

# RICHTLIJN: Antistolling in de kindercardiologie



## Werkgroep Anti-TRoMbotic TheraPy in Children with a CardiOLogical Anomaly ("TRAMPOLINE"):

Beatrijs Bartelds, kinderarts-cardioloog UMCG

Marjon H. Cnossen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC

Michiel Dalinghaus, kinderarts-cardioloog Erasmus MC

Janneke A.E. Kammeraad, kinderarts-cardioloog Erasmus MC

C. Heleen van Ommen, kinderarts-hematoloog Erasmus MC (voorzitter)

Marry E.B. Rijlaarsdam, kinderarts-cardioloog LUMC

Christiaan Schroer, kinderarts-cardioloog MMC

Bart Straver, kinderarts-cardioloog AMC (voorzitter)

Pieter van de Woestijne, cardiothoracaal chirurg Erasmus MC

## Afkortingen

LMWH	Laag-moleculair-gewicht heparine
VKA	Vitamine K antagonisten
CZS	Centraal zenuw stelsel
INR	International normalized ratio
TAR	Trombocytenaggregatie remmer
PCPC	Partieel cavopulmonale connectie (Glenn shunt)
VCS	Vena cava superior
TCPC	Totale cavopulmonale connectie
MBT	Modified Blalock Taussig
PLE	Protein losing enteropathy
TOE	Transoesophageale echocardiografie
VCS	Vena cava superior

## Samenvatting aanbevelingen

### Glenn-shunt

#### Aanbevelingen

1. Postoperatief wordt geadviseerd om alle centraal veneuze lijnen zo snel mogelijk te verwijderen uit het Glenn stroomgebied
2. In de direct post-operatieve fase van de Glenn operatie wordt een actief antistollingsbeleid met ongefractioneerde heparine of LMWH geadviseerd voor alle patiënten, maar in ieder geval voor patiënten met risicofactoren (zie tabel 1)
3. Na het op gang komen van de orale intake kan in de meeste gevallen overgegaan worden op trombocytenaggregatie remming
4. Het valt te overwegen de behandeling met heparine gedurende minstens 6 weken voort te zetten bij patiënten met bilaterale Glenn of Glenn in het kader van een comprehensive stage II (Norwood-Glenn)
5. Lange termijn behandeling met een TAR wordt geadviseerd voor patiënten met risicofactoren en valt te overwegen voor alle Glenn-patiënten.
6. Bij niet afgesloten blind- eindigende pulmonalis stomp kan LMWH of VKA overwogen worden.

Tabel 1 : Risicofactoren voor trombose post Glenn

Bilaterale venae cavae superiores
Kleine pulmonaaltakken
Stent in pulmonaaltak
Niet afgesloten blind-eindigende pulmonalisstomp
Stasis van bloed in hypoplastische ventrikel
Na comprehensive stage II (boogrepair-Glenn)

### Aorto-pulmonale en rechter ventrikel-pulmonale shunts

#### Aanbevelingen

7. Er wordt geadviseerd om kinderen met aorto-pulmonale shunt (MBT of centraal, Sano of stent in ductus arteriosus) te behandelen met TAR. De geadviseerde dosis is als volgt:

	Acetylsalicylzuur / Carbasalaatcalcium (Ascal):
- gewicht 1 – 6 kg	15 mg / 19 mg
- gewicht 6 – 10 kg	30 mg / 38 mg
- gewicht 10 - 20 kg	40 mg / 50 mg
- gewicht > 20 kg	80 mg/ 100 mg

Start TAR direct postoperatief bij hervatting orale voeding en geef TAR gedurende de tijd dat er een shuntafhankelijke circulatie is.

8. Overbruggingstherapie per- en direct postoperatief in de vorm van heparine of LMWH tot aan start van TAR wordt niet geadviseerd.

## Fontan circulatie

### Aanbevelingen

9. Behandel alle kinderen met een Fontan circulatie in de postoperatieve fase (gedurende 3-12 maanden) met VKA, waarbij gestreefd wordt naar een INR 2.0 – 3.0. Start VKA op de 1<sup>e</sup> dag na de operatie, waarbij overbrugging plaats vindt met heparine (ongefractioneerde heparine of LMWH) vanaf 1 dag postoperatief totdat INR > 2.0.
10. Indien adequate INR waarden > 2.0 niet stabiel te bereiken zijn of niet te controleren zijn, wordt geadviseerd om VKA te vervangen door TAR.
11. Na de vroeg post-operatieve fase (dus na 3-12 maanden) wordt geadviseerd patiënten met Fontan circulatie te behandelen met TAR. De doseringen zijn als volgt:  
Acetylsalicylzuur / Carbasalaatcalcium:
  - gewicht 1 – 6 kg 15 mg/ 19 mg
  - gewicht 6 – 10 kg 30 mg/ 38 mg
  - gewicht 10 - 20 kg 40 mg/ 50 mg
  - gewicht > 20 kg 80 mg/ 100 mg
12. Indien risicofactoren aanwezig zijn zoals vermeld in tabel 2 of bij het voorkomen van trombose onder TAR, overweeg te switchen naar VKA, INR 2 – 3.
13. Bij alle kinderen met een cardiale anomalie die een cardiochirurgisch traject ingaan wordt in principe geen trombofilie onderzoek preoperatief verricht.

Tabel 2. Risicofactoren voor trombose bij Fontan circulatie

Ritmestoornissen
Verminderde of afname ventrikel functie
Aanwezigheid van niet afgesloten blind-eindigende pulmonalisstomp
Protein loosing enteropathie
Andere redenen ter beoordeling van de behandelaar

## Gedilateerde cardiomyopathie

### Aanbevelingen

14. Bij gedilateerde cardiomyopathie wordt primaire preventie van trombose met TAR sterk aanbevolen bij een verkortingsfractie < 20%. Het risico op bloedingen moet altijd worden meegenomen in de beslissing.
15. Een intra-cardiale trombus bij gedilateerde cardiomyopathie dient behandeld te worden met anticoagulantia om embolisatie naar longen dan wel hersenen of andere lichaamsdelen te voorkomen.

16. De behandeling van een intra-cardiale trombus bestaat uit initieel heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine), gevolgd door LMWH of VKA (INR 2-3) gedurende 3 maanden.
17. Na behandeling van intra-cardiale trombose bestaat de secundaire preventie van trombose uit therapeutische antistolling met LMWH of VKA.
18. Primaire en secundaire preventie van trombose kan gestaakt worden indien de verkortingsfractie gedurende 3 maanden stabiel > 20% is.

## Inleiding

De **Werkgroep Anti-TROMbotische Therapie bij kinderen met een CardiOLOGische ANomalie (“TRAMPOLINE”)** heeft zich tot doel gesteld alle kinderen in Nederland met een cardiale anomalie en kinderen die cardiologische ingrepen ondergaan uniform te behandelen met betrekking tot anticoagulantia om trombotische processen te voorkomen. Hierdoor zal op den duur evidence-based onderzoek mogelijk worden naar complicaties en optimale behandelmethoden.

In deze richtlijn wordt anticoagulantia gebruikt als verzamelnaam voor antistollingstherapie zoals: ongefractioneerde heparine, laag-moleculair-gewicht heparine (LMWH) of vitamine K antagonist (VKA) (acenocoumarol, phenprocoumon, warfarine) óf trombocyt aggregatieremmers (o.a. acetylsalicylzuur (ASA) of aspirine en Carbasalaatcalcium of Ascal). Carbasalaatcalcium is het calciumureumzout van ASA. Het werkingsmechanisme van beide is gelijk. De werkingsduur van Carbasalaatcalcium is langer dan die van ASA na staken van de therapie. (respectievelijk 7-10 dagen versus 4-6 dagen). ASA 80 mg komt overeen met 100 mg Carbasalaatcalcium. Derhalve is er ook een doseringsverschil tussen beide: ASA 3-5 mg/kg/dg en Carbasalaatcalcium 4-6 mg/kg/dg (bron: kinderformularium.nl).

## Glenn shunt

M. Rijlaarsdam, kindercardioloog, LUMC

### Inleiding

In de literatuur zijn weinig evidence-based gegevens te vinden over frequentie van en risicofactoren voor trombose na bidirectionele Glenn shunt (PCPC).(1) Over het algemeen wordt gesteld, dat trombose post-Glenn procedure weinig frequent is. Studies over preventie van trombose post-Glenn zijn schaars. Dit is des te meer opvallend, daar stuwings van de VCS in de direct postoperatieve fase niet ongebruikelijk is. Weliswaar is er geen interpositie van lichaamsvreemd materiaal, zoals bij Fontan chirurgie, maar er bestaat een verse chirurgische naad (lees: endotheel laesie) in een nu veneus stroomgebied. Longembolieën, hoe klein ook, kunnen de longvaatweerstand verhogen en daarmee de prognose van een toekomstige TCPC negatief beïnvloeden.(2) Bovenstaande is ook van toepassing op de Kawashima operatie. De blinde pulmonalisstomp na het doornemen van de pulmonalis in het kader van de PCPC procedure kan ook een bron zijn voor eventuele systeemembolieën als de pulmonaalklep niet chirurgisch gesloten wordt.(3) Stasis van bloed in een hypoplastische kamer met weinig in- en outflow kan leiden tot lokale trombose.(3) Gebrek aan evidence leidt tot beleid, dat per ziekenhuis verschilt. In grote kindercardiologische centra wordt steeds vaker een actief antistollingsbeleid post Glenn geadviseerd.

### Samenvatting literatuur

**Forbes TJ** et al beschrijven in 1997 in een case-control studie 6 patiënten met levensbedreigende VCS- of pulmonaaltrombose na PCPC.(1) Vergelijking van deze patiënten met 24 patiënten zonder trombose liet de volgende risicofactoren zien: bilaterale VCS, vrouwelijk geslacht, hogere leeftijd, lagere McGoon ratio, en pre-operatief verhoogde rechter atrium druk en einddiastolische ventrikeldruk, lange aortaklemtijd en post-operatief verhoogde VCS druk en slechte ventrikelfunctie.

**Chowdhury** onderzocht in een histo-morfometrische studie peroperatief afgenomen longbiopten van 29 PCPC- en 15 TCPC patiënten.(2) Bij 4 (9.1%) patiënten werden trombi in de intrapulmonale arteriën gevonden. Een lage Nakata index ( $< 210 \text{ U/m}^2$ ) was significant gerelateerd met een intrapulmonale arteriële trombus.

Het zijn vooral de publicaties van de groep van Toronto, die enig licht werpen op de trombotische complicaties na PCPC.(4-6) In 2000 berichten **Iyer GK et al** over de verhoogde frequentie van trombose na bilaterale PCPC met name in de centrale pulmonaal arteriën.(4) De follow-up gegevens van 39 kinderen met bilaterale PCPC werden vergeleken met die van 274 kinderen met unilaterale PCPC. Trombose werd aangetoond bij 9 van de 39 (23%) kinderen met bilaterale VCS. Significante risicofactoren voor trombose waren verschil in diameter van de beide venae cavae en lagere, direct postoperatieve saturaties. Het aantal trombi in de unilaterale groep wordt verrassenderwijs niet vermeld. De auteurs concluderen, dat antistolling een belangrijke rol kan spelen na bilaterale PCPC. Verder werd op basis van deze bevindingen de operatie techniek veranderd naar een meer V-vormige bilaterale PCPC om stasis van bloed in centrale pulmonaal arteriën te voorkomen

In een vergelijkende studie van 37 patiënten met conventionele bilaterale PCPC (> 80% zonder antistolling) en 24 patiënten met V-vormige bilaterale PCPC (allen met antistolling)

beschrijven **Honjo O et al** in 2010 de resultaten van deze technische modificatie in combinatie met routinematige postoperatieve antistolling. (5) Ongefractioneerde heparine werd gestart binnen 24 uur postoperatief, wat vervolgens werd vervangen door LMWH ( 85%) of aspirine ( 15%). Antistollingsmedicatie werd gecontinueerd tot aan de Fontanoperatie. Univariate analyse liet een significante afname van trombose in SVC of pulmonaal arteriën zien in de V-vormige groep. De trombosevrije overleving na 1 jaar was 95% in de V-vormige groep tegenover 82% in de conventionele groep, een niet significante tendens. Onafhankelijke voorspellers voor trombose waren kleinere patiënten, kleinere SVC's, lagere Nakata index, en lagere postoperatieve saturatie. De auteurs concluderen, dat vooral bovenstaande patiënt-gerelateerde factoren belangrijk zijn als voorspellers voor trombose, meer dan de operatietechniek. Interessant is verder, dat een pulmonaaltak-plastiek tijdens de Glenn procedure geen negatieve of positieve correlatie had met trombusvorming.

In de cross-sectionele studie van **Manhiot G et al 2012** worden de trombotische complicaties (veneus, arterieel of intracardiaal) en de rol van tromboseprofylaxe beschreven bij een grote groep patiënten in verschillende stadia van het univentriculaire palliatieve traject. (6) Van de 139 patiënten met PCPC (12% bilateraal) kreeg 54% geen profylaxe, 6% alleen aspirine, 4% aspirine met enoxaparine, en 35% warfarine +/-enoxaparine tijdens instellen. Van deze 139 patiënten had 28% één of meerdere trombotische complicaties, de meeste vroeg postoperatief, maar 9% pas na ontslag. Het betreft hier vooral perifeer veneuze trombi. Bij univariate analyse toonden alleen prematuriteit en postoperatieve ECMO een verhoogd risico op trombose post PCPC. Multivariate analyse liet een verlaagd laag tromboserisico zien bij gebruik van tromboseprofylaxe op postoperatieve dag 7. Zonder trombose profylaxe daalt de trombose vrije overleving post Glenn van 93% 1 week post OK naar 59% 3.5 jaar post OK (-34%). Met trombose profylaxe daalt de trombose vrije overleving van 87% 1 week post OK naar 68% 3.5 jaar post OK (-18 %). Vooral LMWH zou een gunstig effect hebben na PCPC. Het bijgevoegde antistollingsprotocol van de Toronto-groep vermeldt vroeg postoperatief starten van enoxiparine bij patiënten met bilaterale PCPC of met eerdere trombotische complicaties. Bij bilaterale PCPC wordt LMWH gecontinueerd tot aan de Fontanoperatie. Bij eerdere trombotische complicatie als indicatie wordt de LMWH gestopt 3 maanden post PCPC. Er zou alleen een indicatie zijn voor aspirine of clopidogrel bij LMWH-overgevoeligheid of als toevoeging aan LMWH bij sterk verhoogd trombose risico.

In de in 2012 verschenen Evidence-Based Clinical Practice Guideline, getiteld "Antithrombotic Therapy in Neonates and Children" van de American College of Chest Physicians olv **Monagle** wordt gesteld, dat trombotische complicaties na de Glenn shunt weinig frequent zijn en dat er geen gepubliceerde data zijn die routine trombose profylaxe post-Glenn steunen.(7) Op theoretische gronden zou tromboseprofylaxe echter het risico op vroeg post-operatieve trombose in het pulmonale vaatbed kunnen verminderen en daarmee de kans op latere succesvolle Fontan completering verhogen. De graad 2 C aanbeveling in bovengenoemde richtlijn luidt dan ook: voor kinderen met PCPC wordt post-operatieve ongefractioneerde heparine aanbevolen. Tav van interstage Glenn-Fontan antistolling is de aanbeveling geheel vrijblijvend: geen antistolling of plaatjesremmers of antistolling met VKA met een target INR van 2.5 (range, 2.0 tot 3.0). Er worden geen risicofactoren geformuleerd.



JP Cheatham meldt in zijn voordracht van mei 2013 voor de American Association of Thoracic Surgeons trombose bij 6 van 60 patiënten (10%), die na aanvankelijke hybride Norwood een comprehensive stage II (boogreconstructie met Glenn) ondergingen. De trombose was bij alle patiënten gelokaliseerd in de linkerpulmonaaltak. Drie van deze patiënten overleden in de direct postoperatieve fase. Nav deze bevindingen werd een postoperatief antistollingsprotocol opgesteld: volledige heparinisatie gedurende 6 weken, evt mbv LMWH, en prospectieve lab monitoring voor trombusvorming. In een recente publicatie van **Galantowicz et al** wordt de preprotocol-groep (64 patiënten) vergeleken met de post-protocolgroep (55 patiënten). Pre-protocol mortaliteit was 19% (12 van 64), waarvan 7 door pulmonalistak trombose. Chirurgisch-technische aanpassingen, vooral gericht op het uitstellen van de Glenn-chirurgie bij te kleine VCS of te kleine pulmonaaltakken in combinatie met postoperatieve antistolling deed de mortaliteit dalen naar 4%. In de post-protocolgroep van 55 patiënten werd geen pulmonalistaktrombose meer gezien. (8)

### Conclusies literatuur

Niveau 3	Bilaterale PCPC geeft mogelijk een hoger trombose risico dan unilaterale PCPC Iyer 2000 (B)
Niveau 3	Post Glenn geeft tromboseprofylaxe (LMWH of VKA of aspirine) mogelijk een minder grote daling van de trombosevrije overleving Manlhiot 2012 (B)
Niveau 3	Gebruik van tromboseprofylaxe (LMWH of VKA of aspirine) op dag 7 post Glenn verlaagt mogelijk het late trombose risico post Glenn Manlhiot 2012 (B)
Niveau 3	Postoperatieve LMWH gedurende 6 weken na comprehensive stage II na hybride Norwood draagt mogelijk bij tot daling van mortaliteit tgv trombose. Galantowicz 2016 (B)

### Overwegingen

Trombotische complicaties na PCPC worden nog steeds als zeldzaam beschouwd. Er is in de literatuur geen harde evidence te vinden voor routinematige antistolling. Wel zijn er in de loop der jaren risicofactoren geformuleerd voor trombotische complicaties post Glenn, die speciale aandacht behoeven, zoals bilaterale VCS, kleine VCS bij jonge kinderen, kleine pulmonaaltakken, en stents in pulmonaaltakken. Ook Glenn in het kader van een comprehensive stage II is recent bestempeld als risicofactor voor post-operatieve pulmonaaltak trombose. Vroeg postoperatieve tromboseprofylaxe met ongefractioneerde heparine of LMWH zou in deze risicogroepen geïndiceerd kunnen zijn. LMWH heeft hierbij de voorkeur ivm betere effectiviteit en veiligheid, makkelijkere toediening en monitoring. Ongefractioneerde heparine kan echter eenvoudiger gecoupeerd worden in geval van een nabloeding.

Embolisatie (veneus of arteriëel) na PCPC blijkt niet zeldzaam te zijn en dit gegeven zou betrokken moeten worden in de overweging wel of niet tromboseprofylaxe te geven. Ook de mogelijkheid van subklinische microtrombi in de intrapulmonale arteriën in de vroeg postoperatieve periode en de invloed daarvan op de lange termijn prognose zou de drempel voor het geven van antistolling lager moeten maken. In dit kader dient ook het postoperatief zo snel mogelijk verwijderen van eventuele centraal veneuze lijnen in de bovenste lichaamshelft genoemd te worden.

Verder adviseren antistollingsprotocollen van de grote kinderhartchirurgische centra (Boston, Toronto, Philadelphia, Melbourne) antistolling post Glenn, ondanks gebrek aan bewijs. Zij adviseren niet alleen antistolling vroeg postoperatief te geven (ongefractioneerde heparine of LMWH), maar ook interstage Glenn-Fontan (TAR of soms ook LMWH). Vooral bij een niet afgesloten blind-eindigende pulmonalisstomp valt LMWH of VKA te overwegen in navolging van het advies bij Fontan.

Tabel 1 : Risicofactoren voor trombose post Glenn

Bilaterale venae cavae superiores
Kleine pulmonaaltakken
Stent in pulmonaaltak
Niet afgesloten blind-eindigende pulmonalisstomp
Stasis van bloed in hypoplastische ventrikel
Na comprehensive stage II (boogrepair-Glenn)

### **Aanbevelingen**

1. Postoperatief wordt geadviseerd om alle centraal veneuze lijnen zo snel mogelijk te verwijderen uit het Glenn stroomgebied
2. In de direct post-operatieve fase van de Glenn operatie wordt een actief antistollingsbeleid met ongefractioneerde heparine of LMWH geadviseerd voor alle patiënten, maar in ieder geval voor patiënten met risicofactoren (zie tabel 1)
3. Na het op gang komen van de orale intake kan in de meeste gevallen overgegaan worden op trombocytenuitremming
4. Het valt te overwegen de behandeling met heparine gedurende minstens 6 weken voort te zetten bij patiënten met bilaterale Glenn of Glenn in het kader van een comprehensive stage II (Norwood-Glenn)
5. Lange termijn behandeling met TAR wordt geadviseerd voor patiënten met risicofactoren en valt te overwegen voor alle Glenn-patiënten
6. Bij niet afgesloten blind- eindigende pulmonalis stomp kan LMWH of VKA overwogen worden.

## Aorto-pulmonale en rechter ventrikel-pulmonale shunts

J.A.E. Kammeraad, kinderarts-kindercardioloog, Sophia kindziekenhuis, Erasmus MC

### Inleiding

Shunt dysfunctie wordt gerapporteerd tussen 1 en 18% (9-16) en is een belangrijke oorzaak voor interim mortaliteit. Shunt dysfunctie kan ontstaan ten gevolge van shunt-trombose, -fibrose (15) en een kaliberverschil tussen aan- en/of afvoerende vat ten opzichte van de shunt(13). Kleinere shunts (3-3.5 mm) (11, 15, 17), jongere leeftijd (10, 17), een lager gewicht (10, 12, 18) en een preoperatief verhoogd hemoglobinegetal(12), zijn risicofactoren voor shunt occlusie en/of vroege mortaliteit. Fenton et al. evalueerden de oorzaken van interim mortaliteit van 21/146 zuigelingen met aorta-pulmonale shunts(11). Bij autopsie van 15/21 Patiënten werd bij 5/15 (33%) een shunt trombose gevonden en bij 2/15 (13%) een myocard infarct. Trombose van de shunt is dus een belangrijke oorzaak van mortaliteit.

De beschikbare literatuur concentreert zich met name op het gebruik van TARs bij aorta-pulmonale shunts. Er bestaan geen publicaties van gerandomiseerd, gecontroleerde trials naar de effectiviteit van antistollingstherapie bij patiënten met aorta-pulmonale shunts. Er zijn daarnaast geen studies gedaan die de effectiviteit van antistollingstherapie bij de verschillende typen shunts evalueren. In beschreven studies, worden alle shunts (aorto-pulmonale shunt (Modified Blalock-Taussig [MBT] of centraal) en rechter ventrikel-pulmonale shunt [Sano]) gezamenlijk geëvalueerd. Zodoende zal de werkgroep een advies suggereren voor alle aorto-pulmonale shunts tezamen.

### Samenvatting literatuur

De volgende studies tonen geen effect van antistollingstherapie. **Fenton et al.** beschrijven de follow up van 146 zuigelingen met een aorta-pulmonale shunt. Zij vinden in totaal 10 shunt tromboses (6.8%) met hogere incidentie in de kleinere shunts (3-3.5 mm). De incidentie van trombose was hoger in de groep die TAR kregen, maar patiënten met kleinere shunts kregen ook vaker TAR(11).

**Wells et al.** beschreven de histopathologie van 155 electief verwijderde MBT shunts op de leeftijd van 8 maanden(15). Zij vonden >50% occlusie bij 21% van de patiënten. Onduidelijk blijft hoeveel stenose ontstaat ten gevolge van trombose dan wel ten gevolge van (myo)fibrotische proliferatie. Alle 155 patiënten werden behandeld met TAR. TAR is dus niet voldoende om shunt occlusie volledig te voorkomen.

De volgende studies tonen wel effect aan van antistollingstherapie. **Manlhiot et al.** evalueren de trombotische complicaties en tromboseprofylaxe van 145 patiënten gedurende de verschillende stadia van een één-kamer palliatie traject (6). 136/145 Patiënten kregen een vorm van aorto-pulmonale shunt; MBT shunt (n=80), Sano shunt (n=16), hybride procedure (n=40), anders (n=9). Hiervan kregen 101 (70%) patiënten antistollingstherapie (Enoxaparine (n=95, 66%), ASA (n=3, 2%) of ASA met Enoxaparine (n=3, 2%)) en 44 (30%) geen antistollingstherapie. Shunt trombose werd beschreven bij 4 (3%) van de patiënten. Klinisch manifeste trombose op andere plaatsen (vb vena femoralis trombose op het moment van lijnplaatsing en andere veneuze en arteriële tromboses) werd beschreven bij 58/145 (40%). Multivariate analyse toont een beschermend effect aan van

antistollingstherapie in het voorkomen van (alle) trombotische complicaties bij 145 patiënten na initiële palliatie. Er kan geen vergelijking gemaakt worden tussen effectiviteit ASA ten opzichte van geen antistollingstherapie vanwege kleine aantallen en er wordt geen vergelijking gemaakt voor solitair shunt occlusie los van andere trombotische complicaties.

**Motz et al.** publiceerden de retrospectieve follow up van 37 patiënten met een Aorta-pulmonale shunt tussen 1989 en 1996 waarbij het effect van TAR op shunt occlusie werd geëvalueerd. Met een shuntocclusie bij 12/22 (54%) van de zuigelingen zonder TAR en 2/15 (13%) van de zuigelingen met TAR, concluderen zij dat TAR het voorkomen van shunt occlusie reduceert.(19)

Er is één prospectieve multicenter studie van **Li et al.** die 1004 patiënten met shunts (aorta-pulmonale shunt n= 954, Sano shunt n=50) en het gebruik van Aspirine (806/1002 patiënten) evalueert. De incidentie van shunttrombose is 12% (99/1004). Zij tonen een significant beschermend effect van Aspirine aan op zowel shunt trombose (Hazard ratio 0.13; 95% CI 0.03-0.59; P=0.08) als mortaliteit. (14)

**Wessel et al.** publiceerden een grote multicenter studie die in een gerandomiseerd, geblindeerd en placebo-gecontroleerde opzet de veiligheid en effectiviteit van Clopidogrel bij 906 kinderen met een aorta-pulmonale shunt evalueert (MBT shunt n=622; Sano shunt n=121; Centrale shunt n=78; Stent in ductus arteriosus n=84)(20). Primaire eindpunten waren: overlijden of harttransplantatie, shunt trombose waarvoor een interventie noodzakelijk was of een cardiale procedure verricht binnen de eerste 120 levensdagen ten gevolge van een event dat trombotisch geweest zou kunnen zijn. Hierbij werd geen toegevoegde waarde aangetoond van het gebruik van Clopidogrel (0.2 mg/kg/dg) naast de gangbare therapie (Aspirine 84%, geen antistolling 16%), ten opzichte van placebo. Wel werd een significant beschermend effect van Aspirine gezien; 18.6% van de kinderen die aspirine kregen tegenover 28.2% van de kinderen die geen aspirine kregen, bereikten een primair eindpunt. Aspirine zorgde voor een relatieve risicoreductie van 40.1%.(20)

#### *Bestaande richtlijnen*

De American College of Chest Physicians zijn in hun guidelines betreffende tromboseprofylaxe bij kinderen met een (M)BT shunt niet eenduidig en adviseren of TAR of geen anti-trombotische therapie te gebruiken.(21)

De American Heart Association adviseert TAR bij alle kinderen met een aorta-pulmonale shunt.(22)

#### *Overbruggingstherapie post-operatief*

Ten aanzien van intra-operatieve en direct post-operatieve antistollingstherapie na aanleggen van een aorta-pulmonale shunt is geen specifieke literatuur beschikbaar. In bovenstaande literatuur worden patiënten met een shunt aangelegd onder cardiopulmonale bypass hierbij uiteraard gehepariniseerd. In de meeste centra wordt deze heparinisatie aan het eind van de operatie bij goede hemostase niet gecoupeerd met protamine. Indien de shunt wordt aangelegd zonder cardiopulmonale bypass, worden de meeste kinderen opgeladen met heparine juist voorafgaand aan het verwijderen van de klemmen. (9,13)

Er zijn eveneens verschillende centra die, zodra goede hemostase is bereikt, overbruggen met heparine of LMWH totdat de permanente antistollingstherapie gestart kan worden.(9,13) De meeste centra in Nederland hebben dit niet als standaard beleid.

### *Shunt-trombose*

Indien een shunt trombose optreedt geeft de literatuur geen eenduidig advies ten aanzien van het te volgen beleid. De verschillende opties bestaan uit re-operatie met revisie van de shunt, trombolyse of ballonangioplastiek al dan niet met percutane transcatheter trombectomie of anticoagulantia.

### **Conclusies literatuur**

Niveau 2	Aspirine heeft waarschijnlijk een beschermend effect op shunt trombose en mortaliteit bij kinderen met een aorto-pulmonale of rechter ventrikel-pulmonale shunt of stent in ductus arteriosus Wessel 2013 (A2), Li 2007 (B), Motz 1999 (B)
Niveau 2	Clopidogrel heeft waarschijnlijk geen toegevoegde waarde bij het gebruik van aspirine voor preventie van shunt trombose, trombotisch event of mortaliteit bij kinderen met een aorto-pulmonale of rechter ventrikel-pulmonale shunt of stent in ductus arteriosus Wessel 2013 (A2)

### **Overwegingen**

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van TAR onderzoeken bij patiënten met aorto-pulmonale shunts. Uit de beschikbare case-series lijkt antistollingstherapie(11) en specifiek TAR(14, 21) zinvol in het voorkomen van trombotische complicaties van aorto-pulmonale shunts. Clopidogrel in een dosering van 0.2 mg/kg/dag heeft hierbij geen toegevoegde waarde.(20)

De aantallen studie patiënten zijn te klein om de effectiviteit van TAR te beoordelen voor de verschillende typen aorto-pulmonale shunts. Net als in bestaande literatuur doet de werkgroep derhalve 1 advies voor alle aorto-pulmonale shunts gezamenlijk.

Er zijn geen gerandomiseerde studies beschikbaar die het effect van heparine durante en aansluitend op de operatie na aanleggen van de shunt evalueren, alvorens met de permanente antistollingstherapie wordt gestart. De meeste centra in Nederland gebruiken geen overbruggingstherapie. In combinatie met het bloedingsrisico post-operatief, heeft dit de werkgroep doen besluiten om (vooralsnog) geen overbruggingstherapie in de vorm van heparine te adviseren.

### **Aanbevelingen**

7. Er wordt geadviseerd om kinderen met aorto-pulmonale shunt (MBT of centraal, Sano of stent in ductus arteriosus) te behandelen met TAR. De geadviseerde dosis is als volgt:
 

	Acetylsalicylzuur / Carbasalaatcalcium:
- gewicht 1 – 6 kg	15 mg/ 19 mg
- gewicht 6 – 10 kg	30 mg/ 38 mg
- gewicht 10 - 20 kg	40 mg/ 50 mg
- gewicht > 20 kg	80 mg/ 100 mg

Start TAR direct postoperatief bij hervatting orale voeding en geeft TAR gedurende de tijd dat er een shunafhankelijke circulatie is.

8. Overbruggingstherapie per- en direct postoperatief in de vorm van heparine of LMWH tot aan start van TAR wordt niet geadviseerd.

## Fontan circulatie

J. Kammeraad, kinderarts-cardioloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis

M. Rijlaarsdam, kinderarts-cardioloog, LUMC

P. van de Woestijne, cardiothoracaal chirurg Erasmus MC

N. Ketharanathan, kinderarts – fellow kinder IC, Erasmus MC – Sophia kinderziekenhuis

### Inleiding

Trombo-embolische complicaties vormen een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit na een Fontan operatie(23). De prevalentie wordt gerapporteerd tussen de 2.7 en 33% (24-27). Dit risico voor trombose wordt enerzijds gerapporteerd direct na de Fontan procedure, maar anderzijds bestaat er ook een toegenomen risico tijdens de lange termijn follow up na de Fontan procedure. Bij mortaliteit is er in 25% sprake van een associatie met trombo-embolische processen (28). De kans op overlijden geassocieerd aan een trombo-embolisch proces is groot (8/11 patiënten). Veertien jaar na Fontan chirurgie wordt gerapporteerd dat 17% van de patiënten asymptomatische “silent” pulmonale embolieën heeft (29).

### Samenvatting van de literatuur

Twee studies met echter weinig trombotische events, concluderen dat er geen toegevoegde waarde bestaat voor het standaard toedienen van antistollingstherapie bij kinderen met een Fontan circulatie (30,31);

**Cheung et al.** (30) verrichtten een retrospectief onderzoek bij 102 etnisch Chinese kinderen die een Fontan operatie ondergingen tussen 1980 en 2002. Patiënten met een extracardiale tunnel kregen allemaal Warfarine therapie, de overige patiënten Warfarine (met streef INR 1.5-2.5), Aspirine of geen antistollingstherapie afhankelijk van de voorkeur van de kinderarts-cardioloog. Vijftien kinderen overleden; bij deze kinderen werden bij obductie geen trombi gevonden. Vier van de 85 overlevende kinderen (4.7%) ontwikkelden een trombo-embolische complicatie variërend in ernst. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de prevalentie van trombo-embolische complicaties in kinderen met Warfarine (n=46) versus kinderen zonder antistollingstherapie (n=31). Er werden geen trombo-embolische processen vastgesteld bij de kinderen die Aspirine kregen (n= 8). Er werden geen significante bloedingscomplicaties gemeld bij de kinderen met Warfarine therapie. De trombo-embolische processen werden driemaal gevonden bij klinische verdenking (uitval) en eenmaal werd bij routinematige controle een trombus in een blinde pulmonalisstomp gevonden. De kleine patiëntengroepen maakten een statistische analyse voor verschillen tussen de types Fontan circulatie en al of geen fenestratie, niet mogelijk.

**Kaulitz et al.** (31) onderzochten retrospectief 142 kinderen met een TCPC met een laterale tunnel (n=121) of extracardiale tunnel (n=21) geopereerd tussen 1988 en 2002. Het antistollingsbeleid werd gekozen aan de hand van risicostratificatie. De mediane follow up was 7.6 jaar. In de vroeg post-operatieve periode overleed geen enkele patiënt ten gevolge van trombo-embolische complicaties. Trombose trad op bij tien van de 142 (7%) patiënten; in acht van de tien was dit direct in de post-operatieve fase onder ongefractioneerde heparine behandeling. Bij de overige twee patiënten trad bij de een trombose op onder behandeling met VKA, en bij een ander die geen antistollingstherapie voorgeschreven had gekregen. Vanwege het kleine aantal trombi, was een statistische analyse van de effecten

van de strategieën op het trombose risico niet mogelijk. Ook werd de analyse bemoeilijkt doordat gedurende de studie, de patiënten tussen verschillende behandelingsgroepen wisselden afhankelijk van het klinisch beeld of diverse bevindingen. Opvallenderwijs, hadden vier van de tien patiënten met trombus vorming een proteïn losing enteropathy (PLE) ontwikkeld. Bij trombofilie onderzoek naar protrombotische stollingsafwijkingen werden geen eenduidige overeenkomsten in deze groep gevonden. De auteurs concluderen dat standaard antistollingstherapie bij patiënten met een Fontan circulatie niet noodzakelijk is, maar beperkt moet worden tot de groep die risicofactoren voor trombose vertoont. Vroege risicofactoren waren de operatiemethode, pre-operatieve parameters en het vroege post-operatieve resultaat (alle niet nader gespecificeerd). Als late risico's werden beschouwd: trombo-embolische complicaties, atriale tachycardieën, symptomatische PLE, polycythemie en ventriculaire dysfunctie.

Andere studies tonen wel toegevoegde waarde van antistollingstherapie aan.

In 2008 beschreven **Khairy et al.** (32) de lange termijn overleving, oorzaken van overlijden en voorspellende factoren voor overlijden bij een cohort van 261 patiënten met verschillende typen Fontan operatie, geopereerd tussen 1973-1991. De patiënten ondergingen een Fontan operatie op een mediane leeftijd van 7.9 jaar (range 1.1-17.5 jaar). Zes en zeventig van de 261 patiënten (29.1%) overleden binnen de mediane follow up duur van 12.2 jaar. Zes van de 76 (7.9%) overleden aan een trombo-embolische complicatie. The cumulatieve hazard ratio voor overlijden aan trombo-embolische complicaties nam toe vanaf 15 jaar na Fontan chirurgie. De mediane leeftijd van overlijden ten gevolge van een trombo-embolie was in deze studie zelfs 24.9 jaar (range 15.8-33.9 jaar). Op een patiënt met een laterale tunnel na, hadden alle patiënten een rechter atrium-pulmonaal arterie connectie. In een multivariate analyse was het onthouden van anticoagulantia in de vorm van VKA, dan wel TARs, een significante risicofactor voor overlijden ten gevolge van een trombo-embolie (Hazard Ratio 91.6; CI 4.2-2004.8; p 0.0041). In de univariate analyse vormde het onthouden van anticoagulantia een significante risicofactor voor "alle oorzaken mortaliteit of transplantatie" (Hazard Ratio 3.7; CI 1.8-7.7; P 0.0005).

**Seipelt et al.** (25) beschreven in een retrospectieve studie, de verschillende therapeutische strategieën met anticoagulantia en associaties met het aantal trombo-embolieën bij 85 Fontan patiënten, geopereerd tussen 1986-1998 met een gemiddelde leeftijd van  $7.3 \pm 8.1$  jaar. De gemiddelde follow up duur was  $5.7 \pm 3.5$  jaar. Bij 31/85 patiënten werd een transoesophageale echocardiografie (TOE) verricht tijdens de follow up periode. In 13/85 patiënten was er sprake van een trombose, waarvan 8 symptomatisch. In 7/13 gevallen van trombose trad deze op in het 1<sup>e</sup> jaar post-Fontan. Een tweede piek met een verhoogde trombose incidentie vond plaats tien jaar na aanleg van de Fontan. In 10/13 gevallen van een trombose, werd deze vastgesteld in patiënten zonder anticoagulantia (n=45, 22%), in 1/13 gevallen van trombose was dit bij een van de 14 patiënten (7.1%) met ASA en 1/13 gevallen van trombose bij een van de 26 patiënten met VKA (3.8%). Eén trombose werd niet in de analyses meegenomen i.v.m. het staken van de VKA twee maanden voorafgaand aan het ontstaan van de trombose. De cumulatieve trombo-embolische event rate was ongeveer vier keer hoger voor de patiënten zonder anticoagulantia in vergelijking met de patiënten die VKA kregen. De auteurs concludeerden dat VKA effectief zijn in het voorkomen van trombo-embolische complicaties en beter dan het onthouden van anticoagulantia. Het verschil



tussen VKA en ASA kon niet beoordeeld worden vanwege de kleine aantallen. Er werd geen verschil in trombose risico aangetoond tussen de verschillende typen Fontan operatie.

**Marrone et al.** (33) verrichtten een systematische review en meta-analyse waarin ze ASA en VKA vergeleken bij patiënten met een Fontan circulatie met een extracardiale tunnel. Zij vonden 35 gevallen van trombose bij 1075 patiënten met een extracardiale tunnel. De incidentie trombo-embolieën was voor beide groepen gelijk.

**Manhiot et al.** (6) publiceerden in 2012 een retrospectieve cross-sectionele studie die de incidentie van trombotische complicaties tijdens de drie de stappen naar single ventricle palliatie of TCPC beschrijft. Zij includeerden 162 patiënten met een Fontan circulatie (operatie tussen 2000-2009) met een mediane follow up duur van 2.3 jaar (maximaal 7.3 jaar) en een mediane leeftijd ten tijde van de Fontan operatie van 3.4 jaar  $\pm$  1.4 jaar. Het grootste deel van de patiënten werd behandeld met VKA (n=126) en een kleiner deel met ASA (n=27) of niets (n=10) (Totaal 163:cross over van 1 patient). Zesentwintig van de 162 (16%) patiënten hadden een klinisch manifeste trombose als complicatie. In deze groep werden ook de patiënten met een vena femoralis trombose op het moment van lijnplaatsing geïnccludeerd. Bij 4 van de 162 patiënten (3%) was de trombo-embolische complicatie een cerebrale stroke of longembolie. In 11 van de 162 (7%) patiënten trad trombose op in de vroege post-operatieve periode, waarvan één cerebrale stroke en één longembolie. In deze studie was het type tunnel en het gebruikte materiaal geen significante risicofactor voor het ontstaan van trombose. In een multivariaat parametrisch overlevingsmodel was het gebruik van VKA (Warfarine) ten opzichte van ASA (HR 0.27; CI 0.07-0.99) dan wel geen therapie met anticoagulantia (HR 0.18; CI 0.04-0.76), geassocieerd met een afname van het risico op trombose na ziekenhuis ontslag. Er was geen verschil in trombose risico wanneer de groep met ASA vergeleken werd met de groep die geen anticoagulantia gebruikte, hoewel deze analyse belemmerd werd door de kleine onderzoeksgroepen. Eén major bloedingscomplicatie werd gemeld bij een patiënt behandeld met Warfarine.

**Monagle et al.** (34) vergeleken recent in de grootste gerandomiseerde trial de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van VKA (Warfarine) ten opzichte van ASA. Honderdenelf patiënten die Fontan chirurgie ondergingen (tussen 1998-2003) op een gemiddelde leeftijd van respectievelijk  $4.6 \pm 2.3$  (ASA; n=57) en  $5.1 \pm 3.4$  (Warfarine; n=54) jaar werden geïnccludeerd en 2 jaar vervolgd. Met behulp van TOE werd actief gezocht naar trombi. In totaal werden er 25 trombi (23%) gediagnosticeerd, waarvan 7 (28%) symptomatisch waren. Zeven patiënten hadden trombose op meerdere locaties, 20 in de Fontan aansluiting, 4 in de pulmonaal arteriën, en 7 op andere veneuze plaatsen. In een Kaplan Meier curve was het percentage patiënten met trombose 2 jaar na aanleggen van de Fontan 19%, ondanks therapie met Warfarine of ASA. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide therapieën met betrekking tot het aantal ontstane trombo-embolische processen. Tussen de groepen werd ook geen verschil in grote bloedingen vastgesteld. In de groep van patiënten met Warfarine kwamen wel significant meer kleine bloedingen voor.

Dezelfde groep (**McCrinkle et al**) publiceerde zeer recent een secundaire analyse van dezelfde onderzoekspopulatie (35) specifiek gericht op identificatie van factoren geassocieerd met een verhoogd risico op trombose. Hieruit blijkt een 3.5 keer verlaagd risico op trombose voor de patiënten die goed ingesteld Warfarine (>30% van de tijd INR>2) of

ASA gebruiken ten opzichte van patiënten met een slecht gecontroleerde Warfarine therapie. In deze post-hoc analyse wordt geen significant verschil aangetoond in het trombo-emboliserisico voor patiënten met goed gecontroleerde Warfarine therapie ten opzichte van ASA therapie, maar lijkt er wel een trend te bestaan dat goed gecontroleerde Warfarine therapie (>30% van de tijd INR > 2) op lange termijn (>2.5 jaar follow up) beter beschermt tegen trombose.

**Potter et al.**(36) beschreven 210 patienten na Fontan operatie ondergaan tussen 1973 en 1991, op de gemiddelde leeftijd van 8.5 jaar. Veertig patiënten (19%) ondervonden een trombo-embolisch event, waaraan 5 patiënten overleden. 28/40 patiënten kregen geen antistollingstherapie (n=125). De overige 12 gebruikten respectievelijke ASA (n=5/51) of Warfarine (n=7/54) na een gemiddelde follow up duur van respectievelijk 15.8 en 17.1 jaar. Het gebruik van ASA dan wel Warfarine was geassocieerd met significant lager aantal trombo-embolische events. Er bestond geen significant verschil tussen het gebruik van Warfarine ten opzichte van ASA in het voorkomen van trombo-embolische processen.

**Alsaied et al.** (27) publiceerden recent een meta-analyse van 10 studie 's die in totaal 1200 Fontan patiënten beschrijven met een gemiddelde follow up van 7.1 jaar. De incidentie van trombo-embolieën was 11.3%. De patiënten die antistollingstherapie kregen, hadden een significant lagere incidentie trombo-embolieën tov van de patiënten zonder antistollingstherapie (respectievelijke incidenties 18.6% (zonder antistollingstherapie), 8.6% (Aspirine) en 9% (Warfarine)). Zij toonden geen verschil in incidentie van trombo-embolieën aan tussen Warfarine en Aspirine, zowel in de vroege versus later operatieve fase (< 6 maanden versus > 6 maanden na completeren Fontan circulatie).

### Conclusies literatuur

Niveau 1	Antistollingstherapie is effectiever dan geen therapie in de preventie van trombo-embolieën bij kinderen na Fontan chirurgie Khairy 2008 (B), Seipelt 2002 (B), Alsaied 2015 (A1), Potter 2013 (B)
Niveau 1	VKA en aspirine lijken even effectief in de preventie van trombo-embolieën bij kinderen na Fontan chirurgie Alsaied 2015 (A1), Potter 2013 (B)
Niveau 3	Slecht ingestelde VKA is mogelijk minder effectief dan goed ingestelde VKA (> 30% van de tijd INR > 2) en aspirine in preventie van trombo-embolieën na Fontan chirurgie McC Crindle 2013 (B)
Niveau 3	Goed ingestelde VKA (> 30% van de tijd INR > 2) is mogelijk effectiever dan aspirine in preventie van trombo-embolien na Fontan chirurgie op de lange termijn McC Crindle 2013 (B)

### Overwegingen

*Antistolling bij Fontan circulatie*

Trombo-embolische processen zijn een belangrijke complicatie bij patiënten met een Fontan circulatie en leiden regelmatig tot ernstige morbiditeit en mortaliteit. Op basis van de artikelen van Khiary et al. (32), Seipelt et al. (35), Potter et al.(36) en Alsaied et al.(27) concludeert de werkgroep dat Fontan patiënten met VKA of aspirine een lager risico hebben op trombo-embolische processen dan zonder antistolling.

Uit de literatuur wordt niet duidelijk of VKA of aspirine de voorkeur heeft. Er is in geen enkele studie superioriteit aangetoond van aspirine ten opzichte van VKA of andersom. De richtlijn van de American College of Chest Physicians uit 2012 (21) adviseert anticoagulantia te starten in de vorm van heparine gevolgd door VKA, dan wel met aspirine en is dus ook niet eenduidig.

De richtlijn van de American Heart Association uit 2013 (22) adviseert postoperatieve antistolling met heparine of VKA gedurende 3 tot 12 maanden na de Fontanoperatie. VKA wordt gecontinueerd als er anatomische of hemodynamische risicofactoren zijn. Bij afwezigheid van deze risicofactoren kan worden overgegaan op lange termijn antistolling met aspirine. Ook Firdouse (23) stelt een vergelijkbaar algoritme voor.

Er is 1 studie die een trend laat zien dat dat VKA mogelijk op de lange termijn effectiever is dan aspirine in het voorkomen van trombose. Echter daartegenover staat dat patiënten die een slecht ingestelde INR hebben (i.e. meer dan 30% van de tijd INR <2.0), een significant hoger risico hebben op het ontwikkelen van trombose (14). Een groot deel van de geëvalueerde INR waarden (41%) in de onderzochte patiëntenpopulatie bleek onder de target range te zijn (26). Deze bevindingen kunnen een verklaring zijn voor de inconsistente resultaten met betrekking tot de effectiviteit van tromboseprofylaxe in Fontan patiënten. Er bestaat een minimale antistollingsactiviteit bij een INR van <2.0 en bijna helemaal geen antistollingsactiviteit bij een INR < 1.5 (37). Aangezien de INR waarden in andere studies naar het effect van antistollingstherapie bij Fontan patiënten niet geëvalueerd zijn, suggereert deze bevinding mogelijk een onderschatting van de effectiviteit van VKA in eerdere studies. In Nederland laat een enquête bij de trombosediensten in 2009 zien dat 30% van de laatst gemeten INR waarden bij kinderen (0-18 jaar) buiten de therapeutische range valt. Bij kinderen onder 2 jaar en bij adolescenten waren de resultaten het slechts: respectievelijk 50% en 32% van de laatste INR waarden was buiten de therapeutische grens.(65) Er bestaat geen significant groter aantal grote bloedingscomplicaties bij het gebruik van VKA ten opzichte van trombocyten aggregatieremmers (34). Ohuchi beschrijft 4.4% hemorragische events bij 18/412 patiënten. Warfarine gebruik was een risicofactor, maar werd niet solitair beoordeeld, alleen in combinatie met TARs(24).

Ten aanzien van het tijdstip van optreden van trombose wordt in een aantal studies een toegenomen incidentie in de vroege fase na de operatie beschreven, gevolgd door een levenslang cumulatief risico dat met name begint 15 jaar na completeren van de Fontan circulatie (6, 24,25,28,32,34,35). De recentst gepubliceerde meta-analyse bevestigt deze bevinding echter niet(27).

Momenteel zijn alle beschikbare antistollingstherapieën voor kinderen met een Fontan circulatie (VKA dan wel TARs) niet optimaal in het voorkomen van trombose (25,27,30-35). Nieuwe orale anticoagulantia zoals Dabigatran, Apaxiban, Rivaroxaban en Edoxaban lijken effectief, meer stabiel, gemakkelijker te doseren en veiliger dan de conventionele VKA bij

volwassenen, maar de veiligheid en effectiviteit bij kinderen met Fontan circulatie moet nog onderzocht worden.

Tevens wordt onderzoek gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van nieuwe TARs bij kinderen. Clopidogrel is hiervan één van de bekendste (38,39). Clopidogrel lijkt goed verdragen te worden met minimale bloedingscomplicaties. Echter naar de effectiviteit, de juiste dosering, de indicaties en veiligheid bij kinderen dient meer onderzoek verricht te worden. In juli 2013 werd in The New England Journal of Medicine een gerandomiseerde, geblindeerde en placebo-gecontroleerde trial gepubliceerd die de veiligheid en effectiviteit van Clopidogrel bij kinderen (n=906) met een arterio-pulmonale shunt onderzocht(34). Hierbij werd geen toegevoegde waarde aangetoond van het gebruik van Clopidogrel (0.2 mg/kg/dg). Er bestond geen verhoogd bloedingsrisico met Clopidogrel ten opzichte van ASA/Ascal (40). Studies met Clopidogrel bij de Fontan circulatie zijn niet beschikbaar.

Op basis van het bovenstaande adviseert de werkgroep om kinderen met Fontan gedurende de eerste 3 tot 12 maanden te behandelen met VKA (mits een goede INR gewaarborgd kan worden), gevolgd door aspirine. Hoewel de meest recente meta-analyse (27) geen argument geeft om bovengenoemde tijdsverdeling aan te houden, vindt de werkgroep het nog te vroeg om op basis van 1 meta-analyse het huidige beleid in Nederland te veranderen.

#### *Tijdstip van starten anticoagulantia in direct post-operatieve fase*

Een deel van de trombo-embolische complicaties zal ontstaan in de direct post-operatieve periode en het eerste jaar na Fontan completering. De literatuur, evenals bestaande richtlijnen zijn niet geheel duidelijk in het moment van starten van therapie met anticoagulantia als wel het eventueel overbruggen van een bepaalde periode met ongefractioneerde heparine of LMWH. Op basis van de bevindingen dat een deel van de trombi ontstaat kort na de ingreep (gevolgd door een lager, maar cumulatief risico in follow up) (24,25,28,32-34) adviseert de werkgroep om in overleg met kinderarts-cardioloog en cardio-chirurg op de 1<sup>ste</sup> dag post-operatief te starten met heparine en een oplaaddosis VKA. De heparine kan worden gestaakt als een INR > 2.0 is bereikt.

In geval van aanhoudende thoraxdrainproductie met verlies van pleuravocht dan wel chylusvocht, is bekend dat het instellen van de INR moeilijk verloopt ten gevolge van het aflopen van stollingsfactoren met het drainvocht. De werkgroep adviseert deze periode eventueel te overbruggen met Fraxiparine toediening in therapeutische dosering en de VKA te starten als de thoraxdrains verwijderd zijn.

#### *Fenestratie, chirurgische techniek en chirurgische materialen*

De werkgroep adviseert geen ander antistollingsbeleid voor de verschillende cardiochirurgische technieken of materiaalkeuzes die voor de Fontan constructie worden gebruikt, omdat de beschikbare literatuur geen verschil in trombo-embolisch risico aantoonst (6,23,25,35). Ditzelfde geldt voor de patiënten met of zonder fenestratie. Literatuur toont aan dat een fenestratie geen extra risico vormt voor trombo-embolieën bij Fontan patiënten (23,35,22,23) Echter, veel klinieken sluiten deze fenestratie met behulp van een Amplatzer device, enkele maanden na completering van de Fontan. Het plaatsen van zo'n device in een traag stroomgebied vormt een argument om 3-6 maanden VKA voor te schrijven. Binnen het huidige advies wordt deze periode nu gecoverd als 'vroeg operatieve fase' (gedurende 3 – 12 maanden) waarin behandeling met VKA eerste keuze blijft mits goede controle van de INR (INR 2-3) gewaarborgd is.

### *Orale anticonceptiva*

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van orale anticonceptiva. Vanwege het trombose risico bij pilgebruik, wordt dit bij patienten met een Fontan circulatie zeer sterk afgeraden. Als alternatief kan een Mirena spiraal overwogen worden. Bij het desondanks toch gebruiken van orale anticonceptie kan overwogen worden te switchen naar VKA, INR 2-3.

### *Ontstaan van trombose onder therapie met anticoagulantia*

Helaas zijn zowel VKA als TARs suboptimaal in het voorkomen van trombo-embolische processen. Indien trombose optreedt onder gebruik van TARs wordt geadviseerd te switchen naar VKA. Indien trombose optreedt bij gebruik van VKA, dient men allereerst te zorgen voor een INR in de therapeutische range (INR>2.0). De literatuur is niet eenduidig in het te volgen beleid bij ontstane trombose bij adequate INR. In een meta-analyse (33) werd geen verschil aangetoond in preventie van trombose tussen Aspirine en VKA in combinatie met Aspirine. Een alternatief is de therapeutische INR grens op te hogen naar 2.5-3.5.

Bij ontstane trombose dient in overleg met de kinderarts-hematoloog gezocht te worden naar verklaringen voor deze trombose en dient naast een uitgebreide familie anamnese naar trombose, eventueel aanvullend trombofilie onderzoek naar congenitale of verworven pro-trombotische factoren verricht te worden.

### *Preventief onderzoek naar pro-trombotische factoren*

Verschillende studies wijzen op een disbalans tussen pro-coagulante en anti-coagulante factoren na de Fontan procedure, die mogelijk belangrijke risicofactoren vormen in het bij het ontstaan van trombose (43-50). Echter, een recente studie laat zien dat de hemostase na Fontan in balans en minder protrombotisch is dan voor chirurgie (51). Congenitale trombofilie, vooral deficiëntie van proteïne C, S en antitrombine, komt zelden voor. De klinische consequenties van trombofilie zijn voorsnog onduidelijk: het antistollingsbeleid verandert niet door het vinden van een congenitale risicofactor. Daarom adviseert de werkgroep geen standaard pre-operatief trombofilie onderzoek te doen naar congenitale pro-trombotische stollingsfactoren.

### *Aanvullende risicofactoren voor ontstaan trombose*

In een aantal observationele studies zijn risicofactoren aangetoond die het risico op trombose bij patiënten met een Fontan circulatie vergroten. Deze risicofactoren zijn weergegeven in tabel 2. Uit de literatuur blijkt dat het type Fontan operatie, het gebruikte materiaal en de aan- of afwezigheid van een fenestratie geen risicofactoren zijn voor trombose in deze patiëntengroep.

Indien er extra risicofactoren voor het ontstaan van trombose bestaan (Tabel 2), adviseert de werkgroep de antistollingstherapie zoals boven genoemd te intensiveren en waar mogelijk aanvullende risicofactoren te vermijden of te behandelen.

## **Aanbevelingen**

8. Behandel alle kinderen met een Fontan circulatie in de postoperatieve fase (gedurende 3-12 maanden) met VKA, waarbij gestreefd wordt naar een INR 2.0 – 3.0. Start VKA op de 1<sup>e</sup> dag na de operatie, waarbij overbrugging plaats vindt met

heparine (ongefractioneerde heparine of LMWH) vanaf 1 dag postoperatief totdat INR > 2.0.

9. Indien adequate INR waarden > 2.0 niet stabiel te bereiken zijn of niet te controleren zijn, wordt geadviseerd om VKA te vervangen door TAR.
10. Na de vroeg post-operatieve fase (dus na 3-12 maanden) wordt geadviseerd patiënten met Fontan circulatie te behandelen met TAR. De doseringen zijn als volgt:  
Acetylsalicylzuur / Carbasalaatcalcium:
  - gewicht 1 – 6 kg            15 mg/ 19 mg
  - gewicht 6 – 10 kg        30 mg/ 38 mg
  - gewicht 10 - 20 kg       40 mg/ 50 mg
  - gewicht > 20 kg         80 mg/ 100 mg
11. Indien risicofactoren aanwezig zijn zoals vermeld in tabel 1 of bij het voorkomen van trombose onder TAR, overweeg te switchen naar VKA, INR 2 – 3.
12. Bij alle kinderen met een cardiale anomalie die een cardiochirurgisch traject ingaan wordt in principe geen trombofilie onderzoek preoperatief verricht.

## Tabel 2.

Extra risicofactoren voor trombose bij patiënten met een Fontan circulatie (52-54)

Ritmestoornissen
Verminderde of afname ventrikel functie
Aanwezigheid van niet afgesloten blinde pulmonalisstomp op het hart
Protein loosing enteropathie
Andere redenen ter beoordeling van de behandelaar

## Gedilateerde cardiomyopathie

C.H. van Ommen, kinderarts-hematoloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis

M. Dalinghaus, kinderarts-cardioloog, Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis

### Inleiding

Gedilateerde cardiomyopathie is de meest frequente vorm van cardiomyopathie en de belangrijkste oorzaak van harttransplantatie bij kinderen. Deze hartafwijking wordt gekenmerkt door een gedilateerde linker ventrikel en systolische dysfunctie, dat vaak resulteert in hartfalen. De incidentie is 0.57 per 100.000 kinderen per jaar in Amerika. De aandoening wordt vaker gezien bij jongens en bij kinderen in het eerste levensjaar. De belangrijkste oorzaken van cardiomyopathie zijn idiopatisch (66%), myocarditis (16%), en neuromusculair (9%). De overleving is afhankelijk van de oorzaak. De gemiddelde 10-jaars overleving is 70%.<sup>(55)</sup>

Als complicatie van de systolische dysfunctie bij cardiomyopathie kunnen trombo-embolische complicaties optreden. De trombi ontstaan meestal in de linker ventrikel van het hart, maar kunnen ook ontstaan in de atria en rechter ventrikel. Een trombus in de linker ventrikel kan leiden tot embolische stroke of perifere arteriële emboliën, een trombus in de rechter ventrikel kan aanleiding geven tot longemboliën. Ter preventie van deze trombo-embolische processen bij gedilateerde cardiomyopathie kunnen anticoagulantia voorgeschreven worden.

### Samenvatting literatuur

Slechts case-reports en case-series maken melding van trombo-embolische processen bij kinderen met cardiomyopathie. In deze artikelen worden afwisselend de ejectiefraction en de verkortingsfraction gemeld.

**Arola et al** verrichtten een retrospectieve studie in 1998 naar risicofactoren en uitkomsten van 62 Finse patiënten (mediane leeftijd 13 maanden) met gedilateerde cardiomyopathie. Acht van de 55 kinderen (15%) zonder antistolling ontwikkelden een intracardiale trombose en centraal zenuwstelsel (CZS) embolus. Uiteindelijk kregen 15 patiënten antistolling met warfarine, 8 na het ontstaan van een CZS embolus en 7 patiënten preventief bij persisterende linker ventrikel dysfunctie (verkortingsfraction < 15%). Deze 7 patiënten ontwikkelden geen trombo-embolie.<sup>(56)</sup>

Een cross-sectionele studie van **Hsu et al.** in 1991 laat zien dat 5 van de 36 kinderen (14%) met een gedilateerde cardiomyopathie die op harttransplantatie wachten, een longembolie ontwikkelen. <sup>(57)</sup>

**Gunthard et al.** bestudeerden retrospectief 130 kinderen tot 16 jaar met gedilateerde cardiomyopathie uit 5 Zwitserse ziekenhuizen tussen 1982 en 1994.<sup>(58)</sup> Zeventien (14%) kinderen ontwikkelden trombose: bij 7 kinderen bevond de trombose zich initieel in de linker ventrikel, 7 kinderen presenteerden zich met een embolus in het CZS en bij 3 kinderen werd een linker ventrikel trombus bij autopsie vastgesteld. De verkortingsfraction bij kinderen met trombose varieerde van < 10% tot 17%. De verkortingsfraction was significant lager bij de kinderen met trombose dan bij de kinderen zonder trombose (10%±3% versus 17%±6%, p< 0.0001). Er werden 7 kinderen behandeld met orale anticoagulantia. Er traden geen bloedingscomplicaties op. 1 patiënt met initieel een CZS embolus ontwikkelde een embolus in het been. Drie patiënten met een intra-cardiale trombus zonder anticoagulantia ontwikkelden een CZS embolus.

**McC Crindle et al.** volgden 66 patiënten, die zich presenteerden met gedilateerde cardiomyopathie tussen 1990 en 1998.(59) Bij 9 patiënten (14%) werd een trombose gediagnosticeerd. De trombi bevonden zich in de linker ventrikel (n=7) en in de rechter ventrikel (n=2). Bij 4 patiënten was bij presentatie van de cardiomyopathie een intra-cardiale trombose aanwezig. De initiële ejectie fracties bij de patiënten waren 42%, 23%, 22% en 23%. Zij werden allen behandeld met intraveneuze ongefractioneerde heparine, gevolgd door VKA met een streef INR tussen 2.5 en 3.5. Drie patiënten bleven trombose vrij, 1 patiënt had een intra-cardiale trombus bij de follow-up visite van 3 maanden en 4 jaar. Bij 4 patiënten ontstond een trombose tijdens follow-up, ondanks anticoagulantia in 3 patiënten. De ejectie fracties ten tijde van trombose waren 31%, 11%, 19% en 20%. Bij 1 patiënt was de INR niet in de therapeutische range, en bij 1 patiënt was de INR niet bekend. Tenslotte werd bij 1 patiënt een trombose bij autopsie gevonden. Deze patiënt had geen preventieve anticoagulantia gekregen. De gemiddelde ejectiefractie van patiënten met trombose was significant lager dan die van de patiënten zonder trombose. ( $21\pm 9\%$  versus  $29\pm 15\%$ ,  $p < 0.05$ ) Er worden geen bloedingscomplicaties gemeld in dit artikel.

**John et al.** beschreven in 2007 31 patiënten met 40 intracardiale trombi.(60) Bij 11 van de 31 patiënten was gedilateerde cardiomyopathie de oorzaak van de trombi. Deze 11 patiënten hadden 15 intracardiale trombi: 6 kleine trombi ( $< 100 \text{ mm}^2$ ), 4 gemiddelde trombi ( $100\text{-}225 \text{ mm}^2$ ) en 5 grote trombi ( $> 225 \text{ mm}^2$ ). De trombi bevonden zich in de linker ventrikel (n=12), rechter atrium (n=1), rechter ventrikel (n=1) en linker atrium (n=1). Alle patiënten werden behandeld met anticoagulantia: heparine (n=7), warfarine (n=1), en aspirine (n=3). Bij 6 patiënten verdween de trombus, bij 3 patiënten bleef de trombus bestaan, en bij 2 patiënten trad embolisatie op (hersenen en arterie renalis). Er wordt in dit artikel geen melding gemaakt over de ernst van de verkortingsfracties en over eventuele bloedingscomplicaties.

**Choi et al.** onderzochten retrospectief de incidentie, risicofactoren en uitkomsten van intracardiale trombi bij 83 kinderen met gedilateerde cardiomyopathie, gediagnosticeerd tussen 1995 en 2008.(61) Vijf van de 83 kinderen (6%) hadden intra-cardiale trombi: 3 in de linker ventrikel, 1 in de rechter ventrikel en 1 in het linker atrium. Bij diagnose van de trombus, was de linker ventrikel ejectie fractie tussen de 15 en 32%, met een mediaan van 17%, en gebruikte geen van de patiënten anticoagulantia. Na diagnose werden alle patiënten behandeld met anticoagulantia. Bij 3 patiënten verdween de trombus na 2 tot 16 dagen. Bij 1 patiënt vond trombectomie plaats na 2 weken ivm slechte reactie op heparine. Deze patiënt overleed na deze operatie. 1 patiënt overleed aan een pneumonie na 7 maanden. Er wordt geen melding gemaakt over bloedingscomplicaties van de antistollingstherapie.

**Monagle et al** onderzochten de bloedingscomplicaties en incidentie van trombose bij het gebruik van primaire tromboseprofylaxe (warfarine) bij 36 kinderen met cardiomyopathie (36 warfarine jaren).(62) De gemiddelde leeftijd van dit cohort was 5.4 jaar. Bijna 50 % van de gemeten INR waarden was binnen de streefwaarden van 2.0 tot 3.0. Er traden geen trombotische en bloedingscomplicaties op.

Er zijn bij volwassenen een aantal studies gepubliceerd over warfarine en aspirine bij patiënten met hartfalen in sinusritme. In de **WATCH trial** werd warfarine (INR 2.5-3) vergeleken met aspirine, en clopidogrel in 1587 volwassenen met hartfalen (ejectiefractie  $< 35\%$ ) en een sinusritme.(63) Het samengestelde eindpunt bestond uit niet-fataal myocardiinfarct, en ischemisch herseninfarct en dood door elke oorzaak. Er werd geen verschil gevonden tav dit eindpunt tussen de drie middelen. Warfarine werd wel



geassocieerd met minder niet fatale ischemische herseninfarcten dan aspirine ( $p=0.0095$ ) en clopidogrel ( $p=0.0031$ ). In de **WARCEF trial** (dubbel blind onderzoek) werd geen verschil gevonden tussen warfarine (INR tussen 2 en 3.5) en aspirine bij de preventie van het samengestelde eindpunt ischemische herseninfarct, intracerebrale bloeding en dood door elke oorzaak.(64) Ook in deze studie werd warfarine wel geassocieerd met minder niet fatale herseninfarcten ( $p=0.005$ ), terwijl het aantal intracerebrale bloedingen gelijk was.

### Conclusies literatuur:

Niveau 3	De incidentie van trombose bij kinderen met een gedilateerde cardiomyopathie is 6 tot 15% McGrindle 2006, Choi 2010, Gunthard 1997, Arola 1998, allen graad C
Niveau 3	Hoe lager de verkortingsfractie, hoe groter de kans op trombose bij gedilateerde cardiomyopathie McGrindle 2006, Gunthard 1997, beide graad C
Niveau 3	Warfarine is mogelijk veilig en effectief voor de preventie van trombo-embolische complicaties bij kinderen met gedilateerde cardiomyopathie Monagle 2014 (C)
Niveau 2	Bij volwassenen met hartfalen (ejectiefraction < 35%) en sinusritme is warfarine even effectief en veilig als aspirine bij preventie van ischemische herseninfarcten, dood door alle oorzaken en intracerebrale bloeding Homma 2012 (A2)
Niveau 2	Bij volwassenen met hartfalen (ejectiefraction < 35%) en sinusritme is warfarine even effectief en veilig als aspirine of clopidogrel bij preventie van ischemische herseninfarcten, myocardinfarct, en dood door alle oorzaken. Massie 2009 (A2)

### Overwegingen

In de literatuur zijn geen grote studies die de veiligheid en effectiviteit onderzoeken van antistollingsmiddelen (heparine, VKA of aspirine) voor de behandeling van intra-cardiale trombose en voor de preventie van trombo-embolie bij kinderen met gedilateerde cardiomyopathie. Case-reports adviseren desondanks om aanwezige trombi te behandelen met anticoagulantia ter preventie van embolisatie en om bij patiënten met een zeer slechte linker ventrikel functie anticoagulantia of aspirine te starten ter preventie van intra-cardiale trombose en embolisatie. Het is echter onduidelijk welke afkapgrens van de verkortingsfractie dan wel ejectiefraction gebruikt moet worden. In de case-reports varieert de verkortingsfractie bij patiënten met trombose tussen < 10% en 17% en de ejectiefraction tussen 11% en 42%. De werkgroep heeft gekozen om een grens van 20% aan te houden bij de verkortingsfractie.

Bij volwassenen met hartfalen en sinusritme is aspirine en clopidogrel even effectief als warfarine in de preventie van ischemische herseninfarcten, myocardinfarct, en dood door alle oorzaken. Alhoewel de eindpunten bij de kinderen en volwassenen niet helemaal overeenkomen, laten de studies bij volwassenen zien dat aspirine bij hartfalen de stolling beïnvloedt en trombo-embolische processen voorkomt. Gezien het feit dat aspirine patiënt

vriendelijker is en er geen goed bewijs is voor de effectiviteit van VKA, heeft de werkgroep ervoor gekozen om aspirine te adviseren als primaire preventie en VKA als secundaire preventie.

Indien de functie van de linker kamer verbetert, adviseert de werkgroep om door te gaan met aspirine of VKA totdat de verkortingsfractie gedurende 3 maanden stabiel groter is dan 20%

### **Aanbevelingen**

13. Bij gedilateerde cardiomyopathie wordt primaire preventie van trombose met TAR sterk aanbevolen bij een verkortingsfractie < 20%. Het risico op bloedingen moet altijd worden meegenomen in de beslissing.
14. Een intra-cardiale trombus bij gedilateerde cardiomyopathie dient behandeld te worden met anticoagulantia om embolisatie naar longen dan wel hersenen of andere lichaamsdelen te voorkomen.
15. De behandeling van een intra-cardiale trombus bestaat uit initieel heparine (LMWH of ongefractioneerde heparine), gevolgd door LMWH of VKA (INR 2-3) gedurende 3 maanden.
16. Na behandeling van intra-cardiale trombose bestaat de secundaire preventie van trombose uit therapeutische antistolling met LMWH of VKA.
17. Primaire en secundaire preventie van trombose kan gestaakt worden bij gedilateerde cardiomyopathie indien de verkortingsfractie gedurende 3 maanden stabiel > 20% is.

### **Literatuur**

- 1) Forbes TJ, Rosenthal GL, Reul GR Jr, Ott DA, Feltes TF. Risk factors for life-threatening cavopulmonary thrombosis in patients undergoing bidirectional superior cavopulmonary shunt: an exploratory study. *Am Heart J.* 1997 ;134:865-71.
- 2) Chowdhury UK, Govindappa RM, Das P, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM. Histomorphometric analysis of intrapulmonary vessels in patients undergoing bidirectional Glenn shunt and total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1251-1256.
- 3) Lee SY1, Baek JS, Kim GB et al. Clinical significance of thrombosis in an intracardiac blind pouch after a Fontan operation. *Pediatr Cardiol.* 2012 ;33:42-8.
- 4) Iyer GK, Van Arsdell GS, Dicke FP, McCrindle BW, Coles JG, Williams WG. Are bilateral superior venae cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg.* 2000 ;70: 711-6.
- 5) Honjo O, Tran KC, Hua Z, Sapra P, Alghamdi AA, Russell JL, Caldarone CA, Van Arsdell GS. Impact of evolving strategy on clinical outcomes and central pulmonary artery growth in patients with bilateral superior vena cava undergoing a bilateral bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 ;140 :522-8
- 6) Manlhiot C, Brandão LR, Kwok J et al. Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation. *J Pediatr.* 2012;161:513-519.

- 7) Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. 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(suppl): e737S-e801S.
- 8) Galantowicz M, Yates AR. Improved outcomes with the comprehensive stage 2 procedure after an initial hybrid stage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151:424-9.
- 9) Ahmad U, Fatimi SH, Naqvi I, Atiq M, Moizuddin SS, Sheikh KB, Shahbuddin S, Naseem TM and Javed MA. Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates. *Heart, lung & circulation.* 2008;17:54-8
- 10) Al Jubair KA, Al Fagih MR, Al Jarallah AS, Al Yousef S, Ali Khan MA, Ashmeg A, Al Faraidi Y and Sawyer W. Results of 546 Blalock-Taussig shunts performed in 478 patients. *Cardiology in the young.* 1998;8:486-90.
- 11) Fenton KN, Siewers RD, Rebovich B and Pigula FA. Interim mortality in infants with systemic-to-pulmonary artery shunts. *The Annals of thoracic surgery.* 2003;76:152-6; discussion 156-7.
- 12) Gedicke M, Morgan G, Parry A, Martin R and Tulloh R. Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations. *Heart and vessels.* 2010;25:405-9.
- 13) Guzzetta NA, Foster GS, Mruthinti N, Kilgore PD, Miller BE and Kanter KR. In-hospital shunt occlusion in infants undergoing a modified blalock-taussig shunt. *The Annals of thoracic surgery.* 2013;96:176-82.
- 14) Li JS, Yow E, Berezny KY, Rhodes JF, Bokesch PM, Charpie JR, Forbus GA, Mahony L, Boshkov L, Lambert V, Bonnet D, Michel-Behnke I, Graham TP, Takahashi M, Jaggars J, Califf RM, Rakhit A, Fontecave S and Sanders SP. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation.* 2007;116:293-7.
- 15) Wells WJ, Yu RJ, Batra AS, Monforte H, Sintek C and Starnes VA. Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. *The Annals of thoracic surgery.* 2005;79:2072-6.
- 16) Bove T, Vandekerckhove K, Panzer J, De Groote K, De Wolf D and Francois K. Disease-specific outcome analysis of palliation with the modified Blalock-Taussig shunt. *World journal for pediatric & congenital heart surgery.* 2015;6:67-74.
- 17) Tsai KT, Chang CH and Lin PJ. Modified Blalock-Taussig shunt: statistical analysis of potential factors influencing shunt outcome. *The Journal of cardiovascular surgery.* 1996;37:149-52.
- 18) Petrucci O, O'Brien SM, Jacobs ML, Jacobs JP, Manning PB and Eghtesady P. Risk Factors for Mortality and Morbidity After the Neonatal Blalock-Taussig Shunt Procedure. *The Annals of thoracic surgery.* 2011;92:642-652.
- 19) Motz R, Wessel A, Ruschewski W and Bursch J. Reduced frequency of occlusion of aorto-pulmonary shunts in infants receiving aspirin. *Cardiology in the young.* 1999;9:474-7.
- 20) Wessel DL, Berger F, Li JS, Dahnert I, Rakhit A, Fontecave S and Newburger JW. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. *The New England journal of medicine.* 2013;368:2377-84.
- 21) Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Gottl U and Vesely SK. 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:e737S-801S.

- 22) Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrindle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL and Webb CL. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2622-703.
- 23) Firdouse M, Agarwal A, Chan AK and Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20:484-92.
- 24) Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, Ono S, Hayama Y, Negishi J, Noritake K, Mizuno M and Yamada O. Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 Fontan patients: their relation to anticoagulation and haemodynamics. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2015;47:511-9.
- 25) Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, Hanrath P, von Bernuth G, Messmer BJ and Muhler EG. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74:556-62.
- 26) Jacobs ML and Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatric cardiology*. 2007;28:457-64.
- 27) Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS and Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101:1731-7.
- 28) Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W and Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115:493-8.
- 29) Varma C, Warr MR, Hendler AL, Paul NS, Webb GD and Therrien J. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:2252-8.
- 30) Cheung YF, Chay GW, Chiu CS and Cheng LC. Long-term anticoagulation therapy and thromboembolic complications after the Fontan procedure. *International journal of cardiology*. 2005;102:509-13.
- 31) Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, Bertram H, Wessel A and Hofbeck M. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129:569-75.
- 32) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Jr., Triedman JK, Walsh EP, Lock JE and Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117:85-92.
- 33) Marrone C, Galasso G, Piccolo R, de Leva F, Paladini R, Piscione F and Santoro G. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric cardiology*. 2011;32:32-9.
- 34) Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, Hughes M, Andrew M and McCrindle BW. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:645-51.
- 35) McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, Weintraub R, Andrew M and Monagle P. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary

- thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:346-53.
- 36) Potter BJ, Leong-Sit P, Fernandes SM, Feifer A, Mayer JE, Jr., Triedman JK, Walsh EP, Landzberg MJ and Khairy P. Effect of aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *International journal of cardiology*. 2013;168:3940-3.
  - 37) Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J and Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119:8s-21s.
  - 38) Maltz LA, Gauvreau K, Connor JA and Jenkins KJ. Clopidogrel in a pediatric population: prescribing practice and outcomes from a single center. *Pediatric cardiology*. 2009;30:99-105.
  - 39) Hanke CA, Stiller B, Nakamura L, Grohmann J and Zieger B. Prophylactic use of clopidogrel in paediatric cardiac patients. *Klinische Padiatrie*. 2012;224:166-9.
  - 40) Wessel DL, Berger F, Li JS, Dahnert I, Rakhit A, Fontecave S and Newburger JW. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2377-84.
  - 41) Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, Turrentine MW, Brown JW, Farrell AG and Girod DA. Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *The American journal of cardiology*. 2004;93:117-9.
  - 42) Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, Mahony L, Quartermain M, Williams RV, Breitbart RE, Lu M, Radojewski E, Margossian R, Covitz W and Gersony WM. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2437-43.
  - 43) Cromme-Dijkhuis AH, Henkens CM, Bijleveld CM, Hillege HL, Bom VJ and van der Meer J. Coagulation factor abnormalities as possible thrombotic risk factors after Fontan operations. *Lancet (London, England)*. 1990;336:1087-90.
  - 44) van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG and Mulder BJ. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart (British Cardiac Society)*. 1999;82:40-6.
  - 45) Rauch R, Ries M, Hofbeck M, Buheitel G, Singer H and Klinge J. Hemostatic changes following the modified Fontan operation (total cavopulmonary connection). *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83:678-82.
  - 46) Tomita H, Yamada O, Ohuchi H, Ono Y, Arakaki Y, Yagihara T and Echigo S. Coagulation profile, hepatic function, and hemodynamics following Fontan-type operations. *Cardiology in the young*. 2001;11:62-6.
  - 47) Ravn HB, Hjortdal VE, Stenbog EV, Emmertsen K, Kromann O, Pedersen J and Sorensen KE. Increased platelet reactivity and significant changes in coagulation markers after cavopulmonary connection. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;85:61-5.
  - 48) Odegard KC, McGowan FX, Jr., Zurakowski D, Dinardo JA, Castro RA, del Nido PJ and Laussen PC. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125:1260-7.
  - 49) Jahangiri M, Kreutzer J, Zurakowski D, Bacha E and Jonas RA. Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2000;120:778-82.

- 50) Jahangiri M, Shore D, Kakkar V, Lincoln C and Shinebourne E. Coagulation factor abnormalities after the Fontan procedure and its modifications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;113:989-92; discussion 992-3.
- 51) Rask O, Hanseus K, Ljung R, Strandberg K and Berntorp E. Lower incidence of procoagulant abnormalities during follow-up after creation of the Fontan circulation in children. *Cardiology in the young*. 2009;19:152-8.
- 52) Monagle P and Karl TR. Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual*. 2002;5:36-47.
- 53) Madan N, Robinson BW and Jacobs ML. Thrombosis in the proximal pulmonary artery stump in a Fontan patient. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;88:396.
- 54) Lee SY, Baek JS, Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, Choi JY, Lim HK, Kim WH, Lee JR and Kim YJ. Clinical significance of thrombosis in an intracardiac blind pouch after a Fontan operation. *Pediatric cardiology*. 2012;33:42-8.
- 55) Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296:1867-76.
- 56) Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1):369-76.
- 57) Hsu DT, Addonizio LJ, Hordof AJ, Gersony WM. Acute pulmonary embolism in pediatric patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1621-5.
- 58) Gunthard J, Stocker F, Bolz D, Jaggi E, Ghisla R, Oberhansli I, et al. Dilated cardiomyopathy and thrombo-embolism. *Eur J Pediatr*. 1997;156(1):3-6.
- 59) McCrindle BW, Karamlou T, Wong H, Gangam N, Trivedi KR, Lee KJ, et al. Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *CanJCardiol*. 2006;22(8):685-90.
- 60) John JB, Cron SG, Kung GC, Mott AR. Intracardiac thrombi in pediatric patients: presentation profiles and clinical outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2007;28(3):213-20.
- 61) Choi SH, Jeong SI, Yang JH, Kang IS, Jun TG, Lee HJ, et al. A single-center experience with intracardiac thrombosis in children with dilated cardiomyopathy. *PediatrCardiol*. 2010;31(2):264-9.
- 62) Monagle K, Jones S, King I, Weintraub R, Monagle P, Newall F. Anticoagulation of cardiomyopathy in children. *Thromb Res*. 2014;134(2):255-8.
- 63) Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616-24.
- 64) Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *The New England journal of medicine*. 2012;366(20):1859-69.
- 65) C.H. van Ommen. Kinderen en orale antistolling: een enquête in Nederland. *Tromnibus* 2011;3:44.

## Bijlage 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 multipeler, 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.