

## Richtlijn

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

## MODULE 2: Diagnostiek en behandeling oppervlakkige tromboflebitis

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

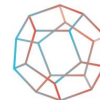
Tel 010 7036691

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



### Disclaimer

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



## **Inhoudsopgave**

- 1.0 1.1 Algemeen**
- 1.2 Wetenschappelijke onderbouwing**
- 1.3 Verantwoording**
- 2.0 MODULE 2 Diagnostiek en behandeling oppervlakkige tromboflebitis**
- 2.1 Inleiding**
- 2.2 Diagnostiek en 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.

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

### Overige richtlijnen over trombose bij neonaten en kinderen

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

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

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

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

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

### **1.2 WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING**

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

### **1.3 VERANTWOORDING**

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

### **2.1 INLEIDING**

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

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

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

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

#### **Uitgangsvraag**

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

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

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

trombofilieonderzoek is belangrijk en moet verricht worden door een arts met ervaring op dit gebied.

3. Behandel patiënten met een spontane oppervlakkige tromboflebitis (echografisch  $\geq 5$  cm, localisatie boven de knie, dicht bij de sapheno-femorale inmonding ( $\geq 3$ cm), ernstige symptomen, betrokkenheid van de vena saphena magna of parva, eerder doorgemaakte VTE of oppervlakkige tromboflebitis, actieve maligniteit en recente operatie) van het been gedurende zes weken met LMWH (hoog profylactische dosering) of rivaroxaban (profylactische dosering).
4. Overweeg daarnaast een compressiekous.
5. Overweeg behandeling secundaire tromboflebitis als gevolg van lijn/infuus alleen indien lijn/infuus in situ moet blijven, of klachten toenemen na verwijdering van lijn/infuus.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

### ***Samenvatting literatuur***

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

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

overwegingen die beschreven zijn in module 1.

### ***Overige overwegingen***

In de richtlijn voor volwassenen wordt geadviseerd om een echo doppler te verrichten om naar de uitgebreidheid van de SVT te kijken en te onderzoeken of er sprake is van trombose van het diepe systeem. Voor adviezen ten aanzien van de behandeling wordt gebruik gemaakt van de Cochrane analyse van 2013 van DiNisio. Deze is recent in 2018 geüpdatet. De conclusies van 2018 zijn gelijk aan die van 2013.(3)

Deze Cochrane analyse laat zien dat patiënten met een SVT (echografisch  $>5$ cm), die worden behandeld met Fondaparinux (1 dd 2,5 mg gedurende 45 dagen) of LMWH in een (hoog-) profylactische dosering minder vaak lokale uitbreiding en minder vaak een symptomatisch recidief SVT hebben. Fondaparinux verlaagt ook het risico op uitbreiding naar DVT. Gezien de uitkomsten van studies met LMWH en Fondaparinux kunnen beide middelen worden toegepast. De aanbevolen dosering LMWH is niet eenduidig uit de gerapporteerde studies af te leiden. De (hoog-) profylactische dosering die in meerdere studies is gebruikt lijkt even effectief als therapeutische dosering en geeft weinig bloedingscomplicaties. De vergelijkbare (hoog-

profylactische) doseringen van in Nederland geregisteerde LMWHs zijn voor volwassenen: dalteparine 1 dd 5000 E s.c., enoxaparine 1 dd 40 mg s.c., nadroparine 1 dd 5700 E s.c., tinzaparine 1 dd 4500 aXa E s.c. Cosmi et al hebben ook gekeken naar de duur van de behandeling. De belangrijkste conclusie was dat 30 dagen behandeling beter was dan tien dagen behandeling. Een compressiekous kan de klachten verminderen.

Bij kinderen heeft Guy Young onderzoek gedaan naar de behandeling van trombose bij kinderen met Fondaparinux.(4) De dosering is 0.1 mg/kg sc eenmaal daags. Er is geen onderzoek gedaan naar de profylactische dosering van Fondaparinux bij kinderen. De werkgroep adviseert daarom SVT te behandelen met LMWH in hoog profylactische of therapeutische dosering. Raadpleeg voor doseringen van antistollingsmedicatie het kinderformularium.

Di Nisio includeerde in 2018 een open-label, masked endpoint RCT (SURPRISE trial), waarin men een behandeling met fondaparinux (2,5 mg s.c., eenmaal daags) vergeleek met rivaroxaban (10 mg oraal, eenmaal daags) voor 45 dagen.(3) Er werden 472 patiënten geïnccludeerd. Voor 1/236 (0.4%) patiënten in de fondaparinux groep werd er een DVT gerapporteerd, ten opzichte van 3/236 (1.3%) patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0.33; 95% BI 0.03 tot 3.18). In beide behandelgroepen werd er geen longembolie gerapporteerd, alsmede geen uitbreiding van de oppervlakkige tromboflebitis gerapporteerd. Recidief tromboflebitis trad op bij 3/236 (1,3%) patiënten in de fondaparinux groep en bij 4/236 (1,7%) patiënten in de rivaroxaban groep (RR 0,75; 95% BI: 0,17 tot 3,31). Een majeure bloeding trad niet op in beide groepen. In de rivaroxaban groep werden wel meer relevante bloedingen gevonden in vergelijking met fondaparinux groep (< 1% versus 3%; HR: 6,1 (95%BI: 0,70 tot 50,3%).

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

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

**Voor artikelen betreffende: diagnostiek**

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

**Voor artikelen betreffende: preventie of therapie**

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

**Niveau van bewijs van de conclusies**

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





4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Tabel 2 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

## 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. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD004982.
4. Young G, Yee DL, O'Brien SH, Khanna R, Barbour A, Nugent DJ. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1049-54.