de aanwezigheid van bloedings- dan wel trombose-complicaties.

Mogelijkheden van aanpassen zijn (57):

1. LMWH aanpassen aan de hoeveelheid trombocyten (Bijv. bij de vervolgbehandeling (> 4 weken) bij oncologische patiënten):

- Trombocyten: < 20 x10<sup>9</sup>/L: geen antistolling en trombus frequent controleren met radiodiagnostiek
- Trombocyten: 20-50 x10<sup>9</sup>/L: 1xdd LMWH (profylactische dosering) en trombus frequent controleren met radiodiagnostiek
- Trombocyten: > 50 x10<sup>9</sup>/L: therapeutische dosis LMWH

Cave: trombus aangroei door inadequate antistolling

2. Trombocytentransfusies om trombocyten aantal > 20-50x10<sup>9</sup>/L te houden (Bijv. bij gebruik van trombolyse en in de acute fase = 1<sup>e</sup> 4 weken van trombosebehandeling)

Cave: trombus aangroei door trombocytentransfusies

#### Anticonceptie advies na pil-gerelateerde trombose

Na een pil-gerelateerde trombose wordt geadviseerd om de pil door te laten slikken tijdens de antistollingsbehandeling tot ongeveer 4 weken voor stoppen van de antistolling. Dan kan worden overgegaan op een progesteron-only pil (Cerazette) of een spiraaltje (Mirena). Beide verhogen het risico op trombose niet.(58)

#### Poliklinische follow-up

Het is belangrijk om trombose patiënten poliklinisch te controleren op het ontstaan van post trombotische klachten. Soms kan het zinvol zijn om na stoppen van antitrombotische behandeling opnieuw beeldvorming te verrichten om een uitgangssituatie te kennen bij eventueel recidief trombose. Hierbij is het wel belangrijk om een afweging te maken tussen het nut van deze beeldvorming en de schade die het eventueel kan veroorzaken (PM straling van CT scan).

#### Informatie aan patienten

Voor ouders en kinderen biedt de cyberpoli goede voorlichting over het ontstaan van trombose, en over de risicofactoren en behandeling. Ook geeft het ervaringen van patiënten weer.

[www.cyberpoli.nl/trombose](http://www.cyberpoli.nl/trombose)

### **3.0 MODULE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING OPPERVLAKKIGE TROMBOFLEBITIS**

#### **3.1 INLEIDING**

Oppervlakkige tromboflebitis, of superficiële veneuze trombose (SVT) genoemd, is een aseptische ontstekingsreactie ten gevolge van trombusvorming in een oppervlakkige vene. Deze kan primair (zonder aanwijsbare oorzaak) of secundair (bij een infuus of varices) voorkomen. In dit hoofdstuk wordt de diagnostiek en behandeling van primaire SVT beschreven. Het doel van behandeling is het verminderen van lokale klachten, het voorkomen van uitbreiding van de SVT naar veneuze tromboembolie (VTE) en het voorkomen van een recidief SVT.

Voor spontane SVT zijn diverse behandelingen beschreven bij volwassenen, waaronder lokaal heparinoïdcreme, lokale heparinegelspray, lokaal NSAID-gel, oraal NSAID, orale anticoagulantia (VKA), ongefractioneerde heparine (UFH), LMWH, pentasaccharides, of chirurgie (sapheno-femorale ligatie dan wel disconnectie of volledige stripping voornamelijk bij tromboflebitis van de proximale vena saphena magna) en compressieve kousen. Ook wordt soms een expectatief beleid gevoerd.

Oppervlakkige tromboflebitis komt zelden voor bij kinderen. De incidentie is onbekend. Literatuur bij kinderen ontbreekt. De meeste patiënten met primaire SVT zijn adolescenten. Primaire SVT kan een eerste uiting zijn van een prothrombotische risicofactor, in het bijzonder proteïne S deficiëntie.

#### **3.2 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING SUPERFICIELE VENEUZE TROMBOSE**

##### **Uitgangsvraag**

Wat is de optimale diagnostiek en behandeling bij verdenking superficiële veneuze trombose?

##### **Aanbevelingen diagnostiek en behandeling superficiële veneuze trombose**

1. Maak een echo doppler bij klinische verdenking op primaire SVT om de uitgebreidheid in kaart te brengen en uitbreiding naar het diepe systeem uit te sluiten.
2. Overweeg bij elke patiënt met primaire SVT afzonderlijk of trombofilie onderzoek geïndiceerd is. Een goede counseling voor en na het verrichten van trombofilieonderzoek is belangrijk en moet verricht worden door een arts met ervaring op dit gebied.

3. Behandel patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis (echografisch tenminste 5 cm) van het been met hoog profylactische of therapeutische dosering LMWH gedurende 30 tot 45 dagen.
4. Overweeg daarnaast een compressiekous.
5. Overweeg behandeling secundaire thrombophlebitis als gevolg van lijn/infuus alleen indien lijn/infuus in situ moet blijven, of klachten toenemen na verwijdering van lijn/infuus.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### ***Samenvatting literatuur***

Er is geen enkele literatuur beschikbaar over de diagnostiek en behandeling van SVT bij kinderen. Deze richtlijn verwijst daarom naar de richtlijn bij volwassenen:

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch\\_beleid/therapie\\_vte/behandeling\\_oppervlakkige\\_tromboflebitis.html#uitgangsvraag](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/therapie_vte/behandeling_oppervlakkige_tromboflebitis.html#uitgangsvraag); voor trombofilieonderzoek gelden dezelfde overwegingen die beschreven zijn onder 2.2.

### ***Overige overwegingen***

In de richtlijn voor volwassenen wordt geadviseerd om een echo doppler te verrichten om naar de uitgebreidheid van de SVT te kijken en te onderzoeken of er sprake is van trombose van het diepe systeem. Voor adviezen ten aanzien van de behandeling wordt gebruik gemaakt van de Cochrane analyse van 2013 van DiNisio. Deze is recent in 2018 geüpdatet. De conclusies van 2018 zijn gelijk aan die van 2013.(59)

Deze Cochrane analyse laat zien dat patiënten met een SVT (echografisch >5cm), die worden behandeld met Fondaparinux (1 dd 2,5 mg gedurende 45 dagen) of LMWH in een (hoog-) profylactische dosering minder vaak lokale uitbreiding en minder vaak een symptomatisch recidief SVT hebben. Fondaparinux verlaagt ook het risico op uitbreiding naar DVT. Gezien de uitkomsten van studies met LMWH en Fondaparinux kunnen beide middelen worden toegepast.

De aanbevolen dosering LMWH is niet eenduidig uit de gerapporteerde studies af te leiden. De (hoog-) profylactische dosering die in meerdere studies is gebruikt lijkt even effectief als therapeutische dosering en geeft weinig bloedingscomplicaties. De vergelijkbare (hoog-profylactische) doseringen van in Nederland geregistreerde LMWHs zijn voor volwassenen: dalteparine 1 dd 5000 E s.c., enoxaparine 1 dd 40 mg s.c., nadroparine 1 dd 5700 E s.c., tinzaparine 1 dd 4500 aXa E s.c. Cosmi et al hebben ook gekeken naar de duur van de behandeling. De belangrijkste conclusie was dat 30 dagen behandeling beter was dan tien dagen behandeling. Een compressiekous kan de klachten verminderen.

Bij kinderen heeft Guy Young onderzoek gedaan naar de behandeling van trombose bij kinderen met Fondaparinux.(60) De dosering is 0.1 mg/kg sc eenmaal daags. Er is geen onderzoek gedaan naar de profylactische dosering van Fondaparinux bij kinderen. De werkgroep adviseert daarom SVT te behandelen met LMWH in hoog profylactische of therapeutische dosering.

Secundaire tromboflebitis is bij kinderen meestal het gevolg van een perifeer infuus of lijn. Er zijn geen studies over de behandeling van secundaire tromboflebitis bij kinderen. Meestal is behandeling niet nodig. Behandeling met antistolling kan overwogen worden indien het infuus/ de lijn in situ moet blijven of de klachten toenemen ondanks verwijdering van het infuus/de lijn.(2)

## **4.0 MODULE DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING NEONATALE NIERVENETROMBOSE**

### **4.1 INLEIDING**

Niervenetrombose (RVT) is een zeldzame vorm van veneuze trombose met in Nederland ca 400-500 patiënten per jaar. Binnen de pediatrie populatie is RVT voornamelijk een diagnose van de neonatale leeftijd (10% van alle neonatale veneuze trombose) (61) of gerelateerd aan onderliggende ziekte als nefrotisch syndroom (62), SLE of na niertransplantatie. De aanbevelingen in deze richtlijn beperken zich tot de RVT op de neonatale leeftijd.(63).

De meest frequent geassocieerde factoren met neonatale RVT zijn verlaagde renale bloedflow, hyperosmolariteit, hypercoagulabiliteit en hyperviscositeit (64). Dit verklaart waarom factoren als prematuriteit, aanwezigheid van centrale lijnen, asfyxie, shock, dehydratie, polycythaemia, cyanotisch cor vitium en maternale diabetes mellitus een verhoogde risico vormen voor het ontwikkelen van RVT. Daarnaast worden bij neonaten met een RVT vaker erfelijke protrombotische factoren, zoals proteïne C of S deficiëntie, gevonden.

Meestal gaat een RVT op deze leeftijd gepaard met een palpabele massa in de flank, hematurie en/of trombocytopenie. Het ontbreken van deze karakteristieken sluit de diagnose echter niet uit (63).

### **4.2 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING NEONATALE NIERVENE TROMBOSE**

#### **Uitgangsvraag**

Wat is de optimale diagnostiek en behandeling bij verdenking neonatale vena renalis trombose?

#### **Aanbevelingen diagnostiek en behandeling neonatale vena renalis trombose**

1. Maak een echo doppler bij klinische verdenking op neonatale RVT.
2. Overweeg bij elke patiënt met neonatale RVT afzonderlijk of trombofilie onderzoek geïndiceerd is.
3. Behandel neonatale RVT met anticoagulantia, behalve kleine unilaterale RVT bij een neonaat met een hoog bloedingsrisico.
4. Overweeg trombolysie gevolgd door anticoagulantia aan neonaten met levensbedreigende (ie bilaterale) RVT met tekenen van nierfalen of obstructie tot in vena cava inferior.

5. Overweeg te switchen naar orale therapie middels vitamine-K antagonisten indien enterale voeding goed verdragen wordt (ook afhankelijk van andere medicatie, kliniek en geplande ingrepen).
6. Behandel neonaten met RVT afhankelijk van het klinisch beeld, in principe 6 weken tot 3 maanden in overleg met kinderhematoloog

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### ***Samenvatting literatuur***

Goed gevalideerde of multi-center prospectieve trials naar diagnostiek van RVT bij neonaten ontbreken.

### ***Overige overwegingen***

De best beschikbare data komt van case reports en case series waarvan de meeste, gerapporteerd tussen 1992-2006, samengevat zijn in een review uit 2007.(65) Bij het grootste deel van de neonaten wordt echo-doppler onderzoek gebruikt om trombose in de vena renalis te bevestigen. In de review was in 53% van alle onderzochte (79 van totaal 149) neonaten met RVT minimaal één congenitale trombofilie factor aanwezig. Overweeg daarom bij elke neonaat afzonderlijk of trombofilie onderzoek noodzakelijk is (factoren als positieve familie-anamnese, ontbreken van risico verhogende factoren zoals hierboven genoemd en de uitgebreidheid van de trombose worden in deze overweging meegenomen). Bij de interpretatie van antitrombine, proteïne C en proteïne S plasma waarden, is het van belang rekening te houden met de leeftijdsafhankelijke normaalwaarden. Behalve proteïne C, bereiken de andere antitrombotische eiwitten volwassen waarden na de leeftijd van 6 maanden; bij proteïne C worden volwassen waarden pas in de adolescentie bereikt.(22) Op het acute moment kan er tijdelijk sprake zijn van lagere waarden door verbruik van stollingsfactoren. Bij afwijkende waarden, moeten antitrombine, proteïne C en proteïne S na een ziektevrije periode herhaald te worden.

De aanbevelingen in deze richtlijn over de behandeling zijn gebaseerd op basis van laag-niveau bewijs en conform de uit 2018 trombose richtlijn van de American Society of Hematology (ASH).(2) In die richtlijn worden de volgende aanbevelingen gedaan: 1. gebruik van anticoagulantia is beter dan geen anticoagulantia voor de behandeling van RVT. Een uitzondering hierop is de kleine unilaterale trombose bij een patiënt met een hoog bloedingsrisico. 2. gebruik van trombolysen gevolgd door anticoagulantia wordt gesuggereerd voor levensbedreigende (ie bilaterale) RVT met tekenen van nierfalen of obstructie tot in vena cava inferior.



### ***Poliklinische follow-up***

Het is belangrijk om de patiënt poliklinisch te vervolgen in samenspraak met de kindernefroloog tav hypertensie, nierfunctie, nieratrofie en nierfalen. Ook is het zinvol om na stoppen van antitrombotische behandeling opnieuw beeldvorming van de nieren en vaten te verrichten of eerder bij aanwijzingen voor klinische achteruitgang.

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 Dosering LMWH (29)

LMWH	Therapeutische dosis	Profylactische dosis
Nadroparine		
0 – 2 m postnataal	150-180 E/kg/dosis 2dd sc	150 E/kg/dosis 1dd sc
2m-2 j	120 E/kg/dosis 2dd sc	120 E/kg/dosis 1dd sc
2j – 12 j	100 E/kg/dosis 2dd sc	100 E/kg/dosis 1dd sc (max 2850 E sc 1dd normaal risico; max 5700 E sc 1dd hoog risico)
12-18 j	85.5 IE/kg/dosis 2dd sc  Dit betekent: <40 kg: 2dd 85.5 IE/kg 40-49 kg: 2dd 3800 IE 50-59 kg: 1dd 9500 IE of 2dd 4750 IE 60-69 kg: 1dd 11400 IE of 2dd 5700 IE 70-79 kg: 1dd 13300 IE of 2dd 6650 IE 80-89 kg: 1dd 15200 IE of 2dd 7600 IE >90 kg: 1dd 17100 IE of 2dd 8550 IE	85.5 IE/kg/dosis 1dd (max 2850 E sc 1dd normaal risico, max 5700 E sc 1dd hoog risico)
Enoxaparine		
0 – 2 m	1.5 mg/kg/dosis 2dd sc	0.75 mg/kg/dosis 2dd sc
> 2 m – 18 j	1.0 mg/kg/dosis 2dd sc	0.5 mg/kg/dosis 2dd sc (max 1dd 20 mg normaal risico, max 1dd 40 mg hoog risico)
Dalteparine		
0 – 1 j	150 E/kg 2dd sc	150 E/kg 1dd sc
1-12 j	250 E/kg in 1dd of 125 E/kg in 2dd	125 E/kg in 1dd sc (max 2500 E 1dd normaal risico, max 1dd 5000 E 1dd hoog risico)
12-18 j	200 E/kg in 1dd of 100 E/kg in 2dd (max 18.000 IE/dag)	1dd 2500 E sc normaal risico 1dd 5000 E sc hoog risico
Tinzaparine		
0 – 2 m	275 E/kg/dosis 1dd sc	137.5 E/kg/dosis 1dd sc
2 – 12 m	250 E/kg/dosis 1dd sc	125 E/kg/dosis 1dd sc
1 – 5 j	240 E/kg/dosis 1dd sc	120 E/kg/dosis 1dd sc
5 – 10 j	200 E/kg/dosis 1dd sc	100 E/kg/dosis 1dd sc
10 – 16 j	175 E/kg/dosis 1dd sc	87.5 E/kg/dosis 1dd sc

- **Monitoring:**

Voor start therapie: APTT, PT, trombocyten, evt. fibrinogeen

Anti-FXa spiegel, gemeten 4 uur na gift, aantal trombocyten. Eerste anti-FXa na 3 giften meten. Na eventuele dosis aanpassing is het niet noodzakelijk 3 giften af te wachten en kan dit iom lokaal laboratorium afgesproken worden.

Target anti-FXa spiegel therapeutisch: bij 2dd doseren LMWH en bij 1dd tinzaparine; 0.5 – 1.0 E/L; bij 1dd doseren LMWH (behalve tinzaparine): 1.0-2.0 E/L; target anti-FXa spiegel profylactisch: 0.1-0.4 E/L,

>40 kg: in het algemeen geen controle anti-FXa noodzakelijk, **WEL** bij zieke kinderen, co-medicatie en/of slechte nierfunctie

Bij bereiken therapeutische spiegel, alleen verdere controle noodzakelijk bij neonaten, ernstig zieke patiënten, en patiënten tijdens asparaginase gebruik (ivm dalend antitrombine).

- Antagonist: protamine sulfaat: dosis afhankelijk van hoeveelheid en soort LMWH.  
Nadroparine: 0.6 mg protaminesulfaat neutraliseert circa 950 IE anti-FXa nadroparine.  
Enoxaparine: 2 mg protamine neutraliseert maximaal 60% van de antifactor Xa-activiteit, veroorzaakt door 1 mg enoxaparine.  
Dalteparine: 1 mg protamine remt het effect van 100 IE dalteparine.  
Tinzaparine: 1 mg protaminesulfaat neutraliseert 100 IE anti-Xa-tinzaparine.  
Binnen 4 uur na toediening van LMWH streeft men naar neutralisatie volledige gift. 4-8 uur na toediening van LMWH: 50% van de dosis neutraliseren. Protamine (10 mg/ml) langzaam intraveneus toedienen in max 5 mg per minuut (max. 50 mg).

Tabel 3 Dosis ongefractioneerde heparine voor behandeling trombose (20)

<b>Ongefractioneerde heparine</b>	
Oplaaddosis	75 E / kg in 10 min iv (max 5000 E) #
Onderhoudsdosis	
0-1 jaar	28 E /kg / uur iv
> 1 jaar	20 E /kg / uur iv

- # De bolus wordt verlaagd of niet gegeven bij neonaten met een verhoogd risico op bloedingen.
- Monitoring: Voor start therapie APTT, PT, trombocyten, evt fibrinogeen  
Controle: Plasma heparine spiegel van 0.3 – 0.7 IE/ml anti-FXa activiteit  $\approx$  1.5 tot 2x uitgangs APTT tussen 60-85 sec. Bij neonaten liggen APTT grenzen hoger.
- Antagonist: Voor totale correctie: protaminechloride, 1 mg voor elke 100 E heparine die de laatste 3 uur is gegeven, maximaal 50 mg toedienen, zeer langzaam intraveneus, 0,5 mg/min. Controle APTT na gift, z.n. gift herhalen. Gedeeltelijke correctie: dosering aanpassen of heparine tijdelijk stoppen.  $T_{1/2}$  van heparine is  $\pm$  3 uur

Tabel 4 Trombolysie bij kinderen

	<b>Bolus</b>	<b>Onderhoudsdosis</b>
r-tPA	Geen	0.01 – 0.5 mg/kg/uur *
Urokinase	4400 IE/kg iv.	4400 E/kg/uur voor 6-12 uur

- Altijd kinderhematoloog in consult
- (Relatieve) contra-indicaties:
  - Grote chirurgische ingreep in afgelopen 10 dagen
  - Intracranieële bloeding in afgelopen 10 dagen
  - Grote chirurgische ingrepen in komende drie dagen
  - 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
- Voorwaarden:
  - Trombo's > 50-100 x10<sup>9</sup>/L in zieke kinderen
  - Trombo's > 50 x10<sup>9</sup>/L in stabiele patiënt
  - Fibrinogeen > 1.0 mg/L
  - Normale of minimaal verlengde PT en APTT

Bij laag aantal trombocyten: trombocyten transfusie  
Bij laag fibrinogeen: plasma transfusie
- Bij zuigelingen ivm fysiologisch laag plasminogeen: Plasma 10 cc/kg voor start r-tPA en daarna 1 dd tijdens r-tPA.
- \* Dosis r-tPA (rTPA kan continu gegeven worden of in periodes van 6 uur):
  - Startdosis: 0,01-0.1 mg/kg/uur gedurende 6 uur,
  - Indien geen afname trombus en bij geen bloedingsneiging: elke 6 tot 12 uur ophogen tot max. 0.5 mg/kg/uur
- Controles tijdens behandeling
  - Echo(cardio)grafie ter controle trombus grootte, minimaal 1dd
  - Echo cerebrum dagelijks bij zuigelingen
  - Lab 1dd: VBB, d-dimeren, fibrinogeen

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.

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

Tabel 5 Vitamine K antagonisten bij kinderen

Leeftijd	Oplaaddosis acenocoumarol/	Oplaaddosis fenprocoumon
< 1 jaar	Dag 1: 0.2 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 2: 0.15 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 3: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis Daarna titreren op basis van INR	Dag 1: 0.2 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 2: 0.15 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 3: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis Daarna titreren op basis van INR
1 – 5 jaar	Dag 1: 0.15 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 2: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 3: 0.05 mg/kg/dag in 1 dosis Daarna titreren op basis van INR	Dag 1: 0.15 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 2: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis Dag 3: 0.05 mg/kg/dag in 1 dosis Daarna titreren op basis van INR
> 5 jaar	Dag 1: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis, max 6 mg Dag 2: 0.05 mg/kg/dag in 1 dosis, max 4 mg Dag 3: 0.025 mg/kg/dag in 1 dosis, max 2 mg Daarna titreren op basis van INR	Dag 1: 0.1 mg/kg/dag in 1 dosis, max 9 mg Dag 2: 0.05 mg/kg/dag in 1 dosis, max 6 mg Dag 3: 0.025 mg/kg/dag in 1 dosis, max 3 mg Daarna titreren op basis van INR

- Verlaag oplaaddosis bij lever- en nieraandoeningen, bij proteïne C en S deficiëntie en bij bepaalde co-medicatie
- Start vitamine K antagonisten op dag 1. Heparine therapie kan gestaakt worden na minimaal 5 dagen en indien INR bij 2 opeenvolgende controles in de therapeutische range ligt (2.0 – 3.0).
- Antagonist: Vitamine K oraal en iv en Cofact iv, dosis afhankelijk van de INR

Dosering Cofact bij couperen VKA:

Situatie A: Streef INR < 2.1

INR 2.0-2.5: 10 EH/kg

INR 2.5-3.0: 10 EH/kg

INR 3.0-4.0: 15 EH/kg

INR>4.0: 20 EH/kg

Met maximum van 2500 EH

Situatie B: Streef INR < 1.5

INR 2.0-2.5: 15 EH/kg

INR 2.5-3.0: 20 EH/kg

INR 3.0-4.0: 25 EH/kg

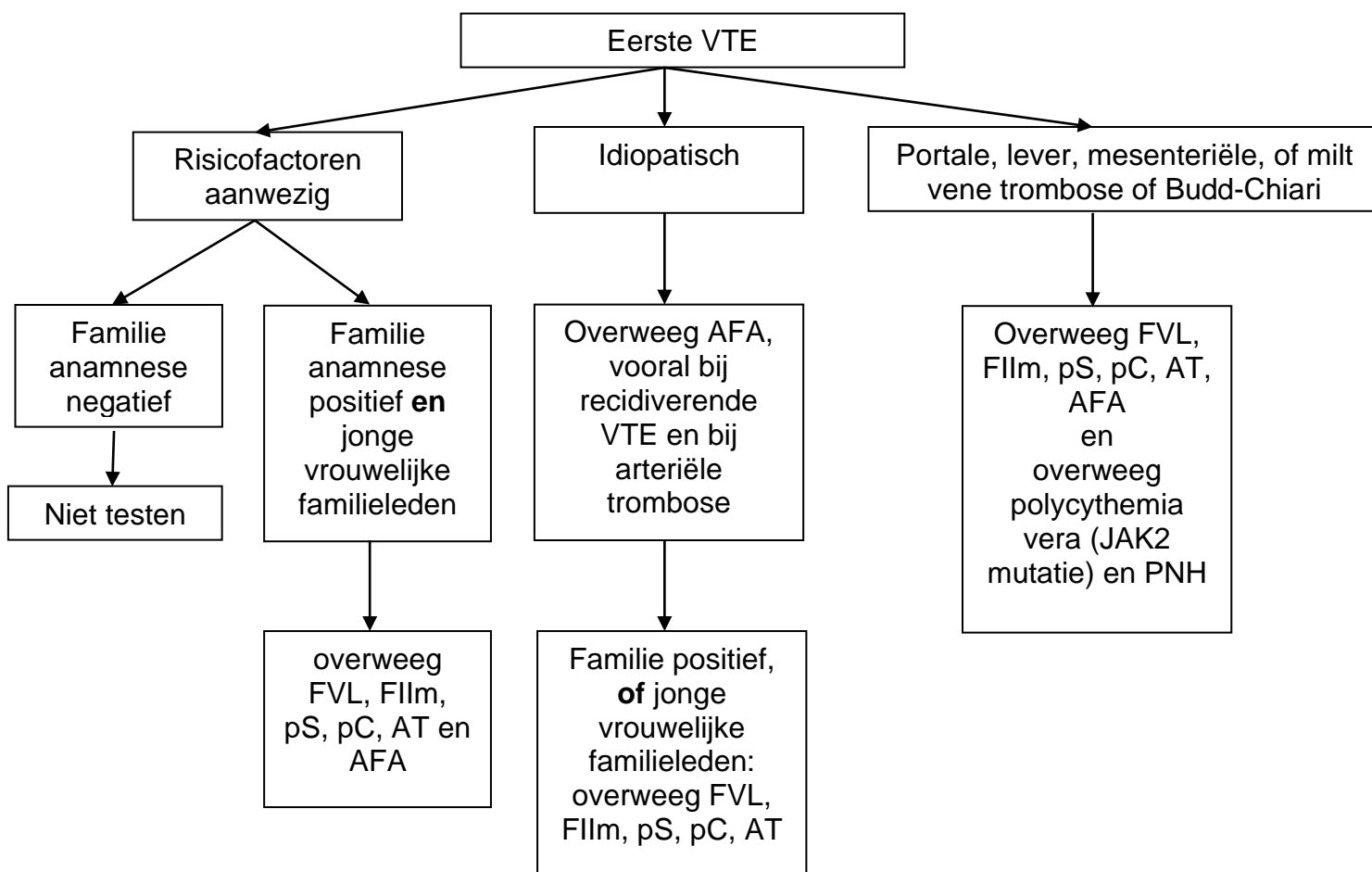
INR>4.0: 30 EH/kg

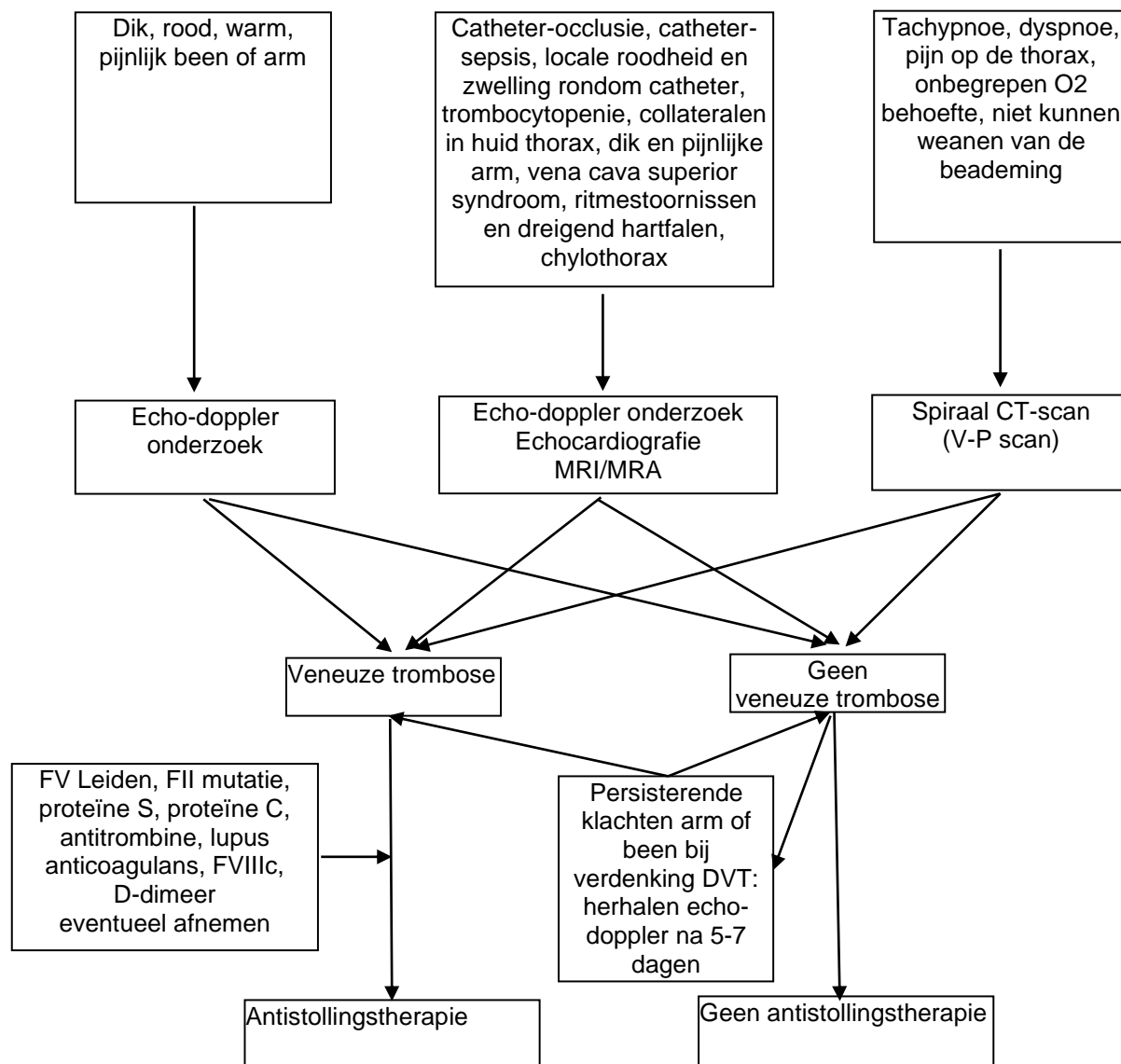
Met maximum van 2500 EH



Figuur 1 Flowdiagram Thrombofilie onderzoek (66)

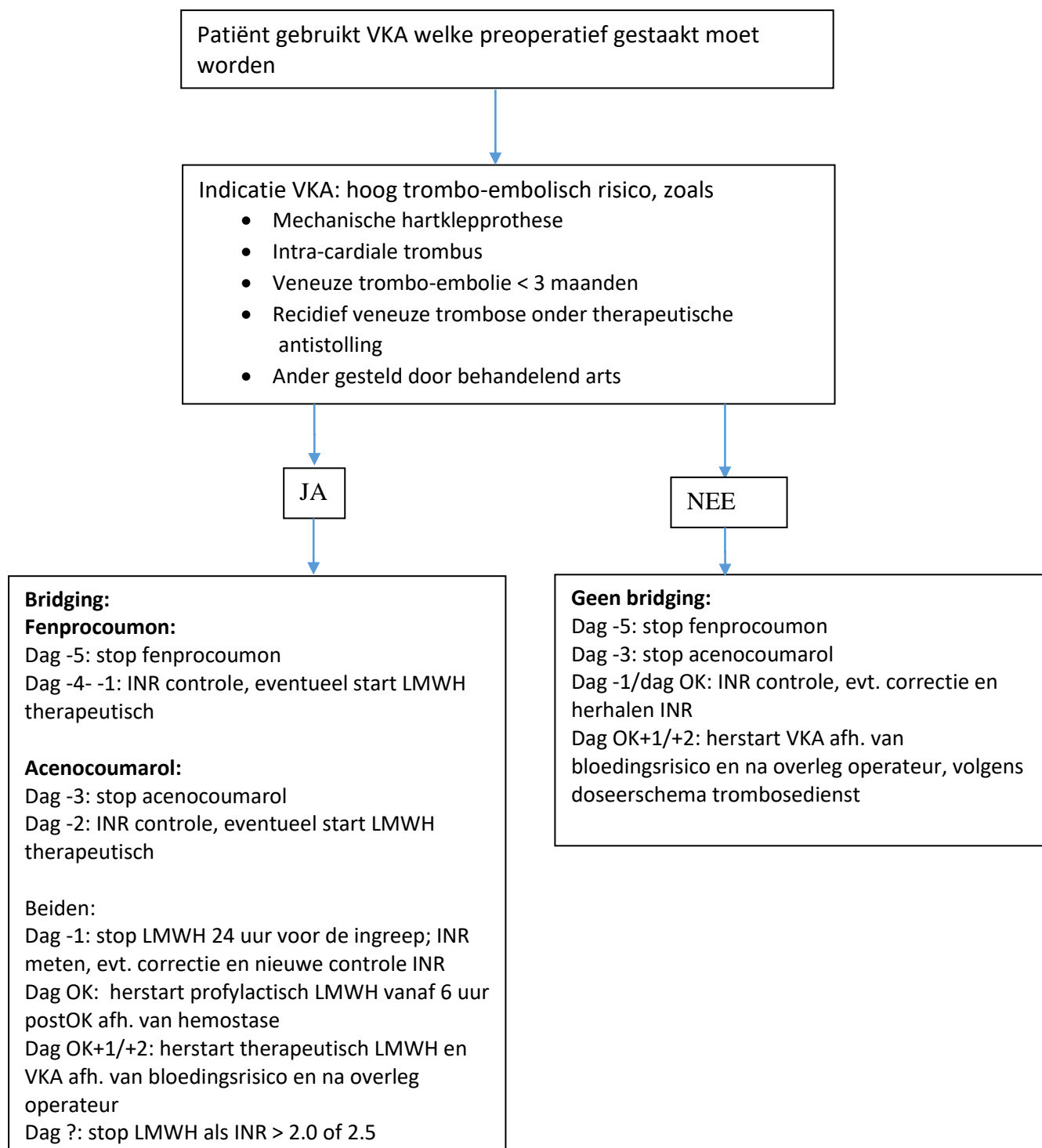
Afkortingen: VTE veneuze trombo-embolie, AFA antifosfolipide antistoffen, FVL Factor V Leiden mutatie, FIIII Factor II mutatie, pS proteïne S deficiëntie, pC proteïne C deficiëntie, AT antitrombine deficiëntie, PNH paroxismale nachtelijke hemoglobinurie



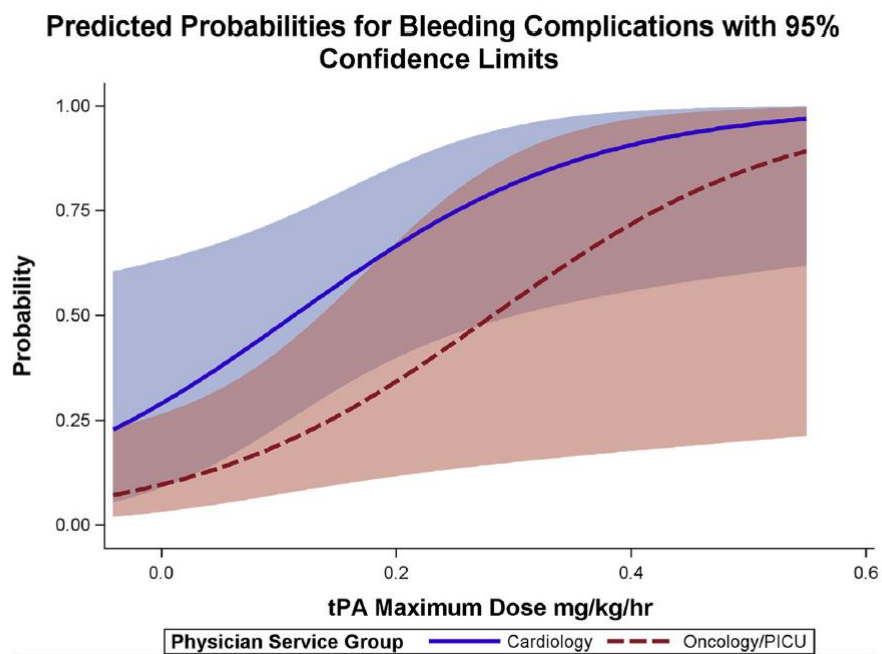


Figuur 2 Stroomdiagram behandeling veneuze trombose bij kinderen

Figuur 3 Perioperatief antistollingsbeleid bij gebruik vitamine K antagonisten



Figuur 4 Risico van bloedingscomplicaties bij gebruik r-TPA(36)



**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. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83(5):1251-7.
4. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr*. 2001;139(5):676-81.
5. 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.
6. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res*. 2006;118(1):3-12.
7. 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.
8. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. *Thromb Haemost*. 2002;87(4):593-8.
9. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Circulation*. 2008;118:1373-82.
10. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(5):915-21.
11. Kenet G, Bonduel M, Chan A, Goldenberg N, Holtzhauer S, Iorio A, et al. Impact of Persistent Antiphospholipid Antibodies on Symptomatic Thromboembolism In Children: A Systematic Review & Meta-Analysis Observational Studies. *Blood*. 2010;116(21):1303-.
12. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1633-8.
13. Cox M, Epelman M, Chandra T, Meyers AB, Johnson CM, Podberesky DJ. Non-Catheter-related Venous Thromboembolism in Children: Imaging Review from Head to Toe. *Radiographics*. 2017;37(6):1753-74.
14. Desjardins B, Rybicki FJ, Kim HS, Fan CM, Flamm SD, Gerhard-Herman MD, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) Suspected upper extremity deep vein thrombosis. *J Am Coll Radiol*. 2012;9(9):613-9.
15. van Ommen CH, Heyboer H, Groothoff JW, Teeuw R, Aronson DC, Peters M. Persistent tachypnea in children: keep pulmonary embolism in mind. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(6):570-3.

16. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med.* 1995;36(12):2380-7.
17. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaud E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(2):217-22.
18. De Carolis MP, Salvi S, Botta A, Cocca C, Garufi C, Lanzone A, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in neonatal antiphospholipid syndrome: a new entity? *Lupus.* 2015;24(3):231-4.
19. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1965-73.
20. Avcin T, Ambrozic A, Kuhar M, Kveder T, Rozman B. Anticardiolipin and anti-beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(5):565-73.
21. van Ommen CHM, S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:794-801.
22. van Teunenbroek A, Peters M, Sturk A, Borm JJJ, Breederveld C. Protein C activity and antigen levels in childhood. *Eur J Pediatr.* 1990;149(11):774-8.
23. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998;133(6):770-6.
24. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res.* 2000;47(6):763-6.
25. van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003;1(12):2516-22.
26. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e18-e27.
27. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res.* 2003;109(2-3):85-92.
28. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, Crowther M, Kenet G, Nowak-Gottl U, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica.* 2010;95(11):1952-9.
29. Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, Fijnvandraat K, van de Wetering MD, Heleen van Ommen C. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review. *Blood Rev.* 2019;33:33-42.
30. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Marzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost.* 2005;94(6):1164-71.
31. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy.* 2001;21(2):218-34.
32. Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Blanchette V, Ginsberg J, Brill-Edwards P, et al. Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatr Res.* 1994;35(1):78-83.

33. Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, Berry L, Fong C, et al. Age-related differences in heparin response. *Thromb Res.* 2006;118(6):741-5.
34. Bhatt MD, Paes BA, Chan AK. How to use unfractionated heparin to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(6):605-14.
35. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(5):379-86.
36. 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 e1-2.
37. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):95-105.
38. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood.* 2007;110(1):45-53.
39. Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-71.
40. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2240-52.
41. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation.* 2019;139(9):1162-73.
42. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP, et al. Acenocoumarol therapy in pediatric patients. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2003;1(8):1740-3.
43. Spoor N, Smiers FJ, VAN DER Meer FJ, Hutten BA, van Ommen CH. Phenprocoumon and acenocoumarol treatment in paediatric patients. *Thromb Haemost.* 2012;108(6):1238-41.
44. Maagdenberg H, Bierings MB, van Ommen CH, van der Meer FJM, Appel IM, Tamminga RYJ, et al. Characteristics and quality of oral anticoagulation treatment in pediatric patients in the Netherlands based on the CAPS cohort. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):116-24.
45. Marzinotto V, Monagle P, Chan A, Adams M, Massicotte P, Leaker M, et al. Capillary whole blood monitoring of oral anticoagulants in children in outpatient clinics and the home setting. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(4):347-52.
46. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr.* 1995;127(3):389-94.
47. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968-75.
48. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-21.
49. Eikelboom JW, Brueckmann M, Van de Werf F. Dabigatran in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2014;370(4):383-4.



50. Beyer-Westendorf J. DOACS in women: pros and cons. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S19-S22.
51. Brandao LR, Albisetti M, Halton J, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood.* 2020;135(7):491-504.
52. Goldenberg NA, Abshire T, Blatchford PJ, Fenton LZ, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Multicenter randomized controlled trial on Duration of Therapy for Thrombosis in Children and Young Adults (the Kids-DOTT trial): pilot/feasibility phase findings. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1597-605.
53. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.
54. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349(9054):759-62.
55. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *AnnInternMed.* 2004;141(4):249-56.
56. Ten Cate-Hoek AJ, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e25-e33.
57. Tullius BP, Athale U, van Ommen CH, Chan AKC, Palumbo JS, Balagtas JMS, et al. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):175-80.
58. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S1-S5.
59. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD004982.
60. Young G, Yee DL, O'Brien SH, Khanna R, Barbour A, Nugent DJ. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1049-54.
61. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96(5 Pt 1):939-43.
62. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol.* 2004;62(4):245-59.
63. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg.* 2000;35(11):1540-2.
64. Kosch A, Kuwertz-Broking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood.* 2004;104(5):1356-60.
65. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Neonatal renal vein thrombosis: review of the English-language literature between 1992 and 2006. *Pediatrics.* 2007;120(5):e1278-84.
66. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-87.