

K3 Thrombosen im Kindesalter

[ICD 453.9]

U. Nowak-Göttl¹, C. Heller², R. Knöfler³, A.E. Kulozik⁴, A. Kosch¹, K. Kurnik⁵, W. Muntean⁶, R. Schobeß⁷, W. Streif⁸, B. Zieger⁹

Univ.-Kinderkliniken Münster¹, Frankfurt/Main², Dresden³, Heidelberg⁴, München⁵, Graz⁶, Halle⁷, Innsbruck⁸, und Freiburg⁹

Schriftführender Autor: Prof. Dr. U. Nowak-Göttl
Univ. Kinderklinik
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
D-48149 Münster
Tel: 0251-834-7744
Fax: 0251-834-7828
Email: leagottl@uni-muenster.de

DEFINITION UND BASISINFORMATION

Definition

Eine Thrombose ist definiert als völliger oder partieller Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel; eine Thromboembolie als Obstruktion eines Gefäßes durch Thrombusanteile, die sich an anderer Stelle im Organismus gebildet haben und von dort disloziert sind. Spontane Thrombosen sind Gefäßverschlüsse ohne zugrunde liegende Begleiterkrankung (exogene Risikofaktoren), von sekundären Thrombosen spricht man, wenn ein Gefäßverschluss auf dem Boden von Begleiterkrankungen, therapeutischen Interventionen oder nach Medikamentengabe entsteht.

Basisinformation

Für die hier aufgeführten Leitlinien und Therapieempfehlungen sind nach Tabelle K 3-1 die unterschiedlichen Grade der Evidenz angegeben.

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. Symptomatische thromboembolische Ereignisse in der weißen Bevölkerung sind insgesamt mit 0.07/10,000 für alle Kinder, 5.3/10,000 für kleine Patienten im Krankenhaus, und 24/10,000 für Neugeborene auf Kinderintensivstationen beschrieben.[1-7: Grad III] Die Inzidenz für Thrombosen in der Neugeborenenperiode wurde in Deutschland mit 5.1/100.000 Lebendgeburten angegeben.[4] Wegen der Besonderheiten thromboembolischer Ereignisse im Kindesalter sollten zur Diagnosestellung und Therapie pädiatrische Hämostaseologen hinzugezogen werden.

LEITYMPTOME

Arterielle Thrombosen

Arterielle Thromboembolien präsentieren sich mit akuter Durchblutungsstörung, d.h. kühlen, blassen Extremitäten mit fehlendem bzw. abgeschwächtem Puls. Halbseitenlähmungen, Krampfanfälle oder Koma sind Leitsymptome für ein vaskuläres Geschehen im Bereich des zentralen Nervensystems. Eine Hämaturie weist auf Beteiligung der Nierenarterien hin.[1-7: Grad III]

Venöse Thrombosen

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. Kopfschmerz, Stauungspapille, Halbseitenlähmung, Nackensteifigkeit oder Koma können Zeichen einer Sinusvenenthrombose sein. Katheter-assoziierte Thrombosen präsentieren sich häufig mit Blockade des Katheters, Stasezeichen der betroffenen Extremität, sowie Ausbildung eines Kollateralkreislaufs. Progrediente Dyspnoe, Tachypnoe und Lungeninfiltrate wechselnder Lokalisation können auch ohne sonstige Thrombosezeichen ein Hinweis auf rezidivierende Lungenembolien sein.[1-7: Grad III]

Häufige arterielle und venöse Thromboselokalisationen sind in Tabelle K 3-2 aufgelistet.

Exogene Risikofaktoren

Häufige exogene Trigger sind in Tabelle K3-3 aufgelistet.

DIAGNOSTIK VON THROMBOSEN IM KINDESALTER

Zielsetzung einzelner diagnostischer Verfahren

Zielsetzung ist die morphologische Darstellung (Querverbindung Radiologie) und die ursächliche Abklärung (Thrombophilie-Diagnostik)

Bildgebende diagnostische Verfahren

- *Duplex-Sonographie/Echokardiographie*

Sind die Jugularvenen betroffen, ist die Duplex-Sonographie der Venographie überlegen.[8,9: Grad Ib & III]

- *Venographie/Phlebographie*

Diagnostik von Thrombosen der Extremitäten oder des oberen venösen Einflusstraktes (V. axillaris, V. subclavia und V. cava superior).[8: Grad Ib]

- *Computertomographie/ Magnetresonanztomographie*

Zur Diagnostik von thromboembolischen zentralen Ereignissen.[7:Grad III]

- *Ventilations-/Perfusionsszintigraphie/MR-Angiographie/Spiral-CT*

Zur Diagnostik einer Lungenembolie bei Kindern.

Rationale Thrombophilie-Diagnostik

Wer ist zu untersuchen

- *Indexpatient*

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 bei dem betreffenden Kind abschätzen zu können.[10: Grad IIa und III]

- *Familienuntersuchung*

Eine Familienuntersuchung ist für die Beratung der übrigen Familienmitglieder sinnvoll. Unter Abwägung zwischen Nutzen und Risiko spricht für eine Thrombophilie-Diagnostik bei Familienangehörigen insbesondere, dass es heute Möglichkeiten zur Durchführung einer wirksamen Thromboseprophylaxe gibt. Empfohlen wird die Untersuchung der Kernfamilie eines symptomatischen Kindes (vorzugsweise Eltern, Geschwister).

Die Untersuchung von gesunden Kindern, deren Eltern oder Geschwister aufgrund eines genetischen Thrombophilierisikos bereits eine Thrombose erlitten haben, kann unter Berücksichtigung des individuellen Risikos in begründeten Einzelfällen auch vor dem 18. Lebensjahr durchgeführt werden.

- *Allgemeines Screening*

Ein primäres Screening der Gesamtbevölkerung vergleichbar etwa mit dem neonatalen Stoffwechselscreening ist auf Grund der bisherigen Datenlage nicht zu empfehlen (präventiver Effekt unklar).

Des Weiteren gelten die Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik vom 14.2.2003. [11]

Was sollte untersucht werden

In Tabelle K 3-4a sind die häufigsten Risikofaktoren für eine Thromboseneigung in der weißen Bevölkerung aufgelistet. [12-24: Grad IIa,III & IV] Neben den obligatorisch durchzuführenden Globaltesten TPZ und PTT (sensitives Reagenz auf Lupusantikoagulanzen) zeigt Tabelle K 3-4b und c die durch die ISTH empfohlene Vorgehensweise auf Plasma- und DNA – Ebene.[14]

Zeitpunkt der Abklärung

- *Plasma basierende Untersuchungen*

Um eine Interaktion zwischen Reaktionen auf die akute Thrombose und/oder einer antithrombotischen 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.

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

- *Molekulargenetische Untersuchungen:*

Keine Beeinflussung durch ein akutes thrombotisches Ereignis, sofortige Untersuchung möglich.

Interpretation der Laborergebnisse

Bei allen diagnostischen Testverfahren, die Gerinnungsproteine im Plasma bestimmen, sollten pathologische Befunde in mindestens zwei verschiedenen Proben jenseits der Akutphase (3-6 Monate) nachgewiesen werden, bevor die Diagnose eines Gerinnungsdefektes gestellt werden kann. Zur Beurteilung dienen altersabhängige Normalwerte (Tabelle K 3-5). [15: Grad III]

Bewertung einzelner diagnostischer Verfahren

- *Familiengeschichte,*
- *klinische Untersuchung,*
- *bildgebende Verfahren,*
- *laboranalytische Thrombophilie - Diagnostik*

sind als gleichwertige Maßnahmen für die Diagnostik unverzichtbar und nicht durch andere Verfahren ersetzbar.

Ausschlussdiagnostik

- Extravasale Kompression der Gefäße.
- Gefäßspasmus.
- Leukostase.

Nachweisdiagnostik

- *Anamnese:*

Die häufigsten Grunderkrankungen, medizinischen Interventionen und Medikamente, die im Neonaten-, Säuglings- und Kindesalter zu symptomatischen thromboembolischen Ereignissen führen sind in Tabelle K 3-3 aufgelistet.

Zusätzlich sind durch die Anamnese in der Verwandtschaft rezidivierende Thrombosen, Thrombosen nach oraler Antikoagulation, nach Varizellen und thromboembolische Ereignisse vor dem 40. Lebensjahr wichtige Hinweise auf das Vorliegen eines Gefäßverschlusses.

- *Klinische Untersuchung:* (siehe oben).
- *Labor:* (siehe oben).

Entbehrliche Diagnostik

Alle Diagnostik, die nicht in Tabellen K 3-4a-c angegeben ist.

THERAPIE

Kausale Therapie

Ziel der Therapie bei Thrombosen ist eine Revascularisierung des betroffenen Gefäßes, zumindest aber die Verhinderung eines weiteren Thrombuswachstums. Das outcome der Kinder nach Thrombosen wird unterschiedlich beurteilt.[16,17: Grad IIb & III] Kontrollierte Studien zur Behandlung von Thrombosen im Kindesalter gibt es bisher nicht. Weltweit werden pädiatrische Patienten nach adaptierten Therapieempfehlungen für Erwachsene behandelt. Eine gesonderte Zulassung antithrombotischer Medikamente (Heparine, Vitamin K-Antagonisten) gibt es bisher für Kinder nicht. Neben der Kompression durch elastische Binden (falls vorhanden passende Kompressionsstrümpfe) bei venösen Thrombosen der Extremitäten muss die Therapie für jeden pädiatrischen Patienten nach Abwägung des individuellen Nutzens durchgeführt werden.[18]

Akute Thrombose: Antithrombotische Therapie

- *Heparine*
- *Thrombolytika*

Bei allen eingesetzten Therapieformen in der Akutphase kann es zu ausgedehnten Blutungen und zum Abreißen des Primärthrombus kommen mit in der Folge auftretender 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.[19-21: Grad III] Auch für Katheter-assoziierte Verschlüsse ist eine Thrombolysetherapie beschrieben.[22,23: Grad III & IV] Im Gegensatz hierzu ist bei älteren Kindern und Jugendlichen mit ausgeprägten Bein- und Beckenvenenthrombosen die therapeutische Heparinisierung in Anlehnung an die derzeitig gängige Praxis bei Erwachsenen die Therapie der Wahl.

Heparine

- *Unfraktioniertes Heparin* (UFH: Tabelle K 3-6a). [18]
- *Niedermolekulares Heparin* (LMWH: K 3-6b). [24-27: Grad III]

UFH wird über die PTT (1,5-2 fach erhöht), TZ (2-3 fach erhöht) oder Anti-Xa Aktivität gesteuert, LMWH kann nur über die Anti-Xa Aktivität gesteuert werden.

Beachte: Jede Heparinisierung bedarf eines normalen Antithrombinspiegels (AT). AT > 80% der Norm halten (Antithrombinsubstitution: 1IE/kg erhöht den Plasma AT-Spiegel um ca. 1%: Ist AT – Soll AT= IE/kgKG AT Konzentrat).

Nebenwirkungen:

Blutungsneigung, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II): [28,29]

Deutliche Abnahme der Thrombozytenzahlen auf weniger als die Hälfte der Ausgangszahl. Verringerung des Therapieeffektes, Progression der Thrombose, DIC. Das Risiko ist bei Verwendung von UFH deutlich höher als für LMWH.

Diagnostik: Klinik, BB, Nachweis durch Funktionstests, spezifische IgG Antikörper (ELISA: PF4-Heparin-Komplexe), C¹⁴-Serotonin-Freisetzungstest oder HIPA-Test.

Therapie: Absetzen von Heparin und Umsetzen auf ein Heparinoid (Orgaran[®]) oder einen reinen Thrombinantagonisten (rekombinantes Hirudin: Refludan[®]).

- Orgaran[®]: Bolus 30 E/kgKG, Erhaltungsdosis 1,0-2,0 E/kg/h. Die Kontrolle erfolgt über die spezifische Anti Xa-Aktivität (4h nach Gabe: 0,4-0,8 E/ml).
- Refludan[®] : Bolus 0,4 mg/kg, Erhaltungsdosis von 0,15 mg/kg/h. Die Steuerung über die PTT (1,5-2 -(3) Fache des Ausgangswertes) oder über die Ecarin-Gerinnungszeit erfolgen.

Für beide Präparate ist ebenfalls eine Dosisreduktion bei Leber – und/oder Niereninsuffizienz durchzuführen.

Heparinüberdosierung:

- UFH: Antidot Protaminchlorid (Protamin-Roche[®]: 1 ml einer 1% Lösung neutralisiert etwa 1000E Heparin).
- LMWH: ist schlechter durch Protaminchlorid zu 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 (ca. <3 Tage) kann auch eine Thrombolysetherapie durchgeführt werden. Kontrollierte Studien im Kindesalter fehlen. [18-23,30,31: Grad III & IV] Eingesetzt werden.

- *Urokinase*
- *rekombinant gewonnener Gewebefibrinolytischer Plasminogen Aktivator (rt-PA: Actilyse[®], Reteplase[®])*
- *Streptokinase* (Tabelle K 3-7).

Die begleitende Heparinisierung sollte niedrig dosiert durchgeführt werden (100-150 IE/kg/Tag) oder während der Thrombolysetherapie pausiert werden, um das Blutungsrisiko zu verringern.

Monitoring:

- PTT
- TPZ
- Fibrinogen
- Antithrombin
- Plasminogen
- D-Dimer (Anstieg bei erfolgreicher Lyse)
- Blutzellzählung.

Eine Reduktion der Dosis des Thrombolytikums ist erforderlich, falls die Globalteste TPZ und PTT bei niedrig dosierter Heparinisierung deutlich pathologisch verlängert sind oder der Patient anfängt diffus zu bluten. (Cave: ein Abfall des Fibrinogens nach Clauss unter 100 mg/dl bei erhöhten D-Dimer Konzentrationen bei nicht verlängerten Globaltesten ist als Artefakt zu deuten).

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

Indikation:

Stets individuelle Einzelfallentscheidung.

- Vital bedrohliches Ereignis
- drohender Organverlust.

Kontraindikationen

- Hämorrhagische Diathese,
- Hirnblutung,
- massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt,
- ZNS-Verletzungen, Asphyxie des Neugeborenen (die weniger als 6 Monate zurückliegen).

Relative Kontraindikation

- Operative Eingriff (<7 Tage),
- Arterienpunktion (<10 Tage),
- fehlgeschlagene zentrale Katheterimplantation (< 7 Tage),
- Frühgeburtlichkeit,
- Thrombozytopenie.

Therapie im Blutungsfall:

- Klinisch lokalisierbare relevante Blutung oder signifikanter Hb-Abfall unklarer Ursache: Abbruch der Thrombolysetherapie.
- Bei bedrohlichen Blutungen sollten zusätzlich Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma (bis zu 30 ml/kg/KG) gegeben werden.

Nach Abbruch der Lysetherapie ist eine therapeutische Heparinisierung erforderlich.

Sonderformen

Purpura fulminans und Meningokokkensepsis

Die akute Purpura fulminans ist bei Protein C-, und Protein S- Mangel beschrieben und kann auch bei Trägern einer Faktor V-Mutation auftreten. Beiden Sonderformen gemeinsam ist die Mikrothrombosierung der Endstrombahn.

Therapie

- Kreislaufsupportive Maßnahmen,
- spezifische Therapie der Grunderkrankung,
- Gabe von Fresh Frozen Plasma,
- wenn verfügbar - Protein C-Konzentrat (cave: keine Zulassung für diese Indikation). [32: Grad IV]
- Erste klinische Studien liegen für die Gabe von aktiviertem Protein C Konzentrat (Drotrecogin alpha) bei Erwachsenen vor. [33]

Interventionelle und chirurgische Therapie

Bei komplettem Verschuß einer großen Arterie muß eine Thrombektomie erwogen werden.

Über die Anlage von Vena-Cava Schirmen wird in Einzelfällen berichtet.

Sekundärprophylaxe

Bei jeder Therapieentscheidung muß abgewogen werden, ob der Nutzen der Thromboseprophylaxe durch die Langzeit-Antikoagulation die möglichen Nebenwirkungen (Blutungsrisiko), Kosten und Belastungen (durch regelmäßige Medikamenteneinnahme, Blutabnahmen) für die Kinder rechtfertigt. [18]

Antithrombotische Sekundärprophylaxe

Nach der Therapie der akuten Thrombose erfolgt nach 5-10 (-14) Tagen die Umstellung auf eine sekundäre antithrombotische Therapie. Diese wird je nach Ausdehnung des initialen thrombotischen Ereignisses für weitere 2-4 Wochen in therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung durchgeführt. Hierzu stehen die folgenden Medikamente zur Verfügung:

LMWH : (Tabelle K 3-6b) in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung. Steuerung über Anti Faktor Xa-Spiegel (bei Prophylaxe nicht unbedingt erforderlich). [24-27: Grad III]

Vitamin K-Antagonisten: (Tabelle K 3-8):

- Phenprocoumon (Tabletten a 3 mg: Marcumar[®]), Halbwertszeit von ca. 72h. Die durchschnittliche Erhaltungsdosis für Kinder beträgt etwa 1.5 mg/m²/Tag (Spannweite 1.0-2.0)– Cave: Studien fehlen für dieses Präparat!
- Warfarin (Tabletten a 5 mg in Deutschland; Tabletten a 1, 2, 2.5, 3,4,6,7.5 und 10 mg und i. v. Injektionslösung 2mg/ml muss über die internationale Apotheke bezogen werden: Coumadin[®]), Halbwertszeit von ca. 24h. [34: Grad III]

Größere Studien für Kinder liegen derzeit nur für Warfarin vor.[34] Aus diesem Grunde werden die Dosisempfehlungen hier für Warfarin angegeben (Tabelle K 3-8).

Cave Cumarinnekrose: Bei bekanntem Protein C- oder Protein S-Mangel langsamer Beginn mit Erhaltungsdosis Warfarin (0.1 mg/kg) und Überlappung mit therapeutischer Heparindosis: Absetzen von Heparin wenn INR ca. 2.0 beträgt.

Steuerung standardisiert über die Internationale normierte Ratio (INR), nicht mehr wie früher über den Quick-Wert (Möglichkeit des Heimmonitorings). [35]

Überdosierung:

Antidot für Vitamin K-Antagonisten (abhängig von der Klinik und 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.

Warfarin hat insbesondere hier einen großen Vorteil nicht nur aufgrund der kürzeren Halbwertszeit, sondern auch wegen der Verfügbarkeit mehrerer fein abgestufter

Dosierungen (über die Internationale Apotheke zu beziehen: mörsern bzw. verkapseln von Warfarin entfällt): Sowohl Antagonisierung und Wiedereinstellung nach einer Therapieunterbrechung sind im Vergleich zu Phenprocoumon bedeutend einfacher durchzuführen.

Therapie der Hyperhomocysteinämie

Bei reproduzierbar erhöhten Werten für nüchtern Homocystein $> 10 \mu\text{mol/l}$ jenseits der Akutphase der Thrombose (3-6 Monate) ist eine Therapie mit Folsäure mit oder ohne Vitamin B12/ B6 indiziert (Folsäure, Vitamin B6 und B12 Spiegelbestimmung erforderlich).

Dauer der Sekundärprophylaxe

Die Dauer einer sekundären Thromboseprophylaxe im Kindesalter ist immer eine individuelle Einzelfallentscheidung, die sich an der Schwere und den zugrunde liegenden Erkrankungen bei Erstthrombose orientiert.

Venöse Thrombose

Venöse Thrombose / heterozygoter Einzeldefekt (ein Allel: Faktor V 1691GA, Faktor II 20210GA, Protein C-, Protein S - oder Antithrombin-Mangel, erhöhte Werte für Lipoprotein (a): LMWH oder Vitamin K-Antagonisten für 3 bis 6 bzw. (12-24) Monate nach akutem Ereignis.[36: Grad III] Neben der Kompressionsbehandlung bei Thrombosen der unteren Extremitäten bzw. bei Einschluß der Beckenvenen sind folgende Therapiemodalitäten stets individuell zu diskutieren:

- *3 Monate*: Thrombus ist nicht mehr nachweisbar, exogener Risikofaktor nicht mehr vorhanden. Erneute Sekundärprophylaxe in Risikosituationen.
- *6-12 Monate*: weiterbestehender exogener Risikofaktor, kombinierte Hämostasedefekte (homozygote Faktor V G1691A Mutation, Faktor II G20210A, Protein C-, Protein S-, Antithrombin-Mangel, Lipoprotein (a)). Erneute Sekundärprophylaxe in Risikosituationen.
- *Langzeit-Antikoagulation (Dauer stets individuelle Entscheidung!)*: Spontane Thrombose (ohne zugrunde liegenden exogenen Risikofaktor), lebensbedrohliches Thromboseereignis, und Kinder mit homozygotem Protein C-, Protein S-, Antithrombin-Mangel, Antiphospholipid Syndrom, sowie kombinierten Einzeldefekten (zwei Allele: siehe oben).[17: Grad IIa]

Arterielle Thrombose

Bei arteriellen Thrombosen kann eine Sekundärprophylaxe mit Plättchenaggregationshemmern diskutiert werden [7, 37,38,39: Grad IIa & IV]

- Aspirin: 3-5 mg/kg/Tag [Grad IIa]
- Dipyridamol: 2-5 mg/kg/Tag [Grad IV]
- Clopidogrel: 1 mg/kg/Tag (abgeleitet von Erwachsenenendosis 75 mg/Tag)

Steuerung über Blutungszeit, in-vitro Blutungszeit (PFA-100: Aspirin und Dipyridamol);[38] ADP-induzierte Thrombozytenaggregation (Clopidogrel) möglich.

Literatur

1. Nowak-Göttl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001;86:464-474
2. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83: 1251-1257
3. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-943
4. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: F163-F167
5. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian Registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr* 1998; 133: 770-776
6. Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139: 676-681
7. DeVeber G, Andrew M, Adams C, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345, 417-423
8. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G, Way C, Mernagh J, Schmidt B. Accuracy of Doppler echocardiography for the diagnosis of thrombosis associated with umbilical venous catheters. *J Pediatr* 2002;140: 131-134
9. Male C, Chait P, Ginsberg JS, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: Results of the PARKAA study. *Thromb Haemost* 2002;87:593-659
10. Junker R, Koch HG, Auberger K, Münchow N, Ehrenforth S, Nowak-Göttl U. Prothrombin G20210A gene mutation and further prothrombotic risk factors in childhood thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2568-2572
11. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 100 (19): A1297-1305; B 1085-1093, C 1013-1021

12. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, et al. Increased lipoprotein (a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999;100: 743-48
13. Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:824-834
14. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. *Thromb Haemost* 2002; 88:155-156
15. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S97-S104
16. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian childhood thrombophilia registry. *Pediatr Res* 2000; 47: 763-766
17. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-862
18. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998;132:576-588
19. Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. *Thromb Haemost* 2002; 88:157-158
20. Farnoux C, Camard O, Pinquier D, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator therapy of thrombosis in 16 neonates. *J Pediatr* 1998; 133: 137-140
21. Weiner GM, Castle VP, DiPietro MA, Faix RG. Successful treatment of neonatal arterial thromboses with recombinant tissue plasminogen activator. *J Pediatr* 1998;133:133-136
22. Jacobs BR, Haygood M, Hingl J. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of central venous catheter occlusion in children. *J Pediatr* 2001;139: 593-596
23. Choi M, Massicotte MP. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: A cohort study. *J Pediatr* 2001;139: 152-156

24. Massicotte MP, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study. *J Pediatr* 1996;128:313-318
25. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al: The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136: 439-445
26. Hofmann S, Knoefler R, Lorenz N, et al: Clinical experience with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb Res* 2001;103: 345-353
27. Nohe N, Flemmer A, Rümmler R, Praun M, Auberger K. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report of 48 cases. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S134-S139
28. Schmutz M, Risch L, Huber AR, Benn A, Fischer JE. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 2002;109:U69-U72
29. Zöhrer B, Zenz W, Rettenbacher A, et al. Danaparoid sodium (Orgaran^R) in four children with heparin-induced thrombocytopenia type II. *Acta Paediatr* 2001;90:765-767
30. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, Krupski W, Droese J, Manco-Johnson ML. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000;136: 446-453
31. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139: 682-688
32. Marlar RA, Montgomery RR, Broekmans AW. Diagnosis and treatment of homozygous protein C-deficiency. Report of the Working Party on Homozygous Protein C Deficiency of the Subcommittee on Protein C and Protein S. International Committee on Thrombosis and Haemostasis. *J Pediatr* 1989;114: 528-534
33. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and Safety of recombinant human activated protein C for sepsis. *N Eng J Med* 2001; 344: 699-709

34. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007-3014
35. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *J Pediatr* 1995; 127:389-394
36. Brenner BR, Nowak-Göttl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposta M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:1296-1303
37. Carcao MD, Blanchette VS, Dean JA, et al. The platelet function analyser (PFA-100): a novel in-vitro system for evaluation of primary haemostasis in children. *Br J Haematol* 1998; 101: 70-73
38. Hathaway WE. Use of antiplatelet agents in pediatric hypercoagulable states. *Am J Dis Child* 1984; 138:301-304
39. Sträter R, Kurnik K, Heller C, Schobess R, Luigs P, Nowak-Göttl U. Aspirin versus low-dose low-molecular-weight heparin: Antithrombotic therapy in pediatric stroke patients. A prospective follow-up study. *Stroke* 2001; 32:2554-2558

Tabelle K3-1: Klassifizierung der Evidenz Grade

Evidenz Grad	erhalten durch:
Ia	Meta-Analyse randomisierter und kontrollierter Studien
Ib	mindestens eine randomisierte und kontrollierte Studie
IIa	mindestens eine kontrollierte, aber nicht randomisierte Studie
IIb	mindestens eine gut konzipierte z.B. experimentelle Studie
III	gut konzipierte, beschreibende Studien, nicht experimentell
IV	den Konsensus eines Experten-Komitees

Tabelle K3-2: Typische Lokalisationen von Thrombosen im Kindesalter

Venöse Thrombosen	Tiefe Venenthrombose der Extremitäten Tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose Lungenembolie Nierenvenenthrombose Lebervenenenthrombose Thrombose der oberen/unteren Hohlvene Rechts kardiale Thrombosen Pfortaderthrombose Mesenterialvenenthrombose Sinusvenenthrombose Retinavenenthrombose
Arterielle Thrombosen	Ischämischer Schlaganfall Links kardiale Thrombose Aortenthrombose Nierenarterienthrombose Mesenterialarterienthrombose Extremitätenarterienthrombose

Tabelle K3-3: Erworbene Risikofaktoren für eine Thrombose im Kindesalter

Perinatale Erkrankungen	<p>Asphyxie RDS/ARDS Diabetische Fetopathie Neonatale Infektionen Nekrotisierende Enterokolitis /Dehydratation Angeborenes Nephrotisches Syndrom Polycythämie Angeborene Herzerkrankungen</p>
Medizinische Interventionen	<p>Zentrale venöse/arterielle Katheter Operative Eingriffe Transplantation (Leber, Niere, Herz, Knochenmark) Immobilisierung Gips Extracorporale Membranoxygenierung</p>
Akute Erkrankungen	<p>Trauma Sepsis Exsikkose Akute rheumatische Erkrankungen Nephrotisches Syndrom HUS/TTP Akute lymphoblastische Leukämie</p>
Chronische Erkrankungen	<p>Malignome Nierenerkrankungen Kardiale Grunderkrankungen Chronische rheumatische Erkrankungen Sichelzellanämie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa</p>
Medikamente	<p>E. coli Asparaginase Glukokortikoide Aktivierte Gerinnungsfaktorkonzentrate Heparine Antifibrinolytika Orale Kontrazeptiva</p>

Tabelle K3-4a: Risikofaktoren für eine Thromboseneigung im Kindesalter

	Risikofaktor
Häufig	Faktor V G1691A Mutation (APC-Resistenz) Faktor II G20210A Mutation Erhöhte Werte für Lipoprotein (a) Moderate Hyperhomocysteinämie Antiphospholipid Syndrom*
Selten	Protein C Mangel Protein S Mangel Antithrombin Mangel Heparin Kofaktor II Mangel
Sehr selten	Dysfibrinogenämie Dys/Hypoplasminogenämie Klassische Homocystinurie
Möglicherweise mit Thromboserisiko assoziiert	Erhöhte Werte von Faktor VIIIc oder Fibrinogen Erniedrigte Werte von Faktor XII
Fraglich mit Thromboserisiko assoziiert	3'5' thermolabile T677T Variante im Gen für Methylentetrahydrofolat-Reduktase

* Antikardiolipin-/Antiphospholipid-/β2-Glykoprotein I-Antikörper, Antikörper gegen Prothrombin, Lupusantikoagulanzen

Tabelle K3-4b: Empfohlene Untersuchungsparameter auf Protein - und D N A Ebene
(Basisprogramm)

Protein-Ebene*	DNA-Ebene
APC-R (APC-Resistenz)	Faktor V G1691A
Protein C-Aktivität**	Faktor II G20210A
Protein S Aktivität***/ Freies Protein S-Antigen**	
Antithrombin-Aktivität**	
Fibrinogen	
Lipoprotein (a)	MTHFR C677T (??)
Antiphospholipid Syndrom	

* Bei Verdacht auf frische Thrombose D-Dimer Bestimmung: Negative D-Dimere schließen eine frische Thrombose < 7-10 Tage in der Regel aus.

**Bei Verdacht auf Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel im Screening sind weitere Untersuchungen im Speziallabor jenseits der Akutphase erforderlich

*** Cave Testsystem: sehr störanfällig und je nach Hersteller Beeinflussung durch die Faktor V G1691A Mutation (falsch zu niedrige Werte= Typ III Mangel wird vorgetäuscht)

**** Lupusantikoagulanzen nur bei initial verlängerter PTT bei nicht antithrombotisch behandelten Patienten mit Heparin oder Vitamin K-Antagonisten (cave: falsch positive Ergebnisse)

Tabelle K3-4c: Empfohlene Untersuchungsparameter auf Protein - und D N A Ebene (erweitertes Programm)

Protein-Ebene	DNA-Ebene
Heparin Kofaktor II	MTHFR C677T
*Nüchtern Homocystein	
Plasminogen	CBS
*Fibrinogen	Neue Polymorphismen
*Faktor VIII C	
*Faktor XII	

* 3-6- Monate nach der Akutphase

Tabelle K3-5: Altersabhängige Normalwerte (Median, Spanne): gesunde Säuglinge und Kinder [15]

Parameter	Neonaten	3 Monate	6 Monate	1-5 Jahre	6-9 Jahre	10-18 Jahre
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/ kringle 4 repeats				4,4 (0-125) >28		

Tabelle K3- 6a: Systemische Heparin-gabe (UFH) und Einstellung bei Kindern
(Dosierungen pro kg Körpergewicht); Cave HIT Typ II; Dosisreduktion bei Leber –
und Niereninsuffizienz [modifiziert nach 18]

- 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-PTT von 60 - 85 Sek. (entspr. Anti Xa: 0,3 - 0,7E/ml; bei PTT-
Reagenz Normalwert bis 40 Sek.).

PTT (sec)	Bolus (E/kg)	Pause (min)	Dosisänderung (%)	PTT-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 2-3x täglich
- V. Blutzellzählung:** täglich

Tabelle K3-6b: Dosisempfehlung für niedermolekulares Heparin:
(tägliche s.c.-Gaben pro kg Körpergewicht) Enoxaparin (Clexane®:
modifiziert nach 18,24-26) und Dalteparin (Fragmin®:27)

	Kinder <1 Jahr	Kinder >1 Jahr	Anti Xa-Spiegel (4h n. Gabe)
Prophylaxe			0.2 – 0.4 E/ml
• Enoxaparin	1 x 1,5 mg/kg/Tag	1 x 1 mg/kg/Tag	(Monitoring nach Dosisfindung
• Dalteparin	1x 50-100 E/kg/Tag	1x 50-100 E/kg/Tag	nicht unbedingt notwendig)
Therapie			0.4 – 0.8 E/ml
• Enoxaparin	2 x 1,5 mg/kg/Tag	2 x 1 mg/kg/Tag	Monitoring erforderlich
• Dalteparin	1x 150-200 E/kg/Tag	1 x 150-200 E/kg/Tag	

Enoxaparin (Clexane®) hat 110 anti Faktor Xa-Einheiten/mg; die maximale Dosis wird mit 2.0 mg/kg pro Dosis angegeben.

Tabelle K3-7: Dosisempfehlung für die systemische Thrombolysetherapie

	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/24h
Dauer	12 - 24 h	12 - 72 h	max. über 6 Tage

*Vorsicht wegen Blutungsrisiko bei Dosen > 2.5 mg/kg/24h; auch hier Dosisreduktion bei Leber- und Niereninsuffizienz

Tabelle K 3-8: Orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten: Hier Beispiel für Warfarin® [nach 18,34] 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 ca. 20% erhöhen
1.5 - 1.9	Dosis um ca. 10% erhöhen
2.0 - 3.0	Dosis unverändert beibehalten
3.1 - 3.5	Dosis um ca. 10% erniedrigen
> 3.5	Pause bis INR < 3,5, dann Dosis um 20% reduzieren (Dosis vom Tag zuvor)

- Cave: Interaktion mit gleichzeitig verabreichten Medikamenten beachten. Es sind sowohl Wirkungsverstärkung als auch -abschwächung bekannt. Bei bekanntem Protein C/Protein S-Mangel niedrigere Dosis: Cave Cumarinnekrose.

Verfahren der Konsensusbildung

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der internationalen und nationalen Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet. Anschließend wurde die Leitlinie folgenden Institutionen vorgelegt, Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren berücksichtigt.

Mitglieder der gemeinsamen Expertenkonferenz (Koordinator: U. Nowak-Göttl)

Alle Autoren. Zusätzlich: S. Becker (Deutschland), B. Brenner (Israel), C. Escuriola (Deutschland), E. Grabowski (USA), G. Kenet (Israel), M. Manco-Johnson (USA), P. Massicotte (Kanada), P. Mathew (USA), W. Streif (Österreich), M. Peters (Niederlande), N. Schlegel (Frankreich), R. Sträter (Deutschland).

Mitglieder der internationalen Expertenkommission: (Koordinator : U. Nowak-Göttl)

Scientific Standardisation Committee on Perinatal/Pediatric Hemostasis der ISTH (International Society on Thrombosis an Hemostasis): B. Brenner (Israel), E. Grabowski (USA), G. Kenet (Israel), M. Manco-Johnson (USA), P. Massicotte (Kanada), P. Mathew (USA), W. Muntean (Österreich), U. Nowak-Göttl (Deutschland), M. Peters (Niederlande), N. Schlegel (Frankreich).

Weitere internationale Experten: M. Bonduell (Argentinien), G. DeVeber (Canada), V. Ganesan (England), F. Kirkham (England), M. Laposta (USA), J. Lynche (USA).

Mitglieder der nationalen Expertengruppe: (Koordinator: U. Nowak-Göttl)

S. Becker (Frankfurt), W. Eberl (Braunschweig), S. Eisert (Düsseldorf), C. Escuriola (Frankfurt), U. Göbel (Düsseldorf), C. Heller (Frankfurt), S. Holzhauer (Würzburg), R. Knöfler (Dresden), A. Kosch (Münster), A.E. Kulozik (Heidelberg), K. Kurnik (München), U. Nowak-Göttl (Münster), R. Schobeß (Halle), R. Sträter (Münster), B. Zieger (Freiburg)

Beratende wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaften

Mitglieder der „pädiatrischen“ GTH (Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung),
Mitglieder des FFB (Forschungsforum Blutgerinnung)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde: E. Harms (Münster), D. Reinhardt (München);
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (V. Hach-Wunderle, Frankfurt)

