

RedaktionB. Koletzko · München
D. Reinhardt · München

Die Beiträge der Rubrik „Fortbildung“ sollen dem Wissensstand zur Facharztprüfung für den Pädiater entsprechen und zugleich dem Facharzt als Repetitorium dienen. Die Rubrik beschränkt sich auf klinisch gesicherte Aussagen zum Thema.

Andrea Kosch¹ · Rüdiger von Kries² · Ulrike Nowak-Göttl¹¹Universitäts-Kinderklinik Münster²Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin der Universität München

Thrombosen im Kindesalter

Risikofaktoren für eine Thromboseentstehung

Eine ▶ **Thrombose** ist definiert als völliger oder partieller Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Gerinnsel; eine ▶ **Thromboembolie** als Obstruktion eines Gefäßes durch Thrombusanteile, die sich an anderer Stelle im Organismus gebildet haben und von dort disloziert sind. Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse im Kindesalter sind seltene Ereignisse und treten spontan hauptsächlich innerhalb der Neugeborenenperiode auf, mit einer weiteren Häufung zu Beginn der Pubertät. Die ▶ **Inzidenz** für Thrombosen in der Neugeborenenperiode wurde in Deutschland mit 5,1/100.000 Lebendgeburten geschätzt, bis zum 16. Geburtstag beträgt die Lebenszeit-Inzidenz <1:5000.

Bereits 1862 beschrieb Rudolf Virchow (1821–1902) die im wesentlichen noch heute gültigen ▶ **pathogenetischen Faktoren** für eine Thromboseentstehung: Gefäßwandschädigung, erhöhte Gerinnungsneigung und erniedrigte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Gefäßwandschädigung und erniedrigte Strömungsgeschwindigkeit begünstigen durch eine lokale Gerinnungsaktivierung Thromboseentstehung und -wachstum. Diese Mechanismen können durch ▶ **exogene und endogene Trigger** ausgelöst werden wie z.B. peripartale Asphyxie oder maternaler Diabetes, medizinische Interventionen wie die Anlage zentralvenöser Katheter, chirurgische Eingriffe, Immobilisierung oder Gipsverbände, Trauma, Dehydrierung, Sepsis und Erkrankungen aus dem onkologischen, renalen und rheumatischen Formenkreis und die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei jungen Mädchen in der Pubertät. (Tabelle 1).

Wesentliche Fortschritte wurden in den letzten 20 Jahren im Verständnis der Ursachen einer erhöhten Gerinnungsneigung durch die Identifikation einer Vielzahl von ▶ **humoralen Risikofaktoren** für Thrombophilie erreicht. Einen Mangel an antithrombotischen Schutzfaktoren bzw. andere Risikofaktoren für Thrombosen findet man in unterschiedlicher Häufigkeit auch in der Normalbevölkerung. Sehr viel häufiger werden solche Störungen aber bei Patienten mit manifesten Thrombosen gefunden. Die Odds-Ratio ist ein Indikator dafür, um wieviel das Vorhandensein eines solchen Risikofaktors die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass das betroffene Kind an einer Thrombose erkranken wird. Diese humoralen Risikofaktoren für Thrombophilie werden bei venösen Thrombosen und zerebralen Insulten mit unterschiedlicher Häufigkeit gefunden [4, 8, 9]. Tabelle 2 fasst die Daten für venöse Thrombosen und spontane Hirninfarkte im Kindesalter zusammen.

Die Liste dieser Risikofaktoren beinhaltet einerseits quantitative und qualitative Störungen von antithrombotischen Eiweißstoffen (Antithrombin, Protein S,

- ▶ **Thrombose**
- ▶ **Thromboembolie**

- ▶ **Inzidenz**

- ▶ **Virchow-Trias:**
Gefäßwandschädigung, erhöhte Gerinnungsneigung und erniedrigte Strömungsgeschwindigkeit
- ▶ **Exogene und endogene Trigger**

- ▶ **Humorale Risikofaktoren**

Prof. Dr. U. Nowak-Göttl

Universitäts-Kinderklinik, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Albert-Schweitzer-Straße 33,
D-48149 Münster

e-mail: leagottl@uni-muenster.de

Tabelle 1
Erworbene Risikofaktoren für Thrombophilie

Perinatale Erkrankungen	Asphyxie, maternaler Diabetes
Medizinische Interventionen	Gefäßkatheter, chirurgische Eingriffe, Immobilisierung, Gipsverbände
Akute Erkrankungen	Trauma, Sepsis, Dehydrierung
Chronische Erkrankungen	Onkologische, renale, kardiale oder rheumatische Erkrankungen

Tabelle 2
Humorale Risikofaktoren für Thrombophilie
Prävalenz von hereditären Risikofaktoren bei Kindern mit venösen Thrombosen [4, 8]

Risikofaktoren	Kontrollen (n=370)	Patienten (n=261)	Odds ratio (95% CI)	p
Protein C-Mangel	3 (0,8%)	24 (9,2%)	12,4 (3,7–41,6)	<0,0001
Protein S-Mangel	3 (0,8%)	15 (5,7%)	7,5 (2,1–26,0)	0,0003
FV 1691GA/AA	15 (4,1%)	83 (31,8%)	11,0 (6,2–19,7)	<0,0001*
• 1691GA	14 (3,8%)	77 (29,5%)	10,6 (5,9–19,3)	<0,0001*
• 1691AA	1 (0,3%)	6 (2,3%)	8,7 (1,0–72,6)	0,0220
Prothrombin 20210GA	4 (1,1%)	11 (4,2%)	4,1 (1,3–12,8)	0,0152
Antithrombin-Mangel	0	9 (3,4%)	...	0,0003
Lp (a) >30 mg/dl	19 (10,3%) (n=186)	78 (42,0%) (n=186)	7,2 (3,7–14,5)	

* χ^2 -Test, sonstige mit Fisher's exact test

Prävalenz von hereditären Risikofaktoren bei Kindern mit thromboembolischem ischämischen Insult [9]

Risikofaktoren	Kontrollen (n=296)	Patienten (n=148)	Odds ratio (95% CI)	p
Protein C-Mangel	2 (0,7%)	9 (6,1%)	9,5 (2–44,6)	0,001
FV 1691GA	12 (4,1%)	30 (20,2%)	6 (2,97–12,1)	<0,0001*
Prothrombin 20210GA	4 (1,3%)	9 (6,1%)	4,7 (1,4–15,6)	0,01
MTHFR 677TT	31 (10,4%)	35 (23,6%)	2,6 (1,5–4,5)	<0,0001*
Lp (a) >30 mg/dl	14 (4,7%)	39 (26,4%)	7,2 (3,8–13,8)	<0,0001*

* χ^2 -Test, sonstige mit Fisher's exact test

Protein C), Mutationen an Gerinnungsfaktoren wie z.B. Faktor V (G1691A) und Gerinnungsfaktor II (Prothrombin (G20210A)), andererseits Stoffwechselstörungen (neben der klassischen Homozystinurie auch moderat erhöhte Werte für Homocystein durch die thermolabile Mutation im Gen für Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR)) sowie erhöhte Plasmaspiegel für Lipoprotein (a).

Manifestation und Lokalisation von Thrombosen im Kindesalter

Während bei Erwachsenen venöse Thrombosen überwiegend in den oberflächlichen und tiefen Beinvenen beobachtet werden – 90% der Thrombosen sind in der unteren Körperhälfte lokalisiert – zeigt sich dieses Verteilungsmuster im Kindesalter erst ab der Pubertät. In der Neonatalperiode gehören die ► **Nierenvenenthrombosen** neben ► **zerebralen thromboembolischen Insulten** zu den häufigsten thrombotischen Manifestationen (Abb. 1) [2]. Weitere frühe Thrombosemanifestationen treten bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit zentralvenösen Ka-

► **Symptomatische katheter-assoziierte Thrombosen**

- **Stasezeichen**
- **Nierenvenenthrombose**

- **Lungenembolien**
- **Akute Durchblutungsstörung**
- **Hemiparesen, Krampfanfälle oder Koma**

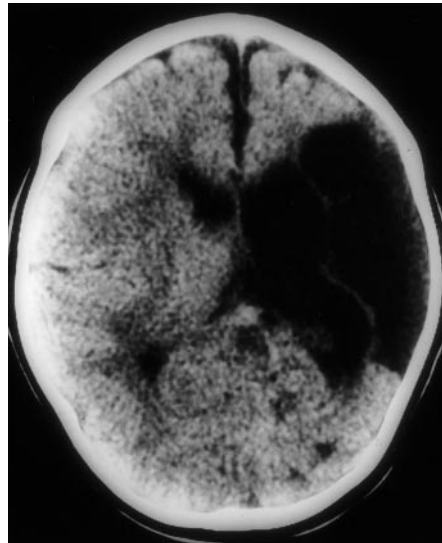


Abb. 1. ◀ **Ausbildung einer „porencephalen Zyste“ 3 Monate nach peripartalem Mediainfarkt links (Genetischer Doppeldefekt: heterozygote Faktor V G1691A-Mutation und familiär erhöhte Werte für Lipoprotein [a])**

thetern auf. Diese ► **symptomatischen katheterassoziierten Thrombosen** mit Verschluss des betroffenen Gefäßes sind sehr viel seltener als die häufigen Katheterverschlüsse oder Thrombosen nur an der Katheterspitze. Symptomatische katheterassoziierte Thrombosen haben ihren Ursprung in der Nähe der Implantationsstelle des Katheters und werden durch humorale prothrombotische Risikofaktoren begünstigt. Am häufigsten sind die V. axillaris, V. jugularis, V. subclavia, V. cava superior und inferior und die V. femoralis betroffen. Weitere Thrombosemanifestationen im Kindesalter sind neben zerebral-venösen Gefäßen (Abb. 2) das Pfortader- und Mesenterialvenensystem. Tabelle 3 zeigt die häufigsten Lokalisationen venöser Thrombosen im Kindesalter. Arterielle Thrombosen treten gehäuft katheterassoziiert im Bereich der Aorta, der A. femoralis und A. subclavia auf.

Klinik von kindlichen Thrombosen bei Erstmanifestation

Bei ausgedehnten bzw. proximalen tiefen Bein-/Beckenvenenthrombosen dominieren die ► **Stasezeichen** Zyanose, Schwellung und Schmerz. Typische klinische Symptome einer ► **Nierenvenenthrombose** sind abdominelle Schwellung, eine Hämaturie und Thrombozytopenie. Katheterassoziierte Thrombosen präsentieren sich häufig mit Blockade des Katheters, Stasezeichen der betroffenen Extremität sowie Ausbildung eines Kollateralkreislaufs (Abb. 3). Progrediente Dyspnoe, Tachypnoe und Lungeninfiltrate wechselnder Lokalisation können auch ohne sonstige Thrombosezeichen ein Hinweis auf rezidivierende ► **Lungenembolien** sein. Arterielle Thromboembolien präsentieren sich mit ► **akuter Durchblutungsstörung**, d.h. kühlen, blassen Extremitäten mit fehlendem bzw. abgeschwächtem Puls. ► **He-**

Abb. 2. ► **Ausgedehnter Verschluss des Sinus sagittalis superior bei einem 10 Jahre alten Jungen mit akuter lymphoblastischer Leukämie bei familiär erhöhten Werten für Lipoprotein (a)**

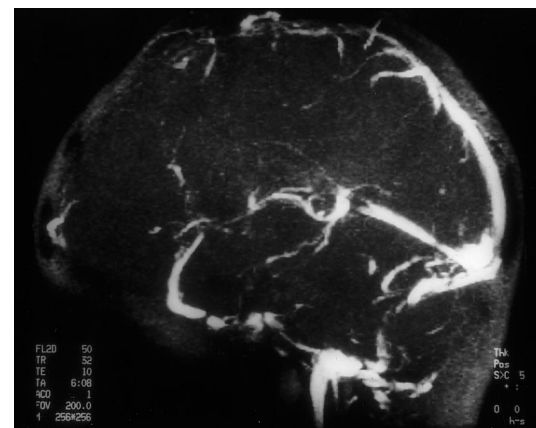


Tabelle 3
Thromboelokalisationen im Kindesalter (geordnet nach Häufigkeit)

Neugeborene	Ältere Kinder
Nierenvenenthrombosen	Unterschenkelvenenthrombosen
Thromboembolischer Schlaganfall	Bein-Beckenvenenthrombosen
Cava-Thrombosen	Sinusvenenthrombosen
Intrakardiale Thrombosen	Isolierte Lungenembolie
Sinusvenenthrombosen	Armvvenenthrombosen
Mesenterialvenenthrombosen	Intrakardiale Thrombosen
Pfortaderthrombosen	Milzvenenthrombosen

miparesen, Krampfanfälle oder Koma sind Leitsymptome für ein vaskuläres Geschehen im Bereich des zentralen Nervensystems.

Bildgebende diagnostische Verfahren

Duplex-Sonographie, Venographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind geeignete und gängige Verfahren zur Diagnosestellung einer Thrombose im Kindesalter. Bei Verdacht auf eine Thrombose der Extremitäten oder des oberen venösen Einflußtraktes (V. axillaris, V. subclavia und V. cava superior) ist die Venographie die Untersuchungsmethode der Wahl. Bei Verdacht auf thromboembolische zentrale ischämische Ereignisse sind die MR-Tomographie (Abb. 4) und MR-Angiographie die empfohlenen Methoden zur Diagnosesicherung. Zur Diagnostik einer Lungenembolie bei Kindern ist entweder eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder eine MR-Angiographie geeignet [1].

Rationale Labordiagnostik: Welche Diagnostik ist sinnvoll?

Bei der Untersuchung auf humorale Risikofaktoren ist zwischen der Untersuchung von Patienten und ihren Angehörigen und einem generellen Screening in der Gesamtbevölkerung zu unterscheiden. Hierbei ist nicht nur eine **ursächliche Klärung** der zu Grunde liegenden Erkrankung zu erwägen, sondern es sind auch **ethische Aspekte** zu berücksichtigen. Ziel der Diagnostik ist es, die humoralen Risikofaktoren, die der Thrombose bei dem betreffenden Kind zu Grunde liegen, zu identifizieren. Dies ist notwendig, um das **Risiko für weitere Thrombosen** abschätzen zu können.

Neuere Daten aus pädiatrischen Thrombosekollektiven legen nahe, daß in mehr als 60% mindestens ein genetischer Risikofaktor als Mitauslöser des vaskulären Ereignisses in Frage kommt, 20% der Betroffenen haben mindestens zwei genetische Risikofaktoren. Letzteres trifft insbesondere für spontane Thrombosen im Kindesalter zu. Bei Patienten mit einem Doppeldefekt (Kombination aus zwei heterozygoten Einzeldefekten) haben Geschwister in 50% der Fälle einen heterozygoten Einzeldefekt und in 25% der Fälle ebenfalls einen Doppeldefekt. Eine Familienuntersuchung ist deshalb für die Beratung der übrigen Familienmitglieder sinnvoll.

Unter Abwägung zwischen Nutzen und Risiko spricht für eine **Thrombophiliediagnostik bei Familienangehörigen** insbesondere, dass es heute Möglichkeiten zur Durchführung einer wirksamen Thromboseprophylaxe gibt. Empfo-



Abb. 3. ▲ Umgehungskreislauf nach spontanem kompletten Verschluss der Vena cava inferior bei einem 2,5 Jahre alten Mädchen

► Ursächliche Klärung

► Ethische Aspekte

► Risiko für weitere Thrombosen

Ein genetischer Risikofaktor bei mehr als 60%, bei 20% zwei Faktoren.

► Thrombophiliediagnostik bei Familienangehörigen

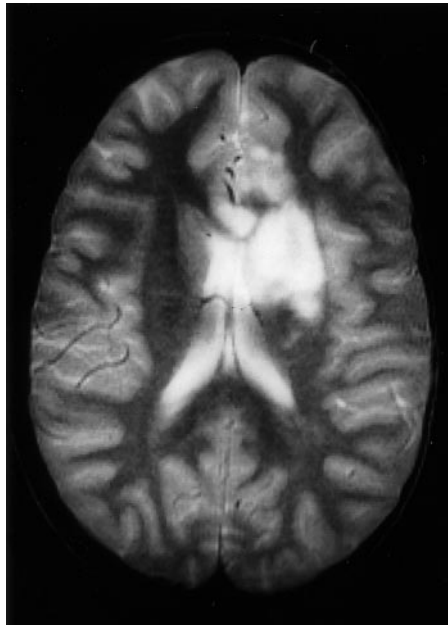


Abb. 4. ◀
Thrombotischer territorialer Hirninfarkt links bei einem 9 Jahre alte Mädchen mit homozygoter Faktor V-G1691A-Mutation

▶ Assays auf Proteinebene

▶ Molekulargenetische Testverfahren

Untersuchungen auf Proteinebene aus frisch gewonnenem Blut durchführen.

len wird die Untersuchung der erstgradigen Verwandten eines symptomatischen Kindes (vorzugsweise Eltern, Geschwister). Ein primäres Screening der Gesamtbevölkerung, vergleichbar etwa mit dem neonatalen Stoffwechselscreening ist auf Grund der bisherigen Datenlage nicht zu empfehlen: Die Inzidenz von Thrombosen im Kindesalter ist zu gering, eine Therapie der Erkrankung „Thrombose“ ist durchführbar, und die Kosten für ein generelles Screening sind zu hoch.

Für eine rationale Labordiagnostik stehen Untersuchungen auf Proteinebene und molekularbiologische Methoden zur Verfügung [5]. ▶ **Assays auf Proteinebene** werden in erster Linie zur Bestimmung von APC-Resistenz (APC-R), Protein C-Aktivität, freiem Protein S-Antigen, Antithrombin-Aktivität, Nüchtern-Homocystein-Serumkonzentrationen und Lipoprotein (a)-Konzentrationen durchgeführt. Bei der Untersuchung auf APC-R ist eine Vorverdünnung mit Faktor V-Mangelplasma 1:5 bzw. 1:11 nötig, um altersabhängige Besonderheiten und präanalytische Fehlerquellen auszuschalten. Weiterhin ist neben den oben genannten Untersuchungen das Screening aller symptomatischen Kinder mit Thrombosen auf das Vorhandensein von Lupusantikoagulanzien, Antiphospholipid- oder Antikardiolipin-Antikörper sinnvoll.

▶ **Molekulargenetische Testverfahren** werden zur Bestimmung des Trägerstatus der Faktor V-G1691A-Mutation, Prothrombin G20210A-Variante und des MTHFR C677T-Genotyps eingesetzt. Die Diagnostik für sehr seltene prothrombotische Defekte wie Dysfibrinogenämie, Hypo-/Dysplasminogenämie, Heparin-Kofaktor II-Mangel, erhöhte Konzentrationen histidinreicher Glykoproteine oder sonstige genetische Polymorphismen ist Speziallabors vorbehalten. In Tabelle 4 sind die wichtigsten Screeningparameter aufgeführt.

Zeitpunkt der Abklärung

Um eine Interaktion zwischen Reaktionen auf die akute Thrombose und/oder einer antikoagulatorischen Therapie in den Assays auf Proteinbasis zu vermeiden, sollten die Blutproben zur Abklärung einer Thromboseneigung mindestens 3 bis 6 Monate nach dem vaskulären Ereignis und mindestens 14 bis 30 Tage nach Absetzen der oralen Antikoagulation entnommen werden. Im Gegensatz dazu werden molekulargenetische Untersuchungen nicht durch ein akutes thrombotisches Ereignis beeinflusst, sodass genetische Mutationen/Polymorphismen unmittelbar nach Erkrankungsbeginn untersucht werden können [5].

Alle auf Proteinebene durchgeführten Untersuchungen sollten aus frisch gewonnenen Blutproben (peripher gestochen – keine Entnahme aus heparinisierten Zugängen oder Kathetern) durchgeführt werden. Da einige Gerinnungsproteine

► **Blutentnahme nüchtern morgens zwischen 8 und 9 Uhr**

► **Sofortiges Abzentrifugieren**

Maximal einmal auftauen.

**Tests auf Proteinebene:
zweimaliger pathologischer Befund zur
Diagnosestellung.**

► **Altersabhängige Normalwerte**

Tabelle 4
Screeningparameter auf Protein- und DNA-Ebene

Proteinebene	DNA-Ebene
APC-R (APC-Resistenz)	Faktor V G1691A
Protein C-Aktivität	Prothrombin G20210A
Freies Protein S-Antigen	MTHFR C677T
Antithrombin-Aktivität	
Fibrinogen	
Plasminogen	
Lipoprotein (a)	
Nüchtern Homocystein	
Antiphospholipid-Antikörper	

einen zirkadianen Rhythmus haben und abhängig von der **N a h r u n g s a u f n a h m e** sind, sollten diese Blutentnahmen standardisiert ► **nüchtern morgens zwischen 8 und 9 Uhr** abgenommen werden. Um artifiziell zu niedrige Werte bei Aktivitätsbestimmungen zu vermeiden, ist ein ► **sofortiges Abzentrifugieren** des Citratplasmas bei 4°C erforderlich. Die Bestimmung z.B. mit chromogenen Substraten sollte sofort danach erfolgen. Wenn dies nicht möglich ist, kann das Material aliquotiert eingefroren werden (-70°C) und maximal einmal aufgetaut werden.

Interpretation der Laborergebnisse

Bei allen diagnostischen Testverfahren, die Gerinnungsproteine im Plasma bestimmen, sollten pathologische Befunde in mindestens zwei verschiedenen Proben jenseits der Akutphase nachgewiesen werden, bevor die Diagnose eines Gerinnungsdefektes gestellt werden kann. Kriterium für die Heredität eines hämostaseologischen Defektes ist sein Vorkommen bei mindestens einem erst- oder zweitgradig Verwandten und/oder die Identifikation einer ursächlichen Genmutation.

Zur Beurteilung dienen ► **altersabhängige Normalwerte** (Tabelle 5). Hierbei ist zu beachten, daß insbesondere die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsinhibitoren Protein C und S in der Neugeborenenperiode physiologischerweise sehr niedrig liegen können [3]: Eine eindeutige Einteilung in Protein C- oder Protein S-Mangel ist häufig in dieser Altersperiode nur durch die Mituntersuchung beider Eltern und damit durch die Identifikation des Überträgers möglich.

Ein Typ I-Proteinmangel liegt vor, wenn funktionell die Plasmaaktivität und die immunologische Antigenkonzentration eines Proteins unter 50% der entsprechenden Altersnorm liegt; ein Typ II-Mangel besteht, wenn wiederholt bei normaler Antigenkonzentration eine niedrige Aktivität gemessen wird.

Therapie

Kontrollierte Studien zur Behandlung von Thrombosen im Kindesalter gibt es bisher nicht. Weltweit werden pädiatrische Patienten nach adaptierten Therapieempfehlungen

Tabelle 5
Altersabhängige Normalwerte (Median, Spanne); Kollektiv (n=385): gesunde Säuglinge und Kinder [3]

Parameter	0-3 Monate (n=55)	3-6 Monate (n=50)	6-12 Monate (n=60)	1-5 Jahre (n=60)	6-9 Jahre (n=58)	10-18 Jahre (n=52)
Protein C-Akt. %	35 (14-55)	55 (25-82)	60 (38-95)	75 (45-102)	84 (64-125)	88 (62-128)
Protein C-Ag. %	30 (12-50)	50 (22-75)	55 (40-100)	70 (45-98)	80 (55-120)	82 (55-120)
Fr. Prot. S-Ag. %	38 (15-55)	55 (35-92)	77 (45-115)	78 (62-120)	80 (62-130)	85 (60-140)
Tot. Prot. S-Ag. %	35 (14-55)	58 (35-90)	75 (50-110)	85 (60-120)	82 (59-118)	80 (60-115)
Antithrombin %	52 (30-85)	90 (55-120)	98 (65-126)	101 (85-140)	100 (85-136)	98 (84-139)
Plasminogen %	50 (35-70)	68 (45-95)	87 (65-100)	98 (63-123)	95 (68-120)	90 (70-115)
Lp (a) mg/dl				4,4 (0-125)		
kringle 4 repeats				>28		

- ▶ **Lungenembolie, ischämischer Hirninfarkt**
- ▶ **Vitale Gefährdung oder drohender Organverlust**
- ▶ **Ausgeprägte Bein- und Beckenvenenthrombosen**

lungen für Erwachsene behandelt. Eine gesonderte Zulassung antithrombotischer Medikamente (Heparine, Vitamin K-Antagonisten) gibt es bisher für Kinder nicht.

Therapie der akuten Thrombose

Ziel der Therapie bei Thrombosen ist eine Revaskularisation des betroffenen Gefäßes, zumindest aber die Verhinderung eines weiteren Thrombuswachstums. Zur Therapie einer akuten Thrombose im Kindesalter kommen Heparine und Thrombolytika zum Einsatz [1, 7]. Bei allen eingesetzten Therapieformen in der Akutphase kann es zu ausgedehnten Blutungen und zum Abreißen des Primärthrombus kommen mit der Folge einer ▶ **Lungenembolie** oder eines ▶ **ischämischen Hirninfarktes** beim Neugeborenen (offenes Foramen ovale). Sowohl für Fibrinolytika als auch für Heparin ist die Dosis bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz zu reduzieren.

Bei ▶ **vitaler Gefährdung oder drohendem Organverlust** und bei jüngeren Kindern sollte primär eine Fibrinolyse versucht werden, im Gegensatz hierzu ist bei älteren Kindern und Jugendlichen mit ▶ **ausgeprägten Bein- und Beckenvenenthrombosen** die therapeutische Heparinisierung in Anlehnung an die derzeit gängige Praxis bei Erwachsenen die Therapie der Wahl.

Heparine

Ähnlich wie im Erwachsenenalter bietet sich zum einen die Möglichkeit einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH: Tabelle 6a) und zum anderen mit einem niedermolekularen Heparin (LMWH, Tabelle 6b). UFH wird über die APTT oder

Tabelle 6

Systemische Heparin-gabe und Einstellung bei Kindern (Dosierung pro kg KG)

a. Dosisempfehlung für unfraktioniertes Heparin (UFH); Cave HIT Typ II; Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz (modifiziert nach [1])

- I. **Initialdosis:** 50–100 E/kg Heparin i.v. über 10 Minuten
- II. **Erhaltungsdosis:** 20–30 E/kg/h Heparin bei Kindern <1 Jahr
20–25 E/kg/h Heparin bei Kindern >1 Jahr
- III. **Dosisanpassung:** Ziel-APTT von 60–85 s (entspr. Anti Xa: 0,3–0,7)

APTT (s)	Bolus (E/kg)	Pause (min)	Dosisänderung (%)	APTT-Kontrolle
<50	50	0	+10%	4 h
50–59	0	0	+10%	4 h
60–85	0	0	0	nächster Tag
86–95	0	0	-10%	4 h
96–120	0	30	-10%	4 h
>120	0	60	-15%	4 h

- IV. **Optimale APTT-Kontrolle:** 4 h nach initialer Gabe und 4 h nach Änderung der 1. Infusionsrate, ansonsten 2–3× täglich

- V. **Blutbildkontrolle:** täglich

b. Dosisempfehlung für niedermolekulares Heparin (tägliche s.c.-Gaben Enoxaparin (Clexane®), modifiziert nach [6])

	Kinder <1 Jahr	Kinder >1 Jahr	Anti Xa-Spiegel (4 h nach Gabe)
Prophylaxe	1×1,5 mg/kg/d	1×1 mg/kg/d	0,2–0,4 E/ml (Monitoring nach Dosisfindung nicht unbedingt notwendig)
Therapie	2×1,5 mg/kg/d	2×1 mg/kg/d	0,4–0,8 E/ml (Monitoring erforderlich)

Enoxaparin (Clexane®) hat 110 anti Faktor Xa-Einheiten/mg; die maximale Dosis wird mit 2,0 mg/kg pro Dosis angegeben

► Vorteile von LMWH

► Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Therapie der Wahl:
Umsetzen auf ein Heparinoid oder einen reinen Thrombinantagonisten.

► Begleitende Heparinisierung

► Reduktion der Dosis des Thrombolytikums

Anti-Xa-Aktivität gesteuert, LMWH kann nur über die Anti-Xa-Aktivität gesteuert werden.

Im Vergleich zu UFH liegen die ► Vorteile von LMWH in der Möglichkeit der subkutanen Injektion sowie der bei vielen LMWH höheren fibrinolytischen Aktivität. Für Kinder liegen für die LMWH-Heparine Enoxaparin (Clexane®) und Dalteparin (Fragmin®) erste Dosisfindungsstudien vor [6]. Eine Dosierungsempfehlung zur Therapie einer akuten Thrombose mit Enoxaparin sind in Tabelle 6b angegeben. Die Steuerung der Therapie sollte nach Anti-Xa-Aktivität durchgeführt werden.

Als Nebenwirkung kann auch im Kindesalter eine ► Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II auftreten, wobei das Risiko bei Verwendung von UFH sehr viel größer als bei LMWH ist. An eine Heparin-induzierte Thrombopenie Typ II muß bei einer deutlichen Abnahme der Thrombozytenzahlen – häufig auf weniger als 30 000/µl – gedacht werden. Gleichzeitig wird häufig eine Verringerung des Therapieeffektes hinsichtlich der Thrombose, mitunter sogar eine Progression, beobachtet. Die Therapie der Wahl ist das sofortige Absetzen von Heparin und Umsetzen auf ein Heparinoid (Orgaran®) oder einen reinen Thrombinantagonisten (recombinantes Hirudin: Refludan®). Für den Einsatz von Orgaran® und Refludan® im Kindesalter liegen derzeit nur Einzelfallberichte vor. Für Orgaran® beträgt der initiale Bolus 30 E/kg und die Erhaltungsdosis 1,0–2,0 E/kg/h. Die Kontrolle erfolgt über die spezifische Anti-Xa-Aktivität (0,4–0,8 E/ml). Für Refludan® beträgt der Bolus 0,4 mg/kg, gefolgt von einer Infusionsrate von 0,15 mg/kg/h als Erhaltungsdosis. Die Steuerung sollte über die APTT (1,5–3fache des Ausgangswertes) oder über die Ecarin-Gerinnungszeit erfolgen. Für beide letztgenannten Präparate ist ebenfalls eine Dosisreduktion bei Leber- und/oder Niereninsuffizienz durchzuführen.

Antidot für Heparin bei Überheparinisierung ist Protaminchlorid (Protamin-Roche®: 1 ml einer 1%-Lösung neutralisiert etwa 1000 E Heparin). LMWH läßt sich schlechter durch Protaminchlorid inaktivieren als UFH. Diese Therapie sollte nur durch den hämostaseologisch erfahrenen Kollegen/Intensivmediziner durchgeführt werden (*cave: nur die Heparinmenge der letzten 2 h neutralisieren, überschüssiges Protamin wirkt selber antikoagulatorisch*).

Thrombolytika

Bei einer frischen Thrombose kann auch eine Thrombolysetherapie durchgeführt werden. Kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen [7]. Eingesetzt werden vorzugsweise Urokinase und rekombinant gewonnener Gewebeplasminogen-Aktiva-tor (rt-PA: Actilyse®, Reteplas®). Streptokinase wird nur sehr selten im Kindesalter eingesetzt. In der Effektivität der einzelnen Thrombolytika bei frischen Thrombo-

sen im 1. Lebensjahr scheint es keinen Unterschied zu geben. Tabelle 7 gibt derzeit gängige Dosierungen für Urokinase, Streptokinase und rt-PA an. Die ► begleitende Heparinisierung sollte niedrig dosiert durchgeführt werden (100–150 IE/kg/Tag), um das Blutungsrisiko zu verringern. Monitoring über APTT, TPZ, Anti-thrombin, (Plasminogen

Tabelle 7
Dosisempfehlung für die systemische Thrombolysetherapie [1, 7]

	Urokinase	Streptokinase	rt-PA
Bolus	4400 E/kg über 10–20 min	3500–4000 E/kg über 30 min	0,1–0,2 mg/kg über 10 min
Dauerinfusion	4400 E/kg/h	1000–1500 E/kg/h	*0,8–2,4 mg/kg/24 h
Dauer	12–24 h	12–72 h	max. über 6 Tage

*Vorsicht wegen Blutungsrisiko bei Dosen >2,5 mg/kg/24 h; auch hier Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz

im 1. Lebensjahr) und D-Dimer. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Fibrinogenbestimmung nach Clauss durch das Ansteigen der D-Dimer-Konzentrationen bei erfolgreicher Lyse durch eine Polymerisationsstörung falsch zu niedrig sein kann. Eine ► Reduktion der Dosis des Thrombolytikums ist erforderlich, falls die Gbalteste TPZ und APTT bei niedrig dosierter Heparinisierung deutlich pathologisch verlängert sind oder der Patient anfängt, diffus zu bluten. Niedrige Plasmi-

▶ **Kontraindikationen**▶ **Blutung**▶ **Purpura fulminans**▶ **Meningokokkensepsis**▶ **Rezidivrate einer spontanen venösen Thrombose**

Antikoagulatorische Sekundärprophylaxe mit LMWH oder Vitamin K-Antagonisten.

▶ **Vitamin K-Antagonisten**

Kontrolle der Warfarin-Einstellung über Internationale normierte Ratio (INR).

nogenkonzentrationen (*cave: Normalwerte bei Neugeborenen*) können eine Thrombolyse ineffektiv werden lassen (eventuell Substitution mit Fresh-Frozen-Plasma bis zu 30 ml/kg/Tag).

▶ **Kontraindikationen** für eine Lysetherapie sind eine hämorrhagische Diathese, Hirnblutung, massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt sowie ZNS-Verletzungen und Asphyxie des Neugeborenen, die weniger als 6 Monate zurückliegen. Eine relative Kontraindikation stellen operative Eingriffe (<7 Tage) dar.

Im Fall einer klinisch lokalisierbaren relevanten ▶ **Blutung** oder bei einem signifikanten Hb-Abfall unklarer Ursache unter Thrombolysetherapie muß die Therapie beendet werden. Dies ist meist ausreichend, da die Halbwertszeit von Urokinase bzw. rt-PA nur wenige Minuten beträgt. Bei bedrohlichen Blutungen sollte zusätzlich Fresh-Frozen-Plasma (bis zu 30 ml/kg/KG) gegeben werden. Nach Abbruch der Lysetherapie ist eine therapeutische Heparinisierung erforderlich.

Sonderformen

Sonderformen der akuten Thrombose stellen die ▶ **Purpura fulminans** und die ▶ **Meningokokkensepsis** (Mikrothrombosierung der Endstrombahn) dar. Die akute Purpura fulminans ist bei Protein C- und Protein S-Mangel beschrieben und kann auch bei Trägern einer Faktor V-Mutation auftreten. Therapie der Wahl ist neben kreislaufsupportiven Maßnahmen und spezifischer Therapie der Grunderkrankung die Gabe von Fresh-Frozen-Plasma oder – wenn verfügbar – aktiviertem Protein C-Konzentrat; auch der Einsatz von rt-PA wird von manchen Autoren beschrieben.

Sekundärprophylaxe

Bei jeder Therapieentscheidung muß abgewogen werden, ob der Nutzen der Thromboseprophylaxe durch die Langzeitantikoagulation die möglichen Nebenwirkungen (Blutungsrisiko), Kosten und Belastungen (durch regelmäßige Medikamenteneinnahme, Blutabnahmen) für die Kinder rechtfertigt.

Über Studien zur Sekundärprophylaxe bei Kindern mit venösen Thrombosen wird nur vereinzelt berichtet. Symptomatische Kinder mit homozygotem Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel würde man wie Erwachsene dauerhaft oral antikoagulieren. Pädiatrische Patienten mit einem gesicherten heterozygoten prothrombotischen Risikofaktor sollten nach einem akuten thromboembolischen Ereignis für die Dauer von 3–6 (–12) Monaten eine Sekundärprophylaxe erhalten [1].

Eine elektive erneute Thromboseprophylaxe für Situationen, die mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert sind (Operationen oder Immobilisierung), z.B. mit LMWH, ist auf individueller Basis ebenfalls in die Überlegungen mit einzubeziehen.

Die ▶ **Rezidivrate einer spontanen venösen Thrombose**, d.h. einer Thrombose ohne weiteren erworbenen Risikofaktor bei einem Kind mit homozygoter Faktor V-Mutation oder mindestens 2 kombinierten Einzeldefekten nach Absetzen einer 6 Monate dauernden Sekundärprophylaxe, beträgt 31,5% innerhalb der ersten 12 Monate. Aus diesem Grunde ist bei diesen Patienten eine längere Antikoagulation für 12 Monate oder eventuell lebenslang zu diskutieren [5, 10].

Die antikoagulatorische Sekundärprophylaxe kann entweder mit LMWH in prophylaktischer Dosierung oder mit Vitamin K-Antagonisten durchgeführt werden [1]. Die antikoagulatorische Prophylaxe mit LMWH wird altersabhängig z.B. mit Enoxaparin durchgeführt: Kinder <12 Monate 1,5 mg/kg täglich subkutan und Kinder >1 Jahr 1 mg/kg einmal täglich.

Als ▶ **Vitamin K-Antagonisten** stehen in Deutschland das Phenprocoumon (Tabletten à 3 mg: Marcumar®) mit einer Halbwertszeit von ca. 72 h und das Warfarin (Tabletten à 5 mg: Coumadin®) mit einer Halbwertszeit von nur 24 h zur Verfügung. Größere Studien für Kinder liegen derzeit nur für Warfarin vor [11]. Aus diesem Grunde werden die Dosisempfehlungen hier für Warfarin angegeben (Tabelle 8).

Eine Kontrolle der prophylaktischen Antikoagulationseinstellung erfolgt für Warfarin standardisiert über die Angabe der Internationalen normierten Ratio (INR) und nicht mehr, wie früher üblich, über den Quick-Wert. Für Patienten mit

Tabelle 8

Orale Antikoagulation mit Warfarin® [1, 11]. Ziel-INR von 2,0 bis 3,0–(3,5) bei Kindern

I. Initiale Dosis an Tag 1:	
Ausgangs-INR von 1,0 bis 1,3: 0,2 mg/kg Warfarin® oral (Ausnahme: Leberfunktionsstörungen, Fontan-OP: 0,1 mg/kg)	
II. Aufsättigungsdosis Tag 2–4:	
INR	Dosis
1,1–1,3	Initiale Dosis wiederholen
1,4–1,9	50% der initialen Dosis
2,0–3,0	50% der initialen Dosis
3,1–3,5	25% der initialen Dosis
>3,5	Pause bis INR <3,5, dann Dosis um 50% reduzieren (Dosis vom Tag zuvor)
III. Orale Erhaltungsdosis	
INR	Dosis
1,1–1,4	Dosis um 20% erhöhen
1,5–1,9	Dosis um 20% erhöhen
2,0–3,0	Dosis unverändert beibehalten
3,1–3,5	Dosis um 10% erniedrigen
>3,5	Pause bis INR <3,5, dann Dosis um 20% reduzieren (Dosis vom Tag zuvor)

dauerhafter Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten besteht heute zunehmend die Möglichkeit eines Heimmonitorings nach Schulung (Eltern bzw. Patient) in einem Spezialzentrum.

Antidot für Vitamin K-Antagonisten in Abhängigkeit von Klinik und (Über-)Dosierung ist Vitamin K in Form von Vitamin K oral oder i.v., Fresh-Frozen-Plasma oder Faktorenkonzentraten mit den Faktoren II, VII, IX und X (*cave: teilaktiviert, kann disseminierte intravasale Gerinnungsstörungen auslösen*). Warfarin hat insbesondere hier einen großen Vorteil auf Grund der kürzeren Halbwertszeit: Sowohl Antagonisierung und Wiedereinstellung nach einer Therapieunterbrechung sind im Vergleich zu Phenprocoumon bedeutend einfacher durchzuführen. Bei arteriellen Thrombosen kann eine Sekundärprophylaxe mit ASS diskutiert werden: 3–5 mg/kg/Tag.

Fazit

Thrombosen im Kindesalter sind ein seltenes Ereignis und bedürfen einer adäquaten Abklärung und Therapie. Neben humoralen Risikofaktoren tragen erworbene exogene und endogene Faktoren zur multifaktoriellen Ätiologie bei. Die Therapie muß für jeden pädiatrischen Patienten nach Abwägung des individuellen Nutzens durchgeführt werden.

Fragen und Antworten zur Selbstkontrolle

1. Wo liegen die beiden Häufigkeitsgipfel für Thrombosen im Kindesalter?

In der Neugeborenenperiode und in der Pubertät.

2. Nennen Sie die pathogenetischen Faktoren für eine Thromboseentstehung.

Virchow-Trias: Gefäßwandschädigung, erhöhte Gerinnungsneigung und erniedrigte Strömungsgeschwindigkeit.

3. Was sind die häufigsten thromboembolischen Ereignisse in der Neugeborenenperiode?

Die Nierenvenenthrombose und der ischämische Hirninfarkt.

4. Welches sind die häufigsten humoralen Risikofaktoren für Thrombosen im Kindesalter?

Defekte im Protein C-System (Faktor V G1691A-Mutation, Mangel an Protein C und Protein S), Mutation im Prothrombin-Gen (G20210A), erhöhte Werte für Lipoprotein (a) und Mangel an Antithrombin.

5. Welche Medikamente werden bevorzugt zur Therapie einer frischen Thrombose eingesetzt?

6. Welches sind die Kontraindikationen zur Fibrinolysetherapie?

7. Nennen Sie die Gefahren der Akuttherapie einer Thrombose.

8. Welche Medikamente werden zur Sekundärprophylaxe eingesetzt?

9. Geben Sie an, wie Warfarin bzw. LMWH gesteuert werden.

Thrombolytika oder Heparin: *Thrombolytika* bei vitaler Gefährdung des Patienten oder bei drohendem Organverlust, *Heparin* als Primärtherapie bei ausgedehnten Bein- und Beckenvenenthrombosen des älteren Kindes.

Eine hämorrhagische Diathese, Hirnblutung, massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt sowie ZNS-Verletzungen und Asphyxie des Neugeborenen, die weniger als 6 Monate zurückliegen. Eine relative Kontraindikation stellen operative Eingriffe (<7 Tage) dar.

Blutungen sowohl bei Fibrinolyse als auch bei Heparinisierung, Lungenembolie.

Venöse Thrombosen: Warfarin oder LMWH. *Arterielle Thrombosen:* ASS

Warfarin: Internationale normierte Ratio (INR). *LMWH:* Anti-Xa-Aktivität.

Wir bedanken uns bei den folgenden Kollegen für die kritische Durchsicht des Manuskripts: Ralf Junker (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinik Münster), Karin Kurnik (Universitäts-Kinderklinik München), Nicole Münchow (Universitäts-Kinderklinik Hamburg-Eppendorf), Rosemarie Schobess (Universitäts-Kinderklinik Halle), Karl-Walter Sykora (Universitäts-Kinderklinik Hannover).

Des weiteren bedanken wir uns bei Ulrich Göbel (Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf), Christine Heller und Wolfhart Kreuz (Universitäts-Kinderklinik Frankfurt am Main), Cornelia Wermes (Universitäts-Kinderklinik Hannover), Martin Sauer (Universitäts-Kinderklinik Jena), Sven Gutsche (Universitäts-Kinderklinik Lübeck), Natascha Nohe (Universitäts-Kinderklinik München), Hartmut Pollmann, Ronald Sträter (Universitäts-Kinderklinik Münster) und Heinrich Vielhaber (Kinderklinik Lachnerstraße München) für die konstruktive Zusammenarbeit.

Literatur

1. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP (1998) **Guidelines for antithrombic therapy in pediatric patients.** J Pediatr 132:576–588
2. Bökenkamp A, von Kries R, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer PF (2000) **Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome.** Eur J Pediatr 159:44–48
3. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Münchow N, Scharrer I, Nowak-Göttl U (1999) **Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood.** Eur J Pediatr 158: S97–S104
4. Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U (1999) **Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:2568–2572
5. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U (1996) **Inherited thrombophilia: Part 2.** Thromb Haemost 76:824–834
6. Massicotte MP, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M (1999) **Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study.** J Pediatr 128: 313–318
7. Nowak-Göttl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD, Ries M, Schlegel N (1999) **Thrombolysis in newborns and infants.** Thromb Haemost 82 [Suppl 1]: 112–116
8. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, von Eckardstein A (1999) **Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood.** Circulation 100:743–748
9. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, Eckardstein A (1999) **Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke.** Blood 94:3678–3682
10. Stefano de V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G (1999) **The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation.** N Engl J Med 341: 801–806
11. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, Mitchell L (1999) **Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients.** Blood 94: 3007–3014