

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

handling ikke er indikeret hos patienter med vedvarende symptomer efter relevant antibiotisk behandling af neuroborreliose, såkaldt *post Lyme syndrome* [14]. En nærmere udredning af patienter med *post Lyme syndrome*-lignende symptomer vil muligvis kunne afsløre alternative diagnoser og årsager til de persisterende sequelae, som en nyere tysk undersøgelse blandt patienter med vedvarende symptomer synes at åbne mulighed for kan skyldes en diagnosticeret eller mistænkt Lyme borreliose [15].

Korrespondance: Henrik Ib Nielsen, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: henrik.nielsen@rn.dk

Antaget: 16. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Epi-Nyt, uge 33, 2005. Statens Serum Institut.
2. Dessau RB, Bangsborg JM, Jensen TP et al. Laboratoriediagnose af infektion med *Borrelia burgdorferi*. Ugeskr Læg 2006;168:2805-7.
3. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115:399-423.
4. Wessa P. Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.22-r4, 2007. www.wessa.net.
5. Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-27.
6. Cameron DJ. Consequences of treatment delay in Lyme disease. J Eval Clin Pract 2007;13:470-2.
7. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K et al. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. Scand J Infect Dis 2002;34:421-5.
8. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol 2005;34:1340-5.
9. Vrethem M., Hellblom L, Widlund M et al. Chronic symptoms are common in patients with neuroborreliosis – a questionnaire follow-up study. Acta Neurol Scand 2002;106:205-8.
10. Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to Lyme disease. Clin Infect Dis 2007;15:143-8.
11. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease. Clin Infect Dis 2007;15:149-57.
12. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD). Neurology 2003;60:1923-30.
13. Klempner MS, Linden TH, Evans J et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345:85-92.
14. Dessau RB, Bangsborg JM, Ejlersten T et al. Lyme Borreliose, klinik, diagnostik og behandling. www.ugeskriftet.dk/portal/page?_dad=portal&_schema=PORTAL&_pageid=33,11020309&ancestor=0 (1. november 2007).
15. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:611-7.

Venøse tromboser hos børn

Afdelingslæge Ruta Tuckuviene,
forskningsoverlæge Søren Paaske Johnsen,
overlæge Jon Helgestad, professor Jørgen Ingerslev &
ledende overlæge Søren Risom Kristensen

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Børneafdelingen,
Klinisk Biokemisk Afdeling og Kardiovaskulært Forskningscenter,
og Århus Universitetshospital, Skejby, Klinisk Epidemiologisk
Afdeling, og Center for Hæmofili og Trombose

Resume

Venøs tromboembolisme hos børn forekommer sjældent, men incidensen synes at være stigende. Tilstanden ses hyppigere hos nyfødte og teenagere og oftest i forbindelse med en eller flere risikofaktorer herunder særligt infektion, centralt venekateter eller cancerbehandling. Det er ikke tilstrækkeligt belyst, hvilken rolle de gængse trombofili-risikofaktorer spiller. Undersøgelse for protrombotiske defekter anbefales som en del af udredningen af børn med tromboser. Behandling af venøse tromboser med lavmolekylært heparin synes sikker, men effektiviteten er fortsat utilstrækkeligt belyst.

Venøs trombose ses hyppigt hos voksne (ca. 1 tilfælde pr. 1.000 personår), men sjældent i barnealderen. Pædiatriske venøse tromboser i eller uden for centralnervesystemet dia-

gnosticeres dog med stigende hyppighed. Dette sker i takt med implementering af mere sensitiv billeddiagnostik og mere intensiv behandling af kritisk syge børn, især børn med tidligere uhelbredelige sygdomme som kræft og medfødte hjertesygdomme. Nye behandlingsmetoder og udbredt brug af centrale venekatetre (CVK) har markant forbedret overlevelsen af kritisk syge børn, men har samtidig øget opmærksomheden omkring behandlingsrelateret morbiditet eksempelvis i form af tromboser. I de seneste år er der publiceret en række observationelle studier, der beskriver følgerne af og en ikke ubetydelig mortalitet hos børn med tromboser.

Der foreligger kun få randomiserede, kontrollerede studier vedrørende behandlingen af børn med tromboser. Den aktuelle anbefalede behandling af børn er derfor overvejende baseret på studier af voksne.

Oversigtens formål er at give en kort gennemgang af 1) forekomst af symptomatiske venøse tromboser hos børn, 2) risikofaktorer med fokus på trombofili og 3) behandling af venøse tromboser hos børn med lavmolekylært heparin (LMWH).

Metode

Engelsksproget litteratur, der omhandler tromboser hos børn, er fundet på MEDLINE og Cochrane Library ved søgning foretaget med søgeordene: *venous thrombosis, thromboembolism,*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sinovenous thrombosis, cerebral venous thrombosis, risk factors, thrombophilia, LMWH, children, neonates. Der er så vidt muligt brugt *medical subject headings*. Søgningen er afsluttet ultimo oktober 2007.

Artikler, som omhandlede symptomatiske venøse trombose med radiologiske fund, der var forenelige med trombose hos børn i alderen 0-18 år, er medtaget i oversigten. I afsnittet vedrørende behandlingen er der stillet yderligere 2 kriterier: 1) minimum ti inkluderede patienter, 2) anvendelse af terapeutiske doser af LMWH.

Der blev identificeret 40 artikler: et Cochrane-review, en randomiseret, kontrolleret undersøgelse, otte kontrollerede, ikke-randomiserede undersøgelser, 20 followup-undersøgelser, fem case-kontrol-undersøgelser, to case-serier, en kasuistik, en konsensusrapport og en oversigtsartikel.

Epidemiologi

Epidemiologiske data om venøse trombose hos børn er begrænsede og stammer hovedsagelig fra kliniske databaser i Canada og Tyskland.

Opbygningen af de eksisterende databaser er noget forskellig. Nogle registre inkluderer både arterielle og venøse trombose, cerebrale og noncerebrale, og nogle omfatter kun trombose hos nyfødte eller børn > 1 måned [1-7]. Eksisterende børnetrombosedatabaser er præsenteret i **Tabel 1**.

I litteraturen klassificeres venøse trombose efter lokalisation:

- I. Venøs tromboembolisme (VTE): dyb venetrombose (DVT), pulmonal emboli (PE), trombose i andre store vener, som vena portae, vena renalis, vena cava m.m.
- II. Cerebral sinus venosus-trombose (CSVT): sinus sagittalis, sinus transversus, sinus sigmoideus trombose m.m.

Venøs tromboembolisme

Incidens og mortalitet

Incidensen af VTE blandt børn er estimeret til 0,07/10.000 personår svarende til 5,3 pr. 10.000 indlæggelser på en børne-

afdeling [3, 4]. Incidensen af PE hos børn er estimeret til at være 0,014/10.000 personår [5]. Estimatet bygger på sparsomme data og formodes at være konservativt pga. den uspecifikke symptomatologi.

Mortaliteten af VTE er rapporteret til ca.1,5-2,2% og skyldes i de fleste tilfælde PE [3, 5, 7].

Symptomatiske trombose hos nyfødte forekom hos 0,39 pr. 10.000 fødsler [2]. Blandt børn > en måned ses ophobning af venøse trombose omkring puberteten [4].

Lokalisation

Lokalisationen af VTE er associeret med barnets alder. Spontan nyrevenetrombose forekommer således næsten udelukkende hos nyfødte og udgør 58% af alle venøse trombose i denne aldersgruppe [2]. Andre venøse tromboembolier hos nyfødte er oftest lokaliseret i vena cava superior og inferior, højre atrium og vena femoralis [1].

Hos større børn ses venøs trombose oftest i form af DVT i under- og overekstremiteter og i mindre grad som PE [4]. Andelen af børn med DVT i overekstremiteterne synes at være stigende, hvilket formodes at hænge sammen med en øget incidens af CVK-associerede trombose [3].

Risikofaktorer

Oftest foreligger en kombination af risikofaktorer: (a) tilgrundliggende medicinske tilstande, herunder cancer, medfødt hjertesygdom, nefrotisk syndrom m.m., (b) eksterne udløsende faktorer som CVK, traumer, immobilisation og behandling med cytostatika m.m. samt (c) medfødte/erhvervede protrombotiske defekter/trombofili.

Hos nyfødte er trombose meget ofte associeret med anvendelse af CVK, som resulterer i endotelskade og lokale forandringer i blodgennemstrømningen og dermed risiko for aktivering af koagulationssystemet. I et canadisk studie blev alle venøse trombose på nær én fundet hos børn med CVK (nyrevenetrombose var ekskluderet) [1]. Ud over brugen af CVK synes også asfyksi, sepsis, dehydrering og maternel diabetes at udgøre risikofaktorer for udvikling af trombose hos

Tabel 1. Børnetrombosedatabaser.

	Periode	Antal inkluderede patienter	Alder	Type af trombose	Trombose i centralnervesystemet inkluderet
Canadisk og international, neonatal [1]	1990-1993	97	0-4 uger	VTE, arterielle	Nej
Tysk, neonatal [2]	1992-1994	79	0-4 uger	VTE, arterielle	Ja
Canadisk [3, 4]	1990-1996	405	4 uger-18 år	DVT/PE	Nej
Hollandsk (DPSU) [5]	1997-1999	99	0-18 år	VTE ^a	Ja
Tysk [6]	1995-2002	973	0-18 år	VTE	Ja
Engelsk (BPSU) [7]	2001-2003	200	4 uger-16 år	VTE, arterielle	Nej

DPSU = Dutch Paediatric Surveillance Unit; BPSU = British Paediatric Surveillance Unit; DVT = dyb venetrombose; VTE = venøs tromboembolisme; PE = pulmonal emboli.

a) 68% af nyfødte og 6% af de børn, der var ældre end fire uger, havde asymptomatiske trombose.

Forkortelser

CNS = centralnervesystemet
CSVT = cerebral sinus venosus-trombose
CVK = centralt venekateter
DVT = dyb venetrombose
LMWH = lavmolekylært heparin
PE = pulmonal emboli
UFH = ufraktioneret heparin
VTE = venøs tromboembolisme

nyfødte [2]. Tromboser i nyrevene ses ofte i de første dage efter fødslen og formodes i nogle tilfælde at opstå antenatalt. Nyrevenetromboser er i mindre grad end andre tromboser associeret med anvendelsen af CVK (17% versus 89%) [1, 8].

Hos ikkeneonatale børn udgør spontant optrædende trombose uden kendte risikofaktorer kun 2-8,5% af alle tromboser [4, 5, 7]. Hyppigst er der tale om flere risikofaktorer hos 64-84% af børn med venøse tromboser [4, 5, 7]. CVK er også her den langt hyppigste risikofaktor, svarende til 33-60% af alle tilfælde [3-5, 7]. CVK bruges ofte til behandling som kemoterapi eller parenteral ernæring, som i sig selv kan være trombosefremmende. Malign sygdom foreligger hos 8-26% af alle børn med VTE [3-5, 7], og hjertesygdomme som medfødte hjertefejl og kardiomyopati er risikofaktor for VTE i 15-19% af tilfældene [3-5]. Infektion beskrives at spille en rolle i udviklingen af venøse tromber hos 7-46% af de børn, der har fået påvist VTE [3-5,7], men definitionen af infektion må formodes at være forskellig i forskellige studier. Venøs tromboembolisme er således multifaktoriel med et samspil af genetiske og erhvervede protrombotiske faktorer og kliniske tilstande eller terapi. Betydning af trombofili (se senere) har varieret i forskellige studier, og f.eks. *van Ommen et al* fandt, at alle børn på nær et med VTE, der fik påvist medfødt eller

erhvervet trombofili, også havde mindst en anden udløsende risikofaktor [5].

En fysiologisk nedsat mængde af antitrombin, heparinkofaktor 2 og protein C hos nyfødte og reduktion af det fibrinolytiske potentiale hos børn i puberteten spiller muligvis også en rolle i øget forekomst af tromboser i netop disse aldersgrupper.

Cerebral sinus venosus-trombose

Incidens og mortalitet

CSVT hos børn ses i modsætning til hos voksne lige så hyppigt som noncerebrale venøse tromboser (incidens ca. 0,07/10.000 personår). Mere end halvdelen findes blandt nyfødte [9]. Tilstanden er potentielt alvorlig med en mortalitet på 2-4% [9, 10].

Lokalisation

CSVT hos nyfødte og større børn ses hyppigst i sinus sagittalis eller transversus og er i op til halvdelen af tilfældene multiple [9, 11, 12]. Tromboser i venøse sinus hos nyfødte er associeret med hæmoragisk infarkt i 35-52% af tilfældene og hos ældre børn i 23% af tilfældene [9, 11].

Risikofaktorer

CSVT forekommer hyppigst hos nyfødte med asfyksi, dehydrering eller infektion og er ikke associeret til anvendelse af CVK [9, 11]. Der er heller ikke association mellem anvendelse af CVK og CSVT hos ældre børn. Hos sidstnævnte ses CSVT oftest i forbindelse med infektioner i hoved- og nakkeregionen (otitis media, sinuitis, mastoiditis) eller kroniske autoimmune sygdomme [9].

Kun 2% af de pædiatriske CSVT-tilfælde er idiopatiske, hvilket adskiller sig markant fra mønsteret blandt voksne [9].

Trombofili

Trombofili, dvs. tilstedeværelsen af en biokemisk faktor der øger risikoen for trombose, kan være medfødt eller erhvervet. De eksisterende studier vedrørende betydningen af trombofili hos børn med tromboser er inkonsistente, idet andelen af børn med protrombotiske defekter med venøse tromboser

Tabel 2. Trombofili hos børn med symptomatiske tromboser.

Studie	Antal patienter	Trombofili, %	Nyfødte inkluderet	Lokalisation af tromboser	Spontane tromboser ^a , %	Kontrolgruppe
<i>Novak-Gottl et al</i> [13]	18	83	Ja	VTE	0	Ja
<i>Hagstrom et al</i> [14]	23	26	Ja	VTE	48	Ja
<i>Lawson et al</i> [15]	30	42	Ja	VTE, CSVT, IA	16	Nej
<i>Heller et al</i> [16]	17	77	Ja	VTE, CSVT	41	Ja
<i>Ehrenforth et al</i> [17]	285	79	Ja	VTE, CSVT, IA	41	Ja
<i>Kosch et al</i> [18]	48	56	Ja	VTE, CSVT	100	Ja
<i>Bonduel et al</i> [19]	110	15	Nej	VTE	3	Ja
<i>Revel-Vilk et al</i> [20]	171	13	Ja	VTE	9	Nej
<i>van Ommen et al</i> [21]	88	15	Ja	VTE, CSVT	4	Nej
<i>Albisetti et al</i> [22]	26	31	Nej	VTE	4	Nej

VTE = venøs tromboembolisme; CSVT = cerebral sinus venosus-trombose; IA = iskæmisk apopleksi.

a) Tromboser uden udløsende faktorer som centralt venekateter, cancer, infektion, immobilisation, kirurgisk indgreb eller autoimmunsygdom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Ødem af ansigt og hals (Stokes krave) og læbecyanose hos en femtenårig pige med vena cava superior-syndrom som følge af centralt venekateter-associeret trombose i vena cava superior og halskar.

varierer fra 13% til 83% [13-22]. Denne store variation må forklares med anvendelse af forskellige inklusionskriterier, typer af tromboser (lokalisering, spontan/sekundær) samt forskelle i antallet af undersøgte protrombotiske defekter (**Tabel 2**).

I Tabel 2 er der præsenteret en oversigt over studier, hvor der er undersøgt for de vigtigste medfødte protrombotiske defekter inklusive antitrombin-, protein C-, og protein S-mangel, faktor V Leiden-mutation og protrombin G20210A-polymorfien. I nogle studier er koncentrationen af lipoprotein (a) [13, 17, 20] og homocystein [15-17] også bestemt. Erhvervede koagulationsforstyrrelser som forekomst af antifosfolipidantistoffer er undersøgt i de fleste studier [13, 14, 16, 19, 20]. Antifosfolipidantistoffer kan påvises indirekte som lupusantikoagulan med fosfolipidafhængige koagulationsanalyser eller som direkte påviste antistoffer mod fosfolipidafhængige proteiner.

Det er stadig uklart, hvor stor en rolle protrombotiske defekter spiller ved risiko for gentagne tromboser. *Nowak-Göttl et al* har rapporteret, at protrombotiske defekter øger risikoen for recidiverende venøse tromboser (enkeltdefekt: oddsratio [OR], 4,6; 95% konfidensinterval [KI], 2,3-9,0; kombineret defekt: OR, 24,0; 95% KI: 5,3-108,7) [23]. Et andet studie kunne dog ikke finde nogen association mellem trombofili og risiko for recidiverende tromboser [20]. De to studier er svære at sammenligne, idet børn med cancer og CVK var ekskluderet i det første studie, og børn i sekundær profylakse pga. medfødt trombofili var ekskluderet i det andet studie.

Koncentrationen af faktor VIII og D-dimer har endvidere været anvendt til at vurdere prognosen hos børn med VTE. Blandt 82 undersøgte børn fandt man association mellem forhøjelse af enten faktor VIII eller D-dimer (eller begge) ved diagnosetidspunktet og persisterende høje værdier efter afsluttet antikoagulation og manglende trombeopløsning, recidiv af trombosen eller posttrombotisk syndrom [24]. Resultaterne fra studiet er interessante, men kan være problematiske

at anvende i praksis, idet persisterende forhøjelse af faktor VIII og D-dimer ofte kan være forårsaget af underliggende kroniske sygdomstilstande hos børn med tromboser.

De inkonsistente resultater vedrørende trombofili hos børn har indtil videre resulteret i en international anbefaling af at udføre trombofiliscreening hos alle børn med symptomatiske tromboser [25].

Behandling med lavmolekylært heparin

LMWH er i dag førstevalgspræparat i behandlingen af venøse tromboser hos børn. Der er dog fortsat mange ubesvarede spørgsmål især vedrørende den optimale behandlingsvarighed, herunder effekten af langtidsprofylaktisk behandling.

Anvendelse af LMWH til behandling af børn er baseret på evidens fra studier hos voksne samt ganske få randomiserede kliniske studier blandt børn. Der foreligger dog en række observationelle studier om LMWH til behandling af tromboser hos børn [26-35]. I modsætning til studier blandt voksne inkluderer de fleste børnestudier patienter med både venøse og arterielle tromboser med forskellig lokalisering. Børn med arterielle tromboser udgør dog en mindre del af studiepopulation i studierne, hvilket er vist i **Tabel 3**.

LMWH anvendes til behandling af børn med venøse tromboser i og uden for centralnervesystemet og anbefales i nogle tilfælde til iskæmisk apopleksi hos børn, der er ældre end fire uger. Varigheden af behandlingen kan strække sig fra ti dage til 12 måneder alt afhængig af barnets alder, type af trombose og forekomst af trombofili.

Eksisterende data fra børnestudier samt erfaring fra voksne patienter danner grundlaget for den nuværende anbefaling om en varighed af LMWH-terapi på tre måneder hos børn med CSVT [25]. Monitorering af behandlingen foregår ved at bestemme plasma-antifaktor Xa målt 3-4 timer efter subkutan injektion. Nyfødte har behov for højere doser for at opnå det ønskede terapeutiske niveau af plasma-antifaktor Xa på 0,5-1,0 IE/ml.

På trods af mange forskellige underliggende tilstande hos børn med tromboser som f.eks. cancer, autoimmunsygdom eller præmaturitet kan behandling med LMWH tilsyneladende gennemføres relativt sikkert. Mindre blødning forekommer i 18-20% af tilfældene [28, 33]. Større blødning forekommer ikke hyppigere end hos voksne patienter og ses oftest hos børn med svær grundsygdom. Større blødning er defineret som en intraperitoneal/intrakranial blødning, der kræver umiddelbar intervention eller ved et fald i B-hæmoglobin på mere end 1,25 mmol/l.

I litteraturen er der kun rapporteret få tilfælde med fatal blødning under behandling med LMWH: 1) øvre gastrointestinal-blødning hos en nyfødt, som viste sig at have volvulus og tarmperforation [29], 2) intrakranial blødning hos et 14 mdr. gammelt barn med trombe i højre atrium og kardiobolisk apopleksi, 3) intrakranial blødning hos en nyfødt med CSVT [10].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Behandling af symptomatiske tromboser hos børn med lavmolekylært heparin i terapeutiske doser.

Studie	Antal patienter	Alder	Tromboser i centralnervesystemet inkluderet	Ny trombose antal	Antal større blødninger
<i>Masicotte et al</i> , 1996 [26]	23	0-17 år	Ja	0	2
<i>Nohe et al</i> , 1999 [27]	23	0-18 år	Ja	0	0
<i>Punzalan et al</i> , 2000 [28]	14	0-19 år	Ja	0	0
<i>Dix et al</i> , 2000 [29]	143	0-18 år	Ja	2	6
<i>Massicotte et al</i> , 2003 [30]	36	2 mdr.-18 år	Nej ^a	2	2
<i>Michaels et al</i> , 2004 [31]	10	Præmature	Ja	– ^b	0
<i>Ho et al</i> , 2004 [32]	54	0-18 år	Ja	– ^b	1
<i>Kuhle et al</i> , 2005 [33]	35	0-16 år	Ja	4	1
<i>Merkel et al</i> , 2006 [34]	27	0-16 år	Ja ^a	0	1
<i>Schobess et al</i> , 2006 [35]	80	3 mdr.-18 år	Ja ^a	4	0
Total	445			12	13

a) Kun venøse tromboser. b) Ej oplyst.

Sene komplikationer er sparsomt belyst hos børn. Osteoporose er ikke beskrevet. Heparininduceret trombocytopeni er meget sjælden og kun beskrevet i en kasuistik [36].

Effect af lavmolekylært heparin

Behandlingseffekten af LMWH er vanskelig at vurdere pga. mangel på kontrollerede randomiserede undersøgelser samt heterogene patientpopulationer med kort opfølgningstid i de hidtil publicerede studier. Forskellige metoder og kriterier er endvidere blevet brugt til at definere rekanalisering, posttrombotisk syndrom samt neurologiske følger.

Venøs tromboembolisme

Antitrombotisk behandling af børn i de tidligere omtalte tromboseregistre var ikke standardiseret. Det er derfor vanskeligt at bedømme, hvorvidt behandling med LMWH påvirker mortaliteten.

Fuld ultralydsdokumenteret rekanalisering af venøse og arterielle tromboser efter behandling med enoxaparin blev fundet hos 55% [37]. Forekomsten af posttrombotisk syndrom efter førstegangs-DVT rapporteres at være fra 9,5% til 70% i studier med forskellig design, inklusionskriterier og stor variation i opfølgningstid [38].

Den kumulative risiko for recidiv af tromboser er rapporteret til 8,1% hos børn med førstegangs-DVT efter en median opfølgningstid på tre år [3]. I et randomiseret og kontrolleret multicenterstudie fulgte man børn med venøse tromboser, der enten fik ufraktioneret heparin (UFH) med efterfølgende vitamin K-antagonist eller LMWH i tre måneder. Efter tre måneder påvistes 10,0% gentagne tromboser i UFH-gruppen mod 5,6% i LMWH-gruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant; studiet blev afsluttet før tid på grund af langsom rekruttering [30].

CSVT

Behandlingseffekten af LMWH på mortaliteten hos børn med CSVT kan ikke vurderes pga. sparsomme data.

Et Cochrane-review blandt voksne tyder på, at antikoagu-

lansbehandling af CSVT er forbundet med lavere mortalitetsrisiko og bedre neurologisk funktion. Forfatterne fandt imidlertid kun to kontrollerede randomiserede studier hos voksne, der sammenlignede antikoagulationsbehandling (UFH og LMWH) med placebo [39].

En stor andel børn med CSVT overlever med neurologiske følger (22-69% efter en median followup på 1-4 år) [9, 10, 40]. I et studie med 42 børn rapporteredes en tendens til bedre kognitiv funktion hos børn, der fik antikoagulationsbehandling sammenlignet med ikkeantikoagulationsbehandlede børn [40]. I et multicenter kohorte-studie af 396 børn med CSVT rapporteredes hyppigere forekomst af nye tromboser hos børn, der ikke fik langtidsantikoagulationsbehandling [11]. Forekomsten af nye tromboser var 6% dvs. lavere end tidligere beskrevet. Måske skyldes dette en højere andel af antikoagulationsbehandlede børn (65%) [9, 12, 40].

Konklusion

Venøse tromboser hos børn er sjældne, men de forekommer hyppigere hos nyfødte og teenagere. De ses i forbindelse med udløsende faktorer som infektion, CVK eller cancerbehand-

Faktaboks

Venøs trombose hos børn ses oftest i kombination med udløsende risikofaktorer.

Følger som gentagne tromboser, posttrombotisk syndrom og neurologiske problemer er generelt hyppige, men der er betydelig variation i forekomsten i de publicerede studier.

Trombofili er rapporteret hos 13-83% af patienterne.

Behandling af venøse tromboser hos børn med lavmolekylært heparin synes sikker. Studier vedrørende effekten savnes.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ling. Venøse tromboser i overekstremiteter, nyrevener og cerebrale sinus venosus ses hyppigst. Hvilken rolle trombofili spiller er fortsat ikke tilstrækkeligt belyst, men undersøgelse for protrombotiske defekter anbefales som en del af udredningen af børn med tromboser.

Evidensbaseret behandling af tromboser hos børn er i sin spæde begyndelse. Der er kun få randomiserede, kontrollerede undersøgelser af tromboser hos børn. Denne oversigt gennemgår behandling med LMWH hos børn med venøse tromboser, men omfatter ikke trombolyse og/eller peroral antikoagulationsbehandling.

Øget opmærksomhed på morbiditet af tromboser hos børn har afsløret et behov for retningslinjer, der er tilpasset danske forhold. Der er indledt et multidisciplinært samarbejde med henblik på udarbejdelse af en vejledning i diagnostik og behandling af tromboser hos børn. Vejledningen forventes at være tilgængelig på hjemmesiden for Dansk Pædiatrisk Selskab (www.paediatri.dk) og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (www.dsth.dk) i 2008. Implementering af en fælles vejledning vil medvirke til en mere effektiv og rationel udredning, behandling og forhåbentlig også en bedre prognose hos børn med tromboser.

Korrespondance: *Ruta Tuckuviene*, Børneafdelingen, Aalborg Sygehus, DK-9000 Aalborg. E-mail: rt@rn.dk

Antaget: 24. juni 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-43.
- Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F163-7.
- Monagle P, Adams M, Mahoney M et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000;47:763-6.
- Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
- van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
- Heller C, Heinecke A, Junker R et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-7.
- Gibson BES, Chalmers EA, Bolton-Maggs P et al. Thromboembolism in childhood: a prospective two year BPSU study in the United Kingdom. *Thromb Haemost* 2003;OC422.
- Kuhle S, Massicotte P, Chan A et al. A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2004;92:729-33.
- deVeber G, Andrew M, Adams C et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
- Kenet G, Waldman D, Lubetsky A. Paediatric cerebral sinus vein thrombosis. A multi-center, case-controlled study. *Thromb Haemost* 2004;92:713-8.
- Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP et al. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006;63:405-9.
- Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007;6:595-603.
- Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioğlu D et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *J Pediatr* 1997;131:608-12.
- Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R et al. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr* 1998;133:777-81.
- Lawson SE, Butler D, Enayat MS et al. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single centre. *Arch Dis Child* 1999;81:176-8.
- Heller C, Becker S, Scharrer I et al. Prothrombotic risk factors in childhood stroke and venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999;158:S117-21.
- Ehrenforth S, Junker R, Koch HG et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158:S97-104.
- Kosch A, Junker R, Kurnik K et al. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thromb Res* 2000;99:531-7.
- Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation in children with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2002;87:972-7.
- Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M et al. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;1:915-21.
- van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003;1:2516-22.
- Albiseti M, Moeller A, Waldvogel K et al. Congenital prothrombotic disorders in children with peripheral venous and arterial thromboses. *Acta Haematol* 2007;117:149-55.
- Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001;97:858-62.
- Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004;351:1081-8.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:645S-87S.
- Massicotte P, Adams M, Marzinotto V et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996;128:313-8.
- Nohe N, Flemmer A, Rumler R et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. *Eur J Pediatr* 1999;158:S134-9.
- Punzalan RC, Hillery CA, Montgomery RR. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:137-42.
- Dix D, Andrew M, Marzinotto V et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136:439-45.
- Massicotte P, Julian JA, Gent M 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;109:85-92.
- Michaels LA, Gurian M, Hegyi T et al. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004;114:703-7.
- Ho SH, Wu JK, Hamilton DP et al. An assessment of published pediatric dos-age guidelines for enoxaparin: a retrospective review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:561-6.
- Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost* 2005;94:1164-71.
- Merkel N, Gunther G, Schobess R. Long-term treatment of thrombosis with enoxaparin in pediatric and adolescent patients. *Acta Haematol* 2006;115:230-6.
- Schobess R, During C, Bidlingmaier C et al. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006;91:1701-4.
- Dager WE, White RH. Low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia in a child. *Ann Pharmacother* 2004;38:247-50.
- Revel-Vilk S, Sharathkumar A, Massicotte P et al. Natural history of arterial and venous thrombosis in children treated with low molecular weight heparin: a longitudinal study by ultrasound. *J Thromb Haemost* 2004;2:42-6.
- Manco-Johnson MJ. Postthrombotic syndrome in children. *Acta Haematol* 2006;115:207-13.
- Stam J, De Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002005.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders DE et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-89.