

Diplomarbeit

Venöse Thrombosen im Kindesalter
- Ursache, Klinik, Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten

eingereicht von

Nariae Baik

Mat.Nr.: 0433521

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Institut für Allgemeine Pädiatrie/
Klinik für Kinder – und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Prof. Dr.Gallistl Siegfried

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, *Univ. Prof. Dr. Siegfried Gallistl* bedanken, für die Bereitstellung dieses Themas sowie für seine geduldige und kompetente Führung während der gesamten Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem

meinen *Eltern*,

deren Liebe und Voraussicht mir diese Chance im Leben erst ermöglicht haben

meiner Schwester *Hanerae*,

die für mich immer da war – ist – und sein wird

KomoPu,

mein Fels in der Brandung

und nicht zuletzt meinem Partner und besten Freund *Christoph*, für seine Liebe, seinen Halt und sein grenzenloses Verständnis.

Sie schenkten mir während meiner gesamten Studienzeit ihr Vertrauen und gaben mir jederzeit die bestmögliche Unterstützung und den nötigen Rückhalt.

Ihnen widme ich diese Arbeit.

Zusammenfassung

Thrombose im Kindesalter ist eine seltene aber schwerwiegende Erkrankung, welche in der letzten Dekade im westeuropäischen Raum immer häufiger diagnostiziert wird, wie es viele epidemiologische Studien zeigen. Trotz steigender Anzahl der Erkrankungen existiert in der Kinderheilkunde noch keine einheitliche Therapieempfehlung. Es werden meistens die Therapieschemata für Erwachsene übernommen oder die individuelle Entscheidung für jeden Patienten wird aus einzelnen klinischen Erfahrungen getroffen.

In dieser Diplomarbeit sollten die spezifischen Ursachen für Thrombose im Kindesalter zusammengefasst, die Risikofaktoren aufgereiht, sowie die diagnostischen Grundsätze diskutiert werden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit besteht jedoch darin, die therapeutischen Möglichkeiten zu erfassen und die verschiedenen Therapien mit ihren individuellen Vor – und Nachteilen miteinander zu vergleichen. Außerdem beschäftigt sich diese Arbeit mit der Altersabhängigkeit der verschiedenen Therapien und versucht, basierend auf in der Literatur beschriebenen Fällen und Ergebnissen, eine einheitliche Dosierungen und Therapieschemata für Thrombose in der Pädiatrie zu erarbeiten.

Diese Diplomarbeit ist eine Literaturrecherche.

Im ersten Teil der Arbeit werden Epidemiologie, Ursachen, Risikofaktoren, Diagnostik und bisher empfohlene Therapieansätze der venösen Thrombose im Kindesalter aus wissenschaftlichen Arbeiten ausgearbeitet und zusammengefasst.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit aktuellsten klinischen Studien, welche sich in Detail mit der Therapie, altersspezifischen Dosierungen der Medikamente und Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie an pädiatrischen Probanden beschäftigen. Diese werden je nach therapeutischem Mittel, welches in der jeweiligen Studie untersucht wurde, in verschiedene Therapiegruppen eingeteilt und nach Zielsetzung, Methoden und Resultaten analysiert und aufgearbeitet.

Die Ergebnisse, gewonnen durch die Analyse von klinischen Studien, werden mit den bisherigen Therapieempfehlungen, welche von der Therapie der venösen Thrombosen bei Erwachsenen abgeleitet sind, verglichen und die Unterschiede auf Vor – und Nachteile untersucht. Basierend auf diese Resultate wurde eine einheitliche Dosierungstabelle für alle möglichen therapeutischen Mittel sowie eine generalisierte Therapieempfehlung speziell für Pädiatrie entworfen.

Abstract

Thrombosis in childhood is a rare but serious illness, which for the past decade is being increasingly diagnosed in Western Europe, as many epidemiological studies show. Despite an increasing number of cases, a uniform treatment recommendation still does not exist in pediatrics. Treatment usually is based on therapeutic management for adults or the individual decision for each patient is justified on personal clinical experience.

This diploma thesis summarizes the specific causes of thrombosis in childhood, lists the risk factors and discusses the diagnostic principles. The main focal point of this study is to record the therapeutic possibilities and to compare the different therapies with their individual advantages - and disadvantages. Moreover, this work examines the age dependency in various therapies and tries to work out a uniform dosage and treatment course of therapy for thrombosis in pediatrics, based on cases described in medical literature.

This diploma thesis relies on literature research.

The first part of the work covers epidemiology, etiology, risk factors, diagnosis and currently recommended therapeutic approaches of venous thrombosis in childhood, substantiated on articles published in scientific papers.

The second part researches the latest clinical trials, specifically the therapeutic approach, the age-specific dosage of medication and the side effects of each therapy to actual pediatric subjects. Depending on the therapeutic methods, which were used in the different studies, they were divided into different treatment groups and objectives, methods and results were analyzed and processed.

The results obtained by the analysis of these clinical studies, were then compared with the current prevailing treatment recommendations, which are mainly derived from the therapy of venous thrombosis in adults, and the differences were examined for possible advantages and disadvantages. A single dosage table for all possible therapeutic means, as well as a generalized treatment recommendation, specifically designed for pediatrics, is being presented based on these results.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie (8, 10, 12, 38)	3
1.2. Ursachen und Risikofaktoren	5
1.2.1. Virchow'sche Trias	5
1.2.2. Risikofaktoren	5
1.3. Klinik (2)	8
1.4. Diagnostik	9
1.4.1. Klinik	9
1.4.2. Bildgebende Verfahren	9
1.4.3. Labordiagnostik (1), (2), (5)	11
1.5. Komplikationen(4, 10)	12
1.5.1. Pulmonalarterienembolie (PAE)	12
1.5.2. Mortalität (9)	12
1.5.3. Postthrombotisches Syndrom	13
1.5.4. Rezidivierende thrombotische Ereignisse	13
1.6. Therapeutische Möglichkeiten (3, 4, 6)	14
1.6.1. Heparine	14
1.6.1.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH) (37)	14
1.6.1.1.1. Wirkmechanismus	14
1.6.1.1.2. Dosisempfehlung	15
1.6.1.1.3. Monitoring	16
1.6.1.1.4. Komplikationen	16
1.6.1.2. Niedermolekulares Heparin(NMH) (38)	17
1.6.1.2.1. Wirkmechanismus	17
1.6.1.2.2. Dosisempfehlung	18
1.6.1.2.3. Monitoring	18
1.6.1.2.4. Komplikation	19
1.6.2. Thrombolyse (35)	20
1.6.2.1. Thrombolytika	20
1.6.2.2. Wirkmechanismus	20
1.6.2.3. Streptokinase (SK)	20
1.6.2.4. Urokinase (UK)	21
1.6.2.5. Gewebsplasminogenaktivator (t – PA)	21
1.6.2.6. Dosisempfehlung	21
1.6.2.7. Monitoring	22
1.6.2.8. Komplikationen	22
1.6.3. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) (36)	23
1.6.3.1. Acetylsalicylsäure (Aspirin)	23
1.6.3.2. GPIIb – IIIa Antagonisten	24
1.6.3.3. Thienopyridine	24
1.6.3.5. Monitoring	25
1.6.3.6. Komplikation	25
1.6.4. Orale Antikoagulantien (34)	26
1.6.4.1. Kumarine	26
1.6.4.2. Wirkmechanismus	27
1.6.4.3. Acenocoumarol	28

1.6.4.4. Warfarin	28
1.6.4.5. Phenprocoumon.....	28
1.6.4.6. Dosisempfehlung.....	29
1.6.4.7. Monitoring.....	30
1.6.4.8. Komplikationen.....	30
1.6.4.9. Antidot.....	30
1.6.5. Dauer der Therapie.....	32
2. Material und Methoden.....	33
3. Ergebnisse und Resultate (14, 18, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).....	35
3.1 Heparine.....	35
3.1.1. Unfraktioniertes Heparin.....	35
Heparin Therapy in Pediatric Patients: a prospective cohort study (39).....	35
1. Zielsetzung dieser Studie	35
2. Hintergrund	35
3. Material und Methode	36
4. Resultate	37
5. Diskussion	38
Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children (40).....	39
1. Zielsetzung dieser Studie	39
2. Hintergrund	39
3. Methoden.....	40
4. Resultate	40
5. Diskussion	40
3.1.2. Niedermolekulares Heparin.....	41
The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study (44).....	41
1. Zielsetzung dieser Studie	41
2. Hintergrund	41
3. Methode.....	41
4. Resultate	42
5. Diskussion	44
3.2. Thrombolytika.....	45
Thrombolytic therapy in children (37)	45
1. Systemische Thrombolyse.....	46
2. Katheter – gezielte Thrombolyse	47
3.3. Thrombozytenaggregationshemmer.....	48
Clopidogrel use in children (43).....	48
1. Zielsetzung dieser Studie	48
2. Hintergrund	48
3. Methode.....	48
4. Resultate	49
3.4. Orale Antikoagulantien	50
Analysis of Warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients (18).....	50
1. Zielsetzung dieser Studie	50
2. Hintergrund	50
3. Methoden.....	50
4. Resultate	51

Acenocoumarol therapy in pediatric patients (41)	53
1. Zielsetzung dieser Studie	53
2. Hintergrund	53
3. Methode	53
4. Resultate	54
5. Diskussion	54
Warfarin or Acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? (42)	55
1. Zielsetzung dieser Studie	55
2. Hintergrund	55
3. Methoden	55
4. Resultate	56
5. Diskussion	56
3.5. Therapeutische Guidelines	57
Antithrombotic Therapy in Children (14)	57
1. Systemische venöse Thrombose bei Neugeborenen	59
2. Systemische venöse Thromboembolie im Kindesalter	59
2.1. Erste Thromboembolie für Kinder (älter als 2 Monate)	59
2.2. Rezidivierende idiopathische Thromboembolie im Kindesalter	60
2.3. Rezidivierende sekundäre Thromboembolie im Kindesalter	60
2.4. Zentralvenöser Zugang bedingte Thrombose	60
3. Renalvenenthrombose	61
4. Prophylaxe bei ZVK	61
5. Primärprophylaxe für endovaskuläre Stents im Kindesalter	62
6. Primärprophylaxe für dilatative Kardiomyopathie	62
7. Primärprophylaxe für biologische Herzklappen in Kindern	62
8. Primärprophylaxe für mechanische Herzklappen in Kindern	63
9. Thromboseprophylaxe beim Herzkatheter bei Neugeborenen und Kindern	63
10. Sinusvenenthrombose bei Neugeborenen	63
11. Sinusvenenthrombose bei Kindern	64
4. Diskussion	65
4.1. Dosisempfehlung	67
4.2. Therapieschema für venöse Thrombosen im Kindesalter	69
5. Literaturverzeichnis	70

Glossar und Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
APC	Aktiviertes Protein C
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (activated partial thromboplastin time)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw	beziehungsweise
COX	Cyclooxygenase
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
d.h.	das heißt
E	Einheit
etc.	et cetera
EKMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FFP	Fresh frozen plasma
GP	Glykoprotein
h	Stunde
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
INR	International normalized ratio
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MR	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
NMH	Niedermolekulares Heparin
OA	Orale Antikoagulation
PAE	Pulmonalarterienembolie
PCC	Prothrombin Komplex-Konzentrat (prothrombin complex concentrate)
PFA-100-Analyse	Plättchenfunktionsanalyse
PG	Prostaglandin

p.o.	per os
PT	Prothrombinzeit
PTS	Postthrombotisches Syndrom
s	Sekunde
s.c.	subcutan
SK	Streptokinase
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TPA	tissue plasminogen activator (Gewebsplasminogenaktivator)
TVT	tiefe Venenthrombose
u.	und
U	unit
UK	Urokinase
UFH	Unfraktioniertes Heparin
Vit. K	Vitamin K
VTE	Venöse Thromboembolie
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Altersspezifische Häufigkeit der thromboembolischen Ereignissen. (10)</i>	3
<i>Abbildung 2 Vitamin K Stoffwechsel (34)</i>	27

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Diagnostische Möglichkeiten für Thrombose und deren Häufigkeit im Einsatz (10)</i>	4
<i>Tabelle 2 Erworbene Risikofaktoren für Thrombose im Kindesalter (1)</i>	6
<i>Tabelle 3 Hereditäre Risikofaktoren für Thrombose im Kindesalter (11)</i>	7
<i>Tabelle 4 Vor – und Nachteile von bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von venösen Thrombosen (5)</i>	10
<i>Tabelle 5 Screeningparameter: Protein- und DNA - Ebene (6)</i>	11
<i>Tabelle 6 Dosierungsempfehlung für die systemische Gabe von unfraktioniertem Heparin (3)</i>	15
<i>Tabelle 7 Dosisempfehlung für niedermolekulares Heparin (11)</i>	18
<i>Tabelle 8 Dosisempfehlung für systemische Thrombolyse (4)</i>	21
<i>Tabelle 9 Eigenschaften von GPIIb - IIIa Antagonisten (36)</i>	24
<i>Tabelle 10 Dosisempfehlungen der Thrombozytenaggregationshemmer (3)</i>	25
<i>Tabelle 11 Dosisempfehlung von Vitamin K - Antagonisten am Beispiel von Warfarin (11)</i>	29
<i>Tabelle 12 Antidotgabe gegen orale Antikoagulationstherapie (34)</i>	31
<i>Tabelle 13 Sekundärprophylaxe: Dauer, Folgen und Medikamente (3)</i>	32
<i>Tabelle 14 Heparintherapie Protokoll aus der Studie Heparin Therapy in Pediatric Patients: a prospective cohort study (39)</i>	37
<i>Tabelle 15 Charakteristika der LMWH - Behandlung bei pädiatrischen Patienten (44)</i>	43
<i>Tabelle 16 Bolus bzw. Infusionsdosis Medianwerte von SK, UK und t - PA aus Studien mit insgesamt 413 pädiatrischen Probanden (35)</i>	45
<i>Tabelle 17 Erfolgs - und Komplikationsrate der Thrombolyse mit SK, UK und t - PA bei 413 pädiatrischen Probanden</i>	46
<i>Tabelle 18 Altersabhängige Aufsättigungsdosis von Acenocoumarol (41)</i>	54
<i>Tabelle 19 Grade der Therapieempfehlungen (45)</i>	58
<i>Tabelle 20 Dosierungstabelle Heparin</i>	67
<i>Tabelle 21 Dosierungstabelle LMWH (Enoxaparin)</i>	67
<i>Tabelle 22 Dosierungstabelle für systemische und katheter - gezielte</i>	68
<i>Tabelle 23 Dosierungstabelle Vitamin K Antagonisten</i>	68
<i>Tabelle 24 Dosierungstabelle Thrombozytenaggregationshemmer</i>	68

1. Einleitung

Thrombose ist eine ernst zu nehmende Erkrankung, die wir im Allgemeinen mit dem Patientengut im höheren Alter verbinden. Die Inzidenz der venösen Thrombosen im Kindesalter in unserer Gesellschaft steigt stetig, aber trotzdem zählen thromboembolische Erkrankungen nicht zu den häufigsten Pathologien in der Pädiatrie. Daher werden die Thrombose – Fälle in der Pädiatrie heute noch individuell diagnostiziert und nach eigenen Erfahrungen der jeweiligen Klinik meist von der Erwachsenentherapie abgeleitet behandelt. Da es aber mehrere und schwerwiegende Unterschiede zwischen Erwachsenen und pädiatrische Patienten betreffend thromboembolischen Erkrankungen gibt, ist es dringend notwendig ein eigenes Konzept in diesem Bereich für pädiatrische Patienten zu entwickeln.

Zu den wichtigsten Unterschieden gehören folgende Punkte:

Erstens, **Epidemiologie**: Thrombose ist eine viel seltenere Erkrankung in der Pädiatrie. Daher ist die Situation nicht so weitgehend untersucht wie in der Erwachsenenmedizin und es existieren wenige bis gar keine offiziellen Empfehlungen für Diagnostik und Therapie.

Zweitens, das **Hämostasesystem**: Dieses System ist dynamisch und entwickelt sich altersabhängig weiter und es reagiert verschieden auf die diversen Therapiemöglichkeiten. Aus diesem Grund ist es notwendig die Therapie – bzw. die Dosisempfehlungen an jedes Entwicklungsstadium anzupassen.

Drittens, **Medikation**: Außerdem muss Rücksicht darauf genommen werden, dass die Verteilung, die Bindung im Plasma und zuletzt die Clearance des jeweiligen Medikaments altersabhängig verschieden sind, im Vergleich zu Erwachsenen bei welchen die genannten Parameter abschätzbar sind.

Viertens, **Begleiterkrankungen**: Pädiatrische Patienten mit venösen Thrombosen leiden an grundverschiedenen Begleiterkrankungen im Gegensatz zum typischen Erwachsenenpatientengut und benötigen daher andere Dauermedikationen.

Fünftens, **Anästhetika**: Für viele pädiatrische Patienten ist eine Anästhesie für gewisse Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig. Außerdem muss die Einwilligung der Eltern bzw. verantwortlichen Erwachsenen eingeholt werden. Dies erschwert den Prozess.

Sechstens, **Vitamin K**: Dieser Punkt betrifft vor allem Säuglinge, die gestillt werden. Wenn sie eine Therapie mit oralem Vitamin K Antagonisten benötigen, ist die Einstellung

schwierig, da die Vitamin K Konzentration in der Muttermilch nicht konstant ist und daher die Vitamin K Zufuhr nicht genau kontrolliert werden kann.

Siebentens, **Compliance**: Ein allgemeines Problem in der Pädiatrie. Im Gegensatz zu Erwachsenen haben Kinder in vielen Fällen kein Krankheitsverständnis und es ist daher sehr schwierig ihnen die Notwendigkeit einer Therapie klar zu machen. Vor allem, wenn Kinder keine gut funktionierende familiäre Infrastruktur haben, wird die Behandlung zusätzlich erschwert.

In der folgenden Arbeit sollen die Epidemiologie (speziell pädiatrische Patienten betreffend), die Inzidenz, die Lokalisation und die Komplikationen ausgearbeitet werden. Ferner soll die Klinik abhängig von der Lokalisation der venösen Thrombose erläutert, sowie die verschiedensten diagnostischen Methoden, welche heutzutage in der Praxis angewendet werden, diskutiert werden.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt jedoch in der Ausarbeitung einer in der Pädiatrie gültigen, altersgemäß aufgearbeiteten therapeutischen Empfehlung, basierend auf einer Zusammenfassung der aktuellsten Studienergebnisse. Um so der venösen Thrombosen Therapie in der Pädiatrie eine aktuelle einheitliche Leitlinie zu geben, damit die Qualität der Behandlung zu erhöhen und die Patientensicherheit zu optimieren.

1.1.Epidemiologie (8, 10, 12, 38)

Die Inzidenz der venösen thromboembolischen Ereignissen ist geschlechtsunabhängig und beträgt in der Gesamtbevölkerung unter 19 Jahren 0.07 – 0.14 / 10.000. Im Vergleich dazu zeigt die Inzidenz unter den pädiatrischen Patienten mit Krankenhausaufenthalt eine beträchtliche Erhöhung – 5.3 / 10.000.

Außerdem konnte eine ungleiche Risikoverteilung beobachtet werden. Wie aus dem folgenden Diagramm entnommen werden kann, existieren zwei Altersgipfel bei der Entwicklung der venösen thromboembolischen Ereignisse – Neugeborene und Säuglinge im ersten Lebensjahr sowie Teenager haben ein höheres Risiko ein thromboembolisches Geschehen zu erleiden.

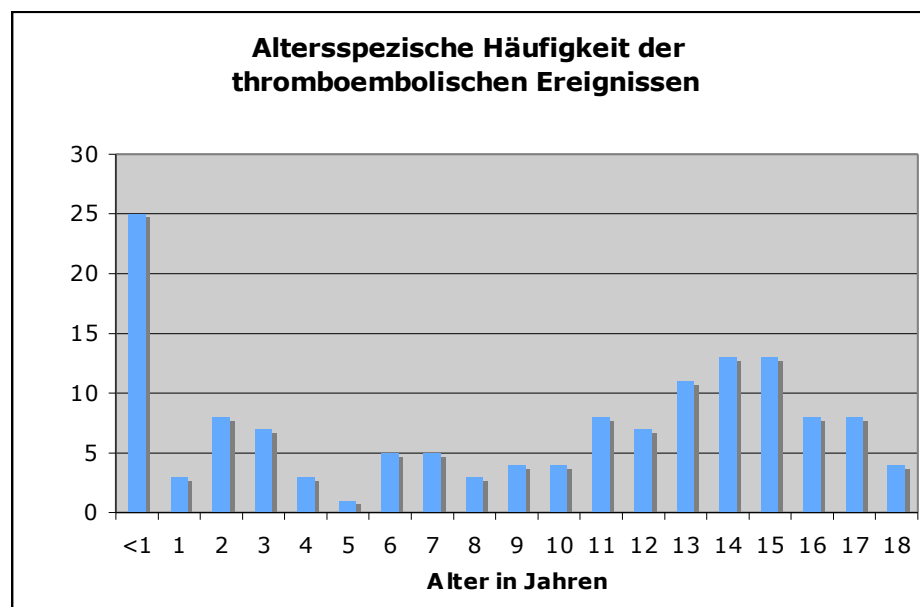


Abbildung 1 Altersspezifische Häufigkeit der thromboembolischen Ereignissen.
(10)

Weiters gibt es nennenswerte Unterschiede in Ursachen und Lokalisation von Thromben in Abhängigkeit vom Alter. Neonatale thromboembolische Ereignisse sind in den meisten Fällen mit Katheter assoziiert, während bei älteren pädiatrischen Patienten die Katheter nur in einem Drittel der Fälle betreffend Ursache der Thromben eine Rolle gespielt haben. Interessant ist

auch, dass bei den Neugeborenen die Thromben meist in den oberen Extremitäten, in den Nieren – u. Sinusvenen lokalisiert sind und bei älteren Kindern in der unteren Extremitäten.

Nicht zu ignorieren ist weiters die Tatsache, dass 85% der Patienten die Erkrankung während eines Krankenhausaufenthaltes entwickelt haben und 95% mindestens einen Risikofaktor aufgewiesen haben.

Zur bildgebenden Diagnostik der VTE werden in 27.7% Phlebographie und Ultraschall kombiniert, in 24.8 % kann die Diagnose allein mit Phlebographie und in 19.7% allein mit Ultraschall gestellt werden.

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten mit der Häufigkeit, mit der sie zum Einsatz kommen aufgelistet.

Diagnostischer Test	Häufigkeit
Phlebographie alleine	24,8%
Phlebographie + Ultraschall	27,7%
Phlebographie + Ventilations - Perfussionsszintigramm	8,0%
Ultraschall alleine	19,7%
Ultraschall + Ventilation – und Perfussionsszintigramm	7,3%
Ventilation – und Perfussionsszintigraphie alleine	1,5%
Andere (Echokardiographie, chirurgische Eingriffe etc.)	11,0%

Tabelle 1 Diagnostische Möglichkeiten für Thrombose und deren Häufigkeit im Einsatz (10)

Trotz aller intensiv medizinischer Maßnahmen und Medikamenten beträgt die Mortalität in den folgenden 18 Monaten nach dem Ereignis 9.5%. 2.2% sterben an unmittelbaren Folgen der VTE und 7.3% an den Rezidiven und/oder Komplikationen

1.2.Ursachen und Risikofaktoren

1.2.1.Virchow' sche Trias

Die Pathophysiologie der Entstehung von Thrombosen hat Rudolf Virchow (1821 – 1902) schon im 19. Jahrhundert mit der Virchow'schen Trias aufgeschlüsselt.

Laut Virchow gibt es drei Faktoren (7):

1. Endothelalteration: strukturelle und funktionelle Veränderung des Endothels z.B. Gefäßwandschädigung durch Entzündung, Traumata oder im Rahmen von Atherosklerose.
2. Blutstromveränderung: verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit in den varikösen Venen oder in Aneurysmen und Wirbelströmen.
3. Veränderte Blutzusammensetzung: Veränderung der Blutviskosität durch Vermehrung des zellulären Anteils z. B. Thrombophillien oder Inbalance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse.

1.2.2.Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für Thrombosenentstehung im Kindesalter, und es ist von großer Bedeutung diese Risikofaktoren von einzelnen Patienten individuell gut zu erkennen um die Therapie zu optimieren und die richtigen prophylaktischen Maßnahmen zu treffen. Diese Risikofaktoren kann man in zwei Gruppen zusammenfassen.

1. Erworbene Risikofaktoren (1)

Zu diesen Risikofaktoren zählen z. B. für Neugeborene perinatale Asphyxie oder maternale Diabetes. Weiters gehören auch schwere Operationen, die zu langfristiger Immobilisierung führen, Gipsverbände und schwere onkologische Erkrankungen, welche mit Dauervenenkatheter oder sogar mit Zentralvenenkatheter verbunden sind, zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von VTE. In der folgenden Tabelle werden die häufigsten Risikofaktoren in fünf Untergruppen zusammengefasst.

Perinatale Erkrankungen	Asphyxie
	RDS
	Kinder von Müttern mit Diabetes
	Neonatale Infektionen
	Nekrotisierende Enterokolitis
	Dehydration
	Kongenitales nephrotisches Syndrom
	Polyzythämie
Medizinische Intervention	ZVK
	Operation
	Nierentransplantation
	Immobilisation
	Gips
	EKMO
Akute Erkrankungen	Trauma
	Sepsis
	Akute rheumatische Erkrankungen
	Nephrotisches Syndrom
	Akute lymphatische Leukämie
	Exsikkose
Chronische Erkrankungen	Malignome
	Chronische Nierenerkrankungen
	Herzfehler
	Chronische rheumatische Erkrankungen
Medikamente	Prednisolon
	Heparine
	E. Coli Asparaginase
	Gerinnungsfaktorkonzentrate
	Antifibrinolytika
	Orale Kontrazeptiva

Tabelle 2 Erworbene Risikofaktoren für Thrombose im Kindesalter (1)

2. Hereditäre Risikofaktoren (2)

Auf Grund des wissenschaftlichen Fortschrittes kann man heute bestimmte antithrombotische Schutzfaktoren bzw. andere humorale Risikofaktoren für Thrombose bestimmen. Mangel an antithrombotischen Eiweißstoffen (Protein S, Protein C und Antithrombin), Stoffwechselstörungen z. B. mit erhöhtem Wert von Homozystein durch Mutationen am MTHFR – Gen, Mutationen an Gerinnungsfaktoren und erhöhte Lipoprotein a Konzentration zählen zu den hereditären Risikofaktoren und kommen in der Normalbevölkerung ohne thromboembolischen Vorerkrankungen mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Die folgende Tabelle zeigt uns die Prävalenz von hereditären Risikofaktoren bei Kindern mit venösen Thrombosen.

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/Hypofibrinogenämie Klassische Homocysteinämie

Tabelle 3 Hereditäre Risikofaktoren für Thrombose im Kindesalter (11)

1.3.Klinik (2)

Wie bereits im Kapitel 1.1. Epidemiologie beschrieben, gibt es verschiedene Lokalisationsmöglichkeiten für Thrombosen im Kindesalter. Je nach Lokalisation zeigen Patienten/Innen jene Symptome welche für die jeweilige Lokalisation typisch sind. Bei proximalen tiefen **Bein- und Beckenvenenthrombosen** sind Schwellungen der betroffenen Extremität und Schmerzsymptomatik distal des Verschlusses oft zu beobachten. Weitere objektivierbare Symptome sind Stasezeichen und mit der Zeit sehr deutliche Zyanose. Symptome wie abdominelle Schwellung, ein – oder beidseitige Nierenschwellung, Makrohämaturie, Thrombozytopenie und Ausscheidung von Eiweiß und Entwicklung eines sekundären nephrotischen Syndroms dominieren bei der **Nierenvenenthrombose**. Bei beidseitigem Befall kann sich innerhalb kurzer Zeit eine Niereninsuffizienz entwickeln.

Im Gegensatz zu lokalisierten Symptomen kann ein generalisierter Symptomenkomplex wie Krampfanfälle, Sehstörungen und Hemiparesen bei **zentralen Thrombosen** vorkommen.

Patienten/Innen mit **Portalvenenthrombose** präsentieren sich mit Schmerzen im Abdomen und Varizenblutung.

Häufig aber können die Beschwerden nicht, wie oben beschrieben, organspezifisch zugeordnet werden: bei Stasezeichen einer Extremität und Ausbildung eines Kollateralkreislaufes sollte man im Generellen an **katheterassoziierte Thrombosen** denken.

1.4.Diagnostik

Die Wichtigkeit einer schnellen Diagnosestellung beim Krankheitsbild Thrombose besteht darin, dass Patienten mit einer verspäteten Diagnose, und der dadurch dementsprechend verzögerten Behandlung, ein unvergleichbar höheres Risiko auf weitere Komplikationen – z. B. Postthrombotisches Syndrom aufweisen.(5) Wenn ein Verdacht auf Thrombose existiert, gibt es zahlreiche Möglichkeiten um diesen Verdacht zu erhärten. Eine besonders wichtige Rolle spielt hier die Klinik.

1.4.1.Klinik

Da pädiatrische Patienten an verschiedenen Lokalisationen Thrombosen aufweisen können, im Vergleich zu erwachsenen Patienten welche mit 90%iger Wahrscheinlichkeit TVT entwickeln, kann man anhand der Klinik je nach Lokalisation eine genauere Verdachtsdiagnose erarbeiten. Die typische Klinik geordnet nach der Lokalisation des Gefäßverschlusses ist im vorherigen Kapitel beschrieben.

Neben der Klinik gibt es weitere diagnostische Möglichkeiten wie z.B. Bildgebende Verfahren und Labordiagnostik

1.4.2.Bildgebende Verfahren

Zu den geeigneten bildgebenden Verfahren in der Thrombosedagnostik in der Pädiatrie zählen Doppler - Sonographie, Phlebographie, Computertomographie, CT-Angiographie, Magnetresonanztomographie und MR-Angiographie. Jede Methode hat ihr eigenes Einsatzgebiet: z.B. Bei Verdacht auf Thrombose in den Extremitäten ist Phlebographie empfohlen, weiters bei Verdacht auf zentralen thromboembolischen Ereignissen kommt MR zum Einsatz und um die Diagnose einer Lungenembolie zu sichern ist MR – Angiographie am besten geeignet. (2)

In der folgenden Tabelle sind Vor- und Nachteile der oben genannten diagnostischen Methoden dargestellt.

	Vorteile	Nachteile
Phlebographie	• Am meisten sensitiv	• Invasive Methode • Eine spezielle radiologische Untersuchung, daher nicht jederzeit verfügbar • Benötigt periphere Venenzugänge
Doppler – Ultraschall	• nicht-invasive Methode • Sehr sensitiv für untere Extremitäten • Jederzeit verfügbar • eine vergleichsweise billige Methode	• Hohe Fehlerquote für obere Extremität • Sensitivität betreffend unterer Extremität bei Kindern nicht untersucht
MR – Angiographie	• Nicht-invasiv (außer Venenzugang) • Hervorragende Bildqualität bei größeren Venen • Optimal geeignet für Sinusthrombose	• Narkose kann für kleine Kinder notwendig sein • Teuer • nur in größeren Zentren verfügbar
CT - Angiographie	• Nicht-invasiv (außer Venenzugang)	• Teuer • Strahlenbelastung insbesondere für Kinder

Tabelle 4 Vor – und Nachteile von bildgebenden Verfahren in der Diagnostik von venösen Thrombosen (5)

1.4.3.Labordiagnostik (1), (2), (5)

Unter Labordiagnostik im Rahmen der Thromboseabklärung wird eine Untersuchung auf genetische Risikofaktoren verstanden. Hier liegt der Schwerpunkt nicht unbedingt bei der Ursachenaufklärung der vorliegenden Thrombose, sondern mehr an der Abschätzung des Risikos für weitere thromboembolischen Ereignisse und an der Bedeutung für weitere Patientenbetreuung – Prophylaxe, Familienscreening etc. Neue epidemiologische Studien zeigen, dass ein pädiatrischer Patient mit Thrombose in 60% mindestens einen und in 20% mindestens zwei genetische Risikofaktoren aufweist. Weiters steht fest, dass die Geschwister der Patienten mit Doppeldefekten – Patienten mit zwei heterozygoten Einzeldefekten – in 50% der Fälle einen heterozygoten Einzeldefekt und in 25% aller Fälle sogar einen Doppeldefekt haben. Daher ist die Labordiagnostik nicht nur für die zu behandelnden Patienten sinnvoll, sondern auch für die noch symptomfreien Familienmitglieder mit Risikofaktoren.

Die Labordiagnostik findet auf zwei Ebenen statt: Proteinebene und molekulargenetische d.h. DNA – Ebene. Folgende Tabelle zeigt, welche Parameter in der Thrombosedagnostik auf der Proteinebene und auf der DNA – Ebene als Routine verwendet werden.

Proteinebene	DNA - Ebene
• APC – Resistenz • Protein C – Aktivität • Freies Protein S – Antigen • Fibrinogen • Plasminogen • Faktor VIII: C, Faktor XII • Lipoprotein (a) • Homocystein, nüchtern • Antiphospholipid Antikörper	• Faktor V G1691 A • Prothrombin G20210 A • MTHFR C677 T

Tabelle 5 Screeningparameter: Protein- und DNA - Ebene (6)

1.5.Komplikationen(4, 10)

Komplikationen bei venösen Thrombosen kann man in zwei Gruppen unterteilen: Akut – und Langzeitkomplikation.

Zu den Akutkomplikationen gehören Ausdehnung von Thrombus ins Herz, Pulmonalarterienembolie und daraus resultierender Tod. Blutungsrisiko bei antikoagulativer Therapie, postthrombotisches Syndrom und rupturierte Varizen wären nennenswerte Langzeitkomplikationen.

1.5.1. Pulmonalarterienembolie (PAE)

Dyspnoe und Tachypnoe kombiniert mit typischen Zeichen von tiefen Venenthrombose – Schwellung und Stasezeichen - sind klassische Symptome einer PAE. Die Diagnose einer PAE wird neben der typischen Klinik auch mit Hilfe von apparativen Methoden wie Ventilations - und Perfusionsverhältnis – Szintigraphie und seltener Angiographie gestellt. Obwohl die Mortalität bei Kindern im Zusammenhang mit PAE sehr niedrig ist, verglichen mit der von Erwachsenen, gehört PAE zu ernsthaften Komplikationen und dieses Krankheitsbild sollte ohne zeitliche Verzögerung diagnostiziert und adäquat behandelt werden.

1.5.2. Mortalität (9)

Wenn auch seltener als bei Erwachsenen, kommen Todesfälle in der Pädiatrie aufgrund thromboembolischen Ereignisse und deren Folgen vor. Wie im oberen Kapitel 1. 1. Epidemiologie erwähnt beträgt die Mortalität der VTE in den ersten 18 Monaten nach dem Ereignis 9.5%.

1.5.3. Postthrombotisches Syndrom

20% der Erwachsenen leiden an PTS, durchschnittlich 5 bis 10 Jahren nach ihrem thromboembolischen Ereignis. Postthrombotisches Syndrom umfasst Schwellung, Schmerzen, Verhärtung und Verfärbung der Haut und bei sistierender Durchblutungsstörung auch Ulzerationen. Die Inzidenz von PTS in der Pädiatrie wird auf 21% bis zu 25% geschätzt. Um die genaue Inzidenz zu ermitteln, sollten viele Langzeit – prospektive Studien durchgeführt werden, da die Langzeitkomplikation PTS bei Kindern erst nach 10 bis 15 Jahren symptomatisch wird. Grundsätzlich haben Kinder ein höheres Risiko auf die Entwicklung von postthrombotischem Syndrom, da sie meistens noch ein unreifes fibrinolytisches System haben und aufgrund ihrer atypischen und vielseitigen Symptome die Diagnose von Thrombose oft verzögert abläuft.

1.5.4. Rezidivierende thrombotische Ereignisse

Kinder erleiden, im Vergleich zu Erwachsenen, dreimal so häufig rezidivierende thrombotische Ereignisse nach ihrer primären Thrombose Diagnose. Dies kann man auf die kritischen medizinischen Zustände, in denen sich der größte Teil der Kinder mit Thrombose befinden, zurückführen, da die Kinder aufgrund liegender Zentralvenenkatheter, Immobilisation wegen Sedierung und Intensivbetreuung – verschiedene Medikamente, Operationen etc. – ein natürlich erhöhtes Risiko haben.

1.6. Therapeutische Möglichkeiten (3, 4, 6)

Das vorrangige Ziel der Therapie der thromboembolischen Ereignisse ist die schnelle Revaskularisation des betroffenen Gefäßes um die Folgeschäden zu minimieren und zu begrenzen. Die Thrombosetherapie kann in zwei Phasen unterteilt werden: Die akute und die chronische Phase. In der akuten Phase der Therapie geht es vor allem darum, die Gefäße wieder durchgängig zu machen und dabei die Risiken für Komplikationen wie embolisches Geschehen zu minimieren. In dieser Phase werden Heparine und Thrombolytika eingesetzt. Der Schwerpunkt der chronischen Phase liegt auf dem Verhindern von weiteren und rezidivierenden Thrombosen um das postthrombotische Syndrom zu vermeiden. Es gibt leider noch keine kontrollierten Studien betreffend der Thrombosetherapie in der Pädiatrie, aber es existieren für Kinder dosisadaptierte Empfehlungen, die sich von der Thrombosetherapie der Erwachsenen ableiten.

1.6.1. Heparine

1.6.1.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH) (37)

Unfraktioniertes Heparin galt für lange Zeit als einziges Mittel gegen die Thrombose in der Pädiatrie. Daher existieren heute sehr viele verschiedene Erfahrungsberichte im Umgang mit UFH in der Pädiatrie. Laut einer Studie, durchgeführt in 2003, werden noch immer mehr als 15% der pädiatrischen Patienten mit UFH behandelt (15).

1.6.1.1.1. Wirkmechanismus

UFH ist ein Glykosaminoglykan-Komplex und kann sich sowohl an viele verschiedene zirkulierende Proteine binden als auch an vaskuläre Endothelzellen. Die therapeutische Wirkung des unfraktionierten Heparins beschränkt sich im Großen und Ganzen auf die Interaktion mit Antithrombin und Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Antithrombin ist ein Thrombin – und Faktor Xa Inhibitor und, gebunden an UFH, kann es seine Wirkung um

das 1.000 – fache erhöhen. Nach Verabreichung von UFH wird die TFPI – Sekretion aus dem vaskulären Endothel gesteigert und weiters erhöht UFH die Affinität von TFPI zu Faktor Xa, indem es an beiden Proteinen andocken kann.

1.6.1.1.2. Dosisempfehlung

Die Dosisempfehlung für systemische Therapie mit UFH lautet folglich.

Initialdosis	50-100 U/kg Heparin i.v. über 10 min.
Erhaltungsdosis	20-30 U/kg Heparin bei Kindern < 1 Jahr 20-25 U/kg Heparin bei Kindern > 1 Jahr
Dosisanpassung	Ziel – PTT von 60-85 s Änderungen im Allgemeinen +/- 10% je nach PTT Kontrollen 4 h nach jeder Änderung
Optimale PTT – Kontrolle	4 h nach Initialgabe im Verlauf 2 bis 3-mal täglich
Blutbildkontrolle	Anfangs täglich (HIT Typ II nach 5-7 Tagen) Dann 2 – bis 3-mal /Woche für 3 Wochen
Dosisreduktion	Leber – und Niereninsuffizienz Vorbestehende Thrombozytopenie Niedrige Ziel – PTT
Dosissteigerung	Neu – und Frühgeborene

Tabelle 6 Dosierungsempfehlung für die systemische Gabe von unfraktioniertem Heparin (3)

1.6.1.1.3. Monitoring

Als Dosis-monitoring werden aPTT – Werte verwendet um die richtige Dosis zu finden und sie gegebenenfalls individuell anpassen zu können. Daher wird empfohlen am Anfang 4 – 8 – 12 – stündlich die aPTT – Werte zu messen und zu kontrollieren. Im Routinefall gilt ein aPTT – Wert von 60 – 80 s als optimal. Bei verschiedenen Begleiterkrankungen wie z.B. Leber – und Niereninsuffizienz oder einer vor der Therapie bestehende Thrombozytopenie kann die empfohlene Dosis eventuell zu hoch sein, sodass eine patientenangepasste Dosisreduktion erfolgen muss. Im Gegensatz dazu muss die Dosis bei Neu – und Frühgeborenen aufgrund ihres gesteigerten Metabolismus erhöht werden um einen adäquaten Therapieerfolg zu erzielen.

Außerdem sollte man am Anfang der Therapie 2-3 mal pro Woche Blutbildkontrollen veranlassen um bei Hämoglobin – und Thrombozytenabfall die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) – eine bekannte und häufige Komplikation der UFH – Therapie rechtzeitig zu erkennen.

1.6.1.1.4. Komplikationen

Blutung ist eine der häufigsten Komplikationen und eine vielfache Folge einer Überdosierung bei der Therapie mit UFH.

Eine heparin-spezifische Komplikation ist die heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II. Es ist eine Immunreaktion auf Heparin und tritt bei weniger als 3% aller Patienten auf, die länger als 5 Tage mit Heparin behandelt werden. Es gibt Theorien, dass das Risiko auf HIT II sich signifikant erhöht, je größer das Molekulargewicht des Heparins ist und wenn zusätzlich das UFH von Rinderzellen, im Gegenteil zu Schweinezellen, produziert wird. Fest steht, dass es bislang keine eindeutigen Tests gibt, mit denen man vor einer Therapie die Neigung zur HIT II feststellen kann. Wie bereits oben im Kapitel 1.6.1.1.3. erwähnt, ist das Monitoring vor allem um den 5. Therapietag sehr wichtig.

Auch Osteoporose wird vereinzelt bei Langzeittherapie mit UFH beschrieben, doch wurde bis heute noch nicht genau untersucht, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen UFH – Langzeittherapie und Osteoporose gibt. Da die pädiatrischen Patienten, die eine Langzeit UFH – Therapie benötigen in den meisten Fällen viele andere Komorbiditäten aufweisen, könnten auch diese, unabhängig von der UFH Behandlung, zu Osteoporose führen. Trotzdem

sollte, wenn möglich, bei pädiatrischen Patienten auf eine Langzeittherapie mit UFH verzichtet werden.

1.6.1.2. Niedermolekulares Heparin(NMH) (38)

Zu Anfang der 90er Jahren wurden aufgrund dezidierter Vorteile niedermolekulare Heparine für Erwachsene zugelassen. Seither hat man auch in der Pädiatrie wegen der Vorteile die NMH bietet, eine Umstellung von UFH auf NMH in der Thrombosetherapie probiert. Da es aber noch an Erfahrungen mit NMH in der Pädiatrie mangelt, gibt es viele Zentren, die ihre Thrombosetherapie noch mit UFH planen und ausführen.

1.6.1.2.1. Wirkmechanismus

Niedermolekulares Heparin wird durch Schweinsmukosazellen produziert, danach wird NMH chemisch und enzymatisch so verändert, dass das Ergebnis – welches als Medikament eingesetzt wird – nur 1/3 vom herkömmlichen Heparin wiegt. Daher kommt auch der Name Niedermolekulares Heparin. Die antithrombotische Wirkung erreicht NMH durch viele Mechanismen. Es hemmt Faktor Xa – Aktivitäten, setzt vermehrt TFPI und tissue plasminogen activator (t – PA) frei und vermindert die Konzentration von frei zirkulierendem von Willebrand Faktor. Da die nachweisliche Hauptwirkung sich auf die Interaktion mit Faktor Xa – Aktivität bezieht, liegt der Schwerpunkt des Monitorings auf der Faktor Xa Konzentration.

Bei der Behandlung von Erwachsenen wird NMH dem unfraktionieren Heparin vorgezogen, da die Behandlung mit NMH durch subkutane Injektion durchgeführt wird und keinen Venenzugang benötigt. Das Monitoring muss nicht so engmaschig angewendet werden, da die Pharmakokinetik des NMHs berechenbar und konstant ist. Außerdem treten weniger Nebenwirkungen auf: Inzidenz von HIT II ist mit NMH sehr niedrig, weiters tritt keine Osteoporose bei der Langzeitbehandlung auf. Diese genannten Vorteile des NMHs treffen auch in der Pädiatrie zu. Dennoch darf auf das häufige Monitoring nicht verzichtet werden, da mehr als 40% der pädiatrischen Patienten eine höhere Dosierung als empfohlen benötigen, um im therapeutischen Bereich zu sein.

1.6.1.2.2. Dosisempfehlung

Da die verschiedenen niedermolekularen Heparine sich durch ihr Molekulargewicht voneinander unterscheiden, müssen dementsprechend angepasste Dosis – und Applikationsfrequenzempfehlungen beachtet werden.

	Kinder < 1 Jahr	Kinder > 1 Jahr	Anti Xa Spiegel
Prophylaxe			
Enoxaparin	1x1,5mg/kg/d	1x1mg/kg/d	0,2-0,4E/ml
Dalteparin	1x50-100U/kg/d	1x50-100U/kg/d	Monitoring nach Dosisfindung nicht notwendig
Therapie			
Enoxaparin	2x1,5mg/kg/d	2x1mg/kg/d	0,4-0,8E/ml
Deltaparin	1x150-200U/kg/d	1x150-200U/kg/d	Monitoring notwenig

Tabelle 7 Dosisempfehlung für niedermolekulares Heparin (11)

1.6.1.2.3. Monitoring

Die Dosis der Therapie mit NMH wird mittels Anti-Faktor Xa – Messung überwacht. Die erste Dosiskontrolle sollte 4 Stunden nach der dritten subkutan Gabe erfolgen, falls eine Dosisanpassung notwendig ist, sollte die Kontrolle 4 Stunden später wiederholt werden. Nach der Einleitung der Therapie mit dem optimal therapeutischen Spiegel von Anti-Faktor Xa, ist eine Kontrolle nur noch 1mal pro Woche für die nächsten 4 Wochen, danach 1mal im Monat notwendig.

1.6.1.2.4. Komplikation

Es können Blutungen auftreten, jedoch seltener als bei UFH. Blutungen sind häufiger bei der therapeutischen Dosis als bei der Prophylaxe. Heparininduzierte Thrombozytopenie kommt unter NMH extrem selten vor, in der Pädiatrie ist noch kein Fall von HIT II unter NMH beschrieben.

1.6.2. Thrombolyse (35)

1.6.2.1. Thrombolytika

Thrombolytika kommen mehr und mehr zur Anwendung in der Thrombose – Therapie v.a. bei Thrombosen in den großen Venen. Mehrere Studien bestätigen, dass die Thrombolyse im akuten Stadium von ischämischen Herzinfarkten und Schlaganfällen im Erwachsenenalter weniger Spätkomplikationen und besseres Outcome bringt. Da noch keine pädiatrische Studien diesbezüglich vorliegen, werden die Dosierungen und Anwendungsmechanismen für erwachsene Patienten übernommen.

1.6.2.2. Wirkmechanismus

Thrombolytika sind Plasminogen Aktivatoren. Ihre Wirkung besteht im Katalysieren der Umwandlung von endogenen Plasminogen zu seiner aktiven Form Plasmin. Plasmin löst die Fibrinfasern, die den Thrombus zusammenhalten. Die häufigsten Thrombolytika sind Streptokinase, Urokinase und Gewebsplasminogenaktivator.

1.6.2.3. Streptokinase (SK)

Streptokinase ist ein Polypeptid produziert von β -hämolytischen Streptokokken. SK reagiert mit im Blut zirkulierendem Plasminogen zu einem sogenannten SK-Plasminkomplex, welcher erhöhte katalysierende Effekte im Vergleich zu freiem Plasmin zeigt. Die vom genannten Komplex induzierte Auflösung von Fibrin aktiviert weitere lokal gebundene Plasminogen und SK-Plasminkomplexe. Folglich kommt es zu einer schnelleren Aktivierung von Plasminogen und Auflösung der Thromben. HWZ von Streptokinase beträgt ca. 30 min. aber die thrombolytische Wirkung dauert bis zu 180 min. an.

1.6.2.4. Urokinase (UK)

Urokinase ist ein Protease gewonnen aus humanem Urin und aus fetalen Nierenzellkulturen. Verabreicht wird Urokinase in einer inaktiven Form (scu – PA), die im Plasma durch limitierte Hydrolyse in die aktive Form (tcu – PA) umgewandelt wird. Die aktivierte Urokinase bindet an einem spezifischen Urokinase – Typ Plasminogen Rezeptor und wandelt Plasminogen zu Plasmin. Dieser Vorgang wiederum fördert die Produktion von aktivierten Formen der Urokinase. UK hat eine kurze HWZ: für scu – PA bis zu einer halben Stunde und für tcu – PA bis zu einer Stunde.

1.6.2.5. Gewebsplasminogenaktivator (t – PA)

Gewebsplasminogenaktivator ist ein Polypeptid und wird von Endothelzellen produziert. Wie Urokinase muss auch t – PA durch eine Hydrolyse in eine aktive Form transformiert werden, dieser Vorgang wird vorteilhafterweise durch die Anwesenheit von Fibrin beschleunigt. Die Bindung von aktivem t – PA erhöht zusätzlich die Affinität der restlichen Gewebsplasminogenaktivatoren für Plasminogen. T-PA wird in der Leber abgebaut und die HWZ beträgt ca. 4 – 50 Minuten.

1.6.2.6. Dosisempfehlung

	Initialdosis	Erhaltungsdosis	Monitoring
Streptokinase (SK)	2000 U/kg	2000 U/kg/h für 6-12 Stunden	• Fibrinogen • PT
Urokinase (UK)	4400 U/kg	4400U/kg/h für 6-12 Stunden	• aPTT
TPA	-	0,1-0,6 mg/kg/h für 6 Stunden	

Tabelle 8 Dosisempfehlung für systemische Thrombolyse (4)

1.6.2.7. Monitoring

Kontinuierliche Laborkontrollen, Überprüfung klinischen Zustandes sowie radiologische Untersuchungen sind während der Thrombolyse extrem wichtig, um den Erfolg der Therapie mitzuverfolgen und auch um Komplikationen wie Blutung zu vermeiden. Im Labor sollten PT, aPTT, Fibrinogen und D-Dimer ständig kontrolliert werden. Um eine Blutung zu vermeiden, sollten Fibrinogenkonzentration mind. über 1.0g/l und die Thrombozytenanzahl mind. über $100,000 \times 10^9/l$ gehalten werden.

Radiologische Untersuchungen sind in einem gewissen Zeitabstand kontinuierlich anzuordnen, um den Therapiefortschritt zu überwachen und eine eventuelle Therapiebeendigung zu veranlassen.

1.6.2.8. Komplikationen

Neben allgemeiner Komplikation der Thrombosetherapie wie Blutung, sollte ein besonderer Nebeneffekt der Streptokinase erwähnt werden. Aufgrund seines bakteriellen Ursprungs kann Streptokinase schon bei einmaliger Gabe zelluläre und humorale Immunantwort hervorrufen. Die so produzierten Antikörper können bis zu 2 Jahren aktiv sein. Patienten mit erhöhter Anzahl von Antikörpern können mit allergischer Reaktion antworten, d.h. Urtikaria, Bronchospasmus und Hypotonie etc.

1.6.3. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) (36)

Jene Substanzen, die zur Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer gehören – wie Acetylsalizylsäure (ASS), Clopidogrel und Abciximab wirken auf zelluläre Hämostase. Aufgrund des Wirkmechanismus werden TAHs insbesondere zur Prophylaxe arterieller Thrombosen z.B. beim Antiphospholipidsyndrom und Kawasaki – Syndrom empfohlen. Die drei oben erwähnten Substanzen haben verschiedene Angriffspunkte, daher wird in der Pädiatrie ASS bevorzugt und falls Patienten Unverträglichkeit aufweisen wird auf Clopidogrel zurückgegriffen. Die Anwendung von Abciximab an Kindern wird wegen Blutungsgefahr meistens abgeraten.

1.6.3.1. Acetylsalicylsäure (Aspirin)

Aspirin blockiert COX-1 irreversibel. Infolge wird die Thromboxan A₂ – Freisetzung aus den Thrombozyten und weiters Prostaglandin (PG I₂) – Freisetzung aus den Endothelzellen gehemmt. Nachdem die Thrombozyten keine Möglichkeit haben COX-1 selbst nachzubilden, beträgt die Wirkdauer des Aspirins gleich die Lebensdauer der Thrombozyten. Im Gegensatz zu den Thrombozyten können die Endothelzellen COX-1 nachbilden weshalb die Prostaglandin – Freisetzung nur kurzzeitig durch Aspirin blockiert wird. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen vor allem die gastrointestinale Beschwerden wie Reflux, Gastritis und Magenulcera. In der Pädiatrie ist v.a. noch der Zusammenhang zwischen Aspirintherapie und Reye – Syndrom wichtig zu erwähnen. Das Risiko für Reye – Syndrom ist nur bei höheren Dosen von Aspirin (> 40mg/kg) gegen entzündliche Erkrankungen gegeben.

1.6.3.2. GPIIb – IIIa Antagonisten

Glykoprotein IIb – IIIa Antagonisten hemmen die Konfigurationsänderung von GPIIb-IIIa (alfa IIb β 3 Integrin) von einer inaktiven in eine aktive Form und hindern somit die Bindung an Fibrinogen. Der letzte Schritt der zur Thrombozytenaggregation notwendig wäre. Die zu dieser Gruppe zählenden Wirkstoffe Abciximab, Eptifibatide und Tirofiban werden in der unteren Tabelle aufgelistet. Im Gegensatz zu Aspirin machen GPIIb – IIIa Antagonisten keine gastrointestinalen Beschwerden, aber schwere Blutungen und Thrombozytopenien.

	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Handelsname	ReoPro	Integrilin	Aggrastat
Struktur	Chimer	Zyklisches	Nonpeptid
	Antikörper Fab	Heptapeptid	Tyrosin
	Fragment		Derivat
Wiedererlangen v. 50%	Ca. 2 Tage	Ca. 4 Stunden	Ca. 4 Stunden
Plättchenaggregation nach Absetzen der Infusion			

Tabelle 9 Eigenschaften von GPIIb - IIIa Antagonisten (36)

1.6.3.3. Thienopyridine

Zu dieser Gruppe gehören Clopidogrel (Plavix) und Ticlopidin (Ticlid). Ihre antithrombotische Wirkung wird durch Hemmung der P2Y₁₂ – ADP –Rezeptoren erreicht, wodurch die Formveränderung der Thrombozyten für die Aggregation verhindert wird. Nachdem Ticlopidin bei vielen Patienten nebenwirkungsreicher war als Clopidogrel, hat sich weltweit Clopidogrel durchgesetzt. Die unerwünschten Wirkungen dieser Substanzgruppe sind Blutungen, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall etc.) und thrombotische thrombozytopenische Purpura.

1.6.3.4. Dosisempfehlung

Präparat	Dosierung	Wirkung	Angriffspunkt
ASS	(1-) 3-5 mg/kg/d p.o. Kawasaki – Syndrom: bis 100 mg/kg/d	Prostaglandin - /Thromboxan – Synthese Hemmung	Plättchenagonist
Clopidogrel	1mg/kg/d p.o.	ADP – Antagonist	Plättchenagonist
Abciximab	keine Anwendung bei Kindern	GPIIb/IIIa - Antagonist	Gemeinsame Endstrecke der Plättchenaktivierung

Tabelle 10 Dosisempfehlungen der Thrombozytenaggregationshemmer (3)

1.6.3.5. Monitoring

Einen optimalen Parameter zur Überwachung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern gibt es bislang leider nicht. Bei Erwachsenen wird die In-vivo-Blutungszeit bestimmt, in der Pädiatrie wird vorwiegend die Plättchenfunktionsanalyse (PFA-100-Analyse) angewendet.

1.6.3.6. Komplikation

Da die Substanzen in dieser Gruppe verschiedene Angriffspunkte und Wirkmechanismen haben, weisen sie auch spezifische Komplikationen auf. Diese wurden schon bei den jeweiligen Wirkstoffen besprochen.

1.6.4. Orale Antikoagulantien (34)

1.6.4.1. Kumarine

Kumarinderivate – Warfarin, Acenocoumarol und Phenprocoumon - sind Vitamin K Antagonisten und gehören somit auch in der pädiatrischen Thrombosetherapie zu den wichtigsten Bestandteilen. Sie werden nach ihrer Halbwertszeit eingeteilt. Außerdem scheint es demographische Unterschiede zu geben, wo welches Mittel bevorzugt angewendet wird. Acenocoumarol, häufig angewendet im südamerikanischen Raum, findet selten Zugang zu den Thrombosetherapien in Europa und hat eine kurze HWZ von 8 Stunden. Warfarin, das wohl bekannteste und weltweit am häufigsten eingesetzte Mittel, liegt mit einer HWZ von 36 Stunden zwischen Acenocoumarol und Phenprocoumon. Schließlich Phenprocoumon – Anwendung, Wirkung und Erfolge häufig beschrieben in Deutschland und den Niederlanden – ist der orale Antikoagulant, der am längsten wirkt (HWZ 140 Stunden).

Die häufigsten Schwierigkeiten bei der Anwendung der Kumarinderivate v.a. in der Pädiatrie sind:

a) die Dosierung: Jedes Kind hat einen anderen Vitamin K Stoffwechsel. Je jünger das Kind, desto schwieriger wird es die optimale Dosierung zu finden, da eine genaue Kontrolle der Vitamin K Konzentration in der Muttermilch fast unmöglich ist. Weiters scheinen Säuglinge unter 12 Monaten Kumarinderivate schneller abzubauen, sodass höhere Dosierungen notwendig sind um das therapeutische INR zu erreichen.

b) die Vergleichbarkeit: Da eindeutige demographische Unterschiede beim Einsatz der Kumarinderivate vorhanden sind, welche von Präferenzen und persönlichen Erfahrungen der jeweiligen behandelnden Ärzten abhängen, gibt es selten bis gar keine auf Evidenz basierende Direktvergleiche zwischen den einzelnen Präparaten.

1.6.4.2. Wirkmechanismus

Alle drei erwähnten OAs beeinflussen den Vitamin K Stoffwechsel. Vit. K ist ein essentieller Ko-faktor für post-translationale Karboxylierung bei der Produktion gewisser Gerinnungsfaktoren – F II, F VII, F IX und F X – sowie einiger Proteine C, S und Z, die bei der Gerinnung eine wichtige Rolle spielen. Wie aus der folgenden Abbildung ersichtlich, wird Vit. K Epoxide durch Vit. K Epoxide – Reduktase wieder zu Vitamin K reduziert und hier wirken die Kumarinderivate, indem sie das Enzym Vit. K Epoxide – Reduktase hemmen. Infolge erhöht sich die Konzentration der Vit. K Epoxide, die ohne das Enzym nicht zu Vit. K reduziert werden können und so entstehen wenig Vit. K.

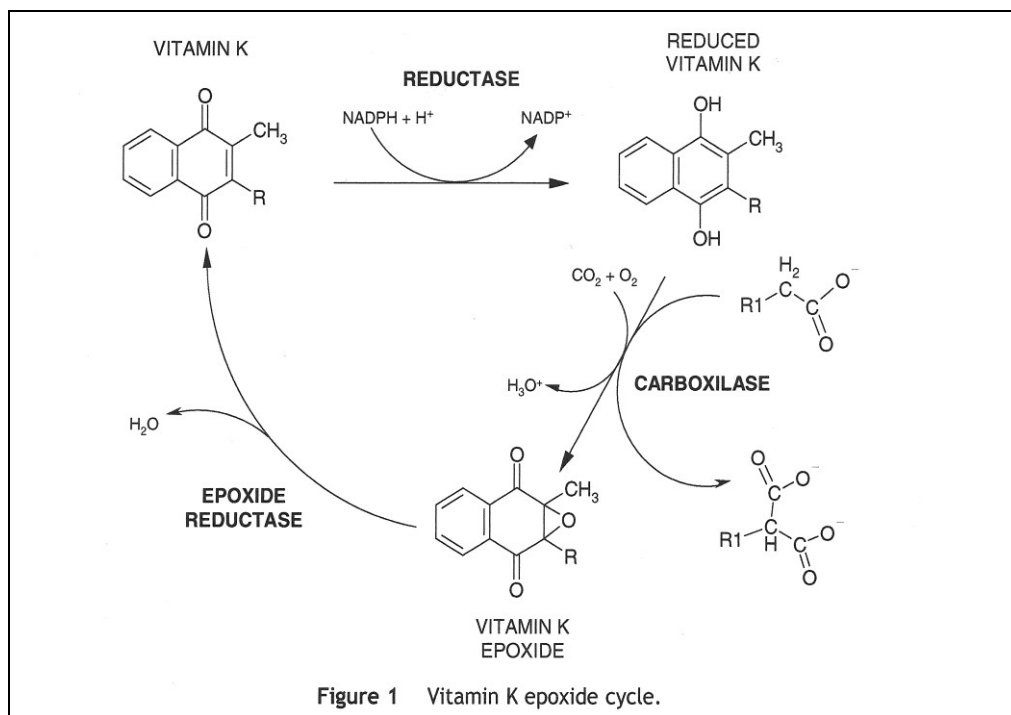


Abbildung 2 Vitamin K Stoffwechsel (34)

1.6.4.3. Acenocoumarol

Acenocoumarol – der kurzwirksame OA mit einer HWZ von 8 Stunden – ist ein Racemat aus S - und R Enantiomeren. Nachdem die S-Form sehr rasch abgebaut wird, ist für die Wirkung fast ausschließlich die R-Form verantwortlich. Für den Abbau der S-Form ist nur CYP2C9 zuständig, während die R-Form auch durch andere Enzyme wie CYP2C19 und CYP1A2 unwirksam gemacht werden kann. Daher hat Acenocoumarol durch seine S-Form bei Patienten, die genetisch gestörte Aktivitäten von CYP2C9 aufweisen, eine längere Wirkdauer.

1.6.4.4. Warfarin

Wie Acenocoumarol ist Warfarin auch ein Racemat und wird fast zur Gänze resorbiert, erreicht die höchste Plasmakonzentration bereits nach 90 min. und hat eine HWZ von ca. 36 Stunden. Die tatsächliche Wirkdauer und die notwendige Dosis für therapeutisches INR hängt von der Abbaumöglichkeit des jeweiligen Patienten ab. CYP2C9 ist ein auf Chromosom Nr. 10 kodiertes Leberenzym, das Kumarine durch Oxidation inaktiviert. Kürzlich hat man viele Polymorphismen entdeckt, welche die Aktivität des Enzyms bis zu 80% verlangsamen könnte. D.h. die Patienten mit diesen Polymorphismen haben eine natürlich verlängerte Wirkdauer und brauchen daher auch niedrigere Dosierungen.

1.6.4.5. Phenprocoumon

Ebenfalls ein Racemat, wobei hier die S-Form die Wirkung ausmacht. Resorption verläuft ähnlich wie bei Warfarin, aber da es verlangsamt metabolisiert wird, hat es eine unvergleichbar längere Wirkdauer. HWZ ca. 157 Stunden im Durchschnitt.

1.6.4.6. Dosisempfehlung

Warfarin ist der am meisten eingesetzte Vitamin K Antagonist auf der Welt und das einzige orale Antikoagulationsmittel, das sich im pädiatrischen Alltag durchgesetzt hat. Die folgende Dosisempfehlung ist speziell auf Warfarin abgestimmt.

<u>Initialdosis Tag 1</u>	
INR	Dosis
Anfangs – INR 1,0 – 1,3	0,2mg/kg Warfarin p.o. Ausnahme: Leberfunktionsstörungen, Fontan OP → 0,1mg/kg
<u>Aufsättigungsdosis Tag 2-4</u>	
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 im 50% reduzieren (Dosis am Tag zuvor)
<u>Orale Erhaltungsdosis</u>	
INR	Dosis
1,1 – 1,4	Dosis um 20% erhöhen
1,5 – 1,9	Dosis um 10% 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 am Tag zuvor)

Tabelle 11 Dosisempfehlung von Vitamin K - Antagonisten am Beispiel von Warfarin (11)

1.6.4.7. Monitoring

Die Therapie mit Warfarin bedarf einer strengen und ständigen Überwachung durch Prothrombinzeit. Es muss eine individuelle Dosiseinstellung abhängig von Prothrombinzeit durchgeführt werden. Diese sollte öfters kontrolliert werden, da Schwankungen aufgrund von Ernährung und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu erwarten sind. Wenn die Prothrombinzeit nach der Dosisanpassung stabil bleibt, kann die Zeit zwischen den Kontrollen bis zu 4 Wochen – aber nicht länger – verlängert werden.

1.6.4.8. Komplikationen

In der Pädiatrie ist die am meisten gefürchtete Nebenwirkung bei der OA-Therapie die Blutung. Studien zufolge beträgt das Risiko für eine leichte Blutung 0% – 0,5% pro Patientenjahr und für eine schwere Blutung 1,3% bis zu 2,3% pro Patientenjahr. Zu selteneren unerwünschten Wirkungen zählen die Osteoporose bei Langzeitapplikation, der Haarverlust sowie die Trachealkalzifikation. Außerdem kommen Warfarin – induzierte Hautnekrosen im Rahmen eines entwickelten Protein C – Mangels vor.

1.6.4.9. Antidot

Kumarinderivate werden auch zur Langzeitprophylaxe eingesetzt. D.h. dass die Patienten regelmäßig Kumarine einnehmen um sich im therapeutischen Bereich zu befinden. Bei Eintreten einer akuten Komplikation, würde das Absetzen des Medikaments erst nach Wochen eine Wirkung zeigen. Daher sollte über mögliche Maßnahmen diskutiert werden. Das Gegenmittel der OA-Therapie besteht vor allem in der Gabe von Vitamin K selbst. Unterstützend können FFP und PCC je nach Dringlichkeit angewendet werden. Wie in der folgenden Tabelle gezeigt wird, können je nach Situation verschiedene Empfehlungen angewendet werden.

Keine Blutung	Blutung	
Präoperativ	Keine lebensbedrohliche Blutung/keine potentielle Morbidität	Lebensgefährliche Blutung/ potentielle Morbidität
- Vit. K (sc. oder i.v.) 0,5 – 2 mg, wenn die orale Antikoagulation fortgesetzt wird. - Vit. K (sc. oder i.v.) 2 – 5 mg wenn die orale Antikoagulation abgesetzt wird	Vit. K (sc. oder i.v.) 0,5 – 2mg und FFP 20cc/kg	Vit. K (i.v.) 5mg und FFP 20cc/kg oder Prothrombinkomplex Konzentrat (PCC) 50U/kg

Tabelle 12 Antidotgabe gegen orale Antikoagulationstherapie (34)

1.6.5. Dauer der Therapie

In der Akutphase dauert die Therapie im Durchschnitt 10 bis 14 Tage, es wird auf alle Fälle hochdosiertes Heparin verabreicht unabhängig von thrombolytischer Therapie.

Die Sekundärprophylaxe kann man in eine Kurzzeitprophylaxe, 6 – 12 Monate, oder eine Langzeitprophylaxe – auf unbestimmte Zeit – einteilen. Dosierung, Medikamente und Dauer der Prophylaxe hängen sowohl von der Schwere und dem Ausmaß der Thrombose, als auch von individuellen Risikofaktoren ab. In der folgenden Tabelle ist das Schema zur Entscheidung der Dauer und der Medikamente zur Sekundärprophylaxe dargestellt.

Dauer	Folgen	Medikament
3 – 6 Monate	• Thrombus nicht nachweisbar • Exogener Risikofaktor nicht mehr vorhanden	NMH(OA)
6 – 12 Monate	• Weiter bestehender exogener Risikofaktor • Kombinierte angeborene Risikofaktoren und Lungenembolie	NMH(OA)
>12 Monate	• Spontane Thrombosen (ohne exogene Risikofaktoren) • Schwere, ausgedehnte Thrombosen • Antiphospholipidantikörper-syndrom • Homozygote/ kombinierte angeborene Risikofaktoren	OA(NMH)

Tabelle 13 Sekundärprophylaxe: Dauer, Folgen und Medikamente (3)

2. Material und Methoden

In diesem Kapitel wird erläutert, welche Methoden zur Erstellung dieser Diplomarbeit notwendig waren, nach welchen Kriterien die Informationen und die wissenschaftlichen Publikationen, welche die Grundlage für diese Arbeit bilden, gesucht und ausgewählt wurden.

Für den ersten Theorieteil dieser Arbeit wurden zum Teil Informationen verwendet, die auf Lehrbücher aus der medizinischen Universitätsbibliothek und auf verschiedene Unterrichtsmaterialien aus den Vorlesungen und Seminaren basieren. Außerdem war der Internetzugang unbedingt notwendig, da nach wissenschaftlichen Veröffentlichungen in renommierten elektronischen Datenbanken wie z.B. PubMed und Cochran Library: Ovid und in Internetzeitschriftdatenbanken wie Chest, Journal of Thrombosis and Haemostasis gesucht wurde. Viele, für dieses Manuskript wichtige, wissenschaftliche Daten waren in elektronischer Form leicht mit dem Student – Zugangscode der Medizinischen Universität Graz zugänglich. In anderen Fällen, wenn diese Möglichkeit nicht vorhanden war, wurde die Abteilung Literaturservice der Medizinischen Universität Graz gebeten nach den benötigten Arbeiten zu suchen. Wenn die gesuchten Arbeiten im Archiv vorhanden waren, konnten Kopien in der folgenden Woche abgeholt werden. Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und bisher empfohlene Therapieansätze der venösen Thrombose im Kindesalter. Um an die notwendige Information zu gelangen, wurde in den Datenbanken nach den Stichwörtern wie thrombosis, children, epidemiology, venous thrombosis, therapy, risk factor, diagnosis etc. gesucht.

Der zweite Teil dieser Arbeit konzentriert sich auf Therapien der venösen Thrombose. Es wurde nach klinischen Studien - wenn möglich prospektive Kohortenstudien - mit pädiatrischen Probanden gesucht, welche die verschiedenen pädiatrischen Thrombosenbehandlungen auf Wirkung und Nebenwirkung durchleuchten. Ferner wurde besonders Wert darauf gelegt, die aktuellsten klinischen Studien, welche das Therapiemittel auch zusätzlich auf Altersspezifität in der pädiatrischen Patientengruppe erforscht haben, zu verwenden z.B. Dosierungsunterschiede, Unterschiede in Häufigkeit von Nebenwirkungen etc. Es wurden dieselben Suchmethoden wie im ersten Teil verwendet, jedoch mit den Stichwörtern: heparin therapy, LMWH, aspirin, clopidogrel, warfarin, acenocoumarol,

guidelines etc. mit vorgegebener Einschränkung durch children, pediatric, venous thrombosis therapy.

3. Ergebnisse und Resultate (14, 18, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45)

3.1 Heparine

3.1.1. Unfraktioniertes Heparin

Heparin Therapy in Pediatric Patients: a prospective cohort study (39)

1. Zielsetzung dieser Studie

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin, erstens Informationen über Epidemiologie der systemisch mit Heparin behandelten pädiatrischen Patienten zu sammeln und zweitens die klinische und im Labor messbaren Ergebnisse nach einer laut Standardprotokoll durchgeführten Heparinbehandlung zu verifizieren.

2. Hintergrund

Empfehlungen zur allgemeinen Heparintherapie im Erwachsenenalter wurden durch zahlreiche randomisierte Studien mit erwachsenen Probanden erarbeitet.

Die Dosierungen und klinischen Parameter wurden für die Heparin Anwendung in der Pädiatrie direkt aus der Erwachsenenmedizin übernommen. Aus Erfahrung weiß man jedoch, dass diese Empfehlungen in der Pädiatrie bei weitem nicht für alle pädiatrischen Patienten optimal sind: zum einen zeigen pädiatrische Patienten eine schnellere Abbaurate des Heparins, wodurch die höheren Dosierungen, notwendig für den therapeutischen Bereich, erklärbar ist. Zum anderen ist die Thrombinkonzentration in den ersten Lebensjahren physiologisch niedrig, wodurch die Wirkung des Heparins nicht konstant und auch bei höherer Dosierung sogar gestört sein könnte.

3. Material und Methode

3.1. Patienten

Dies ist eine prospektive Kohortenstudie. Alle Patienten in dieser Studie wurden im Zeitraum von Juli 1991 bis April 1992 im Hospital für Sick Children in Toronto / Kanada mit systemischer Heparin Dosis behandelt. Die Patienten wurden in drei Gruppen, je nach Indikation, eingeteilt.

1) Tiefe Beinvenenthrombose /Pulmonalarterienembolie als Folge

Die Patienten wurden mit objektiven Methoden untersucht, bevor sie dieser Gruppe zugeordnet wurden.

Phlebographie: ein permanenter lumenfüllender Thrombus in der Bildgebung sichtbar.

Doppler Sonographie: nicht komprimierbare Venensegmente.

Ventilations – und Perfusionsszintigraphie: segmentaler oder größerer Defekt in Perfusion bei normaler Ventilation.

2) Arterielle Thromben

Die Patienten entwickelten arterielle Thrombosen in den meisten Fällen nach einer Herzkatheter - Intervention.

3) Heparin als Prophylaxe

3.2. Monitoring

Alle pädiatrischen Patienten wurden vor Beginn der Therapie auf PT und aPTT evaluiert, nach Therapiebeginn wurde in regelmäßigen Zeitabständen aPTT kontrolliert. Um die Heparinaktivität zu messen wurde der Antifaktor Xa herangezogen.

3.3. Heparin Protokoll

Für die Studie wurde folgendes, aus der Therapie für Erwachsene abgeleitete, Protokoll eingesetzt.

1. Initialdosis: Heparin 50U/kg i.v. über 10 Minuten				
2. Initale Erhaltungsdosis: Heparin 20U/kg/h				
3. Dosiskorrektur von Heparin wie folgt; Ziel aPTT 55 – 85s				
aPTT (s)	Bolus (U/kg)	Wartezeit (min.)	Dosisveränderung (%)	Wiederholung von aPTT - Kontrolle
<50	50	0	+ 10%	4h
50 – 59	0	0	+ 10%	4h
60 – 85	0	0	0	Am nächsten Tag
86 – 95	0	0	- 10%	4h
96 – 120	0	30	- 10%	4h
>120	0	60	- 15%	4h
4. Blutabnahme für aPTT – Kontrolle, 4 Stunden nach Applikation von Initialdosis Heparin und 4 Stunden nach jeder Dosisveränderung				
5. Wenn aPTT im therapeutischen Bereich, dann tägliche Kontrolle von Blutbild und aPTT				

Tabelle 14 Heparintherapie Protokoll aus der Studie *Heparin Therapy in Pediatric Patients: a prospective cohort study* (39)

Die Therapiedauer war je nach Indikationsstellung unterschiedlich. Patienten mit TVT wurden für 8 Tage, jene mit arteriellem Thrombus für 3 Tage behandelt, als Prophylaxe wurde Heparin für 4 Tage eingesetzt.

4. Resultate

4.1. Patienten

In diesem Zeitraum wurden insgesamt 65 pädiatrische Patienten mit systemischer Heparin Dosis behandelt. Davon waren 38 männlich und 27 weiblich. 30 Patienten hatten TVT, 11

hatten arterielle Thrombose und die restlichen 24 Patienten erhielten Heparin als Prophylaxe. 45% der Patienten waren weniger als 1 Jahr alt und 34% waren mind. 10 Jahre oder älter.

4.2. Monitoring

Die durchschnittlichen aPTT – Werte waren in allen drei Gruppen weitgehend ähnlich. Von 65 behandelten Patienten bekamen 36 die initiale Bolusdosis von 50 U/kg Heparin. Nur 39% davon erreichten den therapeutischen Bereich (aPTT 55 – 85s) nach 4 – 6 Stunden. Durch die Erhaltungstherapie von 20 U/kg Heparin erreichten 68% der Kinder den therapeutischen Bereich nach 24 Stunden und nach 48 Stunden waren 81% aller Patienten im Zielbereich. Die Heparindosierung musste bei 56% der Patienten einmal, bei 22% zweimal und bei weiteren 33% sogar mehrmalig korrigiert werden. 22 U/kg/h war die mittlere Erhaltungsdosis in dieser Studie. Eine Subanalyse zeigte jedoch, dass sie bei Patienten unter 1 Jahr durchschnittlich 28 U/kg/h und bei allen älteren Patienten 20 U/kg/h ausgemacht hat.

4.3. Outcome

Alle 65 Patienten wurden auf Inzidenz der aufgetretenen Blutung während der Therapiezeit und auf rezidives thromboembolisches Geschehen in den folgenden 3 Monaten nach dem Initialereignis evaluiert. Es traten in dieser Studie keine Blutungen auf, zwei Kinder (7%) hatten objektiv nachgewiesene Rezidive – Lungenembolie und Katheter – induzierter Thrombus. Weitere zwei entwickelten klinisch suspekta Rezidive. Das erste Kind mit sagittaler Sinusvenenthrombose litt wiederholt an Initialsymptomen wie Kopfschmerzen und Erbrechen welche nach Einleitung einer weiteren Heparintherapie verschwanden. Das zweite Kind entwickelte Tachypnoe mit Ventilation – und Perfusionsstörung. Alle oben genannten 4 Patienten waren während der Initialtherapie im subtherapeutischen Bereich von aPTT – Werten.

5. Diskussion

Um epidemiologische Charakteristiken sowie Effizienz und Sicherheit der Heparintherapie festzustellen wurden alle 65 pädiatrischen Patienten in dieser Studie evaluiert. Die Mehrheit der Patienten musste mind. 24 – 48 Stunden behandelt werden, um den therapeutischen Bereich, gemessen mit aPTT 55 – 85s, zu erreichen. Die Erhaltungsdosis ist altersabhängig d.h. Patienten unter 1 Jahr benötigten eine um 25% höhere Heparin Dosis als ältere Patienten.

Bei 7% der Patienten wurden in den folgenden 3 Monaten nach Heparinbehandlung thrombotische Rezidive objektiv diagnostiziert.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die pädiatrischen Patienten, im Vergleich zu Erwachsenen, längere Behandlungszeit brauchen um die therapeutischen Werte in der Heparintherapie zu erreichen und dass die Patientengruppe jünger als 1 Jahr für eine effiziente Therapie höhere Heparindosis benötigen. Nach diesen Resultaten ist zu überlegen, die Bolusdosis für alle auf 75 U/kg und für Patientengut unter 1 Jahr die Erhaltungsdosis auf 28 U/kg/h zu erhöhen.

Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children (40)

1. Zielsetzung dieser Studie

Der Vergleich der Auswirkung einer Heparin Therapie in Kindern, welche durch aPTT kontrolliert wurde, mit korrespondierendem anti Xa – Spiegel in vivo war das Ziel dieser Studie. Weiters sollte die Notwendigkeit einer altersspezifischen Heparintherapie in der Pädiatrie betont werden.

2. Hintergrund

Das Hämostase – System im Kindesalter ist noch in Entwicklung, daher unterscheidet es sich in Konfiguration und Konzentration einzelner Komponenten vom System der Erwachsenen. Pädiatrische Patienten haben z.B. in allen Altersgruppen einen höheren Ausgangs – aPTT – Wert als Erwachsene, daher sind sie durch einen relativ geringen Anstieg der aPTT schon im therapeutischen Bereich. Neugeborene und Säuglinge haben physiologisch eine geringere Thrombinaktivität, daher brauchen sie eine höhere UFH Dosierung um ans Therapieziel zu gelangen.

3. Methoden

Die Probanden dieser Studie waren pädiatrische Patienten, welche im Royal Children's Hospital in Melbourne/Australien mit UFH behandelt wurden. Inkludiert wurden Patienten, sowohl mit kontinuierlicher intravenöser Therapie mit 10 U/kg/h, als auch Patienten mit einmaliger Bolustherapie mit Konzentration von 100 U/kg.

Blutproben bei Patienten mit intravenöser Therapie wurden beim Routine – Monitoring der UFH – Therapie abgenommen, bei den Patienten, die UFH als Bolus erhielten, wurden die Proben 30 Minuten nach der Bolusgabe entnommen.

4. Resultate

Es wurden insgesamt 167 Patienten in die Studie aufgenommen, davon waren 96 männlich und 71 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 2,2 – 3,1 Jahre (2 Tage bis 13 Jahre). Wie erwartet ist die aPTT – Antwort auf Heparin altersspezifisch. Trotz therapeutischem anti – Xa – Spiegel (0.35 – 0.7 U/ml) stieg bei vielen Patienten der dazugehörige aPTT- Wert mit 180 s weit über den therapeutischen Wert.

5. Diskussion

Die Studiendaten bestätigen, dass die empfohlene, an den erwachsenen Patienten angepasste, Monitoringmethode der Heparintherapie keine optimale Überwachung in der Pädiatrie darstellt. Die Kontrolle der UFH – Therapie nur mit aPTT könnte zur fehlerhaften Dosierungskorrektur führen, da bei vielen Patienten ein viel zu hoher aPTT – Wert gemessen wurde, obwohl sie sich im therapeutischen Bereich von anti – Xa – Spiegel befanden. Die Überwachung der UFH – Therapie nur mit aPTT ist in der Pädiatrie nicht zufriedenstellend, es sollten sowohl aPTT als auch anti – Xa – Spiegel beachtet werden.

3.1.2. Niedermolekulares Heparin

The use of low molecular weight heparin in peidatric patients: A prospective cohort study (44)

1. Zielsetzung dieser Studie

Diese Studie wollte feststellen, wie sicher und effizient die LMWH – Therapie im Kindesalter, sowohl in der Prophylaxe als auch im Akutgeschehen ist.

2. Hintergrund

Auch hier ist das aktuelle Akuttherapieschema bei Thrombose im Kindesalter von der Erwachsenentherapie abgeleitet. Anfangs UFH oder LMWH für 5 – 10 Tage dann folgt die orale Antikoagulation mit Vit. K. Antagonisten. Aufgrund von schwer berechenbarer Pharmakokinetik, notwendigen häufigen Kontrollen, erhöhtem Risiko von Blutung und dem Einfluss der Ernährung, stellt die Anwendung von UFH und oralen Antikoagulantien in der Pädiatrie eine ernst zu nehmende Schwierigkeit dar. LMWH bietet sowohl in der Prävention als auch in der Akuttherapie einige Vorteile gegenüber UFH und oralen Antikoagulantien: Vorhersehbare Pharmakokinetik, subkutane Applikation, minimales Monitoring und niedrigeres Risiko für HIT II

3. Methode

Kinder, welche im Hospital for Sick Children in Toronto/Kanada zwischen März 1994 und Juli 1997 aufgenommen worden waren und die Indikation für antithrombotische Therapie erfüllt hatten, wurden mit LMWH Enoxaparin behandelt, wenn die behandelnden Ärzte der Meinung waren, dass das Risiko für die Standardtherapie (UFH und orale Antikoagulantien) zu groß war (erhöhte Gefahr für Blutung, keine Venenzugänge etc.). Es gab in dieser Studie 2 Gruppen: die Therapiegruppe, welche LMWH als Therapie gegen nachgewiesene Thrombose erhielten und die Prophylaxisgruppe, bei der LMWH als Prophylaxe eingesetzt wurde. Die

letztere teilte man in zwei weitere Subgruppen auf: Hoch-Risikopatienten und Niedrig-Risikopatienten. Für die Therapie von Kindern mit nachgewiesener Thrombose und als Hochrisiko – Prophylaxe wurde LMWH auf 1,0mg/kg dosiert und subkutan alle 12 Stunden appliziert. Für Kinder, die der vorerwähnten Gruppe angehörten - aber jünger als 2 Monate waren, wurde LMWH – Dosis um 50% erhöht, d.h. auf 1,5mg/kg, da sie eine erhöhte Abbaurate von LMWH zeigten. Die Therapie wurde mittels Antifaktor Xa – Spiegel überwacht und der therapeutische Bereich für diese Gruppe wurde auf 0,5 – 1,0 U/ml festgelegt. Für die restlichen Patienten in der Niedrigrisiko – Prophylaxe Gruppe war die LMWH – Dosis 0,5mg/kg, die Applikation blieb gleich. Für diese Patienten war der Ziel – Antifaktor Xa – Spiegel 0,1 – 0,4U/ml. Der Antifaktor Xa – Spiegel wurde 4 Stunden nach der zweiten oder dritten Applikation kontrolliert, danach einmal pro Woche bis zur Therapie Beendigung.

4. Resultate

Im vorgegebenen Zeitraum waren 189 Behandlungen mit LMWH, davon wurden 177 Behandlungen für diese Studie evaluiert. In 146 Behandlungsansätzen wurde LMWH als Thrombose – Therapie und für die restlichen 31 als Prophylaxe eingesetzt. Die Dauer der Therapie in der jeweiligen Gruppe und der Vergleich zwischen der empfohlenen Dosierung und der tatsächlich eingesetzten Dosierung sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

			Prophylaxe Dosis	
		Therapeutisch e Dosis (n=146)	Low Risk (n=22)	High Risk (n=9)
Durchschnittliche Therapiedauer(d)	Mittelwert	20	34,9	11,7
Empfohlene Dosis (mg/kg/12h)	< 2 Mon	1,5	0,75	1,5
	2 Mon – 18 Jahre	1,0	0,5	1,0
Mittelwert der tatsächlich verabreichten Dosen(mg/kg/12h)	< 2 Mon	1,76	0,83	---
	2 Mon – 18 Jahre	1,05	0,62	0,78

Tabelle 15 Charakteristika der LMWH - Behandlung bei pädiatrischen Patienten (44)

Es konnte festgestellt werden dass bei Patienten, die LMWH als Thrombose – Therapie benötigten, 33% sich die gesamte Therapiedauer und 65% der Patienten mehr als 70% der Zeit im therapeutischen Bereich befanden. 49% der Patienten in dieser Gruppe erreichten den therapeutischen Anti – Xa – Spiegel innerhalb eines Tages, 69% erreichten ihn innerhalb der ersten 3 Tage.

In 2 Kindern (2,3 %) der therapeutischen Gruppe wie auch in 1 Kind (3,3%) der Prophylaxisgruppe konnten neue thromboembolische Ereignisse oder Thrombusprogression nachgewiesen werden.

Im Laufe dieser Studie sind 21 von 173 Patienten verstorben, jedoch hatten nur 2 Todesfälle einen direkten Zusammenhang mit der LMWH – Therapie. Der erste Todesfall war aufgrund einer schweren oberen gastrointestinalen Blutung aufgetreten, der zweite wegen Extension eines Thrombus unter der LMWH – Therapie.

In der therapeutischen Gruppe konnte bei 7 Patienten (4%) eine schwere Blutung beobachtet werden, weiters gab es 26 Fälle (17%) von leichten Blutungen. Keine schweren Blutungen bzw. 2 leichte Blutungen ereigneten sich in der Prophylaxisgruppe.

5. Diskussion

Nachdem die Thrombose Standardtherapie im Kindesalter sehr viele Probleme aufwies, setzte man LMWH off-label auch in der Pädiatrie ein. Es existieren einige Studien, welche die Pharmakokinetik von LMWH in Kindern erläutern, aber keine, die Sicherheit und Effizienz von LMWH – Therapie in der Pädiatrie beschreiben. Die in dieser Studie anfangs angewendete Dosierung basiert auf anderen klinischen Studien mit erwachsenen Probanden sowie auf Studien, welche Pharmakokinetik von LMWH in Kindern untersucht haben.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass LMWH eine sichere und effiziente Methode zur Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen in der Pädiatrie darstellt. Es wäre eine randomisierte klinische Studie notwendig, um die Standardtherapie (UFH gefolgt von oralen Antikoagulantien) mit der LMWH – Therapie direkt zu vergleichen.

3.2. Thrombolytika

Thrombolytic therapy in children (37)

Hier wurden bisher veröffentlichte Studien, welche Ergebnisse, Dosierungen und Komplikationen sowohl von systemischer als auch mit Katheter gezielter Thrombolysetherapie im Kindesalter untersucht haben, zusammengefasst. Insgesamt wurden 413 Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit Streptokinase, Urokinase oder t – PA behandelt. Folgende Tabellen geben einen Überblick über den Mittelwert verwendeter Dosierungen, sowie Erfolgs – und Komplikationsrate.

Thrombolyse	Initialdosis	Erhaltungsdosis
	Medianwert/kg/h	Medianwert/kg/h
Systemisch		
SK	3000 U	1500 U
UK	7000 U	5500 U
t – PA	0,2 mg	0,435 mg
Katheter – gezielt		
SK	---	50 U
UK	4400 U	5000U
t – PA	0,5 mg	0,08 mg

Tabelle 16 Bolus bzw. Infusionsdosis Medianwerte von SK, UK und t - PA aus Studien mit insgesamt 413 pädiatrischen Probanden (35)

Thrombolyse	Auflösung von Thrombus			Blutung als Komplikation		
	komplett	partiell	keine	leichte	schwere	Fatale
Systemisch						
SK	63%	3%	34%	12%	6%	0
UK	40%	4%	56%	4%	4%	0
t – PA	69%	19%	12%	26%	17%	1,6%
Total	64%	15%	22%	22%	15%	1,25%
Katheter – gezielt						
SK	87,5%	12,5%	0	0	12,5%	0
UK	74%	21%	5%	5%	5%	0
t – PA	76%	15%	9%	15%	6,5%	0
Total	76%	17%	7%	9%	7%	0

Tabelle 17 Erfolgs - und Komplikationsrate der Thrombolyse mit SK, UK und t - PA bei 413 pädiatrischen Probanden

1. Systemische Thrombolyse

Gewebsplasminogenaktivator war das am häufigsten eingesetzte Mittel bei systemischer Thrombolyse. In 64% kam es zu einer vollständigen Auflösung des Thrombus, 15% hatten eine partielle Auflösung und 21% zeigten keine Reaktion. Leichte Blutungen sind in 22% und schwere Blutungen in 15% der Fälle aufgetreten. Todesfälle während der systemischen Thrombolyse betrugen 1,25%. Obwohl mit dem Gewebsplasminogenaktivator eine relativ hohe Erfolgsrate erzielt werden konnte, kam es unter t – PA häufiger zu Blutungen, verglichen mit Streptokinase oder Urokinase. Kinder mit schweren Blutungen unter der systemischen Thrombolysetherapie hatten durchschnittlich längere Behandlungsdauer als jene mit leichten Blutungen oder keiner Komplikation (8,5 Stunden verglichen 4,3 Stunden). Aufgrund der häufigen Blutungskomplikationen entstand die Idee, dass niedriger dosierte Infusionen gleich effizient sein könnten, jedoch weniger komplikationsanfällig. Daher wurde der folgende Versuch gestartet: Bolus 0,5mg/kg und kontinuierliche Infusion mit 0,25mg/kg/h von t – PA. Eine klinische Studie erreichte mit dieser Dosierung eine Auflösungsrate von 94% und eine Komplikationsrate von 52%. Wobei erwähnt werden muss, dass sich alle Blutungen auf die Punktionsstellen beschränkten, mit Ausnahme einer Epistaxis.

2. Katheter – gezielte Thrombolyse

Bei den Katheter – gezielten Thrombolysen zählen Urokinase und t – PA zu den am häufigsten verwendeten Mitteln. Bei dieser Methode konnte in 76% der Fälle eine komplette Auflösung, in 17% eine partielle Auflösung der Thromben erreicht werden. In 7% ist eine Reaktion auf das verwendete Thrombolytikum ausgeblieben. Leichte und schwere Blutungen traten jeweils in 9% bzw. 7% der Fälle auf, es gab keine Todesfälle. Mit allen 3 Thrombolytika erreichte Katheter – gezielte Thrombolyse höhere Auflösungsrate, es gab weniger sowohl leichte als auch schwere Blutungen.

3.3. Thrombozytenaggregationshemmer

Clopidogrel use in children (43)

1. Zielsetzung dieser Studie

Das Bestreben war die Erfahrung mit Clopidogrel als Primär – und Sekundärprophylaxe von Thrombosen nach Herzkatheter in der Pädiatrie zu dokumentieren und den pädiatrischen Patienten angepassten Dosierungen herauszufinden.

2. Hintergrund

Thrombozytenaggregationshemmer werden in der Erwachsenenmedizin als Standardprophylaxe nach Herzkatheteruntersuchung eingesetzt. Das am häufigsten eingesetzte Mittel ist Aspirin. Aspirin wird öfter kombiniert mit Clopidogrel, aber auch mit oralen Antikoagulantien. Wie viele andere Therapiemethoden in Behandlung von Thrombosen im Kindesalter, wurde auch die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern in die Pädiatrie übernommen. Bedauerlicherweise existieren keine klinische Daten oder Erfahrungsberichte von Clopidogrel in der Pädiatrie.

3. Methode

Pädiatrische Patienten, welche man im Zeitraum von Jänner 2001 bis April 2004 im Hospital for Sick Children in Toronto/Kanada mit Clopidogrel behandelte, wurden für diese Studie auf folgende Punkte evaluiert: Alter, Geschlecht, Gewicht, Herzerkrankungen, Indikation für Herzkatheter, Clopidogreldosierung, Dauer der Clopidogreltherapie, andere Medikamente, Komplikationen, Nebenwirkungen und Mortalität.

4. Resultate

15 pädiatrische Patienten wurden im genannten Zeitraum mit Clopidogrel behandelt. Es waren doppelt so viele weibliche wie männliche Patienten, das Durchschnittsalter betrug 3,5 Jahre (6 Wochen – 16 Jahre) und das Durchschnittsgewicht 15kg. 14 Patienten mussten katheterisiert werden, davon wurden in 10 Patienten endovaskuläre Stents eingesetzt und Clopidogrel als Primärprophylaxe verwendet. Clopidogrel wurde innerhalb 24 Stunden nach dem Herzkatheter verabreicht. Dosierung betrug 1 – 6 mg/kg/d ohne Initialdosis.

11 Patienten hatten kein Thrombose Ereignis und auch keine weitgehenden Nebenwirkungen. Die restlichen 3 Patienten erlitten thromboembolische Komplikationen, alle nach Absetzen der Therapie. Blutung wurde bei einem Patienten beobachtet. Dieser Patient war zu dem Zeitpunkt in Behandlung mit einer Trippeltherapie: Clopidogrel(1mg/kg/d), Warfarin (2,5mg/d) und Aspirin(80mg/d).

5. Diskussion

Entwicklung einer Thrombose insbesondere im Kindesalter ist ein komplexes Geschehen, in dem viele uns bis zum Teil unbekannte Faktoren zusammenspielen. Clopidogrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer mit einem spezifischen Angriffspunkt. Es existieren bereits mehrere randomisiert kontrollierte Studien mit erwachsenen Probanden, in der die Wirksamkeit von Clopidogrel als Sekundärthrombosenprophylaxe bestätigt wird.

Diese Studie hatte zu wenige Probanden und eine zu kurze Follow – up – Phase um aussagekräftige Angaben über Wirkung, Nebenwirkung und Komplikationen zu tätigen. Obendrein bekamen alle Patienten zusätzlich kombinierte Antikoagulantien, sodass die Wirkungen und Nebenwirkungen nicht nur auf Clopidogrel zurückzuführen sind.

3.4. Orale Antikoagulantien

Analysis of Warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients (18)

1. Zielsetzung dieser Studie

Der Zweck war die Erstellung einer eigenen Datenbank über Warfarintherapie mit möglichst vielen pädiatrischen Patienten und die Entwicklung eines sicheren und allgemeingültigen Antikoagulationsprogramms basierend auf diesen Daten.

2. Hintergrund

Thromboembolische Ereignisse im Kindesalter weisen eine steigende Tendenz auf. Nachdem viele Kinder in der akuten Situation erfolgreich behandelt werden können, brauchen immer mehr pädiatrische Patienten nicht nur eine sichere und effektive Primärprophylaxe, sondern auch eine komplikationsarme Sekundärprophylaxe. Wie auch bei vielen anderen Antikoagulantien existieren nur klinische Daten über Warfarintherapie an erwachsenen Patienten.

3. Methoden

Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden im Zeitraum von 1. Juli 1991 bis 30. Juni 1996 mindestens einmal im Hospital for Sick Children in Toronto/Kanada mit Warfarin behandelt. Jeder Patient wurde von einer/em Arzt/Ärztin und einer Krankenschwester vor Beginn der Therapie untersucht und mindestens einmal im Jahr nach der Entlassung nachbetreut. Anamnese, physikalische Untersuchung, Blutbild, PT und INR wurden bei jeder Untersuchung erhoben. Für jeden Patienten wurde ein standardisiertes Antikoagulationsblatt ausgefüllt: Ziel INR, Dosisveränderungen um Ziel – INR zu erreichen bzw. zu halten, Beginn der Heparintherapie am Anfang der Warfarintherapie, Dauer von Überlappungen

Heparintherapie mit Warfarintherapie, alle INR – Testergebnisse und alle aufgetretene Komplikationen wie Blutungen.

Je nach Indikation waren die Therapiedauer und Ziel – INR verschieden.

2,5 – 3,5 INR für Kinder mit mechanischer Herzklappe ohne vorgesehene Therapiebeendigung

2,0 – 3,0 INR für Kinder mit erstmaligem thromboembolischen Ereignis ohne / mit zusätzlichen Risikofaktoren für 3 Monate

1,4 – 1,8 INR für Kinder mit erstmaligem thromboembolischen Ereignis mit zusätzlichen Risikofaktoren nach den oben genannten 3 Monaten, bis diese beseitigt waren

4. Resultate

4.1. Patienten

319 pädiatrische Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre wurden in dieser Studie evaluiert. Davon waren 180 männliche und 130 weibliche Patienten. Alle 319 Patienten haben ihr Ziel – INR erreicht, 79% sogar in weniger als 7 Tagen. Der Rest, welcher eine längere Behandlung benötigte, waren jüngere Patienten (4,1 - 5.0 Jahre). 218 Patienten (59%) haben Warfarin als Primärprophylaxe gegen thromboembolische Ereignisse erhalten, 114 Patienten (41%) als Sekundärprophylaxe um Rezidive zu vermeiden. Beide Gruppen brauchten durchschnittlich 5 – 6 Tage um das Ziel – INR zu erreichen.

4.2. Outcome

Es stellte sich bei der Warfarin Dosierung eine deutliche Altersabhängigkeit heraus. Patienten unter 1 Jahr brauchten eine deutlich erhöhte Warfarin Dosis um ihr Ziel – INR zu erreichen. Auch die Patientengruppe 1 – 6 Jahre brauchte eine höhere Warfarin Dosis, jedoch weniger als die unter 1 Jahr Gruppe. Überdies benötigten Patienten, die enteral ernährt wurden, höhere Dosierungen verglichen mit parenteral ernährten Patienten. Allgemein konnte man feststellen, dass je jünger der Patient, desto mehr Zeit, Dosisanpassungsversuche und Kontrollen notwendig waren, um das Ziel – INR zu erreichen.

2 Patienten haben schwere Blutungen entwickelt (Inzidenz 0,5% /Patientenjahr). Beide haben Warfarin als Sekundärprophylaxe erhalten und ihr Ziel – INR war 2,0 – 3,0. Das erste Kind entwickelte ein kleines Subduralhämatom und das zweite Kind ein Weichteilhämatom nach

einem Trauma. 9 weitere Kinder erlitten leichte Blutungen (Inzidenz 2,3% /Patientenjahr). Alle Kinder erholten sich von ihren Komplikationen.

Es gab keinen einzigen Fall von thromboembolischen Komplikationen in 208 Patienten, welche Warfarin als Primärprophylaxe verabreicht bekommen haben. 8 von 114 Patienten, für die Warfarintherapie als Sekundärprophylaxe eingesetzt wurde, hatten thromboembolische Rezidive. 2 davon (Inzidenz 1,3% /Patientenjahr) erlitten die Rezidiven während der Warfarintherapie, 6 weitere 5 Tage bis 8 Monate nach Beendigung der Therapie.

5. Diskussion

Das Ziel der Studie war die Warfarintherapie in der Pädiatrie zu evaluieren. Wie erwartet konnte festgestellt werden, dass eine starke Altersabhängigkeit in allen Aspekten der Warfarinbehandlung zu finden war. Um denselben INR – Wert zu erreichen benötigten pädiatrische Patienten höhere Warfarin Dosen, durchschnittlich 0,16mg/kg, während sich bei Erwachsenen 0,04 – 0,08mg/kg als suffizient erwiesen haben. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass je jünger die Patienten, desto langwieriger gestaltet sich der ganze Therapieprozess. Durch diese Studie wurde zum ersten Mal der Beweis erbracht, dass Patienten nach der Fontanoperation mit niedrigeren Warfarin Dosen in den therapeutischen Bereich gelangen können.

Acenocoumarol therapy in pediatric patients (41)

1. Zielsetzung dieser Studie

Untersuchung der Acenocoumaroltherapie in der Pädiatrie sowie Entwicklung eines allgemeingültigen Therapieansatzes zwecks Überwachung bzw. Dosierung, angepasst an pädiatrische Patienten.

2. Hintergrund

Orale Antikoagulantien werden heutzutage standardmäßig als Primär – und Sekundärprophylaxe in der Therapie von thromboembolischen Ereignissen eingesetzt. Es existieren einige klinische Studien, welche die Therapie mit Warfarin in der Pädiatrie bewerten und evaluieren. Obwohl Warfarin zu den meist eingesetzten oralen Antikoagulantien gehört, wird Acenocoumarol aufgrund seiner kurzen HWZ in einigen europäischen Ländern und in Südamerika bevorzugt eingesetzt.

3. Methode

93 pädiatrische Patienten, davon 54 männlich und 39 weiblich, wurden im Zeitraum von Dezember 1998 bis August 2001 in Hospital de Pediatria in Buenos Aires/Argentinien mit Acenocoumarol behandelt. Bei 21 Patienten (23%) als Primärprophylaxe, bei den restlichen 72 Patienten (77%) als Sekundärprophylaxe. Das Medikament wurde täglich um 18:00 Uhr verabreicht und die Patienten wurden in regelmäßigen Zeitabständen kontrolliert. Bei jeder Kontrolle wurden Blutbild, PT – als INR angegeben und aPTT untersucht.

Je nach Indikation waren die Therapiedauer und das Ziel – INR verschieden.

2,5 – 3,5 INR für Kinder mit mechanischer Herzklappe ohne vorgesehene Therapiebeendigung

2,0 – 3,0 INR für Kinder mit erstmaligem thromboembolischen Ereignis ohne / mit zusätzlichen Risikofaktoren für 3 Monate

1,4 – 1,8 INR für Kinder mit erstmaligem thromboembolischen Ereignis mit zusätzlichen Risikofaktoren nach den oben genannten 3 Monaten, bis diese beseitigt waren

4. Resultate

Die 93 Patienten zeigten im Rahmen dieser Studie in der Dauer keine altersspezifischen Unterschiede bis zum Ziel – INR. Jedoch war der Unterschied in der Dosierung, sowohl für Anfangsdosis als auch für Erhaltungsdosis, sehr deutlich zu beobachten. Wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist, benötigten jüngere Patienten eine höhere Dosis um an ihr Ziel – INR zu gelangen.

Alter	Acenocoumarol Dosis(mg/kg)
2 Monate – 1 Jahr	0,20
> 1 – 5 Jahre	0,09
6 – 10 Jahre	0,07
11 – 18 Jahre	0,06

Tabelle 18 Altersabhängige Aufsättigungsdosis von Acenocoumarol (41)

Keine der Patienten in dieser Studie hatte schwere Blutungen, thromboembolische Ereignisse oder Rezidive.

5. Diskussion

Nachdem thromboembolische Ereignisse keineswegs mehr zur Seltenheit in der Pädiatrie zählen, ist der Bedarf an klinischen Studien über gezielte und effiziente Therapien in den letzten Jahren rapide gestiegen. Diese Studie untersuchte systematisch die Acenocoumaroltherapie in der Pädiatrie. Das Resultat war mehr als eindeutig. Die Acenocoumaroltherapie muss altersspezifisch durchgeführt werden, wie auch schon die in vielen Studien untersuchte Warfarintherapie. Nur die altersspezifische Dosisanpassung ermöglicht den Patienten innerhalb kürzester Zeit den therapeutischen INR – Wert zu erreichen, die Hospitalisierungsdauer zu verkürzen und die therapiebedingten Komplikationen auf das Minimum einzuschränken.

Warfarin or Acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? (42)

1. Zielsetzung dieser Studie

Der Zweck der Studie war Acenocoumarol mit Warfarin in Qualität und Stabilität der Antikoagulation zu vergleichen, um die Unterschiede insbesondere Faktor VIII – Fluktuation betreffend zwischen den zwei oralen Antikoagulantien direkt auszuarbeiten und daraus das effizientere Mittel für die Antikoagulation zu finden.

2. Hintergrund

Warfarin wird in der oralen Antikoagulantientherapie dem Acenocoumarol in den meisten Fällen, je nach Land der Anwendung, vorgezogen. Warfarin, so glaubt man, bietet eine stabilere Einstellung der Antikoagulation aufgrund seiner längeren HWZ, welche Faktor VIII Schwankungen verhindert, die bei der Therapie mit Acenocoumarol leichter auftreten könnten.

3. Methoden

Erste Gruppe: 103 Patienten, 42 Männer und 61 Frauen mit Durchschnittsalter 59 Jahre, wurden mind. 1 Jahr lang mit Acenocoumarol behandelt. Dieselben Patienten wurden danach auf Warfarin umgestellt und nach 3 Monaten Umstellungszeit wurden anhand dieser 103 Patienten die letzten 6 Monate der Acenocoumaroltherapie mit den 6 Monaten der Warfarintherapie verglichen. Schwerpunkte in diesem Vergleich waren der Prozentansatz von PT im therapeutischen Bereich, der Mittelwert von therapeutischen PT – Werten, die Anzahl von Dosisanpassungsversuchen sowie die Häufigkeit der Überdosierung.

Zweite Gruppe: Um die tägliche Fluktuationen von Faktor VIII unter den beiden Medikamenten zu verifizieren, untersuchte man 54 weitere, von der ersten Gruppe unabhängige Patienten. 29 erhielten Acenocoumarol und 25 Warfarin. Den Patienten wurden 16 und 24 Stunden nach Verabreichung des jeweiligen Medikaments Blut abgenommen,

außerdem wurde eine Befragung durchgeführt, was sie in den letzten 24 Stunden zu sich genommen haben, um ihren Vitamin K – Konsum abzuschätzen.

4. Resultate

Es waren keine signifikanten Unterschiede zu entdecken, sowohl im Prozentansatz von PT im therapeutischen Bereich, im Mittelwert von therapeutischen PT – Werten, als auch in Anzahl von Dosisanpassungsversuchen. Überdosierung war häufiger unter der Acenocoumaroltherapie, aber der Unterschied war nicht signifikant.

Unter niedrigem Vit. K – Konsum gab es keine Unterschiede in Konzentration von Faktor VIII zwischen den Acenocoumarol und Warfarin Therapien.

5. Diskussion

Dies ist die erste Studie, in der dieselben Patienten auf Acenocoumarol und Warfarin untersucht wurden und daher der direkte Vergleich möglich ist. Nach den Resultaten zu beurteilen, gibt es klinisch keine signifikanten Vor – oder Nachteile für eines dieser beiden Medikamente. Obwohl Warfarin weltweit häufiger eingesetzt wird, steht fest, dass man die gleichen Antikoagulationsergebnisse auch mit Acenocoumarol erreichen kann. Faktor VIII – Konzentration bei niedriger Vit. K – Zufuhr bleibt unabhängig von der HWZ des angewendeten Medikaments konstant. Daher sollte bei Schwankungen von F VIII – Konzentration die Vit. K – Diät strenger überprüft werden.

3.5. Therapeutische Guidelines

Antithrombotic Therapy in Children (14)

Diese Arbeit besteht aus Evidence – Based Guidelines zur antithrombotischen Therapie im Kindesalter – ein Teil der 7. ACCP (American College of Chest Physicians) – Konferenz 2004. Eine Zusammenfassung der spezifischen therapeutischen Empfehlungen in verschiedenen thromboembolischen Krankheitsbildern im Kindesalter.

Für den klinischen Alltag wurde ein Bewertungssystem zur Interpretation dieser Empfehlungen entworfen. Dieses System umfasst die Abwägung von Benefit und Risiko der Therapie, sowie die Methoden worauf die Therapieempfehlung basiert und wie dieses System im klinischen Alltag eingesetzt werden sollte.

Grad der Empfehlung	Klare Nutzen/Risiko - Abwägung	Methode, Beweise und Aussagekraft	Interpretation für den klinischen Alltag
1A	klar	RCT ohne wichtige Einschränkung	Starke Empfehlung: kann bei den meisten Patienten in den meisten Fällen ohne Bedenken angewendet werden
1C+	klar	Keine RCT, aber RCT – Ergebnis kann klar hochgerechnet werden oder überwältigende Ergebnisse bei Beobachtungsstudien	Starke Empfehlung: kann bei den meisten Patienten in den meisten Fällen angewendet werden
1B	klar	RCT mit Einschränkungen (z.B. widersprüchliche	Starke Empfehlung: kann wahrscheinlich bei den meisten

		Ergebnisse, Fehler bei Studiendesign)	Patienten angewendet werden
1C	klar	Beobachtungsstudie	Empfehlung: kann sich ändern, wenn stärkere Beweise zur Verfügung stehen
2A	unklar	RCT ohne wichtige Einschränkung	Empfehlung: beste Maßnahme, könnte sich je nach Umständen oder Patienten ändern
2C+	unklar	Keine RCT, aber RCT – Ergebnis kann klar hochgerechnet werden oder überwältigende Ergebnisse bei Beobachtungsstudien	Schwache Empfehlung: beste Maßnahme, könnte sich je nach Umständen oder Patienten ändern
2B	unklar	RCT mit Einschränkungen (z.B. widersprüchliche Ergebnisse, Fehler bei Studiendesign)	Schwache Empfehlung: alternative Ansätze könnten sich unter bestimmten Umständen für manche Patienten besser eignen
2C	unklar	Beobachtungsstudie	Sehr schwache Empfehlung: mögliche Alternativen könnten gleichermaßen angemessen sein

Tabelle 19 Grade der Therapieempfehlungen (45)

1. Systemische venöse Thrombose bei Neugeborenen

- ✓ Wenn eine Antikoagulation eingeleitet wird, sollte die erste Wahl auf UFH oder LMWH fallen und die Therapie mit LMWH 10 Tage bis 3 Monaten fortgesetzt werden. (Grad 2C)
- ✓ UFH Dosierung sollte so vorgenommen werden, bis aPTT so verlängert ist, dass der dazugehörige Antifaktor Xa – Spiegel 0,35 – 0,7U/ml beträgt. (Grad 2C)
- ✓ Keine Thrombolyse bei Neugeborenen, außer es ist ein großes Gefäß so obstruiert, dass Extremitäten oder Organe gefährdet sind. Vor Thrombolyse sollte nach Möglichkeit FFP substituiert werden. (Grad 2C)
- ✓ Wenn nach Beendigung der Therapie der Thrombus expandiert, sollte die Therapie mit Vitamin K Antagonisten oder LMWH fortgeführt werden. (Grad 2C)
- ✓ Zentralvenöse Zugänge und Umbilikalvenenkatheter sollten unbedingt entfernt werden. Falls dies nicht möglich ist, sollte die LMWH – Therapie, um weitere thromboembolische Geschehen zu vermeiden, fortgesetzt werden bis sie entfernt werden können. (Grad 2C)

2. Systemische venöse Thromboembolie im Kindesalter

2.1. Erste Thromboembolie für Kinder (älter als 2 Monate)

- ✓ Entweder eine Behandlung mit UFH i.v. (Antifaktor Xa – Spiegel 0,35 – 0,7U/ml) oder mit LMWH (Antifaktor Xa – Spiegel von 0,5 – 1,0 U/ml 4 Stunden nach der Injektion). (Grad 1C+)
- ✓ Akutbehandlung mit Heparin und LMWH für 5 – 10 Tage. Danach sollte man mit Vitamin K Antagonisten beginnen, sodass nach ca. einer Woche die Patienten im therapeutischen INR – Bereich sind, damit Heparin bzw. LMWH abgesetzt werden können. Bei massiver Lungenembolie oder sich vergrößernden Thromben soll die Heparin/LMWH Therapie länger fortgesetzt werden. (Grad 1C+)

- ✓ Die Therapie mit Vitamin K Antagonisten sollte bei idiopathischer Thrombose für mind. 6 Monate im INR – Bereich von 2,5 fortgeführt werden. Falls LMWH als Alternative verwendet wird, im Antifaktor – Xa – Spiegel von 0,5 – 1,0 U/ml. (Grad 2C)
- ✓ Thrombolyse sollte nicht als Routinetherapie verwendet werden. Je nach Größe und Lokalisation von Thrombus müssen Risiko und Nutzen individuell abgewogen werden. (Grad 2C)

2.2. Rezidivierende idiopathische Thromboembolie im Kindesalter

- ✓ Nach einer wie im Kapitel zuvor beschriebenen Akuttherapie, soll die Therapie mit Vitamin K Antagonisten im Ziel – INR – Bereich auf unbestimmte Zeit eingeleitet werden. (Grad 1C+) Wenn die Therapie mit Vitamin K Antagonisten nicht möglich ist, empfiehlt sich LMWH als Alternative. (Grad2C)

2.3. Rezidivierende sekundäre Thromboembolie im Kindesalter

- ✓ Nach einer Akuttherapie sollte die prophylaktische Therapie mind. 3 Monate länger oder bis die prädisponierenden Faktoren behoben sind, durchgeführt werden. (Grad 2C)

2.4. Zentralvenöser Zugang bedingte Thrombose

- ✓ Hier gibt es zwei Aspekte zu beachten. Erstens die Versorgung des zentralvenösen Zuganges und zweitens die antikoagulative Therapie.
- ✓ Wenn ZVK nicht mehr benötigt wird oder nicht mehr funktioniert, dann sollte er entfernt werden. 3 – 5 Tage vor der Entfernung sollte schon mit der Antikoagulation begonnen werden. Wenn ZVK weiterhin benötigt wird und funktioniert, sollte er liegen bleiben. Die Antikoagulationstherapie wird durchgeführt wie im Kapitel 2.1. beschrieben (Grad 2C)

- ✓ Falls Kinder ZVK bedingte Thrombose nach 3 monatiger Initialbehandlung entwickeln, sollte Vitamin K Antagonist mit prophylaktischer Dosierung (Ziel – INR von 1,5 – 1,8) oder LMWH (Antifaktor – Xa – Spiegel von 0,1 – 0,3) eingesetzt werden, bis der ZVK entfernt wird.
- ✓ Wenn thromboembolische Rezidive während der Therapie mit prophylaktischer Dosierung entstehen, dann sollte die Therapie mit therapeutischer Dosierung für mind. 3 Monate bzw. bis der ZVK entfernt wird, fortgeführt werden.

3. Renalvenenthrombose

- ✓ Für einseitige Renalvenenthrombose ohne Urämie oder ohne Ausweitung in die Vena Cava Inf. wird sorgfältiges engmaschiges Monitoring empfohlen. (Grad 2C)
- ✓ Für einseitige Renalvenenthrombose, die sich bis zur Vena Cava Inf. Ausbreitet, wird die Therapie mit UFH oder mit LMWH für 6 Wochen bis 3 Monate empfohlen (Grad 2C)
- ✓ Bei beidseitiger Renalvenenthrombose mit beginnendem Nierenversagen sollte die Therapie mit UFH (nicht mit LMWH) eingeleitet und eine Thrombolyse versucht werden. (Grad 2C)

4. Prophylaxe bei ZVK

- ✓ Für Kinder mit ZVK empfiehlt sich KEINE Routine – Prophylaxe. (Grad 1B)
- ✓ Für Patienten, die auf Langzeit totale parenterale Ernährung für Zuhause bekommen, sollte Vitamin K Antagonist (Ziel – INR: 2 – 2,5) für die ersten 3 Monate verwendet werden, wenn ein neuer ZVK gelegt wird. (Grad 2C)

5. Primärprophylaxe für endovaskuläre Stents im Kindesalter

- ✓ Als Primärprophylaxe, wenn endovaskuläre Stents eingesetzt werden, sollte perioperativ Heparin verabreicht werden. (Grad 2C)

6. Primärprophylaxe für dilatative Kardiomyopathie

- ✓ Therapie mit Vitamin K Antagonist (Ziel – INR: 2,5), spätestens wenn diese Patienten auf die Transplantationsliste kommen. (Grad 2C)

7. Primärprophylaxe für biologische Herzklappen in Kindern

- ✓ Für Kinder mit biologischen künstlichen Herzklappen gelten die Guidelines für Erwachsene. (Grad 1C+)
- ✓ Für Patienten mit biologischen Herzklappen in Mitralklappenposition wird als Therapie Vitamin K Antagonist (Ziel – INR: 2,5) für die ersten 3 Monate nach Einsetzen der Klappe empfohlen. (Grad 1C+)
- ✓ Für Patienten mit biologischen Herzklappen in Aortenklappenposition wird als Therapie Vitamin K Antagonist (Ziel – INR: 2,5) oder Aspirin (80 – 100mg/d) für die ersten 3 Monate nach Einsetzen der Klappe empfohlen. (Grad 1C)
- ✓ Für Patienten mit biologischen Herzklappen nach thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese, sollte die Therapie mit Vitamin K Antagonisten bis zu 12 Monaten fortgesetzt werden. (Grad 1C)
- ✓ Als Langzeittherapie sollte bei Patienten mit Vorhofflimmern Vitamin K Antagonist mit demselben Ziel – INR belassen werden. (Grad 1C)
- ✓ Als Langzeittherapie sollte bei Patienten ohne Vorhofflimmern Aspirin (75 – 100mg/d) eingesetzt werden. (Grad 1C+)

8. Primärprophylaxe für mechanische Herzklappen in Kindern.

- ✓ Für Kinder mit mechanischen künstlichen Herzklappen ist die Therapieeinleitung mit Vitamin K Antagonisten nach den Guidelines für Erwachsenen indiziert. (Grad 1C+) Bei der Therapieeinleitung von Vitamin K Antagonisten sollte in den ersten Tagen auch UFH oder LMWH parallel verabreicht werden, bis das Ziel – INR erreicht ist und sich stabilisiert hat. (Grad 2C)
- ✓ Für Kinder, die weitere antikoagulative Maßnahmen benötigen, da z.B. Vitamin K Antagonist keine Wirkung zeigt, wird als Zusatztherapie Aspirin (6 – 20 mg/kg/d) empfohlen. (Grad 2C)
- ✓ Für Patienten mit mechanischen Herzklappen, die zusätzliche Risikofaktoren sowie Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, Vergrößerung von linkem Ventrikel und niedriges Schlagvolumen aufweisen, sollte das Ziel – INR auf 3,0 eingestellt und zusätzlich mit Aspirin (75 – 100mg/d) kombiniert werden. (Grad 1C+)

9. Thromboseprophylaxe beim Herzkatheter bei Neugeborenen und Kindern

- ✓ Wenn der Herzkatheter via eine Arterie eingeführt wird, ist Heparin i.v. als Prophylaxe einzusetzen. (Grad 1A)
- ✓ Heparinbolus sollte auf 100 – 150 U/kg dosiert werden, wenn der Eingriff länger dauert, sollten zusätzliche Dosen verabreicht werden. (Grad 2B)
- ✓ Prophylaxe mit Aspirin ist nicht empfohlen. (Grad 1B)

10. Sinusvenenthrombose bei Neugeborenen

- ✓ Für Neugeborene mit cerebralen venösen Thrombosen OHNE intrakranielle Blutung wird die Akuttherapie mit UFH oder LMWH empfohlen. Für mind. weitere 3 Monate sollte die Therapie mit LMWH weitergeführt werden. (Grad 2C)

- ✓ Für Neugeborene mit cerebralen venösen Thrombosen MIT intrakranieller Blutung wird radiologisches Monitoring empfohlen, Einleitung von Antikoagulation nur wenn sich die Thrombose vergrößert. (Grad 2C)

11. Sinusvenenthrombose bei Kindern

- ✓ Für Kinder mit Sinusvenenthrombose sollte die Akuttherapie für 5 – 7 Tagen mit UFH/ LMWH eingeleitet werden. Die Fortsetzung der Therapie wird mit LMWH oder Vitamin K Antagonisten (Ziel – INR: 2,5) für weitere 3 – 6 Monate durchgeführt, auch wenn lokale hämorrhagische Infarkte vorhanden sind. (Grad 2C)

4. Diskussion

Venöse Thrombose im Kindesalter gehört trotz steigender Inzidenz zu den selteneren Erkrankungen, die einem in der Pädiatrie begegnen. Daher ist es Routine jeden Patienten individuell zu diagnostizieren und je nach Erfahrung zu therapieren. Meistens werden die Methoden, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch, aus klinischen Studien mit erwachsenen Probanden übernommen. Dies ist nicht optimal, da sich pädiatrische Patienten durch viele Aspekte von Erwachsenen unterscheiden. Dazu kommt noch die Tatsache, dass das Patientengut innerhalb der Pädiatrie sehr vielfältig ist: von Neugeborenen bis zum 19-jährigen.

Selbstverständlich gibt es *epidemiologische* Unterschiede zwischen pädiatrischen Patienten betreffend venöser Thrombose, welche unbedingt beachtet werden sollten. Venöse Thrombose kann in jedem Alter auftreten, aber die Risikoverteilung ist unterschiedlich. Es gibt zwei Altersgipfel: Neugeborene und Säuglinge unter 1 Jahr und ältere Teenager haben, verglichen mit der restlichen pädiatrischen Bevölkerung, erhöhte Risiken venöse Thrombosen zu entwickeln. Einen weiteren deutlichen Unterschied findet man in der Lokalisation von Thrombosen: Kinder unter 1 Jahr entwickeln häufiger Thrombosen in den oberen Extremitäten und in den Sinusvenen. Diese Thrombosen scheinen sehr häufig mit zentralvenösen Kathetern assoziiert zu sein, während ältere Kinder Thrombosen ohne Katheterassoziation in den unteren Extremitäten entwickeln. Zur Diagnostik wird am häufigsten die Kombination von Phlebographie mit Ultraschall angewendet, diese Methode hat auch die beste Erfolgsrate. Die Mortalität beträgt in den westeuropäischen Ländern ca. 2,2% im akuten Geschehen und 7,3% aufgrund von Rezidiven und Spätkomplikationen.

Die *Risikofaktoren* stellen zusätzlich einen wichtigen Unterschied zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Thrombose dar. Mehr als 60 % der Kinder, die venöse Thrombose entwickeln, besitzen mind. einen Risikofaktoren, 20 % der Patienten sogar mehr als 2. Es gibt erworbene und hereditäre prädisponierende Faktoren. Zu den häufigsten erworbenen Risikofaktoren gehören perinatale Erkrankungen sowie Asphyxie bei der Geburt, neonatale Infektionen und Dehydration, medizinische Intervention z.B. ZVK, operationsbedingte Immobilisation, EKMO sowie gewisse Medikamente. Als hereditäre

Faktoren können APC – Mangel, Antiphospholipidsyndrom und Protein C und S – Mangel genannt werden, aber sie sind bislang nicht vollständig aufgeschlüsselt.

Klinik der venösen Thrombosen im Kindesalter ist altersabhängig und kann je nach Lokalisation sehr verschieden sein. Schwellung, Stauung und Schmerzen distal von Thrombose ist charakteristisch für Thrombosen in Extremitäten. Im Vergleich dazu treten Kopfschmerzen, Sehstörungen und sogar Halbseitensymptomatik bei Sinusvenenthrombose auf. Schwellung im Abdomen und Varizenblutung sind typische Zeichen für Portalvenenthrombose. Bei Nierenvenenthrombose können von Nierenschwellung bis zu Nierenversagen als Symptom auftreten.

In der Pädiatrie sind **Komplikationen** nach erstmaligem thromboembolischen Geschehen nicht selten. Diese können sowohl Akut – als auch Langzeitkomplikationen sein. Man sollte die häufigsten vorkommenden Komplikationen kennen, um sie nach Möglichkeit rechtzeitig diagnostizieren und richtig behandeln zu können. Pulmonalarterienembolie ist eine der Komplikationen der tiefen Beinvenenthrombose; die Patienten zeigen plötzlich auftretende Dys – und Tachypnoe mit typischen primär existierenden Symptomen für Beinvenenthrombose. Weiters sollte das postthrombotische Syndrom erwähnt werden, dessen Inzidenz in der Pädiatrie ein wenig höher ist als bei den Erwachsenen und auf 22% - 25% geschätzt wird. Der Symptomkreis von PTS umfasst typische Anzeichen wie Schwellung, Schmerzen, Verhärtung der Haut und nicht abheilende Ulzerationen, falls die Durchblutungsstörung sich verschlimmert. Rezidivierende Thrombosen kommen vor allem bei jenen Patienten häufiger vor, die durch Operationen oder aufgrund ihrer schweren Grunderkrankung immobil sind und daher auf gewisse thrombosefördernde Medikamente nicht verzichten können.

Die **Therapie** der Thrombose in der Pädiatrie wird individuell für jeden Patienten geplant und durchgeführt. Dies kommt daher, dass es erstens viele therapeutische Möglichkeiten gibt, die sich in Behandlung von Erwachsenen bewährt haben und zweitens da es noch keine eindeutigen Guidelines in der Pädiatrie gibt. Es gibt jedoch einige Studien mit pädiatrischen Patienten, welche die Auswirkungen und Nebenwirkungen der jeweiligen Medikamente, welche zur Thrombosebehandlung eingesetzt werden, untersucht haben. Die aktuellsten klinischen Studien wurden in dieser Arbeit analysiert und relevante Informationen

entnommen. Aus diesen klinischen Studien wurde eine generalisierte pädiatrische Dosis – und Indikationsempfehlung entworfen, welche wie folgt lautet.

4.1. Dosisempfehlung

Heparin	
Initialdosis	75 U/kg i.v. über 10 Minuten
Erhaltungsdosis	
< 1a	28 – 30 U/kg
> 1 a	20 – 25 U/kg
Kontrolle	aPTT 55 – 85 s 4h nach Applikation, zusätzlich Antifaktor Xa Spiegel 0,35 – 0,7 bestimmen!!!

Tabelle 20 Dosierungstabelle Heparin

LMWH (Enoxaparin)	
Prophylaxe	
< 2 Monate	1 x 1,5mg/kg/d
2Monate – 18a	1 x 1mg/kg/d
Kontrolle	Antifaktor Xa Spiegel 0,1 – 0,4 U/ml
Therapie	
< 2 Monate	2 x 1,5mg/kg/d
2Monate – 18a	2 x 1mg/kg/d
Kontrolle	Antifaktor Xa Spiegel 0,5 – 1,0 U/ml

Tabelle 21 Dosierungstabelle LMWH (Enoxaparin)

Thrombolyse		
Systemisch	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Streptokinase	2500 U/kg	1750 U/kg/h für 6 – 12h
Urokinase	5700 U/kg	4950 U/kg/h für 6 – 12h
t – PA	0,2 mg/kg	0,4 mg/kg/h für 6h
Katheter – gezielt	Initialdosis	Erhaltungsdosis
Streptokinase	---	50 U/kg/h
Urokinase	4400 U/kg	5000 U/kg/h
t– PA	0,5 mg/kg	0,08 mg/kg/h

Tabelle 22 Dosierungstabelle für systemische und katheter - gezielte Thrombolyse

Vitamin K Antagonisten	
Warfarin	
2 Monate – 1a	0,2 mg/kg
> 1 – 5a	0,08 mg/kg
6 – 10a	0,08 mg/kg
11 – 18a	0,07 mg/kg
Acenocoumarol	
2 Monate – 1a	0,2 mg/kg
> 1 – 5a	0,09 mg/kg
6 – 10a	0,07 mg/kg
11 – 18a	0,06 mg/kg
Kontrolle	INR 2,0 – 3,0

Tabelle 23 Dosierungstabelle Vitamin K Antagonisten

Thrombozytenaggregationshemmer	
ASS	3 – 5 mg/kg/d p.o.
Clopidogrel	1 mg/kg/d

Tabelle 24 Dosierungstabelle Thrombozytenaggregationshemmer

4.2. Therapieschema für venöse Thrombosen im Kindesalter

Systemische venöse Thrombose bei Neugeborenen

- ✓ *UFH oder LMWH als Akuttherapie, die Therapiefortsetzung mit LMWH für 10 Tage bis 3 Monate.*
- ✓ *Keine Thrombolyse der Thromben bei Neugeborenen, außer bei Nekrosegefahr der Extremitäten oder Organe.*
- ✓ *Bei zentralvenösen Zugängen und Umbilikalvenenkatheter, LMWH – Therapie bis zur Entfernung.*

Systemische venöse Thromboembolie im Kindesalter

- ✓ *Akutbehandlung mit UFH i.v. oder LMWH für 5 – 10 Tage, danach Fortsetzung der Therapie mit Vitamin K Antagonisten. Wenn INR im therapeutischen Bereich ist, dann können UFH oder LMWH abgesetzt werden.*
- ✓ *Die Therapie mit Vitamin K Antagonisten sollte bei idiopathischer Thrombose für mind. 6 Monate angewendet werden, als Alternative ist die Behandlung mit LMWH auch möglich.*
- ✓ *Thrombolyse sollte nicht als Routinetherapie verwendet werden. Je nach Größe und Lokalisation von Thrombus müssen individuell Risiko und Nutzen abgewogen werden.*
- ✓ *Bei rezidivierender idiopathischer Thrombose im Kindesalter sollte nach Akuttherapie die Therapie mit Vitamin K Antagonisten auf unbestimmte Zeit eingeleitet werden.*

5. Literaturverzeichnis

1. Nowak-Göttl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Sträter R. Thromboembolic Diseases in Neonates and Children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 269-274
2. Kosch A, von Kies R, Nowak-Göttl U Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2000; 148: 387-397
3. Kurnik K, Bidlingmaier C Moderne Antikoagulation im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2004; 152: 581-593
4. Andrew M, Michelson A, Bovill E, Leaker M, Massivotte P Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575-88
5. Young G. Review: Diagnosis and treatment of thrombosis in children: General principles. *J Thromb Haemost* 2005;
6. Nowak-Göttl U, Kosch A Venöse und arterielle Thrombosen im Kindesalter. *Die gelben Hefte* 2001; 41:69
7. Herold G *Innere Medizin*. 2007
8. Gerotziafas G T Risk factors for venous thromboembolism in children. *International Angiology* 2004; 23: 195-205
9. Böcker W, Denk H, Heitz Ph *Pathologie*, Urban & Fischer München/ Jena, 2004 April; 3. Auflage
10. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analysis of the Canadian Registry of VTE, *Blood Journal* 1994; 83: 1251-1257
11. Nowak-Göttl U, Heller C, Knöfler R, Kulozik A.E., Kosch A, Muntean W, Schobeß R, Streif W, Zieger B Thrombosen im Kindesalter. ICD 435.9
12. Böckenkamp A, von Kries R, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer P. F. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. *European Journal of Pediatrics* 2000; 159: 44-48
13. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage 2005; Elsevier Urban & Fischer

14. Monagle P, Chan a, Massicotte P, Chalmers E, Michelson A D Antithrombotic Therapy in Children. Chest: official publication of the American College of Chest physicians 2004; 126; 645 – 687
15. Newall F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P Heparin-induced thrombocytopenia in children. J. Paediatr. Child Health 2003; 39; 289 – 292
16. Merkel N, Günther G, Schobess R Long – term treatment of thrombosis with Enoxaparin in pediatric and adolescent patients. Acta Haematologica 2006; 115; 230 – 236
17. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker L A, Andrew M Low – molecular – weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dosing finding study. 1996; Mosby – year book; 9/20/70937
18. Streif W, Anrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan A K C, Julian J A, Mitchell Analysis of Warfarin therapy in pediatric patients: A prospective cohort study of 319 patients. Blood by the American Society of Hematology 1999; 94; 3007 – 3014
19. McCulloch M A, Conaway M R, Halizlip J A, Buck M L, Bovbherg V E, Hoke T R Postoperative chylothorax development is associated with increased incidence and risk profile for central venous thromboses. Pedatric Cardiology 2007; 29: 556 – 561
20. Cyr C, Michon B, Pettersen G, David M, Brossard J Venos thromboembolism after severe injury in children. Acta Haematologica 2006; 115; 198 – 200
21. Oguzkurt L, Ozkan U, Tercan F, Koc Z Cather – directed thrombolysis of acute deep vein thrombosis in the lower extremity of a child with interrupted inferior vena cava. Cardiovascular and Interventional Radiology 2007; 30; 332 – 334
22. Buccino G, Cossu G, De Fanti A, Manotti C, Izzi G C, Mancina D Cerebral venous sinus thrombosis in childhood: Clinical aspects and neurological and cognitive long – term outcome in three cases. Neurol. Sci. 2004; 25; 296 – 300
23. Elsaify W M Neonatal renal vein thrombosis: grey scale and doppler ultrasonic features. Abdominal Imaging by Springer Science 2008
24. Boga C, Ozdogu H, Diri B, Oguzkurt L, Asma S, Yeral M Lemierre syndrome variant: staphylococcus aureus associated with thrombosis of both the right internal jugular vein and the splenic vein after the exploration of a river cave. J. Thromb Thrombolysis 2007; 23; 151 – 154

25. Ladouceur M, Latremouille C, Iserin L A giant atrial thrombosis in a patient with Fontan circulation. *Pediatric cardiology* 2008; 29; 865 – 866
26. Bontadelli J, Moeller A, Schmugge M, Schraner T, Kretschmar O, Bauersfeld U, Berent-Bruettiker V, Albisetti M Enoxaparin therapy for arterial thrombosis in infants with congenital heart disease. *Intensive care Med.* 2007; 33; 1978 – 1984
27. Carlson K M, Rutledge J M, Parker B R, Grifka R G Use of tissue plasminogen activator for femoral artery thrombosis following transcatheter coil occlusion of patent ductus arteriosus. *Pediatric cardiology* 2005; 26; 83 – 86
28. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, Anderson R, Cherrick I, Desai S, Mahoney D, McCusker P, Chait P, Abdoell M, de Veber G, Mikulis D Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l – asparaginase for acute lymphoblastic leukemia; Results of the PARKAA study. *Thromb Haemost* 2003; 90; 235 – 44
29. Nowak-Göttl U, Kuhn N, Wolff JEA, Boos J, Kehrel B, Rath B, Jürgens H Inhibition of hypercoagulation by antithrombin substitution in E. coli L-asparaginase-treated children. *European journal of haematology* 1996; 56; 35 – 38
30. El-Karakasy H, El-Koofy Nehal, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi M, Mohsen N A, Kotb M, El-Raziky M, El-Sonoon M A, A-Kader H Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case control study. *Ann Hematol* 2004; 83; 712 – 715
31. Topaloglu R, Bayrakci U S, Cil B, Orhon D, Bakkalogli A Henoch – Schonlein purpura with high factor VIII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence? *Rheumatol. Int.* 2008; 28; 935 – 937
32. Khan J U, Takemoto C M, Casella J F, Streiff M B, Nwankwo I J, Kim H S Catheter-directed thrombolysis of inferior vena cava thrombosis in a 13-day-old neonate and review of literature. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2008; 31; 153 – 160
33. Otrick Z K, Soweid A M, Salem Z M, Jamali F R Portal, splenic and mesenteric vein thrombosis in a patient with factor V Leiden mutation and antithrombin III deficiency. *Ann. Hematol.* 2006; 85; 413 – 414
34. Bonduel M Oral anticoagulation therapy in children. *Thrombosis research.* Elsevier. 2006; 118; 85 – 94

35. Albisetti M Thrombolytic therapy in children. *Thrombosis research*. Elsevier. 2006; 118; 95 – 105
36. Israels S, Michelson A Antiplatelet therapy in children. *Thrombosis research*. Elsevier. 2006; 118; 75 – 83
37. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Monagle P Unfractionated heparin therapy in infants and children. *Pediatrics Official journal of the American academy of pediatrics*. 2009; 123; e510 – e518
38. Sutor A H, Chan A K C, Massicotte P Low-molecular-weight Heparin in pediatric patients. *Thieme Medical Publishers*. 2004; 30; 31 – 39
39. Andrew M, Martinotto V, Massicotte P, Blanchette Heparin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Pediatric Research*. 1993; 35; 78 – 83
40. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, Gan A, Monagle P Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *J. Thromb. Haemost*. 2006; 4; 2280 – 2283
41. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres Feliu A, Pieroni G, Frontroth J P, Serviddio R. M. Acenocoumarol therapy in pediatric patients. *J. Thromb. Haemost*. 2003; 1; 1740 – 1743
42. Barcellona D, Vannini M L, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb. Haemost*. 1998; 80; 899 – 902
43. Finkelstein Y, Nurmohamed L, Avner M, Benson L, Koren G Clopidogrel use in children. *The Journal of Pediatrics*; 2005; 657 – 661
44. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, de Veber G, Leaker M, Chan A, Massicotte P The use of low molecular weight heparin in pediatric patients; A prospective cohort study. *The Journal of Pediatrics*; 2000; 136; 439 – 445
45. Guyatt G, Schünemann H J, Cook D, Jaeschke R, Pauker S Applying the Grades of Recommendation for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*; 2004; 126; 179 – 187
46. Salem D, Stein P, Al – Ahmad A, Bussey H, Horstkotte D, Miller N, Pauker S Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic. *Chest*; 2004; 126; 457 – 482

Anhang – Projektplan

Arbeitstitel	Venöse Thrombosen im Kindesalter
Untertitel	- Ursache, Klinik, Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten
Konzept erstellt von	Name: Nariae Baik Matrikelnummer: 0433521 Studienkennzahl: O 202 Datum:
Betreuer	Prof. Gallistl
Kernfrage und Zielsetzung Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit	Thrombose im Kindesalter ist eine seltene aber eine schwerwiegende Erkrankung. In dieser Diplomarbeit sollten die Ursachen zusammengefasst und die Risikofaktoren aufgereiht, sowie die diagnostische Grundsätze diskutiert werden. Der Schwerpunkt der Arbeit besteht darin, die therapeutische Möglichkeiten zu erfassen, die verschiedenen Therapien zu vergleichen und sich mit Vor – und Nachteile und weiters mit der Altersabhängigkeit der einzelnen Therapien zu beschäftigen.
Kurzbeschreibung Worin besteht der Neuigkeitswert?	Da Thrombose im Kindesalter zu den seltensten Erkrankungen in der Kinderheilkunde gehört, existiert noch keine einheitliche Therapieempfehlung. Es werden meistens die Therapieempfehlungen für Erwachsene übernommen oder individuelle Entscheidungen für jeden einzelnen Fall getroffen. Der Neuigkeitswert der Arbeit besteht darin basierend auf in der Literatur beschriebenen Fällen und Ergebnissen ein Therapieschema zu erarbeiten.

Methodenwahl Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung?	Literaturrecherche mit Zusammenfassung und Konklusion Internet-Datenbanken, Zeitschriften, medizinische Bücher etc.
Zeitplan Wann wird mit der Arbeit begonnen? Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?	Nov. 2008: Besprechung mit Betreuer über mögliche Themen der Arbeit Dez. 2008: Planung und Literaturrecherche Jan. 2009: Einreichung des Diplomarbeitkonzeptes Jan. – Jun. 2009: Erstellung der Diplomarbeit Jul. 2009: Besprechung mit Betreuer und Korrekturarbeit Jul. – Aug. 2009: voraussichtliche Fertigstellung der Diplomarbeit, Einreichung und Ansuchen um die Beurteilung
Benötigte Ressourcen	Bibliothek der medizinischen Universität Graz Internetzugang Zugangscode für Internet – Datenbanken (z. B. Cochran Library: Ovid Ovid Medline Pubmed)

Nariae BAIK 0433521

C u r r i c u l u m V i t a e



Persönliche Daten

Adresse	Schmiedgasse 19, 8010 Graz
Telefonnummer	+43 664 46 55 371
E-Mail	nariae.baik@stud.medunigraz.at
Geburtstag	05.02.1985
Geburtsort	Seoul, Republic Korea
Familienstand	ledig
Staatsbürgerschaft	Österreich

Ausbildung

09/2004 -	Medizinische Universität Graz (11 Semester) I. Abschnitt in Juli 2005 II. Abschnitt in März 2009 III. Abschnitt in Februar 2010 Promotion
Famulaturen	Universitätsklinik Graz – Pädiatrie Universitätsklinik Graz – Kinderchirurgie Klinikum Wels – Allgemeine Chirurgie LKH Wagna – Interne Medizin Barmherzige Brüder, Graz – Anästhesie Universitätsklinik Graz – Radiologie
Mitarbeit bei klinischer Studie	Universitätsklinik Graz Gynäkologische und geburtshilfliche Abteilung – Präeklampsie
02/1998 – 06/2004	Akademisches Gymnasium, Graz Mit Auszeichnung maturiert
03/1991 – 12/1997	Kunpo Hwa-San Volksschule in Seoul/ Südkorea

Besondere Kenntnisse	
Sprachen	Koreanisch – Muttersprache Deutsch – fließend English – fließend Französisch - Maturaniveau
Österreichsches Rotes Kreuz	Rettungssanitäter Jumbohelferausbildung
Sozialarbeit	5 Wochen Institute for Indian Mother and Children (IIMC) in Kalkutta/ Indien
Kongress Erfahrung	Notfallmediziner Kongress in Graz 2009 Pädiatrischer Kongress Impfungen/Infektionskrankheiten in Graz 2008
Johann-Josef-Fux Konservatorium	Hauptfach : Violine Nebenfach: 2. Geige im Orchester Johann – Josef – Fux Konservatorium
EDV	MS Office, Dreamweaver, Internet, Database (Access), HTML, Flash, Mac OS X
Weitere Interessen	
	Familie, Kinder, klassische Musik, Geige, Reisen, Fremdsprachen, Theater, Bücher, Pädagogik, Kochen

Graz, 02. November 2009