

Thrombosen und Thrombosetherapie im Kindesalter – mal praktisch

OÄ Dr. K. Kurnik, Dr. C. Bidlingmaier

INZIDENZ UND URSACHEN

Bei Thrombosen denkt man im Allgemeinen erst einmal an seine Großeltern. Dass auch Kinder eine Thrombose entwickeln können ist dagegen nicht so bekannt. Dabei stellen sie die zweite große Altersgruppe, in denen Thrombosen immer mehr zum klinisch Alltag gehören. Sie treten am häufigsten in der Neugeborenenzeit (1:20000 Lebendgeborene) und zu Beginn der Pubertät (1:5000) auf. Die Zunahme von Thrombosen in den letzten Jahren kann mit den Verbesserungen diagnostischer Maßnahmen und medizinisch-therapeutischer Möglichkeiten bei Hochrisikopatienten erklärt werden. In **Tabelle 1** sind die häufigsten erworbenen Risikofaktoren zusammengefasst.

KLINIK UND DIAGNOSTIK

Generell unterscheiden sich Neugeborene und ältere Kinder hinsichtlich der Lokalisation einer Thrombose. Für beide Altersgruppen gilt, dass die allermeisten Thrombosen katheterassoziiert auftreten. Die übrigen Thrombosen betreffen bei Neugeborenen eher die Organe und das ZNS (Nierenvenenthrombosen, Schlaganfälle und Sinusvenenthrombosen, Cavathrombosen, Mesenterialvenenthrombosen, Pfortaderthrombosen und intrakardiale Thromben). Bei älteren Kindern treten die Extremitätenthrombosen (also insbesondere Bein- und Beckenvenenthrombosen) neben den Sinusvenenthrombosen in den Vordergrund. Auch kommen bei ihnen häufiger Lungenembolien vor. Das klinische

Perinatale Erkrankungen	Asphyxie, maternaler Diabetes, ARDS
Medizinische Interventionen	zentrale Gefäßkatheter (90%) , Immobilisation, Gips, chirurgische Eingriffe
Akute Erkrankungen	Trauma, Sepsis, Dehydrierung, Vaskulitis
Chronische Erkrankungen	z.B. Onkologische, renale, kardiale oder entzündliche Erkrankungen, Nephrosen, Vaskulitis....
Andere	Medikamente (z.B. Asparaginase, Steroide, Pille) Adipositas, Rauchen, ...

Tabelle 1: erworbene Ursachen einer Thrombose

Allerdings erleiden nicht alle Patienten mit einem erworbenen Risikofaktor eine Thrombose. In über 60% der Fälle kann mindestens 1 angeborener thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen werden. Diese Thrombophilieparameter sind in **Tabelle 2** aufgeführt, zusätzlich sind dort die an unserer Klinik gültigen Einsenderrichtlinien beschrieben. Da Doppeldefekte häufig sind sollte wenn möglich immer die komplette Thrombophiliediagnostik abgenommen werden.

Bild richtet sich nach der Lokalisation der Thrombose und eventueller Begleitblutungen. Insbesondere bei Säuglingen sollte eine unklare Hämaturie auch an eine Nierenvenenthrombose denken lassen. Dann muss auch eine Vena Cavathrombose – besonders wenn die Thrombose ZVK assoziiert sein könnte – ausgeschlossen werden. Stauungszeichen oder Umgehungskreisläufe lenken den Verdacht in Richtung einer venösen Extremitätenthrombose (**Bild 1**), nicht tastbare periphere Pulse oder livide Verfärbung in

Parameter	Röhrchen	Menge *	Laborzettel / Besonderheit
Genetische Diagnostik Umfasst automatisch Faktor V Leiden, Prothrombin-Mutation, MTHFR Polymorphismus	EDTA	1,2 ml	weißer Gerinnungszettel Unterschrift der Eltern in Akte
Einzelfaktoren Faktor VIII (hoch ?) Faktor XII (niedrig ?) °	Citrat	1,2 ml	weißer Gerinnungszettel
Inhibitoren Protein C und S ° Plasminogen °	Citrat	1,2 ml	weißer Gerinnungszettel
Sonstige Lipoprotein (a) ° ↑ Antithrombin ° ↑ (D-Dimere) +	Serum Citrat Lithium Hep.	1,2 ml 1,2 ml 1,2 ml	gelber Grobhadernzettel normaler Laborzettel normaler Laborzettel)

Tabelle 2: Angeborene Thrombophilieparameter und Thrombosedagnostik.

- altersabhängig, Erwachsenenwerte erreicht nach ~ 1 Jahr -> dann also erneute Kontrolle
- benötigte Gesamtmenge für alle unter diesem Unterpunkt angegebenen Werte
- + D-Dimere beweisen zwar keine Thrombose, sind sie negativ ist eine Thrombose aber unwahrscheinlich

Richtung eines arteriellen Geschehens (**Bild 2**). Kopfschmerzen, Krampfanfälle und Hemiparesen können Zeichen einer zerebralen Thrombose sein. Insbesondere bei arteriellen Infarkten (Schlaganfall) kann es zu einer Begleitblutung kommen. Von Seiten der Bildgebung muss das Vorgehen der aktuellen klinischen Situation (Kind stabil?) angepasst werden und sollte im Idealfall mit Radiologie und Hämostaseologie besprochen werden. In den meisten Fällen kann die Sonographie (**Farbdoppler, siehe Bild 3**) schon gute Hinweise geben.

Eine hohe Aussagekraft bietet in vielen Fällen eine Kernspinn-Angio-/Phlebographie (**Bild 4**), die im Vergleich zu konventionellen Gefäßdarstellungen wie Angiographie oder Phlebographie ohne Strahlenbelastung auskommt, bei kleinen Kindern aber einer Narkose bedarf. Standard für die radiologische Diagnostik einer Lungenembolie ist das Spiral-CT.

THERAPIE

Ziel der Therapie bei akuten Thrombosen ist eine Revaskularisierung des verschlossenen Gefäßes (Akuttherapie). Zumindest aber sollte ein weiteres Thrombuswachstum verhindert werden (Sekundärprophylaxe). Zunehmende Bedeutung erlangt die Primärprophylaxe mit dem Ziel, das Auftreten von Thrombosen in Risikosituationen zu vermeiden.

Bei jeder Antikoagulation müssen mögliche Kontraindikationen in die Nutzen-/Risikoüberlegungen einfließen. Zu berücksichtigen ist auch, dass eventuelle Mängel an Inhibitoren der Gerinnung (z.B. Antithrombin oder Protein C) im Einzelfall durch Substitution ausgeglichen werden können.

IN DER AKUTSITUATION: UNFRAKTIONIERTES HEPARIN (UFH), GEFÄSSCHIRURGIE, LYSE

In der Akutsituation kann – insbesondere in unklaren Situationen oder bei nicht auszuschließender Begleitblutung – die Therapie mit unfraktioniertem intravenösem (evtl. niedrig dosiertem) Heparin zunächst die einzige Therapieoption sein (z.B. 100 – 200 E/kg/Tag, für PTT wirksame Therapie **siehe Tabelle 3**).

Im Rahmen einer Heparinisierung muss in der Regel auch ein Antithrombinspiegel im Normbereich angestrebt werden, da Heparin und Antithrombin synergistisch wirken.

Bei arteriellen Thrombosen muss – insbesondere bei drohendem Extremitätenverlust – unbedingt eine chirurgische Therapie in Rücksprache mit Gefäßchirurgen (an unserer Klinik Frau Prof. Däbritz von der Kinderherzchirurgie in Großhadern) diskutiert werden. Bei erst kurzzeitig bestehender Thrombose kann eine Lysetherapie (rTPA) in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der hohen Komplikationsrate (Blutungen) ist diese jedoch

Bild 1:
Umgehungskreislauf bei Sub-claviathrombose nach ZVK



Bild 2:
Livide Verfärbung bei Arteria femoralis Thrombose bei einem Frühgeborenen, nekrotische Veränderungen nach einigen Tagen.



Bild 3: Arteria femoralis Thrombose, Darstellung im Farbdoppler (OÄ Dr. B. Kammer)

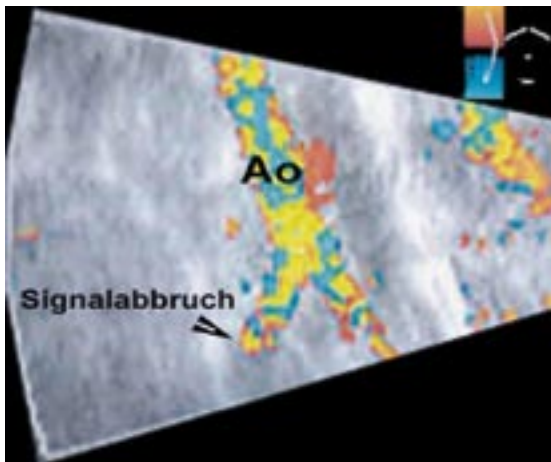


Bild 4 links: MR-Darstellung einer Sinusvenenthrombose

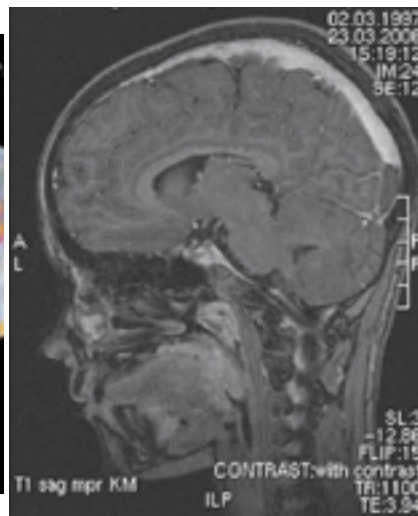
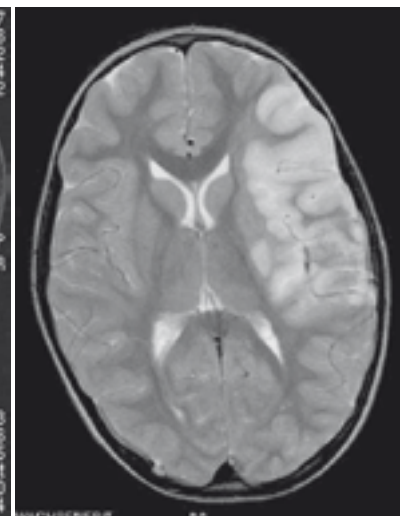


Bild 4 rechts: MR-Darstellung eines Arteria cerebri media Infarktes (PD Dr. T. Pfluger)



Initialdosis	50-100 E/kg Heparin i.v. über 10 Minuten
Erhaltungsdosis	20-30 E/kg/h Heparin bei Kindern < 1 Jahr 20-25 E/kg/h Heparin bei Kindern > 1 Jahr
Dosisanpassung	Ziel-PTT von 60-85 Sekunden Änderungen im allgemeinen \square 10 % je nach PTT Kontrollen 4 h nach Änderung
Optimale PTT-Kontrolle	4 h nach initialer Gabe, im Verlauf 2-3x täglich
Blutbild-Kontrolle	anfangs täglich (HIT Typ II ~ nach 5-7 Tagen), dann 2-3x / Woche für 3 Wochen
Dosisreduktion	bei Leber- und Niereninsuffizienz bei vorbestehender Thrombozytopenie bei niedrigerer Ziel-PTT
Dosissteigerung	meist nötig bei Neugeborenen und Frühgeborenen
Startdosis in unsicherer Situation:	100 – 200 E/kg/Tag iv

Tabelle 3:
Therapie mit unfractioniertem Heparin.

Ausnahmesituationen (arterielle Verschlüsse, vitale Bedrohung) vorbehalten.

Einführung in der Erwachsenenmedizin haben sich auch für Kinder neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben.

DER STANDARD: NIEDERMOLEKULARES HEPARIN (NMH)

Seit Entwicklung der **niedermolekularen Heparine** (NMH) Anfang der 90-ziger Jahre und deren erfolgreichen klinischen

Umfangreiche pharmakokinetische und klinische Studien belegen die Vorteile der NMH im Vergleich zu den UFH und auch zu den oralen Antikoagulanzen. Die wirklichen Nachteile der NMH sind gering. Wegen der im Vergleich zu UFH in etwa

	Zielspiegel [Anti-FXa/E/ml]	Enoxaparin (Clexane ®)	Dalteparin (Fragmin ®)
Prophylaxe	0,2 – 0,4	< 2 Monate: 0,75 mg*/kg/12 h oder 1,5 mg* /kg/24 h > 2 Monate: 0,5 mg/kg/12 h oder 1 mg/kg/24h	50 - 100 E*/kg/24h (1 ED)
Therapie	0,4 – 0,8 – (1,0)	< 2 Monate: 1,5 mg/kg/12 h oder 2 mg/kg/24 h > 2 Monate: 1,0 mg/kg/12 h oder 2 mg/kg/24 h	120 - 200 E/kg/24h (1-2 ED)

* E = Anti-FXa-Einheiten (Clexane: 1 mg = 110 E)

Die nur einmal tägliche Gabe von Clexane® scheint nach Studienlage nach der Akutsituation sicher und effektiv, sollte aber im Einzelfall besprochen werden.

Monitoring

Prophylaxe: nach Dosisfindung allgemein nicht notwendig

Therapie: erste Kontrolle 4 h nach der 2./3. s.c.-Gabe,
dann entsprechend Dosisänderung (in etwa \square 20 - 30 E/kg/Gabe)
und erneute Kontrolle nach 4 h
bei stabilen Werten:
1 (-2) x / Woche in den ersten 4 Wochen
dann 1x / Monat

Tabelle 4:
Dosierung, Zielspiegel und Monitoring der Therapie mit NMH

Dauer		Medikament
venös		
3 – 6 Monate	Thrombus nicht mehr nachweisbar exogener Risikofaktor nicht mehr vorhanden	NMH (OA)
6 – 12 Monate	weiter bestehender exogener Risikofaktor kombinierte angeborene Risikofaktoren Lungenembolie (12 Monate)	NMH (OA)
> 12 Monate	spontane Thrombosen (ohne exogenen Risikofaktor) schwere, ausgedehnte Thrombosen Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom homozygote/kombinierte angeborene Risikofaktoren Kinderkardiologie	OA (NMH)
arteriell		
Bis 12 Monate	unkomplizierter Hirninfarkt	NMH, ASS
> 12 Monate	schwerer Hirninfarkt Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom arterielle Thrombosen großer Gefäße	OA

Tabelle 5:
Dauer der Therapie (NMH = niedermolekulares Heparin, OA = Vitamin K Antagonisten, ASS = Thrombozytenaggregationshemmer)

Tabelle 6: allgemeine Therapieempfehlungen

- Dosisreduzierung bei Thrombozytopenie, Nieren-, Leberinsuffizienz
- Aufklärung von Patient, Eltern und Umgebung (z.B. Schule)
- Vermeidung risikobehafteter Sportarten (Blutung)
- regelmäßiges Monitoring
- regelmäßiges Überdenken der Indikation im Verlauf
- CAVE: zusätzliche gerinnungsaktive Medikamente (z.B. ASS)
- keine i.m.-Injektionen (Impfungen subkutan)
- Therapieänderung vor Operationen oder bei Verletzungen
- Notfallausweis
- Zusammenarbeit Klinik – Kinderarzt – Eltern - Kind

doppelt so langen Halbwertszeit von 6-8 Std. muss NMH vor einem geplanten Eingriff mindestens 12 Std., bzw. 24 Std. abgesetzt werden.

Das Monitoring einer Therapie mit NMH wird mittels der Anti Faktor (F) Xa-Messung durchgeführt. Die anzustrebenden Zielspiegel für eine prophylaktische (niedrigere) bzw. therapeutische (höhere) Dosierung entsprechen denen Erwachsener (**Tabelle 4**).

Die z. Zt. existierenden Empfehlungen zum Anti FXa Monitoring bei Kindern sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Da viele Kinder im Rahmen ihrer meist schweren Grunderkrankung (z.B. Herzfehler) vor Thrombosen geschützt werden sollen oder bedingt durch eine schwere Erkrankung eine Thrombose entwickelt haben, sind Spiegelkontrollen – ggfs. auch bei nur prophylaktischer Therapie – anzuraten, um Unter- oder Überdosierungen zu vermeiden.

Bei Säuglingen ist darauf zu achten, dass diese vor allem im 1. Lebensjahr schnell an Gewicht zunehmen und einer ständigen Dosisanpassung bedürfen.

Tabelle 7:
Empfohlene Thromboseprophylaxe bei Kindern, z.B: perioperativ

Angeborene Thrombophilie	NMH in prophylaktischer Dosis oder low – dose - UFH
Erworbene Thrombophilie	NMH in prophylaktischer Dosis oder low – dose - UFH
Keine angeborene Thrombophilie:	
> Pubertät (B3P2) oder	NMH in prophylaktischer Dosis oder low – dose - UFH
> 40 kg / BMI 25 oder	NMH in prophylaktischer Dosis oder low – dose – UFH
> 12 Jahre	NMH in prophylaktischer Dosis oder low – dose - UFH

DIE DAUERThERAPIE: ORALE ANTIKOAGULANTIEN (ASS UND VITAMIN K ANTAGONISTEN)

Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS (3-5 mg/kg KG/d p.o.) kann bei der Behandlung von arteriellen Thrombosen sinnvoll sein, des weiteren werden sie zur Langzeitprophylaxe bei Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden oder unkomplizierten Hirninfarkten eingesetzt. Das Monitoring kann über die Bestimmung der Plättchenfunktion im PFA-100 erfolgen. Vitamin K Antagonisten wie Marcumar® oder Coumadin® werden insbesondere dann eingesetzt, wenn abzusehen ist, dass eine Antikoagulation lebenslang oder auf lange Zeit zumindest über 1 Jahr durchzuführen ist, für das erste Jahr wird dann die Antikoagulation mit NMH durchgeführt und später umgestellt.

Im Vergleich zu NMH ist hier die Therapie schwieriger zu steuern, da Infektionen, der Zyklus oder auch nur die normale Nahrungsaufnahme einen erheblichen Einfluss auf die erreichten Medikamentenspiegel haben. Die Domäne der Vitamin K Antagonisten stellt die Antikoagulation bei Herzfehlern oder schweren, meist angeborenen Thromboseneigungen dar. Das Monitoring erfolgt über die Bestimmung der INR und kann auch

als Heimselbstkontrolle nach entsprechender Schulung erfolgen.

Dauer und gewünschter Medikamentenspiegel der Therapie sollten vor Beginn festgelegt werden und regelmäßig überdacht werden. Zur Dauer siehe **Table 5** und die am Ende angegebenen Leitlinien, einige generelle Hinweise finden sich in **Table 6**.

PERIOPERATIVE THROMBOSEPROPHYLAXE

Für die perioperative Thromboseprophylaxe (und auch die Prophylaxe bei Ruhigstellung einer Extremität, z.B. durch Gips) im Kindesalter existieren noch keine explizit von Pädiatern herausgegebenen Leitlinien.

Im Falle einer bekannten Thrombophilie oder nach stattgehabter Thrombose sollte aber eine Thromboseprophylaxe mit NMH in prophylaktischer Dosierung in jedem Alter erwogen werden.

Für alle anderen Kinder wird in einer Leitlinie von Gefäßchirurgen aus dem Jahr 2003 (Enke et al.) empfohlen, eine Antikoagulation mit NMH durchzuführen falls bei dem Kind die Pubertät sichtbar eingesetzt hat oder das Kind über 12 Jahre alt ist oder das Gewicht des Kindes über 40 kg, bzw. der BMI über 25 liegt (**siehe Table 7**).

Weiterführende Literatur

Deutsche Leitlinien Thrombotherapie im Kindesalter:

Nowak-Göttl U, Heller C, Knöfler R, et al. Thrombosen im Kindesalter. In: Leitlinien der Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München: Urban und Schwarzenberg; 2005. p. K3.

Im Internet unter: <http://paediatric.uni-muenster.de>

Internationale Leitlinien Thrombotherapie im Kindesalter:

Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):645S-687S.

Fortbildungsartikel zur Therapie:

Kurnik K, Bidlingmaier C. Moderne Antikoagulation im Kindesalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2004;152(5):581-593.

Leitlinien perioperative Thromboseprophylaxe:

Enke A, Haas S, Riess H, et al. Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie und der perioperativen Medizin - Interdisziplinäre Leitlinie. Phlebologie 2003;32:164-169.

In unserer Ambulanz vermitteln wir betroffenen Familien gerne Kontakt zu ebenfalls Betroffenen oder zum Förderverein Schlaganfall und Thrombosen im Kindesalter:

Förderverein „Schlaganfall und Thrombosen im Kindesalter“ e.V.

Frau Prof. Dr. U. Nowak-Göttl - Besselweg 14 - 48149 Münster

Spendenkonto:

Sparkasse Münsterland Ost - BLZ.: 400 501 50 - Konto-Nr.: 340 442 89