



Titel:	Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling
Forfattergruppe:	Ruta Tuckuviene, afdelingslæge Ph.D, Børneafd., Aalborg Universitetshospital; Jon Helgestad, overl. dr. med. Børneafd., Aalborg Universitetshospital; Niels Clausen, overl. Børneafd., AUH Skejby; Birgitte Klug Albertsen, overl. Ph.D. Børneafd., AUH Skejby; Birgitte Lausen, overl. Ph.D. Børneonkologisk afd., Rigshospitalet; Søren Risom Kristensen, overl. prof. dr. med. Klinisk Biokemisk Afd., Aalborg Universitetshospital; Graziella Andersen, overl. Radiologisk Afd., Aalborg Universitetshospital; Leif Hovgaard Sørensen, overl. Neuroradiologisk Afd., AUH Nørrebrogade; Jurek Gesla, overl. Karkirurgisk Afdeling, Kolding Sygehus
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologi og onkologi
Tovholders navn og mail:	Ruta Tuckuviene, afdelingslæge Ph.D, Børneafd., Aalborg Universitetshospital

Tromboser hos børn; Diagnostik og antitrombotisk behandling

Indholdsfortegnelse

Forkortelser	2
Baggrund- klassifikation	2
Symptomer, objektive fund og undersøgelser	3
Undersøgelser.....	4
Trombofili screening	4
Behandling	4
Cerebrale tromboser	4
Arteriel iskæmisk stroke (AIS)	4
Anbefalinger.....	4
Sinus venetrombose:	6
Anbefalinger.....	6
Noncerebrale tromboser	6
Venøse noncerebrale tromboser:.....	6
Arterielle noncerebrale tromboser (a.femoralis, a.iliaca, aorta osv.).....	7
Dosering og monitorering af antikoagulerende behandling.....	8
Lavmolekylært heparin LMWH.....	8
Fibrinolytika (Actilyse®).....	8
Monitorering og supplerende behandling	9
Vit. K-antagonister.....	10
Referencer	10
Interessekonflikter.....	10

Forkortelser

ASA - acetylsalicylsyre
AIS - arteriel iskæmisk stroke
CVK - central vene kateter
CT - computer tomografi
DVT - dyb venetrombose
FFP - frisk frosset plasma
LMWH - lavmolekylært heparin
MR - magnetisk resonans
PE - pulmonal emboli
SVT - sinus venetrombose
ULS – ultralydsscanning

Baggrund- klassifikation

Tromboser klassificeres efter lokalisation i:

1) Cerebrale

- a) Arteriel iskæmisk stroke (AIS)
- b) Sinus venetrombose (SVT)

2) Non-cerebrale

- a) Arterielle (tromboser i ekstremiteter, nyre, mesenteriet, centrale arterier osv.)
- b) Venøse (dyb venetrombose, pulmonale embolier, intrakardiale, nyrevene, portalvene osv.)

Tromboser hos børn opstår oftest i forbindelse med:

- eksogene faktorer (CVK, antileukæmiske behandling med asparaginase, traume, mm.)
- tilgrundliggende tilstande (cancer, sepsis, hjertesygdomme, autoimmune sygdomme mm.)
- medfødte eller erhvervede koagulationsforstyrrelser/trombofili (faktor V-, II mutation, antifosfolipid syndrom mm).

Tromboser opstået uden risikofaktorer betegnes som spontane/idiopatiske.

Hos nyfødte adskiller forekomst, behandling og forløb af tromboser sig fra tilstanden hos ældre børn.

Symptomer, objektive fund og undersøgelser

Lokalisation		Billeddiagnostiske metoder i prioriteret rækkefølge	Symptomer og kliniske tegn
CNS	Arteriel iskæmisk stroke	1. Akut MR med diffusion, angiografi og hvis muligt perfusion ¹ . 2. Akut CT-angiografi hvis MR ikke er tilgængelig.	Hovedpine, kramper, synsproblemer, neurologiske udfald, bevidsthedsændring, hemiparese eller andre neurologiske symptomer uden anden årsag.
	Sinus venetrombose	1. Akut MR med diffusion og venøs angiografi evt. med kontrast. 2. Akut CT-venografi med kontrast hvis MR ikke er tilgængelig	
Kardial	Høj- og ve- atrium	1. Ekkokardiografi. 2. Transesofageal ekkokardiografi	Kardiorespiratorisk kollaps, respiratoriske symptomer. Dysfunktion i CVK. Kardiomyopati med/uden arytmi. AIS. Ofte asymptomatisk.
Pulmonal	Lungekar	1. Pulmonal CT med kontrast angiografi påviser PE 2. Ventilation-perfusion scintigrafi er bedst til at udelukke PE	Hoste, torakale smerter ved dyb indånding. Fulminant kardiorespiratorisk kollaps hos pt. med DVT. Uforklaret hypoksi især efter kardiell eller anden kirurgi.
Abdomen	Nyrevener	1. ULS med farve og spectral Doppler 2. MR med venografi	Nyrepåvirkning, hæmaturi, abdominal udfyldning med/uden trombocytopeni.
	Intraabdominale vener/arterier	1. ULS med Doppler 2. MR med veno-, angiografi	Mavesmerter med/uden feber uden anden årsag
Ekstremiteter	Dyb vene trombose: Overekstremiteter	1. ULS med farve Doppler til v. jugularis, v. axillaris og perifer v. subclavia 2. MR med venografi/CT-angio til v. cava sup. og central v. subclavia	Smerter, ødem, misfarvning. Dysfunktion af CVK, dilaterede vener og kollateraldannelse, ødem i ansigtet, recidiverende CVK sepsis, især ved samme agens.
	Underekstremiteter	ULS med kompression, farve Doppler (incl. bækkenkar)	
	Arteriel perifer trombose	ULS med Doppler støtter klinisk diagnose. For at bekræfte diagnosen MR/CT med kontrast angiografi eller konventionel angiografi.	Kold, bleg, smertefuld ekstremitet, svækket perifer puls.

Tabel 1 Klinisk præsentation og billeddiagnostik af tromboser hos børn

¹ Ved mistanke om arteriel dissektion bør MR angiografi suppleres med ekstrakranielle del af karotider og vertebrale arterier inkl. arcus aortae.
st her

Undersøgelser

Trombofili screening:

Tidspunkt for udredning afhænger af den specifikke kliniske situation og praktiske lokale forhold. Alle abnorme værdier (dog sædvanligvis ikke DNA analyser) skal påvises i minimum 2 blodprøver. Kun i disse tilfælde kan diagnosen koagulationsdefekt stilles. Ved tolkning af blodprøver er det vigtigt at tage hensyn til alders-afhængige referenceværdier. Flere hæmostaseproteiner kan være påvirkede af den akutte tilstand og antitrombotisk behandling. Abnorme fund i blodprøver taget i akutte fase bør bekræftes tidligst 3-6 mdr. efter trombosen og mindst 14-30 dage efter ophør med peroral antikoagulation.

Anbefalet trombofili udrednings program:

- Protein C mangel
- Protein S mangel
- Antitrombin mangel
- Fibrinogen niveau
- Lupus antikoagulans forekomst
- Cardiolipin antistof forekomst
- Beta-2-glykoprotein I antistof, IgG og IgM forekomst
- Faktor V mutation Leiden G1691A
- Faktor II mutation G20210A
- Faste homocystein mhp. forhøjelse
- Lipoprotein(a) mhp. forhøjelse

Betydningen af analyse for cardiolipin antistof er efterhånden tvivlsom og kan fravælges. Der er ikke international enighed, og enkelte mener fortsat, den er indicere.

Der kan være problemer med at udtage større blodvolumen til screeningen hos et mindre barn. Som minimum bør protein C-, protein S- og antitrombin mangel ekskluderes ved trombose i større kar hos nyfødte.

Behandling

Behandlingsstrategi afhængig af trombose lokalisation

Cerebrale tromboser

Arteriel iskæmisk stroke (AIS)

Vejledning om antitrombotisk behandling af **arteriel iskæmisk stroke** (vedrører ikke stroke ved seglcelleanæmi) bygger på foreliggende viden fra observationelle studier og konsensus rapporter. Indikation for behandling bør vurderes i hvert enkelt tilfælde.

Bemærk at denne vejledning kun omfatter antitrombotisk behandling. Diagnostik og behandling af mulig årsag til AIS (varicella zoster associeret vasculit, Moyamoya sygdom, seglcelleanæmi osv.) samt neuroprotektiv behandling (kramper, hypertension, hypertermi) er ikke omtalt her.

Anbefalinger - såfremt der ikke foreligger kontraindikationer:



Nyfødte:

- ingen antitrombotisk behandling. Kun i tilfælde af kardioembolisk (ekkokardiografisk dokumenteret) AIS anbefales behandling med LMWH i 3 mdr.

Ældre børn:

Initial behandling:

- ASA 5 mg/kg/døgn.
- LMWH ved mistanke om kardioembolisk AIS eller arteriel dissektion.
- LMWH eller clopidogrel ved gentagen AIS under profylakse med ASA.

På 3. behandlingsdag med LMWH anbefales billeddiagnostik. MR bør foretrækkes.

OBS! Ved neuroinstabilitet kontakt neurokirurg og neuroradiolog vedrørende evt. endovaskulær trombektomi, trombolyse eller dekompression. Systemisk trombolyse er ikke rutinebehandling og overvejes kun i livstruende tilfælde.

Vedligeholdelses behandling:

- ASA 3-5 mg/kg/døgn
- I tilfælde af kardioembolisk AIS eller arteriel dissektion anbefales antikoagulation med LMWH eller vit. K antagonister. Behandlingsvarighed er 3-6 mdr., vurderes individuelt.

Profylakse:

- ASA 1-5 mg/kg/døgn i 2 år, muligvis længere.

Sinus venetrombose:

Anbefalinger - såfremt der ikke foreligger kontraindikationer:

Nyfødte:

- I svære eller progredierende tilfælde behandling med LMWH i 3 mdr. Kontraindiceret ved samtidig større iskæmisk infarkt.

Ældre børn

- Initial behandling med LMWH i 5-7 døgn.
- Behandlingen fortsættes med LMWH eller vit. K antagonister i 3-6 mdr.
- I tilfælde af radiologisk påvist rekanalisering ved 3 mdr. kontrol kan behandlingen afsluttes.

Obs: Ved neuroinstabilitet kontakt neurokirurg og neuroradiolog vedrørende evt. endovaskulær trombektomi, trombolyse eller dekompression. Systemisk trombolyse er ikke rutinebehandling og overvejes kun i livstruende tilfælde.

Noncerebrale tromboser**Venøse noncerebrale tromboser:**

- initial behandling **Tabel 3.**
- efterfølgende antikoagulation **Tabel 4.**

Obs: Ved okklusiv DVT kontakt karkirurg vedrørende evt. kateter vejledt trombolyse. Der mangler fortsat evidens for at kateter vejledt trombolyse reducerer forekomst af posttrombotisk syndrom.

Tabel 3. Initial behandling af venøse noncerebrale tromboser

Type af venøs noncerebral trombose	Initial behandling
Non-okklusiv DVT	LMWH i 5-10 dage
Okklusiv DVT eller non-okklusiv central trombe*	LMWH i 5-10 dage (evt. trombolyse med lav dosis alteplase (Actilyse)). Ved okklusiv trombe i v. iliaca evt. kateter vejledt trombolyse.
Okklusiv v. cava superior/inferior, eller hæmodynamisk betydende kardial, eller anden livstruende trombe, symptomer i mindre end 14 dage	Systemisk trombolyse → hvis ikke opløst på 24-48 timer → interventions radiologi med kateter vejledt trombektomi/trombolyse
Okklusiv v. cava superior/inferior, v. iliaca, kardial trombe, symptomer i mere end 14 dage	Interventions radiologi med kateter vejledt trombektomi/trombolyse

*Unilateral trombose i v. renalis hos nyfødte uden påvirkning af nyrefunktion monitoreres billeddiagnostisk. Ved nyrepåvirkning eller bilateral v. renalis trombose er det indikation for UFH/LMWH.

Non-okklusiv trombose i v. portae hos nyfødte monitoreres billeddiagnostisk. UFH/LMWH indiceret ved progression af trombose, multiple eller okklusive tromber i v. portae.

Vejledende varighed af efterfølgende behandling med LMWH eller vit. K antagonist er foreslået i **Tabel 4**, men denne skal altid tilpasses den enkelte patient.

Tabel 4. Varigheden af efterfølgende behandling med LMWH eller vit. K antagonist ved venøse noncerebrale tromboser.

Anbefalet varighed af efterfølgende behandling

6 uger - 3 mdr.	Ingen kontinuerlig udløsende faktor til stede (CVK er fjernet, infektion overstået etc.) eller trombofili, opløst trombe. For nyfødte LMWH i 10 dage -3 mdr.
3 mdr.	CVK-associerede tromboser. Efter afsluttet terapi anbefales profylaktiske doser af LMWH eller vit. K antagonist hvis CVK er in situ.
3-6 mdr.	Ved 1 trombofili fund
6-12 mdr.	ved 2 trombofili fund eller homozygoti i faktor V / II mutation
6 mdr.	Ved idiopatiske tromboser
12 mdr.	ved livstruende tromboser
Livslang	antikoagulation i tilfælde med vedvarende lupus antikoagulans eller ≥ 3 trombofili-fund

Arterielle noncerebrale tromboser (a.femoralis, a.iliaca, aorta osv.)

- Fjernelse af intravaskulær kateter ved kateter-associeret trombose
- Konf. med karkirurg og radiolog mhp. trombolyse/trombektomi

Dosering og monitorering af antikoagulerende behandling

Lavmolekylært heparin LMWH

Administreres subkutant, evt. via Insuflon (til børn >3 kg). Hos præmature børn bør der kun benyttes præparater, der ikke indeholder benzylalkohol som konserveringsmiddel pga. dets potentielle toksiske virkning.

Kontraindikationer og bivirkninger: se Medicin.dk.

Obs! Pausering af LMWH 24 timer før lumbalpunktur eller anden invasiv procedure.

Tabel 5. Terapeutiske doser af LMWH

LMWH	Børn ≤ 2 mdr.	Børn > 2 mdr.	Monitorering
	Dosis s.c.		
Enoxaparin (Klexane)	1,5 mg/kg x 2	1,0 mg/kg x 2	Niveau af P-lavmolekylært heparin (anti-Xa) 0,5-1,0 IE/ml 3-4 timer efter injektionen på 2. behandlingsdag. Kontrol om 1 uge, senere 1 gang mdl.
Dalteparin* (Fragmin)	150-200 IE/kg x	150-200 IE/kg x 1	
Tinzaparin* (Innohep)	275 IE/kg x 1	175-240 IE/kg x 1**	

* I den akutte fase (de første 5-7 dage) foretrækkes dosering delt op med halv dosis x 2 per døgn

** Tinzaparin til børn (2 mdr.-5 år) 240 IE/kg x 1, Tinzaparin til børn (5-10 år) 200 IE/kg x 1; og Tinzaparin til børn (10-16 år) 175 IE/kg x 1.

Tabel 5. Profylakse med LMWH

LMWH	Børn ≤ 2 mdr.	Børn > 2 mdr.	Monitorering
	Dosis s.c.		
Enoxaparin (Klexane)	1,5 mg/kg x 1	1 mg/kg x 2	Kontrol af niveauet P-lavmolekylært heparin (anti-Xa) kan udelades
Dalteparin (Fragmin)	50-100 IE/kg x	50-100 IE/kg x 1	
Tinzaparin (Innohep)	75 IE/kg x 1	50-75 IE/kg x 1	

Ved uforklaret trombocytopeni obs. for heparin associeret trombocytopeni type II, der dog forekommer meget sjældent ved brug af LMWH.

Fibrinolytika (Actilyse®)

Indikation: livstruende trombose eller truende organtab. Ikke indiceret som rutine behandling ved cerebrale tromboser hos børn.

Kontakt evt. et trombolyscenter.

Kontraindikationer:

- større operation eller blødning ≤10 dage inden behandlingens start
- svær asfyksi ≤ 7 dage

- invasivt indgreb \leq 3 dage
- kramper \leq 48 timer
- præmaturitet $<$ 32 gestationsuger
- sepsis
- aktiv mindre blødning
- refraktær trombocytopeni ($< 50 \times 10^9/l$) og hypofibrinogenæmi ($< 3 \mu\text{mol/l}$)

Kontraindikationer er ikke absolutte og kan vurderes i hvert individuelt tilfælde.

Actilyse® kan bruges:

Systemisk	Via perifer vene
	Bolus evt 0,1-0,2 mg/kg/10 min
Lokalt	Vedligeholdelse: 0,03-0,1 mg/kg/t (hos nyfødte kan startes med 0,06mg/kg/t)
	Via separat kateter indlagt tæt ved tromben
	Bolus evt. 0,05mg/kg/10 min
	Vedligeholdelse: 0,015 mg/kg/t

Kateteranlæggelse til lokal trombolysse kan være forbundet med tekniske problemer, men ved kateter in situ er trombolysse nem at udføre ved CVK-associeret trombose. Lokal trombolysse er forbundet med mindre risiko for blødning. Nuværende data er for insufficente til at anbefale en metode frem for en anden.

Monitorering og supplerende behandling:

Inden trombolysse:

- Fuldt blodbillede, INR, APTT, fibrinogen. Trombocyttransfusion ved trombocytter $\leq 50 \times 10^9$.
- Substitution med FFP 10-20 ml/kg i.v.
- Vær klar til behandling af evt. blødning:
 - FFP, 2 portioner SAG-M blod i beredskab

Under trombolysse:

- Profylaktiske doser af LMWH. Tabel 5.
- FFP 10-20 ml/kg dagligt iv.
- Hb, trombocytter, APTT, D-dimer, fibrinogen, INR x 1 dgl.
- Daglig billeddiagnostik
- Dosisøgning ved lav D-dimer og vedvarende trombose.

Behandlingens varighed: klinisk og radiologisk trombolysse. Sandsynlighed for effekt efter 6 dages behandling er ringe.

Bivirkninger: Minimal blødning forekommer hos ca. 25 % af børn i trombolysse.

Behandling af bivirkninger:

- Minimal blødning – kompression hvis muligt. Observeres.
- Svær blødning – seponering af trombolysse. FFP og andre blodprodukter efter behov.
- Livstruende blødning – suppleret med i.v. antifibrinolytika (Tranexamsyre® 20 mg/kg/døgn for børn > 1 år)

Vitamin K-antagonister

Indikation: forebyggelse og behandling af tromboser i ikke akut fase. Prioriteres sjældent frem for LMWH pga. tæt monitorering og interaktioner med andre lægemidler og kost.

Warfarin

Kontraindikationer og bivirkninger: se Medicin.dk

- Mætningsdosis for børn (1 måned-1 år) er 0,2 mg/kg/døgn, for børn og unge (2-18 år) 0,09 mg/kg/døgn. Max dosis 5 mg.
- Dosis justering 0,5 mg/dosis
- Første INR kontrol efter 2 – 5 dage og herefter to gange ugentlig til terapeutisk niveau er nået, dvs. INR 2 – 3

Små afvigelser fra terapeutisk INR niveau må forventes og kræver ikke dosis justering. Skriv tekst her

Referencer

1. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl).
2. Blanchette VS, Breakey VR, Revel-Vilk S. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis. Karger AG. 2013. Indexed 244 pp.
3. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. Blood. 2006 Jan 1;107(1):21-9.
4. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, Peters M, Nowak-Gottl U. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002 Jul;88(1):155-6.
5. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, Valentino LA, Tsao-Wu G, Manco-Johnson MJ; Pediatric Coagulation Consortium. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 May;25(5):379-86.
6. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. Thromb Res. 2006;118(1):95-105.
7. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. Eur J Pediatr. 2002 Feb;161(2):71-7
8. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER. Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Stroke. 2008 Jul 17.
9. Hunt BJ. Pediatric antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. Semin Thromb Hemost. 2008 Apr;34(3):274-81.

Interessekonflikter

Ingen