

Diplomarbeit

**VERWENDUNG ANTITHROMBOTIKA
IN DER NEONATOLOGISCHEN PRAXIS**

eingereicht von

Oleksandra Shekhovtsova

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Otto-Loewi-Forschungszentrum der Medizinischen Universität
Graz, Lehrstuhl Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe

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 25.01.2022

Oleksandra Shekhovtsova eh.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung und Unterstützung. Darüber hinaus danke ich meiner Zweitbetreuerin Frau ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe.

Großer Dank gebührt zudem meiner Familie für ihre wertvolle Unterstützung während des Studiums.

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen	v
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	ix
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	4
3 Grundlagen	5
3.1 Hämostase bei Neugeborenen.....	5
3.1.1 Primäre Hämostase	5
3.1.2 Sekundäre Hämostase.....	11
3.1.3 Gerinnungshemmer	15
3.1.4 Fibrinolysesystem.....	17
3.2 Besonderheiten der Pharmakokinetik von Neugeborenen	19
3.2.1 Intestinale Absorption	19
3.2.2 Verteilung von Arzneimitteln.....	24
3.2.3 Metabolismus von Arzneimitteln	26
3.2.4 Ausscheidung	28
3.3 Prädisponierenden Faktoren der Thrombose bei Neugeborenen	31
3.3.1 Prädisponierende Faktoren im Zusammenhang mit Krankheiten der Mütter, des Kindes und medizinischen Eingriffen.....	33
3.3.2 Angeborene Faktoren der Thrombophilie	35
3.4 Der Verlauf der Thrombose bei Neugeborenen.....	37
3.5 Grundsätze der Behandlung von Neugeborenen mit Thrombose	42
4 Anwendung antithrombotischer Medikamente bei Neugeborenen.....	45
4.1 Antikoagulantien.....	45
4.1.1 Unfraktioniertes Heparin (UFH)	45
4.1.2 Heparine mit niedrigem Molekulargewicht.....	61
4.1.3 Vitamin-K-Antagonisten (VKA).....	68
4.1.4 Direkte orale Antikoagulantien (DOAC)	77

4.1.5	Direkte Thrombininhibitoren.....	86
4.1.6	Selektiver Faktor-Xa-Hemmer	94
4.2	Thrombozytenaggregationshemmer	95
4.2.1	Aspirin	96
4.2.2	P2Y12-Antagonisten	99
4.2.3	Dipyridamol.....	103
4.2.4	Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren.....	105
4.3	Fibrinolytika.....	108
4.3.1	Einsatz von Fibrinolytika bei Neugeborenen	108
4.3.2	Fibrinolysetechniken	110
4.3.3	Monitoring der Fibrinolyse.....	112
4.3.4	Wirksamkeit und Sicherheit von Fibrinolytika	113
5	Diskussion.....	114
6	Literaturverzeichnis.....	126

Abkürzungen

A2M	Alpha-2-Makroglobulin
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACT	Activated clotting time
AIS	Arterial ischemic stroke
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	Actual partial thromboplastin time
AT	Antithrombin
BCRP	Breast cancer resistance protein
CLEC-2	C-type lectin-like receptor-2
CPB	Cardiopulmonary bypass
CSVT	Cerebral sinus vein thrombosis
DOAC	Direct Oral Anticoagulant
dTT	Diluted thrombin time
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ECT	Ecarin clotting time
ELBW	Extremely low birth weight
ETP	Endogenes Thrombinbildungspotenzial
FFP	Fresh frozen plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPGR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
HCII	Heparin cofactor II
Hct	Hämatokrit
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
ICH	Intracranial haemorrhage
INR	International normalized ratio
ITAM	Immunrezeptor-Tyrosin-basiertes Aktivierungsmotiv
mPT	Modified prothrombin time
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic

PD	Pharmakodynamik
PF4	Platelet factor 4
P-gp	P-glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
PLA	Phospholipase A2
PLC	Phospholipase C
popPK	Population Pharmacokinetic
PTT	Partial thromboplastin time
PVT	Portal vein thrombosis
RVT	Renal vein thrombosis
SSW	Schwangerschaftswoche
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
t-PA	Tissue plasminogen activator
TRAP	Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid
TT	Thrombin time
TXA2	Thromboxane A2
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UK	Urokinase
uPA	Urokinase-type plasminogen activator
VAD	Ventricular Assist Device
VD	Volume Distribution
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wesentliche Unterschiede in der Megakaryopoese zwischen Neugeborenen und Erwachsenen.....	5
Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren der Thrombose bei Neugeborenen	31
Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von UFH.....	51
Tabelle 4: Empfehlungen für das Monitoring von UFH	53
Tabelle 5: Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten bei Kindern	72
Tabelle 6: Auswirkung von anthropometrischen Faktoren, Art der Ernährung und Fontan-Operation auf die VKA- und INR-Dosierung	73
Tabelle 7: Interaktionen zwischen VKA und anderen Medikamenten	75
Tabelle 8: Anpassung Warfarin-Dosis	76
Tabelle 9: Wirksamkeit von Aspirin zur Vorbeugung von Thrombosen bei Kindern nach operativen Eingriffen.....	96
Tabelle 10: Blutungen während der Verabreichung von Aspirin.....	99
Tabelle 11: Empfohlene Dosen von t-PA und Urokinase in der neonatologischen Praxis	111
Tabelle 12: Wirksamkeit und Sicherheit von Fibrinolytika bei Neugeborenen	113
Tabelle 13: Die wichtigsten Indikationen und Kontraindikationen für die am häufigsten verwendeten Medikamente.....	114
Tabelle 14: Die häufigsten Komplikationen für die verwendeten Medikamente.....	117
Tabelle 15: Die am häufigsten verwendeten antithrombotischen Medikamente je nach Lokalisation der Thrombose.....	118

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz der Seltenheit der Thrombophilie bei Neugeborenen wird sie durch lebensbedrohliche Komplikationen zu einem der relevantesten Probleme in der modernen Pädiatrie und Pharmakologie. In erster Linie liegt dies daran, dass Thrombosen und Thromboembolien bei Neugeborenen einen ausschließlich schweren Verlauf haben.

Für die Behandlung und Vorbeugung von Thrombosen steht eine breite Palette von Arzneimitteln zur Verfügung, darunter sowohl klassische als auch moderne Produkte. Der Einsatz dieser Medikamente in der Neonatologie unterscheidet sich jedoch erheblich von der Verwendung bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die Anwendung von Antithrombotika bei Neugeborenen wird sowohl von der entwicklungsbedingten Hämostase als auch von den histologischen und physiologischen Besonderheiten des Neugeborenen maßgeblich beeinflusst. Daher ist eine einfache Übertragung von Erfahrungen aus der Erwachsenenpraxis auf die Neonatologie nicht akzeptabel.

Ziel dieser Arbeit ist die Zusammenfassung der verfügbaren Literatur – relevanter systematischer Übersichten, Artikel, Abstracts, kontrollierter Studien und Fallberichte von 1999 bis 2021 –, um die Verwendung der antithrombotischen Therapie in der Neonatologie zu beleuchten. Daraus folgt die Kernfrage: Was sind die Indikationen, Kontraindikationen und mögliche Komplikationen für jede Gruppe von antithrombotischen Arzneimitteln – Thrombozytenfunktionshemmer, Antikoagulantien und Fibrinolytika – sowie der einzelnen Medikamente unter Berücksichtigung verschiedener Krankheiten der Neugeborenen?

Methoden: Diese Arbeit erfolgt als eine Literaturrecherche über die Verwendung von Antithrombotika bei Neugeborenen. Für diese Literaturrecherche wurden Online-Datenbanken (The Cochrane Library, PubMed, Medline, CINAHL, Ovid, UpToDate, Europa PMC, NLM) als Quellen ausgewählt und sodann die relevanten systematischen Übersichten, Artikel, Zusammenfassungen, kontrollierten Studien und Fallberichte aus den Jahren 1999 bis 2021 einbezogen und zusammengefasst.

Ergebnisse: Im Rahmen dieser Arbeit wurde die gesammelte Literatur ausgewertet. Es wurden die wichtigsten Indikationen und Kontraindikationen für den Einsatz, die Dosierung und die Schemata von Antikoagulantien sowie die Fragen der Therapieüberwachung, der Sicherheit und der Wirksamkeit der Behandlung betrachtet. Zudem wurden die Möglichkeiten des Einsatzes neuer Medikamentengruppen in der Neonatologie zur Behandlung schwerer, unbehandelter Thrombosen und in der Herzchirurgie geprüft.

Abstract

Background: Despite the rarity of thrombophilia in neonates, its life-threatening complications make it one of the most relevant problems in modern pediatrics and pharmacology. Primarily, it is because thrombosis and thromboembolism in newborns have an exclusively severe course.

A wide range of drugs is available for the treatment and prevention of thrombosis, including both classical and modern products. However, the use of these drugs in neonatology differs significantly from their use in older children and adults. The use of antithrombotics in neonates is significantly influenced by both developmental hemostasis and the histologic and physiologic characteristics of the neonate. Therefore, a simple transfer of experience from adult practice to neonatology is not acceptable.

Aim: This work summarizes the available literature: relevant systematic reviews, articles, abstracts, controlled trials, and case reports from 1999-2021 to shed light on the use of antithrombotic therapy in neonatology. From this follows the key question: what are the indications, contraindications, and potential complications for each group of antithrombotic drugs - antithrombotic agents, anticoagulants, and fibrinolytics, as well as the individual drugs, considering various diseases of the newborn.

Methods: This work is done as a literature review on use of antithrombotics in neonates. For this literature review, the online databases (The Cochrane Library, PubMed, Medline, CINAHL, Ovid, UpToDate, Europa PMC, NLM) are selected as sources, then the relevant systematic reviews, articles, abstracts, controlled studies, and case reports from 1999-2021 are included and summarized.

Results: In this work, the collected literature was reviewed. The main indications and contraindications for the use, dosage, and regimens of anticoagulants, as well as the issues of treatment monitoring, safety, and efficacy were considered. The potential for use of new groups of drugs in neonatology for the treatment of severe, untreated thrombosis and in cardiac surgery was reviewed.

1 Einleitung

Der Bedarf an antithrombotischen Mitteln in der Neonatologie nimmt derzeit erheblich zu. Dies ist auf die steigende Zahl von Thrombosen bei Neugeborenen zurückzuführen. Dies wiederum hängt mit der verbesserten Qualität bildgebender Verfahren, der erhöhten Wachsamkeit der Ärzt*innen und der gestiegenen Überlebensrate vieler Gruppen schwerkranker Kinder (z. B. mit angeborenen Fehlbildungen und extrem Frühgeborenen) zusammen.

Die Steigerung der Überlebenschancen schwerkranker Neugeborener und Frühgeborener ist eng mit dem Einsatz von extrakorporaler Lungenunterstützung (ECMO) verbunden. Die Anwendung der ECMO ist ohne die Verwendung von Antikoagulantien nicht möglich. Neben der ECMO besteht derzeit ein hoher Bedarf an Antikoagulantien in der pädiatrischen Herzchirurgie. Dazu gehören CPB, VAD-Implantation, Implantation künstlicher Herzklappen oder Stent-Implantation usw.

Bis vor Kurzem waren nur UFH, NMH und Fibrinolytika für den Einsatz in der neonatalen Praxis zugelassen. Die Verwendung der oben genannten Medikamentengruppen ist jedoch mit vielen Schwierigkeiten und Nachteilen verbunden, so dass ein zunehmender Bedarf an neuen antithrombotischen Medikamenten besteht. Seit diesem Jahr ist Rivaroxaban für den Einsatz in der Neonatologie/Pädiatrie zugelassen. Ein weiteres Antikoagulans, Dabigatran, steht ebenfalls vor der Zulassung. Leider werden neue Medikamente, die bei Erwachsenen bereits gut etabliert sind, nicht so schnell in die pädiatrische Praxis eingeführt, wie es die Bedürfnisse der Neugeborenen erforderten. Die Einführung von antithrombotischen Medikamenten in der Neugeborenenpraxis ist mit einer Reihe von Problemen verbunden.

Die erste Gruppe von Schwierigkeiten hängt mit den Eigenschaften der Hämostase von Neugeborenen zusammen. Das Vorhandensein von Hämostaseeigenschaften bei Neugeborenen führt zu erheblichen Unterschieden in der Pharmakodynamik (PD) einer Reihe von Arzneimitteln.

Die zweite Gruppe von Schwierigkeiten hängt mit der spezifischen Pharmakokinetik (PK) des Neugeborenen zusammen.

Die dritte Gruppe von Schwierigkeiten ergibt sich aus den ersten beiden. Die Besonderheiten des Blutstillungssystems bei Neugeborenen und die Besonderheiten der grundlegenden pharmakokinetischen Prozesse erlauben keine einfache Übertragung der Erfahrungen mit der Anwendung einer bestimmten Arznei bei Erwachsenen auf die Neugeborenen, wie dies

in früheren Jahren üblich war. Dies führt zur Entwicklung von Studien für diese Gruppe von Kindern. Die Forschung der Neugeborenen stellt eine Reihe zusätzlicher Herausforderungen dar. Dazu gehören ethische Fragen und die Unmöglichkeit, häufig große Blutproben für die Untersuchung zu entnehmen. Darüber hinaus fehlt es immer wieder an Kindern, um aussagekräftige Statistiken zu erstellen.

In dieser Arbeit werden die Probleme und Erfolge im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antithrombotika bei Neugeborenen dargestellt.

In dem Kapitel, das sich mit den Grundlagen befasst, werden die Faktoren betrachtet, die die PD/PK von antithrombotischen Wirkstoffen beeinflussen:

- das Vorhandensein einer entwicklungsbedingten Hämostase, die die PD von Antikoagulantien erheblich beeinflusst;
- die physiologischen Merkmale von Neugeborenen, die die wichtigsten PK-Prozesse beeinflussen.

Bei der Betrachtung dieser physiologischen Merkmale wird auf die Faktoren geachtet, die diese Merkmale auf biochemischer Ebene bestimmen:

- Besonderheiten der Expression verschiedener Membrantransporter oder metabolischer Enzyme auf der Zelloberfläche von Reif- und Frühgeborenen;
- Besonderheiten des Einflusses dieser Expression auf die Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln.

Außerdem werden die wichtigsten Faktoren, die zur Thrombose in dieser Altersgruppe von Kindern beitragen, besprochen. Am Ende dieses Kapitels werden die allgemeinen Merkmale des Verlaufs der Thrombose beim Neugeborenen und die Grundprinzipien ihrer Behandlung betrachtet.

Das nächste Kapitel beschreibt die Fragen im Zusammenhang mit der Anwendung der wichtigsten Antithrombotika bei Neugeborenen, die zu drei Medikamentengruppen gehören: Antikoagulantien, Thrombozytenfunktionshemmer und Fibrinolytika.

Es werden verschiedene Kohorten- und randomisierte Studien zum Einsatz dieser Medikamente in der Neonatologie besprochen, wobei auf die Schwierigkeiten hingewiesen wird, die mit der Durchführung solcher Studien verbunden sind. Auf dieser Grundlage wird der Bedarf an weiterer Forschung bei Kindern in diesem Alter aufgezeigt. Auf Grundlage der verfügbaren Literatur werden die PD/PK dieser Arzneimittel beschrieben und die aktuellen

Empfehlungen für die Dosierung, das Therapieschema und das Monitoring der Behandlung sowie die Indikationen und Kontraindikationen für die Anwendung und mögliche Komplikationen hervorgehoben.

Die Arbeit schließt mit einem Diskussionsteil, der die Kernfragen der Arbeit beantwortet und weitere Perspektiven für den praktischen Einsatz von Antithrombotika in der Neonatologie darstellt.

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit erfolgt als Literaturrecherche über die Verwendung von Antithrombotika bei Neugeborenen.

Für diesen Review werden aus der Datenbanken The Cochrane Library, PubMed, Medline, CINAHL, Ovid, UpToDate, Europa PMC und NLM Quellen ausgesucht sowie die relevanten systematischen Übersichten, Artikel, Abstracts, kontrollierten Studien und Fallberichte von 1999 bis 2021 aufgenommen und zusammengefasst. Die Literatur über Kinder, die älter als 28 Tage sind, wird ausgeschlossen und nicht berücksichtigt.

Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet: anticoagulants, antithrombotic, oral anticoagulants, antiplatelet drug, thrombolytic antithrombin, heparin, UFH, LMWH, enoxaparin, nadroparin, reviparin, dalteparin, tinzaparin, DOAC, NOAC, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran, VKA, warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon, hirudin, argatroban, Thrombozytenfunktionshemmer, Aspirin, P2 γ 12 Rezeptor Hemmer, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, GPIIbIIIa Hemmer, abciximab, eptifibatid, tirofiban, fibrinolytics, thrombolytics, t-PA, Tissue plasminogen activator, urokinase, pharmacodynamics, pharmacokinetic, expression CYP neonates, expression p-glycoprotein neonates, BCRP neonates, clotting, thrombosis, coagulation cascade, neonate, preterm neonate, covid-19, SARS cov2, corona neonates trombosis, sepsis, asphyxia, necrotizing enterocolitis, strike, breast milk and vitamin K, eclampsia, neonate thrombosis, maternal disease and neonate thrombosis.

Die Referenzlisten der gefundenen Artikel wurden auf zusätzliche Referenzen geprüft. Da das Design und die Methodik zwischen den wissenschaftlichen Veröffentlichungen unterschiedlich waren, standen die Informationen nicht einheitlich für alle Analysen zur Verfügung.

3 Grundlagen

3.1 Hämostase bei Neugeborenen

3.1.1 Primäre Hämostase

Die Thrombozyten liegen im Zentrum der Thrombogens. Sie spielen auch eine erhebliche Rolle bei Entzündungen, der Immunantwort, Gefäßbildung und Metastasierung. Die Megakaryopoese ist im gesunden Fötus ab der 15. SSW möglich (1). Somit sind Thrombozyten zwischen der 18. und 35. Woche der Schwangerschaft gut nachweisbar. Danach steigt die Anzahl der Thrombozyten und erreicht zur 22. SSW die Erwachsenenwerte (2). Deswegen ist als Thrombozytopenie der Neugeborenen allgemein anerkannt die Senkung der Anzahl von Thrombozyten $< 150.000/\mu\text{l}$. Die Konzentration von zirkulierenden Megakaryozyten (MK) ist beim Fötus und Neu- und Frühgeborenen erheblich höher als beim Erwachsenen (3). Die Konzentration von Thrombopoetin der gesunden Vollzeit- und Frühgeborenen ist auch höher als bei gesunden Erwachsenen. Außerdem haben die Neugeborenen mit Thrombozytopenie einen deutlich niedrigeren Thrombopoetinspiegel als Erwachsene mit Thrombozytopenie. Die Unterschiede in der Megakaryopoese zwischen Neugeborenen und Erwachsenen werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Wesentliche Unterschiede in der Megakaryopoese zwischen Neugeborenen und Erwachsenen (nach V. Lorenz et al. (3))

Indikatoren für Megakaryopoese	Neugeborene	Erwachsene
Thrombopoetin-Konzentrationen	Höhere bei gesunden Neugeborenen als bei gesunden Erwachsenen	Niedrigere bei gesunden Erwachsenen als bei gesunden Neugeborenen
Megakaryozytvorläufer	Reichlich	Sparsam
	Erzeugt große Kolonien und große Anzahl an Thrombozyten in vitro	Erzeugt kleine Kolonien und niedrige Anzahl an Thrombozyten in vitro
	Hoch-empfindlich für Thrombopoetin	Niedrig-empfindlich für Thrombopoetin
Megakaryozyten	Klein	Groß
	Niedere Ploidie	Höhere Ploidie
	Höhere Oberfläche CD42b-Expression	Kleinere Oberfläche CD42b-Expression

Die Rolle der morphologischen Unterschiede bei den Vorläufern der Thrombozyten ist nicht vollständig geklärt. Trotz niedrigen Grades der Polyploidie sind die neugeborenen MK deut-

lich reifer, als ursprünglich angenommen war. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass die Expression von CD42b (ein Marker für die Reifung von MK) höher als bei Erwachsenen ist. Es wurde postuliert, dass eine rasche Proliferation ohne Polyploidisierung zu einer raschen zytoplasmatischen Reifung beiträgt, um eine Thrombozytenzahl innerhalb des Erwachsenen-Referenzwerts aufrechtzuerhalten (4, 5). Dies erklärt auch die Neigung der Neugeborenen zur Thrombozytopenie. Die Fortsetzung des Lebens der Thrombozyten wird in der Literatur als ein weiterer Mechanismus beschrieben, der zur Aufrechterhaltung des Blutzellenpools bei Neugeborenen beiträgt (6).

Die Thrombozytenadhäsion ist der erste Schritt der Thrombusbildung. Sie beginnt mit dem Eindringen der Thrombozyten in das Subendothel, wo sie sich an Kollagen binden.

Die Thrombozytenadhäsion erfordert einen vWF, der die Thrombozyten und Kollagen bindet. Der vWF ist im Neugeborenenplasma in wesentlich höherer Menge enthalten (7). Außerdem enthält Blut des Fötus und Neugeborenen in den ersten Tagen nach der Geburt ungewöhnliche große Mengen an vWF-Multimeren (nämlich ULvWFM). Diese ungewöhnliche Menge von vWF wird möglicherweise durch Vitamin-K-Mangel verursacht (8).

Die Anwesenheit der vWF-Multimere im Plasma der Neugeborenen ist wahrscheinlich das Ergebnis des Gleichgewichts mehrerer Faktoren, die sowohl die Größe als auch die Konzentration von vWF-Multimeren im Plasma bestimmen (3). Zu diesen Faktoren gehört eine erhöhte Produktion und Sekretion von Multimeren durch Endothelzellen, die sich an Endothelzellen anlagern. Unter hohem „shear stress“ bildet ULvWFM filamentöse Strukturen, die in der Regel schnell gespalten werden. Unter Bedingungen eines Metalloprotease-ADAMTS-13-Mangels (Neugeborene, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) werden diese Filamente nicht gespalten. Die nicht gespaltenen Filamente reichern sich im Plasma und auf der Endotheloberfläche an und tragen zur Aufnahme von Blutplättchen bei (9). Möglicherweise kann diese Besonderheit der Neugeborenen einen intrinsischen Mangel der Thrombozytenaktivierung bei gesunden Neugeborenen kompensieren und das Blutungsrisiko bei Kranken verringern (2, 3, 7, 8, 10).

Die Aktivierung der Thrombozyten ist der nächste wichtige Schritt im Prozess der Gerinnungsbildung. Während der Aktivierung durchlaufen Erwachsenenthrombozyten eine Reihe wichtiger Veränderungen.

- Erstens findet ein Formwandel („shape change“) der Thrombozyten statt. Es entstehen zahlreiche Scheinfüßchen und Ausstülpungen, die zu einer Vergrößerung der Thrombozytenoberfläche führen.
- Zweitens wird die endoplasmatische Membran der Blutzelle nach außen gestülpt, was zu einer sofortigen Zunahme der Expression von Thrombozytenrezeptoren führt.
- Drittens findet eine Degranulation der Thrombozyten statt, die eine rasche Freisetzung einer Vielzahl bioaktiver Substanzen auslöst.

Neugeborenthrombozyten reagieren jedoch nicht so heftig auf Gefäßverletzungen oder die Exposition gegenüber einem Thrombozytenagonisten. Die Ergebnisse der jüngsten Beobachtungen von M. Andrew et al. (11) zeigen eine signifikant beeinträchtigte Antwort der Neugeborenthrombozyten auf Agonisten. Die Aktivierung der Blutzellen von Neugeborenen ist seither Gegenstand heftiger Debatten. Die Forscher*innen haben nach wie vor zu zwei Fragen keine eindeutige Meinung:

1. Welche Faktoren können die reduzierte Aktivität der neugeborenen Thrombozyten verursachen?
2. Wie können die neugeborenen Thrombozyten die in vitro gezeigte Hyporeaktivität in vivo kompensieren?

Anomalien in der Morphologie der Thrombozyten wurden ursprünglich als möglicher Faktor angesehen, der die Aktivierung der Thrombozyten bei Neugeborenen verhindert. K.L. Saving et al. (12) brachten deutliche morphologische Unterschiede hervor: Die Erwachsenenthrombozyten haben mehr Pseudopodium, mehr Glykogenablagerungen, eine sichtbarere Mikrotubuli-Struktur, signifikant weniger Alpha-Granula und kleinere Flächen/Perimeter als die Neugeborenthrombozyten. Außerdem wurde festgestellt, dass die Thrombozyten von Neugeborenen, die vaginal entbunden wurden, größer sind als die von Neugeborenen, die per Kaiserschnitt entbunden wurden. Dieser Unterschied wurde ursprünglich mit Geburtsstress erklärt. D. Urban et al. (13) berichteten über eine signifikant reduzierte Menge an dichten Granulen in der Reihenfolge Fötus, Frühgeborene, Neugeborene, wobei der Fötus die geringste Anzahl an dichten Granulen aufweist.

Weitere Auswertungen der Ultrastruktur von Thrombozyten der Neugeborenen in Bezug auf die sekretorischen Vorgänge bei der Aktivierung wurden von E. Caparrós-Pérez et al. (14) durchgeführt. Bei Experimenten untersuchten sie die Ultrastruktur von Thrombozyten von Neugeborenen und Erwachsenen nach der Agonistenaktivierung. Dabei konstatierten sie,

dass unter Ruhebedingungen Thrombozyten von Neugeborenen und Erwachsenen ultrastrukturell identisch sein. Nach Agonistenstimulation kann man eine Degranulation bei Erwachsenenthrombozyten beobachten, während die Granule in den Thrombozyten Neugeborenen lange inaktiviert bleiben. Nach Meinung der Forscher sind sie offenbar nicht zur Zentralisierung oder Fusion in der Lage. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Proteine, die zur Katalyse der Fusion biologischer Membrane und zum Transport von „small molecules“ führen, verwendet. Dabei wurde herausgefunden, dass Thrombozyten der Neugeborenen in Vergleich zu denen von Erwachsenen signifikant reduzierte Niveaus von solchen Proteinen haben.

Nach S. Israel et al. (15) liegen dem Zytoskelett und seinen Veränderungen wichtige Prozesse wie Formwandel, Kontraktion und Entleerung der Granula zugrunde. Sie beobachteten, dass diese Kontraktion von Fibrinogenbindung an Thrombozyten und der Montage des Aktin-Myosin-Zytoskeletts abhängt. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Thrombozyten der Neugeborenen und Erwachsenen.

In nachfolgenden Studien wurde versucht, die gestörte neonatale Thrombozytenaktivierung durch eine Reihe von strukturellen und biochemischen Veränderungen der neonatalen Mikrotubuli zu erklären. Diese Mikrotubuli bilden ein Bündel entlang der Thrombozytenperipherie. Nach Aktivierung beginnt der Windungsprozess des Randbandes. Dies führt zur Formwanderung. Diese Mechanismen sind immer noch nicht genau erklärt (16). Das β 1-Tubulin ist ein wichtigster Bestandteil des Randbandes. Die Neugeborenen-Thrombozyten zeigen eine reduzierte β 1-Tubulin mRNA (TUBB1) und β 1-Tubulinexpression im Vergleich mit denen von Erwachsenen. Weitere Untersuchungen zeigten, dass eine verringerte Expression von β 1-Tubulin von Thrombozyten der Neugeborenen ihre Morphologie nicht beeinflusst. Das bedeutet, dass die verringerte β 1-Tubulinkonzentration nicht das Randband beeinflusst. Es wurde auch berichtet, dass ein Mangel TUBB1-mRNA und β 1-Tubulin teilweise durch Hyperexpression anderer Isoformen kompensiert werden kann (14).

Eine verminderte Expression von Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche bei Neugeborenen wird als ein möglicher Mechanismus für eine geringere Aktivierung angesehen. A. Schlagenhaut et al. (17, 18) berichteten über eine Abnahme der Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR1, PAR4) und eine höhere Expression von GPIIb/IIIa. Die Autor*innen fanden, dass die verringerte Aktivierungskapazität aufgrund eines Rückgangs von PAR1 und PAR4 durch eine hohe Expression von GPIIb/IIIa nicht kompensiert werden kann.

Bei Frühgeborenen wurde im Vergleich zu Termingeborenen eine geringere GPIIIa-Expression beobachtet (19). Ein noch deutlicherer Rückgang der Expression wurde für GPIIb/IIIa festgestellt. Sowohl bei Früh- als auch bei Termingeborenen wurde eine verminderte Expression dieses Peptids beobachtet. Die Autor*innen beschrieben auch einen geringen Anstieg der Degranulation sowie einen geringen Anstieg der PAC-1-Kapazität in den ersten zwölf Lebenstagen. (PAC-1 ist ein monoklonaler Antikörper, der die aktivierungsinduzierte Konformation von GPIIb/IIIa erkennen kann.) Die Rezeptorexpression bei Neugeborenen wird weiter unten noch ausführlicher behandelt.

Dennoch kann die verminderte Reaktion auf Agonisten wie Kollagen, ADP, Epinephrin und Thromboxan nun als erwiesen angesehen werden. Die Reaktion der neonatalen Thrombozyten auf Thrombin ist reduziert oder normal und scheint von der Thrombinkonzentration abhängig zu sein (4, 20–22).

Die verringerte Aktivität äußert sich durch die aktivierungsinduzierte Abnahme der Expression von P-Selektin, GPIIb/IIIa-Komplex und P1b-IX-V. Die Aktivierung der Thrombozyten von Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht wurde auch ausgeprägt reduziert. Maximale Verringerung der Thrombozytenaktivierung wurde am dritten bis vierten Lebenstag beobachtet. Dann steigt die Aktivierungsfähigkeit und erreicht das Niveau der Erwachsenen am zehnten bis vierzehnten Lebenstag (23).

Neugeborenenblutplättchen bilden nach Inkubation mit Arachidonsäure deutlich weniger Thromboxan A₂ (TXA₂). Dies deutet auf eine vermutete Störung der Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-Signalwege hin. Die Arbeit von S. Israels et al. (21, 24) zeigte eine verringerte Arachidonsäurefreisetzung und TXA₂-Produktion durch neonatale Thrombozyten als Reaktion auf Kollagenstimulation und niedrige Thrombinkonzentration. Nach Ansicht der Autor*innen benötigen Agonisten wie Kollagen und niedrige Thrombinkonzentrationen TXA₂, um die Thrombozytenaktivierung zu maximieren. Diese Eigenschaft der neonatalen Thrombozyten kann durch eine erhöhte Freisetzung von Arachidonsäure nach Stimulation mit einer höheren Thrombinkonzentration kompensiert werden.

K.L. Saving et al. (25) bestätigten Unterschiede in den Thrombozytenaktivierungsreaktionen auf Ristocetin und Kollagen sowie auf Thrombin. Es wurde auch nachgewiesen, dass bei Neugeborenen die Thrombozyten nicht im aktiven Zustand zirkulieren. In der Studie nehmen die Autor*innen an, dass die Überempfindlichkeit der Thrombozyten bei Neugeborenen eine Folge der gestörten intrazellulären Signaltransduktion ist.

Die Annahme von gestörten Signaltransduktionswegen wurde in einer Reihe von Studien bestätigt. A.T. Hardy et al. zeigten, dass eine gestörte Signaltransduktion nach Kollagenaktivierung auf eine beeinträchtigte Signaltransduktion durch GPVI und CLEC-2 zurückzuführen ist (26).

S.M. Baker-Groberg et al. (10) beobachteten einen deutlichen Rückgang der P-Selektin-Expression und eine Abnahme der GPIIb/IIIa-Aktivierung als Reaktion auf die folgenden Agonisten: TRAP-6, ADP, U46619, CRP und Rhodocytin. Dies deutet auf eine Unterbrechung der Transduktionswege von ITAM hin, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation führt.

Da die Unterbrechung der Signaltransduktionswege in neonatalen Thrombozyten inzwischen als einer der wichtigsten Mechanismen gilt, die die Aktivierung von Blutzellen beeinflussen, werden die wichtigsten Modi der Signaltransduktion ausführlicher erörtert.

Die agonisteninduzierte Thrombozytenaktivierung beginnt mit der Hydrolyse einer der in den Thrombozyten exprimierten Phospholipase-C-(PLC-)Isoformen. Letztendlich sollte eine Reihe von enzymatischen Umwandlungen zu einem Anstieg der intrazellulären Calcium- Ca^{2+} -Konzentration führen. Der Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration löst die Umschaltung des calciumabhängigen Signalsystems aus, das aus einem Ca^{2+} -abhängigen Austauschfaktor (CalDAG-GEF), einem Schalter (Rap1) und einem Adaptor (RIAM) besteht. Welche Phospholipase-Isoform aktiviert wird, hängt von dem Agonisten ab. Infolgedessen werden verschiedene Kaskadensysteme aktiviert. Inzwischen sind drei Aktivierungswege beschrieben worden:

- Kollagen induziert die Aktivierung von PLC γ 2. Die weitere Aktivierung erfolgt über Adaptormoleküle und Tyrosinkinase (27);
- Thrombin, TA2 und Epinephrin induzieren eine PLC β -Aktivierung. Sie wirken über ein oder mehrere Proteine der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) (27);
- ADP induziert die Aktivierung von P2Y1/P2Y12 über einen positiven Rückkopplungsmechanismus (18).

A.T.P. Ngo et al. (18) bestätigten die reduzierte Expression von PAR1 und PAR4 auf der Oberfläche von Neugeborenthrombozyten nach der Einwirkung von Agonisten. Es wurde ein Rückgang der α -Granulatsekretion und der GPIIb/IIIa-Aktivierung aufgrund der PAR1-Aktivierung beobachtet. Die Autor*innen zeigten jedoch, dass die Blutzellen der Neugeborenen ihre Fähigkeit beibehielten, auf die über P2Y1- und P2Y12-Rezeptoren vermittelte

ADP-Stimulation zu reagieren, was nach ihrer Ansicht auf eine funktionelle Zunahme der neonatalen Thrombozytenaktivierung über die ADP-Rückkopplungsschleife hinweist.

Wenn Thrombozyten aktiviert werden, wandern negativ geladene Phospholipide in der Zellmembran zur äußeren Schicht. Dies führt zur Bildung einer negativ geladenen Oberfläche, die als Katalysator wirkt (3). Gerinnungsproteasen (V, IX, X, Prothrombin) und Cofaktoren (Va und VIIIa) binden sich an spezifische hochaffine Rezeptoren auf dem aktivierten Thrombozyten. Der Phosphatidylseringehalt in der Membran von Thrombozyten am Termin geborenen Neugeborener ist fast identisch mit dem von Phosphatidylserin von Erwachsenen, sowohl vor als auch nach der Thrombinstimulation. Auch die Verteilung der Phospholipide in der Membran von Neugeborenen- und Erwachsenenthrombozyten unterscheidet sich nicht wesentlich. Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede in der Fettsäurezusammensetzung der Membranen und in ihrem Sättigungsgrad festgestellt (28).

Aktiviert Thrombozyten dienen als Quelle für Thrombozyten-Mikropartikel, die an der Thrombusbildung beteiligt sind. Die Rolle der aus Thrombozyten gewonnenen Mikropartikel bei der Blutgerinnung ist noch nicht vollständig geklärt. Sie sind jedoch von großem Interesse für die Forschung. So spielen platelet-derived Mikropartikel möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entwicklung thrombotischer Läsionen während der ECMO bei Neugeborenen (29). Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich der prozentuale Anteil der freigesetzten Mikropartikel bei Neugeborenen nicht signifikant von dem bei Erwachsenen unterscheidet (30).

3.1.2 Sekundäre Hämostase

Gerinnungsproteine können bereits in der frühen Embryonalperiode nachgewiesen werden: vWF, Thrombomodulin, mRNA des Gewebefaktors und TFPI (tissue factor pathway inhibitor) wurden mit der 4. SSW nachgewiesen. Die fibrinolytische Aktivität und die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber konnten mit der 5. SSW bestimmt werden (31). Vitamin-K-abhängige Faktoren können mit der 10. SSW bestimmt werden. Die Konzentration vieler Gerinnungsfaktoren bleibt jedoch bis zur Geburt des Kindes niedrig. Die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren ändern sich ungleichmäßig. Die Konzentration einiger Faktoren kann über einen Zeitraum von Tagen bis Wochen oder Monaten ansteigen. Die Konzentrationen anderer Faktoren können über längere Zeiträume vermindert bleiben (31, 32).

Die Blutspiegel der Vitamin-K-abhängigen Faktoren bleiben lange nach der Geburt niedrig. Es hat sich gezeigt, dass die Konzentrationen der Vitamin-K-abhängigen Faktoren FII, FVII,

FIX und FX bei Neugeborenen trotz Vitamin-K-Prophylaxe nur die Hälfte oder ein Drittel der Erwachsenenwerte erreichen (32). Die Gründe für diese gleichbleibend niedrige Konzentration der Vitamin-K-abhängigen Faktoren sind noch unklar. Dieser Unterschied könnte auf eine verminderte Produktion von Gerinnungsproteinen beim Fötus oder Neugeborenen zurückzuführen sein. Die mRNA-Konzentrationen für Vitamin-K-abhängige Faktoren sowie für Fibrinogen, AT und Protein C in Leberzellen erreichen jedoch bereits nach 5 bis 10 Schwangerschaftswochen das Niveau von Erwachsenen. Auch die mRNA-Nukleotidsequenzen für Faktor IX und Faktor X zeigten keine Veränderung (33).

Die anhaltend niedrigen Konzentrationen von Vitamin-K-abhängigen Faktoren können auch durch eine erhöhte Clearance von Plasmaproteinen erklärt werden. Die beschleunigte Clearance von Fibrinogen bei Frühgeborenen könnte diese Hypothese unterstützen (33, 34). Eine Rolle der unreifen Leber bei der verminderten Produktion von Gerinnungsproteinen wurde nach Beobachtungen an lebertransplantierten Säuglingen ausgeschlossen (34). Dagegen wurde eine hormonelle Steuerung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren als mögliche Ursache für die niedrigen Werte postuliert. Diese Vermutung wird durch die Rolle der Schilddrüse oder von Östrogenen unterstützt (35, 36). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die wichtigste Ursache dieses Mangels eine unbekannt extrahepatische sensorische Kontrolle der Gerinnungsproteine ist. Laut P. Monagle (37) ist das Gefäßendothel der wahrscheinlichste „Kandidat“ für die Rolle des „Hauptreglers“ der Gerinnungsproteine. Es ist das Endothel, das eng mit der Funktion der Gerinnungsfaktoren verbunden ist (z. B. bei der disseminierten intravaskulären Gerinnung).

Die hohen Werte von vWF im Blut von Neugeborenen und seine Rolle im Gerinnungsprozess wurden bereits erwähnt. Die Konzentrationen anderer Proteine, einschließlich V, XIII, XII und Fibrinogen, liegen schon vor der Geburt nahe an denen von Erwachsenen (32). Die Autor*innen beobachteten einen Anstieg des Faktors VIII am ersten Lebenstag, gefolgt von einem Rückgang auf das Niveau von Erwachsenen am dritten Tag. Die Rolle dieses Konzentrationsanstiegs bei der Hämostase ist nicht klar. Die Autor*innen führten dies auf eine Stressreaktion zum Zeitpunkt der Geburt zurück.

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass die Fähigkeit zur Thrombinbildung bei Neugeborenen auf 30-50 % der Fähigkeit zur Thrombinbildung bei Erwachsenen reduziert ist. Die verzögerte und verminderte Thrombinbildung hängt von einer Reihe von Faktoren ab, wie der Konzentration von Prothrombin sowie der Konzentration anderer Gerinnungsproteine

oder einer Kombination dieser Faktoren. Die Besonderheiten der Thrombinbildung und die Faktoren, die diesen Prozess bei Neugeborenen regulieren, werden in der Arbeit von P. Monagle und P. Massicotte (33) eingehend erörtert. Die Autoren berichten, dass die Menge des gebildeten Thrombins direkt proportional zur Menge des Prothrombins im Blutplasma ist. Die Geschwindigkeit der Thrombinbildung spiegelt die Konzentration anderer Prokoagulantien im Blut wider. Die Produktion von synthetisiertem Thrombin wird nach (33) durch folgende Faktoren gehemmt:

- Endothel (nicht in demselben Ausmaß wie bei Erwachsenen);
- das im Nabelschnurblut zirkulierende Proteoglykan (durch HCII);
- Plazenta-produziertes fetales Antikoagulans (zirkuliert eine Zeit lang im Blut des Neugeborenen);
- Antithrombin (AT), Heparin-II-Cofaktor (HCII) und A2M (direkt).

Thromben von Neugeborenen können deutlich weniger Thrombin binden als Thromben von Erwachsenen. Dies ist auf die geringere Fähigkeit des Neugeborenen zurückzuführen, Fibrinopeptid A bei niedrigen Plasmaprothrombinkonzentrationen zu synthetisieren (33).

Die Untersuchung der Besonderheiten der Thrombinproduktion bei Neugeborenen wurde in der Arbeit von V. Ignatovich et al. fortgesetzt (38). Die Autor*innen zeigten, dass:

- es länger dauert, bis die Thrombinproduktion bei Neugeborenen einsetzt;
- die Geschwindigkeit der Thrombinproduktion bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen deutlich reduziert ist.

Obwohl die quantitativen Unterschiede in der neonatalen Hämostase gut erforscht sind, sind die qualitativen Eigenschaften der neonatalen Gerinnungsproteine noch wenig bekannt. Nach V. Ignjatovic et al. (39) sind jedoch altersbedingte strukturelle Proteinveränderungen einer der wichtigsten Gründe für die Unterschiede zwischen der neonatalen und der erwachsenen Hämostase, insbesondere Unterschiede in der Thrombinsynthese, den Beziehungen zwischen den Gerinnungsproteinen, ihrer Interaktion mit Medikamenten usw. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich auch für das erhöhte Krankheitsrisiko (einschließlich des Thromboserisikos) verantwortlich. Die Autor*innen berichten, dass bei der Arbeit am Proteogenom des menschlichen Blutplasmas altersbedingte Veränderungen bei 100 verschiedenen Proteinen, darunter Fibrinogen und Makroglobulin A2, festgestellt wurden. Nach Ansicht der Autor*innen ist der wichtigste Faktor bei diesen Veränderungen der Grad der Phosphorylierung.

Bislang wurden die Veränderungen des neonatalen Fibrinogens am besten untersucht. Fibrinogen im fötalen Nabelschnurblut hat einen höheren Sialinsäuregehalt als bei Erwachsenen. Außerdem ist es negativ geladen und hat im Vergleich zum Erwachsenenfibrinogen eine geringe Aktivität. Diese Veränderungen bleiben während der gesamten Neugeborenenperiode bestehen. Der hohe Gehalt an Sialinsäure erleichtert die direkte Bindung an Ca^{2+} . Letzteres erhöht die funktionelle Aktivität von Fibrinogen erheblich und gleicht den niedrigen Fibrinogengehalt im Blut von Neugeborenen aus. Neonatale Fibringerinnsel bilden sich vor dem Hintergrund eines hohen Sialinsäuregehalts mit der Freisetzung großer Mengen von Fibrinopeptid B und kleinerer Mengen des schwereren Fibrinopeptids A (40). Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht bekannt sind, führt dies zur Bildung lockerer, poröser Gerinnsel (41). Den Autor*innen zufolge sollte das Vorhandensein von fetalem Fibrinogen bei der Transfusion großer Mengen von Erwachsenenblut (z. B. ECMO) immer in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus kann diese Eigenschaft von Fibrinogen bei Neugeborenen die Wachstumsrate eines bereits gebildeten Thrombus verlangsamen (33). Interessanterweise tragen erhöhte Sialinsäuren in neonatalem Fibrinogen zu einer schnelleren Fibroblastenbindung bei (42).

Der Phosphorgehalt des fetalen Fibrinogens ist viermal höher als der von Erwachsenen. Bisher gibt es jedoch keine Beweise für die Auswirkung eines hohen Phosphorgehalts auf die Fibrinpolymerisation der Neugeborenen (42). Das Gewicht der $\text{A}\alpha$ -Kette von Fibrinogen ist bei Neugeborenen deutlich höher (33,40). Die Autor*innen vermuten, dass diese Eigenschaften des Fibrinogens ein Schutzmechanismus gegen übermäßige Polymerisation einerseits und übermäßige Proteolyse andererseits sind.

Laut P. Monagle (37) ist es wichtig, nicht nur eine Antwort auf die Frage „Wie verändern sich Proteine?“ zu finden, sondern auch auf die Frage „Warum verändern sich Blutgerinnungsproteine im Laufe des Lebens?“ Die Bedeutung dieser Veränderungen ergibt sich aus der Tatsache, dass Gerinnungsproteine nicht nur bei der Blutstillung, sondern auch bei grundlegenden biologischen Prozessen wie Entzündungen, Wundheilung, Angiogenese usw. eine wichtige Rolle spielen. Die Antwort auf diese Frage würde viele Fragen der modernen Medizin klären.

Unterschiede in der Struktur von neonatalen Blutgerinnseln sind für die praktische Neonatologie von Interesse, da sie Aufschluss über die Möglichkeiten einer fibrinolytischen Therapie geben. Es wurde bereits beschrieben, dass ein erhöhter Sialinsäuregehalt zur Bildung

von fragileren Thromben bei Neugeborenen beiträgt. V. Ignjatovic et al. (38) haben die Besonderheiten der Thrombusstruktur bei Neugeborenen weiter untersucht. Diese Studie zeigte, dass der Unterschied in der Thrombusstruktur bei Neugeborenen und Erwachsenen stark von dem „shear stress“ (arteriell oder venös) abhängt, unter der der Thrombus gebildet wurde. Bei venösem „shear stress“ war die Thrombusbildung bei Neugeborenen gering, während die Fibrinbildung erhöht war. Letztendlich führte dies zu einem geringeren Fibrinthrombusgehalt bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen. Die Unterschiede in der Bildungsrate und Fibrinmenge zwischen Neugeborenen und älteren Kindern waren bei arterieller Scherbelastung minimal.

Darüber hinaus ergab eine Untersuchung der Fibringerinnselstruktur, dass die Porengröße der Gerinnselstruktur bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen deutlich größer ist. Dies ließ die Autor*innen vermuten, dass das Gerinnsel weniger widerstandsfähig gegen eine Fibrinolyse sein würde. Die Zugabe von t-PA führte jedoch bei Neugeborenen zu einer signifikanten Verkleinerung der Poren, nicht aber bei Erwachsenen.

3.1.3 Gerinnungshemmer

Neugeborene haben niedrige Spiegel der wichtigsten Antikoagulationsfaktoren. Die Antithrombinwerte sind auf 60 % der Erwachsenenwerte reduziert, und die fetalen Werte von Protein C und seinem Cofaktor-Protein S sind auf 10-16 % für Protein C und 16-20 % für Protein S im Vergleich zu den Erwachsenenwerten reduziert (32). Es besteht jedoch ein gewisser Widerspruch. Während Neugeborene in In-vitro-Studien eine ausgeprägte Abnahme der Thrombinbildung aufweisen (43), zeigen gesunde reife Neugeborene im klinischen Alltag keine Neigung zu Blutungen, Blutergüssen usw. (44). Daher wird in der aktuellen Literatur nicht mehr die einfache Abnahme der Konzentration einzelner Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen als Hauptfaktor angesehen, der die Eigenschaften ihrer Hämostase bestimmt. Die Fähigkeit der Hämostase eines Neugeborenen, einerseits Blutungen und andererseits Thrombosen zu widerstehen, sollte als ein kumulativer Effekt zahlreicher Gerinnungs-, Antikoagulations- und Fibrinolysefaktoren betrachtet werden (45). Der Mangel an Vitamin-K-abhängigen Faktoren wird nicht nur durch einen erhöhten Gehalt an vWF, sondern auch durch eine verringerte Konzentration von Antikoagulationsproteinen und eine verringerte Aktivität der Fibrinolyse ausgeglichen.

In vitro wurde eine ausreichende Thrombinbildung im Nabelschnurblutplasma trotz niedriger AT-Konzentrationen und niedriger TFPI-Konzentrationen, die durch eine geringe Menge TF in Gegenwart von Protein C aktiviert werden, nachgewiesen (44).

Die unterschiedlichen Rollen der kritischen Faktoren bei der Aufrechterhaltung der Hämostase bei Neugeborenen und Erwachsenen werden derzeit diskutiert. G. Cvirn et al. vermuteten eine unterschiedliche Rolle von AT und Protein C bei Neugeborenen und Erwachsenen (46). Während der Studie wurden jedoch ähnliche Muster der Thrombinbildung in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen von AT und Protein C nachgewiesen, was auf die gleiche Wirkung von AT und Protein C bei Erwachsenen und Neugeborenen hindeutet.

Neben der verminderten AT-Konzentration ist es von Interesse, das Verhältnis zwischen den verschiedenen AT-Formen beim Neugeborenen zu untersuchen, da dies höchstwahrscheinlich seine Funktion bestimmt. Es ist bekannt, dass AT in zwei Grundformen existiert: natives AT (NAT) und latentes AT (LAT). Eine Erklärung für das niedrige Thromboserisiko bei Neugeborenen (47) ist, dass LAT für die plötzliche Entstehung und den schweren Verlauf der Thrombose verantwortlich zu sein scheint, während NAT diese verhindert, wobei die LAT-Konzentration im Blut von Neugeborenen am niedrigsten ist (30 %), mit dem Alter weiter ansteigt und im Alter von 1-5 Jahren 80 % erreicht.

Neben NAT und LAT sind zwei Glykoformen mit unterschiedlichem Gehalt an Sialinsäuren beschrieben worden: α -AT und β -AT. β -AT ist ein stärkerer Thrombininhibitor und hat eine höhere Affinität zum Endothel. β -AT hat auch eine höhere Affinität zu UFH (48). Bei Erwachsenen erreicht α -AT 90-95 %. In der Literatur gibt es keine Daten über die Konzentrationen dieser Antithrombinformen bei Neugeborenen. Daher können wir nur annehmen, dass die niedrigen AT-Konzentrationen bei Neugeborenen durch das Vorhandensein der aktiveren Glykoform kompensiert werden können.

Von Bedeutung ist nicht nur die geringere Konzentration von Protein S bei Neugeborenen (32), sondern auch die Tatsache, dass im Gegensatz zu Erwachsenen (bei denen 60 % dieses Proteins in gebundener und damit inaktiver Form vorliegen) bei Neugeborenen der größte Teil in freiem Zustand vorliegt (49, 50).

Nach (33) ist die Gesamt-TFPI-Konzentration im Blut von Neugeborenen mit der von Erwachsenen vergleichbar, aber die Menge an freiem TFPI ist geringer als bei Erwachsenen. Andere Autor*innen berichten über niedrige TFPI-Konzentrationen im Nabelschnurblut (51).

Thrombomodulin wird in hohen Konzentrationen im Blut von Neugeborenen gefunden und könnte ein weiterer Ausgleichsmechanismus für niedrige Konzentrationen von Protein C und S sein (33).

Eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Hämostase bei Neugeborenen wird dem Alpha-2-Makroglobulin (A2M) zugeschrieben, dessen Spiegel im Neugeborenenblut deutlich höher ist als der von Erwachsenen (50, 52, 53). Mehrere Studien haben die führende Rolle von A2M bei der Hemmung der Blutgerinnung bei Neugeborenen nachgewiesen. Eine Rolle von A2M bei der Regulierung der Proteine C und S bei Neugeborenen kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (33).

Die detaillierten Mechanismen der Regulierung und der Interaktionen zwischen verschiedenen Gerinnungsfaktoren und gerinnungshemmenden Proteinen bei Neugeborenen bleiben jedoch unklar (33).

3.1.4 Fibrinolyse

Bei der Beschreibung der Merkmale der Thrombusbildung sollte man auch die Eigenschaften des Fibrinolyse-Systems erwähnen. In dem Zentrum der Fibrinolyse liegt das Plasminsystem, das aus Plasmin selbst, seiner proaktiven Form (Plasminogen) und einem System von Plasmin-Katalysatoren und -Inhibitoren besteht. Das fibrinolytische System ist ein System von fortlaufend aktivierten Proteasen, deren Ziel es ist, Fibrin in seine löslichen Fragmente zu spalten. Während der Thrombusbildung bindet Plasminogen an Fibrin und wird in den Thrombus eingebaut (54). Der Fibrinogenaktivator bindet ebenfalls an Fibrin und wird in das Gerinnsel eingebaut. Der Prozess der Bindung des Fibrinogenaktivators an Fibrin hemmt teilweise die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Darüber hinaus wird die Aktivierung durch Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), PAI-2 und A2M reguliert. Derzeit wird zwischen zwei Plasminogenaktivatoren unterschieden:

- Gewebeplasminogenaktivator (t-PA), der im Gefäßendothel synthetisiert wird;
- Urokinase-Typ Plasminogenaktivator (uPA), der vorwiegend von Nierenzellen synthetisiert wird, aber auch von Endothelzellen gebildet werden kann.

Die Aktivität von t-PA wird weitgehend durch seine Bindung an Fibrinogen reguliert. Fibrin-gebundenes t-PA hat eine höhere Affinität für Plasminogen. Das gebildete Plasmin wird durch α 2-Antiplasmin gehemmt. Plasmin, das sich auf der Fibrinoberfläche bildet, ist jedoch vor der Wirkung von α 2-Antiplasmin geschützt.

Alle Komponenten der Fibrinolyse werden bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche im Fötus erzeugt (55). Das Fibrinolyse-System des Neugeborenen ist, wie das Gerinnungssystem, ein sich dynamisch entwickelndes System. Es ist heute allgemein anerkannt, dass die Aktivität des Fibrinolyse-Systems sowie die Aktivität des Gerinnungssystems bei Neugeborenen nicht so sehr von der Konzentration der einzelnen Elemente im Blut, sondern von der Interaktion zwischen allen Komponenten bestimmt werden. Die Aktivität von Inhibitoren und Katalysatoren bestimmt hauptsächlich den Grad der Glykosylierung, die Bindung an Sialinsäure und andere strukturelle Veränderungen sowie die Bindung an verschiedene Proteine (z. B. Fibrin) und/oder zelluläre Strukturen (54).

Plasminogen-Konzentration im Blut von Neugeborenen bleibt deutlich reduziert (56–58). Der Zusatz von t-PA zu einer Blutprobe führt zu einer signifikanten Verringerung der Porengröße bei Säuglingen und Kindern (38). Die Bedeutung dieses Phänomens ist jedoch nach wie vor unzureichend bekannt.

J.M. Edelberg et al. zeigten, dass Plasminogen im Blut gesunder Neugeborener nicht nur in geringerer Konzentration vorliegt, sondern auch einen deutlich höheren Gehalt an Mannose und Sialinsäure aufweist als Plasminogen von Erwachsenen (59). Nach Ansicht der Autor*innen sind solche Unterschiede in der Zusammensetzung die Grundlage für eine geringere fibrinolytische Aktivität von Plasminogen bei Neugeborenen. Es wurde ein signifikanter Rückgang der Plasminogen-Aktivierungsrate über t-PA beobachtet, doch scheinen solche Veränderungen in der Plasminogen-Zusammensetzung die Fähigkeit zur Aktivierung über u-PA nicht zu beeinträchtigen (60).

Die t-PA-Konzentration im Blut von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt geboren wurden, ist etwa 2-mal höher als im Blut von Erwachsenen und Frühgeborenen (61). Die t-PA-Aktivität im Blut von Kindern, die per Kaiserschnitt geboren wurden, ist viel niedriger als die von vaginal geborenen Kindern (62). Die Autor*innen sind jedenfalls der Meinung, dass diese hohe t-PA-Konzentration im Blut der Neugeborenen die erhöhte Freisetzung von t-PA durch das Endothel während der Entbindung widerspiegelt. In den folgenden Tagen kommt es zu einem deutlichen Rückgang der t-PA-Konzentration im Blut des Babys (56, 57).

Auch die u-PA-Konzentration im Blut von Neugeborenen ist im Vergleich zur u-PA-Konzentration von schwangeren und nichtschwangeren Frauen reduziert (63).

Die Konzentration von α 2-Antiplasmin im Blut ist in den ersten Tagen nach der Geburt deutlich niedriger als bei Erwachsenen, steigt aber bis zum Ende der ersten Woche fast auf Erwachsenenwerte an. Die neonatale Fibrinolyse zeichnet sich jedoch dadurch aus, dass beide Formen von neonatalem Plasmin durch α 2-Antiplasmin viel weniger gehemmt werden, was den niedrigen Plasmin-Blutspiegel weitgehend ausgleicht. Es ist bekannt, dass die A2M-Konzentration im Blut von Neugeborenen deutlich höher ist als bei Erwachsenen. Die Rolle von A2M bei der Fibrinolyse ist nach wie vor unklar. Frühe Studien deuten darauf hin, dass A2M den TAFI-Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyseinhibitor durch die Bildung eines nicht-kovalenten Komplexes modulieren kann (64).

3.2 Besonderheiten der Pharmakokinetik von Neugeborenen

Die pharmakokinetischen Vorgänge bei Neu- und Frühgeborenen unterscheiden sich erheblich von denen bei älteren Kindern und Erwachsenen. Diese Merkmale in Verbindung mit Unterschieden in der Pharmakodynamik machen es unmöglich, die Erfahrungen mit der Behandlung mit Antikoagulantien bei Erwachsenen einfach auf Neugeborene zu übertragen. Die richtige Dosierung, der richtige Verabreichungsweg und das richtige Verabreichungsschema erfordern ein Verständnis der Absorption, der Verteilung des Metabolismus und der Ausscheidung der Medikamente bei Neugeborenen (65).

3.2.1 Intestinale Absorption

Die Notwendigkeit, die intestinale Absorption in diesem Abschnitt zu berücksichtigen, ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Reihe von Antithrombotika oral verabreicht wird. Dazu gehören NOAK, VKA, Aspirin, perorale Thrombozytenaggregationshemmer und andere.

Die intestinale Absorption wird durch die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneimittels und die individuellen Eigenschaften des Kindes beeinflusst. Die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften von Medikamenten sind nach (66) ihre Wasserlöslichkeit und ihre Lipophilie. Diese Eigenschaften ermöglichen es dem Arzneimittel, biologische Membranen zu durchdringen. Zu den individuellen Merkmalen der Neugeborenen, die sich auf die Absorption auswirken, zählen die folgenden (65):

- der pH-Wert des Magens und des Darms;
- die Pufferkapazität der Magen- und Darmsäfte;
- das Volumen der Magen- und Darmflüssigkeit;
- Magenentleerungszeit und Darmtransitzeit;

- die Durchlässigkeit des Darms;
- Besonderheiten der Mikroflora des Darms;
- Blutversorgung des Magen-Darm-Trakts usw.

Bei der Verschreibung von oralen Medikamenten an Neugeborene sollte immer die mögliche Funktionsunfähigkeit des Magen-Darm-Trakts des Neugeborenen berücksichtigt werden, um die Medikamente richtig zu absorbieren (67). In der Praxis zeigt die Verträglichkeit der enteralen Ernährung die Möglichkeit einer oralen Therapie (68).

Die verminderte Fähigkeit des Magens, in den ersten Tagen nach der Geburt Salzsäure zu produzieren, ist seit Langem eine anerkannte Tatsache. In zahlreichen Artikeln wurde über einen niedrigen pH-Wert des Magens und schwankende pH-Werte in den ersten Tagen nach der Entbindung berichtet (65, 68–71). Gegenwärtig ist diese Frage jedoch umstritten. Moderne Beobachtungen zeigen eine deutliche pH-Abhängigkeit von der Ernährung (72). Danach ist es wahrscheinlich, dass der pH-Wert des Magensaftes bei einem gesunden Neugeborenen keine Unterschiede aufweist. Hohe pH-Werte sind auf die hohe Pufferkapazität der Milch zurückzuführen. Die Fähigkeit zur Salzsäuresekretion ist bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter bis zur 32. SSW in den ersten Lebenswochen reduziert (65).

Neugeborene haben ein kleineres Magenvolumen, was die Löslichkeitsklasse des Arzneimittels verändern kann. Das Problem besteht darin (73), dass es üblich ist, die Löslichkeit von Arzneimitteln in 250 ml wässriger Flüssigkeit (dem anfänglichen Magenvolumen eines Erwachsenen, aber nicht eines Neugeborenen) zu beurteilen.

Eine verzögerte Magenentleerung tritt bei Neugeborenen auf und ist bei Frühgeborenen stärker ausgeprägt. Eine verzögerte Absorption führt zu einer Verschiebung des Zeitpunkts der maximalen Arzneimittelkonzentration im Blut (65, 69–71).

Neugeborene haben eine kürzere Darmtransitzeit und eine kleinere Darmabsorptionsfläche, was ebenfalls zu einer geringeren Absorption führt (65, 69–71). Die kleinere Absorptionsfläche ist auf eine andere histologische Struktur des Neugeborendarms zurückzuführen. Neugeborene haben kurze, gerippte Zotten und längere Krypten.

Die Durchlässigkeit des Darms spielt eine wichtige Rolle bei der Absorption. Die Daten über die intestinale Durchlässigkeit bei Neugeborenen sind widersprüchlich. Es gibt jedoch Hinweise auf eine erhöhte intestinale Permeabilität bei Frühgeborenen in den ersten Tagen nach

der Geburt (74). Bei Frühgeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht ist der Anstieg der Darmdurchlässigkeit viel ausgeprägter und kann bis zum 50. Tag andauern. Der Grad der intestinalen Permeabilität wird mehr durch die Art der Fütterung (75) als durch das Gestationsalter und das postnatale Alter (76) beeinflusst. Nach (76) nimmt die Darmpermeabilität mit dem Beginn der enteralen Ernährung ab, wobei die natürliche Fütterung stärker zur Verringerung der Darmpermeabilität beiträgt als die künstliche Ernährung.

Glukokortikoide verringern die Durchlässigkeit des Darms (75). Die intestinale Permeabilität ist bei Kindern mit schweren somatischen Erkrankungen erhöht, z. B. vor und nach der Norwood-Operation (77).

Neben einer erhöhten intestinalen Permeabilität wurden eine niedrige IgA-Sekretion, eine verringerte Anzahl von B-Lymphozyten und eine beeinträchtigte proteolytische Aktivität beschrieben, was zu einer erhöhten Arzneimittelabsorption führt (78). Auf biochemischer Ebene wird das Ausmaß der Resorption im Darm wesentlich durch das Zusammenwirken von Enzymen, die den Stoffwechsel von Arzneimitteln betreiben, und Membrantransportern beeinflusst (79). Bis heute ist unklar, ob alle bekannten Medikamententransporter an der Plasmamembran gleichermaßen zur Absorption, zum Stoffwechsel und zur Ausscheidung von Medikamenten beitragen. Die Rolle und das Ausmaß der Expression in der Darmwand von Neugeborenen sind nicht für alle erfassten Enzyme bekannt.

P-gp in den Enterozyten reduziert die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Medikamenten, die Substrate für P-gp sind (72). Mehrere Studien zeigen, dass die mRNA von P-gp bereits im Fötus und im Neugeborenen vorhanden ist (80, 81). Das eindeutige Muster der Entwicklung und Aktivität von P-gp bleibt jedoch unbekannt. Eine Studie von M G. Mooij et al. zeigte, dass die P-gp-Expression im Darm von Neugeborenen fast mit der von Erwachsenen vergleichbar ist (82). T. Mizuno et al. konnten in ihrer Studie kein klares Entwicklungsmuster dieses Transporterproteins nachweisen (83). Den Autor*innen zufolge ist der Grad der P-gp-Expression nicht nur altersabhängig, sondern auch sehr individuell. Das für alle Kinder eines bestimmten Alters charakteristische Ausmaß der Expression wird wahrscheinlich nicht vor 2 Monaten nach der Geburt erreicht.

Das Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP, ABCG2) ist das zweite bekannte Protein aus der Familie der Membrantransporter. Die wichtigste Funktion dieses Proteins ist der aktive Transporter zahlreicher körpereigener und körperfremder Substanzen durch Zellmembranen (z. B. Biotin, Vitamin K und Riboflavin in die Milch). Die Expression von BCRP in der

Darmwand von menschlichen Föten und Neugeborenen ist nach wie vor kaum bekannt. Wie P-gp ist auch BCRP an der apikalen Membran von Enterozyten lokalisiert (84). Dies deutet darauf hin, dass es mit dem P-Glykoprotein zusammenarbeitet und am „Pumpen“ von Medikamenten aus den Enterozyten in das Darmlumen beteiligt ist. Infolgedessen ist die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln verringert. Die größte klinische Wirkung von BCRP in der Darmwand ist bei Arzneimitteln mit geringer Bioverfügbarkeit und einem engen therapeutischen Fenster zu erwarten (79). Es hat sich gezeigt, dass BCRP schon sehr früh von fötalen Enterozyten exprimiert wird. Die Expression auf der Ebene der Erwachsenen wird bereits in der 5. SSW beobachtet (85). Der Grund für die gleichbleibend hohe Expression von BCRP im Fötus bleibt unbekannt.

M G. Mooij et al. berichten über gleichbleibend hohe Konzentrationen von zwei anderen Proteinen aus der Gruppe der Membrantransferasen, MDR2 (Multiple Drug Resistance 2) und OATP2B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1) (82) im fötalen und neonatalen Darm.

Membrantransporter weisen eine hohe und übermäßige Spezifität von Transportern innerhalb desselben Gewebes auf (79). Dies bedeutet, dass in einem Gewebe eine übermäßige Anzahl von Einstrom- und Ausstromtransportern vorhanden sein kann. Die Gewebespezifität wird also durch mehrere sich überschneidenden Membrantransportern bestimmt. S.K.Nigam betont, dass für die Bestimmung des Ausmaßes, in dem Arzneimitteltransporterproteine die Absorption beeinflussen, nicht so sehr das Expressionsniveau jedes einzelnen Proteins von Bedeutung ist, sondern vielmehr das Expressionsniveau aller Membrantransporter, die ihre Interaktion vorgeben (86). Höchstwahrscheinlich hängt die Wirkung von Arzneimitteltransporterproteinen auf die Absorption und damit die Toxizität von Arzneimitteln von der individuellen Kombination der Proteine ab (82). Diese Kombination wird nicht nur durch das Alter und die genetische Variabilität bestimmt, sondern auch durch den Einfluss verschiedener Umweltfaktoren wie das Vorhandensein oder Fehlen von Krankheiten, die Art der Ernährung, die Verabreichung von Medikamenten usw.

First-Pass-Effekt und Bioverfügbarkeit der Arzneimittel werden durch die Koexpression von P-gp CYP-Proteinen im Darm beeinflusst. Die enge Nachbarschaft der beiden Enzymgruppen sorgt dafür, dass sie zusammenarbeiten. Durch diese Wechselwirkung entsteht im Darm eine sogenannte Absorptionsbarriere. Die Rolle von P-gp besteht darin, die Absorptions-

und Ausflusszyklen der Arzneimittel zu wiederholen, was den Arzneimittelmetabolismus unter dem Einfluss von CYP3A erheblich verbessert (79,81).

Die intestinalen CYP-Enzyme werden hauptsächlich durch die CYP3A-Unterfamilie repräsentiert, von der bis zu 70 % im Darm vorkommen. Im Darm von Föten und Neugeborenen wird eine deutlich reduzierte CYP3A4-Menge beobachtet, die mit dem Alter allmählich zunimmt (87). Bei Neugeborenen wird auch die Expression von CYP3A5 beobachtet, die mit dem Alter leicht abnimmt. Die Expression von CYP3A7 ist deutlich geringer als die von CYP3A4 und CYP3A5 und unterscheidet sich nicht signifikant nach dem Alter (81). Den Autor*innen zufolge ist der Beitrag von CYP3A7 zum intestinalen Metabolismus vernachlässigbar. Die Expression der CYP3A- und P-gp-Isoformen weist eine beträchtliche individuelle Variabilität auf. Innerhalb benachbarter Zotten ist eine hohe Variabilität zu beobachten.

Ein weiterer möglicher Mechanismus zur Regulierung der intestinalen Permeabilität, die Tight Junction (lat. Zonula occludens, „dichte Verbindung“), wurde kürzlich in der Literatur untersucht. Tight Junctions befinden sich an den Zellmembranen zwischen den Zellen und können die Lücke zwischen zwei Zellen schließen oder offenbleiben. Dies regelt die Durchlässigkeit für einfache Lösungsmittelmoleküle: Zucker, Aminosäuren, Fettsäuren und für komplexe immunogene Peptide, bakterielle Lipopolysaccharide und Medikamente (88). Erhöhte Werte eines der Strukturproteine, Zonulin, weisen auf eine erhöhte Darmdurchlässigkeit hin (88). Die Zonulinstruktur des Fötus und des Neugeborenen ist nur zu 60 % mit der eines Erwachsenen identisch (89). Die Rolle der strukturellen Unterschiede ist nicht bekannt. Es wurde vermutet, dass die strukturellen Unterschiede auf die spezifischen Aufgaben von Zonulin im Fötus (z. B. Zellmigration) zurückzuführen sind (90). Diese Arbeit zeigt, dass die höchsten Konzentrationen von Zonulin bei Neugeborenen mit extrem niedrigem Gestationsalter und bei kritisch kranken Neugeborenen (Sepsis, Hypoxie, Rotavirus) beobachtet werden, was auf eine erhöhte Darmdurchlässigkeit bei diesen Kindern hinweist.

Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren, die die Absorption beeinflussen können, häufen sich in der Literatur Hinweise auf die mögliche Rolle der Darmmikrobiota für die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln. Der Einfluss der Darmmikrobiota steht im Zusammenhang mit Veränderungen der Darmmotilität und der Dauer der Darmpassage. Darüber hinaus wurde in der Literatur eine mögliche Wirkung des Mikrobioms auf intestinale CYP-Enzyme beschrieben. Dieser Effekt beruht auf der Tatsache, dass die Darmmikrobiota eine große

Menge an CYP-Enzymen besitzt (91,92). Der Beitrag der Darmmikrobiota zum First-Pass-Effekt wurde von A.K. Jarmusch et al. (93) bestätigt. Die Autor*innen zeigten, dass Faktoren, die die Darmmikrobiota stören können, wie Antibiotika, den Arzneimittelstoffwechsel, die Toxizität und die Wirksamkeit von Medikamenten verändern. Es wurde jedoch hervorgehoben, dass dieser Effekt auf der individuellen Ebene am stärksten ausgeprägt ist.

Die Wirkung der Mikroflora auf CYP-Enzyme ist nicht abschließend bekannt. So zeigte beispielsweise eine Tierstudie von Makoto Ishii, dass die Expression von CYP-Enzymen in der Leber durch die Darmmikroflora reguliert werden kann (94).

Die spezifische Pharmakokinetik der subkutanen Verabreichung ist ebenfalls von Interesse, da einige Arzneimittel, wie z. B. NMH, subkutan verabreicht werden. Zu diesem Thema liegen heute nur wenige Daten vor (95). Da die subkutane Schicht als Depot fungiert, gibt es Hinweise darauf, dass es ratsam ist, die Dosis zu erhöhen, wenn NMH subkutan verabreicht wird. Die subkutane Schicht von Neugeborenen (Frühgeborenen) ist jedoch schlecht entwickelt und kann daher nicht als Depot dienen. Es wurde festgestellt, dass das Medikament nach einer subkutanen Injektion leicht entweicht. Darüber hinaus kann die subkutane Injektion Schmerzen an der Injektionsstelle oder einen Abszess verursachen.

3.2.2 Verteilung von Arzneimitteln

Die Verteilung von Medikamenten bei Neugeborenen weist eine Reihe von Besonderheiten auf.

1. Neugeborene, insbesondere Frühgeborene, enthalten wesentlich mehr Wasser als Erwachsene oder ältere Kinder. Dies wirkt sich auf die Verteilung von wasserlöslichen und fettlöslichen Arzneimitteln unterschiedlich aus. Während die Plasmakonzentration von wasserlöslichen Arzneimitteln aufgrund des relativ größeren Verteilungsvolumens abnimmt, steigt die Konzentration von fettlöslichen Arzneimitteln (65, 69, 71, 96).
2. Die Konzentration der wichtigsten Bindungsproteine im Neugeborenenplasma ist niedrig. Die relative Bindungskapazität von Plasmaproteinen bei Neugeborenen ist sogar noch geringer, da die Proteine mit Bilirubin und Fettsäuren konkurrieren, deren Konzentrationen bei Neugeborenen oft deutlich erhöht sind. Einerseits kann die kompetitive Bindung der Arznei mit höherer Bindungsaffinität wie Ceftriaxon, Flucloxacillin oder Ibuprofen zu einem Risiko für einen Kernikterus führen (82, 96). Andererseits kann die Konzentration von Medikamenten, die nicht an Plasmaproteine gebunden sind, bei Neugeborenen erhöht sein (65, 96). Da nur ungebundene Arzneimittel gut verteilt werden

und wirken, könnte in diesen Fall die effektive Arzneimittelkonzentration bei Neugeborenen erhöht sein. Dieser relative Konzentrationsanstieg spielt eine Rolle bei Arzneimitteln, die leicht an Proteine binden und einen engeren therapeutischen Index haben. Andererseits führen erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Medikamenten zu einer erhöhten Clearance. Darüber hinaus können freie Arzneimittel tiefer in das Gewebe eindringen. Dadurch wird die Zielkonzentration etwas niedriger. Diese bidirektionale Wirkung führt dazu, dass die effektive Konzentration bei Neugeborenen schwer vorherzusagen ist. Bei Frühgeborenen sind nicht nur die Konzentrationen der Plasmabindungsproteine deutlich reduziert, sondern es bestehen auch qualitative Unterschiede zwischen diesen Proteinen. Das fetale Albumin, das bei Frühgeborenen vorhanden ist, hat eine geringe Affinität für Arzneimittel (65).

3. Die Verteilung von Arzneimitteln bei Neugeborenen wird auch durch individuelle pathologische Zustände und Krankheiten beeinflusst; diese Einflüsse werden im Folgenden beschrieben.
 - Kinder von diabetischen Müttern haben einen erhöhten Fettgehalt; dies beeinträchtigt die Verteilung im Vergleich zu Neugeborenen mit ELBW (65).
 - Der niedrige pH-Wert des Plasmas bei hypoxischen Neugeborenen erschwert die Bindung an saure Arzneimittel (65).
 - Septischer Schock führt zu einer veränderten Verteilung von Medikamenten, insbesondere von hydrophilen Medikamenten; dieser Effekt ist auf Volumendefizit, Organhypoxie und Azidose zurückzuführen (97).
 - Ein funktionierender Ductus arteriosus kann Auswirkungen auf die Verteilung von Arzneimitteln haben, wahrscheinlich aufgrund von erhöhter Hypoxie, Azidose, Hypoperfusion und Wassertransport in den extravaskulären Raum (168), aber das Ausmaß dieses Einflusses und die Notwendigkeit, das Vorhandensein eines offenen Ductus arteriosus zu berücksichtigen, sind umstritten (98–100).
 - Der Einfluss eines offenen Foramen ovale, einer Hypoplasie des linken Herzens, komplexer Herzfehler und individueller hämodynamischer Faktoren (Herzzeitvolumen, regionaler Blutfluss) auf die Medikamentenverteilung kann nicht ausgeschlossen werden (65, 71).

3.2.3 Metabolismus von Arzneimitteln

Alle Arzneimittel müssen metabolisiert werden. Die Aufgabe des Stoffwechsels besteht darin, die Löslichkeit von Arzneimitteln zu erhöhen, um ihre Ausscheidung aus dem Körper zu erleichtern. Obwohl inzwischen bekannt ist, dass der Stoffwechsel in verschiedenen Geweben und Organen stattfindet (Lunge, Darm, Nieren, Plasma), bleibt die Leber das wichtigste Stoffwechselorgan.

Die Leber des Neugeborenen weist eine Reihe von Merkmalen auf, die den hepatischen Arzneimittelstoffwechsel beeinflussen; diese Einflüsse werden im Folgenden beschrieben.

1. Die hepatische Blutversorgung von Neugeborenen und Föten unterscheidet sich erheblich von älteren Kindern. Die fetale Leber erhält sauerstoffreiches Blut direkt von der Plazenta über die Nabelschnur. Der Grad der Leberdurchblutung ändert sich während der Schwangerschaft. Ab der 30. SSW erhält die Leber gesunder Föten bis zu 80 % des gut sauerstoffhaltigen Nabelschnurblutes. Bei Föten mit chronischer Hypoxie kommt es jedoch zu einer Zunahme des Blutflusses durch den Ductus venosus. Infolgedessen wird die Leber mit weniger sauerstoffreichem Blut versorgt, was den Arzneimittelstoffwechsel beeinträchtigt (101, 102).
2. Die Unterbrechung des Plazentakreislaufs führt zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Leber und folglich zu einer Beeinträchtigung des Arzneimittelstoffwechsels. Ein erhöhter Hämatokrit (103) und die pränatale Verabreichung von Kortikosteroiden (86, 102) beeinflussen den Verschluss des Ductus venosus und den Grad der hepatischen Oxygenierung. Die Auswirkungen der Sauerstoffsättigung auf den Leberstoffwechsel sind jedoch nicht eindeutig (104).
3. Es ist nicht auszuschließen, dass sich das relativ große Volumen der Leber der Neugeborenen auf ihre Blutversorgung und damit auf ihre Stoffwechselaktivität auswirkt (105).
4. Auch das Pfortadersystem von Neugeborenen weist im Vergleich zu dem von Erwachsenen einige deutliche strukturelle Unterschiede auf (104). Dies könnte für die verminderte Durchblutung der Hepatozyten verantwortlich sein. Während bei älteren Kindern die Hepatozyten zwischen der Vena centrale und der Portaltrias nur als einzellige Lamina vorliegen, erreicht diese Schicht bei Neugeborenen mindestens drei Zellen. Die zonale Differenzierung des Acinus bei Neugeborenen ist undeutlich. Darüber hinaus

kann die Leberperfusion durch Krankheiten (Pfortaderthrombose, Sepsis) erheblich beeinträchtigt werden, was den Arzneimittelstoffwechsel beeinflussen kann.

Auf molekularer Ebene spiegelt sich der Leberstoffwechsel in der charakteristischen Menge und dem Grad der Ausprägung zahlreicher Stoffwechsellenzyme und Medikamententransporter wider. Alle Enzyme weisen eine höhere Substratspezifität auf. Darüber hinaus gibt es sowohl eine hohe individuelle Variabilität in der Enzymexpression als auch eine altersabhängige Spezifität (68, 69, 78, 96, 102, 104, 106, 107). Die größten Veränderungen treten bei Föten und Neugeborenen in der ersten Lebenswoche auf (108). Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich die Rolle der Leber vom Hauptorgan der Blutbildung zum Hauptort des Stoffwechsels verändert hat.

Mehrere Faktoren beeinflussen die Entwicklung der CYP-Enzyme (109); sie werden im Folgenden beschrieben.

1. Künstliche Ernährung beschleunigt die Entwicklung von CYP.
2. Die pränatale Exposition gegenüber Zigarettenrauch beschleunigt die Entwicklung der CYP-Enzyme.
3. Frühgeborene haben eine verzögerte CYP-Entwicklung. Die Reifung von Stoffwechsellenzymen ist in jedem Fall abhängig von genetischen Variationen und Krankheiten. Daher hat jedes Neugeborene sein eigenes spezifisches Muster der Leberenzymentwicklung. S. Lindemalm (103) hat eine Klassifizierung dieser Enzyme vorgeschlagen, die auf dem Grad der Expression im Fötus basiert und die weitere Entwicklung in der Kindheit berücksichtigt.

Der Begriff „Developmental Switch“ wurde eingeführt, um den qualitativen Übergang zwischen den Enzym-Isoformen zu beschreiben. Der bekannteste Wechsel ist der Übergang von der „fetalen“ CYP3A7-Isoform bei Kindern zur CYP3A4-Isoform bei Erwachsenen oder vom fetalen FMO1-Enzym zum FMO3-Enzym bei Erwachsenen. Die Mechanismen, die den „Entwicklungswechsel“ steuern, und der Zeitpunkt dieses „Wechsels“ sind noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich hängt der FMO1/FMO3-Switch eher von der Geburt als vom Gestationsalter ab, während der CYP3A7/CYP3A4-Switch vom Gestationsalter abhängt (103, 110–112). Die Rolle von CYP3A7 im Fötus hängt mit dem Metabolismus von Substanzen zusammen, die für die fötale Entwicklung wichtig sind, nämlich Dehydroepia-

ndrosteronsulfat und Retinsäure. Die Aktivität von CYP3A7 in Bezug auf den Arzneimittelstoffwechsel ist jedoch im Vergleich zu CYP3A4 gering (69, 113–115). Darüber hinaus wurde eine signifikante Auswirkung einer kritischen Erkrankung bei Kindern auf die CYP3A4- und CYP3A5-Funktionen beobachtet (112). Letzteres macht es noch schwieriger, die Auswirkungen des Leberstoffwechsels auf die Arzneimittelkinetik bei schwerkranken Neugeborenen zu beurteilen.

3.2.4 Ausscheidung

Die Ausscheidung von Arzneimittelmetaboliten kann auf zwei Wegen erfolgen: renal und extrarenal. Die renale Ausscheidung hängt von drei Komponenten ab: glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und tubuläre Reabsorption. Jede dieser drei Komponenten ist bei Neugeborenen deutlich reduziert. Die Nierenfunktion ist besonders bei Frühgeborenen beeinträchtigt. Eine verminderte Nierenfunktion wird verursacht durch (69, 78, 109, 116):

- eine Verringerung des renalen Blutflusses auf 5-6 % des Herzzeitvolumens;
- einen niedrigen Perfusionsdruck;
- eine geringere osmotische Belastung;
- eine anhaltende Nephrogenese.

Die Nephrogenese setzt sich bis etwa zur 32. bis 35. SSW fort. Nach der 36. SSW sollte die Nephrogenese abgeschlossen sein. Bei einer verzögerten intrauterinen Entwicklung kann sich die Nephrogenese jedoch auch bei Kindern fortsetzen, die im Uterus geboren werden. Es ist noch nicht genau bekannt, wie die Nephrogenese außerhalb des Mutterleibs abläuft. Es wurden weitere morphologische Anomalien des Glomerulus und eine Reihe von Anzeichen einer beschleunigten Entwicklung beobachtet (117). Eine Reihe von Faktoren verzögert die Nierenreife (70, 71, 118):

- die pränatale Einnahme von ACE-Hemmern durch die Mutter;
- schwere systemische Erkrankungen des Kindes (Sepsis, Herzfehler, Operationen usw.);
- signifikante Nierenerkrankungen und -Fehlbildungen (akutes Nierenversagen, Nierenvenenthrombose, Nierenischämie, Tubulusnekrose, hämolytisch-urämisches Syndrom);
- Hypovolämie;
- Hypoxie;
- Hypothermie als therapeutische Maßnahme (70, 71, 118).

Eine Reihe von Medikamenten verursacht Nierenschäden, die im Folgenden beschrieben werden:

1. Aminoglykoside, Glykopeptid-Antibiotika, Amphotericin B, Acyclovir haben bei allen Kindern nephrotoxische Wirkungen (65, 69, 70, 119, 120).
2. ACE-Hemmer können bei Frühgeborenen nephrotoxische Wirkungen haben (119).
3. NSAR verursachen eine verzögerte GFR-Reifung durch Hemmung der Prostaglandine (119).

Pränatale Exposition gegenüber Betamethason führt zu einer erhöhten Expression von CYP-Enzymen. Die vorgeburtlichen Kortikosteroide führen auch zu einer Erhöhung des Blutdrucks, des renalen Blutflusses und der GFR (117, 121). Allerdings können die negativen Auswirkungen von Kortikosteroiden im Zusammenhang mit einer vorzeitigen Nierenreifung und einer eingeschränkten Nephrogenese nicht ausgeschlossen werden (119). Pränatale Kortikosteroide führen zu einer vorzeitigen Nierenreifung und damit zu einer eingeschränkten Nephrogenese und einer reduzierten GFR. Es ist möglich, dass die positiven oder negativen Auswirkungen vom Schwangerschaftsalter und von der Dosis des Arzneimittels abhängen (121).

In der Literatur wurden auch Medikamente beschrieben, die sich positiv auf die Reifung und die Nierenfunktion auswirken: Theophyllin (118, 122), Thyroxin (118) und Nifedipin (118, 119).

Wie bereits erwähnt, steigt die GFR bei Neugeborenen und Frühgeborenen relativ schnell an. Normalerweise verdoppelt sich die GFR von gesunden Neugeborenen innerhalb der ersten Woche. Die GFR von Frühgeborenen steigt schnell von 0,6-0,8 ml/min/1,73m² und erreicht in den ersten Wochen 20 ml/min/1,73m². Auf den Anstieg der GFR wird durch einen Anstieg des renalen Blutflusses, eine Vergrößerung der glomerulären Membranoberfläche und eine Erhöhung des arteriellen Widerstands reagiert (69, 78, 109, 116, 123).

Bei Neugeborenen sind die tubuläre Sekretion und Rückresorption auf 20-30 % derjenigen eines Erwachsenen reduziert (65, 69, 78, 109). Die verminderte Tubulusfunktion ist auf eine geringe Nierenmasse, kürzere Nierentubuli und einen im Vergleich zu Erwachsenen unausgereiften Membrantransportern zurückzuführen (120). Im Vergleich zur glomerulären Filtration dauert die Reifung der tubulären Funktion wesentlich länger. Die tubuläre Sekretion erreicht erst nach dem 15. Lebensmonat das Niveau von Erwachsenen. Die Reifung der tubulären Rückresorption erfolgt noch langsamer. Das Erwachseneniveau wird erst im Alter

von 24 Monaten erreicht (65, 69). Die funktionelle Reifung von Tubuli hängt von der qualitativen und quantitativen Expression von Membrantransportern ab. Als passiver Prozess ist die Reabsorption wichtig für die Rückresorption fettlöslicher Arzneimittel (109).

Wie in Enterozyten und Hepatozyten können sich Membrantransporter auf basolateralen (Zufluss-) (OAT1, OAT2, OAT3, OCT2) und apikalen (Abfluss-) (MRP2, MRT4, MATE1, P-gp) Oberflächen befinden. Bei Erwachsenen hat sich bereits gezeigt, dass die Paarung den vektoriellen Transportern von Metaboliten vom Blut zu den Tubuluszellen und dann von den Zellen zum Tubuluslumen ermöglicht. Die Hemmung des apikalen Membrantransporters kann die Nierenausscheidung verringern und die Toxizität des Medikaments erhöhen, da die Metaboliten des Medikaments in den Tubuluszellen gesammelt werden. Die Toxizität von Arzneimitteln kann zunehmen, wenn das Arzneimittel ein Substrat für den Efflux-Transportern ist. Dieser Effekt ist besonders wichtig für Medikamente, bei denen die Clearance der tubulären Sekretion die glomeruläre Filtration übersteigt (124).

Obwohl die Bedeutung des Membrantransporters für die tubuläre Sekretion gut bekannt ist, sind seine Eigenschaften während der Entwicklung noch wenig bekannt. Wahrscheinlich lassen sich drei Entwicklungsmodelle unterscheiden, die denen des Darms oder der Leber ähneln (125–127).

Nierenmedikamenten-Transporter weisen, ähnlich wie die Transporter in Darm und Leber, eine größere individuelle Variabilität auf. Auch kritische Krankheiten (z. B. Sepsis) beeinflussen die Expression. Proinflammatorische Zytokine hemmen (oder aktivieren) Transkriptionsfaktoren, so dass die Expression von Membrantransportern erheblich verändert werden kann (128,129). Die Expression von den wichtigsten Transportern bei kranken Kindern ist noch nicht genau untersucht (124).

Im Allgemeinen führt eine eingeschränkte Nierenfunktion zu einer verminderten Clearance der meisten über die Nieren ausgeschiedenen Arzneimittel. Allerdings gibt es bei Neugeborenen häufig Ausnahmen von dieser Regel. Der Clearance kann unregelmäßig variieren. Eine erhöhte Medikamentenausscheidung kann durch eine beschleunigte tubuläre Sekretion verursacht werden. Dies äußert sich in einer Veränderung des Verhältnisses zwischen tubulärer Sekretion und glomerulärer Filtration im Vergleich zu Erwachsenen (109). Auch der Beitrag der extrarenalen Clearance kann bei unreifen Nieren unvorhersehbar zunehmen. Je unreifer die Nieren sind, desto größer ist die Bedeutung der extrarenalen Clearance. Die Mechanismen und die Regulierung der extrarenalen Ausscheidungswege sind derzeit nur

unzureichend bekannt. Daher ist es zu schwierig, die Auswirkungen der extrarenalen Elimination auf die Arzneimittelclearance vorherzusagen (109).

3.3 Prädisponierenden Faktoren der Thrombose bei Neugeborenen

Gesunde Neugeborene haben eine gute Hämostase, aber auch bei ihnen können Thrombosen auftreten. Eine Kombination aus verschiedenen pathologischen Zuständen und Erkrankungen von den Neugeborenen und/oder den Müttern während der Schwangerschaft trägt zur Entstehung einer Thrombose bei (130). Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse einiger Studien, die die Anwesenheit von prädisponierenden Faktoren der Thrombose auf der Seite von der Mutter und des Kindes widerspiegeln. Die Tabelle stellt auch das Vorhandensein von genetischen Faktoren für Thrombophilie und bestimmte medizinische Eingriffe dar. Die Auswirkungen von Eingriffen wie Herzoperation mit CPV, ECMO sowie die Implantation von Ersatzklappen, verschiedenen Patches aus künstlichen Materialien und Stents während der Herzchirurgie wurden in der Tabelle nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren der Thrombose bei Neugeborenen

Quelle	Anzahl der Kinder; Krankheit	Prädisponierende Faktoren seitens der Mutter	Prädisponierende Faktoren seitens des Kindes	Medizinische Eingriffe	Genetische Prädisposition
F. Berfelo et al. (131)	52 CSVT	Präeklampsie, HELLP-Syndrom 13,4% Diabetes 5,2%	Dehydratation 1,9% Herzfehler 2% Sepsis 15% Komplizierte Entbindung 61% Frühgeburt 10%		Mutation FII G20210A 4,9%
M. Radicioni et al. (132)	10 CSVT			Temperatur bei Unterkühlung war niedriger, mehr Transfusionen von Erythrozyten	MTHFR 2
A. Kosch et al. (133)	59 RVT	Thrombose in Anamnese 5,9% Betamethasone 4%	Sepsis 10% Asphyxie 7% Diabetische Fetopathie 3,4% Frühgeburt 23%	ZVK 9%	mindestens 1 Risikofaktor 67%

Quelle	Anzahl der Kinder; Krankheit	Prädisponierende Faktoren seitens der Mutter	Prädisponierende Faktoren seitens des Kindes	Medizinische Eingriffe	Genetische Prädisposition
M. Bhatt et al. (134)	74 PVT		Sepsis 21,4% Frühgeburt 59%	Nabelvenenkatheter 62,2%	
H. Elteren et al. (135)	32 mit Thrombose		Frühgeburt 63% ELBW 59% Sepsis 19%	Nabelvenenkatheter oder ZVK 97%	
Y. Messinger et al. (136)	28 RVT	Diabetes 18% APS 3%	Dehydratation 3% Schwere Vorerkrankungen 18% Frühgeburt 12%	Nabelarterienkatheter 14% Nabelvenenkatheter 7% ZVK 10%	Faktor-V- Leiden Heterozygoten 12,5% (1/8) Mutation FII G20210A 0% (0/5) Mangel von Protein C oder S 9,1% (1/11)
S. Marks et al. (137)	43 RVT	Diabetes 7%	Asphyxie 12% Herzkrankheit 7% Hypernatriämische Dehydratation 4%	Nabelvenenkatheter 16%	Mangel von Protein C oder S 18% Faktor-V- Leiden Heterozygoten 14% Homozygoten 4% MTHFR 4% Mutation FII G20210A 4% APS 7%
P. Winyard et al. (138)	23 RVT		Frühgeburt 26%	Katheter 17%	Faktor-V-Leiden Heterozygoten 18% Kombinierter Mangel von Protein S und C 5,5% MTHFR 5,5%

Quelle	Anzahl der Kinder; Krankheit	Prädisponierende Faktoren seitens der Mutter	Prädisponierende Faktoren seitens des Kindes	Medizinische Eingriffe	Genetische Prädisposition
P. Saracco et al. (139)	75 systemische Thrombose	Diabetes, APS, Chorioamnionitis, vorzeitige Plazentaablösung, insgesamt 42%	Infektion 49,3% Asphyxie 41% Sepsis 13% Herzkrankheiten 45% Frühgeburt 71%	ZVK-assoziierte Sepsis 24% ZVK ohne Sepsis 24% Beatmung 36% Herzoperation 20%	Protein-C-Mangel 74% (14/19) für Kinder mit frühem Beginn der Thrombose; Protein-S-Mangel 63% (12/19) für Kinder mit frühem Beginn der Thrombose; Faktor-V-Leiden 5% (4/75); FII G20210A 0%; positive Familienanamnese 8% (6 /75)
K. Lau et al. (140)	271 aus 13 Fallserien mit RVT	Diabetes 8,1%	Frühgeborene 29% Asphyxie 32% Dehydratation 1,5%		mindestens 1 Faktor 55%
M. Häusler et al. (141)	21 Vena cava inferior Thrombose		zyanotische Herzfehler 28% azyanotische Herzfehler 19% Frühgeburt 57%	Herzkatheter 5% (1/21) ZVK 33% Nabelvenenkatheter 14%	

3.3.1 Prädisponierende Faktoren im Zusammenhang mit Krankheiten der Mütter, des Kindes und medizinischen Eingriffen

Tabelle 2 zeigt, dass das Vorhandensein eines ZVK oder eines Nabelkatheters von einer Reihe von Forscher*innen als häufigster Faktor für eine Thrombose bewertet wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Thromboseinzidenz bei Neugeborenen mit Katheterisierung viel höher ist. Der Grund dafür ist, dass Thrombosen bei Neugeborenen oft asymptomatisch sind und spontan ausgelöst werden können. A. Greenway geht davon aus, dass die Inzidenz von Thrombosen im Zusammenhang mit Gefäßkathetern bei Neugeborenen bis zu 89 % beträgt (142). J. Kim et al. wiesen in ihrer Arbeit das Vorhandensein eines

Thrombus in der Pfortader bei 43 % der Kinder nach, die sich einer Nabelvenenkatheterisierung unterzogen hatten (143). Eine falsche Platzierung der Katheterspitze in der Pfortader, ein niedriges Geburtsgewicht, die Infusion von Kalziumsalzen und Blutprodukten durch den Katheter und eine Katheterlage von mehr als 6 Tagen sowie das Vorliegen einer Sepsis trugen zur Thrombusbildung bei. Das Vorhandensein eines venösen oder arteriellen Katheters ist bei 90 % aller Venenthrombosen die einzige Ursache für eine neonatale Thrombose (144). M. Butler-O'Hara et al. zeigten, dass die Thrombosebildung an der Katheterspitze auftritt und oft unentdeckt bleibt. In der Studie verursachte keines der Gerinnsel hämodynamische Anomalien oder hatte klinische Manifestationen (145).

M. Radicioni et al. untersuchten mögliche Faktoren, die zur Entwicklung einer CSVT bei Neugeborenen bei künstlicher Hypothermie führen (132). Sie zeigten, dass ein Blanketrol®-III-Temperaturanstieg um das 2,84-, 3,32- bzw. 2,77-Fache an den Tagen 1, 2 und 3 der Behandlung das Risiko einer CSVT erhöht. Die Autor*innen sind der Ansicht, dass Faktoren wie mechanischer Druck auf den Nacken aufgrund längerer Rückenlage, Polyzythämie und niedriges Herzzeitvolumen zur CSVT beitragen können. In dieser Studie wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf diese Faktoren festgestellt. Im Gegensatz dazu zeigt die Studie von M. Tan, dass eine signifikante Wirkung der zerebralen Sinuskompression mit einer neonatalen CSVT verbunden ist (146).

Die Thrombose im Neugeborenenalter entwickelt sich in den allermeisten Fällen vor dem Hintergrund einer schweren somatischen Erkrankung und/oder mütterlichen Pathologie. Im Folgenden werden die Ergebnisse einiger der in Tabelle 2 aufgeführten Studien, die den Zusammenhang zwischen neonataler Thrombose und mütterlicher und kindlicher Morbidität aufzeigen, ausführlicher beschrieben.

Nach Ansicht von P. Saracco et al. ist der Zusammenhang zwischen mütterlicher Thrombophilie (APS, hereditäre Thrombophilie usw.) und neonataler Thrombose immer noch nicht ausreichend geklärt (147). Die Autor*innen vermuten, dass die Präeklampsie zu einer Endothelaktivierung der Blutgerinnung führen. Schwangerschaftsdiabetes führt möglicherweise zu einer mütterlichen Gefäßschädigung, die eine Thrombose und einen Infarkt der Plazenta begünstigen kann. In einer Studie von S. Sarkar wurde eine signifikante Verringerung der Protein-C-Aktivität bei einer Gruppe von Kindern diabetischer Mütter im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt (148).

Ein Übersichtsartikel von F.T. Kraus erörtert die fetale thrombotische Vaskulopathie (FTV) (149). FTV bezieht sich auf einen pathologischen Zustand, bei dem der Blutfluss in den Gefäßen des fötalen Teils der Plazenta beeinträchtigt ist, was zu Blutstau und der Bildung von Blutgerinnseln führt. Sie ist häufig verursacht durch eine lange Nabelschnur, Nabelschnurumschlingung oder Nabelschnurknoten. Anomalien im Gefäßsystem der Nabelschnur oder der Plazenta tragen ebenfalls zur Entstehung von Blutgerinnseln bei. Blutgerinnsel in den Plazentagefäßen verursachen Störungen des Gasaustauschs und tragen zu hypoxischen Veränderungen beim Fötus bei. Nach Ansicht des Autors hängen die klinischen Manifestationen der FTV vom Schweregrad der Läsionen ab. Ist die Läsion schwerwiegend, kann es zum pränatalen Tod des Fötus oder zu einer Verzögerung des intrauterinen Wachstums und der Entwicklung kommen. Darüber hinaus können Thromben aus der Plazenta über den Blutkreislauf in den Körper des Fötus gelangen. In diesem Fall können Blutgerinnsel einen Herzinfarkt in einzelnen Organen oder einen AIS verursachen. Thromboembolien der großen Gefäße in den Extremitäten sind nach Ansicht des Autors selten. Wenn sie jedoch auftreten, haben sie dramatische Folgen. Eine Darmatresie oder ein plötzliches fetales Zwillingstransfusionssyndrom kann auch durch eine Gefäßthrombose aufgrund einer FTV verursacht werden. FTV ist laut Autor gefährlich, da diese Erkrankung bei einem geringen Schweregrad und der Schädigung einzelner Organe schwer zu diagnostizieren ist.

Bei einer Chorioamnionitis führen entzündete Plazentagefäße zu lokalen Thrombosen, Vasospasmen und Infarkten, und eine mütterliche Sepsis während der Schwangerschaft kann zu disseminierten intravaskulären Gerinnseln führen (150).

3.3.2 Angeborene Faktoren der Thrombophilie

Die Rolle der Thrombophilie bei der Entwicklung spontaner Thrombosen bei Erwachsenen und älteren Kindern ist gut belegt. Der Zusammenhang zwischen angeborenen Thrombophiliefaktoren und der Entwicklung von Thrombosen bei Neugeborenen ist in Tabelle 2 dargestellt. Dies wird im Folgenden näher beschrieben. Trotz der scheinbar offensichtlichen Rolle der erblichen Thrombophiliefaktoren bei Neugeborenen gibt es in der aktuellen Literatur keinen klaren Konsens.

Eine Studie von M. Garrido-Barbero et al. hat gezeigt, dass keine schlüssigen Beweise für einen Zusammenhang zwischen der Schwere des Thromboseverlaufs und dem Vorliegen einer Thrombophilie beim Neugeborenen existieren. Es kann auch nicht festgestellt werden, dass Neugeborene mit einem milden bis leichten Verlauf frei von diesen Faktoren sind (151).

Laut S. Williams und A. Chan liegt dieser Unklarheit möglicherweise eine Verwirrung über die Auslegung der Begriffe „genetisch“ und „erworben“ in Bezug auf den Mangel an Protein C, Protein S und auch Antithrombin zugrunde (152). Die Blutspiegel dieser Proteine werden häufig nach der Thrombusbildung bestimmt. Lebersversagen bei VPT kann zu Hypoproteinämie führen. Der Gehalt an Proteinen, die an der Blutgerinnung und ihrer Regulierung beteiligt sind, kann durch den Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung beeinflusst werden. Bei einer Sepsis kann beispielsweise eine eingeschränkte Leberfunktion beobachtet werden (153).

S. Revel-Wilk und Z. Ergaz fanden auch keine direkten Beweise dafür, dass das Vorhandensein einer Thrombophilie bei der Verwendung von venösen oder arteriellen Kathetern eine wesentliche Rolle bei der Thrombusbildung spielt (154). Diese Ergebnisse wurden in der Arbeit von R. Turebylu et al. weiter bestätigt (155).

Nach M. Golomb et al. war der Hauptfaktor für die Entwicklung von AIS das Vorhandensein von Cardiolipin-Antikörpern, die bei 64 % der Kinder mit AIS nachgewiesen wurden (156).

In einer großen Metaanalyse untersuchten I. Kopyta et al. den Zusammenhang zwischen Thrombophilie markern wie Mutationen in den Faktoren II, V, VII, XIII, Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) und Fibrinogen β und der Entwicklung von AIS und CSVT (157). Die Arbeit zeigte, dass die Rolle dieser Faktoren bei der Entwicklung eines neonatalen Schlaganfalls sehr kontrovers beurteilt wird. In einer europäischen Population von Kindern mit arteriellem ischämischen Schlaganfall (basierend auf Daten aus Polen, Kroatien und Estland) gibt es keine Daten über die Bedeutung der Faktor-II-Mutation 20210G. Andererseits zeigten Hinweise aus Daten, die in pädiatrischen Populationen in Deutschland und Portugal erhoben wurden, einen stabilen Zusammenhang zwischen der FII-20210G-Mutation und pädiatrischem AIS. Die gleiche Kontroverse betrifft die Rolle von Faktor-V-Leiden-Mutationen, die Genotypen TT MTHFR und ST MTHFR sowie das Vorhandensein von Fibrinogen β . Nach Ansicht der Autor*innen ist dieser Widerspruch in erster Linie auf den geringen Umfang der Stichprobe und ihre große Heterogenität zurückzuführen. Die eigene Studie der Autor*innen fand keine Rolle für Faktor-V-Leiden-Mutationen bei neonatalen Schlaganfällen (158).

Eine kleine Kohortenstudie zeigte, dass bei 42 % der Neugeborenen mit AIS mindestens ein Thrombophiliefaktor gegeben war. Das Vorhandensein einer Faktor-V-Leiden-Mutation

wurde von den Autor*innen als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung angesehen (159).

Die Frage der Notwendigkeit eines Screenings von Neugeborenen mit thrombotischen Ereignissen für eine genaue Behandlungsplanung und Prognose bleibt offen. Das Screening auf angeborene Thrombophiliefaktoren bei Patient*innen und Familienangehörigen wurde von U. Novak-Göttl et al. (160) empfohlen. G. Young hält die Bestimmung von angeborenen prädisponierenden Faktoren in den meisten Fällen für unangebracht, da dieses Wissen zumindest in der Akutphase oft keine Auswirkungen auf die Behandlung hat. Darüber hinaus stellen solche Untersuchungen eine zusätzliche Belastung für das Kind und seine Angehörigen dar (161). Nach Ansicht von P. Saracco et al. ist es vernünftig zu empfehlen, bei klinisch signifikanter Thrombose bei Kind und Eltern die Homozygotie für Protein-C-, Protein-S-, Antithrombin- und Faktor-V-Leiden-Mangelmutationen zu untersuchen (147).

Es ist nicht auszuschließen, dass idiopathische Befunde eher bei arteriellen als bei venösen Thrombosen (139) und auch bei der Entwicklung einer Nierenvenenthrombose (140, 162) auftreten.

3.4 Der Verlauf der Thrombose bei Neugeborenen

Bei der Beschreibung der Thrombose beim Neugeborenen wäre es richtiger zu sagen, dass es sich nicht um eine einzige spezifische Erkrankung handelt, sondern um eine Reihe verschiedener Erkrankungen, die durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden und unterschiedliche Lokalisationen haben (144, 163). Neben der Lokalisation werden Klinik, Taktik und Prognose eines thrombotischen Ereignisses beim Neugeborenen zu einem großen Teil durch folgende Faktoren bestimmt (163):

- die Größe des Thrombus;
- das Vorhandensein einer schweren Begleiterkrankung;
- das Gestationsalter.

Der Einfluss all dieser Faktoren führt dazu, dass die neonatale Thrombose sehr unterschiedliche Krankheitsbilder, Therapieprinzipien und Folgen hat. Dennoch ist die neonatale Thrombose durch eine Reihe spezifischer Aspekte gekennzeichnet, die nur bei Neugeborenen auftreten. Diese Faktoren müssen bei der Behandlung des Neugeborenen berücksichtigt werden. Außerdem lassen sich die bei der Behandlung von Thrombosen bei Erwachsenen gewonnenen Erfahrungen nicht einfach auf das Neugeborene übertragen.

Vor allem Neugeborene haben eine einzigartige „Entwicklungshämostase“. In Abschnitt 3.1.2 wurden die wichtigsten Merkmale und Indikatoren der „Entwicklungshämostase“ erörtert. Es liegt auf der Hand, dass diese Merkmale die Pharmakodynamik antithrombotischer Arzneimittel bei Neugeborenen beeinflussen sollten (163). Sie beeinflussen auch die klinische Präsentation und den Verlauf der Thrombose bei Kindern.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der die neonatale Thrombose von der Thrombose bei Erwachsenen unterscheidet, ist ihre Lokalisation.

Die Lokalisation der Thrombose bei Neugeborenen und die damit verbundenen Risiken, die Notwendigkeit und der Erfolg einer antithrombotischen Therapie unterscheiden sich deutlich von denen bei Erwachsenen (130). Während bei Erwachsenen bis zu 90 % der Thrombosen in den unteren Extremitäten lokalisiert sind (164), ist bei Neugeborenen am häufigsten die Nieren- oder Pfortader betroffen. A. Bökenkamp et al. schätzten die Inzidenz der RVT auf 2,3 pro 100.000 Neugeborene; die Zahl der betroffenen Frühgeborenen war mit 13 pro 100.000 deutlich höher (165). C. Heller et al. schätzten die Inzidenz der RVT auf 47,6 % und die Inzidenz der Pfortaderthrombose auf 37 % bei Patient*innen mit abdominaler Thrombose (162). S. Williams et al. stellten fest, dass die Inzidenz der Pfortaderthrombose 36 Fälle pro 1.000 Neugeborene auf der Intensivstation erreicht, sie könne jedoch wegen des oft asymptomatischen Verlaufs der Erkrankung viel höher sein. Sie berichteten, dass 43 % der Neugeborenen mit arteriellen und/oder venösen Nabelkathetern bei der Ultraschalluntersuchung Anzeichen einer Pfortaderthrombose aufweisen (152). Obwohl diese Erkrankungen eine niedrige Sterblichkeitsrate haben, sind sie mit einer höheren Morbidität verbunden. Sie verursachen schwerwiegende Komplikationen wie Nierenatrophie mit anschließender Nierentransplantation (89,9 % und 67 %) und arterielle Hypertonie (17 %) trotz frühzeitiger Rekanalisation und scheinbarer Wiederherstellung des venösen Blutflusses (133, 136, 138, 140, 165–168). Eine Pfortaderthrombose verursacht eine Atrophie des linken Lappens, Splenomegalie und portale Hypertension (134, 143, 152, 169, 170).

Das klinische Bild der neonatalen Thrombose reicht von asymptomatischen (143, 171) bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Thrombosen, wie z. B. der Entwicklung einer massiven Lungenembolie (172), eines massiven Thrombus im rechten Vorhof oder einer Blalock-Taussig-Shunt-Thrombose (173–175).

Thrombosen in der Neugeborenenperiode können zu katastrophalen Folgen führen, die ein ganzes Leben lang andauern. Neben den oben beschriebenen möglichen Folgen der RVT

und der Pfortaderthrombose wäre auch die arterielle Thrombose der Extremitäten zu erwähnen. Die Entwicklung einer Thrombose der Extremitätenarterien kann zum Verlust von Gliedmaßen führen (176). Die Folgen eines Neugeborenen Schlaganfalls hängen von der Lokalisation und dem Ausmaß der Hirnschädigung ab. Schlaganfälle haben eine hohe Sterblichkeitsrate (19 %) und können zu verzögerter psychomotorischer Entwicklung, Epilepsie, sensomotorischen Defiziten und Sehstörungen führen (131).

Ein Merkmal von Frühgeborenen, das die Behandlung von Thrombosen erschwert und das Risiko der Sterblichkeit und schwerwiegender Folgen erhöht, ist das hohe Risiko einer intraventrikulären Blutung (177, 178).

Das Vorhandensein einer Verbindung zwischen den beiden Kreisläufen ist ebenfalls ein Unterscheidungsmerkmal für neonatale Thromboembolien.

Eine Verbindung zwischen den beiden Kreisläufen kann ein offenes Foramen ovale, ein Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt oder eine Verbindung bei einem komplexen kombinierten Herzfehler sein. Das Vorhandensein dieser Verbindungen vereinfacht das Auftreten einer sogenannten paradoxen Embolie, bei der ein Thrombus zwischen den beiden Kreislaufsystemen eindringt. Dies führt zu einer hohen Inzidenz arterieller ischämischer Schlaganfälle bei Neugeborenen mit einer Rate von 1,35 pro 100.000 Lebendgeburten (179). Laut L. Lehman et al. liegt die Zahl der Neugeborenen mit einem offenen Foramen ovale unter den Kindern mit perinatalem ischämischen Schlaganfall bei 51,5% (180). Außerdem ist beim Neugeborenen noch der Rest der Eustachischen Klappe vorhanden, was die paradoxe Embolie begünstigen kann (181).

Bei der Behandlung von thrombotischen Ereignissen beim Neugeborenen ist stets zu bedenken, dass ein Gerinnsel bereits vor der Geburt durch das offene Foramen ovale aus der betroffenen Plazenta gelangen kann. In der Praxis bedeutet dies, dass das Gerinnsel möglicherweise zu alt ist. Es weist daher eine erhöhte Resistenz gegenüber antithrombotischer Therapie auf (177, 182–184).

Ein weiteres Problem, das nur in der Neonatologie auftreten kann, ist die Entwicklung von Thrombosen und Thromboembolien im Zusammenhang mit dem Norwood-Verfahren (173, 174). Die operative Behandlung von diesen Kindern beinhaltet die Implantation eines Blalock-Taussig-Shunts. Ein großes Problem, das oft zum Tod des Patienten oder der Patientin führt oder eine dringende Reoperation erfordert, ist die Thrombose des Blalock-Taussig-

Shunts. Nach dem Norwood-Verfahren bei Kindern entwickeln sich besondere hämodynamische Veränderungen bei Vorhandensein von Anastomosen zwischen den beiden Kreisläufen, die eine paradoxe Embolie ermöglichen. Die Entwicklung von AIS bei diesen Kindern ist keine Seltenheit. Trotz systemischer antithrombotischer Therapie bleibt das Thrombose-Risiko hoch und erreicht 40 % (173, 174).

Das Blutgerinnungssystem von Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern unterscheidet sich erheblich von dem gesunder Neugeborener. J.M. Cholette et al. zeigten, dass diese Unterschiede bereits präoperativ zu erkennen sind (185). Sie zeichnen sich durch noch reduzierte Werte der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII und X sowie von Protein C, AT und dem löslichen Liganden CD40 (einem Marker für die Thrombozytenaktivierung) aus. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern waren auch die Thrombozytenzahl und der Hct niedriger, während aPTT und TT bereits in der präoperativen Phase signifikant erhöht waren. In der postoperativen Phase war der Rückgang des Hct und der Anzahl der Thrombozyten noch stärker ausgeprägt. Den Autor*innen zufolge korrelierte die Inzidenz thrombotischer Ereignisse bei Neugeborenen mit einem Anstieg des CRP.

Man geht seit Langem davon aus, dass sich das Gerinnungssystem von Kindern mit zyanotischen Herzerkrankungen erheblich von dem anderer Kinder unterscheidet. Die Hauptverantwortung für diese Veränderungen wird der chronischen Hypoxie zugeschrieben. Hypoxie führt zu einer verstärkten Erythropoese (186). Eine beschleunigte Erythropoese führt zu einer erhöhten Blutviskosität, einem verringerten Plasmavolumen und einem entsprechenden Rückgang der zirkulierenden Proteine. Darüber hinaus verringert sich die Zahl der Thrombozyten. Die Thrombozytopenie wird nicht nur durch eine Verringerung der Thrombozytenproduktion, sondern auch durch eine Reduzierung der Lebensdauer der Thrombozyten verursacht.

Neuere Daten deuten jedoch auf einen anderen Mechanismus für die Auswirkungen von Hypoxie auf das Gerinnungssystem und die Thrombozytenfunktion hin. Eine Studie von A. Rizza et al. mit Thromboelastographie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit azyanotischem und zyanotischem Herzfehler (187). Eine Studie von B. Haizinger et al. belegte, ebenfalls mithilfe der Thromboelastographie, dass das Gerinnungssystem von Kindern mit Herzfehlern zwar ausgeglichen, aber anders als bei gesunden Kindern ist (188). Der Hauptunterschied besteht in einem verringerten hämostatischen Potenzial mit einer schnellen Erschöpfung der wichtigsten Komponenten der Hämostase. Die durch die

Thromboelastographie in diesen Studien aufgedeckten Unterschiede können auf einen Mangel und eine funktionelle Unreife der Plasmagerinnungsfaktoren, insbesondere des Fibrinogens, hinweisen. Veränderte Fibrinogenwerte werden bei Säuglingen mit höherem Hämokrit ($Ht \geq 57\%$) beobachtet. Die Autor*innen führen eine beeinträchtigte Leberfunktion gegen chronische Hypoxie als einen Grund für eine noch stärkere Verringerung der Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen mit zyanotischer Herzerkrankung an.

R. Gertler et al. fanden in einer Studie mit Aggregometrie keine Unterschiede in der Thrombozytenfunktion zwischen Kindern mit und ohne Zyanose, die sich auf die Operation und den Verlauf der prä- und postoperativen Zeit auswirkten (189). Gleichzeitig wurde in einer Studie von A. Hofer et al. ebenfalls mit Hilfe der Aggregometrie eine Reihe von Unterschieden in der Thrombozytenfunktion bei Kindern mit und ohne Zyanose festgestellt (190). Diese Autor*innen zeigten, dass die Thrombozytenaggregation bei Kindern mit Zyanose präoperativ höher als bei Kindern mit einer azyanotischen Herzerkrankung war. Die Thrombozytenaggregation fiel dann während der Operation in beiden Gruppen von Kindern stark ab und erholte sich anschließend langsam, jedoch unter den Ausgangswert. In der postoperativen Phase benötigten die zyanotischen Kinder jedoch mehr Thrombozytentransfusionen und hatten mehr Blutungen, obwohl ihre präoperative Aggregation erhöht war. Diese Daten deuten darauf hin, dass die Zyanose (Hypoxie) an sich keine Aggregationsstörungen verursacht. Die Funktion der Thrombozyten bei neugeborenen Kindern mit Herzfehlern muss in jedem Fall weiter untersucht werden.

Bei der Beschreibung einer Reihe von Komplikationen, die in der pädiatrischen Herzchirurgie erscheinen, sollten die Probleme bei der Verwendung von Antikoagulantien im Zusammenhang mit der CPB erwähnt werden. Obwohl dieses Problem nicht nur in der Neugeborenenperiode auftritt, ist es bei Neugeborenen aufgrund der entwicklungsbedingten Hämostase besonders ausgeprägt. Zu den Faktoren, die das Gerinnungssystem bei Neugeborenen während der CPB signifikant beeinflussen, gehören eine deutlich stärkere Hämodilution, Hypothermie, Frühgeburtlichkeit und chirurgische Komplexität (187). Die Verwendung einer künstlichen extrakorporalen Kontur ohne natürliches Endothel erfordert die Anwendung eines starken Antithrombotikums mit anschließender sofortiger Neutralisation. Das Problem besteht darin, dass hohe Dosen eines Antithrombotikums (am häufigsten UFH) die vollständige Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislauf verhindern können (191). Im Körper des Kindes bleibt die Blutgerinnung jedoch weiterhin bestehen, wenn auch auf einem sehr

niedrigen Niveau. Diese Koagulation tritt aufgrund eines chirurgischen Traumas, der Freisetzung von Gewebefaktoren, der Aktivierung von Entzündungsfaktoren (z. B. der Komplementaktivierung) auf. Daher kommt es immer zu einer vorzeitigen Aktivierung von Thrombozyten und muss man nach der Operation mit einer Erschöpfung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren zurechtkommen. Diese Erschöpfung der Hämostase ist bei Frühgeborenen aufgrund der geringen hämostatischen Kapazität am ausgeprägtesten. Laut M.P. Eaton et al. (191) gibt es derzeit kein Antithrombotikum, das dafür sorgt, dass das Blut nicht vollständig gerinnt.

Eine weitere Herausforderung für Pharmazeuten und kindliche Hämatologen ist die Behandlung von Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, mit arteriellen Thrombosen der Gliedmaßen. Solche Kinder benötigen eine frühzeitige und effektive konservative Behandlung der arteriellen Thrombosen der Gliedmaßen, weil die operative Thrombektomie mit folgender Gefäßrekonstruktion aufgrund des Allgemeinzustandes der Frühgeborenen und/oder der winzigen Größe der betroffenen Gliedmaße und Gefäße schwierig oder sogar unmöglich ist (176, 192–195).

3.5 Grundsätze der Behandlung von Neugeborenen mit Thrombose

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Thrombose der Neugeborenen nicht um eine einzige Krankheit, sondern um eine Gruppe von verschiedenen Krankheiten, die sich in Ursache, Zeit und Ort der Entwicklung des Thrombus unterscheiden. Die Bedeutsamkeit und der Grad der klinischen Manifestationen können von asymptomatisch bis lebensbedrohlich variieren. Die Ursache und Zeit der Thrombusentwicklung, das betroffene Organ sowie das Ausmaß der klinischen Manifestationen beeinflussen die Behandlungsstrategie. Vor der Behandlung sollte man zuerst einige Fragen klären (161), die im Folgenden beschrieben werden.

Wir betrachten zuerst die Fragen, die zu Beginn der Therapie beantwortet werden sollten. Zunächst kann die folgende Frage gestellt werden:

- *Welche Taktik (antithrombotische Therapie oder Beobachtung) ist in diesem Fall angemessen?*

Die Behandlung mit antithrombotischen Medikamenten sollte sofort nach Diagnosestellung eingeleitet werden. Angesichts der möglichen spontanen Resorption des Thrombus (143, 145) kann jedoch bei unvollständigem Verschluss und asymptomatischen klinischen Zeichen manchmal eine abwartende Strategie verfolgt werden (196). Eine Studie von H. A. van

Elteren et al. zeigte eine hohe Rate an Thrombusresorption mit anschließender Wiederherstellung des Kreislaufs in der Neugeborenenengruppe, die eine spezifische Therapie erhielt, sowie in der Beobachtungsgruppe (135). Wenn sich nach einigen Tagen kein Thrombus entwickelt oder gar wächst, sollten Antithrombotika verabreicht werden (197). Bei einer arteriellen Thrombose ist eine Überwachungsstrategie nicht möglich. Eine sofortige Behandlung mit antithrombotischen Medikamenten wird hier ebenso empfohlen wie ein möglicher chirurgischer Eingriff (198).

Die nächste Frage, die vor Beginn der Therapie zu stellen ist, lautet wie folgt:

- *Wenn ein Thrombus vor dem Hintergrund eines vorhandenen Katheters entsteht, sollte man dann entscheiden, den Katheter zu entfernen?*

Der Katheter sollte entfernt werden, wenn:

- der Katheter nicht mehr funktioniert (161);
- falls sich die Entwicklung der arteriellen Thrombose bei liegendem arteriellem Katheter vollzieht (198);
- wenn der Katheter nicht mehr verwendet wird (161).

Fragen und Unklarheiten bei der Katheterentfernung entstehen, wenn:

- der Katheter immer noch funktioniert und in Gebrauch ist (161).

Die Entfernung des Katheters könnte möglicherweise die schnellste Thrombusauflösung begünstigen. Jedoch gibt es keine Garantie, dass der neu platzierte Katheter keine weitere Thrombusbildung verursacht (161). Außerdem kann die unmittelbare Katheterentfernung bei Neugeborenen, wegen persistierenden Foramen ovale, die paradoxe Thromboembolie veranlassen (161, 198). Die Einsetzung eines neuen Katheters ist ein weiterer, zusätzlicher medizinischer Eingriff, der mit Schmerzen, Infektionsrisiko und Belastungen für das Kind und die Eltern verbunden ist. Aufgrund der obigen Argumente wird empfohlen, dass der Katheter noch bleiben soll (161) oder erst 3-5 Tage nach der antithrombotischen Therapie entfernt wird (198). Für die weitere Behandlung der Katheter-assoziierten Thrombose ist es wichtig zu entscheiden, wie lange der Katheter, bei dem man sich entschieden hat, ihn zu belassen, benötigt wird. G. Young rät, wenn der Katheter nicht entfernt werden kann und seine längere Anwendung zu erwarten ist, sollte sofort mit einer Antikoagulantientherapie begonnen werden (161). Die spezifische Behandlung sollte mindestens so lange fortgesetzt werden, wie der Katheter im Kind verbleibt.

Die letzte Frage, die vor Beginn der Therapie zu stellen ist, lautet wie folgt:

- *Wie kann die Bildung von Thromben bei der Platzierung eines Katheters verhindert werden?*

Dies ist ein weiterer wichtiger Punkt, der bei der Vorbeugung von Katheter-assoziierten Thrombosen eine Rolle spielt. Wenn der Katheter in die Oberschenkelvene eingeführt wird, ist das Thromboserisiko höher, als wenn er in die rechte innere Jugularvene eingeführt wird. Die Technik der Venenschlitz-Kathetereinführung hat gegenüber der transkutanen Kathetereinführung Vorteile in Bezug auf das Thromboserisiko. Die Verwendung einer heparinbeschichteten IVC hat ebenfalls gewisse Vorteile. Arterielle Thrombosen treten bei Nabelkathetern häufiger auf als bei Extremitätenkathetern (199). Wie wichtig die korrekte Platzierung der Spitze des Nabelvenenkatheters zur Vermeidung einer Pfortaderthrombose ist, wurde in einer Studie von J. Kim et al. belegt (143).

Antithrombotika werden zur Primärprävention von Thrombosen eingesetzt, auf deren Verwendung weiter unten eingegangen wird.

Nachdem die Therapie ausgewählt wurde, sollten die nächsten Fragen gestellt werden (135, 161):

- *Mit welchem Medikament (oder welchen Medikamenten) soll das Kind behandelt werden?*
- *Ist es notwendig, eine Fibrinolyse durchzuführen?*
- *Ist es notwendig, eine Kombination von zwei verschiedenen Medikamentengruppen einzusetzen?*
- *Ist eine chirurgische Behandlung notwendig?*
- *Wie lange sollte die Therapie dauern?*

Die Möglichkeiten einer zeitgemäßen Therapie werden im Folgenden ausführlich dargestellt.

Die letzte Gruppe von Fragen soll nach Abschluss der Therapie gestellt werden. Insbesondere die Antwort auf die folgende Frage kann hier wichtig sein:

- *Muss eine Sekundärprophylaxe durchgeführt werden und, wenn ja, wie lange sollte sie dauern?*

Auf die Verwendung einiger Medikamente zur Sekundärprophylaxe in der Neonatologie wird weiter unten eingegangen.

4 Anwendung antithrombotischer Medikamente bei Neugeborenen

4.1 Antikoagulantien

4.1.1 Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist eines der ältesten und am häufigsten verwendeten antithrombotischen Medikamente in der Neonatologie (200, 201). Die Beliebtheit von Heparin ist nicht zuletzt auf die Erfahrung, die geringen Kosten, die Verfügbarkeit des Medikaments und die Verfügbarkeit eines Gegenmittels zurückzuführen. Diese Vorteile von UFH sind auch heute noch so relevant, dass es trotz seiner erheblichen Nachteile weiterhin weit verbreitet ist.

Trotz der langen Geschichte der Verwendung von UFH gab es laut O. Romantsik et al. (202) bis 2016 keine einzige randomisierte Studie zu seiner Verwendung bei neugeborenen Thrombopatient*innen. Daher beruhten die Empfehlungen für die Anwendung von UFH bei Neugeborenen bis vor Kurzem auf einer einfachen Extrapolation der Erfahrungen mit Heparin bei Erwachsenen sowie auf einer einfachen Anpassung der Erwachsenenendosis auf der Grundlage des Gewichts oder der Körperfläche des Neugeborenen (203, 204). Der Einfluss der sich sowohl mit dem Alter als auch vor dem Hintergrund einer schweren Erkrankung ständig verändernden neonatalen Hämostase auf die Pharmakodynamik von UFH wurde nicht berücksichtigt. Auch die Besonderheiten der Pharmakodynamik von Heparin wurden nicht beachtet. Alle diese Faktoren zusammen könnten nach Ansicht einiger Autor*innen zu den unbefriedigenden Ergebnissen der UFH-Behandlung beigetragen haben (203, 204).

4.1.1.1 Mechanismen der antithrombotischen Wirkung von Heparin

Heparin gehört zur Gruppe der indirekten Antikoagulantien. Heparin ist ein stark sulfoniertes Mucopolysaccharid (Glucosaminoglykan). Im Falle von unfraktioniertem Heparin liegt das Molekulargewicht zwischen 3000 und 30000 kDa mit einem Durchschnittswert von etwa 15000 kDa. Da die Wirkung von Heparin durch die Länge seiner Moleküle bestimmt wird, variiert die Wirkung von UFH je nach Herstellerfirma erheblich (205).

Die antithrombotische Wirkung von Heparin wird durch die Hemmung von Thrombin und anderen Faktoren bestimmt: Xa, IXa, XI, XIIa. Die Hemmung dieser Faktoren ist auf die vorherige Bindung von Heparin an Antithrombin zurückzuführen. Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin kann jedoch auch auf die vorherige Bindung an andere Proteine

wie TFPI oder Heparin-Cofaktor II (HCII) zurückzuführen sein (206, 207). Obwohl UFH mehrere Faktoren gleichzeitig hemmen kann, ist in der Praxis seine Fähigkeit, zwei Faktoren zu hemmen, von Bedeutung: Thrombin und Faktor Xa. Die antithrombotische Wirkung von Heparin hängt von seiner Struktur her von zwei Eigenschaften ab (206,207):

1. der Länge der Moleküle;
2. dem Vorhandensein einer einzigartigen Pentasaccharidsequenz, die etwa in einem Drittel der Heparinmoleküle vorhanden ist, deren Häufigkeit auch vom Hersteller abhängt.

Die Hemmung von Thrombin erfordert die Bildung eines Heparin-Thrombin-Antithrombin-Dreifachkomplexes. Diese Bildung hängt vom Vorhandensein des Pentasaccharids sowie von der Länge der Heparinkette ab. Daher kann Thrombin nur an lange Heparinketten gebunden werden (206, 207).

Die Hemmung von Faktor Xa erfordert nur die Bildung eines einfachen Komplexes zwischen Heparin und Antithrombin (AT). Für die Bildung dieses Komplexes ist eine Pentasaccharidsequenz erforderlich. Die Länge der Heparinkette ist dabei unerheblich. Faktor Xa kann daher sowohl kurze als auch lange Heparinketten binden. Nur das Vorhandensein von Pentasacchariden ist wichtig (206, 207).

Der nächste Mechanismus, der in der klinischen Praxis von Bedeutung ist, ist die Heparinvermittelte Freisetzung von TFPI. Die gerinnungshemmende Wirkung von TFPI wird durch Bindung von Faktor Xa und Inaktivierung des TF-VIIa-Komplexes erzielt. Die Bindung von Heparin an Endothelzellen stimuliert die Freisetzung von TFPI (208), was zu einer 3- bis 5-fachen Erhöhung seiner Konzentration führt und seine Aktivität steigern kann. Die antithrombotische Wirkung von TFPI kann dann realisiert werden (203).

Zwei weitere Mechanismen der antithrombotischen Wirkung von TFPI sind bekannt (206, 207):

- Hemmung des Heparin-Cofaktors II;
- Hemmung von Faktor Xa durch Bindung von Heparin an Faktor IX.

In der Praxis sind diese beiden Mechanismen jedoch nicht so wichtig, da sie nur bei Konzentrationen wirken, die höher sind als die therapeutischen Konzentrationen.

Eine In-vitro-Studie hat gezeigt, dass Heparin mit einem hohen Gewicht und einer geringen Affinität zu Antithrombin mehr Thrombozyten aktivieren kann (206, 207). Da UFH durch

PF4 fast vollständig inaktiviert wird, ist es bei einer erheblichen Thrombozytenaktivierung (z. B. im Falle eines bestehenden Thrombus) wenig wirksam (209, 210).

4.1.1.2 Merkmale der antithrombotischen Wirkung von Heparin bei Neugeborenen

Bei Neugeborenen erhöht das Vorhandensein einer entwicklungsbedingten Hämostase die Unvorhersehbarkeit von PD/PK-Heparin. Das Vorhandensein signifikanter Veränderungen in der Konzentration der wichtigsten Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen und Unterschiede in den Systemen der Gerinnungsregulierung, Antikoagulation und Fibrinolyse deuten auf signifikante Unterschiede in der Heparin-PD bei Neugeborenen hin (211). Die Abhängigkeit der Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität von therapeutischen Heparindosen bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter wurde *in vitro* bestimmt (204). Die Studie ergab signifikante altersbedingte Unterschiede in den aPTT-Ergebnissen und eine Zunahme der Anti-IIa- und Anti-Xa-Aktivität bei gleicher UFH-Konzentration. Nach Ansicht der Autor*innen deutet dies indirekt auf einen anderen Wirkmechanismus von UFH bei Neugeborenen hin, der noch genauer untersucht werden muss.

Die Untersuchung der Aktivität von Anti-IIa und Anti-Xa bei Kindern wurde von F. Newall et al. *in vivo* fortgesetzt (212). An der Studie nahmen Kinder verschiedener Altersgruppen teil, Neugeborene waren in der Gruppe der Kinder unter einem Jahr vertreten. Alle Kinder unter 11 Jahren, einschließlich der Neugeborenen, wiesen niedrigere Antithrombinwerte auf als Erwachsene. Die *In-vivo*-Studie bestätigte eine Reihe von Veränderungen in der antithrombotischen Wirkung von UFH bei Neugeborenen, die sich in folgenden Punkten manifestierten:

- Bei Neugeborenen und Säuglingen war die Anti-IIa-Aktivität tendenziell rückläufig. In 55 % der getesteten Proben wurde keine Anti-IIa-Aktivität nachgewiesen, obwohl alle Patient*innen UFH erhielten.
- Verringerung der Anti-Xa-Aktivität bei Neugeborenen und Säuglingen unter das therapeutische Niveau, das mit Standard Dosen von UFH nicht erreicht werden könnte.
- Keine Auswirkung des AT-Zusatzes *in vitro* auf Veränderungen der Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität.
- Ein signifikant höherer Anteil an A2M-assoziiertem Thrombin bei Kindern unter einem Jahr (21 % bei Kindern unter einem Jahr gegenüber 0 % bei Kindern über 5 Jahren).

- Die Wirkung von UFH auf die Thrombinbildung ist bei älteren Kindern deutlich größer. Dies könnte nach Ansicht der Autor*innen auf die stärkere Bindung von UFH an Plasmaproteine bei Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu älteren Kindern zurückzuführen sein.

In Studien (204, 213) wurden altersabhängige Veränderungen in der Affinität von Proteinen für Heparin untersucht.

Diese Veränderungen können sowohl auf strukturelle Veränderungen der Plasmaproteine (Glykosylierung, Dinatriumbindungen, Tertiärstruktur) als auch auf quantitative Veränderungen der Proteinzusammensetzung zurückzuführen sein. Unterschiede in der Proteinstruktur und -menge können zu einer unterschiedlichen Bindung von UFH an Plasmaproteine und zu unterschiedlichen Wechselwirkungen zwischen Antithrombin und Gerinnungsproteinen führen.

Eine Pilotstudie von V. Ignjatovic et al. untersuchte weiterhin die altersabhängige Bindung von Heparin an Plasmaproteine, Antithrombin und Thrombin (214). Es wurde gezeigt, dass die Bindung von Heparin an das Gesamtplasmaprotein sowie an AT und Thrombin in einem unklaren Verhältnis zum Alter steht. Die Menge des gesamten am Heparin gebundenen Proteins stieg vom ersten Tag nach der Geburt bis zum Alter von einem Jahr allmählich an. Die Menge von an Heparin gebundenem AT war bei Neugeborenen etwa 2,5-mal höher als bei Erwachsenen. Im Gegensatz dazu war die Heparinbindung an Thrombin bei Neugeborenen deutlich geringer als bei Erwachsenen und älteren Kindern. Die Gründe für diesen Unterschied in der Bindung von UFH an die verschiedenen Proteine sind noch unklar. Den Autor*innen zufolge trägt eine erhöhte Bindung von Plasmaproteinen an Heparin zu einer Verringerung der Anti-IIa-Wirkung von Heparin bei. Gleichzeitig steht die erhöhte Bindung von AT an Heparin im Einklang mit der vorherrschenden Bindung von AT an Heparin im Blut von Neugeborenen, obwohl die Konzentration von AT im Blut von Neugeborenen deutlich geringer ist. Es ist wahrscheinlich, dass die qualitativen Veränderungen bei der Bindung von Heparin an AT auf dessen strukturelle Veränderungen zurückzuführen sind. Die Autor*innen denken, dass diese qualitativen Veränderungen für die Realisierung der antithrombotischen Wirkung von Heparin wesentlich wichtiger sind als eine einfache Abnahme der Antithrombinkonzentration im Blut von Neugeborenen. Es wird betont, dass die altersunabhängige Veränderung der Plasmaproteinbindung an Heparin physiologisch unerklärt erscheint und weiterer Bestätigung bedarf.

4.1.1.3 *Wirkungen von Heparin, die nicht mit dem hämostatischen System bei Neugeborenen verbunden sind*

Zusätzlich zu seiner antithrombotischen Wirkung hat Heparin die folgenden nicht-gerinnungshemmenden Wirkungen:

1. Stimulierung der Osteoklasten und Hemmung der Osteoblastenbildung; es ist zu beachten, dass die Häufigkeit von Osteoporose bei Neugeborenen nicht bekannt ist, da nur wenige Fälle bei Kindern gemeldet wurden (215);
2. Proliferation der glatten Gefäßmyozyten (215);
3. Entwicklung einer HIT (207); es wird darauf hingewiesen, dass sich eine solche Thrombozytopenie bei Neugeborenen nur äußerst selten entwickelt, selbst nach CPB (215–217).

4.1.1.4 *Besondere pharmakodynamische Eigenschaften von UFH bei Neugeborenen*

Heparin wird im Darm nicht resorbiert. Daher wird es intravenös verabreicht.

Im Plasma bindet UFH an eine große Anzahl verschiedener Proteine: FT4, Fibrinogen, Vitronectin, Fibronectin, Glycoproteine und Komplementfaktoren (214). Die Menge des an Plasmaproteine gebundenen Heparins beeinflusst die individuelle Wirksamkeit von UFH und trägt zur individuellen Heparinresistenz bei (218, 219).

Die oben erwähnte Studie von V. Ignjatovic et al. (214) hat nachgewiesen, dass bei Neugeborenen die Menge des an Plasmaproteine gebundenen Heparins vom Zeitpunkt der Geburt an ansteigt und bereits in den ersten drei Lebenstagen den Wert bei Erwachsenen übersteigt. Die größten Unterschiede bei der Heparinbindung wurden bei Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht beobachtet. Darüber hinaus wurden erhebliche individuelle Unterschiede festgestellt. Verschiedene pathologische Zustände und Krankheiten tragen zu Veränderungen im Grad der Bindung von UFH an Plasmaproteine und damit zu Veränderungen in der Wirksamkeit von Heparin bei.

Die Zunahme der Heparinbindung an Plasmaproteine wird im Falle einer verstärkten Akute-Phase-Reaktion beobachtet (220). Der Anstieg ist hauptsächlich auf die verstärkte Bindung an Vitronectin zurückzuführen. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine erhöhte Affinität von Heparin für eine Reihe von Zytokinen, wie IL-2, IL-12 und γ -Interferon. Erhöhte Blutkonzentrationen anderer Zytokine bei Sepsis können ebenfalls zu einer veränderten Heparinempfindlichkeit beitragen (221).

Heparin ist kein Substrat für CYP- oder P-Glykoprotein-Enzyme, sodass die Auswirkungen der gleichzeitigen Verabreichung anderer Medikamente auf seine PK vernachlässigt werden können (222).

Eine beschleunigte Heparin-Clearance bei Neugeborenen und ein größeres Verteilungsvolumen wurden erstmals in den 1980er-Jahren beschrieben. Die Merkmale der Heparin-Clearance wurden von D. Garcia et al. (206) erörtert. Nach dieser Arbeit erfolgt die Heparinausscheidung in zwei Phasen. In der ersten (schnellen) Phase bindet Heparin an Rezeptoren auf Endothelzellen und Makrophagen. Das gebundene Heparin kann dann depolymerisiert werden. In der zweiten Phase werden höhere Konzentrationen von Heparin über die Nieren ausgeschieden. Die Clearance und die Halbwertszeit von Heparin hängen daher stark von seiner Konzentration ab. Je höher die Konzentration, desto länger die Halbwertszeit. Die Autor*innen berichteten, dass die Clearance von Heparin bei Neugeborenen doppelt so schnell ist wie bei Erwachsenen.

4.1.1.5 Die Verwendung von UFH in der Neonatologie

Die kurze Halbwertszeit und die Möglichkeit der sofortigen Neutralisierung bestimmen die Hauptrichtungen für den Einsatz von UFH in der Neonatologie (144, 200):

1. bei der Akutbehandlung sowohl von arteriellen als auch venösen Thrombosen, insbesondere bei klinisch instabilen Kindern und Neugeborenen mit höherem Blutungsrisiko;
2. bei CPB, ECMO und Dialyse;
3. nach Thrombektomie oder Fibrinolyse;
4. um die Durchgängigkeit des Katheters zu erhalten und Thrombosen während der Katheterisierung zu verhindern;
5. zur primären Thromboseprophylaxe vor invasiven Eingriffen wie z. B. Herzkatheteruntersuchungen.

Die aktuellen Empfehlungen der Neonatologen zur empfohlenen UFH-Dosis sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung von UFH

Quelle	UFH	Therapie	Prophylaxe
M.Albiseti und G.Martin (198)	Bolus	75 E/kg i.v. während 10 min.	
	Dauerinfusion	28 E/kg/h 5-7 Tage	10 E/kg/h 6-12 Wochen 0,5 E/kg/h Zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von ZVK 0,5 E/ml für 1 ml/min. Durchgängigkeit von peripherem arteriellem Katheter
V.Radulescu (215)	Bolus	50-100 E/kg Heparin i.v. für 10 Minuten	
	Erhaltungsdosis	20-30 E/kg/h	
K.Kurnik und C.Bidlingmaier (223)	Startdosis in unsicherer Situation	100-200 E/g/Tag i/v	
	Infusion	28 E/kg	
	Bolus (erhöht Blutungsrisiko)	75-100 E/kg	
U.Nowak-Göttl et al. (160)	Bolus	50-100 E/kg Heparin i.v. für 10 Minuten	
	Infusion	20-30 E/kg/h	
A.Hanslik et al. (224)	Bolus	75 E/kg	
	Bolus	75-100 E/kg	
	Infusion	28 E/kg/h	

Eine Studie von T. Schechter et al. (225) zeigte, dass bei der empfohlenen UFH-Infusion von 28 E/kg/h nur 11 % der Neugeborenen den empfohlenen therapeutischen Anti-Xa-Wert von 0,35-0,7 ME/ml erreichten. Bei 15 % der Kinder konnte der empfohlene Anti-Xa-Wert erreicht werden, nachdem die Heparindosis in den nächsten 24 Stunden erhöht worden war. Bei 17 % der Kinder konnte der empfohlene Anti-Xa-Wert trotz dreimaliger Erhöhung der Dosis über einen Zeitraum von 2 Monaten nicht erreicht werden. Die durchschnittliche Infusionsrate, die erforderlich war, um den empfohlenen Anti-Xa-Wert zu erreichen, betrug 33 E/kg/h. Die Autor*innen wiesen darauf hin, dass trotz des hohen Prozentsatzes von Kindern, bei denen der erforderliche Anti-Xa-Wert nicht erreicht werden konnte, die Kinder gute Therapieergebnisse erzielten. Eine weitere Verringerung der aPTT kann das Auftreten von Blutungen begünstigen. Die erzielten Ergebnisse deuten nach Ansicht der Autor*innen

darauf hin, dass die Empfehlungen für die Behandlung mit UFH überarbeitet werden müssen und eine weitere Verfeinerung der Überwachungsmethoden notwendig ist.

Ein möglicher Grund dafür, dass der erforderliche therapeutische Anti-Xa-Spiegel trotz einer Erhöhung der UFH-Infusionsdosis nicht erreicht wird, ist ein fehlender Bolus (201).

Die Notwendigkeit eines Bolus in der Therapie von Neugeborenen ist derzeit umstritten (201). Diese Empfehlung beruht auf der Extrapolation von Erfahrungen bei Erwachsenen, bei denen ein Bolus zur Vorbeugung einer erneuten Thrombose eingesetzt wird. Es gibt jedoch keine überzeugenden Beweise für die Notwendigkeit einer Bolusgabe in der Neonatologie. Es gibt auch keine überzeugende Analyse der Nebenwirkungen nach Bolusverabreichung. Darüber hinaus sind rezidivierende Thrombosen bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen nicht mit dem Fehlen eines Bolus verbunden. Das hohe Risiko von Blutungen bei Neugeborenen nach Bolusverabreichung von UFH wurde von F. Newall et al. angeführt, die eine signifikante Verlängerung der aPTT nach Bolusverabreichung von Heparin nachwiesen (226). In einer randomisierten Studie beobachteten A. Hanslik et al. in keiner der Gruppen von Säuglingen, die nur eine UFH-Infusion zur Thrombosevorbeugung vor der Herzkatheteruntersuchung erhielten, Blutungen oder Thrombosen (227).

Die Aufrechterhaltung der Katheterdurchgängigkeit und die Verhinderung von Thrombosen während der Katheterplatzierung wurden in einer randomisierten Studie untersucht (228). Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der Katheterisierung mit physiologischer Kochsalzlösung und der kontinuierlichen Infusion von physiologischer Kochsalzlösung mit 0,5 IE/ml UFH bei zwei Gruppen von Neugeborenen zu vergleichen. Ein sekundäres Ziel war es, die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen wie Blutungen und Thrombosen zu ermitteln. Die Studie zeigte, dass die Zugabe von 0,5 IE/ml zur physiologischen Kochsalzlösung die Durchgängigkeit des Katheters um 7,4 Stunden verlängerte. Bei beiden Gruppen von Kindern wurden keine unerwünschten Ereignisse beobachtet.

In einer randomisierten Studie untersuchten J.W. Heizer et al. (221) die Notwendigkeit einer erhöhten Dosis bei der Behandlung von UFH bei Neugeborenen mit Sepsis und SIRS. Die Studie zeigte, dass bei einer Gruppe von Neugeborenen mit Anzeichen einer Sepsis oder eines SIRS eine 32%ige Erhöhung der Infusionsrate erforderlich war, um therapeutische Anti-Xa-Spiegel zu erreichen, verglichen mit einer Gruppe von Neugeborenen ohne schwere entzündliche Erkrankung.

4.1.1.6 Monitoring der UFH-Therapie

Ein wesentlicher Nachteil von UFH ist die hohe individuelle gerinnungshemmende Wirkung bei Neugeborenen und Frühgeborenen. Darüber hinaus hat UFH ein enges therapeutisches Fenster. Daher ist ein Monitoring der UFH-Therapie unerlässlich. Ein korrektes Monitoring trägt einerseits dazu bei, das Risiko von Blutungen zu vermeiden, andererseits verhindert es die Verwendung subtherapeutischer Heparindosen. Die wichtigsten Empfehlungen für das Monitoring sind in Tabelle 4 aufgeführt. Allerdings gibt es derzeit keinen Konsens über die am besten geeignete Monitoringmethode (144), und die optimalen Parameter für das Monitoring von UFH bei Neugeborenen sind noch nicht festgelegt (224).

Tabelle 4: Empfehlungen für das Monitoring von UFH

Quelle	Parameter	Referenzbereich
U.Nowak-Göttl et al. (160)	PTT	1,5- bis 2-fach erhöht
	Thrombozytenzeit (TZ)	2- bis 3-fach erhöht
M.Albiseti und G.Martin (198)	Anti-FXa-Aktivität	0,35-0,7 E/ml
	aPTT	Die mit dieser Anti FXa-Aktivität korreliert
V.Radulescu (215)	PTT	1,5- bis 2,5-fach erhöht
	Anti-Xa	0,35 bis 0,7 E/ml
K.Kurnik und C.Bidlingmaier (223)	PTT	von 60 bis 85 Sekunden, erste Kontrolle 4 Stunden nach Initialgabe, danach 2- bis 3-mal täglich
	Blutbildkontrolle	täglich, nach erster Woche-2- bis 3-mal pro Woche

Die Studie von S. Kuhle et al. (229) zeigte keine Korrelation zwischen aPTT, Anti-Xa-Aktivität und UFH-Dosis. Die Autor*innen erklären diesen Effekt durch die nichtlineare Empfindlichkeit der aPTT gegenüber der Heparinkonzentration. Allerdings wurde diese Studie nur an schwerkranken Kindern durchgeführt, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

Die Studie von G.Kim et al. (230) betraf Kinder, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung anstand. Diese Studie zeigte eine bessere Korrelation zwischen aPTT, ACT und Anti-Xa. Die aPTT- und ACT-Werte bei Neugeborenen wiesen jedoch eine hohe Variabilität auf. Dies könnte auf das Vorliegen einer Thrombose und/oder einer schweren Erkrankung zurückzuführen sein. Die aPTT schien bei Neugeborenen überempfindlich auf Anti-Xa zu reagieren. ACT zeigte eine bessere Korrelation mit Anti-Xa, das jedoch einige dosisabhängige Merkmale aufwies.

A. Hanslik et al. wiesen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Status des Gerinnungssystems, der durch drei Tests (aPTT, Anti-Xa und ACT) ermittelt wurde, und der Heparindosis nach (224). Ein wesentlicher Vorteil dieser Studie waren die homogene Gruppe von Kindern und die Verwendung von zwei separaten Kathetern für die Verabreichung von UFH und die Blutentnahme für die Studie. Es zeigte sich, dass die Anti-Xa-Aktivität bei der höheren Heparindosis (100 E/kg Bolus mit einer Infusion von 20 mg/kg/h) das therapeutische Intervall für etwa eine Stunde deutlich überschritt. Die Anti-Xa-Aktivität nach einem Bolus mit einer niedrigen Heparinkonzentration (50 E/kg) lag nur für kurze Zeit, etwa 30 Minuten nach dem Bolus, im therapeutischen Bereich. ACT zeigte durchgehend therapeutische Werte für die höhere UFH-Dosis und subtherapeutische Werte für die niedrige Dosis. Der aPTT-Wert lag sowohl bei hoch als auch bei niedrig dosiertem Heparin deutlich über den therapeutischen Werten. Der aPTT-Test zum Monitoring der Heparinisierung ist daher nach Ansicht der Autor*innen nicht aussagekräftig, und der Anti-Xa-Test ist am aussagekräftigsten. Dass die Verwendung von Anti-Xa zum Monitoring der Heparintherapie der aPTT vorzuziehen ist, wurde auch in der Studie von S.Saini et al. (231) nachgewiesen.

Parallel zu der Studie von A. Hanslik et al. (224) wurde das Anti-IIa-Monitoring bei zwei Gruppen von Kindern, die vor der Herzkatheteruntersuchung zwei verschiedene UFH-Schemata erhielten, untersucht (227). Alle Kinder, die an der Studie teilnahmen, waren klinisch stabil und bekamen eine standardisierte Heparindosis, auf die sie randomisiert wurden. Diese Studienbedingungen können daher nach Ansicht der Autor*innen als eine Art standardisiertes Modell betrachtet werden. Die Arbeit hat gezeigt, dass der Anti-IIa-Spiegel ein guter Indikator sowohl für die niedrige als auch für die hohe Dosis der UFH-Verabreichung sowie für die Veränderung der UFH-Konzentration im Blut im Laufe der Zeit ist. Darüber hinaus wurde die Abhängigkeit des dosisabhängigen Anti-IIa-Spiegels von UFH vom Alter der Kinder nachgewiesen. Jüngere Kinder hatten bei der gleichen UFH-Dosis niedrigere Anti-IIa-Werte. Allerdings konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Anti-IIa-Spiegeln, der UFH-Dosis und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wie Blutungen oder Thrombosen festgestellt werden.

Die bereits erwähnte Studie von V. Ignjatovic et al. (204) zeigte ebenfalls, dass eine Veränderung der Anti-Xa-Aktivität allein kein ausreichendes Kriterium für die Wirksamkeit einer Therapie bei Kindern ist. Nach Ansicht der Autor*innen wäre eine Studie zur Thrombin-

hemmung angemessener. Sie betonen jedoch, dass dieser Test in der klinischen Routinepraxis aufgrund der Schwankungen der A2M-Werte bei Kindern derzeit nur sehr eingeschränkt einsetzbar ist.

Eine Weiterführung dieser Arbeit war die Studie von V. Ignjatovic et al. (211). Darin wurden die therapeutischen Bereiche der wichtigsten Laborparameter (aCT, anti-Xa, INR) bei Kindern, die mit UFH behandelt wurden, in Abhängigkeit von ihrem Alter untersucht. Kinder im Alter von 2 Tagen bis 13 Jahren erhielten UFH wegen einer entwickelten Thrombose, zur Primärprophylaxe während einer Herzkatheteruntersuchung oder aus anderen Gründen. Alle Kinder bekamen UFH in einer Dosis von 10 IE/kg/h als Standardinfusion oder 100 IE/kg/1 als Bolus/Infusion. Diese Studie bestätigte die altersabhängige Relevanz der aPTT-Werte, die den definierten Anti-Xa-Werten entsprechen. Allerdings wurde auch bei den therapeutischen Anti-Xa-Werten (0,35-0,7) eine aPTT von mehr als 180 Sekunden beobachtet. Diese Verlängerung der aPTT war nach Ansicht der Autor*innen des Artikels nicht auf eine Koagulopathie zurückzuführen. Erhöhte INR-Werte wurden nur bei 9 % der Kinder festgestellt. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen nicht erfasster aPTT und hohem INR. Die INR-Werte reichten auch nicht aus, um die Ergebnisse des aPTT zu erklären. Nach Ansicht der Autor*innen kann die alleinige Verwendung von aPTT zum Monitoring der UFH-Therapie daher zur Verwendung subtherapeutischer Dosen führen.

M.D. Bhatt et al. entwickelten einen Algorithmus zum Monitoring der UFH-Therapie (201). Die Autor*innen schlagen vor:

1. einen ersten Test des Ansprechens auf UFH unter Verwendung von Anti-Xa und aPTT durchführen, wodurch eine Korrelation zwischen den beiden Tests hergestellt wird.
2. wenn die Anti-Xa- und aPTT-Werte therapeutisch sind, sollte auf ein tägliches Monitoring eines Blutbildes, Anti-Xa und aPTT umgestellt werden.
3. andernfalls führen sie eine weitere Analyse der Testergebnisse durch:
 - a. Therapeutische Anti-Xa-Spiegel in Kombination mit niedrigem (hohem) aPTT weisen auf eine fehlende Korrelation zwischen diesen Tests hin. Ein hoher aPTT-Wert kann ein Hinweis auf eine Koagulopathie sein, die vor einer Behandlung ausgeschlossen werden muss. Ein niedriger aPTT kann auf die Auswirkungen hoher FVIII-Spiegel zurückzuführen sein (aktive Thrombose, die bei Neugeborenen anfänglich hoch ist).

- b. Das Vorhandensein erhöhter oder erniedrigter Anti-Xa-Spiegel erfordert eine Titration der Heparindosis, gefolgt von einem Monitoring von aPTT und Anti-Xa nach 6 Stunden gemäß P. Monagle et al. (232).
- c. Gleichbleibend niedrige Anti-Xa-Werte trotz Erhöhung der Dosis können auf einen niedrigen AT-Spiegel hinweisen, der überprüft und gegebenenfalls ersetzt werden muss. Konstant hohe Anti-Xa-Werte können auf eine Heparinkontamination der Probe und eine mögliche Nierenfunktionsstörung hinweisen.

Wenn nur eine aPTT-Bestimmung zur Verfügung steht, empfehlen die Autor*innen, das Monitoring auf diesen Indikator zu beschränken. Wenn der aPTT 6 Stunden nach Beginn der Infusion im therapeutischen Bereich liegt, kann auf ein tägliches Blutbild und aPTT umgestellt werden. Stabil niedrige aPTT-Werte können ein Hinweis auf niedrige AT-Spiegel, Nierenerkrankungen und erhöhte FVIII-Konzentrationen sein. Stabil hohe aPTT-Werte deuten auf eine Heparinkontamination der Probe, eine Nierenfunktionsstörung und eine Koagulopathie hin.

4.1.1.7 Blutungen während der Behandlung mit UFH

Blutungen, insbesondere schwere Blutungen oder Blutungen mit Todesfolge, gehören zu den schwerwiegendsten unerwünschten Ereignissen, deren Risiko die Anwendung der Antikoagulantientherapie erheblich erschwert. Die statistische Auswertung des Blutungsrisikos ist schwierig, unter anderem weil es keine eindeutige Definition dafür gibt, was unter einer schweren Blutung zu verstehen ist, und weil in den meisten Studien keine standardisierte Stichprobe von Kindern gezogen wurde (203).

In einer Literaturübersicht berichteten F. Newall et al. über eine beträchtliche Bandbreite beim Auftreten von Blutungen, die zwischen 1 und 56 % der mit UFH behandelten Patient*innen lag (203). Laut M.D.Bhatt et al. ist eine große randomisierte Studie erforderlich, um die tatsächliche Inzidenz von Blutungen zu ermitteln (201).

Nach den Ergebnissen der Studie (225) traten bei 11 % der mit UFH behandelten Neugeborenen schwere Blutungen auf. Unter größeren Blutungen wurden jedoch Blutungen verstanden, die eine Bluttransfusion erforderlich machten. Bei einem der Kinder war die Blutung tödlich. Alle Kinder mit schweren Blutungen erhielten UFH in einer Standarddosis von 28 E/kg/h. Alle Patient*innen mit Blutungen waren etwas jünger als Kinder ohne größere Blutungen, obwohl dieser Unterschied den Autor*innen zufolge nicht signifikant war. Alle Kinder hatten höhere aPTT-Werte, die als Indikator für das Blutungsrisiko dienen können.

Eine Verlängerung der aPTT um 10 Sekunden erhöht das Risiko schwerer Blutungen um 17 %. Der durchschnittliche Anti-Xa-Wert in der Gruppe der Kinder mit Blutungen betrug 0,48 IE/ml im Vergleich zu 0,22 IE/ml bei Kindern ohne Blutungen. Der Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im Fibrinogenspiegel zwischen Kindern mit und ohne Blutungen.

S. Kuhle et al. stellten bei 24 % der Kinder schwere Blutungen fest (233). Schwere Blutungen wurden definiert als Blutungen im Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem, retroperitoneale Blutungen oder offene Blutungen, die in weniger als 24 Stunden einen Hämoglobinabfall von mehr als 20 g/dl verursachten. Die hohe Rate schwerer Komplikationen ist vermutlich auf den hohen Anteil schwerkranker Kinder in der untersuchten Stichprobe zurückzuführen.

M.D. Moharir et al. fanden heraus, dass sich bei 8 % der mit Heparin behandelten Neugeborenen eine ICH entwickelt (234). Die Autor*innen glauben, dass die Blutungen auf das jüngere Alter der Patient*innen zurückzuführen sind, in einigen Fällen kam es zu einer Zunahme der bestehenden Blutungen. Andere Studien weisen wesentlich geringere Blutungsraten aus.

U. Nowak-Göttl et al. berichteten über einen Fall von Blutungen bei 42 Kindern, die UFH erhalten haben (235); C. Michot et al. über einen Fall, in dem sich bei einem von 9 Neugeborenen, die wegen einer RVT behandelt wurden, eine intrakranielle Blutung entwickelte (168).

J.W. Heizer et al. (221) beobachteten klinisch signifikante oder geringfügige Blutungen bei acht Säuglingen in der mit UFH behandelten Gruppe, die therapeutische Anti-Xa-Spiegel erreichten (34,7 %). Klinisch signifikante oder unbedeutende Blutungen wurden auch bei acht Kindern in der Gruppe beobachtet, die keinen therapeutischen Anti-Xa-Spiegel erreichten, was 16 % entsprach. Bei einem Kind (4,3 %) in der therapeutischen Anti-Xa-Gruppe kam es zu schweren Blutungen (intrakranielle Hämorrhagie). In der nicht-therapeutischen Anti-Xa-Gruppe entwickelten 8 Patient*innen (16 %) schwere Blutungen (3 pulmonal, 2 peritoneal, 3 intrakraniell). Somit war die Häufigkeit von Blutungen in der therapeutischen und nicht-therapeutischen Anti-Xa-Gruppe praktisch gleich, was nach Ansicht der Autor*innen auf die Notwendigkeit hinweist, die therapeutischen Überwachungsbereiche zu überprüfen.

4.1.1.8 Effektivität der UFH-Therapie

Die Bewertung der Wirksamkeit in Kohortenstudien ist sehr schwierig, da sie durch die Heterogenität der Neugeborenenkohorte beeinflusst wird. Außerdem wird in einer Reihe von Studien nicht zwischen den Ergebnissen einer alleinigen Behandlung mit UFH und den Ergebnissen einer kombinierten Behandlung mit anderen antithrombotischen Medikamenten unterschieden.

T. Schechter et al. (225) berichteten über die Resorption von Thromben bei 70 % der mit UFH behandelten Neugeborenen. Die Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Auflösung von Blutgerinnseln bei Kindern, die den therapeutischen Anti-Xa-Spiegel erreichten und nicht erreichten. In der bereits beschriebenen Studie von S. Kuhle et al. (233) wurde die Entwicklung einer rezidivierenden Thrombose nur bei 2 Kindern (5,2 %) beobachtet. In einer Studie von U. Nowak-Göttl et al. (235) erfolgte eine vollständige Resorption des Thrombus bei 33 % der Neugeborenen. Eine unvollständige Auflösung wurde bei 30 % und keine Veränderung der Thrombusentwicklung nach UFH bei 28 % der Kinder festgestellt.

J. W. Heizer et al. (221) konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Inzidenz von Thrombose-Outcomes bei Kindern in Gruppen mit therapeutischen und nicht-therapeutischen Anti-Xa-Spiegeln nachweisen. Die Häufigkeit der vollständigen Resorption des Thrombus betrug 90 % für die erste Gruppe und 87 % für die zweite. Diese Daten sowie das Fehlen eines statistischen Unterschieds bei der Entwicklung von Blutungen legen nach Ansicht der Autor*innen die Notwendigkeit nahe, die Normen für die Überwachung von UFH zu überarbeiten. Die Autor*innen gehen jedoch davon aus, dass es aufgrund der nicht unerheblichen Heterogenität der Kinder in den Gruppen eine Reihe von Fehlern in der Studie geben kann.

4.1.1.9 Die Verwendung von Heparin-Antidot in der Neonatologie

Der Hauptvorteil von Heparin ist das Vorhandensein eines direkten Gegenmittels – Protamin. Protamin ist ein kationisches Polypeptid, das aus Fischmilch oder Fischrogen gewonnen wird (236). Die biologische Halbwertszeit von Protamin beträgt 7,5 Sekunden, sodass es Heparin sofort neutralisieren kann. Der molekulare Wirkmechanismus von Protamin ist noch nicht genau geklärt. Es ist wahrscheinlich, dass die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin durch die Bindung von Protamin an negativ geladenes Heparin neutralisiert wird.

Der entstehende Heparin-Protamin-Komplex wird vom retikuloendothelialen System des Kindes rasch eliminiert.

Protamin hat jedoch schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen: plötzlicher Blutdruckabfall, Entwicklung von Anaphylaxie und schwere pulmonale Hypertonie (236–238).

Die Wirkung von Protamin auf die Entwicklung einer Hypotonie bei Neugeborenen wurde von P. Monagle et al. (239) untersucht. Die Autor*innen stellen fest, dass eine schwere Hypotonie bei Neugeborenen viel seltener als bei Erwachsenen auftritt. Die Inzidenz der systemischen Hypotonie liegt je nach Schweregrad bei 1,76 % oder 2,88 %, wobei die Prävalenz bei neugeborenen Mädchen deutlich höher ist. Die Autor*innen sind der Meinung, dass die Ursache und die Mechanismen der Hypotonie nicht gut verstanden sind. Eine mögliche allergische Reaktion auf Fisch, Medikamente oder eine Vorbehandlung mit Protamin und/oder Protamin-Insulin-Komplex wurden als mögliche Ursachen für den katastrophalen Blutdruckabfall bei Erwachsenen in Betracht gezogen. Bei Neugeborenen scheint die Entwicklung einer signifikanten Kreuzallergie aufgrund der kurzen Expositionszeit gegenüber den Allergenen und der kurzen Zeit für die Entwicklung einer entsprechenden allergischen Reaktion unwahrscheinlich. Dies erklärt wohl die geringe Inzidenz von niedrigem Blutdruck bei Neugeborenen. Die Autor*innen beschreiben die geringe Empfindlichkeit der neonatalen Lungenmakrophagen gegenüber dem Protamin-Heparin-Komplex als weiteren möglichen Mechanismus, der Neugeborene vor einem Blutdruckabfall schützt.

Eine plötzliche pulmonale Hypertonie kann durch erhöhte Werte von Entzündungsfaktoren im Blut verursacht werden, die z. B. mit der Verwendung von CPB in Verbindung stehen (237).

4.1.1.10 Verwendung von Antithrombin in der Neonatologie

Die Notwendigkeit einer Antithrombin-Substitution bei Neugeborenen während der Behandlung mit UFH ist ein ernstes, kontroverses Thema (240). Nach M. de la Morena-Barrio et al. (240) gibt es verschiedene Ansätze für seine Analyse.

1. Ein Ansatz beruht auf der Tatsache, dass Neugeborene niedrige AT-Spiegel haben und der Ausgleich der AT-Spiegel die Heparinwirkung bei Neugeborenen optimieren sollte.

2. Es gibt jedoch auch eine andere Auffassung. Die neonatale Hämostase und die Pharmakodynamik von UFH sind so unterschiedlich, dass eine Anpassung des AT-Spiegels allein zu unvorhersehbaren Heparinwirkungen führen kann. Die nachteilige Wirkung von AT könnte auf eine höhere Konzentration von latentem AT und eine unklare Wirkung auf die Angiogenese bei Neugeborenen zurückzuführen sein.

Die PK von AT-Konzentraten bei Neugeborenen ist nur unzureichend bekannt. Inzwischen wurde eine lineare Abhängigkeit der AT-Clearance von der UFH-Dosis nachgewiesen (241): je höher die UFH-Dosis, desto kürzer die AT-Eliminationshalbwertszeit. Die Dosis von AT und der Ausgangswert von AT haben einen erheblichen Einfluss auf die VD – je höher die AT-Werte, desto niedriger die VD. Das Eindringen von AT durch die Wand von Blutgefäßen als Folge einer erhöhten Gefäßpermeabilität vor dem Hintergrund bestimmter Erkrankungen (disseminierte intravaskuläre Koagulopathie, Sepsis) kann nicht ausgeschlossen werden. Die Autor*innen vermuten daher, dass die verringerte AT-Aktivität auf eine geringe physiologische AT-Aktivität und/oder einen erhöhten AT-Verbrauch aufgrund einer höheren UFH-Dosis zurückzuführen ist (241).

Es ist mittlerweile allgemein anerkannt, dass Antithrombin nicht zur Behandlung von Krankheiten wie Sepsis, disseminierter intravaskulärer Koagulopathie und neonatalem Atemnotsyndrom sowie zur Prävention von ICH indiziert ist (242, 243).

Eine Reihe von Studien zeigt eine zunehmende Verwendung von UFH bei der AT-Substitution, aber ohne zuverlässige Überwachung kann dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko beitragen, auch wenn es bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern minimal bleibt (244–246). Die Studie von T. Schechter et al. (225) verzeichnete den Autor*innen zufolge keine signifikanten Unterschiede in der Auflösung des Thrombus bei Neugeborenen, die eine AT-Substitution erhielten (42 %), und solchen, die keine erhielten (58 %).

Wie bereits erwähnt, zeigte eine Studie von F. Newall et al. (212) keine Auswirkungen auf Anti-Xa und Anti-IIa durch den Zusatz von AT in vitro.

Mehrere aktuelle Studien haben jedoch belegt, dass die präoperative Zugabe von AT (AT-Konzentrat oder FFP) eine positive Wirkung auf die Gerinnungshemmung von Heparin bei CPB-Operationen hat (247–250). Die Zugabe von FFP allein führt nicht zu einer zufriedenstellenden antithrombotischen Wirkung von Heparin. Es hat sich auch erwiesen, dass niedrige präoperative AT-Werte zwar zu einer erhöhten Transfusion von Erythrozyten und FFP führen, dies aber keinen Einfluss auf den postoperativen Anstieg der Gerinnung hat (251).

Die routinemäßige Anwendung von AT während der ECMO verringert nachweislich auch die Inzidenz thrombotischer und/oder hämorrhagischer Ereignisse (252). Die postoperative Gabe von infusionshaltigem UFH zusammen mit AT- und FFP-Konzentrat reduziert die Häufigkeit und Schwere von Blutungen und thrombotischen Ereignissen nach einer Lebertransplantation (253).

4.1.2 Heparine mit niedrigem Molekulargewicht

Niedermolekulare Heparine (NMH) wurden in den 1990er Jahren entdeckt. Sie umfassen: Enoxaparin, Tinzaparin, Nadroparin, Dalteparin und Reviparin. Sie sind derzeit nach UFH die am zweithäufigsten verwendeten Medikamente bei Neugeborenen.

NMH wird durch die chemische oder proteolytische Depolymerisation von UFH hergestellt (207, 209). Somit stellt NMH nur ein Drittel des NMH-Moleküls mit einer Masse von etwa 4000-5000 D und einer Länge von etwa 15 monomeren Anteilen dar. Die pharmakokinetischen und dynamischen Eigenschaften von Arzneimitteln der NMH-Gruppe werden nicht nur durch ihr Molekulargewicht, sondern auch durch ihre chemische Struktur bestimmt. Das Molekulargewicht, die Länge und die chemische Struktur werden durch den Depolymerisationsprozess bestimmt. Daher unterscheidet sich die Wirkung der Medikamente erheblich voneinander.

4.1.2.1 Unterscheidung zwischen der antithrombotischen Wirkung von NMH und UFH

Die unterschiedlichen antithrombotischen Wirkungen von NMH und UFH beruhen auf den folgenden Faktoren:

1. Das Vorhandensein von kürzeren Ketten. Da die NMH-Ketten für eine Thrombinbindung zu kurz sind, ist der größte Teil der antithrombotischen Wirkung von NMH auf seine Anti-Xa-Aktivität zurückzuführen. Die NMHs unterscheiden sich im Verhältnis von Anti-Xa- zu Anti-IIa-Aktivität. Dieses Verhältnis schwankt bei den meisten NMHs zwischen 2:1 und 4:1, je nach Kettenlänge und chemischer Struktur (207,209), bei Reviparin ist er größer als 5:1 (254).
2. Unterschiedliche Auswirkungen auf die Thrombozytenaktivierung. Die Thrombozytenaktivierung ist aufgrund des geringen Kettengewichts im Vergleich zu UFH nicht so hoch. Daher wird eine geringere Menge an PF4 freigesetzt. Dies ist besonders wichtig in Situationen mit erhöhter Thrombozytenaktivierung (z. B. bei Vorhandensein eines

großen Thrombus). Es gibt auch Hinweise darauf, dass NMH bei Erwachsenen zur Bildung von Fibringerinnseln mit weniger Thrombozyten führt. Infolgedessen werden Fibringerinnsel empfindlicher gegenüber Fibrinolytika (209).

3. Unterschiedliche Auswirkungen auf TFPI. Bei längerer Behandlung mit UFH wird das TFPI-Depot aufgebraucht. Eine langfristige NMH-Therapie hat keine ähnliche Wirkung (209).

Diese Unterschiede in der antithrombotischen Wirkung von NMH verringern das Risiko von Blutungen bei Erwachsenen.

Das niedrige Molekulargewicht und die chemische Struktur verändern auch das PK von NMH im Vergleich zu UFH. Das niedrige Molekulargewicht führt zu einer beeinträchtigten Bindung an verschiedene Nicht-Gerinnungsproteine sowie an Endothelzellen, Makrophagen und Osteoklasten. Dies trägt zu einer besser vorhersehbaren PK bei, zumindest bei Erwachsenen, und verringert das Risiko von Komplikationen (206, 207, 209); einige der möglichen positiven Auswirkungen werden im Folgenden beschrieben.

- NMH weist bei subkutaner Verabreichung eine höhere Bioverfügbarkeit auf als UFH. Dieser Wert variiert für die verschiedenen NMHs von 87 % für Dalteparin bis 97 % für Nadroparin.
- Das NMH wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden; die Eliminationshalbwertszeit ist nicht dosisabhängig.
- Die Bindung von NMH an den Osteoplast vermindert das Osteoporoserisiko.
- Eine geringe Bindung von NMH an PF4 verringert das Risiko einer Thrombozytopenie.

4.1.2.2 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von NMH bei Neugeborenen

Die vorhersehbare Pharmakokinetik, die fehlende Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung, die Vorteile der subkutanen Verabreichung und vor allem das geringere Blutungsrisiko machen den Einsatz von NMH bei Neugeborenen besonders akzeptabel. Wie bereits erwähnt, ist jedoch die Thrombinbildung im Blut von Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern reduziert. Es wäre daher logisch, andere PD-Eigenschaften von NMH bei Neugeborenen zu erwarten.

Eine In-vitro-Studie von A. Chan et al. (255) zeigte, dass UFH bei gleicher Anti-Xa-Aktivität mehr Thrombin als NMH im Blut von Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen unterdrückt. Bei einer Dosis von 0,25 E/ml NMH war die Thrombinbildung bei Neugeborenen verzögert und im Vergleich zu Erwachsenen um die Hälfte reduziert. Gleichzeitig wurde die Thrombinbildung bei Neugeborenen durch 0,25 E/ml UFH vollständig unterdrückt.

Eine In-vitro-Studie von G.Cvirn et al. (253) belegte ebenfalls eine signifikant höhere Anti-Xa- und Anti-IIa-Aktivität von Nadroparin und Enoxaparin in Nabelschnurblut im Vergleich zu Erwachsenen. Die Aktivität von Nadroparin und Enoxaparin im Nabelschnurblut unterschied sich nicht grundlegend zwischen Anti-Xa und Anti-IIa.

NMH werden bei Neugeborenen durch subkutane Verabreichung schnell resorbiert (256), weshalb eine solche Verabreichung weit verbreitet ist. Nach (257) führt die intravenöse Verabreichung von NMH zu einem noch schnelleren Anstieg der Anti-Xa-Aktivität. In dieser Studie wurde der Höhepunkt der Aktivität bereits nach 1 bis 2 Stunden erreicht, im Vergleich zu 4 bis 6 Stunden bei subkutaner Verabreichung. Bei intravenöser Verabreichung wurde nach 5 bis 6 Stunden eine signifikante Abnahme der Anti-Xa-Aktivität beobachtet. Die durchschnittliche therapeutische Dosis bei Kindern unter einem Jahr betrug 2,40 mg/kg.

Y.A. Diab et al. (258) beobachteten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der PK von Enoxaparin bei intravenöser Verabreichung. Die Autor*innen stellten fest, dass der mediane erste Peak der Anti-Xa-Aktivität bei intravenöser Injektion von Enoxaparin höher war und die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des Anti-Xa-Zielwerts kürzer war.

Auf der Grundlage von Daten aus einer Kohorte von Kindern, einschließlich Neugeborenen und Frühgeborenen, die mit Enoxaparin behandelt wurden, entwickelten M. N. Trame et al. ein popPK-Modell (259). Das Modell wurde mit einer Clearance von 15 ml/Stunde und einer zentralen VD von 169 ml/kg erstellt; die signifikanteste Kovariate war das Gewicht des Neugeborenen. Das erstellte Modell zeigte eine höhere individuelle Variabilität bei Schlüsselparametern wie dem Verteilungsvolumen und der Clearance von NMH. Es wurde ein Anstieg der scheinbaren Clearance (CL/F) mit zunehmendem Körpergewicht beobachtet. Gleichzeitig fanden die Autor*innen nur einen leichten Anstieg des scheinbaren zentralen Verteilungsvolumens (V/F) mit zunehmendem Körpergewicht. Auffallend war auch das rasche Auftreten von Spitzenwerten der Anti-Xa-Aktivität, gefolgt von einem relativ schnellen Rückgang der Anti-Xa-Aktivität im Vergleich zu Erwachsenen.

Eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Clearance und Körpergewicht wurde bei S. Laporte et al. (260) nachgewiesen. So beträgt beispielsweise die Clearance von Nadroparin bei einem 10 kg schweren Säugling 37 ml/Std./kg gegenüber 12,5 ml/Std./kg bei einem Erwachsenen. Die Autor*innen betonen, dass die täglichen Veränderungen des Körpergewichts des Neugeborenen berücksichtigt werden müssen.

Eine charakteristische Veränderung der Anti-Xa-Aktivität bei Neugeborenen wurde auch bei anderen NMHs beobachtet: Tinsaparin (256), Reviparin (254), Dalteparin (261), Nadroparin Calcium (260).

Es scheint, dass diese Anti-Xa-Veränderungen eher die Eigenschaften pharmakokinetischer Prozesse bei Neugeborenen widerspiegeln als die eines spezifischen NMH. Die Mechanismen dieser Eigenschaften sind noch nicht geklärt. Mögliche Gründe sind die schnelle Ausscheidung von NMH aufgrund einer veränderten Bindung an Proteine und/oder ein größeres Verteilungsvolumen (256). Ein weiterer Grund könnte die schnelle Resorption des Arzneimittels nach subkutaner Verabreichung bei Neugeborenen mit dünnem Unterhautgewebe sein.

Trotz des raschen Auftretens von Anti-Xa-Peak, gefolgt von einem raschen Abfall, zeigte eine Studie von M. Trame et al. (259), dass nach der Verabreichung von Enoxaparin mindestens 50 % der Studienpopulation innerhalb von 24 Stunden eine durchschnittliche Anti-Xa-Aktivität über einem therapeutischen Mindestwert von 0,1 E/ml aufwiesen.

NMHs sind kein Substrat für CYP- und P-gp-Enzyme, weshalb eine Wechselwirkung zwischen NMH und CYP- oder P-gp-abhängigen Arzneimitteln nicht in Betracht gezogen werden kann (230).

NMH wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Es erscheint daher interessant, die Clearance von NMH bei Kindern mit Nierenerkrankungen (z. B. Nierenthrombose) und bei Kindern mit Niereninsuffizienz zu untersuchen, um die Frage nach der notwendigen Dosisreduktion zu beantworten. Dieses Problem scheint immer noch nicht gut erklärt zu sein. M. Trame et al. konnten keine Kinder mit Nierenerkrankungen und/oder veränderter Kreatinin-Clearance rekrutieren (259). Kinder mit veränderter Kreatinin-Clearance nahmen an der Studie von S. Laporte et al. (260) teil. In dieser Studie gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und der Nadroparin-Clearance. P. Monagle und F. Newall bestehen jedoch auf der Notwendigkeit, die Dosis bei neonataler Nierenin-

suffizienz zu reduzieren (144). Die Studie von J.S. de Toledo et al. (262) umfasste ein Neugeborenes mit einer Kreatinin-Clearance von 19 ml/min/1,73m². Bei diesem Kind musste die Dosis von Enoxaparin von zweimal täglich 0,8 mg/kg auf zweimal täglich 1,1 mg/kg geändert werden. Nach Ansicht der Autor*innen ist es aufgrund unzureichender statistischer Daten nicht möglich, Schlussfolgerungen zu ziehen oder Empfehlungen für die Dosierung von Enoxaparin bei Kindern mit Nierenerkrankungen zu geben.

4.1.2.3 Verwendung von NMH bei Neugeborenen

In einer Studie von J.I.Malowany et al. (263) wurde die Wirkung einer alle 12 Stunden subkutan verabreichten Dosis von $1,41 \pm 0,15$ mg/kg Enoxaparin ermittelt. Der therapeutische Zielbereich von Anti-Xa lag bei 0,5-1,0 IE/ml. Die Autor*innen stellten fest, dass bei 12 von 16 Kindern (75 %) eine Dosissteigerung von $1,92 \pm 0,43$ mg/kg erforderlich war, um den therapeutischen Bereich zu erreichen. Sie fanden, dass Frühgeborene höhere Dosen von Enoxaparin ($1,94 \pm 0,39$ versus $1,65 \pm 0,14$ mg/kg alle 12 Stunden) benötigten. Das Verhältnis von Dosis und Anti-Xa korrelierte bei am Termin geborenen Neugeborenen besser. Es wurde betont, dass sich die therapeutischen Anti-Xa-Spiegel zwischen Frühgeborenen und Neugeborenen nicht unterscheiden. Dass Frühgeborene höhere Dosen von Enoxaparin benötigen, könnte nach Ansicht der Autor*innen auf eine andere antithrombotische Aktivität von NMH und/oder eine veränderte Pharmakokinetik im Vergleich zu älteren Säuglingen und am Termin geborenen Neugeborenen hinweisen.

Studien von J. Toledo et al. (262) und F. Piersigilli et al. (264) haben gezeigt, dass eine höhere Enoxaparin-Dosis erforderlich ist, um bei Neugeborenen therapeutische (Anti-Xa 0,5-1 IE/ml) und präventive (Anti-Xa 0,2-0,4 IE/ml) Werte zu erreichen. Die therapeutische Dosis von Enoxaparin wurde von 1,0 mg/kg auf 1,87 mg/kg erhöht. Bei allen Kindern traten trotz Erhöhung der Enoxaparin-Dosis keine Blutungen oder HIT auf. Bei den Neugeborenen in der Piersigilli-Studie musste die Enoxaparin-Dosis auf 180-200 mg/kg subkutan erhöht werden. Frühgeborene benötigten eine noch höhere Dosis, die im Durchschnitt 190 mg/kg betrug (175 mg/kg – 220 mg/kg). 57,8 % der Thrombosen lösten sich vollständig auf (bei 71,4 % der Neugeborenen, die den therapeutischen Anti-Xa-Wert erreichten, und bei 50 % der Neugeborenen, bei denen der therapeutische Anti-Xa-Wert nie erreicht wurde). Behandlungsbedingte Blutungen und eine erhöhte Anti-Xa-Aktivität über 1,0 IE/ml wurden nicht beobachtet.

Ähnliche Belege für die Notwendigkeit, die Enoxaparin-Dosis zu erhöhen, wurden in der Studie von J.K. Hicks et al. (265) gefunden. Bei Termingeborenen war eine Erhöhung der Dosis auf 200 mg/kg und bei Frühgeborenen auf 220 mg/kg erforderlich.

Dass die Dosis von Enoxaparin erhöht werden muss, ist inzwischen allgemein anerkannt. U. Nowak-Göttl et al. (160) empfehlen Enoxaparin 1,5 x 2 mg/kg/d für therapeutische Zwecke. Die Anti-Xa-Aktivität beträgt 0,4-0,8 IE/ml. Für prophylaktische Zwecke wird Enoxaparin 1,5 x 1 mg/kg/d empfohlen, bis der Anti-Xa-Wert 0,2-0,4 IE/ml beträgt. M. Albisetti und G. Martin (198) empfehlen die gleiche Dosis Enoxaparin für Neugeborene, aber die empfohlene Anti-Xa-Aktivität ist etwas höher (0,5-1,0 IE/ml). Die gleichen Dosen werden von K. Kurnik und C. Bidlingmaier empfohlen (223).

Wie bereits erwähnt, ermöglichen die PK-Merkmale die subkutane und intravenöse Verabreichung von NMH. Diese beiden Verabreichungswege haben Vor- und Nachteile, so dass die Wahl des Verabreichungsweges individuell getroffen werden sollte. Für subkutane Injektionen kann ein subkutaner Katheter benutzt werden (263, 266, 267). Obwohl die Verwendung eines subkutanen Katheters die Anzahl der Injektionen erheblich reduziert, kann es zu Komplikationen wie Hämatomen, Leckagen und Schmerzen an der Injektionsstelle kommen, insbesondere bei Frühgeborenen und schwerkranken Säuglingen mit geringem Körpergewicht. Zur Schmerzlinderung an der Injektionsstelle wird eine Lokalanästhesie eingesetzt (266). Die Verwendung von Lokalanästhetika führt jedoch zu einer Verengung der Blutgefäße. Dies kann die Absorption von NMH verändern. Darüber hinaus kann der Einsatz von Lokalanästhetika eine Methämoglobinämie verursachen (267). Die intravenöse Verabreichung von NMH kann sinnvoll sein, wenn die subkutane Verabreichung bei Frühgeborenen mit sehr geringem Körpergewicht oder bei schwerkranken Kindern mit subkutanem Ödem schwierig oder unmöglich ist (257, 258). Eine besser vorhersagbare PK und die damit verbundene fehlende Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung können die intravenöse Gabe von NMH bereits in der Akutphase der UFH vorziehen. Y. Diab et al. (258) verglichen die PK, die Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen bei zwei Gruppen von Kindern, die Enoxaparin zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken intravenös und subkutan erhielten. Kinder im Alter von unter 2 Monaten bekamen Enoxaparin intravenös:

- für therapeutische Zwecke 1,8 mg/kg und ein Anti-Xa-Zielwert von 0,5-1 IE/ml;
- für prophylaktische Zwecke 0,75 mg/kg und ein Anti-Xa-Zielwert von 0,1-0,3 IE/ml.

Die Studie fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Entwicklung größerer oder klinisch signifikanter Blutungen in den beiden Kohorten von Kindern. Auch bei der Inzidenz der vollständigen oder teilweisen Thrombusresorption oder der Thrombusentwicklung gab es keinen Unterschied zur prophylaktischen Behandlung.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Reviparin-Natrium und die Wahl der Dosierung dieses Arzneimittels wurden von P.Massicotte et al. untersucht (254). Eine Dosisfindungsstudie zeigte, dass Kinder mit einem Gewicht von weniger als 5 kg 50 IE/kg x 2 subkutan benötigten, um einen Anti-Xa-Spiegel von 0,1-0,3 E/ml zu erreichen und zu halten. Die höchsten Anti-Xa-Spiegel wurden 1, 2 und 4 Stunden nach der subkutanen Verabreichung beobachtet. Die meisten Kinder wiesen 2 Stunden nach der Injektion einen Spitzenwert auf, und 4 Stunden nach der Injektion lagen die Anti-Xa-Spiegel bei den meisten Kindern im erforderlichen Bereich von 0,1-0,3 E/ml. Keines der Kinder entwickelte zum Zeitpunkt der Studie eine thrombotische Komplikation. Während der Dosisfindungsstudie wurden bei 3 Kindern klinisch bedeutsame und schwere Blutungen beobachtet. Das Gewicht und das Alter der Kinder sind nicht bekannt. Obwohl die behandelnden Ärzt*innen Reviparin als Ursache für die Blutungen ansahen, konnte der Zusammenhang zwischen den Blutungen und der Einnahme des Medikaments nicht nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der PK-Studie wurde bei keinem der Kinder eine Blutung beobachtet.

Es wurde eine randomisierte Studie (268) geplant, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Reviparin und UFH/VKA bei Kindern unter 18 Jahren mit Venenthrombose zu vergleichen. Die Studie wurde jedoch wegen der langsamen Patient*innenrekrutierung vorzeitig abgebrochen. Nach dreimonatiger Reviparin-Behandlung trat bei 5,6 % der Kinder eine Thrombose auf, sowie bei 10,0 % der mit UFH/VKA behandelten Kinder. Schwere Blutungen traten bei 2 (5,6 %) Kindern in der Reviparin-Gruppe gegenüber 5 (12,5 %) Kindern in der Vergleichsgruppe auf. Aufgrund der geringen Anzahl von Kindern in den Gruppen können die Daten verzerrt sein.

In eine Studie über die Pharmakokinetik von Dalteparin und die Sicherheit und Wirksamkeit seiner Verabreichung (261) wurden 18 Neugeborene mit einem Gestationsalter von der 32. bis 42. SSW einbezogen. Säuglinge mit einem Gewicht von bis zu 5 kg erhielten zweimal täglich 150 Einheiten/kg subkutan. Alle 18 Neugeborenen erreichten therapeutische Anti-Xa-Spiegel, aber alle benötigten Dosisanpassungen. Die durchschnittliche Dosis betrug 250 E/kg (\pm 60) X 2 subkutan. Es wird daher empfohlen, die Dosis auf 250 E/kg X 2 zu erhöhen.

S. Kuhle et al. (256) überprüften die pharmakodynamischen Eigenschaften und erstellten ein popPK-Modell für Tinzaparin. Es hat sich gezeigt, dass eine Dosis von 279 IE/kg erforderlich ist, um den angestrebten Anti-Xa-Wert zu erreichen. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass sich Tinzaparin von anderen NMH durch ein geringeres Verhältnis von Anti-Xa-zu Anti-IIa-Aktivität unterscheidet. Daher kann die Anti-Xa-Aktivität niedriger sein als der therapeutische Wert, was besonders bei Kindern unter einem Jahr auffällt. Auch die Verwendung der aPTT bei Neugeborenen zur Therapiekontrolle kann nach Ansicht der Autor*innen nicht empfohlen werden, da die aPTT häufig durch erhöhte Thrombosefaktoren bei schwerkranken Kindern verzerrt wird.

Ein wesentlicher Nachteil von NMH ist die mangelnde Wirksamkeit von Protamin (269, 270). Protamin kann nur die Anti-IIa-Aktivität vollständig neutralisieren, die Anti-Xa-Aktivität wird nur teilweise neutralisiert. Darüber hinaus hängt die Neutralisierung der Anti-Xa-Aktivität vom jeweiligen MNH ab. Daher kann es oft notwendig sein, Protamin erneut zu verabreichen, um eine vollständige Neutralisierung zu erreichen (269, 270).

4.1.3 Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Bei neugeborenen Kindern unterliegt die PD/PK VKA aufgrund der entwicklungsbedingten Hämostase und der Körpermerkmale einer sehr hohen individuellen Variabilität. Die Verwendung von VKA in dieser Altersgruppe, also von Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster, führt daher zu einem hohen Blutungsrisiko. Darüber hinaus erfordert die Behandlung mit VKA eine ständige Überwachung. Daher wird diese Gruppe von Arzneimitteln nur selten zur Behandlung von Neugeborenen eingesetzt (144). Warfarin ist das am häufigsten verwendete und daher auch am besten untersuchte VKA. Daneben werden auch zwei andere Medikamente eingesetzt: Acenocoumarol und Phenprocoumon (200). Die VKA unterscheiden sich etwas in ihrer Halbwertszeit, ihrem Stoffwechsel in der Leber usw., aber ihr Wirkmechanismus ist derselbe. Die Wirkung von VKA beruht auf der Hemmung der katalytischen Aktivität des Enzyms Vitamin-K-Epoxidoreduktase (VKORC1) (271). Sobald VKA die VKORC1 hemmt, wird eine weitere Umwandlung des inaktiven Vitamin-K-Epoxids in seine reduzierte aktive Form unmöglich. Eine unzureichende Menge an aktivem Vitamin K führt zu einer unzureichenden Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) sowie von Protein C und S (200).

4.1.3.1 Besonderheiten der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von VKA bei Neugeborenen

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von VKA bei Neugeborenen sind in erster Linie mit niedrigen Vitamin-K-Spiegeln und niedrigen Konzentrationen von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren verbunden. Die niedrige Konzentration von Vitamin-K-abhängigen Faktoren im Blut eines gesunden Neugeborenen wurde oben beschrieben.

Neugeborene haben kritisch niedrige Serum-Vitamin-K-Spiegel. E. G. Bovill et al. (272) berichten über nicht nachweisbare Vitamin-K-Spiegel bei 40 % der Neugeborenen. In derselben Studie wurde im Verhältnis zu den Gesamt-Vitamin-K-Spiegeln eine Abnahme seines Epoxids festgestellt, was nach Ansicht der Autor*innen auf die Unwirksamkeit der zyklischen Nutzung von Vitamin K durch hepatische Reduktasen bei einem Teil der Neugeborenen hinweist. PIVKA (Proteins in Vitamine K Absence) reichern sich bei Neugeborenen vor dem Hintergrund des Vitamin-K-Mangels an. Der prozentuale Anteil der verschiedenen untercarboxylierten Proteine beim Neugeborenen ist jedoch sehr unterschiedlich. Es wurde gezeigt, dass das Protein C PIVKA bei 27 % der Neugeborenen zumindest in Spuren vorhanden ist, während das Vorhandensein von Prothrombin PIVKA nur bei 7 % der Neugeborenen beobachtet wird (272).

Vor dem Hintergrund einer schweren Erkrankung und Frühgeburtlichkeit kommt es zu einer verstärkten Abnahme des Vitamin-K-Spiegels. Vor dem Hintergrund von Entzündungskrankheiten wurde ein erhöhter Vitamin-K-Abbau beschrieben, der eine Verringerung der VKA-Dosis erfordert (273). Die Notwendigkeit einer Dosisreduktion bei Kindern, die sich einer Fontan-Operation unterzogen haben, wurde ebenfalls beschrieben (274). Laut den Autor*innen könnte dies das Ergebnis einer beeinträchtigten Leberfunktion aufgrund einer Cholestase sein, gefolgt von einer gestörten Vitamin-K- und Proteinsynthese in der Leber.

Die gerinnungshemmende Wirkung von VKA hängt in hohem Maße vom Vitamin-K-Gehalt der Milch und damit von der Ernährungsart ab. Niedrige Vitamin-K-Spiegel bei gestillten Säuglingen können zu Blutungen beitragen. Normale Muttermilch enthält viel niedrigere Konzentrationen von Vitamin K (275). Niedrige Konzentrationen von Vitamin K in der Muttermilch können durch die Zugabe von 30-60 ml Formelmilch täglich ausgeglichen werden (144, 276, 277). Eine prophylaktische Vitamin-K-Supplementierung nach der Geburt kann den Vitamin-K-Spiegel ebenfalls ausgleichen (278, 279).

Der Vitamin-K-Spiegel in Säuglingsanfangsnahrung und parenteraler Ernährung ist besser vorhersehbar, da diese Formeln bekannte Mengen an Vitamin K enthalten. Die Menge an Ersatzvitamin K in parenteraler Ernährung und Säuglingsanfangsnahrung kann jedoch übermäßig hoch sein (275) und zur VKA-Resistenz beitragen (144).

Der Einfluss der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Darmmikrobiota auf die Vitamin-K-Konzentration im Blut von Säuglingen ist derzeit umstritten (275, 280). Die meisten Mitglieder des normalen Darmmikrobioms von gestillten Säuglingen, einschließlich Bifidobacterium, Lactobacillus und Clostridium, können kein Menachinon (Vitamin K2) produzieren. Bakterien wie B. fragilis und E. coli, die Menachinon produzieren können, besiedeln den Darm von Säuglingen, die mit Formelmilch ernährt werden. Die in der Bakterienmembran enthaltenen Menachinone stehen für die Aufnahme im Darm nicht zur Verfügung und spielen daher keine Rolle bei der Blutstillung. Da jedoch der Stoffwechsel zwischen den beiden Formen von Vitamin K, Menachinon (Vitamin K2) und Phyllochinon (Vitamin K1), bei Neugeborenen sehr wahrscheinlich ist, kann die Hypothese einer Rolle der Mikroflora bei der Vitamin-K-Biosynthese nicht vollständig widerlegt werden.

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Daten über die spezifischen antithrombotischen Wirkungen von VKA bei Kindern. Die Wirkung von VKA auf die Thrombinbildung bei Kindern wurde von P. Massicotte et al. untersucht (281). Die Studie zeigte eine verminderte und verzögerte Thrombinbildung bei Kindern. Bei Kindern wurde die Bildung großer Mengen von Thrombin und A2M-Komplex festgestellt, deren Konzentrationsspitzen mit den Spitzen der Thrombinaktivität zusammenfielen. Den Autor*innen zufolge könnte dies die Regulierung der Thrombinbildung bei Kindern, die Warfarin erhalten, verbessern und die Behandlung bei Kindern mit möglicherweise niedrigerem INR optimieren. In dieser Arbeit wurden keine Neugeborenen berücksichtigt.

VKA haben aufgrund der Störung des Carboxylierungsprozesses verschiedener Proteine, von denen das bekannteste Osteocalcin ist, mehrere schwerwiegende negative Auswirkungen auf das Kind (282). Die gleiche Arbeit zeigt die Entwicklung von Osteoporose bei Kindern, die Warfarin über einen langen Zeitraum einnehmen. Die Entwicklung von Gefäß- und Trachea-Verkalkungen bei Kindern, die Warfarin einnehmen, wird von L.P. Golding et al. (283) untersucht. Die Entwicklung einer Warfarin-Embryopathie wird von H. Menger et al. (284) behandelt.

Die PK VKA hängt von vielen Faktoren ab und davon, welche bei Neugeborenen besonders ausgeprägt sind (144, 270). Einige davon werden im Folgenden beschrieben.

1. Die Absorption von Warfarin wird durch die Art der Ernährung des Säuglings beeinflusst. Enteral ernährte Säuglinge benötigen höhere VKA-Dosen als parenteral ernährte Säuglinge (274).
2. Die Dosierung hängt vom Gewicht des Säuglings ab, das eine sehr dynamische Größe ist. Schwankungen des Körpergewichts sind sowohl auf das Wachstum des Neugeborenen als auch auf verschiedene pathologische Prozesse wie Ödeme oder Dehydrierung zurückzuführen (144, 285).

4.1.3.2 Einfluss der erblichen Variabilität auf die gerinnungshemmende Wirkung und den Stoffwechsel von VKA

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass mindestens zwei Gruppen von Genen einen erheblichen Einfluss auf die antithrombotische Wirkung von Warfarin haben. Das Vorhandensein von Mutationen in mindestens einem dieser Gene erfordert eine Dosisanpassung bei Erwachsenen. Die eine Gruppe von Genen betrifft CYP; die zweite Gruppe von Genen betrifft das Protein VKORC1 (Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex), das am Vitamin-K-Zyklus beteiligt ist. Dieses Protein wird von dem gleichnamigen hochvariablen Gen kodiert. Bei Vorhandensein mindestens eines A-Allels ist die Transkription von VKORC1 gestört und die Proteinexpression in der Folge reduziert. In der Praxis bedeutet dies, dass zumindest bei Erwachsenen die Dosis bei Vorhandensein von mindestens einem A-Allel verringert werden muss.

Der VKA-Stoffwechsel ist stereoselektiv. Die S-Enantiomere und R-Enantiomere haben unterschiedliche Stoffwechselwege (286). Es ist bekannt, dass die S-Enantiomere in der Leber hauptsächlich durch CYP2C9 metabolisiert werden. Die R-Enantiomere werden ebenfalls in der Leber metabolisiert, jedoch hauptsächlich durch CYP1A2 und CYP3A. Die dominierende Rolle der S- und R-Enantiomere bestimmt die Stoffwechselrate und die Halbwertszeit der verschiedenen VKAs. Phenprocoumon wird langsamer metabolisiert und hat die längste Halbwertszeit. Der Metabolismus des S-Enantiomers von Acenocoumarol ist so hoch, dass die antithrombotische Wirkung von den R-Enantiomeren übernommen wird. Der Metabolismus von S-Acenocoumarol erfolgt vorwiegend durch CYP2C9 und der Metabolismus von

R-Acenocoumarol durch CYP2C9 sowie CYP2C19 und CYP1A2. Daher führt eine Unterdrückung von CYP2C9 zu erhöhten Konzentrationen von S-Acenocoumarol, während sich die Konzentrationen von R-Acenocoumarol nicht verändern (286).

Auch bei Erwachsenen ist der Einfluss von CYP2C9-Genpolymorphismen auf den Warfarin-Stoffwechsel in der Leber allgemein anerkannt (287).

Zusätzlich zu CYP2C9 wurde die Rolle von CYP4F2 beim hepatischen Metabolismus von Warfarin beschrieben. Die Wirkung von CYP4F2 in der Leber ist ähnlich wie die von VKORC1. Die CYP4F2-Genvariante * 3 kodiert ein weniger aktives Enzym, das zu höheren Vitamin-K-Spiegeln führt (287, 288). Daher benötigen Patient*innen mit dieser Genvariante eine etwas höhere Warfarindosis.

Die Rolle der genetischen Varianten im Warfarin-Stoffwechsel bei Kindern ist umstritten. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse verschiedener Studien zum Einfluss genetischer Faktoren dargestellt. Die Auswirkungen anthropometrischer Faktoren, der Art der Ernährung und der Fontan-Operation auf die VKA-Dosierung bei Kindern sind in Tabelle 6 ersichtlich. Um an der Studie teilzunehmen, müssen die Neugeborenen eine stabile VKA-Dosis über einen Zeitraum von mindestens 2 bis 3 Monaten erhalten, was dem Beginn der VKA-Behandlung in der Neugeborenenperiode entspricht.

Tabelle 5: Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten bei Kindern

Faktor	Auswirkung auf VKA-Dosierung	Studie
VKORC1 1639 (GG; AG; AA)	signifikant	T. Biss et al. (289) Y. Kato et al. (290) K. Moreau et al. (291) N. Nguyen et al. (292)
	nicht signifikant	U. Nowak-Göttl et al. (293)
Genetischer Polymorphismus von CYP2C9	signifikant	T. Biss et al. (289) K. Moreau et al. (291) bis 2 % von Dosisvariabilität N. Nguyen et al. (292)
	nicht signifikant	U. Nowak-Göttl et al. (293) Erklärt nur 0,4 % von Dosisvariabilität
	nicht beurteilen	Y. Kato et al. (290), nur bei 1 von 48 Patient*innen
Genetischer Polymorphismus von CYP4F2 (rs2108633)	signifikant	keine Erwähnung
	nicht signifikant	keine Erwähnung

Tabelle 6: Auswirkung von anthropometrischen Faktoren, Art der Ernährung und Fontan-Operation auf die VKA- und INR-Dosierung

Faktor	Wirkung auf VKA-Dosierung oder RT-INR	Studie
Alter	signifikant	Y. Kato et al. (290) K. Moreau et al. (291) U. Nowak-Göttl et al. (293) H. Takahashi et al. (294) W. Streif et al. (274)
	nicht signifikant	keine Erwähnung
Höhe	signifikant	K. Moreau et al. (291) N. Nguyen et al. (292)
	nicht signifikant	keine Erwähnung
Körpergewicht, Body-Mass-Index, Körperoberfläche	signifikant	W. Streif et al. (274)
	nicht signifikant	H. Takahashi et al. (294) N. Nguyen et al. (292)
Lebergewicht	signifikant	keine Erwähnung
	nicht signifikant	H. Takahashi et al. (294)
Ernährung	signifikant	W. Streif et al. (274)
	nicht signifikant	keine Erwähnung
Nach Fontan-Operation	signifikant	W. Streif et al. (274)
	nicht signifikant	keine Erwähnung

4.1.3.3 Auswirkungen der kombinierten Anwendung von Warfarin und anderen Medikamenten auf die Dosisanpassung und die Entwicklung von Nebenwirkungen

VKA liegen als Mischung von S- und R-Enantiomeren vor. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln kann den Metabolismus von S-, R- oder beiden Enantiomeren von VKA bevorzugt beeinflussen (271). Bei Warfarin und Phenprocoumon ist die Auswirkung auf ihre S-Enantiomere im Hinblick auf die klinische Bedeutung am wichtigsten. Bei Acenocoumarol ist die Wirkung auf seine R-Form am wichtigsten. Die gleichzeitige Einnahme mehrerer Arzneimittel bei kritisch kranken Neugeborenen kann den bereits unreifen Leberstoffwechsel erheblich belasten. Dies führt zu einer schlecht vorhersehbaren Zunahme der Toxizität jedes der eingenommenen Medikamente sowie zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen für jedes einzelne von ihnen, nicht nur von Blutungen (271).

In der Neonatologie kann die Verwendung der folgenden Arzneimittel in Verbindung mit VKA relevant sein (271, 274):

- Amiodaron, das sowohl den S- als auch den R-Stoffwechsel beeinflusst und die antithrombotische Wirkung verstärkt;

- Metronidazol, Trimethoprim, die den S-Warfarin-Stoffwechsel hemmen und folglich die antithrombotische Wirkung verstärken;
- Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin, die die antithrombotische Wirkung von VKAs aufgrund der Beschleunigung ihres Metabolismus infolge der CYP3A-Hemmung hemmen.

Interessanterweise wirken Cimetidin und Omeprazol nur auf die R-Enantiomere und haben daher keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf den Warfarin-Stoffwechsel.

Neben der direkten Beeinflussung des hepatischen Metabolismus von VKA können einige Arzneimittel auch durch Beeinflussung des Vitamin-K-Spiegels oder der hepatischen Synthese von Vitamin-K-abhängigen Faktoren wirken, wodurch auch andere Phasen der Hämostase beeinflusst werden. Die Unterbrechung des Vitamin-K-Zyklus durch Paracetamol ist ein bekanntes Beispiel (295). Es ist inzwischen anerkannt, dass diese Unterbrechung durch das hochaktive Stoffwechselprodukt von Paracetamol, N-Acetyl-(p)-benzochinonimin, erfolgt. Der Wirkungsmechanismus von Kortikosteroiden ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich haben sie eine regulierende Wirkung auf Vitamin-K-abhängige Faktoren (274). Die Cephalosporine der zweiten und dritten Generation blockieren den Vitamin-K-Umwandlungszyklus (271).

Derzeit gibt es mehrere Mechanismen, durch die Antibiotika die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von VKA beeinflussen (271, 296):

- direkte Auswirkungen von Antibiotika auf den hepatischen Metabolismus von VKA (Dicloxacillin, Erythromycin);
- Blockierung des Vitamin-K-Umwandlungszyklus (Cephalosporine der zweiten und dritten Generation);
- Verdrängung von VKA aus dem Blutserum aufgrund der kompetitiven Bindung an Albumin (Penicilline);
- Auswirkungen auf die Darmmikroflora; die Rolle des Darmmikrobioms im Stoffwechsel ist umstritten und wurde bereits beschrieben.

Penicilline, Moxalactam, Aspirin und nichtsteroidale Antirheumatika unterdrücken die Thrombozytenfunktion (271).

Die Wirkung von Medikamenten auf die Warfarin-Therapie bei Kindern ist in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Interaktionen zwischen VKA und anderen Medikamenten

Autor*innen	Medikament	Wirkung
T. Biss et al. (289)	Thrimethoprim-6 Omeprazol-4 Erythromycin/Azithromycin-2 Amiodaron-1, Prednison 1 Imatinib-1, Valproinsäure-1 Carbamazepin-1, Amitriptylin-1	Thrimethoprim und Carbamazepin – nicht signifikante Dosisreduzierung
Y. Kato et al. (290)	Aspirin-41, Bosentan (Inductor CYP2C9) - 21, Sildenafil-6, Sulfamethoxazole-Thrimetoprim-4 (Inductor CYP2C9), Levothyroxin-2, propranolol-1	Wirkung von Bosentan und Sulfamethoxazole-Thrimetoprim – nicht signifikant sowie Wirkung von Aspirin auf PT-INR
K. Moreau et al. (291)	B-Blöckern, ACE-Hemmer, Spironolacton, Furosemid, Digoxin, niedrige Dose von Aspirin	Wirkung wurde nicht beschrieben. Nicht signifikant?
N. Nguyen et al. (292)	Aspirin und Arzneimittel mit bekannter CYP-Auswirkung	Nicht signifikant
M. Johnson et al. (273)	Antibiotika	Mittelwert INR steigt von $2,7 \pm 0,6$ bis $3,6 \pm 1,4$ mit Maximum nach 3-7 Tagen der antibakteriellen Therapie. Wirkung von VKA ist zum Alter antiproportional. Wirkung der Antibiotika steigt in Reihenfolge: Cephalosporine, Makrolide, Amoxicillin, Penicillin, Clindamycin. In Gruppe der Makrolide steigt Wirkung der Antibiotika in Reihenfolge: Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin. Nicht signifikant.
W. Streif et al. (274)	Aspirin, Antibiotika	Keine Auswirkung.
	Corticosteroide	Lösen höhere INR aus.
	Phenobarbital Carbamazepin	Brauchen höhere Dosis Warfarin, um das INR-Ziel zu erreichen.

4.1.3.4 Anwendung von VKAs in der Neonatologie

Der Einsatz von VKAs in der Neonatologie ist mit mehreren Herausforderungen verbunden, die ihre Verwendung einschränken. Einige davon werden im Folgenden beschrieben.

1. Es gibt keine flüssigen Formen für VKAs, die für die Verabreichung an Neugeborene geeignet sind. Obwohl VKAs leicht wasserlöslich sind, ist ihre Stabilität in Lösung unbekannt (144, 276). Warfarin wird bevorzugt, da es in zahlreichen Dosierungen erhältlich ist (160).

2. Die orale VKA erfordert eine ständige Überwachung der Therapie mit häufigen Venenpunktionen, was zusätzliche Schwierigkeiten mit sich bringt, die die Vorteile der oralen Verabreichung überwiegen. Es ist wichtig, dass sich die Eltern bei der Wahl der Behandlung im Hinblick auf mögliche Blutungen, häufige intravenöse Punktionen zur Überwachung oder subkutane Injektionen entscheiden (285).

VKA wird derzeit nur in den seltenen Fällen empfohlen, in denen eine langfristige (lebenslange) Behandlung geplant ist, wie z. B. beim Ersatz einer Klappe durch eine mechanische Klappe oder, gleichzeitig mit Aspirin, bei der Fontan-Operation (285). Eine langfristige VKA-Therapie kann für die Behandlung von Neugeborenen mit homozygotem Protein-C-Mangel nach primärer Stabilisierung empfohlen werden (285).

Die geringe Zahl der Neugeborenen verhindert groß angelegte randomisierte Studien zur Bewertung der VKA-Therapie und zum Vergleich mit anderen Behandlungsschemata (239). A. Mousa et al. untersuchten die Behandlungsergebnisse mit UFH und UFH plus Warfarin bei Kindern im Alter von 3 bis 305 Tagen. Die Studie zeigte deutlich bessere Ergebnisse bei Neugeborenen mit Gefäßthrombosen in den Gliedmaßen durch eine anfängliche aggressive UFH-Therapie, gefolgt von einer schnellen Umstellung auf Warfarin, als mit UFH allein (176). In der Gruppe der Kinder, die UFH erhielten, wurden schwerwiegende Blutungen festgestellt. Leichte Blutungen traten bei 2 Kindern (3 %) in der reinen Warfarin-Gruppe und bei 1 Kind (1,5 %) in der Warfarin-UFH-Kombinationstherapie-Gruppe auf.

Die aktuellen Empfehlungen zur Dosierung und Überwachung sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Anpassung Warfarin-Dosis (nach W. Streif et al. (274), P. Monagle und F. Newall (144) und U. Nowak-Göttl et al. (160))

	Ausgangs-INR	Warfarin-Dosis
Anfängliche Dosis am ersten Tag	1,0-1,3	0,2 mg/kg 0,1 mg/kg bei Fontan-Operation oder Leberversagen
Aufsättigungsdosis 2-5 Tage	1,1-1,3	Initiale Dosis wiederholen
	1,4-1,9	50 % der anfänglichen Dosis
	2,0-3,9	50 % der anfänglichen Dosis
	3,1-3,5	25 % der anfänglichen Dosis
	> 3,5	Kein Warfarin, bis INR < 3,5 wird, dann Dosis um 50 % reduzieren

	Ausgangs-INR	Warfarin-Dosis
Erhaltungsdosis	1,1-1,4	Dosis um 25 % erhöhen
	1,5-1,9	Dosis um 10 % erhöhen
	2,3-3,9	Keine Veränderungen
	3,1-3,5	Dosis um 19 % reduzieren
	>3,5	Kein Warfarin bis Senkung INR < 3,5, danach Dosis-reduzierung um 20 %

Eine Studie von W. Streif et al. (274) zeigte, dass bei Kindern unter 1 Jahr durchschnittlich $0,34 \pm 0,16$ mg/kg erforderlich sind, um einen INR-Wert von 2,0-3,0 zu erreichen, und $0,33 \pm 0,20$ mg/kg, um den erforderlichen Wert zu halten.

Derzeit gibt es keine eindeutigen Empfehlungen für die Häufigkeit der VKA-Therapiekontrolle; sie hängt von der Stabilität des Kindes ab. Zurzeit werden neue Geräte entwickelt und getestet, die die Überwachung kleiner Mengen Kapillarblut ermöglichen (297).

Bislang wurden die empfohlenen INR-Werte aufgrund des Mangels an Grundlagenforschung zur PD/PK bei Neugeborenen und an groß angelegten randomisierten Studien aus der Praxis für Erwachsene übernommen (285). Im Durchschnitt wird empfohlen, den INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 zu halten. Niedrigere INR-Werte, 1,5-1,9, werden für den prophylaktischen Einsatz von VKA angeraten. Wenn mechanische Ventile eingesetzt werden, werden höhere INR-Werte, 2,5-3,5, empfohlen, die jedoch ebenfalls aus der Praxis für Erwachsene übernommen wurden.

Zur Berechnung der VKA-Dosis für Neugeborene werden derzeit verschiedene Modelle entwickelt und getestet. Die Modelle berücksichtigen verschiedene Faktoren – Alter, Gewicht, BMI, Genotyp usw. – sowie den Ausgangswert und den Ziel-INR-Wert (298).

4.1.4 Direkte orale Antikoagulantien (DOAC)

Die Behandlung von Neugeborenen mit klassischen Antikoagulantien ist mit mehreren erheblichen Problemen und Schwierigkeiten verbunden, die oben beschrieben wurden. DOAC sind eine vielversprechende neue Gruppe von Antikoagulantien, die bereits seit langem in der Erwachsenenpraxis eingesetzt werden.

Ein wichtiger Punkt, der die Forschung zum Einsatz von DOAC bei Neugeborenen von der Forschung zum Einsatz von Heparinen und VKA unterscheidet, ist die Tatsache, dass die Grundlagenforschung den ersten praktischen Erfahrungen mit dem Einsatz bei Neugeborenen vorausging (299). Die Studien wurden in Übereinstimmung mit den aktuellen Anforder-

rungen der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) sowie der pädiatrischen Dosisanpassungsstrategie durchgeführt (299–301). Eine Reihe gut geplanter multizentrischer randomisierter Studien wurde konzipiert, um eine hochgradig objektive und unabhängige Untersuchung der potenziellen Verwendung von DOAC in der Pädiatrie im Allgemeinen und in der Neonatologie im Besonderen zu ermöglichen. Zahlreiche Studien wurden laut Clinicaltrials.gov bereits abgeschlossen.

Ein wichtiges Merkmal dieser Medikamentengruppe, das sie für den Einsatz in der Pädiatrie geeignet macht, sind ihre speziellen Formen für die orale Verabreichung an Neugeborene und Säuglinge.

Zu den DOACs gehören zwei Gruppen von Arzneimitteln:

- Xa-Hemmer: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Betrixaban;
- Thrombin-(IIa)-Hemmer: Dabigatran.

Direkte Xa-Hemmer haben eine schnelle, kompetitive, reversible und selektive Wirkung (302). Sie können sowohl den freien als auch mit den Gerinnsel-assoziierten Faktor Xa hemmen, so dass sie dazu beitragen, bestehende Gerinnsel abzubauen und die Bildung neuer Gerinnsel zu verhindern. Die Hemmung des Faktors Xa führt zu einer Blockade sowohl der externen als auch der internen Gerinnungswege. DOACs blockieren die Thrombozytenaggregation nicht direkt, aber die Hemmung von Faktor Xa kann indirekt dazu beitragen, den Grad der Aggregation zu verringern. DOACs sind P-gp-Substrate, so dass Wechselwirkungen mit Medikamenten, die P-gp hemmen (oder induzieren), möglich sind. Der Metabolismus von DOACs erfolgt über das hepatische CYP. Aufgrund des breiten therapeutischen Fensters können DOACs jedoch über einen langen Zeitraum ohne engmaschige Überwachung und Dosiskontrolle eingesetzt werden.

In der Arbeit von A. Scridon und R.C. Serban (303) wird über die möglichen Auswirkungen einer Reihe von Arzneimitteln auf DOAC berichtet, die vor dem Hintergrund einer schweren interkurrenten Erkrankung des*der Patient*in zunehmen und individuelle Veränderungen der DOAC-Aktivität verursachen können.

Laut H. Schwarb und D.A. Tsakiris (302) sind relevante Wechselwirkungen mit den folgenden P-gp-Induktoren (Hemmstoffen) bekannt:

- Antiarrhythmika (Dronedaron, Amiodaron, Verapamil, Nifedipin, Felodipin);
- Digoxin;

- β -Blocker (Carvedilol, Timolol, Propranolol);
- Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel, Ticagrelor, Dipyridamol);
- Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Rifampicin, Fluconazol, Ketoconazol).
- HIV-Proteaseinhibitoren (Ritonavir).

Die am häufigsten verwendeten Arzneimittel mit CYP-Stoffwechsel sind nachstehend aufgeführt, mit einem Hinweis auf ihre Wirkung auf die CYP3A4-Expression.

1. Antibiotika können sowohl CYP3A4-Induktoren (Rifampicin) als auch CYP3A4-Inhibitoren (Erythromycin, Clarithromycin, Fluconazol, Ketoconazol) sein (302).
2. Steroidale entzündungshemmende Medikamente können CYP3A4-Induktoren sein (Dexamethason) (302).
3. Antivirale Arzneimittel können sowohl CYP-Induktoren als auch -Inhibitoren sein (304).
4. Antikonvulsiva können CYP3A4-Induktoren sein (Carbamazepin und Phenobarbital) (302).

Die PK von CYP3A4-Substraten, BCRP-Hemmern (Induktoren) sowie von P-gp-Induktoren und -Substraten bei Kindern kann sich jedoch bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen und älteren Kindern erheblich unterscheiden. Dies ist auf die altersabhängigen Expressionsmuster dieser Enzyme beim Neugeborenen zurückzuführen, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Bei DOACs kann das Problem der Nichteinhaltung der Behandlungsvorschriften angesichts ihrer kurzen Halbwertszeit von Bedeutung sein (303). Dies setzt voraus, dass die Eltern sich an die Behandlung halten und aufmerksam sind.

4.1.4.1 Rivaroxaban

Da die Antithrombinkonzentration bei der Wirkung von direkten Xa-Inhibitoren keine wesentliche Rolle spielt, wurde vor der Untersuchung angenommen, dass niedrige Antithrombinkonzentrationen im Plasma von Neugeborenen keinen signifikanten Einfluss auf den Wirkmechanismus von DOAC haben. Die Forscher*innen erwarteten jedoch, dass andere Merkmale der neonatalen Hämostase (z. B. niedrige Konzentration von Faktor X, Thrombin, TFPI, höhere Konzentration von A2M usw.) die PD von Rivaroxaban beeinflussen würden (299). Die identische Wirkung von Rivaroxaban bei Neugeborenen und Erwachsenen wurde allerdings in zwei unabhängigen In-vitro-Studien nachgewiesen, wodurch sich Rivaroxaban grundlegend von UFH unterscheidet.

Die In-vitro-Studie von C. Attard (305) zeigte, dass sich die PD von Rivaroxaban bei Neugeborenen zwar von der PD bei Erwachsenen und älteren Kindern unterscheidet, diese Unterschiede aber nicht grundlegend sind, wie etwa bei UFH. Bei Neugeborenen erwies sich eine vorhersehbare Abhängigkeit der wichtigsten Laborparameter (PT, aPTT, ETP, Anti-Xa) von der Rivaroxaban-Konzentration und -Zeit. Neugeborene zeigten einen Anstieg der PT und eine verzögerte Thrombinbildungszeit als Reaktion auf die Rivaroxaban-Exposition.

In einer Studie von M. Novak et al. (306) wurden die Auswirkungen verschiedener Konzentrationen von UFH und Rivaroxaban bei Neugeborenen und Erwachsenen verglichen. Dazu wurden die relative Abnahme der ETP und der Peak-Höhe sowie die Verlängerung der TTP-Retentionszeit, ausgedrückt in Prozent der Werte vor der Zugabe von Rivaroxaban und UFH, herangezogen. Im Verlauf der Arbeit stellte sich heraus, dass die Wirkung von Rivaroxaban auf die untersuchten Parameter bei Neugeborenen und Erwachsenen praktisch gleich war. Der Vergleich der Wirkungen von Rivaroxaban und Heparin offenbarte, dass Rivaroxaban die Anfangsphase der Thrombinbildung deutlich stärker reduziert als Heparin. Dieser Effekt, so die Autor*innen, könnte die stärkere Wirkung von Rivaroxaban bei niedrigen Faktor-X-Konzentrationen bei Neugeborenen erklären.

Die Entwicklung eines physiologisch basierten pharmakokinetischen Modells (PBPK) wurde genutzt, um die PK-Eigenschaften von Rivaroxaban bei Kindern zu bewerten. Zunächst wurde ein popPK-Modell für Erwachsene erstellt, das anschließend für die Pädiatrie skaliert wurde. Die Erstellung dieser Modelle wird in dem Artikel von S. Willmann et al. ausführlich beschrieben (307). Zur Skalierung des Modells für Erwachsene wurden zahlreiche Parameter für Erwachsene verwendet, die anschließend für Kinder angepasst wurden: Lipophilie, der Diffusionskoeffizient für die Auflösung monodisperser Partikel sowie die Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban. Bei der Erstellung des Modells wurden verschiedene Permeabilitätsparameter des Dünndarms und vor allem des Dickdarms berücksichtigt, da der Dickdarm eine wichtige Rolle bei der Absorption von Rivaroxaban spielt, sowie zahlreiche weitere Parameter, die die Konstruktion eines physiologisch zuverlässigen Modells ermöglichten. Nach Angaben der Autor*innen zeigte das erstellte Modell, dass Neugeborene höhere relative Dosen von Rivaroxaban benötigen. Das erstellte popPK-Modell berücksichtigte nicht die PK-Merkmale von Frühgeborenen und/oder schwerkranken Kindern. Die Autor*innen sind der Ansicht, dass sich dies negativ auf die Vorhersage der Wirkung von Rivaroxaban bei schweren Erkrankungen ausgewirkt haben könnte.

2019 wurde eine Phase-II-Studie des EINSTEIN-Jr-Programms bei Kindern mit venöser Thrombose veröffentlicht, die bei ClinicalTrials.gov registriert ist (NCT02564718). Die Ergebnissen besagen Folgendes (299):

- Neugeborene und Kinder unter einem Jahr benötigen deutlich höhere gewichtsnormierte Dosen des Arzneimittels, um die therapeutischen Zielkonzentrationen von Rivaroxaban im Blut aufrechtzuerhalten. Der relative Bedarf an Rivaroxaban nimmt mit zunehmendem Alter und Körpergewicht ab.
- Kinder mit einem Gewicht von weniger als 12 kg benötigen ein Verabreichungsschema mit drei Dosen in 8-stündigen Abständen, um unerwünschte Spitzen und Abfälle der Wirkstoffkonzentration zu vermeiden.

Nach Angaben der Autor*innen ist der genaue Mechanismus dieses erhöhten Bedarfs an Rivaroxaban nicht bekannt. Die Autor*innen weisen auf zwei Punkte hin:

- dieser Effekt wird trotz der gleichen Aktivität von Rivaroxaban in vitro im Blut von Neugeborenen und Erwachsenen beobachtet;
- dieser Effekt wurde auch bei anderen Medikamentengruppen, wie Heparinen und VKA, beobachtet.

Es ist wahrscheinlich, dass dieser Effekt auf einen Unterschied in der Absorption, dem Stoffwechsel oder der Ausscheidung der Arzneimittel bei Neugeborenen zurückzuführen ist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban konnte in dieser Studie nicht zuverlässig bewertet werden, da das Medikament am Ende der Standardbehandlung eingenommen wurde, wodurch die Raten möglicherweise vorhergesagt wurden. Während der Behandlung traten keine Blutungen auf. Von den unerwünschten Wirkungen bei Kindern war die häufigste Fieber (11 %); Anämie trat bei 4 % der Kinder auf, Neutropenie / febrile Neutropenie des Grades 3 oder schlechter ebenfalls bei 4 % der Kinder. Kein Kind starb und/oder musste die Behandlung mit Rivaroxaban aufgrund von Nebenwirkungen absetzen.

Eine weitere Bewertung der Rivaroxaban-Behandlung bei Kindern wurde in der Phase III der EINSTEIN-Jr-Studie durchgeführt, über die bereits in mehreren Artikeln berichtet wurde. Die Ergebnisse wurden auf Clinicaltrials.gov (NCT02234843) veröffentlicht. Das Studiendesign und der Verlauf sind von A.W. Lensing et al. (308) beschrieben.

Eine PD/PK-Analyse von Rivaroxaban auf der Grundlage der Einstein-Jr-Phase-III-Ergebnisse wurde von G. Young et al. durchgeführt (309). Die Autor*innen schätzten, dass die

antithrombotischen Wirkungen von Rivaroxaban bei Kindern (in der entsprechenden Dosierung) mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind. Sie beobachteten keine Häufung von PK-Parametern und deren Zusammenhang mit der Wirksamkeit, der Entwicklung von Blutungen oder anderen unerwünschten Wirkungen. Die Ergebnisse der Studie sind von C. Male et al. (310) veröffentlicht. Die Autor*innen nehmen an, dass die Anwendung von Rivaroxaban bei Kindern unter 6 Monaten in der empfohlenen Dosierung und nach dem empfohlenen Schema nicht weniger wirksam und sicher ist als die Behandlung mit klassischen Antithrombotika.

4.1.4.2 *Apixaban*

Apixaban ist bei Erwachsenen weit verbreitet und seine PD/PK wurde gut untersucht. Es ist ein Substrat für intestinales P-gp und BCRP (311, 312). Daher ist zu erwarten, dass sich die Expression von P-gp und BCRP im Darm des Neugeborenen auf die Resorption dieses Medikaments auswirkt. Ein Großteil des Metabolismus von Apixaban wird durch das hepatische CYP3A4 durchgeführt, aber die Fähigkeit, CYP-Leberenzyme in Apixaban zu hemmen oder zu induzieren, ist minimal, so dass seine Auswirkungen auf die PK anderer Arzneimittel bei gleichzeitiger Einnahme vernachlässigbar sind (313). Für Apixaban sind mehrere Ausscheidungswege beschrieben worden. Nach B.I. Eriksson et al. (311) wurden etwa 25 % von Apixaban durch passive glomeruläre Filtration und etwa 55 % über den Darm mit den Fäzes ausgeschieden.

R. Yetman et al. untersuchten die In-vitro-PD-Eigenschaften von Apixaban in Nabelschnurblut, Neugeborenen, älteren Kindern und Erwachsenen (314). In der Studie wurden zwei Konzentrationen von Apixaban, 30 ng/ml und 110 ng/ml, verwendet, die den minimalen und maximalen Konzentrationen des Arzneimittels im Blut von Neugeborenen entsprachen. Zur Bewertung der pharmakodynamischen Aktivität von Apixaban wurden die folgenden Laborparameter herangezogen: Anti-Xa, Faktor-Xa-Spiegel, Aktivität, PT und mPT. Bei Neugeborenen, Nabelschnurblut und Säuglingen unter 6 Monaten war die Anti-Xa-Aktivität trotz niedrigerer Xa-Spiegel höher als bei Erwachsenen. Der Grad des Unterschieds in der Anti-Xa-Aktivität zwischen Kindern und Erwachsenen war bei beiden Konzentrationen von Apixaban unterschiedlich. Während 30 ng/ml Apixaban bei Neugeborenen und Kleinkindern keine signifikanten Veränderungen der Anti-Xa-Aktivität zeigten, bewirkten 110 ng/ml Apixaban eine signifikant größere Hemmung der Xa-Aktivität als bei Erwachsenen und älteren Kindern. PT und mPT waren bei allen Altersgruppen gleich. Darüber hinaus

verursachte Apixaban 110 ng/ml einen Anstieg der mPT in der Altersgruppe der Neugeborenen und in anderen Altersgruppen. Apixaban 30 ng/ml bewirkte keinen Anstieg der mPT.

Um die PK-Eigenschaften von Apixaban bei Kindern weiter zu untersuchen, wurde ein popPK-Modell erstellt (312). Die wichtigsten physiologischen Merkmale von Neugeborenen wurden verwendet, um das erstellte Erwachsenenmodell an Kinder anzupassen. Neben der Untersuchung der Apixaban-Clearance bei gesunden Kindern ermöglichte dieses Modell die Berücksichtigung der Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf die Apixaban-Clearance. Es wurden mehrere Einschränkungen des Modells festgestellt:

- Unfähigkeit, die Akkumulation des Arzneimittels bei Langzeiteinnahme zu berücksichtigen;
- Unfähigkeit, die Auswirkungen der intestinalen CYP- und P-gp-Expression zu berücksichtigen, da es an Experimenten mangelte.

Das Modell zeigte, dass bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern mehr als die doppelte Dosis von Apixaban erforderlich ist, um eine gleichwertige Reaktion zu erzielen. Es wurde belegt, dass sich Niereninsuffizienz im Vergleich zu Neugeborenen deutlich auf die Ausscheidung von Apixaban auswirkt.

Derzeit ist auf ClinicalTrials.gov nur eine randomisierte, offene Studie registriert, die den Einsatz von Apixaban bei Kindern untersucht (NCT02464969). Geplant ist ein Vergleich der Behandlung mit Apixaban und klassischen Antikoagulantien (LMWH, UFH) bei Neugeborenen mit einem Gewicht von $\geq 2,6$ kg. Die Neugeborenen erhalten Apixaban in einer Anfangsdosis von 0,1 mg zweimal täglich über sieben Tage.

4.1.4.3 *Edoxaban und Betrixaban*

Edoxaban und Betrixaban haben ebenfalls eine lineare und gut kontrollierte Kinetik und sind bei Erwachsenen gut etabliert.

Der Metabolismus von Edoxaban ist unabhängig von der individuellen und altersbedingten hepatischen CYP-Enzymexpression und der gleichzeitigen Verabreichung von CYP-Inhibitoren (Induktoren) (315). Zugleich ist Edoxaban ein P-gp-Substrat. Verstärkte Wirkungen von Edoxaban wurden bei Erwachsenen mit Dronedaron, Chinidin, Verapamil und Amiodaron beschrieben. Nach J. Mikler et al (315) erfolgt die Ausscheidung über das biliäre System und die Nieren.

Der Metabolismus von Betrixaban ist auch fast unabhängig von CYP-Enzymen (316). Allerdings erfolgt die Ausscheidung von Betrixaban hauptsächlich über das biliäre System unter Beteiligung von P-gp. Daher kann die gleichzeitige Verabreichung von anderen potenten P-gp-Substraten die PK von Betrixaban verändern. Betrixaban wird nur in geringem Maße über die Nieren ausgeschieden.

Bislang wurde auf Clinicaltrials.gov nur eine Studie registriert, die die PK/P-gp und Sicherheit von Betrixaban bei pädiatrischen Patient*innen untersucht (NCT03346083). Dabei handelt es sich um eine klinische Studie der Phase I, in der PK und PD bei pädiatrischen Patient*innen untersucht werden sollen. An dieser Studie sind jedoch keine Neugeborenen beteiligt. Daher scheint eine Entscheidung über die Anwendung von Betrixaban bei Neugeborenen noch in weiter Ferne zu liegen.

Die gerinnungshemmenden Eigenschaften von Edoxaban wurden in einer In-vitro-Studie (317) untersucht, wobei die Studie Neugeborene in der Altersgruppe der unter 2-Jährigen einbezog. Die Studie berichtete über eine ähnliche PD von Edoxaban bei Erwachsenen in allen Kindergruppen mit Ausnahme der Gruppe der Kinder unter 2 Jahren. In dieser Gruppe von Kindern wurde ein Rückgang der Spitzen-Thrombinbildung festgestellt (40 % [32-46] gegenüber 51 % [44-59] bei Erwachsenen). Bislang wurde noch kein popPK-Modell für Edoxaban bei Kindern entwickelt.

Die Rekrutierung von Kindern, einschließlich Neugeborenen, für die Teilnahme an klinischen Studien der Phase I (ClinicalTrials.gov, NCT02303431) und der Phase III (NCT02798471) läuft. In der ersten Phase werden die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Edoxaban bei Kindern untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass die Edoxaban-Dosis während dieser Studie auf der Grundlage der gewonnenen Labordaten und des erstellten Bevölkerungsmodells angepasst wird. Derzeit läuft eine randomisierte Phase-III-Studie, in der die Ergebnisse der Edoxaban-Behandlung mit der Standardbehandlung verglichen werden (318).

4.1.4.4 Dabigatran

Dabigatran ist ein schneller, selektiver, direkter und reversibler Thrombininhibitor (319). Demnach hemmt es sowohl freies Thrombin als auch an Thrombin gebundenes Thrombin durch Bindung an das aktive Zentrum von Thrombin. Darüber hinaus bewirkt Dabigatran eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und hemmt die TF-induzierte Thrombinbildung. Dabigatran wird in der Prodrug-Form, Dabigatranetexilat, verschrieben, die sich

schnell in die aktive Form umwandelt. Im Körper wird Dabigatranetexilat durch die intestinale Carboxylesterase (CES 1) und die hepatische Carboxylesterase (CES 2) in seine aktive Form umgewandelt. Dabigatranetexilat (nicht aber Dabigatran) ist ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp. Es gibt keine Hinweise darauf, dass CYP-Enzyme am Dabigatran-Metabolismus und an der Umwandlung von Dabigatranetexilat in Dabigatran beteiligt sind (319). Die Absorption von Dabigatranetexilat wird erheblich vom pH-Wert des Magens beeinflusst. Bei Neugeborenen wird dieses Arzneimittel in Form einer Suspension verabreicht.

Die antithrombotische Wirkung verschiedener Dabigatran-Konzentrationen im Plasma von Kindern in Abhängigkeit vom Alter (von der Geburt bis zu 17 Jahren) wurde in einer In-vitro-Studie untersucht (320). Trotz der niedrigen Thrombinwerte bei Neugeborenen zeigte die Studie bei Kindern aller Altersgruppen und bei Erwachsenen nahezu die gleiche antithrombotische Wirkung von Dabigatran, wobei der Unterschied in der Reaktion zwischen Kindern unter einem Jahr und Erwachsenen am auffälligsten war. Die Thrombinzeit (TT), die verdünnte TT (dTT) und die Ecarin-Gerinnungszeit (ECT) wiesen eine lineare Beziehung zur Dabigatran-Konzentration auf. Die Studie belegte auch, dass DTT und ECT überempfindlich sind und sich daher nicht gut für die Überwachung von Dabigatran eignen.

Von Interesse für die Neonatologie sind zwei weitere klinische Studien, die bei ClinicalTrials.gov registriert sind (NCT02223260, NCT01895777).

Die Studie NCT02223260 zeigte eine gute neonatale Verträglichkeit einer Einzeldosis von Dabigatran-Suspension. Alle pharmakokinetischen Parameter schwankten vorhersehbar mit geringer individueller Variabilität (321).

Phase IIb/3 DIVERSITY (NCT01895777) ist eine große, offene, randomisierte Studie zum Vergleich der Wirkungen von Dabigatran und klassischen Antikoagulantien, an der Kinder von der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren teilnahmen. Neugeborene (Gestationsalter > 37. SSW) wurden ebenso untersucht wie Kinder unter 2 Jahren. Die Inzidenz schwerer Blutungen lag bei Kindern, die Dabigatran erhielten, und bei Kindern, die eine klassische Therapie erhielten, bei 2 %. In der Gruppe der Kinder unter 2 Jahren traten häufiger Blutungen auf, und die Blutungen waren schwerer als in der Kontrollgruppe, in der weniger schwere Blutungen auftraten (322).

Im Artikel von J. Halton et al. (322) werden die Ergebnisse der Studien EINSTEIN-Jr und DIVERSITY kurz verglichen. Die Autor*innen betonen, dass die Kinder in beiden Studien

erst nach einer fünftägigen Standardbehandlung mit DOAC behandelt wurden, was die Ergebnisse möglicherweise verzerrt. Den Autor*innen zufolge verfügten die Studien nicht über eine ausreichende Stichprobengröße, um einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit und Sicherheit der DOAC-Behandlung und einer komorbiden Thrombose und/oder einer vererbten Thrombophilie zu erkennen. Darüber hinaus gab es in DIVERSITY und EINSTEIN-Jr unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten nach der letzten Dosis (sechs Tage gegenüber zwei Tagen) und eine unterschiedliche Dauer der Medikamenteneinnahme (drei Monate für Dabigatran gegenüber einem Monat für Rivaroxaban). Alle oben genannten Gründe zusammengenommen könnten zu den unterschiedlichen Wirksamkeitsergebnissen von Rivaroxaban und Dabigatran in diesen beiden Studien beigetragen haben und machen nach Ansicht der Autor*innen einen Vergleich der Ergebnisse unzulässig.

4.1.5 Direkte Thrombininhibitoren

Derzeit wird eine Gruppe von Medikamenten mit parenteraler Verabreichung in Betracht gezogen, die die Fähigkeit haben, Thrombin direkt zu hemmen. Die am häufigsten verwendeten sind Hirudin, Bivalirudin (mit Peptidstruktur) und Argatroban (mit Nicht-Peptidstruktur).

4.1.5.1 Hirudin

Die Verwendung von Hirudin in der Neonatologie ist derzeit begrenzt, weshalb es nur wenige Arbeiten gibt, die sich mit der Verwendung dieses Medikaments bei Neugeborenen befassen.

Eine Studie über die Wirkung von Hirudin auf neonatale Blutplättchen wurde von K. Baier et al. (323) durchgeführt. Den Autor*innen zufolge reagierten neonatale Thrombozyten und Nabelschnurblut in Gegenwart von 0,4 IE/ml UFH und 2 IE/ml Hirudin ähnlich auf die Stimulation durch hohe und niedrige Konzentrationen von TF.

A. Sturm et al. berichten über die erfolgreiche Behandlung eines Frühgeborenen mit multiplen Thrombosen vor dem Hintergrund einer Faktor-V-Leiden-Mutation und eines Protein-C-Mangels. Die Entscheidung, die Behandlung auf Hirudin umzustellen, wurde getroffen, weil Enoxaparin in angemessener Dosierung keine Wirkung hatte und die Zahl der frischen Gerinnsel weiter zunahm. Das Kind wurde 2 Wochen nach der Stabilisierung wieder mit Enoxaparin behandelt (324).

Hirudin wird für die Behandlung von Thrombosen bei der Entwicklung einer HIT empfohlen (160). In diesem Papier wird ein Initialbolus von 0,4 mg/kg empfohlen, gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 0,15 mg/kg/h.

Zur Überwachung der Hirudin-Behandlung wird eine PTT-Kontrolle durchgeführt, die 1,5- bis 3-mal höher sein sollte als der Ausgangswert oder die ECT (160, 325).

4.1.5.2 *Bivalirudin*

Bivalirudin ist ein synthetisches Oligopeptid-Analogon von Hirudin. Bivalirudin PD/PK hat mehrere bedeutende Vorteile gegenüber UFH und NMH (326–328), so dass dieses Medikament in Situationen eingesetzt werden kann, in denen eine Heparinbehandlung unmöglich oder unwirksam ist.

Erstens sind mehrere Vorteile mit der unterschiedlichen Bindung an Thrombin verbunden:

- Bivalirudin bindet direkt an Thrombin, was seinen Einsatz bei niedrigen Antithrombin-konzentrationen bei Neugeborenen und/oder bei dramatischer Erschöpfung der Antithrombinreserven (z. B. bei längerer ECMO bei Neugeborenen) ermöglicht;
- Bivalirudin bindet sowohl an die aktive als auch an die fibrinbindende Stelle von Thrombin, so dass es sowohl freies Thrombin als auch bereits im Thrombus vorhandenes Thrombin bindet. Dies trägt zu einer schnelleren Resorption des Thrombus bei.

Zweitens bindet Bivalirudin nicht an andere Plasmaproteine, einschließlich PF4. Daher kann es keine HIT auslösen. Dies ermöglicht eine Behandlung mit Bivalirudin bei einer bereits entwickelten HIT.

Drittens hat die kurze Halbwertszeit erhebliche Vorteile, wenn die gerinnungshemmende Wirkung des Medikaments schnell gestoppt werden muss (z. B. während CPB, ECMO oder wenn Blutungen auftreten).

Der Großteil von Bivalirudin wird durch proteolytische Spaltung metabolisiert. Etwa 20 % des Arzneimittels werden jedoch über die Nieren ausgeschieden, was zu einer deutlich längeren Halbwertszeit beitragen kann (327, 328).

Eine Überprüfung der Literatur ergab, dass Bivalirudin derzeit in der neonatologischen Praxis mehrfach verwendet wird (328, 329):

- zur Behandlung von Thrombosen bei der Entwicklung von HIT oder Heparinresistenz;

- zur Vorbeugung von Thrombusbildung bei herzchirurgischen Eingriffen mit CPB, VAD-Implantation, ECMO, interventionellen Herzkathetereingriffen etc.;
- als antithrombotische Erstlinientherapie.

Die PD/PK-Eigenschaften von Bivalirudin in vitro wurden in einer Studie von N. Letunica et al. untersucht (329). Darin wurden Kinder im Alter zwischen Neugeborenen und 18 Jahren einbezogen. Die Studie zeigte:

- dass die gerinnungshemmende Wirkung von Bivalirudin bei Neugeborenen linear mit zunehmender Blutkonzentration des Arzneimittels anstieg;
- dass die Werte aller Laborparameter (aPTT, PT, CT, dCT) bei Neugeborenen bei gleicher Serumkonzentration von Bivalirudin deutlich höher sind als bei Erwachsenen.

Eine erhöhte Bivalirudin-Konzentration führte zu einem paradoxen Anstieg der Thrombin-Konzentration. Die Autor*innen betonen, dass ein ähnliches Phänomen auch bei anderen direkten Thrombininhibitoren, wie Hirudin und Dabigatran, beobachtet wurde. Die Mechanismen dieses Anstiegs der Thrombinkonzentration sind noch nicht geklärt. Die Autor*innen führen als mögliche Ursachen an:

- eine mögliche Unterbrechung der negativen Rückkopplung bei der Thrombinsynthese, die durch A2M und aktiviertes Protein C reguliert wird;
- ein möglicher Anstieg der Thrombinkonzentration, der als Reaktion auf den schnellen proteolytischen Abbau von Bivalirudin auftritt.

Als einen der möglichen Gründe nennen die Autor*innen die Unempfindlichkeit der modernen Methoden zur Messung der Thrombinkonzentration.

Weitere Untersuchungen zu PD/PK bei Kindern wurden von T.J.Forbes et al. durchgeführt (330). Die Studie ist bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT00503126) und umfasste 110 Kinder, bei denen eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Kinder unter 18 Jahren, darunter 11 Neugeborene, nahmen an der Studie teil. Die Kinder erhielten eine gewichtsnormierte Dosis von Bivalirudin: 0,75 mg/kg als Bolus und anschließend eine Infusion von 1,75 mg/kg/h. Alle Kinder, mit Ausnahme der Neugeborenen, hatten vorhersehbare und ähnliche PD/PK-Werte wie Erwachsene. Bei Neugeborenen kam es zu einem Anstieg der gewichtsnormalisierten Clearance und zu einer niedrigeren mittleren maximalen Blutkonzentration des Arzneimittels, die mit dem Alter zunahm. In der Studie wurden keine

schwerwiegenden Blutungen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel festgestellt. In allen Altersgruppen traten bei 7,5 % der Kinder Thrombosen auf. Fast alle Kinder erhielten keine spezifische Therapie; ein Kind bekam eine fibrinolytische Therapie.

Die nicht-randomisierte Pilotstudie wurde bei Clinicaltrials.gov registriert (NCT00043277). Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit, Sicherheit, Dosisanpassung und geeignete Überwachungsmethoden bei der Behandlung von Kindern unter 6 Monaten mit arterieller oder venöser Thrombose mit Bivalirudin zu untersuchen. Auf der Website Clinicaltrials.gov finden sich jedoch keine Daten zu den Ergebnissen dieser Studie, obwohl sie als abgeschlossen vermerkt ist.

Neben dieser Studie wurden zwei weitere Artikel gefunden. Sie beschreiben zwei nicht-randomisierte Pilotstudien mit ähnlichen Zielen, die eine von G. Young et al. (331) und die andere von S. Rayapudi et al. (332). An der Studie von S. Rayapudi et al. nahmen 16 Kinder teil, von denen 4 weniger als einen Monat alt waren (332). Alle Kinder, die jünger als einen Monat waren, entwickelten eine Thrombose vor dem Hintergrund einer angeborenen Herzkrankung. Zwei Kinder hatten eine Thrombose der Vena cava inferior, eines eine Thrombose der Oberschenkelvene und eines eine Thrombose des rechten Vorhofs. Alle Kinder erhielten eine Vorbehandlung, drei mit UFH und eines mit NMH in Kombination mit Fibrinolyse. Eine weitere Heparinbehandlung war bei diesen Kindern aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Drei Kinder erhielten einen Bolus von Bivalirudin 0,2-0,625 mg/kg und anschließend eine Infusion von 0,125-0,25 mg/kg/h. Ein Kind mit Vena femoraler Thrombose erhielt eine niedrige Dosis von Bivalirudin ohne vorherigen Bolus. Die Infusionsrate betrug in diesem Fall 0,05 mg/kg/h. Bei vier Neugeborenen wurde 72 Stunden nach Beginn der Bivalirudin-Therapie eine teilweise Auflösung des Thrombus beobachtet. Leider war es aufgrund der Vorbehandlung mit Heparin und der geringen Stichprobengröße nicht möglich, die Wirksamkeit der Bivalirudin-Behandlung zuverlässig zu beurteilen. Diese kleine Studie zeigte gleichwohl eine gute Sicherheit der Bivalirudin-Behandlung. Bei vier Säuglingen traten keine Blutungen im Zusammenhang mit der Bivalirudin-Verabreichung auf.

An einer Studie von G. Young et al. (331) nahmen ebenfalls 16 Säuglinge unter 6 Monaten teil, darunter 4 Säuglinge unter einem Monat. Die Neugeborenen wurden wegen der Entwicklung einer Thrombose der Vena cava inferior, einer bilateralen Vena femoralis, einer Vena femoralis communis und einer Vorhofthrombose mit Bivalirudin behandelt. Die

Thrombosen entwickelten sich vor dem Hintergrund von Stoffwechselstörungen, angeborenen Herzfehlern oder einer angeborenen Zwerchfellhernie. Die Kinder erhielten einen Bolus von Bivalirudin in einer Dosis von 0,125-0,5 mg/kg, was einer niedrigen, mittleren und hohen Dosis entsprach. Die anschließende Infusionsrate betrug 0,125 mg/kg/h. oder 0,25 mg/kg/h. Die Studie belegte den potenziellen Nutzen von Bivalirudin und seine hohe Sicherheit. Bei allen Kindern wurde die therapeutische Konzentration des Medikaments schnell erreicht, wobei eine vorhersehbare Dosis-Wirkungs-Beziehung bestand und die therapeutischen Serumkonzentrationen gut aufrechterhalten wurden. Die Studie zeigte eine gute Wirksamkeit des Arzneimittels. Bei 37,5 % der Säuglinge wurde eine rasche Umkehrung der Thrombusbildung beobachtet. Alle vier Neugeborenen zeigten jedoch 48-72 Stunden nach Beginn der Bivalirudin-Behandlung keine Anzeichen einer Gerinnselresorption. Die Autor*innen führten den hohen Prozentsatz negativer Ergebnisse auf den geringen Stichprobenumfang zurück. Kein Kind entwickelte schwere Blutungen oder klinisch signifikante Blutungen.

Zusätzlich zu den Studien über die Verwendung von Bivalirudin zur Behandlung von arteriellen oder venösen Thrombosen bei Neugeborenen wurden mehrere Artikel über die Verwendung von Bivalirudin bei Neugeborenen veröffentlicht, die sich einer ECMO und einem VAD unterziehen. In einer retrospektiven Kohortenstudie von E.L.Nagle et al. (333) wurden 12 Säuglinge untersucht, darunter 8 Neugeborene, die sich einer ECMO unterzogen und aus verschiedenen Gründen nicht gleichzeitig Heparin erhalten konnten. Die mittlere Bolusdosis betrug 0,1 mg/kg (0,04-0,14 mg/kg). Die Erhaltungsinfusionsrate von Bivalirudin betrug 0,045-0,48 mg/kg/h. mit einer mittleren Rate von 0,16 mg/kg/h. Die Autor*innen berichteten, dass nach der Bolusverabreichung keine übermäßigen Blutungen beobachtet wurden. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Bolusdosis keine Auswirkungen auf die Gerinnungswerte im Labor hatte. Im Laufe der Zeit benötigten alle Kinder eine höhere Dosis des Arzneimittels.

In der oben genannten Studie stimmten der Prozentsatz der Kinder, die die ECMO überlebten, und der Prozentsatz der Kinder, die bis zur Entlassung überlebten, mit den durchschnittlichen statistischen Überlebensraten für Kinder mit ECMO überein. Die Autor*innen weisen jedoch darauf hin, dass es in der Studie zu einer Verzerrung der Auswahl gekommen sein könnte.

Ziel der randomisierten Studie von M. Ranucci et al. war der Vergleich der ECMO mit Heparin und Bivalirudin (334). An der Studie nahmen 21 Patient*innen teil, die nach einem herzchirurgischen Eingriff eine ECMO erhielten, darunter vier Neugeborene. Zwei Neugeborene erhielten Heparin und zwei erhielten Bivalirudin. Die Autor*innen zeigten, dass Bivalirudin als einziges Antikoagulans bei der ECMO nach Herzoperationen eingesetzt werden kann. Patient*innen, die Bivalirudin erhielten, hatten eine bessere Blutgerinnung, weniger Blutungen und einen deutlich geringeren Bedarf an allogenen Transfusionen. Der größte Nachteil dieser Studie war die geringe Stichprobengröße, die es nicht erlaubte, Neugeborene getrennt von anderen Altersgruppen zu betrachten.

Die Verwendung von Bivalirudin zur Vorbeugung und Behandlung von Thrombosen bei Kindern mit implantierten VADs ist ein neues Ziel der Bivalirudin-Anwendung. In ihrem Artikel berichteten D. Chetan et al. über vier Fälle einer erfolgreichen Anwendung von Bivalirudin bei Kindern mit Thrombose durch die CF-VAD-Pumpe (335). Die Autor*innen betonten ihre begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Kindern mit dieser Pathologie, schlugen jedoch eine Reihe von Behandlungsrichtlinien vor, die hilfreich sein und als Grundlage für ein Behandlungsprotokoll dienen könnten:

1. Frühzeitige Einleitung einer Bivalirudin-Behandlung bei isolierter Erhöhung der LDH ohne entsprechenden Anstieg des freien Plasmahämoglobins.
2. Wenn die Bivalirudin-Behandlung unwirksam ist, systemischer Einsatz von niedrig dosiertem Plasminogenaktivator.
3. Ersatz des Geräts in kritischen Situationen und bei schwerer Hämolyse.

Zusätzlich zu dieser Beobachtung gibt es mehrere Studien, die die prinzipielle Durchführbarkeit der Verabreichung von Bivalirudin bei der Implantation von VADs belegt haben. Eine Studie von A. Bates et al. (336) umfasste Patient*innen aller Altersgruppen, einschließlich Neugeborener. Bivalirudin wurde hauptsächlich bei Pumpenthrombosen verschrieben. Es wurde nur eine größere Blutung festgestellt. Die Patient*innen zeigten einen Rückgang der Laktatdehydrogenase und andere positive Entwicklungen. Die Autor*innen betonten jedoch, dass weitere große prospektive Studien erforderlich sind, um die Indikationen für eine Bivalirudin-Therapie und die Blutungsbedingungen zu ermitteln.

M. Bertamino et al. berichten ebenfalls über einen erfolgreichen Fall einer zerebralen Sinusthrombose bei einem heparinresistenten Neugeborenen (337). Das Kind erhielt einen Bolus von 0,125 mg/kg Bivalirudin, gefolgt von einer Infusion von 0,125 mg/kg/h. Im Laufe der nächsten Tage wurde die Infusionsrate auf 0,2 mg/kg/h erhöht. Anschließend wurde das Kind aufgrund des Bivalirudinmangels auf Enoxaparin umgestellt. Während der Therapie traten keine Blutungen auf. Die Nachuntersuchung nach 5 Monaten zeigte eine fast vollständige Rekanalisation des venösen Sinus.

4.1.5.3 Argatroban

Argatroban ist ein nicht-peptidischer, direkter und reversibler Thrombininhibitor. Es hat, wie Bivalirudin, eine kurze Halbwertszeit (338). Im Gegensatz zu Bivalirudin wird Argatroban nur über die Leber metabolisiert und ausgeschieden, so dass es auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann. Dementsprechend kann die Eliminationshalbwertszeit bei Personen mit erheblichen Leberfunktionsstörungen verlängert sein, was eine Überwachung und Dosisanpassung erfordert. Argatroban hat auch keine antigene Aktivität. Diese Eigenschaften definieren den Anwendungsbereich von Argatroban in der pädiatrischen Praxis, der dem von Bivalirudin ähnlich ist.

Einige Studien und Beschreibungen einzelner Fälle von Argatroban bei Kindern, einschließlich Neugeborenen, sind in der Literatur zu finden.

G. Young et al. untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Argatroban im Vergleich zu Heparin zur Antikoagulation bei Kindern, die sich einer ECMO unterziehen (339). In der Studie wurden drei Schein-ECMO-Kreisläufe verwendet, die mit Heparin allein, mit primärem Heparin, gefolgt von Argatroban, und mit Argatroban allein gefüllt waren. Die Arbeit zeigte, dass Argatroban dem Heparin möglicherweise überlegen ist, seine Verwendung für die ECMO jedoch sorgfältig geprüft werden sollte.

B. Mejak et al. (340) berichten über die Erfahrungen mit dem Einsatz von Argatroban bei einem Neugeborenen, das am vierten Lebenstag einer Operation nach Norwood Stadium I unterzogen wurde. Das Kind benötigte anschließend ECMO und VAD. Aufgrund des Verdachts auf HIT wurde beschlossen, auf Argatroban umzustellen. Das Kind erhielt einen Argatroban-Bolus von 200 µ/kg, der jedoch die zulässige pTT-Schwelle von 60-80 Sekunden überschritt. Daher wurde die Bolusdosis auf 100-150 µ/kg reduziert. Die anschließende Infusion wurde mit einer Rate von 3,0-7,5 µ/kg/min durchgeführt. Die Autor*innen berichten, dass diese Infusionsrate den erforderlichen pTT-Wert 60-80 Sekunden lang aufrechterhalten

konnte. Trotz dieser Therapie starb das Kind. Die Autor*innen halten Argatroban jedoch für ein sicheres Medikament und weisen darauf hin, dass seine Anwendung bei Kindern untersucht werden sollte.

Clinicaltrials.gov listet eine Studie (NCT00039858) über die Dosierung, Sicherheit und Anwendung von Argatroban bei Kindern auf. 18 Kinder unter 16 Jahren nahmen an der Studie teil. Kleinkinder wurden bis zu einem Alter von 6 Monaten eingeschlossen. 8 Kinder im Alter von 1,6 bis 21 Wochen, bei denen eine Heparintherapie kontraindiziert war, nahmen an der Studie teil. Es handelte sich um Kinder mit vorbestehender HIT, Verdacht auf HIT, Heparinresistenz und niedrigen Antithrombinwerten. Alle Kinder benötigten eine kontinuierliche venöse Antikoagulation aufgrund einer Hämodialyse, einer ECMO, einer Herzkatheteruntersuchung oder VAD-Implantation oder einer CPB-Herzoperation. Die Kinder in der Gruppe unter 6 Monate erhielten je nach Antikoagulationsbedarf unterschiedliche, individuell zugeschnittene Argatroban-Behandlungsschemata. Zwei Kinder bekamen einen oder mehrere Bolus mit einer Dosis von 250 µg/kg. Sieben Kinder erhielten eine Dauerinfusion. Die Dosen reichten von 0,5 bis 5,8 µg/kg.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wurden zwei Artikel veröffentlicht:

- R. Madabushi et al. beschrieben die FD/FC-Eigenschaften von Argatroban bei Kindern (341)
- G. Young et al. beschrieben die Wirksamkeit und Sicherheit von Argatroban bei Kindern (342).

Der erste Artikel erläutert die Konstruktion eines populationspharmakokinetischen Modells für Argatroban, gefolgt von einer Modellierung der optimalen Dosierung, und liefert folgende Ergebnisse:

1. Die Clearance von Argatroban ist bei Kindern um das Zweifache geringer.
2. Die Clearance von Argatroban wird erheblich vom Gewicht des Patienten / der Patientin beeinflusst.
3. Die Clearance von Argatroban ist bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant verringert; während die Clearance bei einem durchschnittlichen Kind mit einem Gewicht von 20 kg 3,1 l/h beträgt, ist bei Kindern mit erhöhten Bilirubinwerten mit einem Rückgang der Clearance auf 0,6 l/h zu rechnen.

Für die Erstinfusion werden 0,75 µg/kg/min empfohlen, danach wird die Dosis titriert. Falls erforderlich, kann die Dosis erhöht werden. Jede Dosiserhöhung darf nicht mehr als 0,25 µg/kg/min betragen.

Die Autor*innen des zweiten Artikels berichteten, dass das Forschungsteam zu dem Schluss kam, dass Argatroban für den Einsatz bei kritisch kranken Kindern, die eine kontinuierliche Antikoagulation mit Nicht-Heparin benötigen, empfohlen werden kann. Argatroban ist in der Lage, rasch therapeutische Antikoagulationswerte zu erreichen. Für eine kontinuierliche Antikoagulation wird Argatroban in einer Dosis von 0,75 µg/kg/min empfohlen. Bei Kinder mit Leberinsuffizienz wird die empfohlene Dosis auf 0,2 µg/kg/min reduziert. Für die Therapieüberwachung empfehlen die Autor*innen eine aPTT, die das 1,5- bis 3-Fache des Ausgangswertes betragen sollte, jedoch nicht mehr als 100 Sekunden. Während der Argatroban-Behandlung entwickelte sich bei einem von acht Kindern eine rezidivierende Thrombose; während der 30-tägigen Nachbeobachtung entwickelte sich bei zwei weiteren Kindern eine rezidivierende Thrombose. Eine schwere intrakranielle Blutung, die zum Tod des Kindes führte, entwickelte sich bei einem der acht Kinder in der Gruppe der unter 6 Monate alten Kinder.

4.1.6 Selektiver Faktor-Xa-Hemmer

4.1.6.1 Fondaparinux

Fondaparinux ist eines der ersten und am häufigsten bei Erwachsenen eingesetzten Arzneimittel aus der Gruppe der indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren. Es ist ein synthetisches spezifisches Pentasaccharid mit einer hohen Affinität für Faktor Xa, daher kann es nur den Faktor Xa hemmen. Die Aktivität von anderen Gerinnungsfaktoren bleibt unverändert. Im Blutplasma kann Fondaparinux nur an Antithrombin und nicht an andere Plasmaproteine binden, daher hat es eine vorhersehbarere PD/PK als UFH und NMH (343).

Fondaparinux hat im Vergleich zu NMH eine längere Halbwertszeit, was eine Injektion pro Tag ermöglicht. Andererseits kann eine lange Halbwertszeit bei Blutungen zu einem gravierenden Nachteil werden, da Fondaparinux kein Antidot hat. Der wichtigste Vorteil von Fondaparinux sind die fehlende Wirkung auf das Knochengewebe und seine Unfähigkeit, die Entwicklung einer Thrombozytopenie zu induzieren. Fondaparinux wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, was bei Neugeborenen und insbesondere Neugeborenen mit

eingeschränkter Nierenfunktion eine mögliche Überwachung der Therapie und eine sorgfältige Dosisauswahl erforderlich machen kann. Ein wesentlicher Nachteil von Fondaparinux stellt seine Abhängigkeit vom Antithrombinspiegel dar (344–346).

Die präklinische In-vitro-Studie von V. Ignjatovic et al. zeigte keine signifikanten altersabhängigen Veränderungen der Fondaparinux-PD sowie keine signifikante altersabhängige Abweichung im endogenen Thrombinpotential nach Fondaparinux-Exposition (347). In dieser Studie wurden jedoch Kinder unter einem Jahr und Neugeborene nicht untersucht. Eine Ausweitung der Studie auf Kinder unter einem Jahr und Neugeborene fand nicht statt.

Clinicaltrials.gov registrierte nur eine einzige Studie (NCT 00412464) zur PK und Dosierung von Fondaparinux bei Kindern in Alter über einem Jahr (348). Diese Studie zeigte bei 90,9 % der Kinder eine vollständige oder teilweise Auflösung von Blutgerinnseln, obwohl sich der Prozentsatz der Rückfälle nicht signifikant von der konventionellen Therapie unterschied. Es gab auch keinen signifikanten Anstieg des Blutungsrisikos im Zusammenhang mit der Behandlung mit Fondaparinux. Aufgrund fehlender ordnungsgemäßer Untersuchungen ist Fondaparinux bis heute nicht für die Anwendung bei Neugeborenen zugelassen.

In der Literatur gibt es Beschreibungen von Einzelfällen der Anwendung des Arzneimittels bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 6 Monaten. E. Ozturk et al. (349) berichteten über einen erfolgreichen Fall der Behandlung eines Neugeborenen mit einer entwickelten Heparin-induzierten Thrombozytopenie während einer extrakorporalen Lebenserhaltung. Fondaparinux wurde vier Tage lang in einer Dosis von 0,2 mg/kg verabreicht, während das Kind eine extrakorporale Sauerstoffversorgung benötigte. Anti-Xa war 0,6-1 ME/l.

4.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Die Gruppe von Thrombozytenaggregationshemmern umfasst Arzneimittel mit unterschiedlichen Mechanismen der Aggregationshemmung, die sich in vier Gruppen unterteilen lassen:

1. NSAR (von denen Aspirin das bekannteste ist);
2. P2Y₁₂-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor);
3. Phosphodiesterase-Hemmer (Dipyridamol);
4. GPIIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban).

Trotz unterschiedlicher Wirkmechanismen wirken diese Medikamente unter hohen Scherbelastungen, was den Einsatz von Aggregationshemmern zur Behandlung von arteriellen Thrombosen und zur Thromboseprävention ermöglicht. Medikamente dieser Gruppe werden

derzeit vor allem in der Neugeborenen-Herzchirurgie zur Vorbeugung und Behandlung thrombotischer Komplikationen nach komplexen chirurgischen Eingriffen wie Pulmonalarterien-Bypass-Transplantation, Verschluss von Septumdefekten, Implantation mechanischer Klappen oder VAD-Implantation eingesetzt. Ein weiterer Einsatzbereich von Thrombozytenaggregationshemmern ist die Behandlung von Kindern mit ischämischem Schlaganfall und Sinusthrombose sowie die Sekundärprävention dieser Erkrankungen. Die Behandlung der Kawasaki-Krankheit ist die dritte Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern. Obwohl die Kawasaki-Krankheit bei Neugeborenen keine häufige Erkrankung ist, können in diesem Alter seltene Fälle auftreten (350).

4.2.1 Aspirin

Aspirin ist immer noch der am häufigsten verschriebene Thrombozytenaggregationshemmer in der Neonatologie (351). Aspirin hemmt irreversibel die Cyclooxygenase-1 (COX-1), was zu einer Zerstörung der Prostaglandin H₂-Produktion aus Arachidonsäure führt. Daher kann TXA₂ in kernlosen Thrombozyten nicht mehr in großem Umfang produziert werden (351).

In der Literatur wurden sechs Kohortenstudien und eine randomisierte Studie mit Neugeborenen gefunden. Ziel der aktuell verfügbaren Studien war es, die Wirksamkeit von Aspirin auf die Inzidenz von pulmonalen Shunt-Thrombosen bei Kindern mit zyanotischem angeborenem Herzfehler zu untersuchen. Die Ergebnisse und eine kurze Beschreibung der verfügbaren Studien sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Wirksamkeit von Aspirin zur Vorbeugung von Thrombosen bei Kindern nach operativen Eingriffen

Studie	Stichprobengröße Alter Aspirindosis	Bewertungsmethode	Fazit
J. Li et al. (352) Prospektive Kohortenstudie	1004 Kinder von Geburt bis 1 Jahr. 20 mg/Tag - 40 mg/Tag.	Anzahl des Shunt-Thrombus. Anzahl der Todesfälle am Shunt-Thrombus innerhalb eines Jahr nach Op.	Aspirin senkt Thrombusrisiko und Todesfälle.
S. Emani et al. (353) Prospektive Kohortenstudie	7 Neugeborene mit Körpergewicht < 5 kg 20-25 mg/Tag	VerifyNow System	57 % (4 von 7) mit Aspirinresistenz Korrelation zwischen Aspirinresistenz und Häufigkeit der Thrombosen

Studie	Stichprobengröße Alter Aspirindosis	Bewertungsmethode	Fazit
A. Mir et al. (354) Prospektive Kohortenstudie	Neugeborene 37.-38. SSW. KG 2,77-3,45 kg. 20 mg/kg/d 3-5 Tage nach OP. Abhängig von Hämodynamik und Fähigkeit zur enteralen Ernährung	TEG; 11-dhTxB2 im Harn	80 % Aspirinresistenz, die auf Dosiserhöhung nicht anspricht. Aspirin ist nicht zur Thromboseprophylaxe geeignet.
M. Schmutz et al. (355) Prospektive Kohortenstudie	0-2 Jahre und ältere Kinder 2-5 mg/kg oder 5-10 mg/kg	Aggregation durch ADP- und Arachidon.-Stimulation, PFA-100 closure times; 11-dhTxB2 im Harn	6,7 % von allen Altersgruppen mit Aspirinresistenz
V.S. Romlin et al. (356) Prospektive Kohortenstudie	14 Kinder von 3 bis 100 Tage alt 3,5 mg/kg	Aggregometrie von Multiplate Analyser	Positive Auswirkung von Aspirin auf Thrombozytenaggregationshemmung
A. Saini et al. (357) Randomisierte offene Studie	34 Neugeborene hohe Dosis > 8 mg/kg 34 Neugeborene Standarddosis < 7 mg/kg	Anwesenheit von Shunt-Thrombus Anwesenheit von Shunt-Thrombus	Kein signifikanter Unterschied in Häufigkeit der Shunt-Thrombose; wiederholte Op., Sterblichkeitsrate
D. T. Truong et al. (358) Prospektive Kohortenstudie	24 Kinder < 12 Monate Standarddosis	50%ige Hemmung der ArachidonsäureSynthese nach einer Standarddosis von Aspirin	Die notwendige Hemmung der Arachidonsäuresynthese wurde bei folgendem Prozentsatz der Kinder beobachtet: 13 % der Kinder nach der ersten Dosis; 38 % der Kinder nach der dritten Dosis; 60 % der Kinder bei der ersten Nachuntersuchung nach der Operation; bis zu 26 % der Kinder nach 28 Monaten.

In den beschriebenen Studien erhielten alle Kinder in der postoperativen Phase UFH. In einigen Studien bekamen sie zusätzlich zu Aspirin andere Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel). Die Ergebnisse der derzeit verfügbaren Studien sind sehr widersprüchlich,

und die Studien selbst sind sehr heterogen, was eine Metaanalyse erschwert. Die entstandenen Kontroversen betreffen die Angemessenheit der Aspirineinnahme, das Auftreten von Aspirinresistenzen und die Notwendigkeit, die Aspirindosis zu erhöhen. Diese Kontroversen lassen sich durch die Heterogenität der Altersgruppen (es wurden nur Neugeborene oder Neugeborene zusammen mit älteren Kindern berücksichtigt), unterschiedliche Aspirindosierungen und unterschiedliche Methoden der Labordiagnose erklären. Darüber hinaus nahmen einige der Kinder wahrscheinlich nur Aspirin ein, während andere neben Aspirin auch andere Blutverdünner einnahmen.

Bis heute spielt das Fehlen einer eindeutigen Meinung zum Konzept der „Aspirinresistenz“ nach D. Yee et al. eine wichtige Rolle bei verschiedenen statistischen Ergebnissen (359). Die Autor*innen postulieren, dass sich „echte Aspirinresistenz“ auf die Unfähigkeit von Aspirin bezieht, die Thromboxansekretion zu hemmen, und nicht einfach auf eine Abnahme der Thrombozytenreaktivität während der Behandlung. In ihrer Studie haben sie gezeigt, dass der Anteil der Aspirinresistenz bei Kindern nach diesem Verständnis nicht höher ist als bei Erwachsenen.

Zusammen mit dieser Definition der Aspirinresistenz wird diese als das Unvermögen von Aspirin in normaler Dosierung, die Thrombozytenaggregation angemessen zu hemmen, verstanden (360). Dies wirft eine zusätzliche Frage nach dem erforderlichen Grad der Hemmung der Thrombozytenaggregation auf. Es sind unterschiedliche Grade der Thrombozytenaggregationshemmung erforderlich, die durch den Prozentsatz der Arachidonsäurehemmung bestimmt werden. D. Truong et al. zeigten in ihrer Arbeit (358), dass eine 50%ige Hemmung der Thrombozytenaggregation ausreicht, um eine Thrombose während einer Bypass- oder Norwood-Operation zu verhindern. Eine 70%ige Hemmung der Aggregation ist erforderlich, um eine Thrombose während einer VAD-Implantation zu verhindern, wie von C.S. Almond et al. (361) angegeben ist.

Bei der Langzeitanwendung von Aspirin bei Kindern stellt sich die Frage nach der möglichen Entwicklung eines Reye-Syndroms vor dem Hintergrund einer Virusinfektion. F. Zhu und J. Ang berichteten über die mögliche Entwicklung eines Reye-Syndroms bei Kindern während der Behandlung des Kawasaki-Syndroms (362). Sie empfahlen Influenza- und Varizellenimpfungen für ältere Kinder, um die Entwicklung eines Reye-Syndroms zu verhindern. Andere Autor*innen sind der Ansicht, dass die langfristige Einnahme von niedrig dosiertem Aspirin kein hohes Risiko für das Reye-Syndrom birgt. U.Nowak-Göttl et al. stellten

eine seltene Entwicklung des Reye-Syndroms bei Kindern fest, die niedrige bis mittlere Aspirindosen einnahmen (363). H.P. van Bever et al. berichteten ebenfalls über eine sehr seltene Entwicklung des Reye-Syndroms bei Kindern während der Behandlung der Kawasaki-Krankheit (364).

Die in den Studien verfügbaren Daten zur Häufigkeit von Blutungen sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Blutungen während der Verabreichung von Aspirin

Studie	Blutungen
M. Schmugge et al. (355)	19 % leichte Nasenblutungen und Hämatome
D. T. Truong et al. (358)	Bei 33 % (8 von 24) Blutungen; bei 5 von 8 Kindern schwierige Blutungen Blutungsraten korrelieren mit höherer Dosierung von Thrombozytenaggregationshemmern vor OP und/oder am 3. Tag
A. Saini et al. (357)	3(9 %) bei hoher Dosierung
	2 (6 %) bei Standarddosierung

D. Truong et al. (358) beobachteten die höchste Blutungshäufigkeit bei Neugeborenen und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, während das Alter der Patient*innen keinen signifikanten Einfluss auf die Blutungshäufigkeit hatte. Das hohe Blutungsrisiko hängt den Autor*innen zufolge mit dem Mangel an Studien über die Wirkung von Aspirin bei Neugeborenen und der einfachen Anpassung der Erwachsenenendosis an das Gewicht des Kindes zusammen.

Die oben genannten Probleme erfordern eine Überprüfung des Konzepts der Aspirinbehandlung und -prophylaxe bei Neugeborenen auf der Basis grundlegender präklinischer Studien und randomisierter Versuche.

4.2.2 P2Y12-Antagonisten

Die P2Y12-Antagonisten sind eine Gruppe relativ neuer Medikamente, die sowohl orale (Clopidogrel, Prasugrel) als auch intravenöse Wirkstoffe (Cangrelor) umfasst.

4.2.2.1 Clopidogrel

Clopidogrel bindet irreversibel an den P2Y12-Rezeptor, wodurch die Thrombozytenaggregation unterbrochen wird (365). Dieses Medikament ist ein Prodrug, was bedeutet, dass seine Umwandlung in die aktive Form eine enzymatische Umwandlung durch das CYP-Enzymsystem in der Leber erfordert. Daher hängt die Umwandlungsaktivität von Clopidogrel

hauptsächlich von der Aktivität und dem Expressionsniveau von CYP2C19 sowie von anderen Enzymen dieses Systems ab. Die individuelle Expression der CYP-Enzyme wirkt sich deutlich auf die individuelle Variabilität der Clopidogrel-Umwandlung aus und beeinflusst damit die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels. Die Notwendigkeit der Umwandlung führt auch zu einer verzögerten Wirkung und zur Unfähigkeit, das Medikament bei Bedarf schnell abzusetzen. Neben der Abhängigkeit von CYP-Enzymen wurde auch die Abhängigkeit der Absorption von der Expression von P-gp (ABCB1) beschrieben (365).

Im Rahmen des PICOLO-Projekts, das bei Clinicaltrials.gov registriert ist (NCT00115375), wurde eine Studie zur Clopidogrel-PD bei Neugeborenen durchgeführt, die sich einer Pulmonalarterien-Shunt-Implantation wegen einer angeborenen zyanotischen Herzerkrankung in herzchirurgischen Zentren unterzogen. Die Ergebnisse der Studie wurden von L.K. Jennings (366) veröffentlicht. Diese Studie zeigte die Zweideutigkeit der antithrombotischen Wirkung von Clopidogrel bei Neugeborenen. Einerseits wiesen Neugeborene den höchsten Prozentsatz an absoluter Resistenz gegen Clopidogrel auf. Nahezu 11 % der Neugeborenen zeigten eine prozentuale Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA) von < 10 %, was auf eine vollständige Resistenz gegen das Medikament hinweist. Bei einigen Neugeborenen blieb die vollständige Resistenz gegen Clopidogrel sogar bei der Höchstdosis von 0,2 mg/kg bestehen.

Andererseits bestätigte die Studie, dass Neugeborene den niedrigsten Ausgangswert für die Thrombozytenaggregation als Reaktion auf ADP- und auf die TRAP-Stimulation haben. Den Autor*innen zufolge erklärt dies, warum Neugeborene deutlich niedrigere Dosen (pro kg Körpergewicht) als Erwachsene benötigen, um die erforderliche IPA von 30-50 % zu erreichen.

Die Autor*innen weisen darauf hin, dass der Grund für diese Variabilität in der Reaktion auf ADP- und TRAP-Stimulation noch nicht klar ist und hierzu weitere Untersuchungen erforderlich sind. In dieser Arbeit wurde die genetische oder altersbedingte Variabilität der CYP-Enzyme nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu der oben beschriebenen pharmakodiagnostischen Studie mit Clopidogrel wurde im Rahmen des PICOLO-Projekts eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt, um die mögliche Dosis von Clopidogrel zu ermitteln, mit der eine IPA von 30-50 % erreicht werden kann, und um die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Kindern zu bewerten

(367). Diese Studie belegte, dass trotz einer Clopidogrel-Resistenz bei 10 % der Kinder deutlich niedrigere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sind, um die gleiche antiaggregatorische Wirkung zu erzielen. Es hat sich gezeigt, dass eine IPA von 30-50 % mit einer Dosis von 20 mg/kg erreicht werden kann, was derzeit als akzeptabel gilt. Hohe Dosen von Clopidogrel können bei Kindern zu einer erhöhten Inzidenz schwerer Blutungen führen.

PICOLO untersuchte auch die Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (368). Bei Patient*innen, die gleichzeitig Clopidogrel und PPI einnahmen, zeigte sich eine Tendenz zur Verschlechterung der IPA. Die Aggregationsrate blieb jedoch unverändert. Die Ergebnisse sind möglicherweise durch den geringen Stichprobenumfang begrenzt.

Die CLARINET-Studie (NCT00396877) untersuchte die Wirkung von Clopidogrel auf die Vorbeugung thrombotischer Komplikationen bei Neugeborenen und Kleinkindern (im Alter von weniger als 3 Monaten) mit zyanotischen Herzfehlern nach Anlage von Shunts vom System zur Lungenarterie (369). Säuglinge, die nach dem Zufallsprinzip für Clopidogrel ausgewählt wurden, erhielten Clopidogrel in einer Dosis von 0,2 mg/kg täglich. Die Anzahl der Kinder mit Tod, Shunt-Thrombose oder kardialer Intervention innerhalb von 120 Tagen aufgrund thrombotischer Ereignisse wurde als primärer Endpunkt betrachtet; die Anzahl der Kinder mit Blutungsereignissen wurde als sekundärer Endpunkt betrachtet. Die Studie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Clopidogrel.

Eine Fortsetzung dieser Studie war eine Sicherheitsstudie zur Langzeitanwendung von Clopidogrel bei Säuglingen und Kindern unter 18 Monaten (NCT00833703). Clopidogrel wurde in einer Dosis von 0,2 mg/kg pro Tag verabreicht. Als primärer Endpunkt war die Anzahl aller Blutungsereignisse geplant, die während der Behandlung auftraten, während die Anzahl der Shunt-Thrombosen als sekundärer Endpunkt vorgesehen war. Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht veröffentlicht worden.

4.2.2.2 Ticagrelor und Prasugrel

In einem weiteren Artikel wird eine Studie zur thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Ticagrelor bei Kindern unterschiedlichen Alters beschrieben. Dabei handelt es sich um eine In-vitro-Beobachtungsstudie (370). Diese Studie weist einige Einschränkungen auf, wie z. B. einen geringen Stichprobenumfang. Außerdem wurden Neugeborene zusammen mit Kindern unter 2 Monaten beobachtet, so dass die Ergebnisse möglicherweise zu Unguns-

ten der Neugeborenen ausfallen. Trotz dieser Einschränkungen zeigte diese Studie interessante Ergebnisse. Insbesondere wurde belegt, dass neonatale Thrombozyten in der Lage sind, auf die Stimulation des P2 γ 12-Rezeptors ADP angemessen zu reagieren. Dies ermöglichte die Beobachtung einer angemessenen Reaktion der neonatalen Thrombozyten auf Ticagrelor. Außerdem hat sich erwiesen, dass sich die antiaggregatorische Wirkung von Ticagrelor bei Neugeborenen nicht von derjenigen bei Erwachsenen oder älteren Kindern unterscheidet.

Prasugrel wird hauptsächlich zur Vorbeugung von vaso-okklusiven Krisen bei Kindern mit Sichelzellenanämie eingesetzt. In den verfügbaren Quellen wurden keine relevanten Studien oder Artikel über die Anwendung von Prasugrel bei Neugeborenen gefunden.

4.2.2.3 Cangrelor

Cangrelor ist ein neues Medikament in dieser Gruppe, das im Gegensatz zu Clopidogrel und Ticagrelor kein Prodrug ist und daher nicht oral eingenommen werden muss, um in der Leber metabolisiert zu werden. Dadurch kann Cangrelor in der frühen postoperativen Phase kritisch kranker Patient*innen intravenös verabreicht werden, ohne die Normalisierung der enteralen Ernährung und/oder der Leberfunktion abzuwarten. Eine weitere Deaktivierung von Cangrelor erfolgt im Blutkreislauf durch Dephosphorylierung zu einem inaktiven Metaboliten. Daher ist seine Ausscheidung unabhängig von Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Nach E.A. Kaza et al. (371) macht dies dieses Medikament für die Behandlung kritisch kranker Neugeborener attraktiv.

Präklinische Arbeiten von E.A. Kaza et al. (371) haben gezeigt, dass die Blutplättchen von Neugeborenen mit zyanotischer Herzerkrankung auf Cangrelor in gleicher Weise ansprechen wie die von Erwachsenen. Dies eröffnet die Möglichkeit, Cangrelor bei Neugeborenen nach größeren herzchirurgischen Eingriffen zur Vorbeugung von Shunt-Thrombosen einzusetzen. In dieser Arbeit wurde belegt, dass die Thrombozyten von Neugeborenen mit zyanotischer Herzerkrankung die Fähigkeit zur Aktivierung und Aggregation als Reaktion auf die Zugabe von ADP behalten. Dies ermöglichte es, die Wirksamkeit von Cangrelor in vivo nachzuweisen. Auch in vitro konnte gezeigt werden, dass Cangrelor die Thrombozytenaggregation verringert, wenn es dem Vollblut von Neugeborenen mit zyanotischer Herzerkrankung zugesetzt wird. Die Autor*innen stellten fest, dass Cangrelor zwar die Thrombozytenaggregation unterdrückte, aber die anfängliche Adhäsion der Thrombozyten an der Verletzungsstelle nicht aufhob. Damit wurde bestätigt, dass sich die Wirkung von Cangrelor

deutlich von derjenigen der Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren unterscheidet. Dies kann nach Ansicht der Autor*innen das Blutungsrisiko bei der Anwendung von Cangrelor deutlich verringern.

Eine PD/PK-Studie zu Cangrelor bei Neugeborenen nach Herzoperationen wurde im Rahmen einer klinischen Studie der Phase I durchgeführt, die bei Clinicaltrials.gov (NCT02765633) registriert und von D.Vargas et al. (372) beschrieben ist. Die Studie umfasste 22 Neugeborene mit einem Gestationsalter > 37. SSW und einem Körpergewicht > 2,5 kg, die sich einer palliativen Operation mit Shunt-Implantation unterzogen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Studie vor der Behandlung mit Aspirin und anderen Antikoagulantien als UFH durchgeführt wurde. Der Endpunkt der Studie, eine 90%ige Hemmung der Thrombozytenaggregation bei 60 % der Patient*innen zu erreichen, wurde bereits bei 0,5 µg/kg/min erreicht, was etwa siebenmal niedriger war als erwartet. Eine vollständige Erholung der Thrombozytenfunktion wurde bei 70 % der Kinder eine Stunde nach der Infusion beobachtet. Während der Studie wurden keine schweren Blutungen oder Shunt-Thrombosen festgestellt. Der Unterschied in der Häufigkeit anderer unerwünschter Ereignisse (Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie und Thrombozytopenie) bei Kindern, die Cangrelor erhielten, und in der Kontrollgruppe war nicht signifikant. Die Autor*innen betrachteten das Auftreten dieser Ereignisse als unabhängig von der Verabreichung des Arzneimittels.

4.2.3 Dipyridamol

Der Wirkmechanismus von Dipyridamol beruht auf der Hemmung der Phosphodiesterase, die die Umwandlung von cGMP und cAMP in AMP und GMP verhindert (373, 374). Infolgedessen steigt die Konzentration von cGMP und cAMP in den Blutplättchen an. Dies bewirkt eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation. Darüber hinaus verstärkt der Anstieg der cGMP-Konzentration die vasoprotektive Wirkung von NO. Dies äußert sich in einer verstärkten Vasodilatation und einer Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Zu den negativen Auswirkungen von Dipyridamol gehört ein ausgeprägter „Koronarstau“-Effekt, der jedoch nur bei hohen Dosen beobachtet wird.

Obwohl Dipyridamol in der pädiatrischen Praxis schon sehr lange eingesetzt wird, gibt es in der Literatur keine Daten über seine PK/PD bei gesunden Neugeborenen. Außerdem sind die Auswirkungen von zyanotischen Herzfehlern und systemischen Erkrankungen (z. B. Sepsis) auf die Wirkung von Dipyridamol noch nicht untersucht worden. Dipyridamol wird

jedoch derzeit in der Kombinationstherapie bei AIS und in der Herzchirurgie zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse nach der Implantation von Stents, Shunts oder ventrikulären Hilfsgeräten (VADs) eingesetzt.

Kinder mit implantierten VADs benötigen eine intensive antithrombotische Therapie. Das Edmonton-Protokoll wurde speziell für Kinder mit implantierten VADs der Marken Excor und Berlin Heart entwickelt. Dieses Protokoll umfasst die Verwendung der folgenden Medikamente (375, 376):

- UFH Anti-Xa 0,35-0,5, gefolgt nach 48 h von NMH (Enoxaparin) Anti-Xa 0,6-1;
- Dipyridamol als erster Thrombozytenaggregationshemmer ab 4 Tagen postoperativ; 4 mg/kg/d oder titriert bei 470 % TEG/PM;
- Aspirin als zweiter Thrombozytenaggregationshemmer nach Entfernung der Thoraxdrainage; 1 mg/kg/d oder Titration auf 470 % TEG/PM-Hemmung der Thrombozytenaggregation.

Trotz der durch dieses Protokoll geregelten intensiven antithrombotischen Therapie ist der Anteil der thrombotischen Ereignisse immer noch hoch. Die Zahl der neurologischen Thromboembolien erreicht 1,7 pro 100 Patient*innen/Tag (375). Laut einer weiteren Studie (377) gab es während dieses Protokolls 73 thrombotische neurologische Ereignisse bei 59 Patient*innen, und bei 29 % der Kinder traten neurologische Ereignisse mehr als einmal auf. Davon erfolgten 30 neurologische Ereignisse in den ersten 14 Tagen nach der EXCOR-Implantation. Die Sterblichkeit der Kinder in der Gruppe mit neurologischen Ereignissen blieb sehr hoch (42 %), verglichen mit 18 % Sterblichkeit in der Gruppe ohne Schlaganfall (361).

Die modifizierte antithrombotische Leitlinie von Stanford (376) wurde als Reaktion auf die Präferenz der Ärzt*innen und die Notwendigkeit einer höheren Aggressivität der Thrombozytenaggregationshemmer erstellt. Darüber hinaus wurde eine entzündungshemmende Komponente hinzugefügt, da sie das Thromboserisiko bei aktiver Entzündung verringert.

Diese Leitlinie unterscheidet sich vom Edmonton-Protokoll durch die Hinzufügung eines dritten Thrombozytenaggregationshemmers und Prednison. Prednison wird eingesetzt, wenn Fibrinogen > 600 mg/dl und andere Entzündungszeichen vorhanden sind. Clopidogrel wird in einer Anfangsdosis von 0,2 mg/kg verabreicht, gefolgt von einer festen Dosis von 1 µg/kg täglich. Aspirin und Clopidogrel werden ebenfalls in der maximal verträglichen Dosis auf der Grundlage des Körpergewichts des Kindes empfohlen. Ein weiteres Merkmal der Stanford-Leitlinien ist die Anpassung der maximal verträglichen Dosis an das Gewicht und nicht

an unterschiedliche und manchmal widersprüchliche Methoden zur Überwachung der Thrombozytenaggregation.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der beiden antithrombotischen Therapien wurden in einer Studie verglichen (376). Diese umfasste zwei Kohorten von Kindern, die nach dem Edmon-ton- bzw. Stanford-Protokoll behandelt wurden. Neugeborene bildeten keine eigene Altersgruppe, aber beide Kohorten umfassten Kinder unter einem Jahr und mit einem Gewicht von weniger als 5 kg. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Kinder, die nach der modifizierten Stanford-Leitlinie behandelt wurden, signifikant weniger Fälle von ischämischen Schlagan-fällen auftraten. Auch die Dreifachtherapie mit hochdosierten Thrombozytenaggregations-hemmern erhöht nachweislich nicht das Blutungsrisiko. Die Autor*innen betonen jedoch die Möglichkeit verzerrter Ergebnisse der Studie (kleine Stichprobe, Einfluss verschiedener nicht berücksichtigter Faktoren) und die Notwendigkeit weiterer Grundlagenforschung.

4.2.4 Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren

Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban gehören zu den Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren, die derzeit für die Anwendung bei erwachsenen Patient*innen zugelassen sind. Die Verwen-dung von Medikamenten dieser Gruppe hat bei erwachsenen Patient*innen gute Ergebnisse gezeigt. Andererseits ist der Einsatz dieser Medikamente mit einem hohen Blutungsrisiko und einem hohen Risiko einer Thrombozytopenie verbunden. Das Vorhandensein dieser Nachteile hat wahrscheinlich die Erforschung des Einsatzes von GPIIb/IIIa-Inhibitoren in der Pädiatrie verzögert. Diese Medikamente haben jedoch mehrere pharmakodynamische und pharmakokinetische Vorteile, die die bestehende Lücke in der Neugeborenenversorgung schließen und die Behandlungsergebnisse verbessern könnten.

Alle Medikamente dieser Gruppe werden intravenös verabreicht. Dadurch können sie bei kritisch kranken Säuglingen und in der frühen postoperativen Phase eingesetzt werden, ohne dass es bei der oralen Verabreichung zu einer Unterbrechung der Arzneimittelaufnahme kommt. Antiaggregationswirkungen werden fast unmittelbar nach der Bolusverabreichung des Arzneimittels beobachtet (378, 379). Daher können sie für die sofortige Behandlung einer lebensbedrohlichen Thrombose eingesetzt werden. Die Medikamente dieser Gruppe haben unterschiedliche Eliminationsraten.

Abciximab hat eine höhere Affinität für GPIIb/IIIa. Es hemmt GPIIb/IIIa nahezu irreversi-bel, so dass seine Clearance recht langsam ist. An Blutplättchen gebundenes Arzneimittel

wurde im Blut erwachsener Patient*innen am Tag 14 nach der Verabreichung des Arzneimittels beobachtet. Das nicht an Thrombozyten gebundene Arzneimittel wird jedoch rasch aus dem Körper ausgeschieden. Kommt es also zu Blutungen, kann eine Thrombozytentransfusion die Wirkung von Abciximab schnell aufheben (379).

Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass Abciximab nicht nur antiaggregative, sondern auch entzündungshemmende Eigenschaften hat (380). Es nimmt an den Prozessen des Gefäßumbaus teil. Diese Wirkungen könnten bei der Behandlung der Kawasaki-Krankheit von Nutzen sein. Zu den Nachteilen von Abciximab gehört ein hohes Risiko einer immunologisch vermittelten Thrombozytopenie bei Erwachsenen (379). Die Moleküle von Eptifibatid und Tirofiban sind viel kleiner, so dass das Risiko der Entwicklung einer immunologischen Reaktion viel geringer ist. Tirofiban wird zu 65 % über die Nieren ausgeschieden und sollte daher bei Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion nur mit Vorsicht eingesetzt werden (378).

In der Literatur finden sich nur wenige Daten über die Anwendung von GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei Kindern und Säuglingen.

Es gibt nur eine Studie, in der die In-vitro-Wirkungen von Tirofiban und Aspirin bei Kindern untersucht wurden (381). An dieser Studie nahmen Kinder im Alter ab 2 Jahren teil. Die jüngste Altersgruppe, 2 bis 7 Jahre alt, zeigte Veränderungen in der Reaktion auf die Exposition gegenüber hohen Konzentrationen von Tirofiban in Gegenwart hoher Konzentrationen von ADP. Die geringe Stichprobengröße und die Verwendung einer unempfindlichen Thrombozytenaggregometrie könnten die Ergebnisse erheblich verzerrt haben. Für die Zukunft planen die Autor*innen die Verwendung einer empfindlicheren Zytometriemethode zur Überwachung der Thrombozytenaggregation. Außerdem wollen sie Kinder, denen Thrombozytenaggregationshemmer verschrieben wurden, in die Studie einbeziehen.

Die pharmakokinetischen und sicherheitsrelevanten Auswirkungen von Tirofiban wurden in einer retrospektiven Kohortenstudie von S. Emani et al. (382) untersucht. 52 pädiatrische Patient*innen wurden in die Studie aufgenommen. Tirofiban wurde intravenös nach der Shunt-Implantation (nicht später als 24 Stunden nach der Operation) nach folgendem Schema verabreicht: Bolusinjektion von 10 µ/kg, gefolgt von einer Infusion von 0,15 µ/kg/min des Medikaments. Studien haben gezeigt, dass Tirofiban eine vorhersehbare Pharmakokinetik aufweist. Neugeborene hatten die höchsten Blutkonzentrationen des Arzneimittels, selbst nach Berücksichtigung einer Normalisierung der Infusionsrate.

Thrombotische Ereignisse wurden bei vier (7,7 %) Patient*innen beobachtet. Blutungen wurden bei fünf (9,6 %) Patient*innen erkannt, aber bei vier von ihnen wurden sie vor Beginn der Tirofiban-Behandlung festgestellt. Es wurde vorgeschlagen, die Ergebnisse der Behandlung mit einer ähnlichen historischen Patient*innengruppe zu vergleichen (79 Kinder, Durchschnittsalter 1,5 Monate, Shunt-Durchmesser 3,5 mm). In dieser Gruppe wurde bei 12 (16 %) Kindern eine Thrombose an irgendeiner Stelle beobachtet. Blutungen traten bei 10 (13 %) Kindern auf. Diese Studie zeigte also, dass die Verwendung von Tirofiban als vorübergehende Ergänzung zu oralem Aspirin das Thromboserisiko senkt und das Blutungsrisiko nicht erhöht.

In einer retrospektiven Kohortenstudie beobachteten E. Bachlava et al. die Wirkung von Abciximab auf den klinischen Verlauf der Kawasaki-Krankheit bei Kindern (383). 15 Kinder im Alter zwischen 2 Monaten und 6 Jahren nahmen an der Studie teil. Alle Kinder erhielten Abciximab innerhalb des Zeitraums vom 9. bis zum 40. Tag nach Ausbruch der Krankheit. Zunächst wurde ein intravenöser Bolus von 0-25 mg/kg verabreicht, gefolgt von einer Infusion von 0,125 µg/kg/min über 12 Stunden. Alle Kinder mit Ausnahme des Kindes mit G6PD-Mangel erhielten zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmer. Darüber hinaus bekam ein Kind Heparin und ein anderes Warfarin. Abciximab wurde aufgrund des Versagens der Erstlinientherapie (intravenöses Gammaglobulin und Aspirin) und der Entwicklung von Koronaraneurysmen verordnet. Bei den meisten Kindern bildete sich das Aneurysma zurück und war nach 6 Monaten wieder verschwunden. Der einzige Todesfall trat bei einem Kind mit G6PD-Mangel auf, das kein Aspirin einnahm und zu spät mit Abciximab begann.

Zusätzlich zu diesen Studien gibt es drei Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von intravenösen GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei Säuglingen mit schweren, lebensbedrohlichen Erkrankungen.

P. N. Johnson et al. (384) berichteten über die erfolgreiche Behandlung eines 3 Monate alten Säuglings mit einem entwickelten koronaren Aneurysma im Zusammenhang mit der Kawasaki-Krankheit. Das Kind erhielt Abciximab in einer Dosis von 0,125 µg/kg/min über 12 Stunden am dritten Tag der Behandlung.

E. H. Mack et al. (385) berichteten über die erfolgreiche Behandlung eines 8 Wochen alten Kindes mit lebensbedrohlichem Vena-cava-superior-Syndrom gegen einen massiven Thrombus in der Vena cava superior und der Vena jugularis interna. Das Kind erhielt eine

komplexe Therapie (Ballondilatation, gefolgt von systemischer Antikoagulation und Fibrinolyse). Es bekam Eptifibatid in einer Dosis von 0,5 µg/kg/min für 9 Tage und wurde dann nach Wiederherstellung der oralen Ernährung auf Aspirin umgestellt (385).

S. Emani et al. (386) berichteten über den erfolgreichen Einsatz einer Abciximab-Infusion zur Sekundärprävention einer Shunt-Thrombose bei einem 14 Monate alten Mädchen. Abciximab wurde in einer Einzeldosis von 0,125 mg/kg/h über 12 Stunden verabreicht.

Obwohl diese drei Fälle nicht die Anwendung des Arzneimittels bei Neugeborenen beschreiben, zeigen sie die prinzipielle Möglichkeit der Behandlung von Neugeborenen bei lebensbedrohlichen Thrombosen. Die Anwendung von GPIIb/IIIa-Inhibitoren bei Neugeborenen muss weiter untersucht werden.

4.3 Fibrinolytika

Fibrinolytika sind die dritte Gruppe von Arzneimitteln, die für die Anwendung in der Neugeborenenpraxis zugelassen sind (239). Fibrinolytika tragen zur Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bei und verstärken so den Prozess der Fibrinolyse. Von den Medikamenten dieser Gruppe werden derzeit vor allem rekombinante Urokinase (UK) und Plasminogenaktivator vom Gewebetyp (t-PA) eingesetzt (387,388). Streptokinase wird aufgrund der möglichen Antikörperbildung und des hohen Risikos einer Anaphylaxie nur selten angewandt.

4.3.1 Einsatz von Fibrinolytika bei Neugeborenen

Trotz des langjährigen Einsatzes von Fibrinolytika in der neonatalen Praxis fehlen bislang groß angelegte randomisierte Studien. In einer Literaturübersicht betonte M. Albisetti (387), dass das Fehlen groß angelegter randomisierter Studien bei Neugeborenen keine einheitlichen Empfehlungen mit einem hohen Evidenzgrad für den Einsatz von Fibrinolytika zulässt. Auch fehlen große Studien zum Einsatz der kathetergesteuerten Fibrinolyse bei Neugeborenen und zu den Langzeitergebnissen der arteriellen und venösen Fibrinolyse bei Kindern.

Daher beruhen die aktuellen Empfehlungen auf Kohortenstudien und Behandlungserfahrungen bei Erwachsenen (239) und haben deshalb einen niedrigen Evidenzgrad.

4.3.1.1 Entscheidung über den Einsatz einer fibrinolytischen Therapie

Die Entscheidung über den Einsatz einer fibrinolytischen Therapie muss individuell nach dem Schweregrad der Grunderkrankung und der Thrombose getroffen werden (388). Bei der Entscheidung, ob eine Fibrinolyse eingesetzt werden soll, empfiehlt die American Society of Hematology 2018 (239) die Beantwortung der folgenden Fragen:

- Soll die Fibrinolyse eingesetzt werden oder nicht?
- Wenn eine Fibrinolyse verwendet wird, sollte eine systemische Fibrinolyse oder eine kathetergeleitete Fibrinolyse (siehe unten) verwendet werden?
- Erfordert die Fibrinolyse eine begleitende und/oder nachfolgende Antikoagulantientherapie oder nicht?

4.3.1.2 Indikationen für die Anwendung

Die Fibrinolyse bei Neu- und Frühgeborenen wird derzeit bei folgenden akuten, lebensbedrohlichen Thrombosen und bei drohendem Verlust der Organfunktion empfohlen:

- arterielle Thrombose der Extremitäten (239, 387, 389);
- massive Lungenarterienthrombose oder Thromboembolie mit Entwicklung einer Hypotonie, eines Schocks oder einer signifikanten Rechtsherzdeformität mit Gefahr einer Myokardnekrose (239, 390);
- Thrombose, die ein Syndrom der Vena cava superior bei Kindern verursacht (387);
- Thrombose mit drohendem Verlust der Organfunktion (bilaterale RVT) (387, 390);
- Shunt-Thrombose bei Kindern mit schwerer Herzerkrankung (390);
- schwere Venenthrombose, die den arteriellen Blutfluss beeinträchtigt (390);
- Thrombose, die durch einen massiven (über 2 cm) und/oder beweglichen Thrombus im rechten Vorhof verursacht wird (390);
- Koronarthrombose bei Kawasaki-Krankheit (390);
- transiente Thrombose mit progressiver Symptomatik vor dem Hintergrund einer Antikoagulantientherapie bei Neugeborenen mit CSVT (239, 390).

Die Fibrinolyse kann auch zur Behandlung der folgenden Krankheiten bei Neugeborenen eingesetzt werden:

- parapneumatischer Erguss und Empyem (391, 392);
- posthämorrhagischer Hydrozephalus; ein solcher Einsatz der Fibrinolyse ist derzeit aber umstritten (393, 394).

In letzter Zeit häufen sich in der Literatur auch Daten über positive Erfahrungen mit dem Einsatz von Fibrinolytika zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit des zentralen Venenkatheters bei Neugeborenen. Die Behandlung ist sowohl mit Fibrinolytika allein als auch in Kombination mit niedermolekularem Heparin möglich. In beiden Fällen sind Fibrinolytika als Behandlungsstrategie wirksam und gut verträglich (395–398).

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass Venenthrombosen schlecht auf eine fibrinolytische Therapie ansprechen. Darüber hinaus wurde ein schlechtes Ansprechen auf die Fibrinolyse einer Thrombose der unteren Hohlvene beschrieben (141). Daher wird die Fibrinolyse bei gewöhnlichen Venenthrombosen nicht empfohlen (239). Auch bei nicht lebensbedrohlichen Lungenarterienthrombosen, kleineren Thrombosen des rechten Vorhofs usw. wird eine Fibrinolyse nicht angeraten (387).

4.3.1.3 Kontraindikationen für die Anwendung

Standardkontraindikationen für die Fibrinolyse wurden zuerst von M. J. Manco-Johnson et al. (399) formuliert. Eine fibrinolytische Therapie ist kontraindiziert bei:

- Frühgeburtlichkeit < 32. SSW;
- Vorhandensein aktiver Blutungen, unter anderem intraventrikuläre Blutungen bei Neugeborenen, Unfähigkeit, den Thrombozytenspiegel über 50.000-100.000/l und/oder das Fibrinogen über 100 mg/dl zu halten
- Vorhandensein eines schweren Erstickungsanfalls beim Neugeborenen innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Therapie;
- ein vorangegangener invasiver Eingriff in den letzten 3 Tagen vor Beginn der Therapie;
- Vorliegen eines größeren chirurgischen Eingriffs in den letzten 10 Tagen vor Beginn der Therapie:
- Krampfanfälle in der Vorgeschichte ab 48 Stunden vor Beginn der Fibrinolyse;
- systemische Septikämie.

4.3.2 Fibrinolysetechniken

Bei Neugeborenen werden zwei Fibrinolysetechniken angewandt: die systemische und die kathetergeleitete Fibrinolyse (387, 390).

4.3.2.1 Systemische Fibrinolyse

Die systemische Fibrinolyse ist die am häufigsten angewandte Fibrinolysetechnik. Sie ist nach wie vor die einfachere Methode zur Verabreichung von Fibrinolytika, die keine spezielle radiologische Ausrüstung erfordert, und daher eine beliebte Methode zur Verabreichung von Fibrinolytika. Der Nachteil der systemischen Fibrinolyse sind die Verwendung höherer Dosen und ein höheres Blutungsrisiko. Inzwischen hat sich die Verwendung niedrigerer Fibrinolytika-Dosen als in den vergangenen Jahrzehnten (400) allgemein durchgesetzt. M. Wang et al. haben gezeigt, dass die Verwendung sehr niedriger Dosen von t-PA (0,01-0,06 mg/kg pro Stunde) ebenso wirksam sein kann wie die Verwendung der Standarddosierung

(0,1-0,5 mg/kg pro Stunde), wobei das Blutungsrisiko bei diesem Dosierungsregime stark reduziert ist (401).

In einem Übersichtsartikel von M. Albisetti wird empfohlen, die Infusionsdosis nach dem anfänglichen Bolus schrittweise zu erhöhen, um die Medikamentendosis zu optimieren und das Blutungsrisiko deutlich zu verringern (387). Hochdosierte t-PA kann einmalig für 6 Stunden verwendet werden, und die Behandlung kann für 3 Tage wiederholt werden, wenn keine signifikante Reaktion auf die Bildgebung erfolgt. Niedrig dosiertes t-PA wird als Dauerinfusion über 6-72 Stunden verabreicht, wobei eine Überwachung und Bildgebung mindestens alle 24 Stunden erfolgen muss (390).

Tabelle 11: Empfohlene Dosen von t-PA und Urokinase in der neonatologischen Praxis

Autor*innen	Bolus		Dauerinfusion	
	Urokinase	t-PA	Urokinase	t-PA
U. Nowak-Göttl et al. (160)	4400 E/kg über 10-20 min 12-24 h	(0,1-0,2 mg/kg über 10 min)	4400 E/kg/h	0,8-2,4 mg/kg/24h max. über 6 Tage
M. Wang et al. (401)				0,06 mg/kg/h
N. Ade-Ajayi et al. (389)				0,25-0,5 mg/kg/h für 6 Stunden + FFP + UFH 15-20 E/kg/h wiederholt bei Bedarf
P. Monagle et al. (402)			4.400 E/kg/h 6-12 h	0,1-0,6 mg/kg/h für 6 h
M. Manco-Johnson et al. (399)				0,3 mg/kg
C. Tarango und M. Manco-Johnson (390)			keine	Niedrige Dosierung: 0,01-0,06 mg/kg/h (max. 2 mg/h) 6-72 h Hohe Dosierung: 0,1-0,5 2-6 h, kann wiederholt werden
F. Newall et al. (403)				0,5 mg/kg/h oder 0,25 mg/kg/h bei Blutungsrisiko für 6 h, wiederholt bei Bedarf über 24 h

Schauen wir uns einige der Studien aus Tabelle 11 genauer an. C. Tarango und M. Manco-Johnson (390) empfehlen den kombinierten Einsatz von t-PA und UFH, prophylaktisches UFH sollte Anti-Xa 0,1-0,3 IE/ml entsprechen. F. Newall et al. (403) empfehlen, die Dosis von UFH 10 E/kg/h. 30 min vor der fibrinolytischen Therapie zu reduzieren sowie die Behandlung mit UFH 10 E/kg/h vor dem Hintergrund der fibrinolytischen Verabreichung fort-

zusetzen, wenn ein freier venöser Zugang besteht. U. Nowak-Göttl et al. empfehlen die niedrigstmögliche Dosierung von UFH 100-150 IE/kg/d während einer systemischen Thrombose oder einer Infusionspause (160). Wiederholte Fibrinolysebehandlungen können die Wirksamkeit der Fibrinolyse aufgrund einer Abnahme der Plasminogenkonzentration im Blut verringern. Es wird daher empfohlen, die Plasminogenkonzentration im Blut zu überwachen. Wenn die Plasminogenkonzentration abnimmt, kann FFP bis zu 30 ml/kg transfundiert werden (160,387).

4.3.2.2 Kathetergesteuerte Fibrinolyse

Die kathetergesteuerte Fibrinolyse erfordert deutlich niedrigere Dosen und hat daher ein geringeres Blutungsrisiko, ist aber mit erheblichen technischen Schwierigkeiten verbunden (387, 390). Die kathetergesteuerte Fibrinolyse kann zwischen 12 und 96 Stunden dauern und mehrere Behandlungen umfassen. C. Tarango und M. Manco-Johnson (390) beschreiben die Anwendung von zwei bestehenden Techniken der gerichteten endovaskulären Fibrinolyse bei Neugeborenen:

1. kathetergesteuerte Fibrinolyse;
2. perkutane pharmakomechanische Fibrinolyse mit Angiojet oder Angiojet 4Fr, die den Einsatz einer Fibrinolysetechnik für kleine Gefäße ermöglicht.

In der Literatur wird über die erfolgreiche Behebung einer lebensbedrohlichen Lungenarterienthrombolyse berichtet, die sich bei Kindern in den ersten Lebenstagen nach einer palliativen Herzoperation unter Verwendung des Angiojet- und Angiojet-4Fr-Systems entwickelt (404,405). M. Albisetti (387) berichtet von einer durchschnittlichen UK-Dosis für die kathetergeleitete Fibrinolyse von 1500 und 10000 Einheiten/Lumen, die in 2 ml für eine Infusionszeit von 2 bis 4 Stunden verdünnt wird (Bereich 5 min bis 12 h). Die Dosen von t-PA reichen von 0,5 bis 2 mg verdünnt in 2 ml für Infusionszeiten von 20-120 min.

4.3.3 Monitoring der Fibrinolyse

Das Monitoring der Fibrinolyse wurde von den folgenden Autor*innen untersucht:

- M. Albisetti (387), der die Aufrechterhaltung eines Fibrinogenspiegels von 1,0 g/l und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/ μ l sowie ein regelmäßiges klinisches und radiologisches Monitoring empfiehlt;
- U. Nowak-Göttl et al. (160), die das Monitoring der folgenden Parameter empfehlen: PTT, Fibrinogen, Antithrombin, Plasminogen, D-Dimer (Anstieg bei erfolgreicher Lyse), Blutbild.

4.3.4 Wirksamkeit und Sicherheit von Fibrinolytika

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Fibrinolytika bei Neugeborenen werden in den in Tabelle 12 aufgelisteten Arbeiten dargestellt.

Tabelle 12: Wirksamkeit und Sicherheit von Fibrinolytika bei Neugeborenen

Autor*innen	vollständige Resorption des Thrombus	Blutungsrate
M. Wang et al. (401)	0,1-0,5 mg/kg t-PA 75%; 0,015-0,06 mg/kg t-PA 81%	keine große Blutung; nicht große bei 37% und 25%
M. Manco-Johnson et al. (399)	arterielle Thrombose 97%	54%, davon 11% große
	venöse Thrombose 70%	3% große Blutungen
P. Grizante-Lopes et al. (406)	vollständige Resorption 52,4% teilweise Resorption 14,2%	große Blutung 28% klinisch bedeutsame 14,2% nicht große 23,8%
N. Ade-Ajayia et al. (389)	zufriedene Resorption 70%	keine Blutung

Eine Studie von N. Ade-Ajayia et al. (389) befasste sich mit 10 neugeborenen Kindern im Gestationsalter von der 28.-39. SSW, die eine arterielle Thrombose in den Extremitäten entwickelten. 8 Kinder erhielten eine Fibrinolyse, 2 wurden aufgrund von Kontraindikationen für eine Fibrinolyse (vorbestehende intrakranielle Blutung) thrombektomiert. Die Autor*innen berichten, dass bei 7 Kindern die thrombotische Gliedmaße erhalten werden konnte. Es wurden keine mit der Fibrinolyse verbundenen Blutungen beobachtet.

Eine Studie von P. Grizante-Lopes et al. (406) umfasste 21 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 28 ± 3 SSW und einem Durchschnittsgewicht von $1100 \text{ g} \pm 565$. Diese Studie zeigte eine hohe Wirksamkeit des Medikaments (vollständige Resorption bei 54 % der Kinder, Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit bei 85,7 %), aber es gab deutlich schlechtere Sicherheitsindikatoren der fibrinolytischen Behandlung (größere Blutungen bei 28 % der Kinder, klinisch signifikant bei 14,2 %). Nach Ansicht der Autor*innen ist die hohe Blutungsrate in dieser Studie auf die Schwere der Grunderkrankung und das geringe Körpergewicht der Kinder in der Stichprobe sowie auf individuelle Entscheidungen zur Verabreichung der Fibrinolyse ohne Berücksichtigung von Kontraindikationen zurückzuführen.

Im Allgemeinen hängt das Blutungsrisiko vom Schwangerschaftsalter, von dem Gewicht des Neugeborenen (je geringer das Gewicht, desto größer das Risiko), der Dauer der durchgeführten Fibrinolyse und der Gesamtdosis des Thrombolytikums ab (388).

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die verfügbare Literatur von 1999 bis 2021 über den Einsatz der antithrombotischen Therapie in der Neonatologie zusammenzufassen. Im Laufe der Untersuchung wurden 1.266 Artikel gefunden, von denen 898 zur Analyse herangezogen und 430 in der vorliegenden Abhandlung verwendet wurden. Die beachtliche Zahl der Forschungsartikel spiegelt das anhaltend hohe Interesse von Ärzt*innen und Forscher*innen an diesem Thema sowie dessen Aktualität und Relevanz wider.

Die Kernaufgabe dieser Arbeit bestand darin, die Indikationen, Kontraindikationen und möglichen Komplikationen für jede Gruppe von antithrombotischen Arzneimitteln – Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien und Fibrinolytika – sowie für die einzelnen in der Literatur behandelten Arzneimittel im Hinblick auf verschiedene neonatale Erkrankungen aufzuzeigen. Die wichtigsten Indikationen und Kontraindikationen für die am häufigsten verwendeten Medikamente sind in Tabelle 13 aufgeführt. Die häufigsten Komplikationen für die verwendeten Medikamente sind in Tabelle 14 angegeben. Die am häufigsten verwendeten Medikamente in Abhängigkeit von der Lokalisation der Thrombose sind in Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 13: Die wichtigsten Indikationen und Kontraindikationen für die am häufigsten verwendeten Medikamente

Medikamente	Indikationen	Kontraindikationen
UFH	<ul style="list-style-type: none"> - Akutbehandlung von arteriellen und venösen Thrombosen; - CPB, ECMO, Dialyse; - nach Thrombektomie oder Fibrinolyse; - um die Durchgängigkeit des Katheters zu erhalten; - primäre Thromboseprophylaxe vor invasiven Eingriffen (144, 200); - Kinder mit implantierten VADs: nach dem Edmonton-Protokoll (375,376) oder der modifizierten antithrombotischen Leitlinie von Stanford (376). 	<ul style="list-style-type: none"> - Anwesenheit von HIT (160, 402)
NMH	<ul style="list-style-type: none"> - Umstellung auf NMH nach einigen Tagen der Erhaltungstherapie mit UFH, sobald sich der Zustand stabilisiert hat und das Blutungsrisiko gesunken ist; - intravenöse Verabreichung bei Akutbehandlung von Thrombosen statt UFH (258); - Primärprophylaxe. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anwesenheit von HIT (160)

Medikamente	Indikationen	Kontraindikationen
VKA	<ul style="list-style-type: none"> - Primärprophylaxe; in seltenen Fällen empfohlen, in denen eine langfristige (lebenslange) Behandlung geplant ist, wie z. B. beim Ersatz einer Klappe durch eine mechanische Klappe oder, gleichzeitig mit Aspirin, bei der Fontan-Operation (285); - mit homozygotem Protein-C-Mangel nach primärer Stabilisierung (285). 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Argatroban	<ul style="list-style-type: none"> - möglicherweise bei ESMO, weitere Studien erforderlich (339); - zur Behandlung schwerkranker Kinder mit HIT, Verdacht auf HIT, Heparinresistenz, niedrige AT. 	Laut (342): <ul style="list-style-type: none"> - Vorsicht mit erhöhten Bilirubinwerten; - Leberversagen.
Hirudin	<ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung von Thrombosen bei der Entwicklung einer HIT empfohlen (160) oder bei Heparinresistenz (324) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Bivalirudin	<ul style="list-style-type: none"> - zur Behandlung von Thrombosen bei der Entwicklung von HIT oder Heparinresistenz; - antithrombotische Erstlinientherapie; - bei herzchirurgischen Eingriffen mit CPB, VAD-Implantation, ECMO, interventionellen Herzkathetereingriffen etc. (328, 329) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> - bei reifen Neugeborenen nach mindestens 5 Tagen parenteraler Antikoagulationstherapie und mindestes 10 Tage enteraler Ernährung (407) 	<ul style="list-style-type: none"> - akute Blutungen - Gewicht < 2500 g - parenterale Ernährung (299)
Aspirin	<ul style="list-style-type: none"> - bei Blalock-Taussig-Shunts, endovaskulären Stents, zerebrovaskuläre Ereignisse niedrige Dosierung 1 bis 5 mg/kg/d; - mechanische Herzklappe 6-20 mg/kg/d oder mit Dipyridamol hochdosiertes Aspirin, 80 bis 100 mg/kg/d (352–358, 402); - Kawasaki-Krankheit während der akuten Phase (bis zu 14 Tagen), dann 3 bis 5 mg/kg/d für 7 Wochen oder länger, bei anhaltendem echokardiographischem Nachweis von Koronararterienanomalien (362, 402) - Kinder mit implantierten VADs: nach dem Edmonton-Protokoll (375,376) oder der modifizierten antithrombotischen Leitlinie von Stanford (376). 	<ul style="list-style-type: none"> - parenterale Ernährung (371)

Medikamente	Indikationen	Kontraindikationen
Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> - bei zyanotischen Herzfehlern nach Implantation von Shunts vom System zur Lungenarterie (369); - Kinder mit implantierten VADs: nach dem Edmonton-Protokoll (375, 376) oder der modifizierten antithrombotischen Leitlinie von Stanford (376). 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Cangrelor	<ul style="list-style-type: none"> - nach der Shunt-Implantation (372) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Dipyridamol	<ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit implantierten VADs: nach dem Edmonton-Protokoll (375, 376) oder der modifizierten antithrombotischen Leitlinie von Stanford (376). 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Tirofiban	<ul style="list-style-type: none"> - nach der Shunt-Implantation (381) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht definiert
Fibrinolytika	<ul style="list-style-type: none"> - arterielle Thrombose der Extremitäten (239, 387, 389); - massive Lungenarterienthrombose oder Thromboembolie mit Entwicklung einer Hypotonie, eines Schocks oder einer signifikanten Rechtsherzdeformität mit Gefahr einer Myokardnekrose (239, 390); - Thrombose, die ein Syndrom der Vena cava superior bei Kindern verursacht (387); - Thrombose mit drohendem Verlust der Organfunktion (bilaterale RVT) (387, 390); - Shunt-Thrombose bei Kindern mit schwerer Herzerkrankung (390); - schwere Venenthrombose, die den arteriellen Blutfluss beeinträchtigt (390); - Thrombose, die durch einen massiven (über 2 cm) und/oder beweglichen Thrombus im rechten Vorhof verursacht wird (390); - Koronarthrombose bei Kawasaki-Krankheit (390); - Transiente Thrombose mit progressiver Symptomatik vor dem Hintergrund einer Antikoagulantientherapie bei Neugeborenen mit CSVT (239, 390). 	<p>Laut (399):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühgeburtlichkeit < 32. SSW; - Vorhandensein aktiver Blutungen, u. a. intra-ventrikuläre Blutungen bei Neugeborenen, Unfähigkeit, den Thrombozyten-spiegel über 50.000-100.000/µl und/oder das Fibrinogen über 100 mg/dl zu halten; - Vorhandensein eines schweren Erstickungsanfalls beim Neugeborenen innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Therapie; - ein vorangegangener invasiver Eingriff in den letzten 3 Tagen vor Beginn der Therapie; - Vorliegen eines größeren chirurgischen Eingriffs in den letzten 10 Tagen vor Beginn der Therapie; - Krampfanfälle in der Vorgeschichte ab 48 Stunden vor Beginn der Fibrinolyse; - systemische Septikämie.

Es ist bemerkenswert, dass in der aktuellen Literatur die Indikationen für die Anwendung nur für UFH und Fibrinolytika klar definiert sind. Kontraindikationen sind nur für Fibrinolytika definiert.

Tabelle 14: Die häufigsten Komplikationen für die verwendeten Medikamente

Medikamente	Komplikationen	
	im Zusammenhang mit dem Blutgerinnungssystem	ohne Zusammenhang mit dem Blutgerinnungssystem
UFH	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung einer HIT, bei Neugeborenen selten (215–217); - Blutungen: Rate sehr variabel, 1%-56% (203). 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose, Häufigkeit bei Kindern nicht bekannt, wenige Fälle (215); - Proliferation der glatten Gefäßmüyozyten (215); - Anaphylaxie wegen Verschmutzung des UFHs (130).
NMH	<ul style="list-style-type: none"> - Blutungen und HIT treten seltener auf als bei UFH (130, 232); - Entwicklung einer HIT selten (262); - Sklerablutung bei einem Kind (6,25%) und leichte Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt (18,75 %) (263) 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose (263)
VKA	<ul style="list-style-type: none"> - Blutungen: 3% in der Gruppe der Kinder, die UFH einnehmen und frühzeitig auf Warfarin umsteigen (176) 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteoporose, Gefäß- und Luftröhrenverkalkungen bei Kindern (283)
Argatroban	<ul style="list-style-type: none"> - große Blutungen 12,5% (339) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht beschrieben
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> - Blutungen traten bei 5 von 15 Kindern in der Gruppe der Kinder unter einem Jahr auf, bei einem eine klinisch relevante (299) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fieber 11%, Anämie 4%, Neutropenie / febrile Neutropenie 4% (299)
Aspirin	<ul style="list-style-type: none"> - 19% leichte Nasenblutungen und Hämatome (355); - Bei 33% (8 von 24) Blutungen, bei 5 von 8 Kindern große Blutungen (358); - 3 (9%) bei hoher Dosierung, 2 (6%) bei Standarddosierung (357) 	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklung des Reye-Syndroms vor dem Hintergrund von niedrig dosiertem Aspirin, im Moment umstritten, eher selten (362–364)
Cangrelor	<ul style="list-style-type: none"> - Blutungen: selten (372) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie und Thrombozytopenie (372)
Tirofiban	<ul style="list-style-type: none"> - Blutungen 5 (9,6 %), aber 4 von ihnen vor Beginn der Tirofiban-Behandlung (382) 	<ul style="list-style-type: none"> - nicht beschrieben
Fibrinolytika	<p>Blutungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine große Blutung, nicht große bei 37% (401); - bei arteriellen Thrombosen 54% (11% große Blutungen), bei venösen Thrombosen 3% große Blutungen (399); - große Blutung 28%, klinisch bedeutsame 14,2%, nicht große 23,8% (406). 	<ul style="list-style-type: none"> - Streptokinase, hohes Risiko einer Anaphylaxie (387, 388)

Tabelle 15: Die am häufigsten verwendeten antithrombotischen Medikamente je nach Lokalisation der Thrombose

Krankheit	Studie	Medikament
CSVT, AIS	(131, 177, 180, 408, 409)	UFH dann NMH 6 Wochen - 3 Monate, t-PA, selten VKA, wenn keine aktiven Blutungen
RVT	(410)	UFH, NMH, t-PA
	(411)	UFH, UFH/NMH, NMH, VKA
	(140)	UFH, NMH, Fibrinolytika
	(168)	UFH mit t-PA; NMH mit t-PA
	(138)	UFH, NMH, t-PA, VKA (selten bei HIT)
	(167)	UFH/NMH
	(136)	UFH/NMH 3 Tage - 7 Monate; UFH, UFH mit Fibrinolytika
PVT	(152)	UFH/NMH 10 Tage - 3 Monate
	(134)	NMH
Venenthrombose der Gliedmaßen	(176, 412)	UFH/NMH selten
Arterielle Thrombose, Thrombose der Aorta	(412)	UFH/NMH, AT, FFP, t-PA
	(176)	NMH
	(192)	UFH
	(413)	NMH, FFP, t-PA
	(195)	50% OP, 50% UFH, UFH/t-PA
Herzthrombose	(414)	Nur Antibiotika (AB), AB mit UFH, AB+NMH, VKA mit AB oder mit NMH (selten)
	(145)	keine antithrombotische Therapie
	(171)	NMH
Lungenembolie	(415)	NMH/t-PA
	(172)	UFH/t-PA dann VKA
	(175)	UFH/ASS

Das Interesse an der Untersuchung von Thrombosen und Thromboembolien bei Kindern ist darauf zurückzuführen, dass Thrombosen zwar selten sind, aber eine potenziell gefährliche Krankheit darstellen. Neugeborene weisen von allen pädiatrischen Bevölkerungsgruppen die höchste Thromboseinzidenz auf:

- Laut dem kanadischen Register lag die Inzidenz von Thrombosen bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Artikels bei 2,4 Fällen pro 1.000 auf der neonatalen Intensivstation stationär behandelte Kinder (416).
- U. Nowak-Göttl et al. schätzen die jährliche Inzidenz von thrombotischen Ereignissen bei Neugeborenen in Deutschland auf 0,07-0,14 pro 10.000 und 24 pro 10.000 hospitalisierte Neugeborene im Jahr 2013 (417).

Die Inzidenz von Thrombosen bei Kindern hat in letzter Zeit etwas zugenommen:

- In den Vereinigten Staaten stieg die Inzidenz der neonatalen Thrombose zwischen 2001 und 2007 von 44 pro 10.000 auf 75 pro 10.000 hospitalisierte Neugeborene (197).
- Nach Angaben des italienischen Registers stieg die Thromboseinzidenz zwischen 2007 und 2013 deutlich an, mit 3,4-6,5 Fällen systemischer Thrombose pro 10.000 Lebendgeburten und 5,8-6,6 pro 1.000 Aufnahmen auf der Intensivstation (139).

Die erhöhte Inzidenz von Thrombosen steht im Zusammenhang mit einer erhöhten Überlebensrate von Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht, Kindern mit angeborenen Herzfehlern und anderen schweren Erkrankungen wie Sepsis, nekrotisierender Enterokolitis, Zwerchfellbruch usw. (418). Die Zunahme der Thrombosen bei Neugeborenen steht auch im Zusammenhang mit dem vermehrten Einsatz venöser und arterieller Katheter bei Kindern, der invasiven Herzdiagnostik, dem Einsatz von ECMO, CPB, VAD (200,418) sowie mit verbesserten Diagnosetechniken und erhöhter Wachsamkeit der Ärzt*innen (419).

Die SARS-CoV-2-Pandemie ist auch an Neugeborenen nicht spurlos vorübergegangen. Entgegen ersten veröffentlichten Berichten, wonach das Virus Kinder nicht befällt, häufen sich in der Literatur Daten, die die Entwicklung von Thrombosen bei erkrankten Neugeborenen beschreiben. L. Beslow et al. (420) berichten über seltene Fälle der Entwicklung von AIS und CSVT bei Neugeborenen mit SARS-CoV-2-Infektion. P. Amonkar et al. beschrieben die Entwicklung einer Gangrän der unteren Gliedmaßen durch eine Thrombose der Aorta abdominalis bei einem Neugeborenen mit SARS-CoV-2-Infektion (421).

Neugeborene können auch ein mit SARS-CoV-2 assoziiertes Multisystem-Inflammasyndrom (MIS) entwickeln, bei dem eine Hyperkoagulation auftreten kann (422, 423), die eine Behandlung mit UFH oder NMH erfordert (424).

Die Behandlung von Thrombosen bei Neugeborenen ist ein ernstes, multifaktorielles Problem. Es ist bemerkenswert, dass trotz einer angemessenen Therapie die langfristigen Ergebnisse bei einer Reihe von Patient*innen unbefriedigend bleiben.

Trotz rechtzeitiger und angemessener Therapie und scheinbar erfolgreicher Rekanalisation der Nierenvene führt die RVT häufig zu erhöhtem Blutdruck, Nierenatrophie und Nierenversagen. A. Kosch et al. (133) berichten über eine hohe Rate an einseitiger Nierenatrophie trotz adäquater Therapie. Während des Nachbeobachtungszeitraums entwickelte sich bei 42 von 59 (89,8 %) Neugeborenen eine einseitige Nierenatrophie. Zur gleichen Zeit entwickelte

sich eine Nierenatrophie bei 30 von 33 Kindern in der Heparin-Gruppe, bei 4 von 4 in der AT-Gruppe und bei 9 von 11 in der Fibrinolyse-Gruppe. In der Erhaltungstherapie-Gruppe entwickelte sich bei 10 von 11 Kindern eine Nierenatrophie. Eine bilaterale Nierenatrophie entwickelte sich bei 11 von 59 Kindern, wobei 3 Kinder eine Nierentransplantation benötigten. 10 Kinder mit einseitiger und 3 Kinder mit beidseitiger Nierenatrophie entwickelten eine renale Hypertonie, die eine langfristige hypertensive Behandlung erforderte, und bei einem Kind war eine Nephrektomie erforderlich. Die Autor*innen einer Kohortenstudie (136) mit 28 Kindern mit RVT (25 unilateral, 3 bilateral) kamen zu dem Schluss, dass die meisten Nierenvenenthrombosen bei Neugeborenen nicht mit Fibrinolytika und Heparin behandelt werden können. Den Autor*innen zufolge kann der Einsatz von Fibrinolytika bei bilateralen Nierenläsionen ein Nierenversagen verhindern, wenn innerhalb von 24 Stunden nach der Diagnose damit begonnen wird. Enttäuschende Daten zur Langzeitprognose der RVT liefern K. Lau et al. (140) in ihrer Übersichtsarbeit über die englischsprachige Literatur für den Zeitraum von 1992 bis 2006. Nach ihren Ergebnissen wurden 70,6 % der betroffenen Nieren atrophisch. Die Autor*innen äußern, dass es nicht möglich ist, evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen zu geben.

Die langfristige Nachbeobachtung von Kindern, die sich einer neonatalen PVT unterzogen haben, zeigt trotz des asymptomatischen Verlaufs der Thrombose und ihrer scheinbaren Selbstauflösung häufig in höherem Alter schwere Komplikationen. J. Yang und A. Chan berichten in einem Übersichtsartikel (416), dass die wichtigste Folge einer PVT – die Entwicklung einer portalen Hypertension – oft erst im Alter von 5-6 Jahren diagnostiziert wird. J. Kim et al. beschreiben eine Persistenz der Thrombusgröße bei der Entwicklung einer PVT mit beeinträchtigter Rekanalisation bei 11 von 36 Kindern und eine Vergrößerung des Thrombus bei 5 von 36 Kindern (143). Nach I. Morag et al. (170) zeigte sich in der Langzeitnachbeobachtung bei 7 % der Kinder eine Splenomegalie, bei 22,6 % eine Atrophie des linken Lappens und bei 4,5 % eine portale Hypertonie, wobei 3 % aufgrund des Fortschreitens der portalen Hypertonie eine Bypass-Operation benötigten.

Thrombotische Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen mit CPB, Blalock-Taussig-Shunt-Thrombose und Thrombose im Zusammenhang mit der Implantation von VADs, künstlichen Klappen, Patches usw. bei Operationen wegen angeborener Herzfehler sind nach wie vor ein ernstes Problem (425).

Die große Zahl unbefriedigender Behandlungsergebnisse kann die praktische Neonatologie kaum zufrieden stellen. Die EMA bestätigt (407), dass der Bedarf an einer neuen Behandlungsmöglichkeit für Kinder mit Thrombose mit gut dokumentierter Wirksamkeit und Sicherheit derzeit nicht gedeckt ist.

Das jahrzehntelange Fehlen früherer Studien über antithrombotische Medikamente bei Neugeborenen zeigte einen allgemeinen Trend zur Verwendung nicht zugelassener Medikamente in der Neonatologie und Pädiatrie (426, 427). Inzwischen wurden neue Regeln und Vorschriften für klinische Studien in der Pädiatrie, einschließlich der Neonatologie, verabschiedet (300, 301).

Das empfohlene Design und Format für klinische Prüfungen von Arzneimitteln zur Behandlung und Vorbeugung von Thrombosen in der Pädiatrie ist von European Medicines Agency (428) dargestellt.

Laut P. Monagle (163) sind noch zwei weitere Fragen ungeklärt, die die Qualität der Behandlung und die Langzeitprognose von Thrombosen bei Kindern verbessern könnten.

1. Die erste ist die Entscheidung zwischen einer sofortigen Behandlung und der Zulassung der Selbstauflösung des Thrombus. Die wesentliche Frage ist laut P. Monagle, ob eine kontinuierliche Antikoagulationsbehandlung notwendig ist, um kurz- und langfristige unerwünschte Ereignisse beim Neugeborenen zu verhindern. Von der Antwort hängt es ab, ob das Risiko der Behandlung gerechtfertigt ist oder nicht.
2. Die zweite Frage betrifft die Notwendigkeit einer prophylaktischen Behandlung. Derzeit sind laut P. Monagle groß angelegte Studien erforderlich, die das Verhältnis zwischen dem Risiko einer übermäßigen Antikoagulantienprophylaxe und dem Nutzen einer solchen Prophylaxe untersuchen. Es ist erforderlich, spezielle Gruppen von Kindern mit verschiedenen Pathologien einzuteilen, die ein wirklich hohes Risiko für die Entwicklung thrombotischer Komplikationen haben. Für diese Gruppen von Kindern sollten geeignete Empfehlungen entwickelt werden, die den Einsatz bestimmter Arzneimittelgruppen und Medikamente, die Dosierung und die Dauer der antithrombotischen Prophylaxe angeben.

Bislang müssen sich Ärzt*innen und Eltern zwischen häufigen Injektionen zur Verabreichung des Medikaments an das Kind oder häufigen Venenpunktionen zur Überwachung des Medikaments entscheiden. Im Falle von UFH sind sowohl häufige Injektionen als auch eine

häufige Arzneimittelüberwachung erforderlich. Jede intravenöse Injektion bei dieser Patient*innenkategorie ist mit zusätzlichen Schwierigkeiten für das Kind, die Eltern und das medizinische Personal verbunden. Intradermale Injektionen von NMH sind ebenfalls mit Schmerzen und Unannehmlichkeiten für die Patient*innen verbunden, und die Verwendung eines intradermalen Katheters löst dieses Problem nicht, wie mehrere Autor*innen (263, 266, 267) berichten. Darüber hinaus kann dies die Hilfe der Eltern erfordern, die die unangenehme Aufgabe der täglichen schmerzhaften Injektionen übernehmen müssen.

Klinische Studien mit Neugeborenen sind am schwierigsten zu organisieren und durchzuführen. Die Schwierigkeiten ergeben sich aus zahlreichen ethischen Problemen, einem schlechten Venenzugang, der Unfähigkeit, große Mengen Blut für die Studie abzunehmen, usw. Die Forscher*innen haben auch oft mit dem Problem zu kämpfen, dass sie keine ausreichende Anzahl von Kindern rekrutieren können. Die Rekrutierung von gesunden Neugeborenen in die Kontrollgruppe ist mit noch größeren ethischen Problemen verbunden.

Ein Ansatz zur Lösung dieser Probleme ist die Computermodellierung. Insbesondere wurde von S. Willmann et al. (307) die Erstellung von popPK auf der Grundlage der Physiologiebasierten Pharmakokinetik-Modellierung von Rivaroxaban, von R. Xu et al. (312) die Erstellung von popPK für Apixaban und von S. Kuhle et al. (256) für Tinzaparin beschrieben.

E. Kaza et al. (371) verwendeten transgene Mäuse, um ein Modell der neonatalen Thrombozyten zu erstellen. Zunächst bestätigte die Studie, dass Thrombozyten von Mäusen, Erwachsenen und Neugeborenen in vitro die gleiche Fähigkeit haben, an vWF zu haften, was auf die Unbestimmtheit der Reaktion von Avatar-Mäusen, Erwachsenen und Neugeborenen schließen ließ. Diese Annahme ermöglichte die Verwendung von Knockout-Mäusen für das In-vivo-Modell, mit dem nachgewiesen werden konnte, dass der P2Y12-Inhibitor Cangrelor die gewünschte biologische Reaktion bei Neugeborenen mit zyanotischen Herzfehlern hervorruft und zur Verhinderung von Shunt-Thrombosen in der frühen postoperativen Phase eingesetzt werden kann.

Bei der Planung klinischer Studien wird auch eine Reihe von Methoden empfohlen, um das Hindernis der geringen Anzahl von Kindern in der Stichprobe zu überwinden. Dazu gehören sequenzielle und adaptive Designs, dreistufige klinische randomisierte Studien, das Randomized Withdrawal Design (RWD) und ein Bayes'scher Ansatz (116).

Die Literatur über die Verwendung von Arzneimitteln, die Blutgerinnsel bei Neugeborenen beeinflussen, lässt sich in zwei Perioden einteilen.

Die erste Periode umfasst die Literatur über „alte“ antithrombotische Medikamente, vor allem UFH. Es wurden viele Forschungsarbeiten gefunden, in denen sowohl prospektive als auch retrospektive Kohortenstudien zu UFH, NMH, Aspirin und Fibrinolytika beschrieben werden. Diese Studien sind sehr heterogen, was eine Metaanalyse schwierig macht. Die Existenz ausschließlich von Kohortenstudien über Jahre bot keinen qualitativen Vergleich der Behandlungsschemata. Dies führte dazu, dass klare, stark evidenzbasierte Empfehlungen für die Anwendung verschiedener Medikamente bei Kindern entsprechend dem Alter und der Lokalisation des Thrombus fehlten.

Kohortenstudie haben jedoch auch Stärken. Diese Studien spiegeln sowohl den individuellen Charakter des Patienten / der Patient*in einschließlich der Merkmale jeder einzelnen Thrombose, des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen, prädisponierenden Faktoren usw. als auch die charakteristischen Merkmale der im Krankenhaus angewandten Behandlungsschemata gut wider.

Der Einsatz der „alten“ Antithrombotika in der Neonatologie war nicht nur durch die damalige Praxis der Kohortenstudien gekennzeichnet. Die meisten Fehler in der Anwendung waren auf die langjährige Praxis zurückzuführen, die Erfahrungen aus der Behandlung von Erwachsenen einfach auf die Pädiatrie und Neonatologie zu übertragen. Das fehlende Verständnis für die Bedeutung der Physiologie des Neugeborenen führte zu einem Mangel an grundlegenden präklinischen Studien zur PD/PK UFH in dieser Altersgruppe. Dies bewirkte, dass häufig ungeeignete Therapieschemata und Dosierungen verwendet wurden. Das wiederum trug sowohl zu einer geringeren Wirksamkeit der Behandlung als auch zu erhöhten Blutungsraten bei.

Die Einstellung änderte sich, nachdem eine Reihe von Arbeiten (203, 204, 211–214, 262, 264, 265) gezeigt hatte, dass das Vorhandensein einer entwicklungsbedingten Hämostase und anderer physiologischer Merkmale des Neugeborenen einen erheblichen Einfluss auf die PD/PK von UFH und Enoxaparin hat. Infolgedessen wurden die Verabreichungsschemata und die Dosierung von UFH und Enoxaparin geändert.

Die zweite Periode umfasst die Literatur über neue Arzneimittelgruppen. An erster Stelle ist hier DOAC zu nennen, eine neue Gruppe von oralen Medikamenten, die sich bei Erwachsenen bewährt hat. Diese Gruppe profitiert von einem oralen Verabreichungsweg, einem breiten therapeutischen Fenster, einer relativ stabilen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und demzufolge einem geringen Überwachungsbedarf. Vor Kurzem sind Gegenmittel für

Dabigatran (Idarucizumab) und direkte Xa-Faktor-Inhibitoren (Andexanet alfa) auf den Markt gekommen, die es ermöglichen, die Wirkung von IIa- und Xa-Inhibitoren im Falle von Blutungen und chirurgischen Eingriffen umzukehren (429). Die Studie zu dieser Medikamentengruppe in der Pädiatrie/Neonatologie fiel gerade mit der Veröffentlichung neuer Zulassungsunterlagen zusammen. Es war die erste Untersuchung, die alle Anforderungen für pädiatrische Studien von der EMA (300, 301) erfüllte und dem empfohlenen Design und Format klinischer Studien von Medikamenten zur Behandlung und Prävention von Thrombosen in der Pädiatrie entsprach (428). Vor dem Hintergrund der bestehenden Unzufriedenheit der Ärzt*innen mit dem verfügbaren Arsenal an antithrombotischen Medikamenten wurde eine Zulassung für den Einsatz dieser Medikamente in der Pädiatrie erwartet (430).

Die neugeborenen Kinder des Rivaroxaban-EINSTEIN-jr-Studienprogramms wurden in die Gruppe der unter 6 Monate alten Kinder aufgenommen. Obwohl die meisten Thrombosen bei Neugeborenen auftreten, war es sehr schwierig, die erforderliche Anzahl von Neugeborenen für die Teilnahme an den klinischen Studien zu rekrutieren, auch ohne sie in eine gesonderte Altersgruppe einzuteilen. Die Rekrutierung von Kindern wurde unter anderem dadurch erschwert, dass aufgrund des Studienkonzepts schwerkranke Kinder, Frühgeborene und Kinder mit einem hohen Blutungsrisiko ausgeschlossen wurden. Eine wesentliche Einschränkung für die Rekrutierung in der Studie war außerdem die Verträglichkeit der enteralen Ernährung für mindestens 10 Tage. Laut S. O'Brien machen solche Einschränkungen die Rekrutierung von Kindern praktisch unmöglich (430). Darüber hinaus begrenzen diese Einschränkungen den Anwendungsbereich von Rivaroxaban; demnach kann es nur zur Primärprophylaxe bei Neugeborenen und als zweites Antikoagulans nach Stabilisierung der klinischen Parameter eingesetzt werden.

Ermutigende Ergebnisse für den Einsatz zur Thromboseprophylaxe bei herzchirurgischen Eingriffen zeigen neue Wirkstoffgruppen wie die P2 γ 12-Rezeptor-Hemmer (Cangrelor), GPIIb/IIIa-Hemmer (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) und direkte Inhibitoren des Thrombins (Argatroban, Bivalirudin).

Des Weiteren wurde eine randomisierte Studie abgeschlossen, die eine gute Wirksamkeit und Sicherheit von Cangrelor bei Neugeborenen zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse nach Shunt-Implantation zeigte (372).

Eine retrospektive Kohortenstudie (382) belegte, dass Tirofiban die Therapie bei der Prävention von Shunt-Thrombosen gut ergänzen kann. Eine Studie, in der Abciximab bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis 6 Jahren mit Kawasaki-Krankheit (383) untersucht wurde, zeigte eine positive Auswirkung auf Koronaraneurysma und eine gute Sicherheitsbilanz. Die Ergebnisse dieser Studie sowie die beschriebenen Fallberichte der erfolgreichen Behandlung von Säuglingen mit Abciximab (384–386) legen den möglichen Einsatz von Abciximab bei Neugeborenen mit schwerer, unbehandelter Thrombose nahe, wofür jedoch eine randomisierte, groß angelegte Studie mit Neugeborenen erforderlich ist.

Mehrere Studien haben die Durchführbarkeit von Bivalirudin (333,334) und Argatroban (340) als Alternativen zu UFH/Protamin bei CPB und ECMO in Fällen von Heparinresistenz oder in Fällen von HIT und möglichen negativen Auswirkungen von Protamin bestätigt. Ermutigende Ergebnisse von Bivalirudin bei Kindern mit implantierten VADs wurden von D. Chetan et al. (335) vorgestellt.

P. Monagle (163) schlägt vor nicht mehr alle Thrombosen als eine einzige Krankheit zu behandeln, sondern die Thrombose an jeder anatomischen Stelle als eigene seltene Krankheit zu betrachten. Dieser Aussage liegt die Erkenntnis zugrunde, dass jede einzelne „anatomische“ Thrombose ihre eigene charakteristische Pathophysiologie hat, die wiederum die Prognose, die Behandlungstaktik und die Notwendigkeit der Prävention bestimmt. Es wird angeraten, Register einzurichten, in denen die einzelnen Thrombosetypen unter Berücksichtigung des Alters des Kindes und der Grunderkrankung sehr detailliert verglichen werden. Bei klinischen Studien wird empfohlen, die Ergebnisse für jede spezifische Thromboseentität getrennt zu betrachten.

6 Literaturverzeichnis

1. Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL. Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood*. 1986 Aug;68(2):488–92.
2. Sola-Visner M. Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematology*. 2012 Dec;2012(1):506–11.
3. Lorenz V, Ferrer-Marin F, Israels SJ, Sola-Visner M. Platelet Function in the Newborn. In: *Platelets*. Elsevier; 2019. p. 443–57.
4. Israels SJ, Rand ML, Michelson AD. Neonatal platelet function. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003. p. 363–72.
5. Sallmon H, Gutti R, Ferrer-Marin F, Liu Z, Sola-Visner M. Increasing platelets without transfusion: is it time to introduce novel thrombopoietic agents in neonatal care? *Journal of Perinatology*. 2010;30(12):765–9.
6. Liu Z-J, Hoffmeister KM, Hu Z, Mager DE, Ait-Oudhia S, Debrincat MA, et al. Expansion of the neonatal platelet mass is achieved via an extension of platelet lifespan. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(22):3381–9.
7. Rehak T, Cvirn G, Gallistl S, Leschnik B, Köstenberger M, Katzer H, et al. Increased shear stress- and ristocetin-induced binding of von Willebrand factor to platelets in cord compared with adult plasma. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;92(10):682–7.
8. Weinstein MJ, Blanchard R, Moake JL, Vosburgh E, Moise K. Fetal and neonatal von Willebrand factor (vWF) is unusually large and similar to the vWF in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 1989 May;72(1):68–72.
9. Dong J-F. Cleavage of ultra-large von Willebrand factor by ADAMTS-13 under flow conditions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005 Aug;3(8):1710–6.
10. Baker-Groberg SM, Lattimore S, Recht M, McCarty OJT, Haley KM. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Mar;14(4):815–27.
11. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992 Oct;80(8):1998–2005.
12. Saving KL, Jennings DE, Aldag JC, Caughey RC. Platelet ultrastructure of high-risk premature infants. *Thrombosis Research*. 1994;73(6):371–84.
13. Urban D, Pluthero FG, Christensen H, Baidya S, Rand ML, Das A, et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematologica*. 2016 Nov;102(2):e36–8.
14. Caparrós-Pérez E, Teruel-Montoya R, Palma-Barquero V, Torregrosa J, Blanco J, Delgado J, et al. Down regulation of the Munc18b-syntaxin-11 complex and β 1-tubulin impairs secretion and spreading in neonatal platelets. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2079–91.

15. Israels SJ, Gowen B, Gerrard JM. Contractile Activity of Neonatal Platelets. *Pediatric Research*. 1987 Mar;21(3):293–5.
16. Mathur A. Role of cytoskeleton in morphological changes of blood platelets [Internet] [PhD Thesis]. University of Heidelberg; 2017. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.11588/heidok.00022320>
17. Schlagenhaut A, Schweintzger S, Birner-Gruenberger R, Leschnik B, Muntean W. Newborn platelets: Lower levels of protease-activated receptors cause hypoaggregability to thrombin. *Platelets*. 2010 Sep;21(8):641–7.
18. Ngo ATP, Sheriff J, Rocheleau AD, Bucher M, Jones KR, Sepp A-LI, et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets*. 2019 Feb;31(1):68–78.
19. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, Oberfell A, Walter U, et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets*. 2005 Jan;16(3–4):203–10.
20. Rajasekhar D, Kestin AS, Bednarek FJ, Ellis PA, Barnard MR, Michelson AD. Neonatal Platelets Are Less Reactive than Adult Platelets to Physiological Agonists in Whole Blood. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994;72(06):957–63.
21. Israels SJ, Odaibo FS, Robertson C, McMillan EM, McNicol A. Deficient Thromboxane Synthesis and Response in Platelets from Premature Infants. *Pediatric Research*. 1997 Feb;41(2):218–23.
22. Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *The Journal of Pediatrics*. 2001 Jan;138(1):116–9.
23. Michelson A. Platelet Function in the Newborn. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1998 Dec;24(06):507–12.
24. Israels SJ, Daniels M, Mcmillan EM. Deficient Collagen-Induced Activation in the Newborn Platelet. *Pediatric Research*. 1990 Apr;27(4):337–43.
25. Saving KL, Mankin P, Maragos J, Adams D, Caughy R. Association of Whole Blood Aggregation Response with Immunogold-Labeled Glycoproteins in Adult and Neonatal Platelets. *Thrombosis Research*. 2001 Jan;101(2):73–81.
26. Hardy A, Palma-Barqueros V, Watson S, Malcor J-D, Eble J, Gardiner E, et al. Significant Hypo-Responsiveness to GPVI and CLEC-2 Agonists in Pre-Term and Full-Term Neonatal Platelets and following Immune Thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Apr;118(06):1009–20.
27. Stalker TJ, Newman DK, Ma P, Wannemacher KM, Brass LF. Platelet signaling. *Antiplatelet Agents*. 2012;59–85.
28. Bernhard H, Rosenkranz A, Petritsch M, Köfeler H, Rehak T, Novak M, et al. Phospholipid content, expression and support of thrombin generation of neonatal platelets. *Acta Paediatrica*. 2008 Oct;98(2):251–5.

29. Meyer AD, Gelfond JA, Wiles AA, Freishtat RJ, Rais-Bahrami K. Platelet-derived microparticles generated by neonatal extracorporeal membrane oxygenation systems. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. 2015;61(1):37.
30. Rajasekhar D, Bednarek F, Barnard M, Michelson A. Platelet and Platelet-derived Microparticle Surface Factor V/Va Binding in Whole Blood: Differences between Neonates and Adults. *Thrombosis and Haemostasis*. 2000;84(10):689–94.
31. Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus and neonate. *Thrombosis Research*. 2007 Jan;119:S4–5.
32. Attard C, Van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(10):1850–4.
33. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):294–300.
34. Lisman T, Platto M, Meijers JCM, Haagsma EB, Colledan M, Porte RJ. The hemostatic status of pediatric recipients of adult liver grafts suggests that plasma levels of hemostatic proteins are not regulated by the liver. *Blood*. 2011 Feb;117(6):2070–2.
35. Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi P. Thyroid Dysfunction and Hemostasis: An Issue Still Unresolved. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2009 Apr;35(03):288–94.
36. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female Hormones and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002 Feb;22(2):201–10.
37. Monagle P. Who controls the controllers? *Blood*. 2011 Feb;117(6):1778–9.
38. Ignjatovic V, Pelkmans L, Kelchtermans H, Dieri RA, Hemker C, Kremers R, et al. Differences in the mechanism of blood clot formation and nanostructure in infants and children compared with adults. *Thrombosis Research*. 2015 Dec;136(6):1303–9.
39. Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R, Mathesius U, Tawfilis S, Perugini MA, et al. Age-Related Differences in Plasma Proteins: How Plasma Proteins Change from Neonates to Adults. Uversky V, editor. *PLoS ONE*. 2011 Feb;6(2):e17213.
40. Ignjatovic V, Ilhan A, Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011 Mar;22(2):110–7.
41. Nellenbach K, Kyu A, Guzzetta N, Brown AC. Differential sialic acid content in adult and neonatal fibrinogen mediates differences in clot polymerization dynamics. *Blood Advances*. 2021;
42. Nellenbach K, Nandi S, Peeler C, Kyu A, Brown AC. Neonatal Fibrin Scaffolds Promote Enhanced Cell Adhesion, Migration, and Wound Healing In Vivo Compared to Adult Fibrin Scaffolds. *Cellular and molecular bioengineering*. 2020;13:393–404.
43. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin Generation in Newborn Plasma Is Critically Dependent on the Concentration of Prothrombin. *Thrombosis and Haemostasis*. 1990;63(01):027–30.

44. Cvirn G, Gallistl S, Leschnik B, Muntean W. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2003 Feb;1(2):263–8.
45. Barg A, Nowak-Göttl U, Kenet G. Hemostasis in the Very Young. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2018 Jun;44(07):617–23.
46. Cvirn G, Gallistl S, Muntean W. Effects of Antithrombin and Protein C on Thrombin Generation in Newborn and Adult Plasma. *Thrombosis Research*. 1999 Feb;93(4):183–90.
47. Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The Coagulation System in Children: Developmental and Pathophysiological Considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2011 Oct;37(07):723–9.
48. Picard V, Ersdal-Badju E, Bock SC. Partial glycosylation of antithrombin III asparagine-135 is caused by the serine in the third position of its N-glycosylation consensus sequence and is responsible for production of the beta.-antithrombin III isoform with enhanced heparin affinity. *Biochemistry*. 1995;34(26):8433–40.
49. Petäjä J, Manco-Johnson MJ. Protein C pathway in infants and children. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003. p. 349–62.
50. Ling X, Delorme M, Berry L, Ofosu F, Mitchell L, Paes B, et al. α 2-Macroglobulin remains as important as antithrombin III for thrombin regulation in cord plasma in the presence of endothelial cell surfaces. *Pediatric Research*. 1995 Mar;37(3):373–8.
51. Tay S-P, Cheong S-K, Boo N-Y. Circulating tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and D-dimer in umbilical cord blood of normal term neonates and adult plasma. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2003;14(2):125–9.
52. Mitchell L, Piovella F, Ofosu F, Andrew M. Alpha-2-macroglobulin may provide protection from thromboembolic events in antithrombin III-deficient children. *Blood*. 1991 Nov;78(9):2299–304.
53. Kremers R, Wagenvoort RJ, de Laat HB, Monagle P, Hemker HC, Ignjatovic V. Low paediatric thrombin generation is caused by an attenuation of prothrombin conversion. *Thromb Haemost*. 2016;115(6):1090–100.
54. Albisetti M. The fibrinolytic system in children. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003. p. 339–48.
55. Forestier F, Daffos F, Galactèros F, Bardakjian J, Rainaut M, Beuzard Y. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatric research*. 1986;20(4):342–6.
56. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987 Jul;70(1):165–72.
57. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood*. 1988 Nov;72(5):1651–7.

58. Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1990;12(1):95–104.
59. Edelberg JM, Enghild JJ, Pizzo S, Gonzalez-Gronow M, others. Neonatal plasminogen displays altered cell surface binding and activation kinetics. Correlation with increased glycosylation of the protein. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(1):107–12.
60. Ries M, Zenker M, Gaffney PJ. Differences between neonates and adults in the urokinase-plasminogen activator (u-PA) pathway of the fibrinolytic system. *Thrombosis research*. 2000;100(4):341–51.
61. Åstedt B, Lindoff C. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in plasma of premature and term newborns. *Acta Pædiatrica*. 1997;86(1):111–3.
62. Runnebaum IB, Maurer SM, Daly L, Bonnar J. Inhibitors and activators of fibrinolysis during and after childbirth in maternal and cord blood. 1989;
63. Reverdiau-Moalic P, Gruel Y, Delahousse B, Rupinl A, Huart M-C, Body G, et al. Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women. *Thrombosis research*. 1991;61(5–6):489–99.
64. Parmar N, Albisetti M, Berry LR, Chan AK. The fibrinolytic system in newborns and children. *Clinical laboratory*. 2006;52(3–4):115–24.
65. Reiter PD. Neonatal pharmacology and pharmacokinetics. *NeoReviews*. 2002;3(11):e229–36.
66. Christiansen A. Stabilität pharmazeutisch relevanter Tenside im Gastrointestinaltrakt und In vitro-Untersuchungen zur Interaktion mit intestinalen Enzymen [Internet]. [Greifswald]: Ernst-Moritz-Arndt-Universität; 2011. Verfügbar unter: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:gbv:9-000934-4>
67. Male C, Thom K, O'Brien SH. Direct oral anticoagulants: What will be their role in children? *Thrombosis research*. 2019;173:178–85.
68. O'Hara K, Wright IM, Schneider JJ, Jones AL, Martin JH. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(6):1281–8.
69. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(4):262–76.
70. Rodieux F, Wilboux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(12):1183–204.
71. Allegaert K, Rayyan M, Vanhaesebrouck S, Naulaers G. Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert review of clinical pharmacology*. 2008;1(3):415–28.
72. Mooij MG, de Koning BA, Huijsman ML, de Wildt SN. Ontogeny of oral drug absorption processes in children. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2012;8(10):1293–303.

73. Nicolas J-M, Bouzom F, Hugues C, Ungell A-L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2017;38(3):209–30.
74. Rouwet EV, Heineman E, Buurman WA, Terriet G, Ramsay G, Blanco CE. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatric research*. 2002;51(1):64–70.
75. Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, Heitkemper M, Ou C-N, Smith EO. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants. *Pediatric research*. 1998;44(4):519–23.
76. Van Elburg R, Fetter W, Bunkers C, Heymans H. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(1):F52–5.
77. Malagon I, Onkenhout W, Klok M, van der Poel PF, Bovill JG, Hazekamp MG. Gut permeability in neonates after a stage 1 Norwood procedure. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(5):547–9.
78. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53–72.
79. Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nature reviews Drug discovery*. 2010;9(3):215.
80. Miki Y, Suzuki T, Tazawa C, Blumberg B, Sasano H. Steroid and xenobiotic receptor (SXR), cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance gene 1 in human adult and fetal tissues. *Molecular and cellular endocrinology*. 2005;231(1–2):75–85.
81. Fakhoury M, Litalien C, Medard Y, Cavé H, Ezzahir N, Peuchmaur M, et al. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. *Drug Metabolism and Disposition*. 2005;33(11):1603–7.
82. Mooij MG, Schwarz UI, De Koning BA, Leeder JS, Gaedigk R, Samsom JN, et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014;42(8):1268–74.
83. Mizuno T, Fukuda T, Masuda S, Uemoto S, Matsubara K, Inui K, et al. Developmental trajectory of intestinal MDR1/ABCB1 mRNA expression in children. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(5):910.
84. Han LW, Gao C, Mao Q. An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2018;14(8):817–29.
85. Konieczna A, Erdšová B, Lichnovska R, Jandl M, Čížková K, Ehrmann J. Differential expression of ABC transporters (MDR1, MRP1, BCRP) in developing human embryos. *Journal of molecular histology*. 2011;42(6):567–74.

86. Nigam S, Bhatnagar V. How much do we know about drug handling by SLC and ABC drug transporters in children? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94(1):27–9.
87. Johnson TN, Tanner MS, Taylor CJ, Tucker GT. Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;51(5):451–60.
88. IMD Labor Berlin. Zonulin–ein Serummarker zum Nachweis von leaky gut. Diag-Info [Internet]. 275. Verfügbar unter: <https://www.imd-potsdam.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/zonulin-ein-serummarker-zum-nachweis-von-leaky-gut.html>
89. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M, et al. Intestinal permeability–a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):189.
90. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of cell science*. 2000;113(24):4435–40.
91. Cesur B, Demir-dora D. Microbiota and Drug Interactions. *Eur J Ther* [Epub Ahead of Print]. 2020;
92. Silbergeld EK. The microbiome: Modulator of pharmacological and toxicological exposures and responses. *Toxicologic pathology*. 2017;45(1):190–4.
93. Jarmusch AK, Vrbanac A, Momper JD, Ma JD, Alhaja M, Liyanage M, et al. Enhanced Characterization of Drug Metabolism and the Influence of the Intestinal Microbiome: A Pharmacokinetic, Microbiome, and Untargeted Metabolomics Study. *Clinical and Translational Science*. 2020;
94. Ishii M, Toda T, Ikarashi N, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of intestinal flora on the expression of cytochrome P450 3A in the liver. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2012;132(3):301–10.
95. Linakis MW, Roberts JK, Lala AC, Spigarelli MG, Medlicott NJ, Reith DM, et al. Challenges associated with route of administration in neonatal drug delivery. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(2):185–96.
96. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;58:S10–25.
97. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J-M, Langhendries J-P, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):629–36.
98. Gal P, Gilman JT. Drug disposition in neonates with patent ductus arteriosus. *Annals of Pharmacotherapy*. 1993;27(11):1383–8.
99. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *International Journal of Pediatrics*. 2017;5(3):4575–99.

100. Van den Anker JN, Kearns GL. Gentamicin pharmacokinetics in neonates with patent ductus arteriosus. *Critical care medicine*. 1997;25(11):1933–4.
101. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Battaglia FC, Ferrazzi E. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;279(3):H1256–63.
102. Grijalva J, Vakili K. Neonatal liver physiology. In: *Seminars in pediatric surgery*. Elsevier; 2013. p. 185–9.
103. Lindemalm S, van den Anker JN. Influence of Maturation and Growth on Drug Metabolism from Fetal to Neonatal to Adult Life. In: *Neonatal Pharmacology and Nutrition Update*. Karger Publishers; 2015. p. 1–12.
104. Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, Morgan DJ, Ching MS. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacology & Toxicology: MiniReview*. 2001;88(1):3–15.
105. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clinical pharmacokinetics*. 2006;45(9):931–56.
106. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Castagnola M, Van Eyken P, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. SAGE Publications; 2014.
107. Chen Y-T, Trzoss L, Yang D, Yan B. Ontogenic expression of human carboxylesterase-2 and cytochrome P450 3A4 in liver and duodenum: postnatal surge and organ-dependent regulation. *Toxicology*. 2015;330:55–61.
108. van Groen B, Allegaert K, Tibboel D, others. Ontogeny of drug metabolism and transport: new data derived by innovative approaches. *Authorea Preprints*. 2020;
109. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical pharmacokinetics*. 2006;45(11):1077–97.
110. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, Rettie AE, Hines RN. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatric research*. 2002;51(2):236–43.
111. Lapetina DL, Yang EH, Henriques BC, Aitchison KJ. Pharmacogenomics and psychopharmacology. In: Haddad PM, Nutt DJ, editors. *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. Cambridge University Press; 2020. p. 151–202.
112. Nowak JK, Bancercz B, Bartkowska-Śniatkowska A. CYP3A drug metabolism in the developmental age: recent advances. *Journal of Medical Science*. 2019;88(1):58–61.
113. Li H, Lampe JN. Neonatal cytochrome P450 CYP3A7: A comprehensive review of its role in development, disease, and xenobiotic metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2019;673:108078.

114. Williams JA, Ring BJ, Cantrell VE, Jones DR, Eckstein J, Ruterbories K, et al. Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A7. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;30(8):883–91.
115. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver—evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *European journal of biochemistry*. 1997;247(2):625–34.
116. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(3):395–404.
117. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(7):1365–74.
118. Tóth-Hejn P, Drukker A, Guignard J-P. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatric nephrology*. 2000;14(3):227–39.
119. Fryer HJ, Welsh GI. Renal consequences of therapeutic interventions in premature neonates. *Nephron*. 2019;142(2):117–24.
120. Smits A, Annaert P, Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: cross talk between developmental physiology and pharmacology. *International journal of pharmaceutics*. 2013;452(1–2):8–13.
121. Gubhaju L, Sutherland MR, Black MJ. Preterm birth and the kidney: implications for long-term renal health. *Reproductive Sciences*. 2011;18(4):322–33.
122. Bhatt GC, Gogia P, Bitzan M, Das RR. Theophylline and aminophylline for prevention of acute kidney injury in neonates and children: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. 2019;104(7):670–9.
123. Skinner AV. Neonatal pharmacology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2014;15(3):96–102.
124. Prasad B, Johnson K, Billington S, Lee C, Chung GW, Brown CD, et al. Abundance of drug transporters in the human kidney cortex as quantified by quantitative targeted proteomics. *Drug Metabolism and Disposition*. 2016;44(12):1920–4.
125. Cheung KWK, van Groen BD, Spaans E, van Borselen MD, de Bruijn AC, Simons-Oosterhuis Y, et al. A comprehensive analysis of ontogeny of renal drug transporters: mRNA analyses, quantitative proteomics, and localization. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;106(5):1083–92.
126. Remião F. Pharmacokinetics and Toxicokinetics Roles of Membrane Transporters at Kidney Level. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2020;23:333–56.
127. Momper JD, Yang J, Gockenbach M, Vaida F, Nigam SK. Dynamics of organic anion transporter-mediated tubular secretion during postnatal human kidney development and maturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(4):540–8.

128. van Groen BD, Allegaert K, Tibboel D, de Wildt SN. Innovative approaches and recent advances in the study of ontogeny of drug metabolism and transport. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;
129. Prakash C, Zuniga B, Song CS, Jiang S, Cropper J, Park S, et al. Nuclear receptors in drug metabolism, drug response and drug interactions. *Nuclear receptor research*. 2015;2.
130. Monagle P, Newall F, Campbell J. Anticoagulation in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Reviews*. 2010 Jul;24(4–5):151–62.
131. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, Van Ommen C, Govaert P, Van Straaten H, Poll-The B-T, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke*. 2010;41(7):1382–8.
132. Radicioni M, Bini V, Chiarini P, Fantauzzi A, Leone F, Scattoni R, et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Asphyxiated Cooled Infants: A Prospective Observational Study. *Pediatric Neurology*. 2017 Jan;66:63–8.
133. Kosch A, Kuwertz-Bröking E, Heller C, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Göttl U, et al. Renal venous thrombosis in neonates: prothrombotic risk factors and long-term follow-up. *Blood*. 2004;104(5):1356–60.
134. Bhatt MD, Patel V, Butt ML, Chan AKC, and BP. Outcomes following neonatal portal vein thrombosis: A descriptive, single-center study and review of anticoagulant therapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018 Dec;66(4):e27572.
135. Elteren HA van, Veldt HS, Pas AB te, Roest AAW, Smiers FJ, Kollen WJ, et al. Management and Outcome in 32 Neonates with Thrombotic Events. *International Journal of Pediatrics*. 2011;2011:1–5.
136. Messinger Y, Sheaffer JW, Mrozek J, Smith CM, Sinaiko AR. Renal Outcome of Neonatal Renal Venous Thrombosis: Review of 28 Patients and Effectiveness of Fibrinolytics and Heparin in 10 Patients. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(5):e1478–84.
137. Marks SD, Massicotte MP, Steele BT, Matsell DG, Filler G, Shah PS, et al. Neonatal Renal Venous Thrombosis: Clinical Outcomes and Prevalence of Prothrombotic Disorders. *The Journal of Pediatrics*. 2005 Jun;146(6):811–6.
138. Winyard PJD. Perinatal renal venous thrombosis: presenting renal length predicts outcome. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2006 Apr;91(4):F273–8.
139. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical data of neonatal systemic thrombosis. *The Journal of Pediatrics*. 2016;171:60–6.
140. Lau KK, Stoffman JM, Williams S, McCusker P, Brandao L, Patel S, et al. Neonatal Renal Vein Thrombosis: Review of the English-Language Literature Between 1992 and 2006. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):e1278–84.
141. Häusler M, Hübner D, Delhaas T, Mühler E. Long term complications of inferior vena cava thrombosis. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(3):228–33.

142. Greenway A, Massicotte MP, Monagle P. Neonatal thrombosis and its treatment. *Blood Reviews*. 2004 Jun;18(2):75–84.
143. Kim JH, Lee YS, Kim SH, Lee S-K, Lim MK, Kim HS. Does Umbilical Vein Catheterization Lead to Portal Venous Thrombosis? Prospective US Evaluation in 100 Neonates. *Radiology*. 2001 Jun;219(3):645–50.
144. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children. *Hematology*. 2018;2018(1):399–404.
145. Butler-O’Hara M, Buzzard CJ, Reubens L, McDermott MP, DiGrazio W, D’Angio CT. A randomized trial comparing long-term and short-term use of umbilical venous catheters in premature infants with birth weights of less than 1251 grams. *Pediatrics*. 2006 Jun;118(1):e25–35.
146. Tan M, Deveber G, Shroff M, Moharir M, Pontigon A-M, Widjaja E, et al. Sagittal sinus compression is associated with neonatal cerebral sinovenous thrombosis. *Pediatrics*. 2011;128(2):e429–35.
147. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari A, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thrombosis Research*. 2009;123(6):805–9.
148. Sarkar S, Hagstrom NJ, Ingardia CJ, Lerer T, Herson VC. Prothrombotic Risk Factors in Infants of Diabetic Mothers. *Journal of Perinatology*. 2004 Nov;25(2):134–8.
149. Kraus FT. Fetal thrombotic vasculopathy: perinatal stroke, growth restriction, and other sequelae. *Surgical pathology clinics*. 2013;6(1):87–100.
150. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The maternal-fetal medicine units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration—relationship to outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):211–6.
151. Garrido-Barbero M, Arnaez J, Loureiro B, Arca G, Agut T, Garcia-Alix A. The Role of Factor V Leiden, Prothrombin G20210A, and MTHFR C677T Mutations in Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019 Jan;25.
152. Williams S, Chan AKC. Neonatal portal vein thrombosis: Diagnosis and management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):329–39.
153. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2008;291(6):714–20.
154. Revel-Vilk S, Ergaz Z. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):340–4.
155. Turebylu R, Salis R, Erbe R, Martin D, Lakshminrusimha S, Ryan R. Genetic prothrombotic mutations are common in neonates but are not associated with umbilical catheter-associated thrombosis. *Journal of Perinatology*. 2007;27(8):490–5.

156. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: Risk factors and outcomes. *Annals of Neurology*. 2001;50(2):163–8.
157. Kopyta I, Sarecka-Hujar B, Sordyl J, Sordyl R. The role of genetic risk factors in arterial ischemic stroke in pediatric and adult patients: a critical review. *Molecular Biology Reports*. 2014 Mar;41(7):4241–51.
158. Kopyta IA, Emich-Widera E, Balcerzyk A, Niemiec P, Zak I, Pilarska E, et al. Polymorphisms of genes encoding coagulation factors II, V, VII, and XIII in relation to pediatric ischemic stroke: family-based and case-control study. *The neurologist*. 2012;18(5):282–6.
159. Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics*. 2001;107(6):1400–4.
160. Nowak-Göttl U, Heller C, Knöfler R, Kulozik A, Kosch A, Kurnik K, et al. Thrombosen im Kindesalter. In: *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin*. Urban und Schwarzenberg; 2005. p. K3-1.
161. Young G. How I treat pediatric venous thromboembolism. *Blood*. 2017 Sep;130(12):1402–8.
162. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. *British Journal of Haematology*. 2008 Aug;111(2):534–9.
163. Monagle P. Slow progress. How do we shift the paradigm of thinking in pediatric thrombosis and anticoagulation? *Thrombosis research*. 2019;173:186–90.
164. Manner D, Kurnik K, Junker R, Nowak-Göttl U. Thromboembolische Ereignisse im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie up2date*. 2010 Dec;5(04):419–34.
165. Bökenkamp A, Kries R von, Nowak-Göttl U, Göbel U, Hoyer PF. Neonatal renal venous thrombosis in Germany between 1992 and 1994: epidemiology, treatment and outcome. *European Journal of Pediatrics*. 2000 Jan;159(1–2):44–8.
166. Niada F, Tabin R, Kayemba-Kay's S. Spontaneous neonatal renal vein thromboses: Should we treat them all? A report of five cases and a literature review. *Pediatrics & Neonatology*. 2018 Jun;59(3):281–7.
167. Imen K, Radhouane A, Nadia BJ, Wafa B. Antenatal Bilateral Renal Vein Thrombosis with Combined Protein S and C Deficiency. *Journal of Neonatal Biology*. 2016;05(04).
168. Michot C, Garnier A, Neve M, Naudin J, Tsapis M, Dager S. Neonatal renal venous thrombosis: the recent experience of Robert-Debré Hospital. *Archives de Pédiatrie*. 2011;18(10):1055–61.
169. Derinkuyu BE, Boyunaga OL, Damar C, Unal S, Ergenekon E, Alimli AG, et al. Hepatic Complications of Umbilical Venous Catheters in the Neonatal Period: The Ultrasound Spectrum. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017 Oct;37(6):1335–44.

170. Morag I, Shah PS, Epelman M, Daneman A, Strauss T, Moore AM. Childhood outcomes of neonates diagnosed with portal vein thrombosis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2011 Feb;47(6):356–60.
171. Caner I, Olgun H, Buyukavci M, Tastekin A, Ors R. A Giant Thrombus in the Right Ventricle of a Newborn with Down Syndrome: Successful Treatment with rt-PA. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2006 Mar;28(3):120–2.
172. Dufau J, Roué J-M, Rioualen S. Bilateral pulmonary thrombosis in a newborn with congenital nephrotic syndrome. *Pediatric Pulmonology*. 2018 Feb;53(5):E9–11.
173. Agarwal A, Firdouse M, Brar N, Yang A, Lambiris P, Chan AK, et al. Incidence and management of thrombotic and thromboembolic complications following the Norwood procedure: a systematic review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(8):911–21.
174. Mahat U, Ahuja S, Talati R. Shunt thrombosis in pediatric patients undergoing staged cardiac reconstruction for cyanotic congenital heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2020;56:101190.
175. Vitanova K, Lange R, Pabst J, Leopold C, Wolf C, Cleuziou J. Reasons for Failure of Systemic-to-Pulmonary Artery Shunts in Neonates. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2017 Feb;65(S 01):S1–110.
176. Mousa A, Zakaria OM, Hanbal I, Nasr MA, Sultan TA, El-Hamid MA, et al. Management of Extremity Venous Thrombosis in Neonates and Infants: An Experience From a Resource Challenged Setting. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018 Dec;25:107602961881435.
177. Aa N van der, Benders M, Groenendaal F, Vries L de. Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatrica*. 2014 Feb;103(4):356–64.
178. Kersbergen KJ, de Vries LS, Van Straaten H, Benders MJ, Nivelstein RA, Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke*. 2009;40(8):2754–60.
179. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, et al. Symptomatic Ischemic Stroke in Full-Term Neonates. *Stroke*. 2000 Oct;31(10):2437–41.
180. Lehman LL, Beaute J, Kapur K, Danehy AR, Bernson-Leung ME, Malkin H, et al. Workup for Perinatal Stroke Does Not Predict Recurrence. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2078–83.
181. Aypar E, Sert A, Odabaş D. Unusually prominent Chiari's network prolapsing into the right ventricle in an asymptomatic newborn. *Pediatric Cardiology*. 2013;34(4):1017–9.
182. Elbers J, Viero S, MacGregor D, deVeber G, Moore AM. Placental Pathology in Neonatal Stroke. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(3):e722–9.
183. Scott J. Pregnancy: Nature's experimental system. Transient manifestation of immunological diseases in the child. *The Lancet*. 1976;307(7950):78–81.

184. Wieland I, Jack T, Seidemann K, Boehne M, Schmidt F, Happel CM, et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiology in the Young*. 2013 Jan;24(1):33–9.
185. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieri GM, McDermott MP, Harmon WG, Vermilion R, et al. Elevated risk of thrombosis in neonates undergoing initial palliative cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;84(4):1320–5.
186. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Pediatric Anesthesia*. 2015;25(10):981–9.
187. Rizza A, Ricci Z, Pezzella C, Favia I, Di Felice G, Ranucci M, et al. Kaolin-activated thromboelastography and standard coagulation assays in cyanotic and acyanotic infants undergoing complex cardiac surgery: a prospective cohort study. *Pediatric Anesthesia*. 2017;27(2):170–80.
188. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair R. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(4):545–52.
189. Gertler R, Hapfelmeier A, Tassani-Prell P, Wiesner G, Martin K. The effect of cyanosis on perioperative platelet function as measured by multiple electrode aggregometry and postoperative blood loss in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;48(2):301–7.
190. Hofer A, Kozek-Langenecker S, Schaden E, Panholzer M, Gombotz H. Point-of-care assessment of platelet aggregation in paediatric open heart surgery. *British journal of anaesthesia*. 2011;107(4):587–92.
191. Eaton MP, Iannoli EM. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric Anesthesia*. 2011;21(1):31–42.
192. Kim SS, Park IS, Hong HS. Neonatal arterial thromboembolism and limb loss following respiratory distress syndrome: Case report. *Archivos argentinos de pediatría*. 2015;113(3):e157-60.
193. Al-Salem A, Naga M, Alnosair AA, Abdallah MR. Neonatal gangrene of the extremity: A report of three cases and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgical Specialties*. 2015;8.
194. Arshad A, McCarthy M. Management of limb ischaemia in the neonate and infant. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009;38(1):61–5.
195. Coombs CJ, Richardson PW, Dowling GJ, Johnstone BR, Monagle P. Brachial Artery Thrombosis in Infants: An Algorithm for Limb Salvage. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006 Apr;117(5):1481–8.
196. Sol JJ, van de Loo M, Boerma M, Bergman KA, Donker AE, van der Hoeven MA, et al. NEOnatal Central-venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):1–8.

197. Sol J, Ommen C van. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016 Sep;42(07):752–9.
198. Albisetti M, Martin G. Antithrombotische Therapie und Prophylaxe bei Neugeborenen und Kindern. In: *Swiss Medical Forum*. EMH Media; 2013. p. 744–5.
199. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, Revel-Vilk S, Amankwah E, Albisetti M. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018 Apr;118(06):1058–66.
200. Young G. Current and future antithrombotic agents in children. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2004 Jul;2(4):523–34.
201. Bhatt MD, Paes BA, Chan AK. How to use unfractionated heparin to treat neonatal thrombosis in clinical practice. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(6):605–14.
202. Romantsik O, Bruschetti M, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Heparin for the treatment of thrombosis in neonates. *Cochrane Database of Syst.Reviews* [Internet]. 2016; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1002/2F14651858.cd012185.pub2>
203. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, Monagle P. Unfractionated Heparin Therapy in Infants and Children. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(3):e510–8.
204. Ignjatovic V, Furnedge J, Newall F, Chan A, Berry L, Fong C, et al. Age-related differences in heparin response. *Thrombosis research*. 2006;118(6):741–5.
205. Bhat R, Monagle P. Anticoagulation in preterm and term neonates: Why are they special? *Thrombosis research*. 2020;187:113–21.
206. Garcia D, Baglin T, Weitz J, Samama M. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
207. Hirsh J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama M, Weitz J. Parenteral anticoagulants: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008;133(6 suppl):141S-159S.
208. Hoppensteadt D, Jeske W, Fareed J, Bermes Jr E. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1995;6:S57-64.
209. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin. *Clinical pharmacokinetics*. 2003;42(12):1043–57.
210. Rucinski B, Niewiarowski S, Strzyzewski M, Holt JC, Mayo KH. Human platelet factor 4 and its C-terminal peptides: heparin binding and clearance from the circulation. *Thrombosis and haemostasis*. 1990;63(03):493–8.
211. Ignjatovic V, Summerhayes R, Than J, Gan A, Monagle P. Therapeutic range for unfractionated heparin therapy: age-related differences in response in children. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(10):2280–3.

212. Newall F, Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Butt W, Johnston L, et al. In vivo age dependency of unfractionated heparin in infants and children. *Thrombosis Research*. 2009 Mar;123(5):710–4.
213. Ignjatovic V, Summerhayes R, Gan A, Than J, Chan A, Cochrane A, et al. Monitoring unfractionated heparin (UFH) therapy: which anti factor Xa assay is appropriate? *Thrombosis research*. 2007;120(3):347–51.
214. Ignjatovic V, Straka E, Summerhayes R, Monagle P. Age-specific differences in binding of heparin to plasma proteins. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Jun;8(6):1290–4.
215. Radulescu V. Anticoagulation Therapy in Children. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017 Mar;43(08):877–85.
216. Avila M, Shah V, Brandao L. Systematic review on heparin-induced thrombocytopenia in children: a call to action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(4):660–9.
217. Mullen MP, Wessel DL, Thomas KC, Gauvreau K, Neufeld EJ, McGowan FX, et al. The incidence and implications of anti-heparin-platelet factor 4 antibody formation in a pediatric cardiac surgical population. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(2):371–8.
218. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thrombosis and haemostasis*. 1992;67(06):639–43.
219. Xiao H, Miller S, Faulk W. Heparin-binding proteins are involved in thrombin time variability in normal and patient plasmas. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2000;11(5):455–60.
220. Potje SR, Costa TJ, Fraga-Silva TF, Martins RB, Benatti MN, Almado CE, et al. Heparin prevents in vitro glycocalyx shedding induced by plasma from COVID-19 patients. *Life sciences*. 2021;276:119376.
221. Heizer JW, Schardt TQ, Murphy ME, Branchford BR. Unfractionated heparin dosing requirements in the presence of inflammation during the first six months of life. *Thrombosis Research*. 2019 May;177:17–22.
222. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, Smulders Y, Kramers C. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(11):2356–66.
223. Kurnik K, Bidlingmaier C. Thrombosen und Thromboserapie im Kindesalter – mal praktisch. *Hauner Journal*. XX(30):4.
224. Hanslik A, Kitzmüller E, Tran US, Thom K, Karapetian H, Prutsch N, et al. Monitoring unfractionated heparin in children: a parallel-cohort randomized controlled trial comparing 2 dose protocols. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(18):2091–7.

225. Schechter T, Finkelstein Y, Ali M, Kahr W, Williams S, Chan A, et al. Unfractionated heparin dosing in young infants: clinical outcomes in a cohort monitored with anti-factor Xa levels. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(3):368–74.
226. Newall F, Ignjatovic V, Johnston L, Summerhayes R, Lane G, Cranswick N, et al. Age is a determinant factor for measures of concentration and effect in children requiring unfractionated heparin. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(05):1085–90.
227. Hanslik A, Kitzmüller E, Tran U, Thom K, Karapetian H, Prutsch N, et al. Anti-activated factor II assay for monitoring unfractionated heparin in children: results of the HEARTCAT study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(1):38–46.
228. Klenner AF, Fusch C, Rakow A, Kadow I, Beyersdorff E, Eichler P, et al. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: a placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(6):741–5.
229. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Lau A, et al. Lack of correlation between heparin dose and standard clinical monitoring tests in treatment with unfractionated heparin in critically ill children. *haematologica*. 2007;92(4):554–7.
230. Kim G, El Roubi S, Thompson J, Gupta A, Williams J, Jobes D. Monitoring unfractionated heparin in pediatric patients with congenital heart disease having cardiac catheterization or cardiac surgery. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010;29(4):429–36.
231. Saini S, Folta AN, Harsh KL, Stanek JR, Dunn AL, O'Brien SH, et al. Anti-Factor Xa-Based Monitoring of Unfractionated Heparin: Clinical Outcomes in a Pediatric Cohort. *The Journal of pediatrics*. 2019;209:212–9.
232. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6, June 2008 Supplement):887S-968S.
233. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, Massicotte P, Vegh P, Mitchell LG. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2007;92(2):244–7.
234. Moharir MD, Shroff M, Stephens D, Pontigon A-M, Chan A, MacGregor D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: a safety and outcome study. *Annals of neurology*. 2010;67(5):590–9.
235. Nowak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1997;76(3):F163–7.
236. Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, Nel HJ, Johnson JA, Smith OP, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood*. 2009;114(8):1658–65.
237. Boigner H, Lechner E, Brock H, Golej J, Trittenwein G. Life threatening cardiopulmonary failure in an infant following protamine reversal of heparin after cardiopulmonary bypass. *Pediatric Anesthesia*. 2001;11(6):729–32.

238. Joram N, Benbrik N, De Windt A, Colas H, Liet J. Severe shock after protamine infusion in a neonate undergoing cardio pulmonary bypass. In: *Annales francaises d'anes-thesie et de reanimation*. 2013. p. 876–8.
239. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood advances*. 2018;2(22):3292–316.
240. Morena-Barrio M de la, Sandoval E, Llamas P, Wypasek E, Toderici M, Navarro-Fernández J, et al. High levels of latent antithrombin in plasma from patients with antithrombin deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(05):880–8.
241. Moffett BS, Diaz R, Galati M, Mahoney D, Teruya J, Yee DL. Population pharmacokinetics of human antithrombin concentrate in paediatric patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Aug;83(11):2450–7.
242. Bassler D, Schmidt B. Antithrombin replacement in neonates: Is there any indication? *Thrombosis Research*. 2006 Jan;118(1):107–11.
243. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Banzi R, Ramenghi LA, Calevo MG. Antithrombin for the prevention of intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(3).
244. Armstrong-Wells J, Goldenberg NA. Institution-based prospective inception cohort studies in neonatal rare disease research. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):355–8.
245. Young G. New anticoagulants in children: a review of recent studies and a look to the future. *Thrombosis Research*. 2011;127(2):70–4.
246. Diaz R, Moffett BS, Karabinas S, Guffrey D, Mahoney DH, Yee DL. Antithrombin Concentrate Use in Children Receiving Unfractionated Heparin for Acute Thrombosis. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Sep;167(3):645–9.
247. Jooste EH, Scholl R, Wu Y-H, Jaquiss RD, Lodge AJ, Ames WA, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing the effects of antithrombin versus placebo on the coagulation system in infants with low antithrombin undergoing congenital cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2019;33(2):396–402.
248. Manlhiot C, Gruenwald CE, Holtby HM, Brandão LR, Chan AK, Arsdell GSV, et al. Challenges with heparin-based anticoagulation during cardiopulmonary bypass in children: Impact of low antithrombin activity. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Feb;151(2):444–50.
249. Niebler RA, Woods KJ, Murkowski K, Ghanayem NS, Hoffman G, Mitchell ME, et al. A Pilot Study of Antithrombin Replacement Prior to Cardiopulmonary Bypass in Neonates. *Artificial Organs*. 2015 Dec;40(1):80–5.
250. Lopez M, Feng C, Vasilyeva O, Eaton MP. Supplemental Antithrombin Is Effective in Achieving Adequate Anticoagulation in Infants and Children With an Inadequate Response to Heparin. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017 Jun;31(3):896–900.

251. Fang ZA, Bruzdoski K, Kostousov V, Hui S-KR, Vener D, Gottlieb E, et al. Low antithrombin levels in neonates and infants undergoing congenital heart surgery result in more red blood cell and plasma transfusion on cardiopulmonary bypass. *Transfusion*. 2020;60(12):2841–8.
252. Stansfield BK, Wise L, Ham III PB, Patel P, Parman M, Jin C, et al. Outcomes following routine antithrombin III replacement during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of pediatric surgery*. 2017;52(4):609–13.
253. Cvirn G, Hoerl G, Tafeit E, Heidl N, Wodrig K, Wagner T, et al. Effects of nadroparin, enoxaparin, and unfractionated heparin on endogenous formation of factor Xa and IIa and on thrombelastometry profiles in cord versus adult blood. *Neonatology*. 2011;100(1):23–31.
254. Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V, Gent M, Shields K, Chan AK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin–sodium) in pediatric patients. *Thrombosis Research*. 2003 Jan;109(2–3):93–9.
255. Chan AK, Berry LR, Monagle PT, Andrew M. Decreased concentrations of heparinoids are required to inhibit thrombin generation in plasma from newborns and children compared to plasma from adults due to reduced thrombin potential. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(04):606–13.
256. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Marzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(12):1164–71.
257. Crary SE, Van Orden H, Journeycake JM. Experience with intravenous enoxaparin in critically ill infants and children. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2008;9(6):647–9.
258. Diab YA, Ramakrishnan K, Ferrell B, Chounoune R, Alfares FA, Endicott KM, et al. IV versus subcutaneous enoxaparin in critically ill infants and children: comparison of dosing, anticoagulation quality, efficacy, and safety outcomes. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(5):e207–14.
259. Trame M, Mitchell L, Krümpel A, Male C, Hempel G, Nowak-Göttl U. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(9):1950–8.
260. Laporte S, Mismetti P, Piquet P, Doubine S, Touchot A, Decousus H. Population pharmacokinetic of nadroparin calcium (Fraxiparine®) in children hospitalised for open heart surgery. *European journal of pharmaceutical sciences*. 1999;8(2):119–25.
261. Gaze S, Latif F, Wolff K. P004 An evaluation of the management of thrombosis in neonates and infants using dalteparin. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(7):e2.
262. de Toledo JS, Gunawardena S, Munoz R, Orr R, Berry D, Sonderman S, et al. Do neonates, infants and young children need a higher dose of enoxaparin in the cardiac intensive care unit? *Cardiology in the Young*. 2010;20(2):138–43.

263. Malowany JI, Knoppert DC, Chan AKC, Pepelassis D, Lee DSC. Enoxaparin Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Experience Over 8 Years. *Pharmacotherapy*. 2007 Sep;27(9):1263–71.
264. Piersigilli F, Auriti C, Lombardi MH, Prencipe G, Campi F, Dotta A. Enoxaparin for thrombosis in neonates: Preliminary report. *Paediatrics Today*. 2013;9(2):170–3.
265. Hicks JK, Shelton CM, Sahni JK, Christensen ML. Retrospective evaluation of enoxaparin dosing in patients 48 weeks' postmenstrual age or younger in a neonatal intensive care unit. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012;46(7–8):943–51.
266. Meeker TM, Edwards TM. The Use of Enoxaparin and Insuflon™ Catheter to Direct Treatment of CVL Thrombosis. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2014;14(1):11–6.
267. Molinari AC, Banov L, Bertamino M, Barabino P, Lassandro G, Giordano P. A Practical Approach to the Use of Low Molecular Weight Heparins in VTE Treatment and Prophylaxis in Children and Newborns. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2014 Oct;32(1):1–10.
268. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thrombosis research*. 2003;109(2–3):85–92.
269. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AK. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *British journal of haematology*. 2002;116(1):178–86.
270. Hepponstall M, Chan A, Monagle P. Anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2017 Sep;67:41–7.
271. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(1):8S-21S.
272. Bovill E, Soll R, Lynch M, Bhushan F, Landesman M, Freije M, et al. Vitamin K1 metabolism and the production of des-carboxy prothrombin and protein C in the term and premature neonate. *Blood*. 1993;81(1):77–83.
273. Johnson MC, Wood M, Vaughn V, Cowan L, Sharkey AM. Interaction of Antibiotics and Warfarin in Pediatric Cardiology Patients. *Pediatric Cardiology*. 2005 Oct;26(5):589–92.
274. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan A, Julian J, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1999;94(9):3007–14.
275. Greer FR. Vitamin K the basics—What's new? *Early Human Development*. 2010 Jul;86(1):43–7.
276. Payne JH. Aspects of anticoagulation in children. *British Journal of Haematology*. 2010 Apr;150(3):259–77.

277. Kampouraki E, Kamali F. Dietary implications for patients receiving long-term oral anticoagulation therapy for treatment and prevention of thromboembolic disease. *Expert review of clinical pharmacology*. 2017;10(8):789–97.
278. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS, Li Z, Puder M, Gura KM. Assessment of micronutrient status in critically ill children: challenges and opportunities. *Nutrients*. 2017;9(11):1185.
279. Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and differential phylloquinone (vitamin K1) intakes of preterm infants from all sources during the neonatal period. *Nutrients*. 2015;7(10):8308–20.
280. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):690–703.
281. Massicotte P, Leaker M, Marzinotto V, Adams M, Freedom R, Williams W, et al. Enhanced thrombin regulation during warfarin therapy in children compared to adults. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;80(10):570–4.
282. Barnes C, Newall F, Ignjatovic V, Wong P, Cameron F, Jones G, et al. Reduced bone density in children on long-term warfarin. *Pediatric Research*. 2005;57(4):578–81.
283. Golding LP, Walsh MJ, Sumner TE, Nakagawa TA. Tracheobronchial calcifications in children. *Pediatric radiology*. 2013;43(8):937–40.
284. Menger H, Lin AE, Toriello HV, Bernert G, Spranger JW. Vitamin K deficiency embryopathy: A phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *American Journal of Medical Genetics*. 1997 Oct;72(2):129–34.
285. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2, February 2012 Supplement):e737S–e801S.
286. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thrombosis research*. 2006;118(1):85–94.
287. Dean L. Warfarin Therapy and VKORC1 and CYP Genotype. In: *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2018.
288. Niinuma Y, Saito T, Takahashi M, Tsukada C, Ito M, Hirasawa N, et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *The pharmacogenomics journal*. 2014;14(2):107–14.
289. Biss TT, Avery PJ, Brandão LR, Chalmers EA, Williams MD, Grainger JD, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(3):868–73.

290. Kato Y, Ichida F, Saito K, Watanabe K, Hirono K, Miyawaki T, et al. Effect of the VKORC1 genotype on warfarin dose requirements in Japanese pediatric patients. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2010;1101190143–1101190143.
291. Moreau C, Bajolle F, Siguret V, Lasne D, Golmard J-L, Elie C, et al. Vitamin K antagonists in children with heart disease: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(3):861–7.
292. Nguyen N, Anley P, Margaret YY, Zhang G, Thompson AA, Jennings LJ. Genetic and clinical determinants influencing warfarin dosing in children with heart disease. *Pediatric cardiology*. 2013;34(4):984–90.
293. Nowak-Göttl U, Dietrich K, Schaffranek D, Eldin NS, Yasui Y, Geisen C, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood*. 2010;116(26):6101–5.
294. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, Nishigaki Y, Ando F, Kashima T, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;68(5):541–55.
295. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *Cmaj*. 2007;177(4):369–71.
296. Rice P, Perry R, Afzal Z, Stockley I. Antibacterial prescribing and warfarin: a review. *British dental journal*. 2003;194(8):411–5.
297. Massicotte P, Marzinotto V, Vegh P, Adams M, Andrew M. Home monitoring of warfarin therapy in children with a whole blood prothrombin time monitor. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(3):389–94.
298. Hamberg A-K, Friberg LE, Hanséus K, Ekman-Joelsson B-M, Sunnegaardh J, Jonzon A, et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging—comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 Jan;69(6):1275–83.
299. Monagle P, Lensing AW, Thelen K, Martinelli I, Male C, Santamaría A, et al. Body-weight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies. *The Lancet Haematology*. 2019;6(10):e500–9.
300. European Medicines Agency. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population [Internet]. EMA; 2006. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-role-pharmacokinetics-development-medicinal-products-paediatric-population_en.pdf
301. European Medicines Agency. ICH E11(R1) Step 5: guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Internet]. EMA; 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf
302. Schwarb H, Tsakiris DA. New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. *Dentistry journal*. 2016;4(1):5.

303. Scridon A, Serban RC. Laboratory monitoring: a turning point in the use of new oral anticoagulants. *Therapeutic drug monitoring*. 2016;38(1):12–21.
304. Younis IR, Lakota EA, Volpe DA, Patel V, Xu Y, Sahajwalla CG. Drug-Drug Interaction Studies of Methadone and Antiviral Drugs: Lessons Learned. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(8):1035–43.
305. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, Ignjatovic V. The in-vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in neonates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014;25(3):237–40.
306. Novak M, Schlagenhaut A, Bernhard H, Schweintzger S, Leschnik B, Muntean W. Effect of rivaroxaban, in contrast to heparin, is similar in neonatal and adult plasma. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011 Oct;22(7):588–92.
307. Willmann S, Becker C, Burghaus R, Coboeken K, Edginton A, Lippert J, et al. Development of a Paediatric Population-Based Model of the Pharmacokinetics of Rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013 Aug;53(1):89–102.
308. Lensing AW, Male C, Young G, Kubitzka D, Kenet G, Massicotte MP, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thrombosis journal*. 2018;16(1):1–11.
309. Young G, Lensing AW, Monagle P, Male C, Thelen K, Willmann S, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1672–85.
310. Male C, Lensing AW, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(1):e18–27.
311. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(1):1–22.
312. Xu R, Tang H, Chen L, Ge W, Yang J. Developing a physiologically based pharmacokinetic model of apixaban to predict scenarios of drug–drug interactions, renal impairment and paediatric populations. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;
313. Frost C, Nepal S, Byon W, Moore K, Reeves RA, Boyd R, et al. Randomized, blinded, placebo-and positive-controlled crossover study to determine the effect of multiple doses of apixaban on the QTc interval. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(5):549–55.
314. Yetman R, Barrett Y, Wang Z, Adamczyk R, Wang J, Ramacciotti E, et al. Apixaban pharmacodynamic activity in umbilical cord, paediatric, and adult plasma. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(08):1518–27.
315. Mikler J, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Stančíaková L, Staško J, et al. Direct Oral Anticoagulants: Novel Approach for the Treatment of Thrombosis in Pediatric Patients? *Pediatric cardiology*. 2019;1–8.

316. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(suppl_E):E12–5.
317. Sinigre T, Zlobecki M, Doré E, Pereira B, Grèze V, Lebreton A. In vitro assessment of edoxaban anticoagulant effect in pediatric plasma. *Thrombosis Research*. 2019 Jun;178:112–8.
318. Albisetti M, Schlosser A, Brueckmann M, Gropper S, Glund S, Tartakovsky I, et al. Rationale and design of a phase III safety trial of idarucizumab in children receiving dabigatran etexilate for venous thromboembolism. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Nov;2(1):69–76.
319. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2009;15(1_suppl):9S-16S.
320. Dietrich K, Stang L, Ryn J van, Mitchell LG. Assessing the anticoagulant effect of dabigatran in children: An in vitro study. *Thrombosis Research*. 2015 Apr;135(4):630–5.
321. Halton J, Picard A-C, Harper R, Huang F, Brueckmann M, Gropper S, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Dabigatran Etexilate Oral Liquid Formulation in Infants with Venous Thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2168–75.
322. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology*. 2021;8(1):e22–33.
323. Baier K, Cvirn G, Fritsch P, Köstenberger M, Gallistl S, Leschnik B, et al. Higher Concentrations of Heparin and Hirudin Are Required to Inhibit Thrombin Generation in Tissue Factor–Activated Cord Plasma Than in Adult Plasma. *Pediatric research*. 2005;57(5):685–9.
324. Sturm A, Speer CP, Wirbelauer J, Grossmann R. Hirudin treatment for multiple thromboses in a preterm infant with inherited thrombophilia. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2007;18(4):381–3.
325. Severin T, Zieger B, Sutor AH. Anticoagulation with recombinant hirudin and danaparoid sodium in pediatric patients. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2002. p. 447–54.
326. Goswami D, DiGiusto M, Wadia R, Barnes S, Schwartz J, Steppan D, et al. The Use of bivalirudin in pediatric cardiac surgery and in the interventional cardiology suite. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(8):2215–23.
327. Zaleski KL, DiNardo JA, Nasr VG. Bivalirudin for pediatric procedural anticoagulation: a narrative review. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128(1):43–55.
328. Buck ML. Bivalirudin as an alternative to heparin for anticoagulation in infants and children. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2015;20(6):408–17.

329. Letunica N, Busuttill-Crellin X, Cowley J, Monagle P, Ignjatovic V. Age-specific differences in the in vitro anticoagulant effect of Bivalirudin in healthy neonates and children compared to adults. *Thrombosis Research*. 2020;192:167–73.
330. Forbes TJ, Hijazi ZM, Young G, Ringewald JM, Aquino PM, Vincent RN, et al. Pediatric catheterization laboratory anticoagulation with bivalirudin. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2011;77(5):671–9.
331. Young G, Tarantino M, Wohrley J, Weber L, Belvedere M, Nugent D. Pilot dose-finding and safety study of bivalirudin in infants < 6 months of age with thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(8):1654–9.
332. Rayapudi S, Torres Jr A, Deshpande GG, Ross MP, Wohrley JD, Young G, et al. Bivalirudin for anticoagulation in children. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(6):798–801.
333. Nagle EL, Dager WE, DUBY JJ, Roberts AJ, Kenny LE, Murthy MS, et al. Bivalirudin in pediatric patients maintained on extracorporeal life support. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(4):e182–8.
334. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgrò G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2011;15(6):1–11.
335. Chetan D, Buchholz H, Bauman M, Anand V, Holinski P, Conway J. Successful treatment of pediatric ventricular assist device thrombosis. *Asaio Journal*. 2018;64(2):e28–32.
336. Bates A, Buchholz H, Freed D, MacArthur R, PiDBorochynski T, Conway J. Bivalirudin experience in a heterogeneous ventricular assist device population. *ASAIO Journal*. 2020;66(6):677–82.
337. Bertamino M, Severino M, Parodi A, Andreato C, Malova M, Svahn J, et al. Bivalirudin anticoagulation to overcome heparin resistance in a neonate with cerebral sinovenous thrombosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2020;31(1):97–100.
338. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Argatroban and bivalirudin for perioperative anticoagulation in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(2):390–400.
339. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ. Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion*. 2004;19(5):283–8.
340. Mejak B, Giacomuzzi C, Heller E, You X, Ungerleider R, Shen I, et al. Argatroban usage for anticoagulation for ECMO on a post-cardiac patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Journal Of Extracorporeal Technology*. 2004;36:178–81.
341. Madabushi R, Cox DS, Hossain M, Boyle DA, Patel BR, Young G, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Basis for Effective Argatroban Dosing in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2011 Jan;51(1):19–28.

342. Young G, Boshkov LK, Sullivan JE, Raffini LJ, Cox DS, Boyle DA, et al. Argatroban therapy in pediatric patients requiring nonheparin anticoagulation: An open-label, safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2010 Nov;56(7):1103–9.
343. Samama M-M, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thrombosis research*. 2003;109(1):1–11.
344. Law C, Raffini L. A Guide to the Use of Anticoagulant Drugs in Children. *Pediatric Drugs*. 2015 Feb;17(2):105–14.
345. Streif W, Ageno W. Direct thrombin and factor Xa inhibitors in children: a quest for new anticoagulants for children. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011 Feb;161(3–4):73–9.
346. Young G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):349–54.
347. Ignjatovic V, Summerhayes R, Yip YY, Monagle P. The in vitro anticoagulant effects of danaparoid, fondaparinux, and lepirudin in children compared to adults. *Thrombosis research*. 2008;122(5):709–14.
348. Young G, Yee DL, O'Brien SH, Khanna R, Barbour A, Nugent DJ. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(6):1049–54.
349. Ozturk E, Ayyildiz P, Yildiz O, Tanidirb IC, Onan S, Gulzeltas A, et al. Fondaparinux treatment in a neonate with heparin induced thrombocytopenia during extracorporeal life support. *Maedica*. 2016;11(1):68.
350. Li JS, Newburger JW. Antiplatelet therapy in pediatric cardiovascular patients. *Pediatric cardiology*. 2010;31(4):454–61.
351. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Jama*. 2007;297(18):2018–24.
352. Li JS, Yow E, Berezny KY, Rhodes JF, Bokesch PM, Charpie JR, et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation*. 2007;116(3):293–7.
353. Emani S, Trainor B, Zurakowski D, Baird CW, Fynn-Thompson FE, Pigula FA, et al. Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148(3):810–6.
354. Mir A, Frank S, Journeycake J, Wolovits J, Guleserian K, Heistein L, et al. Aspirin resistance in single-ventricle physiology: aspirin prophylaxis is not adequate to inhibit platelets in the immediate postoperative period. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;99(6):2158–64.
355. Schmugge M, Speer O, Kroiss S, Knirsch W, Kretschmar O, Rand ML, et al. Monitoring aspirin therapy in children after interventional cardiac catheterization: laboratory

- measures, dose response, and clinical outcomes. *European journal of pediatrics*. 2015;174(7):933–41.
356. Romlin BS, Wähländer H, Strömvall-Larsson E, Synnergren M, Baghaei F, Jeppsson A. Monitoring of acetyl salicylic acid-induced platelet inhibition with impedance aggregometry in children with systemic-to-pulmonary shunts. *Cardiology in the Young*. 2013;23(2):225–32.
357. Saini A, Joshi AD, Cowan KM, Gatewood CW, Kumar ST, Allen J, et al. High acetylsalicylic acid dosing in infants after modified Blalock–Taussig shunt. *Cardiology in the Young*. 2019;29(3):389–97.
358. Truong DT, Johnson JT, Bailly DK, Clawson JR, Sheng X, Burch PT, et al. Platelet inhibition in shunted infants on aspirin at short and midterm follow-up. *Pediatric cardiology*. 2017;38(2):401–9.
359. Yee D, Dinu B, Sun C, Edwards R, Justino H, Teruya J, et al. Low prevalence and assay discordance of “aspirin resistance” in children. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(1):86–92.
360. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Sanak M. Aspirin resistance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8):1655–62.
361. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013;127(16):1702–11.
362. Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of Kawasaki disease: a review and update. *Current infectious disease reports*. 2016;18(10):1–10.
363. Nowak-Göttl U, Günther G, Kurnik K, Sträter R, Kirkham F. Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: an overview of underlying conditions, imaging methods, and treatment modalities. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2003. p. 405–14.
364. Van Bever H, Quek S, Lim T. Aspirin, Reye syndrome, Kawasaki disease, and allergies; a reconsideration of the links. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(12):1178–1178.
365. Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(2):147–66.
366. Jennings LK, Michelson AD, Jacoski MV, Tyagi A, Grgurevich S, Li JS, et al. Pharmacodynamic effects of clopidogrel in pediatric cardiac patients: a comparative study of platelet aggregation response. *Platelets*. 2012;23(6):430–8.
367. Li JS, Yow E, Berezny KY, Bokesch PM, Takahashi M, Graham Jr TP, et al. Dosing of clopidogrel for platelet inhibition in infants and young children: primary results of the Platelet Inhibition in Children On cLOpidogrel (PICOLO) trial. *Circulation*. 2008;117(4):553–9.
368. Pasquali SK, Yow E, Jennings LK, Li JS. Platelet activity associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in children with cardiovascular disease. *Congenital heart disease*. 2010;5(6):552–5.

369. Wessel DL, Berger F, Li JS, Dähnert I, Rakhit A, Fontecave S, et al. Clopidogrel in infants with systemic-to-pulmonary-artery shunts. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2377–84.
370. Söderlund F, Asztély A-K, Jeppsson A, Nylander S, Berggren A, Nelander K, et al. In vitro anti-platelet potency of ticagrelor in blood samples from infants and children. *Thrombosis research*. 2015;136(3):620–4.
371. Kaza EA, Egalka MC, Zhou H, Chen J, Evans D, Prats J, et al. P2Y12 Receptor Function and Response to Cangrelor in Neonates With Cyanotic Congenital Heart Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2017 Aug;2(4):465–76.
372. Vargas D, Zhou H, Yu X, Diamond S, Yeh J, Allada V, et al. Cangrelor PK/PD analysis in post-operative neonatal cardiac patients at risk for thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(1):202–11.
373. Kim H-H, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(3):s39–42.
374. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, Raaginey D, Oh AN, Varatharajan R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacological research*. 2014;87:144–50.
375. Miera O, Schmitt KL, Akintuerk H, Boet A, Cesnjevar R, Chila T, et al. Antithrombotic therapy in pediatric ventricular assist devices: Multicenter survey of the European EXCOR Pediatric Investigator Group. *The International Journal of Artificial Organs*. 2018 May;41(7):385–92.
376. Rosenthal DN, Lancaster CA, McElhinney DB, Chen S, Stein M, Lin A, et al. Impact of a modified anti-thrombotic guideline on stroke in children supported with a pediatric ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(11):1250–7.
377. Jordan LC, Ichord RN, Reinhartz O, Humpl T, Pruthi S, Tjossem C, et al. Neurological complications and outcomes in the Berlin Heart EXCOR® pediatric investigational device exemption trial. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001429.
378. Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *American heart journal*. 1999;138(4):S263–75.
379. Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(4):672–82.
380. Paredes N, Mondal T, Brandão LR, Chan AK. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. *Blood coagulation & fibrinolysis*. 2010;21(7):620–31.
381. McCafferty C, Busuttill-Crellin X, Cowley J, Linden M, Monagle P, Ignjatovic V. Investigation of the in vitro effect of aspirin and tirofiban in children compared to adults. *Thrombosis research*. 2019;181:67–70.
382. Emani S, Pereira LM, Piekarski BL, Diallo F, Chu E, Wesley MC, et al. Platelet inhibition with IV glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor to prevent thrombosis in pediatric patients

- undergoing aortopulmonary shunting. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;21(6):e354–61.
383. Bachlava E, Loukopoulou S, Karanasios E, Chrousos G, Michos A. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease. *International journal of cardiology*. 2016;220:65–9.
384. Johnson PN, Kuhn RJ. Combination thrombolytic and anti-platelet therapies in an infant with incomplete Kawasaki disease and coronary aneurysms. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2008;13(4):242–50.
385. Mack EH, Wheeler DS, Hirsch R. Endovascular treatment of near-fatal neonatal superior vena cava syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2011;12(6):e410–2.
386. Emani S, Kaza AK, Almodovar M, Thiagarajan R, Emani SM. Intravenous GPIIb/IIIa inhibitor for secondary prevention of shunt thrombosis in a pediatric patient. *The Annals of thoracic surgery*. 2015;99(6):e151–3.
387. Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. *Thrombosis research*. 2006;118(1):95–105.
388. Williams MD. Thrombolysis in children. *British journal of haematology*. 2010;148(1):26–36.
389. Ade-Ajayi N, Hall NJ, Liesner R, Kiely EM, Pierro A, Roebuck DJ, et al. Acute neonatal arterial occlusion: is thrombolysis safe and effective? *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(10):1827–32.
390. Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric thrombolysis: a practical approach. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:260.
391. Dorman RM, Vali K, Rothstein DH. Trends in treatment of infectious parapneumonic effusions in US children’s hospitals, 2004–2014. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(6):885–90.
392. Yigit AK, Yilmaz Y, Erdeve O, Gokce IK, Oguz SS, Uras N, et al. Intrapleural streptokinase for the treatment of complicated parapneumonic effusion and empyema in 2 newborns. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47(10):e41–4.
393. Mazzola CA, Choudhri AF, Auguste KI, Limbrick DD, Rogido M, Mitchell L, et al. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 2: management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2014;14(Supplement_1):8–23.
394. Haines SJ, Lapointe M. Fibrinolytic agents in the management of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: the evidence. *Child’s Nervous System*. 1999;15(5):226–34.
395. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan AK, Murthy P, others. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2014;25(2):97–106.

396. Goldsmith R, Chan A, Paes B, Bhatt M. Feasibility and safety of enoxaparin whole milligram dosing in premature and term neonates. *Journal of Perinatology*. 2015;35(10):852–4.
397. Soylyu H, Brandão LR, Lee K-S. Efficacy of local instillation of recombinant tissue plasminogen activator for restoring occluded central venous catheters in neonates. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(2):197–201.
398. da Costa ACC, Vieira NNP, Vasques CI, Ferreira EB, Guerra ENS, Dos Reis PED. Interventions for occluded central venous catheters: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2019;144(6).
399. Manco-Johnson MJ, Grabowski E, Hellgreen M, Kemahli A, Massicotte M, Muntean W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;88(07):157–8.
400. Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, Riccabona M, Gamillscheg A. Tissue plasminogen activator (alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterisation in infants and children. *Heart*. 1993;70(4):382–5.
401. Wang M, Hays T, Balasa V, Bagatell R, Gruppo R, Grabowski EF, et al. Low-dose tissue plasminogen activator thrombolysis in children. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003;25(5):379–86.
402. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest*. 2001 Jan;119(1):344S-370S.
403. Newall F, Browne M, Savoia H, Campbell J, Barnes C, Monagle P. Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2007;29(4):269–73.
404. Feldman JP, Feinstein JA, Lamberti JJ, Perry SB. Angiojet catheter-based thrombectomy in a neonate with postoperative pulmonary embolism. *Catheterization and cardiovascular interventions*. 2005;66(3):442–5.
405. Nicholson GT, Kogon B, Vincent R. AngioJet rheolytic thrombectomy in a neonate with pulmonary artery thrombus. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013;82(5):E704–7.
406. Grizante-Lopes P, Garanito MP, Celeste DM, Krebs VLJ, Carneiro JDA. Thrombolytic therapy in preterm infants: Fifteen-year experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(10):e28544.
407. European Medicines Agency. Assessment report EMA/647126/2020: Xarelto, International non-proprietary name: rivaroxaban [Internet]. EMA; 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-leg-0037-e-par-assessment-report-variation_en.pdf
408. Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Children: A Multicenter Cohort From the United States. *Journal of Child Neurology*. 2007 Dec;23(1):26–31.

409. Yang JYK, Chan AKC, Callen DJA, Paes BA. Neonatal Cerebral Sinovenous Thrombosis: Sifting the Evidence for a Diagnostic Plan and Treatment Strategy. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(3):e693–700.
410. Brandão LR, Simpson EA, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011 Dec;16(6):323–8.
411. Zigman A, Yazbeck S, Emil S, Nguyen L. Renal vein thrombosis: A 10-year review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000 Nov;35(11):1540–2.
412. El-Naggar W, Yoon EW, McMillan D, Afifi J, Mitra S, Singh B, et al. Epidemiology of thrombosis in Canadian neonatal intensive care units. *Journal of Perinatology*. 2020 May;
413. Knadler JJ, Zobeck M, Masand P, Sartain S, Kyle WB. In Utero Aortic Arch Thrombosis Masquerading as Interrupted Aortic Arch: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Cardiology*. 2019 Feb;40(3):658–63.
414. Bendaly EA, Batra AS, Ebenroth ES, Hurwitz RA. Outcome of Cardiac Thrombi in Infants. *Pediatric Cardiology*. 2007 Sep;29(1):95–101.
415. Corral NMH, Batten LA. Saddle embolism in an extremely premature infant. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2018 Jul;104(1):F68–9.
416. Yang JY, Chan AK. Neonatal systemic venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2010;126(6):471–6.
417. Nowak-Göttl U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children—update 2013. *Thrombosis Research*. 2013;131:S39–41.
418. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *British Journal of Haematology*. 2015 Jan;169(3):324–32.
419. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood*. 2006;107(1):21–9.
420. Beslow LA, Linds AB, Fox CK, Kossorotoff M, Zuñiga Zambrano YC, Hernández-Chávez M, et al. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Annals of neurology*. 2021;89(4):657–65.
421. Amonkar PS, Gavhane JB, Kharche SN, Kadam SS, Bhusare DB. Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report. *Paediatrics and international child health*. 2021;1–6.
422. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatric blood & cancer*. 2020;67(12):e28745.
423. Lakshminrusimha S, Hudak ML, Dimitriades VR, Higgins RD. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates following Maternal SARS-CoV-2 COVID-19 Infection. *American Journal of Perinatology*. 2021;
424. Pawar R, Gavade V, Patil N, Mali V, Girwalkar A, Tarkasband V, et al. Neonatal multisystem inflammatory syndrome (MIS-N) associated with prenatal maternal SARS-CoV-2: a case series. *Children*. 2021;8(7):572.

425. Linder JR, Andrade LM, Giglia TM, Glatz AC. New options for anticoagulation in congenital and pediatric acquired heart disease. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2020;59:101301.
426. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *bmj*. 2000;320(7227):79–82.
427. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1999;80(2):F142–5.
428. European Medicines Agency. Paediatric Addendum on the guidelines on clinical investigation of medicinal products for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolic disease [Internet]. EMA; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/paediatric-addendum-guidelines-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prophylaxis_en.pdf
429. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-acting oral anticoagulants and their reversal agents—an update. *Medicines*. 2019;6(4):103.
430. O’Brien SH. Can paediatricians move directly to direct oral anticoagulants? *The Lancet Haematology*. 2020;7(1):e2–3.