

Richtlijn

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

MODULE 3: Diagnostiek en behandeling neonatale niervene trombose

Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde:

Sectie Kinderhematologie, Commissie Pediatrische Trombose en Stroke:

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

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

Amsterdam, jan 2014

Rotterdam, jan 2020, eerste revisie

Rotterdam, jan 2022, tweede revisie

Contactpersoon:

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

Erasmus MC Sophia

Wytemaweg 80

3015CN Rotterdam

Tel 010 7036691

Email: c.vanommen@erasmusmc.nl



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 3 Diagnostiek en behandeling neonatale niervene trombose**
 - 2.1 Inleiding**
 - 2.2 Diagnostiek en behandeling**
- 3.0 Bijlagen**
 - Literatuur**

1.0 ALGEMEEN

Waar gaat deze richtlijn over?

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

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

1. Diagnostiek bij klinische verdenking op longembolie (PE) en diep veneuze trombose (DVT) bij kinderen (MODULE 1)
2. Behandeling van DVT en PE bij kinderen (MODULE 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 longembolie (2022) (MODULE 4)

Overige richtlijnen over trombose bij neonaten en kinderen

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

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

1.3 VERANTWOORDING

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

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

MODULE 3 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING NEONATALE NIERVERNETROMBOSE

2.1 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) (3) of gerelateerd aan onderliggende ziekte als nefrotisch syndroom (4), SLE of na niertransplantatie. De aanbevelingen in deze richtlijn beperken zich tot de RVT op de neonatale leeftijd.(5).

De meest frequent geassocieerde factoren met neonatale RVT zijn verlaagde renale bloedflow, hyperosmolariteit, hypercoagulabiliteit en hyperviscositeit (6). 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 (5).

2.2 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING NEONATALE NIERVERNE 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 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.(7) 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.(8) 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.

Zie voor literatuur antistollingsmedicatie, trombofilieonderzoek, transitie verschillende antistollingsmedicatie etc: MODULE 1.



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

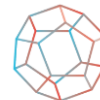
- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, 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.

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. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics*. 1995;96(5 Pt 1):939-43.
4. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol*. 2004;62(4):245-59.
5. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: a 10-year review. *J Pediatr Surg*. 2000;35(11):1540-2.
6. 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.
7. 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.
8. 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.