

Richtlijn

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

MODULE 1: Diagnostiek en behandeling van diep veneuze trombose en longembolie bij kinderen tot 18 jaar

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde:

Sectie Kinderhematologie, Commissie Pediatriche Trombose en Stroke:

A.Donker, K. Heitink, I. Klaassen, I.C.L Kremer-Hovinga, D.M.W.M. te Loo, C.H. van Ommen. E. Rettenbacher, F.J. Smiers, M. Stein-Wit, M.H. Suijker, M.A. Veening.

Amsterdam, jan 2014

Rotterdam, jan 2020, eerste revisie

Rotterdam, jan 2022, tweede revisie

Contactpersoon:

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

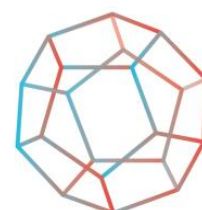
Erasmus MC Sophia

Wytemaweg 80

3015CN Rotterdam

Tel 010 7036691

Email: c.vanommen@erasmusmc.nl



PEDIATRISCHE
TROMBOSE
EN STROKE

Disclaimer

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

Inhoudsopgave

- 1.0 1.1 Algemeen**
- 1.2 Wetenschappelijke onderbouwing**
- 1.3 Verantwoording**
- 2.0 MODULE 1 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 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.

De richtlijn is onderverdeeld in modules. In deze modules komen de volgende onderwerpen aan de orde:

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

Overige richtlijnen over trombose bij neonaten en kinderen

Voor de diagnostiek en behandeling van *catheter-gerelateerde trombose bij neonaten* en *perinatale ischemische stroke* verwijzen wij naar de desbetreffende richtlijnen op de website kindertrombose.nl.

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

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. De huidige richtlijn is gebaseerd op de ACCP guideline van 2012, de ASH 2018 guideline, en nieuwe studies die sinds 2018 zijn verschenen over diagnostiek en behandeling van trombose bij kinderen.(1, 2) Voor de indeling van de literatuur naar mate van bewijskracht en niveaus van bewijs van de conclusies werd gebruik gemaakt van de EBRO gradering. (Tabel 1)

1.3 VERANTWOORDING

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

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

2.0 MODULE 1 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. Verricht een risico stratificatie bij patiënten met longembolie op basis van hemodynamische instabiliteit.
 10. Overweeg bij patiënten met PE die hemodynamisch stabiel zijn een risico stratificatie te doen obv simplified Pulmonary Embolism Score Index (sPESI) parameters, gevolgd door eventueel een echocardiogram om rechter ventrikel (RV) dysfunctie vast te stellen.
 11. Verricht na aangetoonde rechter ventrikel dysfunctie bloed onderzoek om NT-proBNP en troponine te bepalen.
 12. Overweeg bewaking op de intensive care bij patiënten met hemodynamisch stabiele PE en aangetoonde ernstige RV dysfunctie met sterk verhoogde cardiale enzymen om snel te kunnen starten met trombolysie bij hemodynamische instabiliteit
 13. Overweeg bij elke patiënt afzonderlijk of trombofilie onderzoek geïndiceerd is in overleg met de kinderhematoloog.
 14. Doe geen bloedonderzoek naar protrombotische risicofactoren onder de leeftijd van 6 maanden voor proteïne C, proteïne S en antitrombine i.v.m. de fysiologisch verlaagde waarden op de jonge leeftijd.
 15. 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

Graad B	Van kinderen met bewezen PE heeft 15% een negatieve D-dimeertest. <i>Bron (Rajpurkar, 2017)</i>
Graad A2	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>
Graad A2	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

Richtlijn Veneuze trombose Module 1 DVT/PE – tweede revisie 2022

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. 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, anticardioline 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 kinderleeftijd 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. 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 trombolysie.

Door een longembolie kan overbelasting van de rechter ventrikel van het hart ontstaan. Voor risico stratificatie kan het nodig zijn om een echocardiogram van het hart te maken en bloedonderzoek te doen naar eventuele verhoging van de cardiale enzymen zoals troponine en NT-proBNP. (zie verder risico stratificatie longembolie)

Overige diagnostiek

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

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. Figuur 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 (verlaagd) en C (verhoogd) gevonden worden. Ruim twee weken na het stoppen van de pil zijn deze waarden genormaliseerd.

Risico stratificatie longembolie

Bij volwassenen met een longembolie vindt er risico stratificatie plaats om de juiste behandeling te bepalen. Bij kinderen zijn er geen duidelijke richtlijnen tav risico stratificatie. Aangezien de gemiddelde leeftijd van kinderen die longembolie ontwikkelen 15 jaar is, kunnen bij gebrek aan richtlijnen bij kinderen, eventueel de richtlijnen bij volwassenen gevolgd worden. Deze zijn beschreven in de European Society of Cardiology PE richtlijn van 2019.(23)

De initiële risico stratificatie vindt plaats op basis van klinische symptomen en tekenen van hemodynamische instabiliteit. Alle patiënten met hemodynamische instabiliteit zijn hoog risico PE patiënten en komen in aanmerking voor trombolysen (zie module 4) De definitie van hemodynamische instabiliteit is beschreven in tabel 2. Bij patiënten met hoog risico PE, dus met hemodynamische instabiliteit, leidt trombolysen tot snellere verbetering van de obstructie in de longen, arterie pulmonalis druk en perifere vaatweerstand vergeleken met ongefractioneerde heparine bij volwassenen.(24) De PEITHO trial onderzocht het effect van trombolysen in volwassen patiënten met gemiddeld risico PE, gedefinieerd als de

aanwezigheid van RV dysfunctie en verhoogde troponine, maar zonder hemodynamische instabiliteit. In deze studie was de 30 dagen mortaliteit laag in zowel de trombolyse als de heparine groep, terwijl het risico op bloedingen verhoogd was in de trombolyse groep (6.3 versus 1.2%).(25) Daarom wordt trombolyse niet direct geadviseerd bij patiënten met RV dysfunctie die hemodynamisch stabiel zijn.

Bij patiënten met PE die hemodynamisch stabiel zijn, wordt verdere risico stratificatie aangeraden omdat de risico score invloed kan hebben op de monitoring van de patiënt. De (simplified) Pulmonary Embolism Severity Score Index (sPESI) is de best gevalideerde en meest gebruikte score bij volwassenen. Een PESI klasse I of II en een sPESI score van 0 punten passen bij een laag risico PE. Bij een PESI klasse III of IV en een sPESI score ≥ 1 punten wordt geadviseerd om de RV functie te beoordelen op de CT scan of met een echocardiogram. (zie voor sPESI tabel 3)

Indien er geen RV dysfunctie is, kan de patiënt op een verpleegafdeling worden opgenomen. Indien er wel RV dysfunctie is, wordt geadviseerd troponine en NT-proBNP te bepalen. Indien beide ernstig verhoogd zijn, is opname op de IC te overwegen, zodat bij klinische verslechtering, i.e. ontstaan van hemodynamische instabiliteit, de patiënt direct behandeld kan worden met trombolyse.

2.3 SUBMODULE BEHANDELING

Uitgangsvraag

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

Aanbevelingen behandeling trombose

1. Behandel veneuze trombose bij kinderen met heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine) gevolgd door LMWH, vitamine K antagonisten of een DOAC (rivaroxaban of dabigatran).
2. Behandel patiënten met een kunstklep, antifosfolipiden syndroom of nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) NIET met rivaroxaban of dabigatran.
3. Overweeg trombolyse alleen in levensbedreigende situaties, zoals een longembolie met hemodynamische instabiliteit (lage bloeddruk of shock), of bij een bedreigd orgaan, arm of been.
4. Behandel ter preventie van post trombotische klachten een DVT van het been of de arm tevens met een steunkous gedurende minimaal 6 maanden.
5. Behandel veneuze trombose gedurende 3 maanden bij een niet-persisterende risicofactor en 6 tot 12 maanden of voor onbepaalde tijd bij idiopathische trombose.

6. Overweeg de antistolling voort te zetten bij een persisterende risicofactor in profylactische of therapeutische dosering afhankelijk van de risicofactor, totdat de risicofactor verdwenen is.
7. Behandel een recidief veneuze trombose voor onbepaalde tijd.
8. Evalueer regelmatig een langdurige behandeling met antistolling op basis van het bloedings- en trombose risico.
9. Overweeg bij tieners met een antitrombotische behandeling voor onbepaalde tijd de antistolling na 6 tot 12 maanden om te zetten in rivaroxaban 10 mg 1dd.
10. Volg patiënten met DVT of PE minimaal 2 jaar poliklinisch voor begeleiding van post-PE syndroom en/of post trombotische klachten, om adviezen te geven tav trombose risico tijdens risicomomenten, zoals immobiliteit, chirurgie en toekomstig pilgebruik en zwangerschap; en voor eventuele psychologische ondersteuning bij angst voor recidief trombose.

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.(26-29) Recidief trombose treedt op in 1 – 11% van de kinderen.(26-30). Post trombotische klachten worden gevonden bij 26% (95% CI: 23-28%) van de kinderen met veneuze trombose.(31)

Conclusies behandeling trombose :

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

Graad 3	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. <i>Bron (Male, 2020, A2)</i>
----------------	--

	Dabigatran is veilig (grote bloeding risico 1.5%, recidief trombose risico 1.0%)
--	--

Graad 3	<p>voor secundaire preventie van veneuze trombose bij kinderen > 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.(30) 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.(32) 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.(33)

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.(34) Soms wordt LMWH toegediend via een insuflon. In een recente retrospectieve cohortstudie trad bij 10 van de 61 (16%) 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).(35)

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.(36)

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.(37) Om de heparine goed te monitoren bij kinderen kan een gecombineerde afname van APTT en anti-FXa zinvol zijn.(38)

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 rtPA gebruikt ivm fibrine specificiteit, lage immunogeniciteit en betere oplossing van het stolsel in vitro in vergelijking met urokinase en streptokinase. Echter, rtPA 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 rtPA 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, 39) Bij het verhogen van de dosering neemt het bloedingsrisico toe. In een retrospectieve studie Richtlijn Veneuze trombose Module 1 DVT/PE – tweede revisie 2022

heeft Anshah et al. het risico op bloedingen uitgezet tegen de dosis bij cardiologie patiënten en overige patiënten (n=29).(40) (Figuur 4) 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 trombolysen is niet eenduidig. Er bestaat geen therapeutische range voor trombolysen. 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 fibrinolysen. Ook een ROTEM laat zien of trombolysen wordt bereikt. Verder wordt geadviseerd om de trombocyten > 50 tot 100 x 10⁹/L te houden om het risico op bloedingen te verlagen. Een protocol voor trombolysen met rtPA staat in tabel 4.

Het belangrijkste nadeel van het gebruik van trombolysen 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.(41) Een potentieel voordeel van trombolysen is een mogelijk verlaagd risico op post trombotische klachten bij kinderen met een proximale DVT en verhoogd D-dimeer en FVIIIc.(42) Studies bij volwassenen over de effectiviteit en veiligheid van farmaco-mechanische catheter-geleide trombolysen (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 (43%) dan in de anticoagulantia groep (71%).(43) Echter, de ATTRACT studie liet geen verschil in incidentie van PTS zien na 2 jaar tussen de FMCT groep (47%) en anticoagulantia groep (48%).(44) 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.(45) 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_{1/2}= 8 uur) en fenprocoumon (T_{1/2}= 140 uur). De oplaad- en onderhoudsdosering van acenocoumarol, alsmede een nomogram voor dosisaanpassingen, werd in een prospectieve cohort studie geëvalueerd.(46) 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.(47) 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.(48)

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. 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.(49, 50)

Het peri-operatief beleid rond ingrepen bij gebruik van VKA is te vinden in figuur 3.

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)

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.(51) Bij kinderen zijn 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 behandeling bij volwassenen. Ook dabigatran bleek veilig en effectief voor de behandeling van acute veneuze trombose bij kinderen en veilig voor de secundaire preventie van veneuze trombose. (29, 52, 53) Eind 2020 is zowel rivaroxaban als dabigatran door de European Medicines Agency (EMA) goedgekeurd voor behandeling van trombose bij kinderen. Wel heeft de EMA de firma's gevraagd om een post marketing observationele studie te doen bij kinderen < 2 jaar oud, omdat slecht een tiental kinderen < 2 jaar oud geïnccludeerd waren in de studies. DOACs zijn **niet** geschikt voor preventie en/of behandeling van trombose bij patiënten met een kunstklep of een antifosfolipiden syndroom.(54, 55) Ook bij een slechte nierfunctie (CrCl < 30 mL/minuut) wordt geadviseerd om geen rivaroxaban en dabigatran te gebruiken en bij een leveraandoening die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico.

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.(56) Momenteel loopt er een studie in Nederland bij volwassenen 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%.(53)

Recent is de Kids-Dott trial gepubliceerd. In deze studie werd 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.(57) Na 6 weken behandeling werd bij elke patiënt met een risicofactor geassocieerde trombose een echo herhaald. Indien lupus negatief was en het vat niet geoccludeerd, kon de patiënt gerandomiseerd worden voor de studie. Uiteindelijk werden van de ruim 800 kinderen 417 kinderen gerandomiseerd. Dit waren vooral kinderen met lijnen, met infecties (mastoiditis) en postOK. In deze groep kinderen bleek dat 6 weken behandeling gelijk was aan 3 maanden behandeling tav recidief en bloedingsrisico. Het effect op post trombotische klachten wordt nog onderzocht.

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 trombose- en bloedingrisico met een verlengde antitrombotische behandeling en de kwaliteit van leven. Een deel van die idiopathische trombi kan (gedeeltelijk) worden verklaard door trombofilie.

Bij een recidief trombose adviseert men om antistolling te geven 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.(58)

Post trombotische klachten en post longembolie syndroom

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%).(31) 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 post trombotische klachten met de helft vermindert.(59, 60) 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.(61) 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.

Na een longembolie kan het post-longembolie syndroom ontstaan. Door de longembolie blijft een deel van de patiënten langdurig benauwd zonder duidelijke afwijkingen bij cardiaal en pulmonaal onderzoek. Er ontstaat angst om te bewegen. Patiënten raken in een vicieuze cirkel van weinig tot geen beweging en een verslechterende conditie. Hierdoor kan de kwaliteit van leven verminderen. Een intensieve behandeling in een revalidatiecentrum is soms nodig om de vicieuze cirkel te doorbreken, de conditie te verbeteren en het leven weer op te pakken.

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, een recente studie laat zien dat het niet uitmaakt of je de lijn direct verwijderd zonder antistolling of verwijderd na een aantal dagen antistolling ivm eventueel risico op PE.(62) Ook uit de Neoclot studie blijkt deze bevinding. 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.

Asymptomatische catheter-gerelateerde trombose: Een recente literatuur review laat zien dat er weinig bekend is over de korte en lange termijn consequenties van asymptomatische trombose bij kinderen.(63) Er zijn met name geen vergelijkende studies van asymptomatische trombi die wel of niet behandeld worden met antistolling. Het lijkt erop dat de uitgebreidheid en locatie van trombose belangrijke voorspellers zijn voor slechtere lange termijn consequenties, zoals rest trombose, recidief trombose en PTS. De ASH guideline adviseert om patiënten niet te screenen op asymptomatische trombose. Indien toch een asymptomatische trombose gediagnosticeerd wordt, adviseert de richtlijn óf een expectatief beleid te volgen óf het starten van antistolling.(2) In navolging van de NEOCLOT studie kan men overwegen om bij asymptomatische niet-occluderende trombi in venen, waarbij de lijn verwijderd is, een expectatief beleid te voeren en de trombi te vervolgen met echografie; bij asymptomatische occluderende trombi in venen of grote trombi op vitale locaties (bijv rechter atrium) kan men overwegen om behandeling te starten met antistolling.

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 (64):

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

- Trombocyten: < 20 x10⁹/L: geen antistolling en trombus frequent controleren met radiodiagnostiek
- Trombocyten: 20-50 x10⁹/L: 1xdd LMWH (profylactische dosering) en trombus frequent controleren met radiodiagnostiek
- Trombocyten: > 50 x10⁹/L: therapeutische dosis LMWH

Cave: trombus aangroei door inadequate antistolling

2. Trombocytentransfusies om trombocyten aantal > 20-50x10⁹/L te houden (Bijv. bij gebruik van trombolysen en in de acute fase = 1^e 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. Dit om ernstig menstrueel bloedverlies na stoppen pil te voorkomen. Dan kan eventueel worden overgegaan op een progesteron-only pil (Cerazette) of een spiraaltje (Mirena). Beide verhogen het risico op trombose niet.(65)

Poliklinische follow-up

Het is belangrijk om trombose patiënten poliklinisch te begeleiden voor controle van het ontstaan van post trombotische klachten of post longembolie syndroom, om adviezen te geven tav trombose risico tijdens risicomomenten, zoals immobiliteit, chirurgie en toekomstig pilgebruik en zwangerschap; en voor eventuele psychologische ondersteuning. Vooral tieners zijn lang onzeker en angstig na een trombose, vooral na een longembolie.(66) 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).

Verder is rond de leeftijd van 18 jaar transitie noodzakelijk voor tieners met trombose en/of trombofilie en/of thoracical outlet syndroom en/of May-Turner, en/of vena cava anomalie naar de hematoloog

Informatie aan patiënten

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

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 multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
- C niet-vergelijkend onderzoek;
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende: preventie of therapie

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

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 Eén systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Eén onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 2 Definitie van hemodynamische instabiliteit bij kinderen met PE(23)

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

Tabel 3 Originele en vereenvoudigde Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) bij volwassenen(23)

Parameter	Original version ²²⁶	Simplified version ²²⁹
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	–
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+10 points	
Pulse rate ≥ 110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic BP <100 mmHg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per min	+20 points	–
Temperature <36°C	+20 points	–
Altered mental status	+60 points	–
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point

Risk strata ^a		
	Class I: ≤ 65 points very low 30 day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)	0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)
	Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	≥ 1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)

BP = blood pressure; b.p.m. = beats per minute; CI = confidence interval.
^aBased on the sum of points.

© ESC 2019

Tabel 4 Trombolysie bij kinderen

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

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

- Altijd kinderhematoloog in consult
- Contra-indicaties:
 - Ischemische of hemorrhagische stroke in de voorgeschiedenis
 - Cerebrale tumor
 - Major trauma of chirurgie of hoofdtrauma in afgelopen 3 weken
 - Actieve bloeding
 - Zeer ernstige asfyxie
 - Trombocytopenie
- Toediening: bij voorkeur via centraal veneuze catheter
- Tijdens trombolysie kan ongefractioneerde heparine 10 E/kg/uur gegeven worden
- Voor behandeling:
 - Echo cerebrum bij zuigelingen
 - Labcontrole: APTT, PT, VBB, d-dimer, fibrinogeen, ROTEM
- Voorwaarden:
 - Trombo's > 100 x10⁹/L
 - Fibrinogeen > 1.0 mg/L
 - Normale of minimaal verlengde PT en APTT

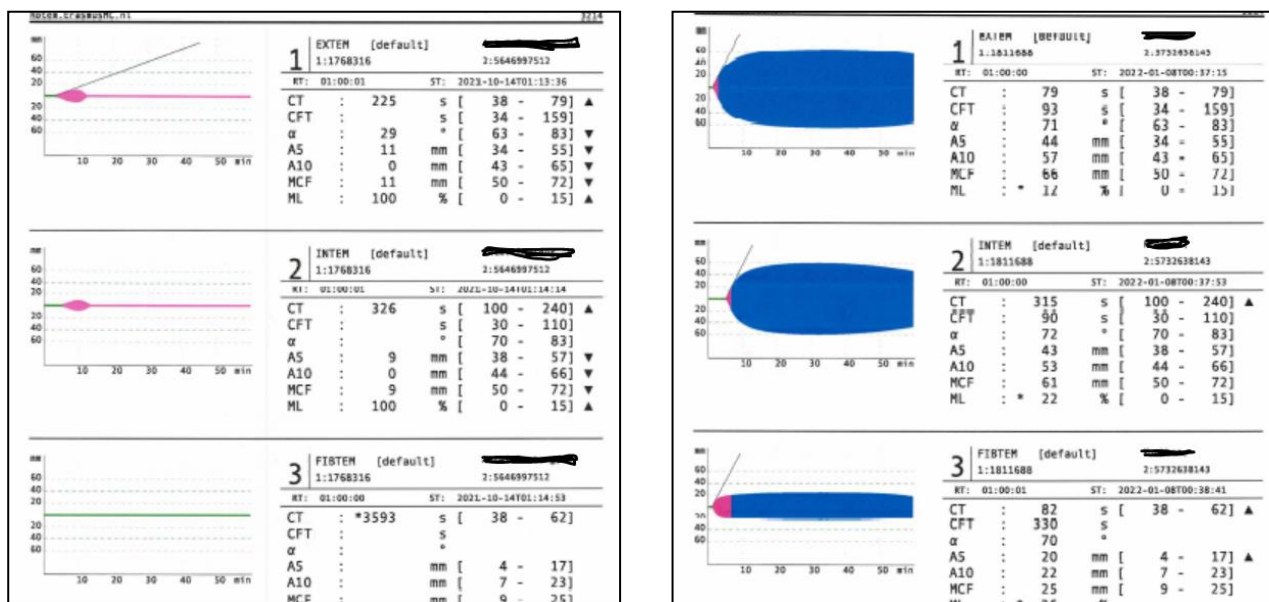
Bij laag aantal trombocyten: trombocyten transfusie
Bij laag fibrinogeen: plasma transfusie of fibrinogeen concentraat
- Bij zuigelingen ivm fysiologisch laag plasminogeen: Plasma 10 cc/kg voor start rtPA en daarna 1 dd tijdens rtPA.
- Dosering (zie tabel 4):
 - Startdosis: 0,01-0.1 mg/kg/uur gedurende 6 uur, afhankelijk van ernst trombose, bleedingsneiging.
 - Indien geen afname trombus en bij geen bleedingsneiging: eventueel elke 6 tot 12 uur ophogen tot max. 0.5 mg/kg/uur (max 100 mg in totaal)

- Bij tieners (≥ 65 kg) met hemodynamisch instabiele PE (zie module 5) kan het volwassen regime overwogen worden: 100 mg rtPA waarvan de eerste 10 mg in 1 a 2 min iv als bolus, gevolgd door 90 mg in 2 uur. Bij gewicht < 65 kg is het regime: 10% van 1.5 mg/kg als bolus in 1 a 2 minuten, gevolgd door 90% van 1.5 mg/kg in 2 uur iv.
- Controles tijdens behandeling
 - Echo(cardio)grafie ter controle trombus grootte, minimaal 1dd, afh. van situatie vaker
 - Echo cerebrum dagelijks bij zuigelingen
 - Lab 2-4 dd: VBB, d-dimeren, fibrinogeen, ROTEM

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

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

Figuur: twee voorbeelden van ROTEM kort na start trombolyse.

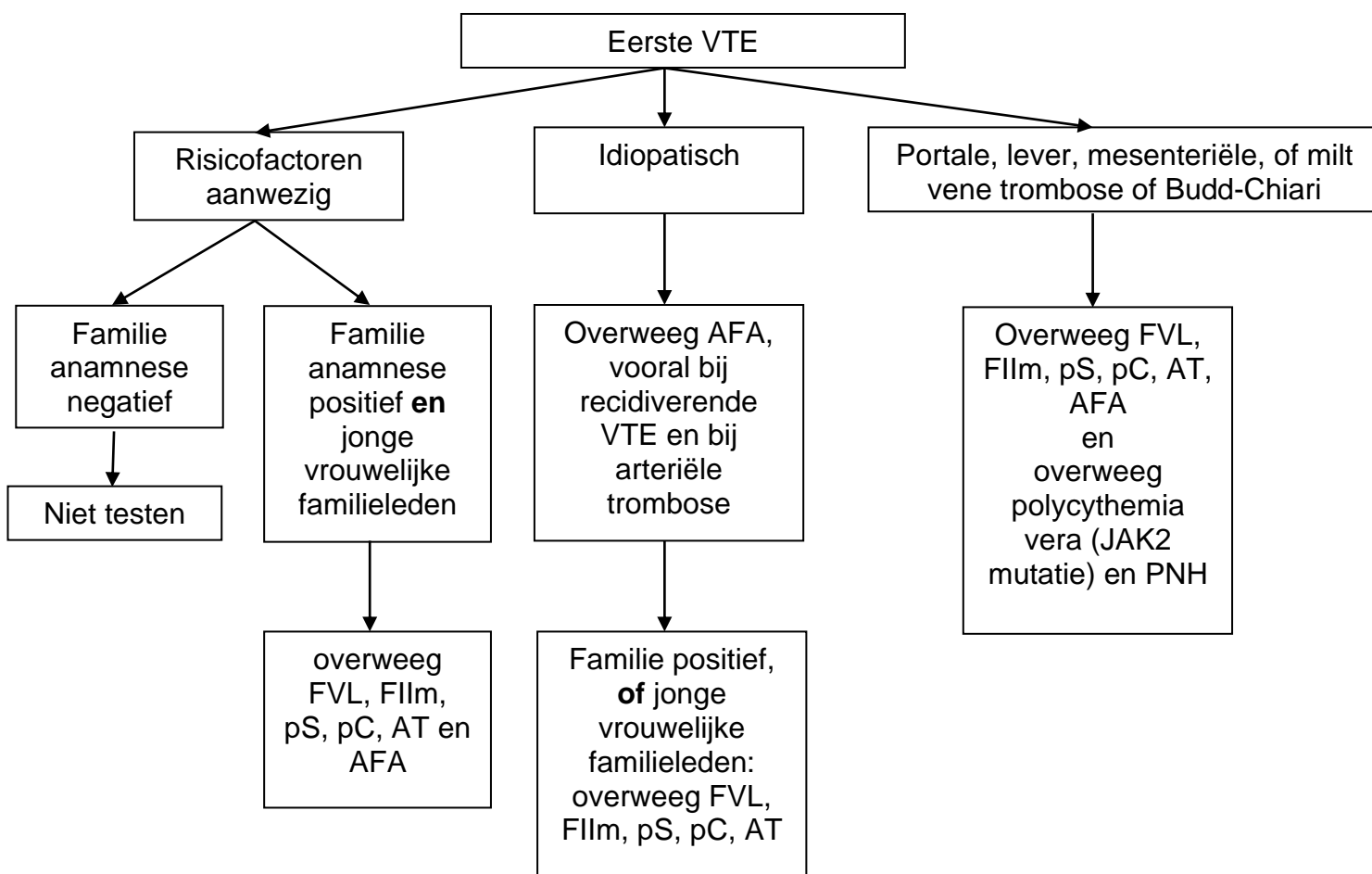


Tabel 5 Transitie van antistollingsmiddelen in therapeutische doseringen

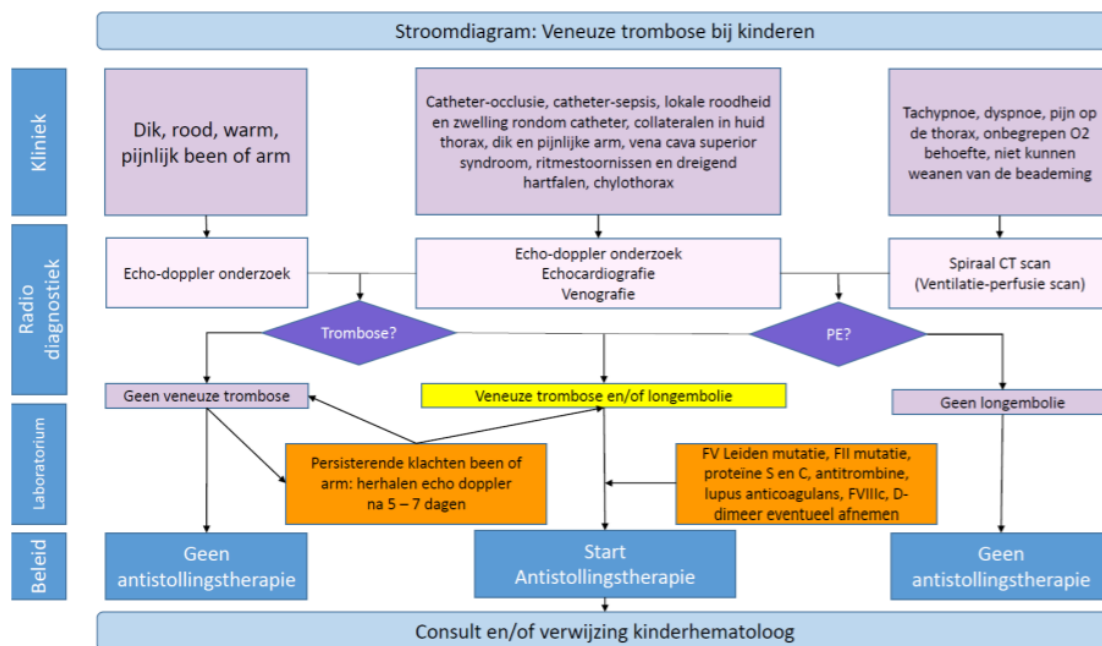
Van	Naar	Actie
Argatroban	DOAC	Start DOAC 2 uur na stop argatroban infuus
Argatroban	UFH LMWH	Start UFH, LMWH 2 uur na stop argatroban infuus Bij lever insufficiëntie, start UFH, LMWH 2-4 uur na stop argatroban infuus
Argatroban	VKA	Cave: Argatroban verhoogt INR. VKA moet minimaal 5 dagen gegeven zijn samen met argatroban. Stop argatroban voor 4 uur. Meet INR. Indien INR in goede range of verhoogd, kan argatroban gestopt blijven. Indien INR te laag, herstart argatroban en herhaal deze actie elke 24 uur totdat INR in goede range.
Dabigatran	Argatroban LMWH UFH DOAC	Start anticoagulant op tijdstip dat volgende dosis dabigatran zou worden gegeven
Dabigatran	VKA	KrKI > 50 ml/min: Start VKA, bepaal INR op dag 3, stop dabigatran als INR \geq 2.0 KrKI 30-50 ml/min: Start VKA, bepaal INR op dag 3, stop dabigatran als INR \geq 1.8
LMWH	Argatroban LMWH UFH DOAC	Start nieuw anticoagulant op tijdstip dat eerstvolgende dosis LMWH zou worden gegeven
LMWH	VKA	Geef VKA tenminste 5 dagen samen met LMWH EN de INR moet in de therapeutische range zijn (2x)
Rivaroxaban	Argatroban LMWH UFH DOAC	Start nieuw anticoagulant op tijdstip dat eerstvolgende dosis rivaroxaban zou worden gegeven
Rivaroxaban	VKA	Cave: INR bepalen vlak voor inname rivaroxaban (anders fout verhoogde INR) Start VKA, bepaal INR op dag 3, stop rivaroxaban als INR \geq 2.0
UFH	Argatroban LMWH DOAC	Start nieuw anticoagulant binnen 2 uur na stop UFH
UFH	VKA	Geef VKA tenminste 5 dagen samen met UFH EN de INR moet in de therapeutische range zijn (2x)
VKA	Dabigatran	Stop VKA, start dabigatran als INR < 2.0
VKA	Rivaroxaban	Stop VKA, start rivaroxaban als INR < 2.0

Figuur 1 Flowdiagram Thrombofilie onderzoek (67)

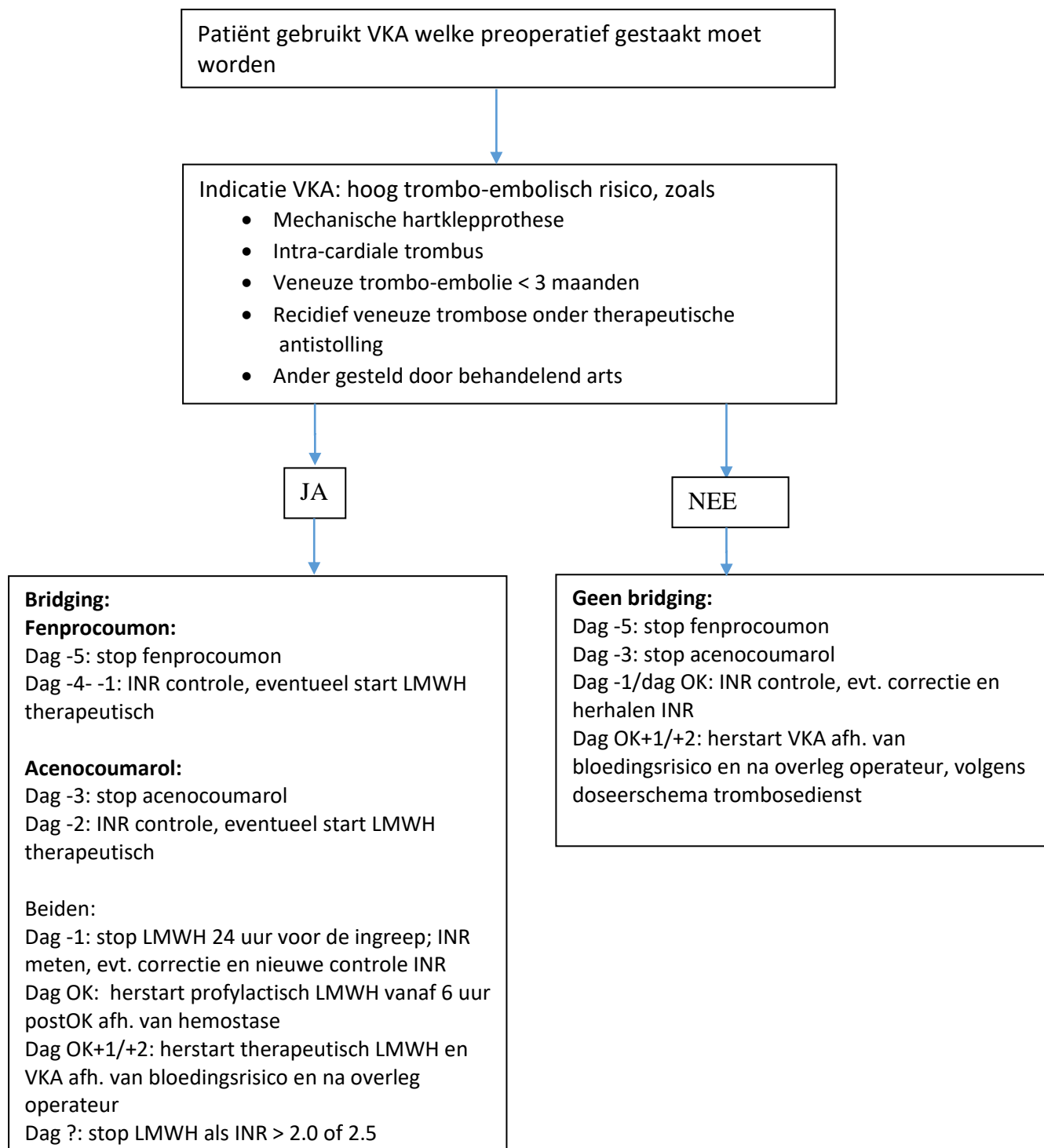
Afkortingen: VTE veneuze trombo-embolie, AFA antifosfolipide antistoffen, FVL Factor V Leiden mutatie, FII Factor II mutatie, pS proteïne S deficiëntie, pC proteïne C deficiëntie, AT antitrombine deficiëntie, PNH paroxismale nachtelijke hemoglobinurie



Figuur 2 Stroom diagram veneuze trombose



Figuur 3 Perioperatief antistollingsbeleid bij gebruik vitamine K antagonist



Figuur 4 Risico van bloedingscomplicaties bij gebruik rtPA(40)

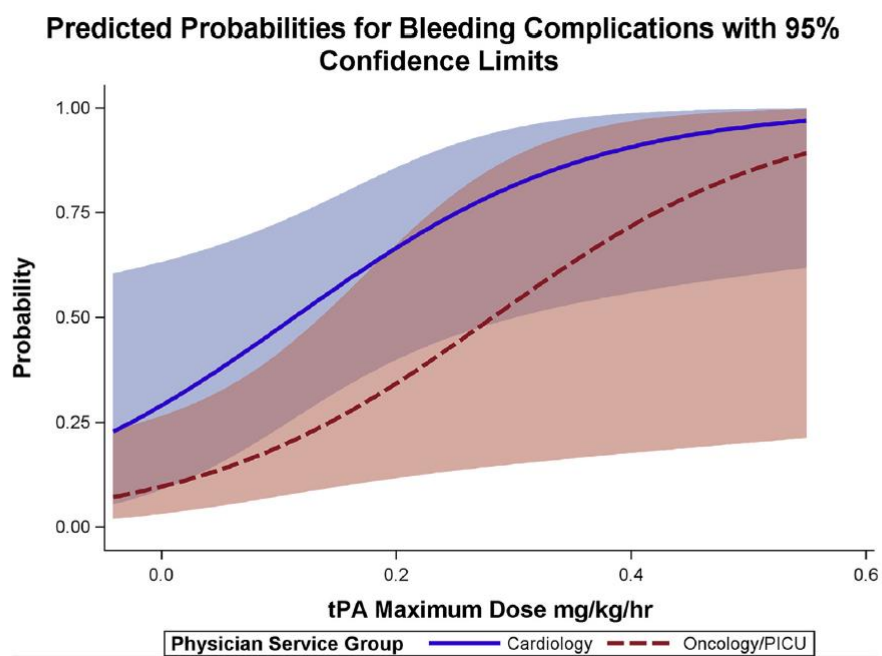


Figure 3. Risk of bleeding complications. The cardiac cohort is at greater risk of bleeding complication at every dose when compared with the remainder of the cohort ($P = .01$).

Figuur 5 Diagnostiek bij hoog risico longembolie(23)

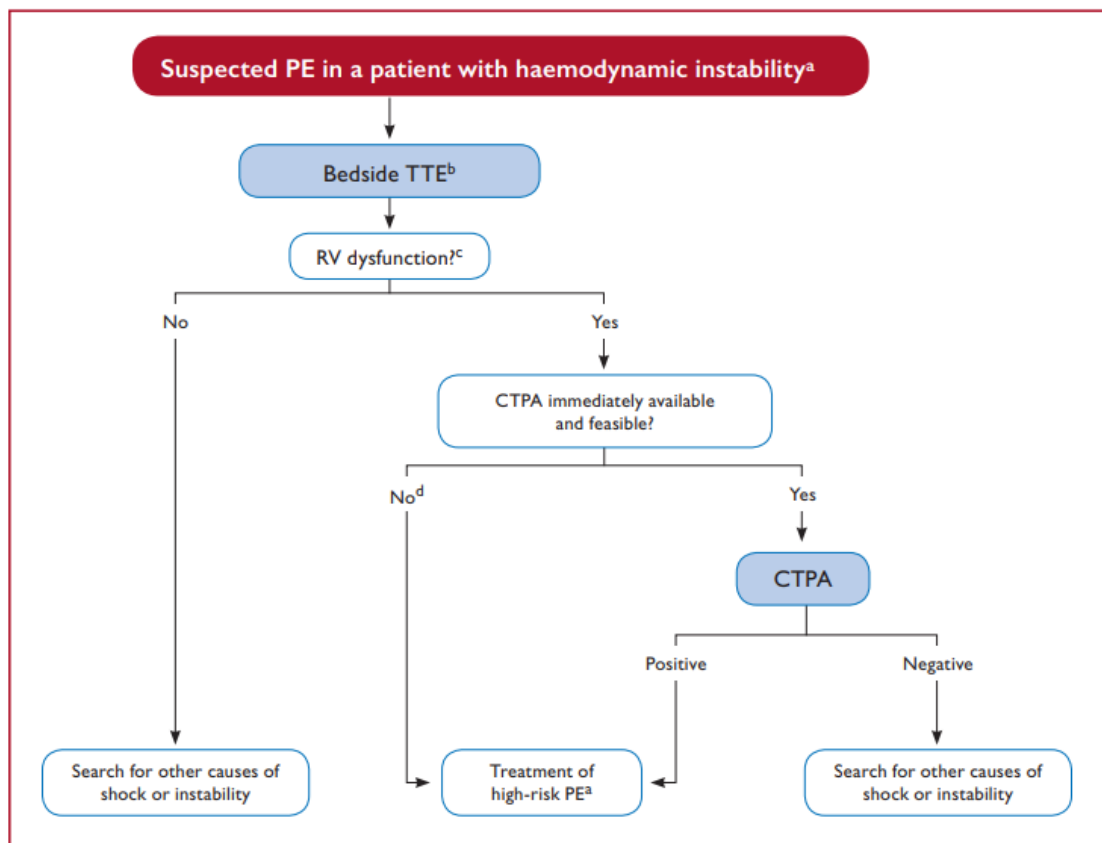


Figure 4 Diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk pulmonary embolism presenting with haemodynamic instability.

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

^aSee Table 4 for definition of haemodynamic instability and high-risk PE.

^bAncillary bedside imaging tests may include TOE, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches; and bilateral venous CUS, which may confirm DVT and thus VTE.

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

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

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. *JPediatr*. 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. *ThrombRes*. 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. *ThrombHaemost*. 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. *JPediatr HematolOncol*. 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, Vicaut 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. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3).
24. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341(8844):507-11.
25. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
26. 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.
27. 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.
28. 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. *JThrombHaemost.* 2003;1(12):2516-22.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.
33. 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.
34. Duplaga BA, Rivers CW, Nutescu E. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparins in special populations. *Pharmacotherapy.* 2001;21(2):218-34.
35. Sol J, Boerma M, Klaassen I, Simons S, Witjes B, Wildschut E, et al. Effectiveness and Safety of Nadroparin Therapy in Preterm and Term Neonates with Venous Thromboembolism. *J Clin Med.* 2021;10(7).
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ansah DA, Patel KN, Montegna L, Nicholson GT, Ehrlich AC, Petit CJ. Tissue Plasminogen Activator Use in Children: Bleeding Complications and Thrombus Resolution. *J Pediatr.* 2016;171:67-72.e61-2.
41. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):95-105.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Halton J, Brandao LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e22-e33.
53. 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.
54. 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.
55. Eikelboom JW, Brueckmann M, Van de Werf F. Dabigatran in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2014;370(4):383-4.
56. Beyer-Westendorf J. DOACS in women: pros and cons. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S19-S22.
57. Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, Bonaca M, Casella JF, Dale RA, et al. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(2):129-37.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Jaffray J, Baumann Kreuziger L, Branchford B, Wee CP, Faustino EVS, Zakai NA, et al. Symptomatic pulmonary embolus after catheter removal in children with catheter related thrombosis: A report from the CHAT Consortium. *J Thromb Haemost.* 2021.
63. Jones S, Monagle P, Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? *Thromb Res.* 2020;189:24-34.
64. 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.

65. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2019;181 Suppl 1:S1-S5.
66. Hunter R, Noble S, Lewis S, Bennett P. Long-term psychosocial impact of venous thromboembolism: a qualitative study in the community. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024805.
67. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2298.