

## **Veneuze trombose**

Auteur: C.H. van Ommen

April 2020, revisie september 2020

### **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. De incidentie neemt echter toe door toename van het aantal kinderen met chronische ziekten en verhoogde stolbaarheid, het gebruik van centraal veneuze lijnen en verbeterde medische kennis en diagnostiek. Bij kinderen zijn er twee incidentie pieken: tijdens de neonatale leeftijd en tijdens de adolescentie. DVT en PE kunnen aanleiding geven tot mortaliteit en ernstige morbiditeit. De morbiditeit bestaat vooral uit lijnsepsis, ritmestoornissen of hartfalen bij katheter-gerelateerde trombi, longembolie, recidief trombose en post trombotische klachten. Diagnostiek en behandeling van DVT/PE zijn daarom van belang. In verband met de lage incidentie is het belangrijk om bij verdenking trombose met een kinderhematoloog te overleggen.

### **Etiologie**

Veneuze trombose is een multifactoriële aandoening en ontstaat bij kinderen meestal door klinische risicofactoren. De centraal veneuze katheter is de belangrijkste risicofactor; bij meer dan 90% van de neonaten en meer dan 50% van de oudere kinderen zijn veneuze trombi katheter gerelateerd. Andere klinische risicofactoren zijn onder andere een congenitale hartafwijking, maligniteit, trauma, chirurgie, nierziekte, langdurige immobiliteit en gebruik van medicatie als oestrogenen en asparaginase therapie. Naast klinische factoren dragen ook erfelijke en verworven stollingsafwijkingen (factor V Leiden, factor II mutatie, proteïne S-, proteïne C- en antitrombine-deficiëntie, en lupus anticoagulans) bij aan het ontwikkelen van trombose. De kans op de aanwezigheid van een congenitale stollingsafwijking is het grootst bij adolescenten met een spontane DVT en/of PE en bij kinderen met een positieve familieanamnese voor veneuze trombose.

### **Kliniek**

De symptomatologie is sterk afhankelijk van de lokalisatie en de uitbreiding 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. Aangezien de klinische diagnose van DVT/PE op de kinderleeftijd niet-sensitief is, zijn objectieve radiografische methoden altijd geïndiceerd om de diagnose DVT/PE zeker te stellen bij kinderen. (Tabel 1)

Tabel 1 - Symptomen en radiologische methodologie

	Symptomen	Radiologie
<b>Diepe veneuze trombose been (met of zonder centraal veneuze katheter)</b>	Dik, rood, warm en pijnlijk been	Echo doppler onderzoek
<b>Trombose bovenste lichaamshelft (meestal centraal veneuze katheter-gerelateerd)</b>	Katheter-occlusie, katheter-sepsis, locale roodheid en zwelling, trombocytopenie, collateralen in huid thorax, dik en pijnlijke arm, vena cava superior syndroom, ritmestoornissen en dreigend hartfalen, chylothorax	Echo doppler onderzoek Echocardiografie MRI/MRA
<b>Longembolie</b>	Tachypnoe, dyspnoe, pijn op de thorax bij ademen, onbegrepen O <sub>2</sub> behoefte, niet kunnen weanen van de beademing	CT scan (voor diagnostiek PE) Ventilatie-perfusie scan

### Diagnose

Bij volwassenen kan de voorafkans op DVT/PE bepaald worden aan de hand van klinische beslisseregels in combinatie met een D-dimeer test. Bij kinderen zijn deze klinische beslisseregels niet gevalideerd. Een D-dimeer test heeft daarom bij kinderen een beperkte waarde omdat deze test altijd gecombineerd moet worden met een klinische beslisseregels. Verder hebben kinderen met trombose meestal onderliggende aandoeningen waarbij de D-dimeren verhoogd zijn, zoals infectie of maligniteit. Ook heeft een literatuurreview laten zien dat 15% van de kinderen met een bewezen PE een negatieve D-dimeer test heeft. Het aantonen of uitsluiten van een DVT/PE moet daarom altijd met een radiologische test plaats vinden.

### Trombofilie

Voordat trombofilieonderzoek naar congenitale protrombotische risicofactoren wordt afgenomen is het belangrijk om het doel van trombofilieonderzoek goed voor ogen te hebben.

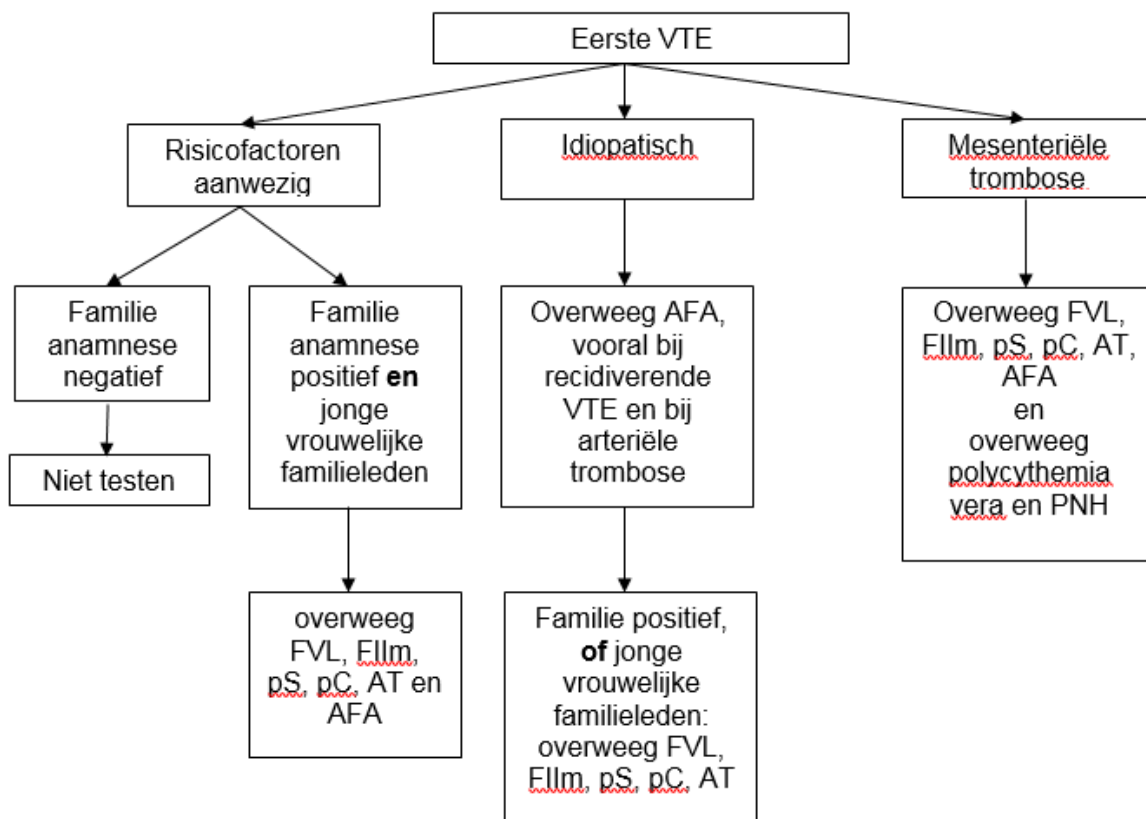
Trombofilieonderzoek kan verricht worden om de oorzaak van de trombose te achterhalen, met name bij ernstige trombose, fatale trombose bij familieleden en trombose op bijzondere locaties. Ook kan trombofilieonderzoek helpen bij het identificeren van vrouwelijke familieleden met een verhoogd risico op 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 niet 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.

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. Bij onderzoek naar antifosfolipide antistoffen is het belangrijk om te realiseren dat veel gezonde kinderen lage titer antifosfolipide antistoffen hebben als gevolg van infecties.

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.

Figuur 1 Flowdiagram trombofilie onderzoek



Afkortingen: VTE veneuze tromboembolie, AFA antifosfolipide antistoffen, FVL Factor V Leiden mutatie, FIIIm Factor II mutatie, pS proteïne S deficientie, pC proteïne C deficientie, AT antithrombine deficientie, PNH paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

Indien men besloten heeft om trombofilieonderzoek in te zetten, kan men bloed afnemen voor het starten van antistollingstherapie of tijdens LMWH therapie. Proteïne S, proteïne C en lupus

anticoagulans zijn niet te bepalen tijdens het gebruik van vitamine K antagonisten. Verder kunnen op het acute moment door de trombose antitrombine, proteïne C en S verlaagd zijn. Indien men bij neonaten onderzoek wil verrichten naar erfelijke antitrombine, proteïne S of proteïne C deficiëntie is het verstandig om dit pas te doen op de leeftijd van minimaal 6 maanden, daar in de eerste maanden na de geboorte deze factoren fysiologisch verlaagd zijn. Plasma waarden van proteïne C normaliseren veelal pas in de adolescentie.

### **Behandeling**

Het doel van antistollingsbehandeling is tweërlei. Allereerst worden antistollingsmiddelen toegediend om verdere lokale aangroei van de trombus en embolisatie naar de longen of hersenen te voorkómen. Ten tweede verhinderen antistollingsmiddelen complicaties op de lange termijn, zoals recidief trombose en het post trombotisch syndroom.

### **Neonaten**

Over de behandeling van neonatale trombi zijn slechts case-reports en case-series gepubliceerd.

Voor **lijn-gerelateerde trombose** wordt verwezen naar NVK richtlijn. (zie Richtlijn: Neonatale centraal veneuze catheter trombose:

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

Gezien de ernst van de mogelijke complicaties wordt geadviseerd om neonatale lijn gerelateerde trombi die occluderend zijn en grote trombi in het rechter atrium te behandelen met antistollingstherapie indien geen contra-indicaties aanwezig zijn (o.a. bloedingen). Indien de trombi niet occluderend zijn in de venen, en minder dan de helft van het rechter atrium vullen, wordt een expectatief beleid gevoerd, waarbij snelle echografische follow up noodzakelijk is.

Na enkele dagen antistollingstherapie kan de katheter verwijderd worden. Bij neonaten gaat de voorkeur uit naar laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) in verband met een kleiner risico op bloedingen en de makkelijke toediening en monitoring. Indien er sprake is van een levensbedreigende trombus, bijvoorbeeld een trombus die uitpuilt via de tricuspidalis klep in de rechter ventrikel of een longembolus met hartfalen, kan men trombolyse overwegen. Deze behandeling dient plaats te vinden op een intensieve zorg afdeling iom de kinderhematoloog. De frequentie van bloedingen bij trombolyse is hoger dan bij het gebruik van heparines. In de meeste centra gaat de voorkeur uit naar recombinant tissue plasminogeen activator (r-tPA) gezien de verhoogde affiniteit voor aan fibrine gebonden plasminogeen, waardoor theoretisch de werking lokaler zal zijn dan bij streptokinase en urokinase, en het risico op bloedingen verminderd. In vitro is dit echter niet bewezen. r-tPA is in tegenstelling tot streptokinase niet geassocieerd met allergische reacties. r-tPA is duurder dan urokinase.

### **Oudere kinderen**

Bij oudere kinderen bestaat de behandeling initieel uit heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine) , gevolgd door vitamine K antagonisten of LMWH. Zie **Richtlijn**

**Diagnostiek en behandeling van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen tot 18 jaar** in het werkboek Kinderhematologie.

Bij tieners kunnen directe orale anticoagulantia (DOACs) overwogen worden. Vooralsnog is het gebruik van DOACs bij kinderen off-label, maar de rivaroxaban studie laat zien dat rivaroxaban even veilig en effectief is als standaard of care therapie bij kinderen met veneuze trombose. Kinderen met

een kunstklep of antifosfolipiden syndroom mogen niet met DOACs behandeld worden. Trombolysen wordt alleen gegeven in levensbedreigende situaties of bij een bedreigd orgaan, of ledemaat. Ter preventie van post trombotische klachten wordt geadviseerd om minimaal gedurende 6 maanden een steunkous te dragen na zowel been als arm trombose. De duur van de behandeling is meestal 3 maanden bij een niet-persisterende risicofactor en 6 tot 12 maanden of onbepaalde tijd bij een idiopathische trombose. Bij een persisterende risicofactor wordt geadviseerd de antitrombotische behandeling in profylactische of therapeutische dosering voort te zetten, totdat de risicofactor verdwenen is. Eventueel kan bij tieners die antitrombotische behandeling krijgen voor onbepaalde tijd, na 6 tot 12 maanden de antistolling worden omgezet in een lagere dosis rivaroxaban (10 mg).

### **Pil-gerelateerde trombose bij jonge vrouwen**

Het is belangrijk om bij een pil-gerelateerde trombose bij jonge vrouwen niet meteen de pil te stoppen. Tijdens antistollingstherapie kan de pil doorgesluisd worden en dat voorkomt oa heftige menstruatieklaarten en onverwachte zwangerschappen. Ongeveer 4 weken voor stoppen van de antistollingstherapie moet de oestrogeen bevattende pil gestopt worden en kan overgegaan worden op een progesteron-only pil (Cerazette) of een spiraaltje (Mirena). Beide verhogen het risico op trombose niet.

### **Valkuilen**

Bij een patiënt met een centraal veneuze katheter en trombocytopenie: Denk aan lijntrombose.

Bij een echografie van de bovenste lichaamshelft kan de trombose gemist worden door de lage sensitiviteit van de onderzoeksmethode. Bij sterke verdenking trombose is dan een echocardiografie of MRI/MRA noodzakelijk

Een positieve D-dimeer test alleen is onvoldoende voor de diagnose trombose. Deze dient altijd gecombineerd te worden met een klinische beslisregel. Daar deze beslisregels bij kinderen niet gevalideerd zijn, is een objectieve radiografische test altijd geïndiceerd om trombose aan te tonen of uit te sluiten.

### **Referenties**

- 1 van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:794-801
- 2 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 Feb;141(2 Suppl):e737S-e801S.
- 3 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.
- 4 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.

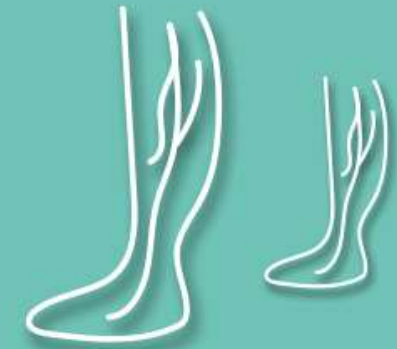
### **Links**

Preventie van trombose bij kinderen:

[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)

[www.cyberpoli.nl/trombose/](http://www.cyberpoli.nl/trombose/): interactieve site voor ouders en tieners met trombose

# Treatment Pediatric Venous Thrombosis



## Considerations

### Step 1

- Age group
- Bleeding risk
- Recurrence risk
- Underlying conditions
- Renal function
- Catheter related
- Developmental hemostasis
- Vascular access
- Diet
- Co-medication
- Prick fear
- Adherence

### Step 2



## Anticoagulant



## Indication



## Disadvantages

## Initial therapy

- |                              |  |   |
|------------------------------|--|---|
| Low-molecular-weight heparin | All children   | Subcutaneous injections, monitoring, renal excretion                              |
| Unfractionated heparin       | In high-risk patients: due to short half-life and available antidote | Intravenous, frequent monitoring, Heparin-induced thrombocytopenia, overdose risk |
| Fondaparinux                 | Children > 1 year old  | Subcutaneous injections, no antidote, renal excretion                             |

## Maintenance (oral) therapy

- |                            |  |  |
|----------------------------|--|--|
| Vitamin K antagonists      | Preferably not in neonates and young infants           | Frequent monitoring, diet/medication interaction, no liquid formulation, bridging needed, osteoporosis     |
| Direct oral anticoagulants | Not in antiphospholipid syndrome and mechanical valves | Few young patients in trials, heavy menstrual bleeding, adherence, some drug interactions, renal excretion |

**NEW**