

**Diplomarbeit**

# **Hämorrhagische Diathesen im Kindesalter**

eingereicht von

**Renate Pavel**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**OA Dr. med. univ. Harald Haidl**

**Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl**

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 01.09.2016*

*Renate Pavel eh*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuern Herrn OA Dr. Harald Haidl und Herrn Professor Dr. Siegfried Gallistl für die Bereitstellung dieses Themas sowie für die fachliche Betreuung und Unterstützung während der Erstellung der Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht haben und jederzeit an mich glaubten. Sie gaben mir während der gesamten Studienzeit die bestmögliche Unterstützung und den nötigen Rückhalt. Vielen Dank!

Des Weiteren möchte ich mich noch bei meinen Studienkolleginnen und meinen Studienkollegen sowie Freundinnen und Freunden bedanken, die mich mit wertvollen Ratschlägen, Hilfe und Beistand bei der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt haben und während des Studiums immer an meiner Seite waren. Danke für eure Freundschaft!

# Zusammenfassung

## Hintergrund:

Im Kindesalter können sich im Grunde genommen dieselben Störungen der Hämostase finden, wie beim Erwachsenen. Die Ursachen für diese Hämostasestörungen können angeboren oder erworben sein.

Die Hämostase weist in der Pädiatrie insbesondere in der Neugeborenenperiode Besonderheiten auf. Aus diesem Grund ist die Kenntnis der pädiatrischen Besonderheiten zur Beurteilung klinischer Befunde in Verbindung mit den Gerinnungsparametern besonders wichtig.

## Methode:

Bei der Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche. Es werden aus verschiedenen medizinischen Büchern, Fachzeitschriften und Online-Datenbanken Ursachen und Klinik bezüglich hämorrhagischer Diathesen zusammen getragen, diagnostische Grundsätze diskutiert sowie therapeutische Möglichkeiten erfasst.

Im ersten Teil der Übersichtsarbeit wird Hintergrundwissen vermittelt, er handelt über die Entstehung des Gerinnungssystems sowie von der Physiologie des Hämostasesystems. Der Hauptteil befasst sich mit der hämorrhagischen Diathese im Allgemeinen und einer Übersicht über die verschiedenen Störungen. Der letzte Teil behandelt verschiedene Beispiele hämorrhagischer Diathesen im Kindesalter mit Definition, Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der verschiedenen Störungen.

## Ergebnisse:

Die Diagnostik der hämorrhagischen Diathese erfolgt aufgrund einer Stufendiagnostik. Zur Diagnostik gehören eine ausführliche Anamnese inklusive einer strukturierten Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese sowie eine körperliche Untersuchung. Die Therapien zu den einzelnen Erkrankungen wurden den aktuellen AWMF-Leitlinien entnommen.

**Stichwörter:**

Gerinnungsstörung bei Kindern, Hämorrhagische Diathesen, Koagulopathien, Thrombozytopenien, Thrombozytopathien, Vasopathien

# **Abstract**

## **Background:**

In childhood the same disorders of hemostasis can be found as in adults. The causes of these bleeding disorders can be either congenital or acquired. Hemostasis in children, especially in the newborn period, has specific characteristics and knowledge thereof is of particular importance for the assessment of clinical findings in connection with coagulation.

## **Methods:**

This diploma thesis is comprised of literature research. Information on cause and clinic regarding hemorrhagic diatheses are gathered from medical journals and various medical books as well as from online databases. Diagnostic principles and therapeutic options are discussed.

The first part of this overview provides background knowledge. It is about the genesis of the coagulation system and the physiology of hemostasis. The main part covers hemorrhagic diathesis in general and an overview of the various disorders.

The last part deals with various examples of hemorrhagic diathesis in infancy: definition, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnose and therapy of various disorders.

## **Results:**

Diagnosis of hemorrhagic diathesis follows a stepwise diagnosis scheme. These diagnostics include a detailed anamnesis, a structured family- and drug anamnesis as well as a physical examination. Therapies for each of the diseases were taken from the current AWMF-guidelines.

## **Keywords:**

Coagulation disorders in children, hemorrhagic diathesis, coagulopathies, thrombozytopenia, thrombozytopathy, vascular defects

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	II
Zusammenfassung .....	III
Abstract .....	V
Inhaltsverzeichnis .....	VI
Glossar und Abkürzungen .....	VIII
Abbildungsverzeichnis .....	XI
Tabellenverzeichnis .....	XII
1 Einleitung .....	1
2 Entwicklung des Gerinnungssystems .....	2
3 Physiologie der Hämostaseologie .....	4
3.1 Primäre Hämostase .....	4
3.2 Sekundäre Hämostase .....	5
3.3 Physiologische Gerinnungsinhibitoren .....	7
3.4 Fibrinolyse .....	7
3.4.1 Aktivierung der Fibrinolyse .....	7
3.4.2 Inhibitoren der Fibrinolyse .....	8
4 Diagnostik der Hämostasestörungen .....	9
4.1 Bestimmung der Störungen der primären Hämostase .....	9
4.1.1 Rumpel-Leede-Test .....	9
4.1.2 Blutungszeit .....	10
4.2 Bestimmung der Störungen der sekundären Hämostase .....	10
4.2.1 partielle Thromboplastinzeit .....	10
4.2.2 Quick-Wert .....	10
5 Allgemeiner Teil: Hämorrhagische Diathese .....	12
5.1 Definition .....	12
5.2 Ätiologie und Pathogenese .....	12
5.3 Klinik .....	13
5.4 Diagnostik .....	16
5.4.1 Anamnese .....	18
5.4.2 Körperliche Untersuchung .....	20
5.4.3 Labordiagnostik .....	21
5.5 Therapie .....	22
5.6 Blutungen im Neugeborenen und Säuglingsalter .....	23

5.7	Blutungen beim Neugeborenen ohne Störungen der Hämostase .....	24
5.8	Blutungen nach der Neonatalperiode .....	24
6	Gesamtüberblick hämorrhagischer Diathesen .....	25
7	Ausgewählte Beispiele hämorrhagischer Diathesen im Kindesalter.....	27
7.1	Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen .....	27
7.1.1	Thrombozytopenie .....	30
7.1.2	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT).....	33
7.1.3	Immunthrombozytopenie (ITP) .....	37
7.1.4	Thrombozytopathien .....	41
7.2	Koagulopathien .....	48
7.2.1	Vitamin-K-Mangel-Blutung.....	48
7.2.2	Verbrauchskoagulopathie .....	54
7.2.3	Hämophilie A und B .....	56
7.2.4	Von-Willebrand-Syndrom.....	63
7.3	Vaskuläre hämorrhagische Diathesen.....	67
7.3.1	Morbus Osler-Rendu .....	67
7.3.2	Purpura Schönlein-Henoch (PSH).....	69
8	Diskussion .....	74
9	Literaturverzeichnis .....	75

## Glossar und Abkürzungen

<b>%</b>	Prozent
<b>α</b>	Alpha
<b>β</b>	Beta
<b>γ</b>	Gamma
<b>ANA</b>	Antinukleäre Antikörper
<b>ANCA</b>	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
<b>(a)PPT</b>	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit ( <i>engl.</i> [activated] partial thromboplastin time)
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>AT (III)</b>	Antithrombin (III)
<b>BSG</b>	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	zirka
<b>CED</b>	chronisch entzündliche Darmerkrankung
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>d</b>	Tag ( <i>lat.</i> dies)
<b>DDAVP</b>	Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin
<b>DIC</b>	disseminierte intravasale Gerinnung ( <i>engl.</i> coagulation)
<b>E</b>	Einheit
<b>FACS</b>	Durchflusszytometrie ( <i>engl.</i> Fluorescence-Activated-Cell-Sorting)
<b>FG</b>	Frühgeborene
<b>FFP</b>	gefrorenes Frischplasma ( <i>engl.</i> Fresh Frozen Plasma)
<b>g</b>	Gramm
<b>GIT</b>	Gastrointestinaltrakt
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>h</b>	Stunde
<b>HLA</b>	Histokompatibilitätsantigen
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren
<b>HPA</b>	humanes Plättchenantigen ( <i>engl.</i> Human Platelet Antigen)
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit

<b>IgG</b>	Immunglobulin G
<b>insb.</b>	insbesondere
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>ITP</b>	Immunthrombozytopenie
<b>i.m.</b>	intramuskulär
<b>i.v.</b>	interavenös
<b>IVIGG</b>	intravenöses Immunglobulin G
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>Mb.</b>	Morbus
<b>µg</b>	Mikrogramm
<b>µl</b>	Mikroliter
<b>mg</b>	Milligramm
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>nl</b>	Nanoliter
<b>NAIT</b>	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
<b>NG</b>	Neugeborene
<b>NSAR</b>	nichtsteroidale Antirheumatika
<b>PIVKA</b>	Proteins Induced by Vitamine-K-Absence
<b>PFA</b>	Plättchenfunktionsanalytik ( <i>engl.</i> Platelet Function Assay)
<b>p.o.</b>	per os
<b>PPSB</b>	Prothrombinkomplexkonzentrat
<b>PTA</b>	Plasmathromboplastin Antecedent
<b>PTP</b>	Posttransfusionspurpura
<b>s.c.</b>	subkutan
<b>Sono</b>	Sonografie
<b>SS</b>	Schwangerschaft
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>TFPI</b>	Tissue Factor Pathway Inhibitor
<b>tgl.</b>	täglich
<b>t-PA</b>	gewebespezifische Plasminogenaktivator ( <i>engl.</i> tissue-type plasminogen activator)
<b>TZ</b>	Thrombinzeit

<b>u-PA</b>	urokinase-like plasminogen activator
<b>u.a.</b>	und andere, unter anderem
<b>v.a.</b>	vor allem
<b>V.a.</b>	Verdacht auf
<b>vWF</b>	von-Willebrand-Faktor
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	Zentralnervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1</i> Gerinnungskaskade (14).....	S. 6
<i>Abbildung 2</i> Petechien beim Rumpel-Leede-Test (18).....	S. 9
<i>Abbildung 3</i> Einteilung hämorrhagischer Diathesen (28).....	S. 12
<i>Abbildung 4</i> Hämatom des 5. Fingers und Petechien bei einem Neugeborenen mit neonataler Alloimmunthrombozytopenie (54).....	S. 35
<i>Abbildung 5</i> Ekchymosen an den Streckseiten der Beine bei Purpura Schönlein-Henoch (100).....	S. 71

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1</i> Normale Gerinnungswerte in verschiedenen Altersstufen (6, 7).....	S. 2
<i>Tabelle 2</i> Auflistung der Gerinnungsfaktoren (11, 13).....	S. 5
<i>Tabelle 3</i> Klinische Präsentation hämorrhagischer Diathesen (31) .....	S. 14
<i>Tabelle 4</i> Übersicht der verschiedenen Blutungstypen und ihrer Lokalisationen (33).....	S. 15
<i>Tabelle 5</i> Klinische Orientierungshilfe zu häufigen Symptomen und üblichen Ursachen (8) .....	S. 16
<i>Tabelle 6</i> Vererbungsmodus angeborener Koagulopathien (6).....	S. 18
<i>Tabelle 7</i> Standardisierte Anamnese (36).....	S. 19
<i>Tabelle 8</i> Klinische Differenzierung von Blutungskrankheiten (38).....	S. 21
<i>Tabelle 9</i> Einteilung hämorrhagischer Diathesen (26).....	S. 25
<i>Tabelle 10</i> Ursachen der neonatalen Thrombozytopenie (48).....	S. 31
<i>Tabelle 11</i> Leitsymptome von 123 Kindern mit klassischer Thrombozytenfunktionsstörung (61).....	S. 42
<i>Tabelle 12</i> Dosisempfehlung für die Therapie mit Tranexamsäure (63).....	S. 45
<i>Tabelle 13</i> Dosisempfehlung für Desmopressin bei Kindern und Jugendlichen (63).....	S. 46

<i>Tabelle 14</i> Klassifikation der Vitamin-K-Mangelblutungen bei Säuglingen (67).....	S. 50
<i>Tabelle 15</i> Schweregrade der Hämophilie anhand der Restaktivität von Faktor VIII und entsprechenden Symptomen (72,75).....	S. 58
<i>Tabelle 16</i> Unterscheidung Hämophilie A und B mit dem von-Willebrand-Syndrom (76).....	S. 59
<i>Tabelle 17</i> Einteilung von-Willebrand-Syndrom (84).....	S. 64
<i>Tabelle 18</i> Fünf häufige Warnzeichen für ein von-Willebrand-Syndrom (86)....	S. 65

# 1 Einleitung

Im Kindesalter finden sich im Grunde genommen dieselben Störungen der Hämostase wie beim Erwachsenen. (1)

Hämorrhagische Diathesen und thrombotische Ereignisse können daher sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen beobachtet werden. Die Ursachen für diese Erkrankungen können angeboren oder erworben sein. Angeborene Störungen manifestieren sich bereits im Kindesalter. Für eine optimale Therapie ist die Kenntnis einiger pädiatrischer Besonderheiten bei der Beurteilung der klinischen Befunde in Verbindung mit den Gerinnungsparametern besonders wichtig. (2)

Viele Komponenten des Hämostasesystems bei Kindern weisen in den ersten Lebensmonaten quantitative Unterschiede im Vergleich zu den Erwachsenenwerten auf. Daher erfordert die Diagnostik von Gerinnungsstörungen altersentsprechende Referenzwerte. (3)

Mangels großer Fallzahlen und wegen ethischer Probleme gibt es bei Kindern wenige Studien, welche diagnostische und therapeutische Maßnahmen statistisch ausreichend belegen können. Einige Besonderheiten in der klinischen Präsentation, Diagnostik, Befundinterpretation und Therapie im Kindesalter, gilt es jedoch zu beachten. (2)

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, einen Überblick über Gerinnungsstörungen mit Blutungsneigung bei Kindern zu geben. Anhand ausgewählter Beispiele werden Ursachen und Klinik zusammen getragen, diagnostische Grundsätze diskutiert sowie therapeutische Möglichkeiten erfasst.

## 2 Entwicklung des Gerinnungssystems

Im Kindesalter unterliegt die Hämostase deutlich mehr Veränderungen als bei Erwachsenen. Die größten Veränderungen finden sich dabei während der Fetalzeit und in der Neugeborenenperiode. Diese können bis zu einem Alter von sechs Monaten anhalten. Die Gerinnungsparameter bleiben im weiteren Verlauf der Entwicklung bis zur Pubertät relativ stabil. Mit Eintritt in die Pubertät beginnen sie sich den Werten von Erwachsenen anzugleichen. Daher müssen diesbezügliche Normwerte immer altersbezogen sein. (4)

Es wurden, abhängig von der Gestationswoche, Normwerte für reife Neugeborene und Frühgeborene etabliert. (5)

	<b>FG unter 32. SSW</b>	<b>32. bis 36. SSW</b>	<b>reifes NG</b>	<b>Erwachsener</b>
<b>Thrombinzeit</b>	16-28s	21-25s	20-26s	23-27s
<b>PTT</b>	>100s	ca. 70s	45-65s	40s
<b>Faktor V</b>	64%	70%	80-90%	100%
<b>Faktor VIII</b>	50-90%	140%	170%	100%
<b>AT III **</b>	29 ± 3% **	44 ± 10% **	60 ± 16% **	89-100% **
<b>Thrombozyten</b>	230-370 *	200-320 *	255-395 *	250-350 *
<b>Quick</b>	55%	55%	80%	100%

\* x 10<sup>3</sup>/µl      \*\* Mittelwert ± Standardabweichung

*Tabelle 1 Normale Gerinnungswerte in verschiedenen Altersstufen; modifiziert nach (6, 7)*

Die Kenntnis über die Altersabhängigkeit einzelner Faktoren und Inhibitoren ist zur Beurteilung der Laborergebnisse notwendig. (2)

Bei den Früh- und Neugeborenen liegen nicht nur die Gerinnungsfaktoren, sondern auch die Gerinnungsinhibitoren in niedrigerer Konzentration vor als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Ausnahmen bilden jedoch der Faktor V, der Faktor VIII und der vWF. (4)

Trotz Unterschieden in der Konzentration der Gerinnungs- und Hemmfaktoren besitzen Neugeborene, im Vergleich zum Erwachsenen, ein gut funktionierendes Gerinnungssystem. Genaue gewichts- und altersbezogene Berechnungen sind in der Diagnose und Therapie des Kindes unerlässlich. Eine Therapie ohne Normwerttabellen und Rechner ist nicht durchführbar. Die Funktion der Organe sowie die Zusammensetzung des Körpers unterliegen postpartal einem großen Wandel. (3)

Bedingt durch das unreife Gefäßsystem sind die dadurch verursachten intraventrikulären Blutungen eine häufige und typische Blutungskomplikation beim Frühgeborenen. Auch können schwere angeborene Störungen der Blutgerinnung in der Neonatalperiode zu Blutungen führen. Ein Vitamin-K-Mangel ist eine erworbene Gerinnungsstörung, die in der Neugeborenenphase durch prophylaktische Gabe von Vitamin-K verhindert werden kann. (5)

Bei reifen Neugeborenen sowie auch bei Frühgeborenen steht trotz der physiologischen Verminderung einzelner Faktoren bei der Geburt das Gerinnungssystem im Gleichgewicht. Dieses Gleichgewicht ist allerdings sehr störanfällig und labil. Einzelne Faktoren und Inhibitoren, welche Vitamin-K-abhängig sind, sind etwa bis auf ein Drittel der Normwerte von Erwachsenen verringert. Diese nähern sich jedoch ab dem sechsten Lebensmonat dem Normbereich an. Bereits bei der Geburt sind die Faktoren V und VIII normal, während der von-Willebrand-Faktor erhöht ist. Durch unsachgemäße Blutabnahme kann bei Kindern eine große Fehlerquelle für falsche pathologische Befunde entstehen. Dies kann durch eine langdauernde Blutabnahme oder durch zu festes Stauen bedingt sein. (8)

### **3 Physiologie der Hämostaseologie**

Unter dem Begriff Hämostase werden alle Prozesse, die zu einer Blutstillung führen, zusammengefasst. Primäre und sekundäre Hämostase, zwei nacheinander ablaufende Phasen, werden dabei unterschieden. (9)

Ein intaktes Gerinnungssystem dient dem Organismus als Schutz vor Blutungen und Thrombosen. (10)

Daran beteiligt sind die Thrombozyten, das Endothel sowie das Gerinnungssystem. Ihre Interaktionen gewährleisten lokal die Abdichtung eines Gefäßlecks. (9)

#### **3.1 Primäre Hämostase**

Die primäre Hämostase wird durch eine Verletzung eines Gefäßes zur Blutstillung ausgelöst. Diese führt innerhalb von ein bis drei Minuten zu einer Verengung des Gefäßes und zur Ausbildung eines Plättchenthrombus. Die Vasokonstriktion wird durch eine Verengung der glatten Muskulatur der Arteriolen und durch Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus den Thrombozyten wie Thromboxan A<sub>2</sub>, Serotonin, und Adenosindiphosphat (ADP), hervorgerufen. Die Bildung des Plättchenthrombus erfolgt in mehreren Schritten. (9)

Bei einer Verletzung der Gefäßwand werden aus dem Endothel von-Willebrand-Faktor, Laminin und Fibronectin sowie Kollagen aus subendothelialen Strukturen freigesetzt. Der von-Willebrand-Faktor zirkuliert auch im Plasma und wird von aktivierten Thrombozyten, Endothelzellen und Megakaryozyten sezerniert. Mit dem auf den Thrombozyten befindlichen Glykoprotein-Ib-Rezeptor bildet er eine Brücke zum Gefäßendothel und vermittelt so die Adhäsion der Thrombozyten. (9)

Neben der Adhäsion der Thrombozyten bewirkt die Bindung des vWF an Glycoprotein-Ib eine Aktivierung der Thrombozyten. Dadurch kommt es zu einer Änderung der Thrombozytenform, mit Degranulation und Freisetzung thrombozytärer Inhaltsstoffe, sowie auf der Thrombozytenoberfläche zu einer Konformationsänderung des Membranrezeptors Glycoprotein-IIb/IIIa. Ein weißer

Plättchenthrombus, der die Läsion des Gefäßes provisorisch verschließt, entsteht.  
(9)

### 3.2 Sekundäre Hämostase

Zahlreiche Faktoren sind an der plasmatischen Gerinnung beteiligt. Die Mehrheit dieser Gerinnungsfaktoren sind Proteine, die in der Leber synthetisiert werden. (11) Die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X erfolgt über ein bis drei Tage und ist Vitamin-K-abhängig. (12) Die meisten Gerinnungsfaktoren sind normalerweise inaktiv, diese müssen also erst aktiviert werden. Die Aktivierung der Faktoren läuft in einer sogenannten Gerinnungskaskade ab. (11)

Faktor	Name	HWZ in (h)
I	Fibrinogen	96
II *	Prothrombin	72
III	Gewebefaktor	
IV	Kalzium	
V	Proaccelerin	20
VI	Aktivierter Faktor V	
VII *	Prokonvertin	5
VIII	Hämophilie-A-Faktor	12
IX *	Hämophilie-B-Faktor	24
X *	Stuart-Prower-Faktor	30
XI	Rosenthal-Faktor	48
XII	Hagemann-Faktor	50
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	250

\* Vitamin-K-abhängig

*Tabelle 2 Auflistung der Gerinnungsfaktoren; modifiziert nach (11, 13)*

Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren führt im Rahmen der sekundären Hämostase zur Bildung eines Fibringerinnsels, das mit der Aktivierung von Thrombozyten zu einem stabilen Wundverschluss führt. (12)

Die Gerinnungsfaktoren führen nach der Aktivierung zur Bildung des Prothrombinasekomplexes. Das bewirkt, dass Prothrombin zu Thrombin aktiviert wird, welches wiederum eine Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zur Folge hat. Durch eine Quervernetzung führt Fibrin zur Stabilisierung des Thrombozytenpfropfes. Ein stabiles Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel entsteht. (12)

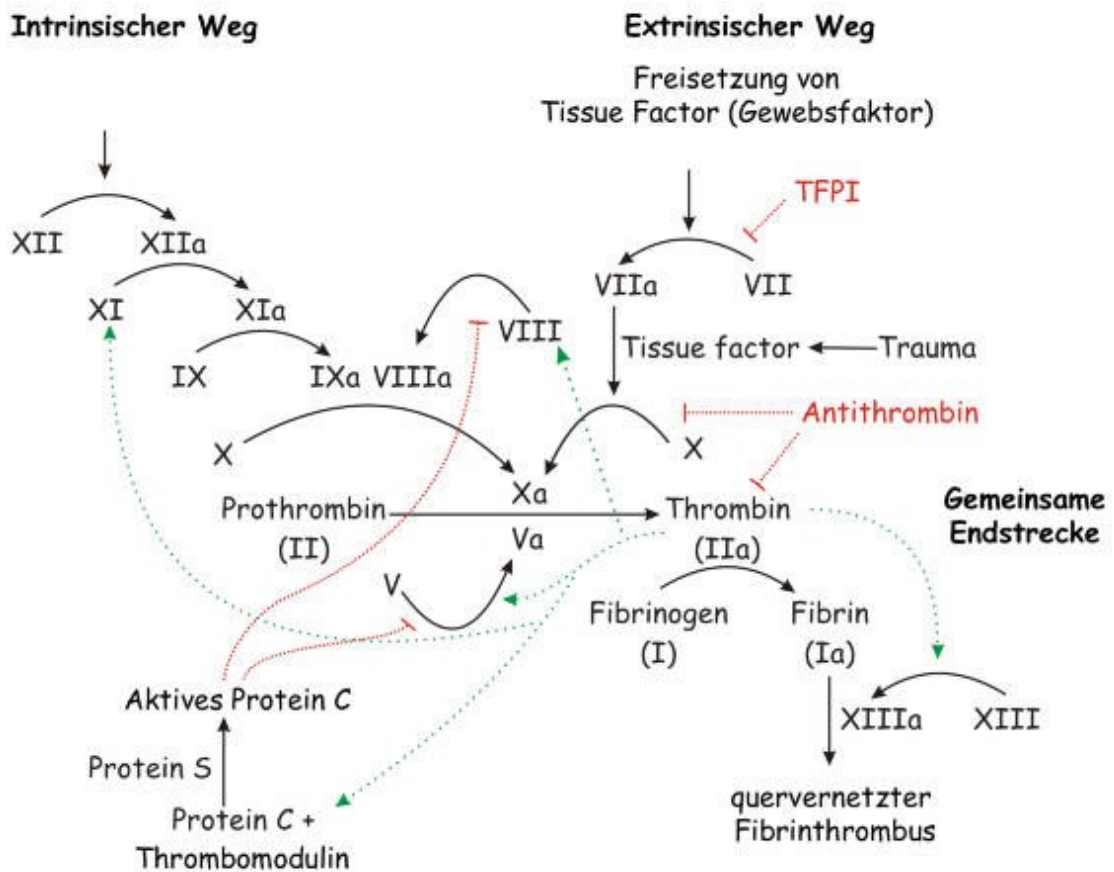


Abbildung 1 Gerinnungskaskade (14)

### **3.3 Physiologische Gerinnungsinhibitoren**

Zu den wichtigsten Inhibitoren der Gerinnung zählen die Plasmaproteine Protein C und S sowie Antithrombin. Diese werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Für die Synthese von Protein C und S ist Vitamin-K nötig. (15)

Das Antithrombin bindet und inaktiviert Thrombin und Faktor Xa. Die Bindung an den Thrombinrezeptor macht Thrombin zu einem Aktivator von Protein C. Das aktivierte Protein C geht einen Komplex mit den Cofaktoren Protein S, Calcium und Phospholipiden ein, welcher die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert. Eine Verminderung der Plasmaproteine Protein C und S sowie Antithrombin hat eine erhöhte Thromboseneigung zur Folge. (15)

### **3.4 Fibrinolyse**

Blutgerinnung und Fibrinolyse stehen unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht. Durch den Abbau von Fibrin wird die Gerinnung limitiert und durch die Auflösung der Gerinnsel nach einem definitiven Wundverschluss, wird die Durchlässigkeit der Gefäße wieder gewährleistet. (15)

Plasmin sorgt für die Fibrinolyse. Es entsteht aus dem Plasminogen, das durch verschiedene Faktoren im Blut, im Harn und im Gewebe aktiviert werden kann. (16)

#### **3.4.1 Aktivierung der Fibrinolyse**

Wie das Gerinnungssystem wird die Fibrinolyse ebenso über ein exogenes und ein endogenes System aktiviert. Faktor XIIa, hochmolekulares Kininogen und Kallikrein aktivieren das endogene System. Die Aktivierung des exogenen Systems erfolgt durch den Gewebe-Plasminogenaktivator, sowie den urokinase-like plasminogen activator (u-PA). Über beide Systeme wird Plasminogen zu Plasmin aktiviert. (15)

### 3.4.2 Inhibitoren der Fibrinolyse

Durch mehrere physiologische Inhibitoren wird der Fibrinabbau reguliert. Die Entstehung von Plasmin wird durch Plasminogenaktivator-Inhibitoren durch die Bindung von t-PA und u-PA verhindert. (15)

Durch Antithrombin,  $\alpha_2$ -Antiplasmin und  $\alpha_2$ -Makroglobulin wird nicht an Fibrin gebundenes Plasmin gebunden und somit neutralisiert. (15)

## 4 Diagnostik der Hämostasestörungen

Um bei einer Patientin oder einem Patienten mit Verdacht auf eine hämorrhagische Diathese die zu Grunde liegende Störung zu diagnostizieren, wird die hämostaseologische Diagnostik eingesetzt. Diese umfasst die Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung und die Labordiagnostik. (17)

### 4.1 Bestimmung der Störungen der primären Hämostase

Diese lassen sich durch In-Vivo-Tests an der Patientin oder am Patienten nachweisen, die im Folgenden näher beschrieben werden. (18)

#### 4.1.1 Rumpel-Leede-Test

Mit dem Rumpel-Leede-Test lässt sich die Kapillarresistenz prüfen. Bei diesem Test wird der Arm der Patientin oder des Patienten mit einer Blutdruckmanschette fünf Minuten bei 60 mmHg gestaut. Eine hochgradige Thrombozytopenie oder eine Vasopathie ist wahrscheinlich, wenn mehr als fünf Petechien auftreten. (18)



Abbildung 2 Petechien beim Rumpel-Leede-Test (18)

### **4.1.2 Blutungszeit**

Eine pathologische Blutungszeit kann den Verdacht auf das Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese untermauern. (17)

Eine verlängerte Blutungszeit geht mit einer Störung der primären Hämostase einher. (19)

Die Blutungszeit wird durch einen Stich in die Fingerbeere, mit nachfolgender Messung der Zeit, bis die Blutung zum Stillstand kommt, bestimmt. Diese ist bei der Thrombozytopenie und Thrombozytopathie, sowie beim von-Willebrand-Syndrom verlängert. Der Normalwert der Blutungszeit liegt bei Kindern unter drei Minuten. (20)

## **4.2 Bestimmung der Störungen der sekundären Hämostase**

Diese lassen sich am besten durch In-Vitro-Tests an der Patientin oder am Patienten nachweisen, die im Anschluss näher erläutert werden. (18)

### **4.2.1 partielle Thromboplastinzeit**

Hier werden dem Citratplasma Kephalin und Kaolin zugesetzt und im Anschluss die Gerinnungszeit gemessen. (19)

Bei Kindern bis zu sechs Monaten liegt der PTT-Wert normalerweise zwischen 30-47 Sekunden, bei älteren Kindern bei 25-41 Sekunden. (21)

Ist die partielle Thromboplastinzeit verlängert, so liegt eine Störung in der endogenen Aktivierung oder in der gemeinsamen Endstrecke ab Faktor X vor. (19)

### **4.2.2 Quick-Wert**

Bei diesem Test wird das Plasma mit Calciumkomplexbildnern vorübergehend ungerinnbar gemacht. Im Anschluss gibt man im Überschuss Calcium und

Gewebsthromboplastin dazu und vergleicht die Gerinnungszeit mit den Verdünnungsreihen normaler Plasmen. (19)

Durch das Verhältnis des Patientenplasmas zum Normalplasmapool wird der Quick-Wert festgelegt. Die Gerinnungszeit des Normalplasmapools entspricht einem Quick-Wert von 100%. (22)

Der Normalwert liegt bei Neugeborenen bei 40-100%, bei Kindern ab 14. Tagen bei 70-100%. (21) Ist der Quick-Wert erniedrigt, bedeutet das, dass Faktor VII oder die Gerinnungskaskade ab Faktor X gestört ist oder durch Vitamin-K-Antagonisten beeinflusst wird. (19)

## 5 Allgemeiner Teil: Hämorrhagische Diathese

### 5.1 Definition

Als hämorrhagische Diathesen werden angeborene oder erworbene Störungen des Hämostasesystems, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen, bezeichnet. (23, 25) Diese Blutungen sind entweder zu stark, halten zu lange an oder treten spontan ohne adäquaten Anlass beziehungsweise ohne ein Trauma auf. (24, 25)

Von den hämorrhagischen Diathesen sind Gerinnungsstörungen, die mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen, sogenannte thrombophile Diathesen, abzugrenzen. (26) Da die thrombophilen Diathesen nicht Thema dieser Arbeit sind, wird hier nicht näher darauf eingegangen.

### 5.2 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologisch liegen der hämorrhagischen Diathese Defekte und Veränderungen der Gefäßwand (Vasopathie), Verminderung (Thrombozytopenie) oder Funktionsstörung (Thrombozytopathie) der Thrombozyten sowie Defekte und Verminderung der Plasmafaktoren (Koagulopathie) zugrunde. (4, 27)

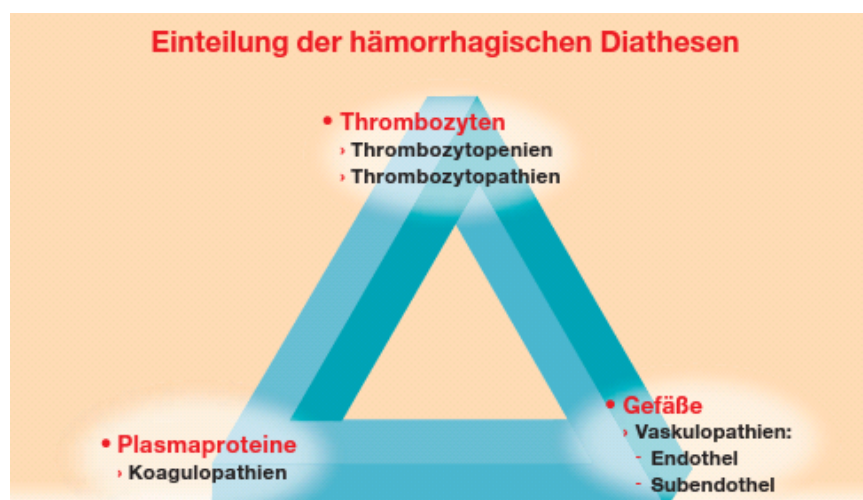


Abbildung 3 Einteilung hämorrhagischer Diathesen (28)

Es kann zwischen angeborenen und erworbenen beziehungsweise zwischen primären und sekundären hämorrhagischen Diathesen unterschieden werden. (29)

Angeborene hämorrhagische Diathesen sind durch eine positive Familienanamnese und durch eine lebenslang bestehende Blutungsneigung gekennzeichnet, während erworbene hämorrhagische Diathesen bei bis dahin gerinnungsunauffälligen Patientinnen und Patienten auftreten und häufig ein Begleitsymptom einer Grunderkrankung sind. (24)

### **5.3 Klinik**

Wie im Rahmen obig ausgeführter Definition bereits beschrieben, sind zu starke, zu lange anhaltende oder spontane Blutungen das klinische Korrelat hämorrhagischer Diathesen. (26)

Eine übermäßige Blutung setzt bei Patientinnen und Patienten mit primärer Hämostasestörung sofort nach einer Verletzung ein. Dagegen bluten Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Störung der Hämostase erst nach einem gewissen Zeitintervall. Dieses Intervall kann bis zu mehrere Stunden betragen. Es gibt auch Erkrankungen, wie das von-Willebrand-Syndrom oder die DIC, bei denen beide Bereiche, also die primäre und die sekundäre Hämostase gestört sind. (25)

Die Differentialdiagnose zwischen thrombozytär, plasmatisch oder vaskulär bedingten Blutungen lässt sich klinisch anhand von Blutungstypen stellen.

Typisch für den thrombozytären und vaskulären Blutungstyp sind Petechien in Haut, Schleimhaut, Meningen sowie Epistaxis und Menorrhagien, während Hämatome, Ekchymosen, sowie Gelenks- und Muskelblutungen für den plasmatischen Blutungstyp charakteristisch sind. Bei kombinierten Störungen werden gemischte Blutungstypen hervorgerufen. (30)

Kriterium	Thrombozytäre Störung	Plasmatische Störung
<b>Blutungslokalisierung</b>	Haut, Schleimhaut (Epistaxis, Mund, vaginal)	Tief im Weichteilgewebe (Gelenke, Muskeln)
<b>Petechien</b>	ja	nein
<b>Ekchymosen</b>	klein, oberflächlich	groß, tief
<b>Hämarthros/ Muskelblutung</b>	sehr selten	häufig
<b>Blutung nach Schnitten</b>	ja	nein
<b>Blutung nach Operation oder Trauma</b>	sofort, mild	verzögert, oft schwer

*Tabelle 3 Klinische Präsentation hämorrhagischer Diathesen (31)*

Das Spektrum der klinischen Symptomatik reicht von leicht verstärkter Hämatomneigung bis hin zu spontan auftretenden Blutungen, welche unter Umständen auch lebensbedrohlich sein können. (29)

Bei Störungen der Thrombozytenfunktion und Gefäßerkrankungen ist die primäre Hämostase defekt. Hier kommt es typischerweise zu Petechien und frühen Nachblutungen nach operativen Eingriffen oder Traumata. (32)

Bei Störungen der Blutgerinnung ist die sekundäre Hämostase gestört und es kommt zu großflächigen Einblutungen in Weichteile und Gelenke, sowie zu späten Nachblutungen nach operativen Eingriffen oder Traumata. (32)

Als Petechien werden flohstichartige bis linsengroße Blutungen in Haut und Schleimhäuten bezeichnet. Diese sind charakteristisch für eine thrombozytäre oder vaskuläre Störung der Hämostase. Eine typische Lokalisation der Petechien sind die Unterschenkel. Hier ist der orthostatische Druck hoch und es kommt zum Blutaustritt aus den Kapillaren. Konfluierende Petechien bezeichnet man als Purpura. (26)

Kleinflächige Hauthämatome werden als Ekchymosen und großflächige als Sugillationen bezeichnet. Diese treten typischerweise bei Gerinnungsstörungen nach kleinen Bagatelltraumen auf, können aber auch spontan auftreten. Oft können sich die Patientinnen und Patienten an kein Trauma erinnern.

Charakteristisch für Störungen der plasmatischen Gerinnung sind Weichteilhämatome oder Gelenksblutungen. (26)

Epistaxis und Zahnfleischbluten treten häufig bei thrombozytärer Störung auf. Ist Nasenbluten das einzige Symptom, so sollte zunächst eine mechanische Läsion der Nasenschleimhaut oder eine arterielle Hypertonie ausgeschlossen werden. (26, 32)

Bei starken Blutungen und/oder Nachblutungen bei Operationen, nach Zahnextraktion, Adenotomie oder Tonsillotomie ist immer an eine Koagulopathie oder thrombozytäre Störung der Gerinnung zu denken. (32)

Hämoptoe, Hämaturie, Menorrhagien, zerebrale Blutungen treten häufiger infolge lokaler Ursachen als aufgrund einer Störung der Blutgerinnung auf. (32)

<b>Blutungstyp</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Lokalisation</b>
<b>Petechien</b>	stecknadelkopfförmige punktförmige Blutung	oft in Gruppen, Unterschenkel, Arme
<b>Purpura</b>	kleinfleckige Kapillarblutungen der Haut und Schleimhäute, größer als Petechien	v.a. untere Extremitäten, nicht zu verwechseln mit Teleangiektasien
<b>Suffusionen, Ekchymosen</b>	flächenhafte Blutungen, oft nach leichten Traumen, keine palpable Blutansammlung	Vorderarme, Beine
<b>Hämatom</b>	Blutung in die Haut und Subkutis, zum Teil in den Muskel, palpable Blutung mit Schwellung	oft nach Traumen oder spontan in die Bauchhaut
<b>Einblutungen in Organe z.B. Hämarthros</b>	Schwellung, Funktionseinbuße	Gelenke, v.a. bei Hämophilie, Gehirn z.B. Antikoagulation

*Tabelle 4 Übersicht der verschiedenen Blutungstypen und ihrer Lokalisationen; modifiziert nach (33)*

## 5.4 Diagnostik

Die Diagnostik der Blutungsneigung wird durch aktuelle klinische Beschwerden bestimmt. (29)

Liegt ein Verdacht auf eine hämorrhagische Diathese vor, sollte eine Stufendiagnostik erfolgen. (30) Zur Diagnostik der Blutungskrankheiten gehören eine ausführliche Anamnese mit einer strukturierten Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese sowie eine sorgfältige körperliche Untersuchung. (30) (34) Diese ermöglichen bereits eine wichtige Unterscheidung zwischen einer Störung der primären und sekundären Hämostase. Die sich anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung ergebende Verdachtsdiagnose kann im Anschluss mit gezielten Laboruntersuchungen weiter abgeklärt werden. (34)

Folgende Tabelle zeigt eine Zuordnung von klinischen Blutungssymptomen zu den typischen Krankheitsbildern: (8)

Symptome	Ursachen
<b>Petechien</b>	Thrombozytopenie, -pathie Vaskulitis (Gefäßentzündung) Medikamente (ASS) Purpura simplex, insb. bei Kindern unter zwei Jahren
<b>Hämatome</b>	Hämophilie von-Willebrand-Syndrom Thrombozytopenie, -pathie Medikamente (Heparine, Vitamin-K-Antagonisten, ASS) Kindesmisshandlung Kollagendefekte (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom)
<b>Epistaxis</b>	mechanisch (Nasenbohren) oberflächlich liegende Gefäße (Abklärung durch HNO) Thrombozytopenie, -pathie von-Willebrand-Syndrom Mb. Osler Medikamente (Nasenspray, ASS)

<b>Menorrhagien</b>	gynäkologische Ursache von-Willebrand-Syndrom Thrombozytopenie, -pathie
<b>Gastrointestinale Blutung</b>	meist keine angeborene Koagulopathie sondern entzündliche Ursache (z.B. CED) Magenuzera, Hepatopathie sonst: vWS, Hämophilie, erworbene Thrombozytopathie
<b>Hämaturie</b>	Nephritis von-Willebrand-Syndrom Hämophilie (insb. bei Jugendlichen) Thrombozytopenie, -pathie
<b>Muskelblutungen</b>	Hämophilie
<b>Gelenkblutungen</b>	Hämophilie schweres von-Willebrand-Syndrom
<b>neonatale Hirnblutungen</b>	neonatale Autoimmunthrombozytopenie Hämophilie von-Willebrand-Syndrom Fibrinogenmangel Thrombozytopenie, -pathie Vitamin-K-Mangel
<b>Nabelblutungen</b>	Mangel an Faktor XIII Fibrinogenmangel seltener Mangel an Faktor V, VII, X, XIII
<b>Nachblutungen</b>	meist chirurgisch bzw. mechanisch während der Operation Thrombozytopenie, -pathie von-Willebrand-Syndrom Verbrauchskoagulopathie postoperativ: Hämophilie, Faktor XIII, vWS
<b>Blutung nach Blutentnahme</b>	bei massiver Blutung an relevante Blutungsneigung denken
<b>Wundheilungs-Störung</b>	Mangel an Faktor XIII Kollagendefekt (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom)

*Tabelle 5 Klinische Orientierungshilfe zu häufigen Symptomen und üblichen Ursachen; modifiziert nach (8)*

### 5.4.1 Anamnese

Anhand eines Stammbaums können, bei einer positiven Familienanamnese, Rückschlüsse auf die Blutungskrankheit gezogen werden. (34)

Eine X-chromosomal vererbte Hämophilie A oder B tritt nur bei Jungen auf, während das von-Willebrand-Syndrom, welches autosomal-dominant vererbt wird, sowohl Buben als auch Mädchen betreffen kann. (34)

X-chromosomal-rezessiv (XR)	Hämophilie A und B
Autosomal-dominant (AD)	von-Willebrand-Syndrom
Autosomal-rezessiv (AR)	Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI, XII und XIII

*Tabelle 6 Vererbungsmodus angeborener Koagulopathien (35)*

Treten bei einem drei bis sieben Monate alten, voll gestillten Säugling mit Ikterus oder Verzögerung der körperlichen Entwicklung, Blutungen auf, so sind diese verdächtig hinsichtlich einer Spätform der Vitamin-K-Mangelblutung. (34)

Auf eine Immunthrombozytopenie weisen Petechien und Hämatome hin, welche nach einem etwa ein bis drei Wochen zurückliegenden grippalen Infekt auftreten, hin. Auf eine thrombozytäre Ursache, wie eine Thrombozytopenie, deutet eine lang anhaltende Blutung direkt nach einem Trauma hin, wohingegen bei Koagulopathien mehrere Stunden zwischen einem Trauma und der Blutung vergehen können. (34)

Alle Medikamente, welche ein bis zwei Wochen vor Auftreten der Blutungssymptome eingenommen wurden, sollten erfasst werden. Von besonderer Bedeutung sind Antikoagulanzen, Antikonvulsiva, Antibiotika, sowie Schmerzmittel. (34)

Die Frage nach angeborenen oder erworbenen Grunderkrankungen, die eine Blutungsneigung hervorrufen, schließt eine sorgfältige Anamnese mit ein. Zu diesen Grunderkrankungen zählen unter anderem Leukämie, akute und chronische Nieren- und Lebererkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, sowie Kollagenosen. (34)

Der ausführlichen Eigen- und Familienanamnese wird zur präoperativen Identifizierung von Kindern mit erhöhter Blutungsneigung eine höhere Bedeutung, im Vergleich zum Labor-Screening, beigemessen. Die oben angesprochenen Screening-Systeme, sowie ein entworfener Fragebogen, haben sich in der präoperativen Anamneseerhebung bewährt. (8)

<p><b>Eigen- anamnese</b></p>	<p>Hat Ihr Kind vermehrt Nasenbluten ohne erkennbaren Grund?</p> <p>Treten bei Ihrem Kind vermehrt blaue Flecken, auch an ungewöhnlichen Stellen auf?</p> <p>Haben Sie Zahnfleischbluten ohne erkennbare Ursache festgestellt?</p> <p>Kam es während oder nach einer Operation zu verstärktem oder anhaltendem Bluten?</p> <p>Kam es beim Zahnwechsel oder bei einer Zahnextraktion zu längerem oder verstärktem Nachbluten?</p> <p>Hat Ihr Kind schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?</p> <p>Hat Ihr Kind in den letzten Tagen Schmerzmittel z.B. Aspirin genommen?</p> <p>Bekommt Ihr Kind folgende Medikamente: Valproat, Marcoumar?</p> <p>Ist bei Ihrem Kind eine Grunderkrankung z.B. eine Leber- oder Nierenerkrankung bekannt?</p>
<p><b>Familien- anamnese, getrennt für Mutter und Vater</b></p>	<p>Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?</p> <p>Treten bei Ihnen vermehrt blaue Flecken auf, auch ohne sich zu stoßen?</p> <p>Haben Sie bei sich Zahnfleischbluten ohne ersichtlichen Grund festgestellt?</p> <p>Haben Sie den Eindruck, dass Sie bei Schnittwunden länger nachbluten?</p> <p>Gab es bei Ihnen nach Operationen/beim Zahnziehen längere oder verstärkte Nachblutungen?</p> <p>Haben Sie schon einmal Blutkonserven oder Blutprodukte erhalten?</p> <p>Gibt es in Ihrer Familie Fälle von vermehrter Blutungsneigung?</p>

<b>Zusatzfragen für die Mutter</b>	Haben sie den Eindruck, dass Ihre Regelblutung verlängert oder verstärkt ist?  Kam es bei oder nach der Geburt eines Kindes bei Ihnen zu verstärkten Blutungen?
Des Weiteren muss nach bereits bekannten Blutungserkrankungen und Voruntersuchungen gefragt werden.	

*Tabelle 7 Standardisierte Anamnese; modifiziert nach (36)*

Im Zweifel sollte jedoch ein erweitertes Untersuchungsprogramm mit Bestimmung der von-Willebrand-Parameter und des Faktor XIII-Spiegels neben der Messung des Thrombozytenwerts erfolgen. (8)

#### **5.4.2 Körperliche Untersuchung**

Die Inspektion der Haut und Schleimhäute geben einen Hinweis darauf, ob eine Störung der primären oder sekundären Hämostase oder eine Vasopathie vorliegt. Haut und Schleimhautblutungen sind typisch für eine Störung der primären Hämostase. Schmerzhaftes Einbluten in Muskulatur und Gelenke sind charakteristisch für einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, also einer Störung der sekundären Hämostase. Auf einen Faktor XIII-Mangel oder auf das Ehlers-Danlos-Syndrom weisen schlecht verheilte Narben mit Keloidbildung hin. (34) Rückschlüsse auf das Krankheitsbild lässt die Lokalisation der Petechien zu. Diese findet man z.B. bei der Purpura Schönlein-Henoch an den Streckseiten der unteren Extremitäten und am Gesäß. (37)

<b>Blutungskrankheit</b>	<b>Art der Blutung</b>	<b>Entstehung und klinische Präsentation</b>
<b>Thrombopenien und Thrombopathien</b>	kleine bis mittelgroße Hautblutungen (Petechien, Ekchymosen), Schleimhautblutungen, Nasenbluten	spontan und durch banales Trauma, meist große Zahl von Hautblutungen
<b>Koagulopathien</b>	große flächige Blutungen (Suffusionen, Sugillationen), Muskelhämatome, Gelenkblutungen	meist durch banales Trauma, häufig tastbar durch Blutung ins Gewebe
<b>Vasopathien</b>	vorwiegend kleine Hautblutungen (Petechien) lageabhängig v.a. untere Extremitäten	vermehrte Gefäßpermeabilität, meist große Zahl der Hautblutungen

*Tabelle 8 Klinische Differenzierung von Blutungskrankheiten (38)*

### 5.4.3 Labordiagnostik

Des Weiteren sollte die Bestimmung von bestimmten Blutwerten erfolgen. (39) Hier ist die Kenntnis der altersentsprechenden Normwerte bei Kindern äußerst wichtig. Wie eingangs bereits erwähnt, weichen diese besonders beim Neugeborenen und Säugling erheblich von den Erwachsenennormwerten ab. (40) Der Blutaussstrich gibt eine wichtige Information über die Ursache von Störungen der primären Hämostase. Sind im Blutaussstrich Megathrombozyten nachweisbar, weist dies auf eine gesteigerte Thrombozytopoese hin. Als Ursache für die Thrombozytopenie liegt meist eine vermehrte Thrombozytendestruktion vor. Mit der partiellen Thromboplastinzeit und dem Quick-Test lassen sich Störungen der sekundären Hämostase nachweisen. (40) An einen Mangel der Vitamin-K-abhängigen Faktoren Faktor II, VII, IX und X sowie der Faktoren I und V ist zu denken, wenn PTT und der Quick-Test pathologisch sind. Einen Hinweis auf eine Thrombozytopathie liefert bei einer normalen Thrombozytenzahl eine verlängerte Blutungszeit. Eine weitere Abklärung, mit Untersuchung der Thrombozytenaggregation und Bestimmung der Konzentration des von-

Willebrand-Faktors, erfolgt im Speziallabor. Auf ein von-Willebrand-Syndrom deutet eine verlängerte Blutungszeit bei verlängerter PTT hin. (40)

Eine unsachgemäße Blutabnahme, welche auf eine zu lang dauernde Blutabnahme oder auf ein zu festes Stauen zurückzuführen ist, stellt bei Kindern eine häufige Ursache für falsche pathologische Befunde und somit eine Fehlerquelle dar. Des Weiteren kann ein hoher Hämatokrit, wie ein Hämatokrit über 65%, z.B. Polyglobulie des Neugeborenen oder bei zyanotischen Herzvitien, sowie eine vorliegende Hyperbilirubinämie falsche Werte verursachen. Auch vorangegangene Infektionen können neben den technischen Problemen die Gerinnungsdiagnostik verfälschen. So kann die Bildung unspezifischer Antikörper zu falschen Werten führen. Aus diesem Grund wäre eine mindestens sechswöchige infekt- und impffreie Zeit vor der Blutabnahme wünschenswert. Durch die Störung der Labordiagnostik können neben den zu niedrigen Werten auch zu hohe Werte vorkommen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass viele Gerinnungsfaktoren als Akut-Phase-Proteine im Rahmen einer Infektion hoch reguliert werden. (36)

Molekularbiologische Untersuchungen sind bei einer Reihe von Gerinnungsstörungen wie z.B. bei der Hämophilie, möglich. Durch die Bestimmung der zugrundeliegenden Veränderungen in der Genetik kann hier eine sichere Aussage über den Überträgerstatus einer Frau gestellt und eine pränatale Diagnostik ermöglicht werden. (40)

Ebenso haben sich auch Scoring-Systeme wie der ISTH BAT (International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool) oder für Menorrhagien der PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart) in der Pädiatrie zur Quantifizierung von Blutungssymptomen etabliert. (2)

## **5.5 Therapie**

Bei der Behandlung von Gerinnungsstörungen in der Pädiatrie sollen keine Laborwerte korrigiert werden, sondern die Therapie muss sich an den klinischen Symptomen orientieren. (36)

Wenn es einer Substitutionstherapie bedarf, sollte ein Gerinnungsfaktorkonzentrat dem FFP bevorzugt werden, da hier der Aspekt der höheren Sicherheit vor Viren und auch die geringere Volumenbelastung bei der Gabe von Konzentraten zu berücksichtigen ist. (36)

Die Therapie hämorrhagischer Diathesen wird in den folgenden Kapiteln anhand der einzelnen Störungen ausführlich beschrieben.

Folgende Empfehlungen sollten bei blutenden und blutungsgefährdeten Patientinnen und Patienten beachtet werden:

- keine Medikamente, welche ASS enthalten oder die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen einnehmen
- keine intraartikulären sowie keine intramuskulären Injektionen
- Vorsicht bei Zahnextraktionen
- keine Sportarten mit hohem Verletzungsrisiko ausüben (41)

## **5.6 Blutungen im Neugeborenen und Säuglingsalter**

In Abhängigkeit vom Schweregrad des Mangels manifestieren sich angeborene Gerinnungsstörungen in unterschiedlichen Altersphasen. So ist eine eindeutige Diagnose angeborener Störungen bei Blutungen in den ersten Lebensmonaten und altersentsprechenden Werten nicht immer möglich. Hier können genetische Untersuchungen zur Diagnosesicherung beitragen. Bereits in der Peri-/Postpartalzeit können schwere Mangelzustände auffallen. Bei einem Mangel der Faktoren II, V, VII, X oder XIII können typischerweise Haut-, Nabel-, Gastrointestinalblutungen auftreten. In seltenen Fällen zählen auch intrazerebrale Blutungen zu einem Mangel dieser Faktoren. Bereits als Neugeborene können 10 bis 20% der Hämophilie-Patientinnen und Patienten bluten. Erste Hinweise können Hirnblutungen oder wachsende Kephalthämatome sein. (42)

## **5.7 Blutungen beim Neugeborenen ohne Störungen der Hämostase**

Bei Neugeborenen können häufig Blutungen beobachtet werden, welche nicht auf einer Störung der Gerinnung basieren. Diese können unter anderem Petechien sein, welche auf einen erschwerten, traumatisierenden Geburtsvorgang wie Beckenendlage oder Vakuumextraktion zurückzuführen sind, stauungsbedingte Blutungen wie Hämatome (Kephalhämatom) oder Vaginalblutungen bei Mädchen durch Entzug mütterlicher Hormone. Die bei Frühgeborenen auftretenden intrazerebrale Blutungen sind wohl eher multifaktoriell bedingt. Diese können aufgrund von Blutdruckschwankungen, Gefäßunreife, Lungenunreife bedingt sein. (42)

## **5.8 Blutungen nach der Neonatalperiode**

Wenn Kinder mobil werden, das heißt, wenn sie laufen lernen, stürzen oder sich kleinere Verletzungen zuziehen, machen sich diese Blutungsneigungen am häufigsten bemerkbar. Durch Hämatome, welche an untypischen Lokalisationen auftreten sowie durch Weichteil- und Schleimhautblutungen, später auch durch Gelenks- und Muskelblutungen werden diese Kinder auffällig. (42)

## 6 Gesamtüberblick hämorrhagischer Diathesen

### *Thrombozytopathien*

- Hereditär:** Bernard-Soulier-Syndrom  
Thrombasthenie Morbus Glanzmann  
Medikamentös induziert (z.B. ASS, Steroide)
- Erworben:** Assoziiert mit anderen Grunderkrankungen

### *Thrombozytopenien*

- Hereditär:** Meist assoziiert mit Thrombozytopathien
- Erworben:** Pseudothrombozytopenie  
Arzneimittelbedingte thrombozytopenische Purpura  
Posttransfusionspurpura (PTP)  
Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)  
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)  
Thrombozytopenien während der Schwangerschaft

### *Koagulopathien*

- Hereditär:** Hämophilie A und B  
von-Willebrand-Syndrom  
Mangel anderer Gerinnungsfaktoren als Faktor VIII und IX
- Erworben:** Vitamin-K-Mangel  
Disseminierte intravasale Gerinnung  
Lebererkrankungen  
Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren  
Hyperfibrinolyse

## ***Vasopathien***

- Hereditär:** Morbus Osler-Weber-Rendu  
Hereditäre Bindegewebserkrankungen
- Erworben:** Purpura simplex  
Purpura senilis  
Purpura nach Infektionen  
Purpura Schönlein-Henoch  
Thrombotische Mikroangiopathien

*Tabelle 9 Einteilung hämorrhagischer Diathesen; modifiziert nach (26)*

## **7 Ausgewählte Beispiele hämorrhagischer Diathesen im Kindesalter**

### **7.1 Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen**

#### **Definition**

Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen gehören zu den Störungen der primären Hämostase. Bei den Störungen der Thrombozyten kann entweder die Anzahl der Thrombozyten vermindert (Thrombozytopenien) oder die Thrombozytenfunktion (Thrombozytopathien) gestört sein. (43)

Bereits in den ersten Lebenstagen können schwere angeborene Störungen der Thrombozyten durch Hämatome und Petechien auffallen. Die Petechienbildung kann durch Schreien insbesondere an der oberen Körperhälfte verstärkt werden. (42) In der Postpartalzeit sind passagere Erniedrigungen der Thrombozyten (bis auf ca. 100.000/ $\mu$ l) häufig und in der Regel ohne Krankheitswert. Es müssen allerdings dennoch virale oder bakterielle Infektionen und die Auto- oder Alloimmunthrombozytopenie ausgeschlossen werden. (42)

#### **Epidemiologie**

Im Kindes- und Erwachsenenalter sind Störungen der primären Hämostase die häufigste Ursache einer hämorrhagischen Diathese, wobei das von-Willebrand-Syndrom bei den angeborenen Störungen an erster Stelle steht. Insgesamt zählen allerdings die erworbenen Thrombozytopenien und die Thrombozytopathien zu den häufigsten Ursachen. Angeborene Thrombozytopenien und -pathien kommen wesentlich seltener vor und die Vasopathien gehören den Raritäten an. (44)

## **Pathogenese**

Durch den Kontakt mit subendothelialen Strukturen ändert sich bei einer Gefäßverletzung die Form der Thrombozyten. Es kommt zur Adhäsion der Thrombozyten am subendothelialen Kollagen sowie am plasmatischen und thrombozytären von-Willebrand-Faktor. Die Sekretion von Inhaltsstoffen aus ihren Speichergranula und die Ausbreitung der Thrombozyten folgen. Substanzen wie Serotonin, Fibrinogen, Thromboxan, Adenosindiphosphat, Adenosintri-phosphat und vWF, die durch Stimulation sezerniert werden, führen zur weiteren Autoaktivierung. Die Thrombozyten haften aneinander und formen Aggregate, sodass der Thrombozytenpfropf entsteht. Durch die Freisetzung von Gewebsthromboplastin kommt es in Anwesenheit von Kalzium und weiteren Faktoren zur Thrombinbildung. Es wird dadurch die Bildung und Stabilisierung des Fibringerinnsels beschleunigt, in das sich weitere Thrombozyten einlagern können. (44)

## **Klinik**

Petechien, Schleimhautblutungen, Neigung zu Hämatomen, welche spontan oder nach Bagatelltrauma auftreten, sind charakteristisch für eine Störung der primären Hämostase. Des Weiteren gehören intraoperative Blutungen und postoperative Nachblutungen, welche bei Operationen an Schleimhäuten wie z.B. bei einer Zahnextraktion, Adenotomie, Tonsillektomie auftreten, sowie Hypermenorrhoe diesen Charakteristika an. (44)

## **Diagnose**

Neben der Erhebung der Eigen- und Familienanamnese ist bei Verdacht auf eine Störung der primären Hämostase folgende Diagnostik zu veranlassen:

- Blutbild mit Thrombozytenzahl und Beurteilung des Ausstrichs durchführen
- Messung der Blutungszeit oder In-Vitro-Blutungszeit abhängig vom Alter und Kooperation des Kindes
- Durchführung der von-Willebrand-Diagnostik und des Gerinnungsstatus mit Quick-Test, PTT und Fibrinogen

- andere Grundkrankheiten wie Herzfehler oder Knochenmarkversagen ausschließen
- Untersuchung der Thrombozytenfunktion
- Thrombozytenmembranrezeptoren mittels spezifischer monoklonaler Antikörper in der Durchflusszytometrie (FACS) untersuchen
- eventuell eine Knochenmarkspunktion durchführen (44)

## **Therapie**

Es ergeben sich unterschiedliche Behandlungen in Abhängigkeit von der Lokalisation der Blutung und der ursächlichen Störung. Bei Epistaxis besteht die Therapie aus lokalen Maßnahmen wie einer Nasenpflege, oder der Anwendung lokaler Hämostyptika und gegebenenfalls einer Tamponade. (44)

Antifibrinolytika wie die Tranexamsäure kommen insbesondere bei Schleimhautblutungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich zum Einsatz. Diese kann in einer Dosierung von 10-20 mg/kgKG drei bis vier Mal täglich per os oder langsam intravenös angewendet werden. Desmopressin (DDVAP) in einer Dosierung von 0,3 µg/kgKG, welches als Kurzinfusion in 0,9% NaCl über 30 Minuten verabreicht werden kann, zählt zu den weiteren Behandlungsmaßnahmen bei Störungen der primären Hämostase. Die Indikation dafür ist allerdings bei kleinen Kindern oder bei Kindern mit Krampfneigung auf Grund einer potentiellen Hyponatriämie streng zu stellen. Des Weiteren können je nach Ursache Immunglobulin G, Thrombozytensubstitution, Prednison, Fibrinkleber verabreicht werden; gegebenenfalls ist die Gabe von vWF-Konzentrat indiziert. (44)

Risikosituationen sollten wenn möglich vermieden werden. Die Prognose ist meist abhängig von der Grundkrankheit zu stellen.

Für den Alltag gilt, dass die Gabe von Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln, welche die Thrombozytenfunktion negativ beeinflussen können, kontraindiziert ist. Dies gilt vor allem für Präparate, welche Acetylsalicylsäure enthalten.

Sofern keine Behandlung zur Verbesserung der Hämostase erfolgt ist, sind in vielen Fällen tiefe intramuskuläre, intraarterielle, und intrathekale Punktionen ebenfalls kontraindiziert. (44)

## **7.1.1 Thrombozytopenie**

Im Kindesalter ist die Festlegung von Normwerten für Thrombozytenzahlen umstritten. Werte zwischen 150.000 bis 450.000/ $\mu$ l gelten dabei als normal. Höhere Werte stellen bei Kindern nur in Ausnahmefällen einen pathologischen Befund dar, während Werte unter 150.000/ $\mu$ l als pathologisch gelten. (44)

### **7.1.1.1 Definition**

Unter Thrombozytopenie versteht man eine angeborene oder erworbene Verminderung der Thrombozyten auf Werte unter 150.000/ $\mu$ l. Dies kann aufgrund einer verminderten Bildung im Knochenmark oder eines vermehrten Abbaues erfolgen. (40, 45) Mit lebensbedrohlichen Blutungen ist bei Thrombozytenzahlen von weniger als 50.000/ $\mu$ l zu rechnen. (46)

### **7.1.1.2 Epidemiologie**

Das Bevorzugte Alter für Störungen der Thrombozyten liegt meist zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. (47)

Es können drei Schweregrade der Thrombozytopenie unterschieden werden:

- leichte Form der Thrombozytopenie: 60.000-100.000/ $\mu$ l
- mittelschwere Form der Thrombozytopenie: 20.000-60.000/ $\mu$ l
- schwere Form der Thrombozytopenie: unter 20.000/ $\mu$ l (43)

### 7.1.1.3 Pathogenese

Als Ursache für eine Thrombozytopenie tritt entweder ein Verlust von Thrombozyten aufgrund mechanischer, infektiöser und immunologischer Prozesse oder eine Produktionsstörung in Form einer insuffizienten Produktion im Knochenmark auf. (40)

<b>Von der Mutter verursacht</b>	idiopathisch thrombozytopenische Purpura der Mutter Lupus erythematoses der Mutter Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft Thrombozyteninkompatibilität: Alloimmunthrombozytopenie
<b>Ursachen durch Erkrankungen des Kindes</b>	konnatale Infektionen: Toxoplasmose, Röteln neonatale Infektionen: Sepsis neonatorum disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung nach Asphyxie nekrotisierende Enterokolitis Austauschtransfusion selten: aplastische Anämie, kongenitale Leukämie Retardierung Polyzythämie

*Tabelle 10 Ursachen der neonatalen Thrombozytopenie; modifiziert nach (48)*

Über antigene Eigenschaften verfügen die Glykoproteine der Thrombozytenmembran. Auf bestimmten Glykoproteinen konnten bekannte humane Thrombozytenalloantigene identifiziert werden. Zwei Krankheitsbilder, die mit einer Umsatzsteigerung der Thrombozyten einhergehen, entstehen bei einer Sensibilisierung gegen diese Alloantigene. Zu diesen Krankheitsbildern zählen die neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT) sowie die im Kindesalter bisher nur selten erkannte Posttransfusionspurpura (PTP). (49)

Auf den Glykoproteinen konnten zusätzlich Autoantigene lokalisiert werden. Eine besondere Rolle spielen die Antikörper gegen die Autoantigene bei der Genese der erworbenen Thrombozytopenie, der Autoimmunthrombozytopenie. (49)

#### **7.1.1.4 Klinik**

Mit Ausnahme der neonatalen Thrombozytopenie sind alle Formen der Thrombozytopenie durch Petechien sowie durch Haut- und Schleimhautblutungen gekennzeichnet. (43, 49) Des Weiteren ist diese Blutungsneigung durch Hämaturie, Hypermenorrhoe, gastrointestinale Blutungen sowie Retina- und Hirnblutung charakterisiert. Bei Neugeborenen kann sich diese auch in Form einer Nabelblutung äußern. (49)

Bei einer Thrombozytenzahl unter 20.000/ $\mu$ l treten petechiale Blutungen an Haut und Schleimhäuten sowie vermehrt traumatische Hämatome und Nasenbluten auf. Eine akute postinfektiöse Immunthrombozytopenie tritt meist ein bis zwei Wochen nach einem viralen Infekt der oberen Luftwege, Varizellen, Röteln, Zytomegalie sowie Mononukleose u.a. auf. (47)

Als mögliche Komplikationen sind gastrointestinale Blutungen, Hämaturien sowie meningeale und andere Blutungen bekannt. (47)

#### **7.1.1.5 Diagnostik**

Zur Diagnosestellung sind eine Anamnese sowie die Anfertigung eines peripheren Blutbildes, in dem die Morphologie der Thrombozyten und anderer Zellreihen beurteilt werden können und ein Blutaussstrich unerlässlich. Bei der Anamneseerhebung sollte neben der Frage nach vorbestehenden Erkrankungen und durchgemachten Infektionen auch eine ausführliche Medikamentenanamnese erfolgen. (50)

Bei diagnostischen Unsicherheiten ist aufgrund der Vielzahl möglicher Ursachen eine Untersuchung des Knochenmarks indiziert. (49) Eine durchgeführte Knochenmarkuntersuchung ermöglicht eine Differenzierung in Bildungs-, Umsatz- oder Reifungsstörung. (50)

Eine weitere Möglichkeit zur diagnostischen Untersuchung ist der Rumpel-Leede-Test. Hier wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm der Patientin oder des Patienten angelegt und diese auf Werte zwischen systolischem und diastolischem Druck aufgepumpt. Nach fünf Minuten wird die Manschette wieder entfernt und der

Oberarm auf Petechien untersucht. Die Petechien weisen auf eine Thrombozytopenie oder eine Kapillarstörung hin. (51)

#### **7.1.1.6 Therapie**

Da mit lebensbedrohlichen Blutungen wie z.B. Hirnblutungen ab einer Thrombozytenzahl von weniger als 50.000/ $\mu$ l gerechnet werden muss, sind bei der Thrombozytopenie Thrombozytentransfusionen indiziert.

Bei der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie ist eine besondere Behandlung erforderlich. (52) Diese wird im nächsten Abschnitt erläutert.

### **7.1.2 Neonatale Alloimmunthrombozytopenie (NAIT)**

#### **7.1.2.1. Definition**

Zu den erworbenen Thrombozytopenien zählt die neonatale Alloimmunthrombozytopenie, bei der es zur Alloantikörperbildung gegen die kindliche Thrombozytenmembran durch die Mutter kommt. (49, 53) Mit jeder weiteren Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme des Schweregrads der Thrombozytopenie. (42)

Die Sensibilisierung des mütterlichen Immunsystems gegen bestimmte kindliche Thrombozytenantigene erfolgt durch den Übertritt kindlicher Thrombozyten in den mütterlichen Blutkreislauf. (42, 49) Es kommt zur Bildung spezifischer Alloantikörper vom Immunglobulin G-Typ. Diese können die Plazentaschranke passieren und durch einen beschleunigten Abbau kindlicher Thrombozyten zu einer Thrombozytopenie beim Fetus sowie beim Neugeborenen führen. Als Folgen können intrauteriner Fruchttod, Hydrozephalie und postpartale intrazerebrale Blutungen auftreten. (42)

### **7.1.2.2 Epidemiologie**

Die Inzidenz der Alloimmunthrombozytopenie liegt bei 1-2:5000 Neugeborenen (49, 52) An den Folgen einer zu spät erkannten Alloimmunthrombozytopenie sterben etwa 25% der daran betroffenen Neugeborenen. Die Krankheit limitiert sich innerhalb der ersten Lebenswochen bei komplikationslosen Verläufen durch Elimination der zirkulierenden Antikörper von selbst. (52)

### **7.1.2.3 Pathogenese**

Die neonatale Alloimmunthrombozytopenie ist die Folge einer Sensibilisierung der Mutter gegen kindliche Thrombozytenantigene. (53) Die Sensibilisierung tritt nach Übertritt fetaler Thrombozyten auf die Mutter während der Schwangerschaft auf. (49) Die so im mütterlichen Organismus gebildeten Immunglobulin G-Iso-Antikörper treten diaplazentar auf das Kind über und führen zu einem beschleunigten Abbau der Blutplättchen. Dieser Vorgang erfolgt nach der Anheftung an die kindlichen Thrombozyten. (52) Die häufigsten Alloantigene in Mitteleuropa sind HPA-1a und HPA-5b. (49)

### **7.1.2.4 Klinik**

Durch den Übertritt mütterlicher Alloantikörper (Immunglobulin G) kommt es bereits intrauterin zur Zerstörung der fetalen Thrombozyten mit einer Blutungsgefahr für den Feten. Betroffene Kinder können mit Folgeschäden wie posthämorrhagischem Hydrozephalus, Porencephalie oder Krämpfen auf die Welt kommen, da die Rate an ZNS-Blutungen hoch ist (bis zu 15%). (49) Postpartal können wenige Stunden nach der Geburt Schleimhautblutungen, Petechien und Ekchymosen auftreten. (53) Infolge größerer Einblutungen kann sich eine Hyperbilirubinämie entwickeln, welche behandlungspflichtig ist. (49) Wegen einer drohenden Hirnblutung müssen rasch mütterliche Thrombozyten transfundiert werden. (53)



*Abbildung 4 Hämatom des 5. Fingers und Petechien bei einem Neugeborenen mit neonataler Alloimmunthrombozytopenie (54)*

Bei Kindern, bei denen Blutungskomplikationen auftraten, konnten Thrombozytenzahlen unter  $10.000/\mu\text{l}$  nachgewiesen werden. Die erste Schwangerschaft kann aufgrund entsprechender Antigen-Konstellation zu 50% und alle nachfolgenden zu mehr als 97% betroffen sein. Die Sicherung der Diagnose wird daher nach der ersten Schwangerschaft dringend empfohlen. Es ist wichtig Eltern über das Risiko und die Behandlungsmöglichkeiten für weitere Schwangerschaften aufzuklären. Mit einer Zunahme der Komplikationsrate ist bei jeder weiteren Schwangerschaft zu rechnen. (49)

#### **7.1.2.5 Diagnostik**

Mittels spezieller immunologischer Methoden werden die Thrombozyten der Mutter bzw. des Kindes auf Expression von HPA-1a untersucht. Wenn das Serum der Mutter einen thrombozytären Alloantikörper gegen ein Merkmal der Thrombozytenmembran enthält und das entsprechende Antigen auf den kindlichen Thrombozyten nachgewiesen wird, kann die Diagnose der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie gestellt werden. Da die Beurteilbarkeit des Knochenmarkausstrichs im Säuglingsalter häufig eingeschränkt ist, kann auf eine Knochenmarkpunktion verzichtet werden. Die Abgrenzung der neonatalen Thrombozytopenie infolge mütterlicher Autoantikörper kann von Interesse sein. (49, 54)

### 7.1.2.6 Therapie

Bei Abfall der Thrombozytenzahlen unter 50.000/ $\mu$ l oder bei klinischen Blutungszeichen ist die sofortige Transfusion kompatibler Thrombozytenkonzentrate die Therapie der Wahl. Dies soll eine rasche Blutstillung und eine lang anhaltende Anhebung der Thrombozytenzahl bewirken. (52, 54) Die sofortige Gabe der Thrombozytenkonzentrate hat bereits bei Verdacht auf eine neonatale Alloimmunthrombozytopenie zu erfolgen. (54) Die Selektion geeigneter Spender stellt allerdings ein Problem dar, da 98% der Bevölkerung als Spender ausscheiden. Die Mutter kommt jedoch als idealer Spender kompatibler Thrombozyten in Frage. (52) Auf das Vorliegen der kompletten Untersuchungsergebnisse sollte aufgrund der hohen Blutungsgefahr nicht abgewartet werden. (54)

Der Einsatz von i.v. Immunglobulin G (IVIgG) kann ebenfalls zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl führen. Dies erfolgt allerdings erst im Verlauf von Tagen. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,4 g bis 1 g/kgKG und Tag über ein bis drei Tage. (54)

Für weitere Schwangerschaften ist je nach Risikokonstellation folgende Therapie der Schwangeren empfohlen:

- Standardrisiko: i.v. Immunglobulin G 1 g/kg ab der 20. SSW
- hohes Risiko: i.v. Immunglobulin G 1 g/kg ab der 20. SSW, gegebenenfalls Prednison 1 mg/kg ab der 20.SSW
- extrem hohes Risiko: i.v. Immunglobulin G, Entbindung bevorzugt per Sectio (54)

Zur Prophylaxe von Blutungen, insbesondere intrazerebrale Blutungen, sollen Reifgeborene mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/ $\mu$ l und Frühgeborene mit Thrombozytenzahlen unter 80.000/ $\mu$ l HPA-1a negative, bestrahlte gegebenenfalls HLA-idente Fremdspender-Thrombozytenkonzentrate erhalten.

Bei einer schweren Blutung oder Thrombozytenzahlen unter 30.000/ $\mu$ l werden für eine unverzügliche Transfusion bevorratete HPA-1a negative, HLA-unausgewählte Thrombozytenkonzentrate verwendet. (42)

Bei protrahiertem und schwerem Verlauf sind eventuell zusätzlich Immunglobuline 1 g/kgKG i.v. indiziert. (42)

Engmaschige Ultraschallkontrollen, um Blutungskomplikationen zu erfassen, sind erforderlich. (54)

### **7.1.3 Immunthrombozytopenie (ITP)**

#### **7.1.3.1 Definition**

Als Immunthrombozytopenie bezeichnet man eine akut auftretende Autoimmunthrombozytopenie, welche bei einem sonst gesunden Kind auftritt. (54) Bei dieser Form werden die Thrombozyten mit Immunglobulinen beladen und im retikuloendothelialen System abgebaut. Die Lebensdauer der Thrombozyten wird dadurch verkürzt. (53) Häufig ist der Immunthrombozytopenie ein viraler Infekt ein bis drei Wochen vor Auftreten der Purpura vorausgegangen. (54)

#### **7.1.3.2 Epidemiologie**

Die Immunthrombozytopenie ist die häufigste Ursache einer hämorrhagischen Diathese im Kindesalter mit einer Inzidenz von 3-5/100.000 Kindern pro Jahr. (55) Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen. Der Altersgipfel der ITP liegt im Vorschulalter. (54) Die Immunthrombozytopenie verläuft im Kindes- und Jugendalter in der Regel selbstlimitierend und bedarf selten einer medikamentösen Therapie. (55)

#### **7.1.3.3 Pathogenese**

Bei der ITP können Autoantikörper gegen Determinanten der Thrombozytenmembran nachgewiesen werden. (54)

Es handelt sich meist um Antikörper gegen den Glykoprotein-IIb/IIIa-, Glykoprotein-Ib/IX- oder Glykoprotein-Ia/IIa-Komplex. (54)

#### **7.1.3.4 Klinik**

Vor allem Kinder bis zum achten Lebensjahr können von einer Immunthrombozytopenie betroffen sein. Vor Ausbruch der Krankheit haben viele Patientinnen und Patienten Tage zuvor einen Virusinfekt durchgemacht. Meist weisen sie ohne ein Krankheitsgefühl Petechien, Hautblutungen und Hämatome am ganzen Körper auf. (53, 55) Zusätzlich zeigen etwa 20-35% Schleimhautblutungen, die allerdings nur selten schwer sind und eine Therapie erfordern. (55)

#### **7.1.3.5 Diagnostik**

Da es einen spezifischen Test hierfür nicht gibt, sind neben der Anamnese und klinischen Untersuchung, Differentialblutbild und die Beurteilung des Blutausstrichs zur Sicherung der Diagnose wichtig. (54) In der Anamnese lassen sich bei einem zuvor gesunden Kind neu aufgetretene Blutungszeichen nach einem viralen Infekt der zwei bis drei Wochen zurück liegt, selten nach einer Lebendimpfung, eruieren. Die klinische Untersuchung zeigt fast immer Petechien und/oder Hämatome sowie Schleimhautblutungen, meist Epistaxis und Zahnfleischblutungen. In seltenen Fällen werden Hämaturie, Menorrhagie oder Darmblutung beobachtet. (55) Die Thrombozytopenie ist mit einer verminderten Zahl an Thrombozyten unter 20.000/µl ausgeprägt, während andere Blutzellen und das Knochenmark unauffällig sind. (53) Wenn zusätzlich zur Thrombozytopenie untypische Symptome wie Lymphknotenschwellung, Organvergrößerung, sowie Knochen- und Gelenkschmerzen vorliegen, ist eine Knochenmarkpunktion indiziert. (55)

Bei differentialdiagnostischer Unsicherheit sind weitere Untersuchungen wie die Beurteilung des Knochenmarks, Thrombozytenvolumen, HIV-Antikörper, antinukleärer Antikörper (= ANA) und direkter Coombs-Test empfohlen. (54)

### 7.1.3.6 Therapie

Die Therapieentscheidung beruht auf Leitlinien und der individuellen Erfahrung der Behandlerin oder des Behandlers, da es keine durch ausreichend große Studien statistisch gesicherten Daten zur Behandlung gibt. (54, 56)

Die Indikation zur Behandlung der Immunthrombozytopenie ist zurückhaltend zu stellen. Die Behandlung des Kindes kann in den meisten Fällen ambulant erfolgen. Der Besuch von Kindergarten und Schule ist mit Einschränkung möglich. Auf häufige Laborkontrollen kann verzichtet werden, da es gilt die Blutungen und nicht die Thrombozytenzahl zu behandeln. Eltern von Kindern mit ITP müssen informiert werden, dass Medikamente wie z.B. ASS und körperliche Aktivitäten, welche zu Verletzungen führen können, zu vermeiden sind. Außerdem müssen Medikamente, welche bei Komplikationen zur Verfügung stehen, vorgestellt werden. Patientinnen und Patienten mit Immunthrombozytopenie sollten einen Notfallausweis erhalten und die Möglichkeit angeboten werden, rund um die Uhr Kontakt mit der betreuenden Klinik aufzunehmen. (57)

Lokale Blutungen sind im Allgemeinen mit einem Druckverband gut zu beherrschen. Innerhalb von Tagen bis Wochen normalisiert sich die Thrombozytenzahl bei den meisten Patientinnen und Patienten (53)

Die aktuellen AWMF-Leitlinien stellen die klinische Symptomatik in den Vordergrund, daher wird bei leichten Blutungen ein abwartendes Verhalten, Aufklärung und keine medikamentöse Therapie empfohlen. Dasselbe gilt für moderate Blutungen. Hier ist in der Regel auch keine medikamentöse Therapie indiziert. Bei beeinträchtigenden Schleimhautblutungen ist Prednison oral 2 mg/kgKG/d für vier Tage sowie eine antifibrinolytische Therapie mittels Tranexamsäure lokal oder p.o. 3-mal 10-20 mg/kgKG/d in Erwägung zu ziehen. (56, 57)

Bei schweren anhaltenden Schleimhautblutungen sind Cortikoide z.B. Prednison 2-4 mg/kgKG/d für vier Tage oder Dexamethason 0,7 mg/kgKG/d ebenfalls für vier Tage die Therapie erster Wahl. Ebenfalls besteht die Möglichkeit einer einmaligen

Therapie mittels i.v. Immunglobulin G 0,8-1,0 g/kgKG sowie der hormonellen Beeinflussung einer Hypermenorrhö. (56, 57)

Kinder mit einer lebensbedrohlichen Blutung sind stationär zu behandeln. Hier ist eine Thrombozytentransfusion die wirksamste Sofortmaßnahme. Des Weiteren wird i.v. Immunglobulin G 0,8-1,0 g/kgKG sowie Methylprednisolon 30 mg/kgKG intravenös empfohlen. (56, 57)

Die Glucocorticoide wirken wahrscheinlich gefäßabdichtend und können über eine Blockade des Monozyten-Phagozyten-Systems zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl führen. Mögliche Nebenwirkungen sind von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängig. Neben der Cushing Symptomatik kommt es bei einer längeren Gabe von Prednison nicht nur häufig zu ausgeprägten Verhaltensstörungen und psychischen Veränderungen sondern auch Hüftkopfnekrosen und Wachstumsstörungen sind beschrieben. (57)

Intravenöses IgG kann einen Anstieg der Thrombozyten beschleunigen. Allerdings kann es keine Remission herbeiführen.

Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen zählen unter anderem Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel, Hautreaktionen, Gelenkschmerzen, sowie akutes Nierenversagen. Diese treten in 22 bis 75% der Fälle auf. (57)

Thrombozytenkonzentrate werden nur in Notfallsituationen unter gleichzeitiger Gabe von i.v. Immunglobulin G und Steroiden verabreicht. Es sind meist mehrere Konzentrate bis zur Blutstillung erforderlich. (57)

Etwa 90% der Fälle erreichen unabhängig von der Therapieform binnen ein bis sechs Monaten eine Remission. Eine Spontanremission ist bei etwa 30-70% der unbehandelten Kinder zu beobachten. Neueren Daten zufolge liegt die Häufigkeit für die gefürchtete Hirnblutung bei 1:500 und deren Mortalität ist deutlich unter 1%. Etwa 10% der Kinder können eine chronische Verlaufsform entwickeln. (56)

## **7.1.4 Thrombozytopathien**

### **7.1.4.1 Definition**

Als Thrombozytopathie bezeichnet man angeborene oder erworbene Störungen, welche durch eine gestörte Funktion der Thrombozyten gekennzeichnet sind. (45, 53)

Bereits im Neugeborenenalter und in der frühen Kindheit können sich Erkrankungen wie das Bernard-Soulier-Syndrom und die Thrombasthenie Glanzmann mit einer spontanen Blutungsneigung manifestieren. Die Blutungsneigung bei angeborenen Thrombozytopathien ist schwer vorhersagbar und diese nimmt typischerweise nach der Pubertät ab. Bei Mädchen kann sich eine vermehrte Blutungsneigung bei Eintritt der Menarche manifestieren. (58)

Die Störung der Thrombozytenfunktion kann durch einen Defekt der Thrombozyten bedingt sein. Auch durch das Fehlen eines plasmatischen oder vaskulären Faktors, der zur Thrombozytenfunktion benötigt wird, kann es zu einer Thrombozytenfunktionsstörung kommen. (53)

### **7.1.4.2 Epidemiologie**

Die Thrombozytenfunktionsstörung kommt mit einer Häufigkeit von 2: 1.000.000 in Deutschland, Österreich und der Schweiz vor. (59)

### **7.1.4.3 Pathogenese**

Pathogenese und Ätiologie sind die Kriterien für die Klassifikation der Thrombozytopathie. So können angeborene und erworbene sowie endogene und exogene Funktionsstörungen unterschieden werden. Zur angeborenen endogenen Form zählen die Thrombasthenie Glanzmann, der Storage-pool-Defekt, das Bernard-Soulier-Syndrom, die May-Hegglin-Anomalie und Freisetzungsstörungen. Das von-Willebrand-Syndrom kann als exogenene Form einer

Thrombozytenfunktionsstörung betrachtet werden, wobei hier allerdings der plasmatische von-Willebrand-Faktor fehlt. Im Rahmen von Erkrankungen oder als Folge der Einnahme von Medikamenten treten erworbene Funktionsstörungen der Thrombozyten auf. (53, 60)

#### 7.1.4.4 Klinik

Angeborene Thrombozytopathien insbesondere ohne Erniedrigung der Anzahl der Thrombozyten unter 100.000/ $\mu$ l bleiben oft bis zum Eintritt von Blutungssymptomen unentdeckt. Durch Medikamente, Operationen oder andere Herausforderungen der Hämostase kann es zu einer relevanten Blutungsneigung kommen. Zu den typischen Symptomen zählen unter anderen Epistaxis, Schleimhautblutungen, Petechien, Hämatome, perioperative Blutungen und Menorrhagien. Die Blutungen können unvorhergesehen und plötzlich auftreten. (61)

Leitsymptom	Häufigkeit in %
Epistaxis	54 %
Hämatome	20 %
Schleimhautblutungen	11 %
Peri-/ postinterventionelle Blutungen	7 %
Menorrhagie	5 %
Gastrointestinale Blutungen	2 %
Hämarthros	1 %

*Tabelle 11 Leitsymptome von 123 Kindern mit klassischer Thrombozytenfunktionsstörung nach THROMKID (61)*

#### 7.1.4.5 Diagnostik

Eine Stufendiagnostik empfiehlt sich zur Diagnosestellung der Thrombozytenfunktionsstörung. Durch diese kann in der Regel eine Thrombozytopathie ausgeschlossen, oder aber die Verdachtsdiagnose bestätigt

werden. (61) Laut aktuellen AWMF-Leitlinien zu Thrombozytopathien muss im Rahmen einer ausführlichen Anamneseerhebung nach einer Neigung zu Epistaxis, Schleimhautblutungen, Petechien sowie Menorrhagie gefragt werden. Des Weiteren sollen kutane Hämatome sowie Gelenk- und Weichteilblutungen in der Anamneseerhebung erfragt werden. Als Basisuntersuchung soll eine Blutbildbestimmung inklusive Retikulozytenzahl und Leukozytendifferenzierung erfolgen. (61)

Eine verlängerte Blutungszeit kann hinweisend auf eine Thrombozytopathie sein. (62) Allerdings schließt eine normale Blutungszeit eine Störung der primären Hämostase nicht aus. Die Untersuchung hängt nicht nur von der Erfahrung der Untersucherin oder des Untersuchers sondern auch von der Kooperation des Kindes ab. Es kann rasch zu einer Verlängerung der Blutungszeit durch Schreien und Pressen kommen. Außerdem sind als weitere Störgrößen kühle Akren und ein erhöhter Hämatokrit zu beachten. Mit der in-Vitro-Blutungszeit (PFA100/200) lassen sich schwere Störungen der Thrombozytenfunktion diagnostizieren. Es ist allerdings mit einer großen Variabilität der in-Vitro-Verschlusszeiten bei Kindern mit häufigen Infekten zu rechnen. Eine Thrombozytenzahl über 100.000/ $\mu$ l und ein Hämatokrit über 30% gelten als Voraussetzung für die Durchführung dieses Tests. (62)

Um wiederholte Blutabnahmen vor allem bei kleinen Kindern zu vermeiden, sollte man bei einem Verdacht auf einen Defekt der Thrombozyten direkt sensitive Methoden zur Diagnosestellung einzusetzen. (62)

Durch die Immunphänotypisierung von Thrombozyten kann heute mithilfe der Durchflusszytometrie (FACS) die Sicherung der Diagnose erfolgen. Auf die Beurteilung des peripheren Blutausstrichs sollte durch die Einführung automatischer Methoden nicht verzichtet werden. Die Beurteilung der Thrombozytengröße und der Granularität gehören weiterhin zur Basisdiagnostik. Des Weiteren muss differentialdiagnostisch ein vWS als Ursache für eine Verlängerung der In-vivo/vitro Blutungszeit ausgeschlossen werden. Bei einer unklaren Blutungszeitverlängerung bzw. einer primären Hämostasestörung ist eine ausführliche Medikamentenanamnese (einschließlich Nahrungsergänzungsmittel und Vitamintabletten) zu erheben. (62)

#### 7.1.4.6 Therapie

Die Therapieempfehlungen stammen aus den aktuellen AWMF-Leitlinien.

Unabhängig von der zugrundeliegenden Thrombozytenfunktionsstörung können lokale Maßnahmen erfolgen. Bei invasiven Eingriffen, wie Zahnextraktion oder Operationen, können neben Kompression und chirurgischer Blutstillung lokalwirksame Hämostyptika zur Reduktion von Blutungen eingesetzt werden. Des Weiteren können naphazolinhaltige Nasentropfen bei Epistaxis eingesetzt werden.

(63)

Eine wichtige Basisedikation zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen stellen Antifibrinolytika dar. Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und damit die Fibrinolyse kann durch Tranexamsäure gehemmt werden. Bei Epistaxis, Schleimhautblutungen und Menorrhagien sind die Antifibrinolytika besonders effektiv. Tranexamsäure kann peroral, lokal als auch intravenös verabreicht werden. Des Weiteren besitzt Tranexamsäure eine hohe therapeutische Breite und kann mit allen anderen dargestellten Maßnahmen kombiniert werden. Die präoperative per os und intravenöse Gabe hat sich zur Blutungsprophylaxe und -behandlung bei invasiven Eingriffen bewährt. Am Abend vor dem Operationstag sollte die erste Einnahme oral oder alternativ am Operationstag intravenös erfolgen. In Abhängigkeit vom Eingriff sollte die Therapiedauer festgelegt werden. Nebenwirkungen wie Nausea, Diarrhoe und passagere Sehstörungen sind bei Behandlungen über Monate beschrieben. (63)

Mundspülungen mit Tranexamsäure sind zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen im Bereich der Mundschleimhaut sinnvoll. (63)

Antifibrinolytika sollten aufgrund der Gefahr der Bildung von abflussbehindernden Blutgerinnseln bei Nierenblutungen bzw. Hämaturie nicht oder nur unter Beobachtung eingesetzt werden. Nierenblutungen können durch eine forcierte Diurese beobachtet werden. (63)

		<b>Bolus</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>
<b>Kinder</b>	peroral	15-25 mg/kg am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	15-25 mg/kg 3-4 x tgl.
	intravenös	10-15 mg/kg am Tag des Eingriffs	10-15 mg/kg 3x tgl.
<b>Jugendliche über 50kg</b>	peroral	1,0-1,5 g am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	1,0-1,5 g 3-4 x tgl.
	intravenös	0,5-1,0 g am Tag des Eingriffs	0,5-1,0 g 3 x tgl.

*Tabelle 12 Dosisempfehlung für die Therapie mit Tranexamsäure (63)*

Ein Abkömmling des Vasopressins ist Desmopressin (DDAVP). Es zeigt einen antidiuretischen, aber keinen vasokonstriktorischen Effekt. Bei vielen angeborenen Thrombozytopathien kommt Desmopressin als therapeutische und prophylaktische Maßnahme infrage. Seine Wirkung erfolgt über einen Anstieg des vWF sowie des Gerinnungsfaktors VIII. In der Regel ist es bei Rezeptordefekten wie dem Bernard-Soulier-Syndrom und der Thrombasthenie Glanzmann nicht wirksam und beim Plättchentyp-von-Willebrand-Syndrom kann es zu einer spontanen Plättchenaggregation und Thrombozytopenie führen. Daher soll es hier nicht eingesetzt werden. Desmopressin kann intranasal als Nasenspray oder intravenös als Kurzinfusion eingesetzt werden. Allerdings ist die intranasale Gabe bei Kleinkindern häufig unzuverlässig. Mit einer raschen Tachyphylaxie der hämostatischen Wirkung ist bei wiederholten Gaben zu rechnen. Das Risiko von Wasserretention, Hirnödem, Krampfanfällen und Hyponatriämie besteht aufgrund der antidiuretischen Wirkung von Desmopressin. Daher wird bei Kindern und bei Patientinnen und Patienten mit Anfallsleiden die Gabe von Desmopressin nur eingeschränkt empfohlen. Das Auftreten von Flush und Kopfschmerzen zählt zu den häufigen Nebenwirkungen von Desmopressin. (63)

Ein typisches Symptom einer Störung der primären Hämostase bei jugendlichen Mädchen sind verstärkte Menstruationsblutungen. Eine hormonelle Behandlung der akuten Blutung kann mit Ethinylestradiol Kombinationspräparaten und Medroxyprogesteron erfolgen. Die Abklärung der Ursache und die Behandlung mit Hormonpräparaten sollen in Abstimmung mit einem erfahrenen Endokrinologen/Gynäkologen erfolgen. (61, 63)

Patientinnen und Patienten	Therapie		Präoperative Prophylaxe
	intranasal	intravenös	
			i.v. 60 min vor dem Eingriff
<b>unter 12 Jahre</b>	150 µg (1 Sprühstoß)	0,3-04 µg/kg über 30 min	0,3-04 µg/kg über 30 min
<b>über 12 Jahre</b>	300 µg (2Sprühstöße)		
<b>unter 50 kg</b>	150 µg (1 Sprühstoß)		
<b>über 50 kg</b>	300 µg (2Sprühstöße)		

*Tabelle 13 Dosisempfehlung für Desmopressin bei Kindern und Jugendlichen (63)*

Die perioperative Gabe von rekombinierten Faktor VIIa oder eines Thrombozytenkonzentrats ist bei Patientinnen und Patienten mit bekannter schwerer Blutungsneigung in Erwägung zu ziehen. (63)

Bei wenigen ausgewählten Patientinnen und Patienten mit einer nicht beherrschbaren Blutungsneigung stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption dar. Die Thrombasthenie Glanzmann sowie das Wiskott-Aldrich-Syndrom gehören dazu. (63)

Zur Therapie und Prophylaxe thrombozytär bedingter Blutungen werden Thrombozytenkonzentrate (TK) verabreicht. Abhängig von der Blutungssymptomatik, der Thrombozytenzahl und -funktion sowie der Grunderkrankung ist die Indikation zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zu stellen. (63)

Eine Blutungsprophylaxe hat vor allem vor invasiven Eingriffen bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Erkrankung zu erfolgen. Ein hormonelles Kontrazeptivum oder die Einnahme eines Antifibrinolytikums ist bei Menorrhagie indiziert. Laut Leitlinien liegen bei Kindern keine Informationen zur kontinuierlichen Prophylaxe vor. (58)

Als allgemeine Maßnahmen sollen Patientinnen und Patienten mit einer angeborenen Thrombozytopathie gegen Hepatitis A und B immunisiert werden.

Die Impfungen sind vor allem subkutan zu verabreichen. Des Weiteren ist den Patientinnen und Patienten ein Notfallausweis mit Angaben zur Erkrankung, deren Behandlung und Empfehlungen zum Verzicht auf bestimmte Medikamente, wie z.B. ASS oder andere NSAR, zur Verfügung zu stellen. Ein Behandlungsplan soll vor planbaren Eingriffen und Operationen erstellt werden. Zur Wiederherstellung oder Erhaltung der Hämostase sind ein konsequenter Ersatz von Blutverlusten und die Korrektur einer Hämodilution erforderlich. Ziel ist es eine Stabilisierung des Hämoglobins. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Funktionsstörung der Thrombozyten mit einem zu erwartenden Transfusionsbedarf, sollte eine HLA-Typisierung erfolgen. So können bei Bedarf HLA-kompatible Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden. (58)

## **7.2 Koagulopathien**

Zu den Störungen der plasmatischen Gerinnung gehören quantitative und qualitative Defekte der Gerinnungsfaktoren. Die Symptome können, je nach betroffenem Faktor, sehr unterschiedlich sein. Vor allem bei fehlendem Gerinnungsfaktor VIII (Hämophilie A) und Faktor IX (Hämophilie B) kann eine schwere Blutungsneigung beobachtet werden. (64)

### **7.2.1 Vitamin-K-Mangel-Blutung**

#### **7.2.1.1 Definition**

Die Vitamin-K-Mangelblutung ist definiert als eine Blutung, welche durch einen Mangel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, der Faktoren II, VII, IX und X, bedingt ist. (65) Außerhalb der Neonatalperiode wird ein Vitamin-K-Mangel meist durch eine Malabsorption, hervorgerufen. Diese kann durch eine Zöliakie, Morbus Crohn, Mukoviszidose, Gallengangatresie, verursacht sein. (66)

Durch einen geringen Spiegel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren können sonst gesunde Neugeborene und Säuglinge schwere Blutungen, insbesondere Gehirnblutungen, entwickeln. Diese Vitamin-K-Mangelblutungen können mit einer Vitamin-K-Prophylaxe verhindert werden. (67)

#### **7.2.1.2 Epidemiologie**

In der Neugeborenen- und Säuglingsperiode gehört der Vitamin-K-Mangel zu den häufigsten Störungen der plasmatischen Gerinnung. Dieser Mangel kann selbstverständlich auch im späteren Lebensalter auftreten. (42) Die Häufigkeit der Vitamin-K-Mangelblutung wird auf 0,5 bis 4 pro 100.000 Geburten geschätzt. Intrazerebrale Blutungen können bei 30 bis 60% der Fälle beobachtet werden.

Durch die Vitamin-K-Prophylaxe, welche postpartal empfohlen wird, kann die Blutungsrate auf unter 0,2/100.000 gesenkt werden (42)

### **7.2.1.3 Pathogenese**

Beim Vitamin-K handelt es sich um ein fettlösliches Vitamin, welches mit der Nahrung aufgenommen wird, wodurch eine lipidhaltige Nahrung die Resorption fördert. Gespeichert wird das Vitamin-K in der Leber. (68) Es wird zur Aktivierung der Vorstufen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S benötigt. (42) Bei einem Mangel an Vitamin K können die nichtcarboxylierten Vorstufen, die sogenannten PIVKAs weiterhin synthetisiert und immunologisch nachgewiesen werden. (68)

Formen von Vitamin K:

- Vitamin K<sub>1</sub> (Phylloquinon) wird von Pflanzen synthetisiert
- Vitamin K<sub>2</sub> (Menaquinone) werden von Bakterien wie den Darmbakterien synthetisiert
- Vitamin K<sub>3</sub> (Menadion) wird synthetisch hergestellt und ist wasserlöslich. (67)

Kuhmilch und Flaschennahrung enthalten mehr Vitamin K als Frauenmilch, daher treten klassische Vitamin-K-Mangelblutungen überwiegend bei gestillten Kindern auf. (67)

### **7.2.1.4 Klinik**

Bei der Vitamin-K-Mangelblutung können drei Formen unterschieden werden:

- Die Frühform tritt am 1. Lebenstag auf. Hier sind vor allem schwere zerebrale Blutungen typisch. Mütterliche Risikofaktoren wie die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft sowie kindliche Risikofaktoren wie z.B. Frühgeburt und Geburtskomplikationen können hier einen Einfluss haben.

- Der Morbus haemorrhagicus neonatorum ist die klassische Form der Vitamin-K-Mangelblutung. Dieser tritt ab dem 2. bis 5. Lebenstag bei nicht durchgeführter Vitamin-K-Prophylaxe auf.
- Bei der Spätform in der 4. bis 6. Lebenswoche weisen die Neugeborenen meist eine leichtere Blutungssymptomatik auf. Die Kinder sind hier meist voll gestillt (die Muttermilch enthält wenig Vitamin K) und können an einer noch nicht erkannten Cholestase oder Malabsorption leiden. (42, 68)

<b>Form</b>	<b>Zeitpunkt des Auftretens</b>	<b>Lokalisation der Blutungen</b>	<b>Ursachen</b>
<b>Frühe Vitamin-K-Mangelblutung</b>	0-24 Stunden	Schädelknochen Subperiostal (Kephalhämatom), Hirnhäute, Gehirn, intrathorakal, intraabdominell	Im Wesentlichen mütterliche Medikamente (Antiepileptika, Cumarine, Tuberkulostatika)
<b>Klassische Vitamin-K-Mangelblutung</b>	2.-7. Lebenstag	Gastrointestinaltrakt, Haut, Nebennieren, Wunde nach Zirkumzision,	Überwiegend idiopathisch, mütterliche Medikamente
<b>Späte Vitamin-K-Mangelblutung</b>	2.-12. Lebenswoche	intrakranial, gastrointestinal	Idiopathisch, Erkrankungen, die mit einer Cholestase einhergehen können

*Tabelle 14 Klassifikation der Vitamin-K-Mangelblutungen bei Säuglingen; modifiziert nach (67)*

Bereits während des ersten Lebenstages besteht in einer schweren Blutungsneigung die früheste Manifestationsform der Vitamin-K-Mangelblutung. Diese ist oft mit zerebralen Blutungen verbunden. Oft war die Schwangerschaft durch die Einnahme von Medikamenten wie Antibiotika, Antikonvulsiva, sowie Vitamin-K-Antagonisten schon kompliziert. Allerdings findet man nicht immer eine Ursache bei der Mutter. (68)

Der Morbus haemorrhagicus neonatorum ist die klassische Form der Vitamin-K-Mangelblutung. Dieser tritt bei einem nicht ausreichenden Prothrombinkomplex aufgrund einer nicht durchgeführten Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen während der ersten Lebenstage auf. Er manifestiert sich als Schleimhautblutung, und Neigung zu flächenhaften Hämatomen, Nabelblutung sowie durch Blutungen aus Punktionsstellen wie z.B. nach einer Blutentnahme. Auch zerebrale Blutungen können manchmal auftreten. Der Vitamin-K-Mangel beim Neugeborenen beruht auf einem geringen Speicher in der Leber, auf einer fehlenden Zufuhr während der ersten Lebenstage bei geringer Trinkmenge und niedrigem Vitamin-K-Gehalt der Muttermilch, sowie auf einem ungenügenden diaplazentaren Transfer. Die Vitamin-K-Mangelblutung wird seit der Durchführung der Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen in unseren Breiten praktisch nicht mehr beobachtet. (68)

Die späte Form der Vitamin-K-Mangelblutung, welche nach der ersten Lebenswoche bis zu mehreren Wochen nach der Geburt auftreten kann, beruht auf einer nicht ausreichenden oralen Zufuhr von Vitamin K. Diese steht meist mit einer Vitamin-K-Resorptionsstörung in Verbindung. Als Folge können hier subdurale oder intrazerebrale Blutungen auftreten. Dieser Blutungstyp kann bei voll gestillten Säuglingen beobachtet werden, da Muttermilch nur ein Viertel des Vitamin-K-Gehalts von Kuhmilch besitzt. Ein Vitamin-K-Mangel kann auch bei Kindern, welche nur mit Sojamilch ernährt werden, beobachtet werden. Durch das Verschlucken mütterlichen Blutes aus Rhagaden der Brustwarzen, kann eine gastrointestinale Blutung bei Neugeborenen und Säuglingen auch vorgetäuscht werden. (68)

#### **7.2.1.5 Diagnostik**

In der Regel erfolgt die Diagnostik der Vitamin-K-Mangelblutung im Rahmen eines typischen Blutungsereignisses. (67)

Diagnostisch sind ein deutlich verminderter Quick-Wert, ein verlängerter aPTT-Wert bei normaler Thrombozytenzahl und normalem Fibrinogenwert hinweisend auf eine Vitamin-K-Mangelblutung. (42, 67) Das schnelle Ansteigen des Quick-

Wertes nach einer Vitamin-K-Substitution innerhalb von 30 bis 120 Minuten ist ebenfalls für die Diagnose beweisend. (42)

#### **7.2.1.6 Therapie**

Tritt heute eine Vitamin-K-Mangelblutung auf, so ist entweder postpartal keine Vitamin-K-Prophylaxe beim Neugeborenen erfolgt oder die Resorption des oralen Präparates war nicht ausreichend. Es sollte sofort eine intravenöse Gabe von Vitamin-K erfolgen. Der Quick-Wert steigt dabei innerhalb der ersten Stunde auf Werte an, die weniger bedrohlich sind. Durch die Einführung der Vitamin-K-Prophylaxe direkt nach der Geburt, werden Vitamin-K-Mangelblutungen so gut wie nicht mehr beobachtet. Die Prophylaxe besteht aus einer dreimaligen oralen Gabe von 2 mg Vitamin-K am ersten Lebenstag, sowie am fünften bis siebenten Lebenstag und in der dritten bis vierten Lebenswoche. Bei kranken Neugeborenen erfolgt die Vitamin-K-Prophylaxe parenteral. Ein Problem der dreimaligen oralen Gabe stellt die schlechte Compliance dar. Daher sollte Vitamin K im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen verabreicht werden. (68)

Bei akuter Blutung sind Konakion parenteral 0,1 mg/kgKG zusätzlich eventuell Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB-Konzentrat) 30-50 E/kgKG indiziert. (42)

Laut aktuellen AWMF-Leitlinien zu Vitamin-K-Mangelblutungen empfiehlt die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin zuletzt 2014 die orale Prophylaxe mit 3 x 2 mg Vitamin K. Da die intramuskuläre Vitamin-K-Prophylaxe mit 1 mg Vitamin K postnatal praktisch alle Fälle einer späten VKMB verhindern dürfte, gilt diese nach wie vor als Goldstandard. Dies konnte in epidemiologischen Studien gut belegt werden, wurde aber nie in einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht. Als Nachteile einer intramuskulären Prophylaxe werden eine geringere Akzeptanz bei den Eltern, die Gefahr eines lokalen Traumas und einer Infektion sowie ein hoher Vitamin-K-Plasmaspiegel mit möglichen toxischen Effekten angegeben. Diese Argumente wurden allerdings nicht anhand epidemiologischer Studien belegt. (69)

Bei der Wahl der Applikationsart gilt es neben der Wirksamkeit zu berücksichtigen, dass die intramuskuläre Injektion von Vitamin K schmerzhaft ist und es auch keine erhobenen Daten zu möglichen Nebenwirkungen gibt. Die Akzeptanz der oralen Applikation ist bei Eltern, Ärztinnen und Ärzten höher, da diese nicht invasiv ist. Zu den Risiken der oralen Prophylaxe zählen unter anderem eventuell unvollständige Gaben, eine unklare Compliance, mögliche Resorptionsstörung bei gastrointestinalen Fehlbildungen sowie cholestatischen Erkrankung oder andere Gründe für eine unzureichende enterale Resorption fettlöslicher Vitamine. In Bezug auf Kosten und Aufwand ist die intramuskuläre der oralen Prophylaxe überlegen. (69)

Im Sinne der Gesundheitsvorsorge ist es zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Vitamin-K-Mangelblutungen unabdingbar, dass alle Neugeborenen so rasch wie möglich nach der Geburt Vitamin-K<sub>1</sub> erhalten. (69)

Empfohlen für gesunde Neugeborene ist die Verabreichung von Vitamin K p.o. jeweils 2 mg postnatal, also noch im Kreißsaal, sowie bei der U2- (zweiter bis fünfter Lebensstag) und U3-Vorsorgeuntersuchung (vierte bis sechste Lebenswoche) im Kindesalter. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der Verabreichung von 1 mg Vitamin K intramuskulär ebenfalls unmittelbar nach der Geburt sowie die Aufklärung der Eltern über beide Möglichkeiten und die Entscheidung über die Applikationsform der Prophylaxe durch die Eltern. (69)

Für kranke Neugeborene und Neugeborene in schlechtem Allgemeinzustand können mangels Studien keine evidenzbasierten Empfehlungen gegeben werden. Die einmalige intramuskuläre Injektion von 1 mg Vitamin K unmittelbar nach der Geburt ist bei Kindern ohne venösen Zugang die Methode der Wahl. Es besteht auch die Möglichkeit der i.v. und i.m. Injektion von 0,1-0,2 mg/kg Vitamin K unmittelbar nach der Geburt, gefolgt von einer täglichen Vitamin K Zufuhr (enteral/parenteral 0,008-0,01 mg/kg/d) bis zur Genesung. (69)

Ebenfalls gibt es keine kontrollierten randomisierten Studien zur Vitamin-K-Mangelblutungsprophylaxe bei Frühgeborenen. Hier wird bei Frühgeborenen, welche vollständig enteral ernährt werden, ein Vorgehen wie bei reifen Neugeborenen empfohlen. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g

sowie bei kranken Frühgeborenen reicht nach der Geburt eine Dosis von 200 µg/kg Vitamin K intramuskulär oder intravenös aus, ebenfalls gefolgt von weiterer Zufuhr, welche enteral 1 mg/Woche oder parenteral 0,008-0,01 mg/kg/d ausmacht. (69)

## **7.2.2 Verbrauchskoagulopathie**

### **7.2.2.1 Definition**

Ebenfalls zu den erworbenen Koagulopathien zählt die Verbrauchskoagulopathie, welche im Kindesalter meist generalisiert und akut verläuft. (66)

Diese entsteht, wenn in einer Schocksituation gerinnungsaktivierende Substanzen zu einer intravasalen Gerinnung führen und dabei Thrombozyten sowie Gerinnungsfaktoren verbraucht werden. Ein bekanntes Beispiel ist die fulminante Meningokokkensepsis, auch Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom genannt. Hier aktivieren die aus den Meningokokken freigesetzten Endotoxine die Gerinnung, so dass es zum Endotoxinschock kommt. Dies führt zu Funktionseinschränkungen von Nieren, Leber und Lungen sowie zu bilateralen hämorrhagischen Infarkten der Nebennieren. (70)

Die Verbrauchskoagulopathie ist mit Blutungen und Mikrothromben in den kleinen Gefäßen gekennzeichnet. (68) Diese entwickelt sich rasch beim Neu- und Frühgeborenen. Die Blutungslokalisationen sind an Schleimhäuten sowie an Punktionsstellen und treten z.B. nach peripartaler Asphyxie, nach einer Reanimation, Sepsis oder nach schwerem Blutverlust wie nach einer Placenta praevia oder fetu-fetaler Transfusion auf. (42)

### **7.2.2.2 Epidemiologie**

Es konnten für die Verbrauchskoagulopathie betreffend keine Studien zu epidemiologischen Daten bei Kindern und Jugendlichen gefunden werden.

### **7.2.2.3 Pathogenese**

Die Ursachen für eine Verbrauchskoagulopathie sind sehr vielfältig. Bei Früh- und Neugeborenen spielt schwerer Sauerstoffmangel während der Geburt mit der Folge einer Asphyxie eine Rolle. Bei älteren Kindern sind es Unfälle wie z.B. Ertrinkungsunfälle oder Unfälle mit Schädel-Hirn-Trauma, die mit einem Schockzustand und anschließender disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) einhergehen. Die bakterielle Sepsis ist in allen Altersgruppen als Auslöser einer der DIC von Bedeutung. Die Meningokokkensepsis hat hier eine besondere Bedeutung, da sie mit schwerer Verbrauchskoagulopathie und dem Bild der Purpura fulminans assoziiert ist. (68)

### **7.2.2.4 Klinik**

Das klinische Bild der Verbrauchskoagulopathie ist gekennzeichnet durch Schleimhautblutungen und Petechien. Des Weiteren können je nach zugrundeliegender Erkrankung Atemnot, Oligo- und Hämaturie sowie Krämpfe und Somnolenz zum klinischen Bild zählen. Beim Vollbild der disseminierten intravasalen Gerinnung sind neben den Gerinnungs- auch die Fibrinolysetests pathologisch und die Thrombozyten-, sowie Leukozytenzahl reduziert. (70)

Die Purpura fulminans, welche im Rahmen eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms bei Meningokokkensepsis oder auch bei Pneumokokkeninfektionen auftritt, entspricht der schwersten Form der Verbrauchskoagulopathie. Hier finden sich neben Schleimhautblutungen und Petechien sogenannte intravitale Totenflecken. Diese sind livide und kalte Hautbezirke in denen das Blut stagniert. (68)

### **7.2.2.5 Diagnostik**

Ohne Intervention verläuft die Verbrauchskoagulopathie progredient und die Prognose ist dann als infaust anzusehen. Im frühen Stadium ist sie durch eine

Aktivierung der Gerinnung, durch eine erhöhte Thrombingeneration nachweisbar, sowie durch das Auftreten von Fibrinospaltprodukten gekennzeichnet. Tests wie aktivierte partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit fallen normal oder verkürzt aus. Die Aktivität einzelner Faktoren wie die der Faktoren II, V und VIII können gesteigert sein. (68)

Das Vollbild ist gekennzeichnet durch eine Defibrinierung mit pathologischer Gerinnung bis zur Ungerinnbarkeit des Blutes. D-Dimere oder erhöhte Fibrinogenspaltprodukte sind diagnostisch wegweisend. (68)

### **7.2.2.6 Therapie**

Von besonderer Bedeutung ist die Behandlung der Grundkrankheit, welche zu einer Verbrauchskaagulopathie geführt hat. Oberste Priorität hat die Bekämpfung eines Schockzustandes mit Katecholaminen und Volumenersatz und die rasche antibiotische Therapie bei einer Sepsis. (68)

Die Therapie erfolgt mit der Substitution von Gerinnungsfaktoren sowie mit Antithrombinkonzentrat 30-50 E/kgKG. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma 10-20 ml/kg oder von Protein C bleibt Einzelfällen vorbehalten. (42, 66)

Von einer Therapie mit Heparin wird gewarnt, da die Thrombozytenzahlen meist erniedrigt sind und die Nierenfunktion noch nicht ausgereift ist. Diese kann durch die Grunderkrankung zusätzlich noch eingeschränkt sein. Bei Blutungszeichen sollten die Thrombozytenzahlen über 50.000/ $\mu$ l gehalten werden. Es liegen keine Studien zur optimalen gerinnungsorientierten Behandlung vor. (42)

## **7.2.3 Hämophilie A und B**

### **7.2.3.1 Definition**

Als Hämophilie bezeichnet man eine angeborene, erbliche Störung der Blutgerinnung, bei der ein Gerinnungsfaktor entweder zu niedrig ist oder sogar zur Gänze fehlt. (71) Bei der Hämophilie A handelt es sich um den Faktor VIII, bei

dem ein Mangel vorliegt, oder der defekt ist. Bei der Hämophilie B, ist der Faktor IX betroffen. (72)

### **7.2.3.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der Hämophilie A beträgt 1:5.000 Knaben pro Jahr. Die der Hämophilie B liegt bei 1:30.000 Knaben pro Jahr. (64) Beide Formen der Hämophilie betreffen nur das männliche Geschlecht, da diese Störungen X-chromosomal-rezessiv, also über das X-Chromosom, vererbt werden. (71, 73) Frauen sind Überträgerinnen, das heißt, sie sind heterozygote Genträgerinnen, die aufgrund ihres zweiten, gesunden X-Chromosoms nicht phänotypisch erkranken. Sie können aber den Defekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% weitervererben. (39) 80% der von diesem Formenkreis betroffenen Patientinnen und Patienten leiden an einer Hämophilie A, während 20% der Betroffenen an einer Hämophilie B leiden. (74)

### **7.2.3.3 Pathogenese**

Bei angeborenem Mangel an Faktor VIII oder IX Aktivität kommt es zu einer verlangsamten Fibrinbildung. Auch die Quervernetzung von Fibrin wird gestört, da Thrombin auch den Faktor XIII aktiviert. Hämophiliepatientinnen und Hämophiliepatienten leiden an einer Wundheilungsstörung, da der Faktor VIII auch für die Kollagenbildung verantwortlich ist. (74)

### **7.2.3.4 Klinik**

Beide Formen der Hämophilie sind klinisch nicht zu trennen. Die Differenzierung zwischen Hämophilie A und B gelingt erst durch die Bestimmung der Faktoren VIII und IX. (74)

Zu den Leitsymptomen der Hämophilie zählen unter anderem Blutungen in die großen Gelenke und in die Muskulatur, auffallende Sugillationen nach Bagatelltraumen sowie gelegentlich auch Hirnblutungen. (64)

Hämophilie Patientinnen und Patienten können in Schwergraden, in Abhängigkeit von den gerinnungsspezifischen Laborparametern, eingeteilt werden. Diese Laborparameter können meist gut mit der Symptomatik korreliert werden. Relevant sind hier die schwere, die mittelschwere und die leichte Hämophilie. Die Subhämophilie wird in den meisten Fällen nur durch einen Zufallsbefund diagnostiziert. (64)

<b>Bezeichnung</b>	<b>Faktor VIII in %</b>	<b>Klinik</b>
Normal	über 75%	
Subhämophilie	16 bis 50%	Meist symptomfrei
Leichte Hämophilie	6 bis 15 %	Hämatome nach schwerem Trauma, Nachblutung nach Operation
Mittelschwere Hämophilie	1 bis 5 %	Hämatome nach leichtem Trauma, erhebliche Blutungsneigung nach OP, Spontanblutungen möglich
Schwere Hämophilie	unter 1 %	Spontane Blutungen, rezidivierende Gelenk- und Weichteilblutungen

*Tabelle 15 Schweregrade der Hämophilie anhand der Restaktivität von Faktor VIII und entsprechenden Symptomen; modifiziert nach (72, 75)*

Die Manifestation einer schweren Hämophilie bereits bei der Geburt ist eher selten. Ausgeprägte Druckstellenhämatome und Kephalthämatome können bei einer schwierigen Entwicklung des Kindes Anlass für eine Untersuchung der Blutgerinnung sein. Weichteil- und zerebrale peripartale Blutungen können gelegentlich beobachtet werden. Jedoch können iatrogene Blutungen, welche durch chirurgische Eingriffe, Punktionen oder Injektionen hervorgerufen werden, bereits in der Säuglingszeit auffällig sein. Meist manifestiert sich selbst die schwere Form der Hämophilie erst nach den ersten sechs Lebensmonaten aufgrund der verstärkten Aktivität und Selbstständigkeit des Kindes. Auffallende Hämatome in der Zeit des Gehenlernens sind oft der Grund für die

Diagnosestellung. Ab dieser Zeit werden auch die klassischen Blutungstypen wie Gelenk- und Muskelblutung beobachtet. Die Diagnose wird allerdings in diesem Alter nur bei 10% an Hämophilie erkrankten Kindern gestellt, obwohl in der Neonatalzeit etwa 20% der Kinder bereits signifikante Blutungen erleiden. Neben einer Verlegung der Atemwege nach einem Zungenbisshämatom und Kompartmentsyndrom können andere akute Begleitkomplikationen auftreten. Zu diesen Komplikationen zählen auch die Kompression peripherer Nerven mit nachfolgender Parese sowie die Gefahr einer schweren Anämie. Eine Hirnblutung ist jedoch die häufigste akut auftretende Todesursache. (64)

Klassische Blutungstypen bei der schweren Form der Hämophilie sind die Gelenks- und Muskelblutung, welche zu Schwellung, Schonhaltung und Bewegungseinschränkung führen können und auch sehr schmerzhaft sein können. Unter den Muskelblutungen ist die Blutung des Musculus psoas von besonderer Bedeutung. Der Grund dafür ist, dass die Symptome einer Hüftgelenkblutung bzw. einer Koxitis ähneln können und sie gelegentlich auch als Appendizitis fehldiagnostiziert werden können. Chronische Spätfolgen wie neurologische Schäden, Muskelkontrakturen und die hämophile Arthropathie sind es, die die Morbidität der Patientinnen und Patienten ausmachen. Charakteristisch für die Hämophilie ist, dass die primäre Hämostase nicht beeinträchtigt ist und somit exzessive Blutungen aus kleinen Schnitt- und Schürfwunden fehlen. (64)

	<b>Hämophilie A und B</b>	<b>von-Willebrand-Syndrom</b>
Betroffene	Männer (Frauen sind Überträgerinnen)	Männer und Frauen
Charakteristische Blutungsart	Gelenk- und Weichteilblutungen	Nasen- und Schleimhautblutungen
Zeitpunkt der Diagnose	frühes Kindesalter	meist nach Operationskomplikationen

*Tabelle 16 Unterscheidung Hämophilie A und B mit dem von-Willebrand-Syndrom (76)*

### **7.2.3.5 Diagnostik**

Für die Diagnosestellung der Hämophilie erfolgt die Bestimmung des Faktors VIII, für den Formenkreis A und jene des Faktors IX, für den Formenkreis B. Des Weiteren wird ein kompletter Gerinnungs- und Thrombosestatus durchgeführt. Dies dient der Erfassung der Funktion der gesamten Hämostase.

Richtungsweisend für eine Hämophilie sind eine positive Familienanamnese, spontane Hämatome bei Männern sowie eine verlängerte Gerinnungszeit während der Quick-Wert und Thrombinzeit normal sind. (64, 74)

Bei isolierter aPTT-Verlängerung sind differentialdiagnostisch ein von-Willebrand-Syndrom und ein Faktor-XI-Mangel auszuschließen. Eine molekulargenetische Diagnostik liefert Aussagen über Schweregrad und Verlauf der Krankheit und die Ergebnisse sind Voraussetzung für eine genetische Beratung. (64)

### **7.2.3.6 Therapie**

Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten keine Medikamente, welche ASS enthalten, einnehmen. Des Weiteren sind i.m. Injektionen kontraindiziert. (77)

Die Behandlung von Blutungen und Komplikationen sowie deren Folgeschäden ist notwendig. (78) Zugängliche Blutungen können durch lokale Maßnahmen wie Kompression, Ruhigstellung oder auch lokale Hämostyptika erstversorgt werden. (77)

Auch die Erhaltung und Wiederherstellung der Gelenksfunktionen ist von besonderer Bedeutung. (78) Bei beginnender Gelenkblutung kann oft noch kein eindeutiger klinischer Befund erhoben werden. Als ersten Hinweis für eine Gelenkblutung beobachtet man bei kleinen Kindern eine Schonhaltung. Die Blutung kann durch eine sofortige Substitution mit Faktorkonzentrat gestoppt und ein starkes Anschwellen des Gelenks verhindert werden. (77)

Um ein Kompartmentsyndrom zu verhindern und spätere Kontrakturen sowie neurologische Schäden zu vermeiden, müssen auch Muskelblutungen rasch mit

einer Faktorsubstitution behandelt werden. Blutungen in den Musculus ilioposos bringen die Gefahr einer Schädigung des Nervus femoralis. Des Weiteren haben Blutungen in den Musculus gastrocnemius eine Spitzfußstellung als Folge und zu einer Schädigung des Nervus ulnaris sowie des Nervus medianus, kann es durch eine Blutung in die Unterarmmuskulatur kommen. (77)

Bei plötzlich auftretenden und unerklärlichen Kopfschmerzen, welche eventuell nach einer Schädelprellung auftreten, sollte immer an eine Hirnblutung gedacht werden und zu einer entsprechenden Diagnostik Anlass geben. (77)

Bei einer leichten Hämophilie A kann eine Therapie mit Desmopressin erfolgen. Dies bewirkt eine Freisetzung von Faktor VIII und vWF aus dem Endothel. Jedoch bei schweren Formen der Hämophilie ist eine Substitution fehlender Gerinnungsfaktoren unerlässlich. (78)

Chronisch rezidivierende Gelenkblutungen können im Kindesalter die Entwicklung des Organismus schwer beeinträchtigen. Diesen Kindern möchte man ein normales Leben ermöglichen und psychische Auswirkungen der Krankheit wie Isolation und Sonderstatus möglichst zu mildern. (77)

Auch Bewegung ist für Patientinnen und Patienten mit Hämophilie sehr wichtig um einer Muskelschwäche vorzubeugen. Daher werden Sport- und Turnunterricht zur Stärkung der Muskeln und der Gelenke befürwortet. Zu den empfohlenen Sportarten zählen jene, bei denen Stöße oder Stürze in der Regel nicht vorkommen wie z.B. Schwimmen und Tischtennis. Allerdings sollten dabei bestimmte Punkte beachtet werden. Vor dem Sport sollte man sich gut aufwärmen und auf eine korrekte Durchführung der Bewegungen achten. Eine geeignete Schutzkleidung wie z. B. ein Kopf- oder Gelenkschutz sollte getragen werden.

Nach dem Sport sollte eine Abkühlphase erfolgen. Von Kontaktsportarten wie Fußball oder Handball sollte Abstand genommen werden, da durch Anrennen innere Blutungen entstehen können und schnelle abrupte Bewegungen extrem belastend für die Gelenke sind. (79, 80)

Das Blutungsrisiko ist in der Neugeborenen- und frühen Säuglingszeit gering. Eine Hämophilie entsteht häufig durch eine Spontanmutation, d.h. eine spontane Veränderung auf der Erbanlage des Gerinnungsfaktors. Dementsprechend ist

diese Erkrankung in der betroffenen Familie gar nicht bekannt und wird zum Zeitpunkt der Geburt meist nicht suspiert. (80)

Es ist nicht unbedingt eine Sectio bei unkomplizierten Spontangeburt d.h. bei Geburten ohne Saugglocke oder Zange erforderlich. (80)

Kinder sollten entsprechend der jeweils aktuellen Impfeempfehlungen ab dem zweiten Lebensmonat geimpft werden. Bei Kindern mit bekannter Hämophilie wird subkutan geimpft, da es nach intramuskulärer Injektion zu Muskelblutungen kommen kann. Umstritten ist die vorbeugende Gabe von Faktor VIII oder Faktor IX im Zusammenhang mit den Schutzimpfungen. Der Grund dafür ist, dass hierdurch das Risiko für die Entwicklung eines Hemmkörpers steigt. (80)

Im Krabbelalter, in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres, treten bei vielen Kindern mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie Hämatome auf. Diese fallen dadurch auf, dass sie sehr zahlreich sind, an untypischen Stellen auftreten und oft als Beule zu tasten sind. (80)

Gegen Ende des ersten Lebensjahres treten Einblutungen in Gelenke und Weichteile auf. Diese sind auf häufige Stürze in Verbindung mit dem Gehenlernen zurückzuführen. Betroffen sind in der Regel hauptsächlich die Sprunggelenke. (80) Typische Komplikationen bei Vorschulkindern mit Hämophilie sind Gelenk- und Weichteilblutungen sowie gelegentlich Nasenbluten. Blutungen der ableitenden Harnwege und beim Zahnwechsel sind selten. (80)

Eltern von Schulkindern und Jugendlichen mit Hämophilie sollten informiert sein, dass trotz der üblichen vorbeugenden Maßnahmen es gelegentlich zu Gelenksblutungen kommen kann. Die Sprunggelenke, die Knie und die Ellbogengelenke sind besonders betroffen. Von den Betroffenen wird die Krankheit oft als nervig empfunden, was dazu führen kann, dass die Therapieadhärenz abnimmt. (80)

## **7.2.4 Von-Willebrand-Syndrom**

### **7.2.4.1 Definition**

Das von-Willebrand-Syndrom ist eine autosomal-dominant oder -rezessiv vererbte Störung der primären Hämostase bzw. es liegt ein Mangel des von-Willebrand-Faktors vor. (60, 81) Die Stärke des Defektes ist für das Ausmaß der Blutungsneigung ausschlaggebend. (82)

### **7.2.4.2 Epidemiologie**

Das von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene hämorrhagische Diathese mit einer Prävalenz von 1:900. (78) Der Typ III des von-Willebrand-Syndroms wird mit einer Prävalenz von ca. 2-5/1.000.000 autosomal-rezessiv vererbt. Diese schwere Form tritt allerdings selten auf. (81) Das weibliche Geschlecht ist von dieser Störung häufiger betroffen als das männliche. (82) Patientinnen und Patienten mit von-Willebrand-Syndrom neigen weniger zu spontanen Blutungen als Patientinnen und Patienten mit Hämophilie. (83)

### **7.2.4.3 Pathogenese**

Der von-Willebrand-Faktor ist ein Plasmaprotein. Er bildet eine Brücke zwischen Thrombozyten und dem verletzten Endothel, da er an den Glykoprotein-Ib/IX-Rezeptor der Thrombozytenmembran und am Subendothel bindet. Des Weiteren bildet er im peripheren Blut Komplexe mit FaktormVIII und schützt diesen vor Proteolyse. Daher können beim von-Willebrand-Syndrom das vWF-Antigen und die Faktor-VIII-Aktivität vermindert sein. Der von-Willebrand-Faktor beeinflusst nicht nur die primäre sondern auch die sekundäre Hämostase. (60)

Es gibt drei Typen des von-Willebrand-Syndroms. Diese unterscheiden sich in ihrer Häufigkeit, ihrem Erbgang und in ihrer Auswirkung auf die Konzentration des vWF. (78)

<b>Schweregrade bzw. Typen des von-Willebrand-Syndroms</b>	
Typ I	autosomal-dominant vererbt, Verminderung des vWF (80%) leichte Blutungen
Typ II	autosomal-dominant vererbt, qualitativer Defekt des vWF (15-20%) leichte bis mittelschwere Blutungen
Typ III	autosomal-rezessiv vererbt, kompletter Mangel an vWF (sehr selten) schwere Blutungen

*Tabelle 17 Einteilung des von-Willebrand-Syndroms; modifiziert nach (84)*

#### **7.2.4.4 Klinik**

Typisch für das von-Willebrand-Syndrom sind Schleimhautblutungen, welche insbesondere im Nasen-Rachen-Raum vorkommen. (60, 85) Diese treten in leichten Fällen nur nach Operationen oder Traumen und in schweren Fällen spontan auf. (60) Im Vergleich zur Hämophilie treten hier spontane Blutungen selten auf. (84) Beim von-Willebrand-Syndrom findet man im Gegensatz zur Hämophilie lang anhaltende Blutungen auch aus kleinen Schnitt- und Schürfwunden sowie andauernde Blutungen nach operativen Eingriffen und Zahnbehandlungen. Starke Blutungen im Bereich der Schleimhäute anlässlich operativer Eingriffe können bei vorher unauffälligen Personen als Erstsymptom auftreten. Bei der schweren Form des von-Willebrand-Syndroms ist auch die sekundäre Hämostase, als Ausdruck des begleitenden Faktor-VIII-Mangels, betroffen. Neben den Schleimhautblutungen werden hier auch Gelenk- und Muskelblutungen beobachtet. Von Bedeutung sind schwere und langanhaltende Regelblutungen bei jugendlichen Mädchen, da diese in ihrer Schwere oft unterschätzt werden. (85)

<b>Typische Symptome des von-Willebrand-Syndroms</b>
Häufiges Nasenbluten
Zahnfleischblutungen oder andere Schleimhautblutungen
Neigung zu Hämatomen (auch an ungewöhnlichen Stellen)
Nachblutungen nach Operationen, Zahnbehandlungen,
Bei Mädchen: besonders starke oder lange Regelblutung

*Tabelle 18 Die fünf häufigsten Warnzeichen für ein von-Willebrand-Syndrom (86)*

#### **7.2.4.5 Diagnostik**

Die Diagnose des vWS wird an Hand einer positiven Familienanamnese und der dazugehörigen Klinik gestellt. Die Blutungszeit, welche bei der Hämophilie normal ist, kann durch die Funktionsstörung der Thrombozyten verlängert sein. (87) Bei den Typen 1 und 3 sind die Konzentration von vWF, die Faktor-VIII-Aktivität sowie die Thrombozytenaggregation vermindert. Die Diagnose ist erst nach wiederholt pathologischen Befunden zu stellen, da im Stress und bei Infektionen der von Willebrand-Faktor ansteigt. (88)

#### **7.2.4.6 Therapie**

Als primäre Therapiemaßnahme sollte eine sorgfältige lokale Blutstillung erfolgen. (88) Des Weiteren kommen Antifibrinolytika wie Tranexamsäure 10-20 mg/kgKG sowie gefäßwirksame Nasensprays bei Epistaxis zur Anwendung. Bei Meno- und Metrorrhagien sind zur Zyklusregulierung Gestagenpräparate bzw. Kontrazeptiva mit höherem Gestagenanteil zu verordnen. (89)

Bei leichtem von- Willebrand-Syndrom kann auch endogen gespeicherter vWF durch die Gabe von Desmopressin von 0,3 µg/kgKG freigesetzt und für die Hämostase verfügbar gemacht werden. Da beim Typ III kein vWF nachweisbar ist, ist diese Option für Patientinnen und Patienten mit vWS Typ III nicht gegeben. Die Gabe von Desmopressin ist bei Patientinnen und Patienten mit Neigung zu

zerebralen Krampfanfällen problematisch. Wegen der Gefahr der Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei Kindern unter drei Jahren, sollte Desmopressin nur unter kontrollierten Bedingungen gegeben werden. (88)

Vor allem beim von-Willebrand-Syndrom Typ III ist die Substitution des von Willebrand-Faktors durch vWF-haltige Faktor-VIII-Konzentrate indiziert. Bei diesen Patientinnen und Patienten lassen sich operative Eingriffe nur unter Substitution mit geeigneten Konzentraten durchführen. Bei größeren Operationen sollte zusätzlich auch Thrombozytenkonzentrate bereitgestellt werden, die bei nicht ausreichender Blutstillung transfundiert werden können. (88)

## **7.3 Vaskuläre hämorrhagische Diathesen**

Bei den Vasopathien sind die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sowie die Thrombozyten normal, während die Blutungszeit verlängert sein und sich die verminderte Kapillarresistenz im positiven Kapillarresistenztest, dem Rumpel-Leede-Test, zeigen kann. Bei diesem Test treten nach fünf Minuten venöser Stauung mit einer Blutdruckmanschette punktförmige Blutungen am Unterarm auf. Typisch für dieses Krankheitsbild sind Petechien und hämorrhagische Maculae an den distalen Unterschenkeln und am Gesäß. (90) Zu den angeborenen vaskulären hämorrhagischen Diathesen zählen Morbus Osler-Rendu sowie hereditäre Bindegewebserkrankungen wie Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom. (91) Die Purpura Schönlein-Henoch zählt zu den erworbenen Vasopathien. (90)

### **7.3.1 Morbus Osler-Rendu**

#### **7.3.1.1 Definition**

Beim Morbus Osler-Rendu, auch als hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie bekannt, handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. (92) Durch den Verlust kontraktile Strukturen der Gefäßwand kommt es hier zu Gefäßerweiterungen und Gefäßbrüchen. Teleangiectasien im Mund-Nasen-Bereich, Epistaxis, und arteriovenöse Fehlbildungen in inneren Organen zählen zu den wichtigsten Manifestationen. (92)

#### **7.3.1.2 Epidemiologie**

Das Manifestationsalter für Morbus Osler-Rendu liegt bei Kindern und Jugendlichen bei 12 Jahren. Dieses Manifestationsalter wurde durch das Auftreten erster Episoden von häufigem Nasenbluten definiert. (93)

### **7.3.1.3 Pathogenese**

Zwei Gene konnten identifiziert werden, deren Mutationen zur Ausbildung der hereditären hämorrhagischen Teleangiectasie führen. Zu diesen zählen Endoglin und die Aktivin-Rezeptor-ähnliche Kinase 1. Zahlreiche unterschiedliche Mutationen in beiden Genen wurden in den letzten Jahren beschrieben, allerdings konnte eine Phänotyp-/Genotypkorrelation nicht nachgewiesen werden. Die molekulargenetische Diagnostik erfordert die komplette Sequenzierung der Gene, da die Mutationen über die gesamten Gene verteilt sind. (92)

### **7.3.1.4 Klinik**

Die Symptome können aufgrund arteriovenöser Malformationen im Bereich von Haut, Schleimhäuten, Lunge, Koronararterien, Leber, Gastrointestinaltrakt sowie dem Zentralnervensystem vielfältig sein. Neben Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt, Hämaturie und Schleimhautblutungen tragen arteriovenöse Fisteln im Bereich der Lunge zur Morbidität und Mortalität bei. Es kommt zur Bildung von Teleangiectasien und intrahepatische Shunts können zur Leberzirrhose führen. Des Weiteren verläuft die Krankheit progredient. (93)

### **7.3.1.5 Diagnostik**

Um die Diagnose Morbus Osler stellen zu können, müssen die Curacao-Kriterien überprüft werden. (94)

Mindestens drei der vier Kriterien müssen erfüllt werden um die Diagnose mit Sicherheit stellen zu können. Zu den Curaco-Kriterien gehören unter anderem das Auftreten von Nasenbluten, Teleangiectasien, viszerale Manifestationen sowie eine positive Familienanamnese. Sind nur zwei dieser Kriterien erfüllt, geht man von einem Verdachtsfall aus. (95) Die Teleangiectasien sind mit dem Glasspatel wegdrückbar und so von den Petechien, welche nicht wegdrückbar sind, abzugrenzen. (91)

Genetische Untersuchungen können entscheidend zur Diagnosestellung beitragen. (95)

#### **7.3.1.6 Therapie**

Eine kausale Therapie existiert hier nicht. (93) Die am häufigsten auftretende Manifestation ist die rezidivierende Epistaxis, daher kommt der Behandlung der Epistaxis eine besondere Bedeutung zu. Eine stetige Nasenpflege mit einer Nasensalbe wird als wichtige Maßnahme empfohlen. Mittels einer Lasertherapie kann eine Reduktion von Frequenz und Intensität erreicht werden. (92, 93)

Die Dermoplastik ist eine andere Therapieform, die bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Epistaxis, bei denen eine Lasertherapie nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, angewendet werden soll. Bei dieser Therapieform wird die Nasenschleimhaut operativ durch Hauttransplantate ersetzt. (92)

### **7.3.2 Purpura Schönlein-Henoch (PSH)**

#### **7.3.2.1 Definition**

Die Purpura Schönlein-Henoch zählt zu den erworbenen vaskulären hämorrhagischen Diathesen und stellt die häufigste Vaskulitis des Kindesalters da. (96, 97) Bei dieser Form handelt es sich um eine generalisiert verlaufende, schubartige Vaskulitis mit Befall der kleinen und mittleren Gefäße, die zwei bis drei Wochen nach Infektionen der oberen Atemwege oder nach Medikamenteneinnahme in Erscheinung tritt. (91, 98) Bevorzugter Befall sind die Haut, der Gastrointestinaltrakt und Glomeruli mit überwiegend Immunglobulin A-haltigen Immunkomplexablagerungen. (99)

### **7.3.2.2 Epidemiologie**

Vor allem Kinder im Schulalter, mit einer Inzidenz von 15 bis 25 pro 100.000 pro Jahr, sind in der kalten Jahreszeit davon betroffen. (91) Als infantiles hämorrhagisches Ödem oder Seidelmayer Kokardenpurpura wird eine bei Kindern unter zwei Jahren auftretende Variante bezeichnet. Die urtikariellen-makulösen Effloreszenzen treten hier sowohl im Bereich der Extremitäten als auch der Gesichtshaut auf. Manifestationen an Bauchorgane und Nieren sind bei dieser Form seltener. (99)

### **7.3.2.3 Pathogenese**

Zu den Kriterien zur Klassifikation der Purpura Schönlein-Henoch bei Kindern gehört neben den palpablen Purpura oder Petechien der lageabhängigen Extremitäten zusätzlich eines der folgenden Kriterien:

Diffuse, akut beginnende, kolikartige Bauchschmerzen. Weitere mögliche Manifestationen sind Invagination und Hämatochezie. Histopathologisch sind typische leukozytoklastische Vaskulitis mit überwiegend Immunglobulin A-Ablagerungen feststellbar. Ein akuter Beginn einer Arthritis oder Arthralgien sowie eine renale Beteiligung mit Proteinurie im spontanen Morgenurin oder Hämaturie zählen auch zu den Kriterien für die Klassifikation. (99)

### **7.3.2.4 Klinik**

Das klinische Bild wird durch die Lokalisation der schubweise verlaufenden Vaskulitis bestimmt. (100) Die palpable Purpura imponiert lageabhängig meist im Bereich der Streckseiten der unteren Extremität oder im Bereich des Gesäßes. (91, 99) Des Weiteren tritt neben der Haut häufig eine abdominelle Manifestation mit kolikartigen Bauchschmerzen mit Übelkeit, Erbrechen sowie blutigen Stühlen (Purpura abdominalis) auf und gelegentlich kann es sogar zu einer Invagination kommen. Die Patienten wirken meist nicht sehr krank. Diese sind meist a- oder subfebril. (99)

Ein Gelenkbefall macht sich durch eine schmerzhafte Schwellung sowie durch Bewegungseinschränkung (Purpura rheumatica) bemerkbar. Durch eine Schädigung der Nierengefäße kommt es zu einer Glomerulonephritis mit einer Mikro- oder Makrohämaturie. Eine Vaskulitis der Hirngefäße kann zu Paresen, Bewusstseinsstörungen und zu Krampfanfällen führen. Diese kommt in seltenen Fällen vor. (100)



*Abbildung 5 Ekchymosen an den Streckseiten der Beine bei Purpura Schönlein-Henoch (100)*

### **7.3.2.5 Diagnostik**

Anhand der typischen Klinik lässt sich die Diagnose der Purpura Schönlein-Henoch stellen. Die Thrombozytenzahl und -funktion, sowie die plasmatische Gerinnung sind im Normbereich. (100)

Bei Fieber sollten zusätzlich Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein bestimmt werden. Bei positivem Urinstatus soll Mikroskopie, Serumcreatinin, Serumalbumin und ein 24 Stunden Sammelurin durchgeführt werden. Quick und PTT sind bei Sugillationen aufschlussreich. Zur Differenzierung gegenüber anderen Vaskulitiden soll bei einem unklaren Hautbefund Immunglobulin A (IgA), antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und antinukleäre Antikörper

(ANA) untersucht werden. Ein Test auf okkultes Blut sowie die Bestimmung des Faktor XIII kann bei Verdacht auf eine primär abdominell beginnende Purpura Schönlein-Henoch aufschlussreich sein. Bei Bauchschmerzen ist eine Sonografie des Abdomens zu Verifizierung einer Darmwandblutung oder Invagination sinnvoll.

(99)

Eine Sonografie, gegebenenfalls auch eine Magnetresonanztomografie (MRT) des betroffenen Gelenks, ist zur Abgrenzung einer septischen Arthritis ratsam. Bei einem Verdacht auf eine ZNS-Blutung ist ein MRT vom Schädel und bei pulmonaler Hämorrhagie sind Thoraxröntgen und eine Computertomografie des Thorax durchzuführen. Die Indikation für eine Nierenbiopsie ist bei einer Proteinurie über 2g/g Kreatinin, die länger als vier Wochen persistiert, bei nephrotischem und nephritischem Syndrom sowie Verschlechterung der Nierenfunktion empfohlen. Nur in Ausnahmefällen ist eine Biopsie der Haut zur Abgrenzung anderer Vaskulitiden oder bei schwerer Organbeteiligung erforderlich.

(99)

### **7.3.2.6 Therapie**

Die Diagnose und symptomatische Therapie kann bei unkomplizierten Verläufen durch die Kinderärztin oder dem Kinderarzt erfolgen. Bei Kindern unter zwei Jahren sowie bei schlechtem Allgemeinzustand, bei Bauchschmerzen, Fieber atypischem Exanthem wird eine stationäre Aufnahme empfohlen. Dies ist ebenso bei Makrohämaturie, Ödemen, Proteinurie, erhöhtem Serumcreatinin und arterieller Hypertonie ratsam. In diesen Fällen sollte auch ein pädiatrischer Nephrologe hinzugezogen werden. (99)

Eine kausale Therapie ist bei der Purpura Schönlein-Henoch nicht möglich und eine grundsätzliche Immobilisierung nicht notwendig. Diese kann allerdings bei ausgeprägter Organbeteiligung empfehlenswert sein. (99)

Die Gabe von Paracetamol sowie bei unzureichender Wirkung NSAR, wie z.B. Ibuprofen oder Naproxen, sind bei muskuloskelettalen Schmerzen indiziert. Bei starken Bauchschmerzen ist die Gabe von Corticosteroiden indiziert. Diese können die Schmerzdauer verkürzen und eine Invagination kann dadurch

verhindert werden. Prednison 2 mg/kgKG für die Dauer von einer Woche mit anschließendem Ausschleichen ist über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen üblicherweise ausreichend. (99)

Bei einer über sechs Wochen persistierenden kleinen Proteinurie ist eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-1 (AT-1)-Rezeptorantagonisten in Erwägung zu ziehen. Bei einer großen Proteinurie sowie nephrotischem und nephritischem Syndrom und proliferativer Histologie ist der Einsatz von hochdosierten Steroiden in Erwägung zu ziehen. Hier werden Prednison 300-500 mg/m<sup>2</sup> an alternierenden Tagen gefolgt von oralem Prednison 30 mg/m<sup>2</sup>/d für vier Wochen in absteigender Dosierung, (ab der Woche fünf 30 mg/m<sup>2</sup> jeden zweiten Tag, ab der Woche neun 15 mg/m<sup>2</sup> jeden zweiten Tag für zwei Wochen) über ca. zwölf Wochen appliziert. (99)

Als Nachsorge sollen Urinstatus und Blutdruckmessung über drei bis sechs Monate durchgeführt werden. In den ersten vier Wochen ein bis zwei wöchentliche Kontrolle, danach einmal im Monat. Bei persistierender Proteinurie und bei allen schweren Formen der renalen Beteiligung sind Verlaufskontrollen entsprechend der Klinik erforderlich. (99)

## 8 Diskussion

Zu den Erkrankungen, die am häufigsten mit einer hämorrhagischen Diathese einhergehen, gehören die Hämophilie A und B, das von-Willebrand-Syndrom, die Vitamin-K-Mangelblutung sowie Purpura Schönlein-Henoch.

Störungen der Hämostase mit Blutungsneigungen treten sowohl im Kindesalter als auch bei Erwachsenen auf. (101) Da Kinder keine kleinen Erwachsenen sind, ist die Kenntnis kindlicher Besonderheiten, wie die Altersabhängigkeit einzelner Faktoren und Inhibitoren zur Beurteilung der Laborergebnisse unerlässlich. (2)

Die Kenntnis der klinischen Symptome, wie zum Beispiel Petechien, Hämatome, verlängerte Menstruation bei jungen Frauen und Epistaxis, sowie eine ausführliche Eigen-, Familien und Medikamentenanamnese, sind wichtig um gezielte Tests durchführen zu können, damit möglichst rasch mit der richtigen Therapie begonnen werden kann.

Für die Behandlung von Blutungen bei Kindern gibt es zwischenzeitlich bewährte Konzepte (101) die in den Leitlinien, die jeweilige Krankheit betreffend, erscheinen. Diese gültigen Therapieempfehlungen, welche von Fachgesellschaften für Kinder- und Jugendheilkunde ausgearbeitet werden, werden in vier bis fünfjährigen Abständen aktualisiert. Für einige Substanzen gibt es keine explizite Zulassung für die Anwendung im Kindesalter, da die Evidenz im Sinne randomisierter Studien in der Pädiatrie aufgrund ethischer Probleme rar ist. Dies muss bei der Anwendung einiger Medikamente berücksichtigt werden, und eine exakte Nutzen-Risiko-Abwägung sollte erfolgen. (2, 101)

Die Aufklärung der Eltern und unsere jungen Patientinnen und Patienten über die Erkrankung und die möglichen Therapieoptionen ist für ein gutes Outcome und für die Erhaltung der Lebensqualität der oft schwer kranken Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen von größter Bedeutung.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Krejs, Universum Innere Medizin-Die Fachzeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin, *Muntean*, Hämatologie und Hämostaseologie, UIM 07/2015 Themenheft Hämostaseologie, Pädiatrie: Besonderheiten der Blutgerinnung im Kindesalter, <https://www.medmedia.at> Stand 26.05.2016
2. *Kurnik/Bidlingmaier/Hütker/Olivieri*, Hämostaseologie in der Pädiatrie, Schattauer, <https://www.haemostaseologie-online.com>, Hämostaseologie 2/16 Stand 21.05.2016, S. 109
3. *Bauer/Baumann/Gary/Gutmann/Höger/Kölblinger et al*, Gerinnung im klinischen Alltag, 6. Auflage. S. 325
4. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1464
5. *Pötzsch/Madlener*, Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik und Therapie, Springer, Berlin Heidelberg 2010, 2. Auflage. S. 574
6. Kretz/Becke, Anästhesie und Intensivmedizin bei Kindern, Thieme, Stuttgart, 2. Auflage. S. 12
7. *Bauer/Baumann/Gary/Gutmann/Höger /Kölblinger et al*, Gerinnung im klinischen Alltag, 6. Auflage. S. 336
8. *Kurnik/Bidlingmaier/Hütker/Olivieri*, Hämostaseologie in der Pädiatrie, Schattauer, [www.haemostaseologie-online.com](http://www.haemostaseologie-online.com), Hämostaseologie 2/16 Stand 21.05.2016, S. 110
9. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1267

10. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 130
11. *Silbernagl/Despopoulos*, Taschenatlas der Physiologie, Thieme, Stuttgart 2003, 6. Auflage. S. 102
12. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1268
13. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 29
14. <http://flexicon.doccheck.com/de/Gerinnungskaskade> Stand 12.5.2016
15. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1269-1270
16. *Silbernagl/Despopoulos*, Taschenatlas der Physiologie, Thieme, Stuttgart 2003, 6. Auflage. S. 104
17. *Greten/Rinninger/Greten*, Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2010, 13. Auflage. S. 347
18. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 472
19. *Silbernagl/Lang*, Taschenatlas der Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart 2005, 2. Auflage. S. 62
20. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 855
21. <http://www.laborlademannbogen.de/analysen/analysenspektrum/referenzbereiche-fuer-kinder/> Stand 12.5.2016
22. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/q/Quick-Wert.htm>, Stand 13.5.2016

23. *Pötzsch/Madlener*, Gerinnungskonsil Rationale Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen, Thieme, Stuttgart 2002 S. 2
24. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 129
25. *Nagl*, Hämotherapie-Beiträge zur Transfusionsmedizin, Ausgabe 9/2007, *Müller/Kläffling/Lindhoff-Last/Großmann/Seifried/Geisen*, Hämorrhagische Diathesen- Eine Übersicht, S. 13
26. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 92
27. *Braun/Dormann*, Klinikleitfaden Innere Medizin, Urban & Fischer, München 2014, 12. Auflage. S. 504
28. *Nagl*, Hämotherapie-Beiträge zur Transfusionsmedizin, Ausgabe 9/2007, *Müller/Kläffling/Lindhoff-Last/Großmann/Seifried/Geisen*, Hämorrhagische Diathesen- Eine Übersicht, S. 17
29. *Greten/Rinninger/Greten*, Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2010, 13. Auflage. S. 349
30. *Baenkler et al*, Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2015, 3. Auflage. S. 162
31. *Michels/Schneider*, Klinikmanual Innere Medizin, Springer, Heidelberg 2010, S. 204
32. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 93
33. *Siegenthaler*, Siegenthalers Differentialdiagnose Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose, Thieme, Stuttgart 2005, 19. Auflage. S. 458
34. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 469

35. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 100
36. *Kurnik et al.*, *Hämostaseologie 2/2016*, Hämostaseologie in der Pädiatrie, Schattauer, <https://www.haemostaseologie-online.com>, Stand 21.05. 2016 S. 111
37. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 471
38. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 475
39. *Baenkler et al*, Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2015, 3. Auflage. S. 163
40. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 472-473
41. *Greten/Rinninger/Greten*, Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2010, 13. Auflage. S. 350
42. *Kurnik et al.*, *Hämostaseologie 2/2016*, Hämostaseologie in der Pädiatrie, Schattauer, <https://www.haemostaseologie-online.com>, Stand 21.05. 2016, S. 114-117
43. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1281
44. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1464-1466
45. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 476

46. *Koletzko*, Kinder- und Jugendmedizin, Springer, Heidelberg 2007, 13. Auflage. S. 78
47. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 477
48. *Koletzko*, Kinder- und Jugendmedizin, Springer, Heidelberg 2007, 13. Auflage. S. 79
49. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1467-1469
50. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 94
51. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 507
52. *Koletzko*, Kinder- und Jugendmedizin, Springer, Heidelberg 2007, 13. Auflage. S. 79
53. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 474-475
54. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1470
55. *Dickerhoff/Eberl*, Leitlinie „Immunthrombozytopenie im Kindes und Jugendalter“, AWMF-online, 9/2010 S. 5-6
56. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1471
57. *Dickerhoff/Eberl*, Leitlinie „Immunthrombozytopenie im Kindes und Jugendalter“, AWMF-online 9/2010 S. 8-11

58. *Streif/Eberl/Knöfler*, Leitlinie-Thrombozytopathien: Therapie, AWMF-online, 4/2014 S. 4
59. <http://www.kinderblutkrankheiten.de/content/erkrankungen/blutplaettchen/thrombozytenfunktionsstoerung> , Stand 26.05.2016, S. 7
60. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 476
61. *Streif/Knöfler/Eberl*, Leitlinie-Thrombozytopathien, AWMF online, S. 2-5
62. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1474
63. *Streif/Eberl/Knöfler*, Leitlinie-Thrombozytopathien: Therapie, AWMF-online, 4/2014, S. 5-8
64. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1483-1484
65. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 481
66. *Koletzko*, Kinder- und Jugendmedizin, Springer, Heidelberg 2007, 13. Auflage. S. 289
67. S2k-Leitlinie „Prophylaxe von Vitamin-K-Mangelblutungen AWMF-online, 3/2016, S. 2-6
68. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1493-1495
69. S2k-Leitlinie „Prophylaxe von Vitamin-K-Mangelblutungen AWMF-online, 3/2016, S. 10-12
70. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 483

71. *Wermes*, Ratgeber für Konduktorinnen der Hämophilie, Hämophilie Zentrum, S. 4
72. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 104
73. *Kerbl/Kurz/Roos/Wessel*, Checkliste Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2011, 4. Auflage. S. 478
74. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1289-1290
75. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 135
76. [http://www.info-von-willebrand.de/info-von-willebrand-wAssets/img/grundlagen\\_abgrenzung\\_haemophilie\\_neu.gif](http://www.info-von-willebrand.de/info-von-willebrand-wAssets/img/grundlagen_abgrenzung_haemophilie_neu.gif), Stand 22.6.1016
77. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1485
78. *Baenkler et al*, Kurzlehrbuch Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2015, 3. Auflage. S. 164
79. <http://www.haemophilie-experte.de> Bluterkinder-Was Sie über Hämophilie wissen sollten, Stand 01.05.2016, S. 40-41
80. <http://www.Kinderblutkrankheiten.de>, Patienteninformation zur Hämophilie A & B S. 13-22
81. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1475
82. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S. 1291

83. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 136
84. *Arasteh/Baenkler/Bieber*, Duale Reihe: Innere Medizin, Thieme, Stuttgart 2009, 2. Auflage. S.1292
85. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1477
86. <http://www.netzwerk-von-willebrand.de>, Patientenbroschüre von-willebrand-Syndrom, Stand 9.5.2016, S. 6
87. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 137
88. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 477
89. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1478
90. *Herold*, Innere Medizin 2013, Köln. S. 146
91. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 99
92. <http://m.aerzteblatt.de/print/35719>, Stand 14.05.2016
93. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1466
94. [http://m.flexikon.doccheck.com/de/Heredit%C3%A4re\\_h%C3%A4morrhagische-Teleangiektase](http://m.flexikon.doccheck.com/de/Heredit%C3%A4re_h%C3%A4morrhagische-Teleangiektase), Stand 14.05.2016
95. <http://mosfaltblatt2008.pdf>, Morbus-Osler-Selbsthilfe e.V., Stand 14.05.2016
96. *Michl*, Basics Hämatologie, Urban & Fischer, München 2013, 3. Auflage. S. 290

97. *Hoffmann/Lentze/Spranger/Zepp*, Pädiatrie: Grundlagen und Praxis Band 2, Springer, Berlin Heidelberg 2014, 4. Auflage. S. 1617
98. *Koletzko*, Kinder- und Jugendmedizin, Springer, Heidelberg 2007, 13. Auflage. S. 290
99. Leitlinie Purpura Schönlein-Henoch, AWMF-online, 1/2013, S. 1-4
100. *Sitzmann*, Duale Reihe: Pädiatrie, Thieme, Stuttgart 2007, 3. Auflage. S. 478-479
101. *Kurnik et al.*, *Hämostaseologie* 2/2016, Hämostaseologie in der Pädiatrie, Schattauer, <https://www.haemostaseologie-online.com>, Stand 21.05. 2016, S. 123