

Antithrombotische Therapie und Prophylaxe bei Neugeborenen und Kindern

9. ACCP-Guidelines über antithrombotische Behandlung*

Manuela Albisetti^a, Gabrielle Martin^b

^a Abteilung Hämatologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, ^b Abteilung Kinderonkologie und -hämatologie, Universitäts-Kinderspital, Genf

Quintessenz


- Die Inzidenz der Thrombosen im Kindesalter, obwohl tiefer als bei Erwachsenen, ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen.
- Die Leitlinien zur Behandlung von Thrombosen im Kindesalter werden immer noch mehr von Erwachsenenrichtlinien als von evidenzbasierten Daten abgeleitet.
- Die laufenden multizentrischen Studien versprechen in naher Zukunft besser fundierte Dosierungen und Zielbereiche sowie höhere Effizienz und Sicherheit bei der Anwendung von Antithrombotika im Kindesalter.

Die Epidemiologie und Pathophysiologie thrombotischer Ereignisse sowie die Besonderheiten des Gerinnungssystems im Kindesalter verlangen nach speziell an Kinder angepassten Leitlinien zur Anwendung antithrombotischer Medikamente. Der hier in Kurzfassung vorgestellte pädiatrische Teil der ACCP-Leitlinien 2012 beruht weitgehend auf observationellen Studien und Fallserien, wie schon im Jahr 2008. Die Leitlinien 2012 lassen sicher noch viele Fragen offen, die nach Weiterführung der laufenden prospektiven multizentrischen Studien und zusätzliche zielgerichtete Forschungsvorstösse verlangen. Solange keine neuen Erkenntnisse aus diesen Studien vorliegen, widerspiegeln diese neuen Leitlinien aber den zurzeit bestmöglichen antithrombotischen Therapieansatz für Neugeborene und Kinder.

Zur Verfügung stehende Antithrombotika

Die Palette der zur Verfügung stehenden Antithrombotika umfasst heute prinzipiell unfractioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH), VitaminK-Antagonisten (VKA) und Acetylsalicylsäure (ASA). Neue Thrombin- oder FXa-Inhibitoren werden erst im Rahmen von Studien untersucht, sind für Kinder noch nicht zugelassen und dürfen in der Praxis noch nicht verwendet werden. Die therapeutische Antikoagulation sollte bei Neugeborenen und Kindern engmaschig überwacht werden. Wird UFH eingesetzt, ist eine Ziel-Anti-FXa-Aktivität von 0,35–0,7 E/ml empfohlen oder ein Ziel-aPTT, das mit dieser Anti-FXa-Aktivität korreliert. Der initiale UFH-Bolus sollte 75–100 E/kg nicht überschreiten und kann bei Kindern mit erhöhtem Blutungsrisiko niedriger angesetzt werden.

Für die Therapie mit LMWH galt bislang eine aus den Erwachsenenrichtlinien ermittelte Ziel-Anti-FXa-Aktivität von 0,5–1,0 E/ml bei Blutproben, die 4–6 Stunden

nach der letzten subkutanen Injektion entnommen werden. Eine neuere Studie ermittelte eine Ziel-Anti-FXa-Aktivität von 0,5–0,8 E/ml für die Blutentnahme 2 bis 6 Stunden nach der letzten subkutanen Injektion. Diese Zielbereiche gelten für alle LMWH, die entweder ein- oder zweimal pro Tag verabreicht werden (Tab. 1 ). Die neuen Leitlinien legen sich bezüglich dieser zwei Varianten nicht fest und lassen sie als gleichwertige Empfehlungen gelten. Für eine Therapie mit VKA wird ein Ziel-INR von 2–3 empfohlen, ausgenommen bei mechanischen Herzklappen, bei denen die gleichen Ziel-INR-Werte wie bei Erwachsenen gelten.

Aufgrund pharmakokinetischer Vorteile und einfacher klinischer Anwendung haben sich LMWH und insbesondere Enoxaparin, das bislang am besten bei Kindern untersucht wurde, als antithrombotische Mittel der Wahl erwiesen (Tab. 1). Eine Therapie mit UFH ist nur dann eine sinnvolle Alternative zu LMWH, wenn rasches Ein- und Ausschalten der Antikoagulation notwendig ist oder bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. VKA sollten bei längerer (ab 3–6 Monate) oder lebenslänglicher Antikoagulation bevorzugt werden. Im Kindesalter und insbesondere bei Neugeborenen muss aber bei jeder antithrombotischen Therapie auch das Verhältnis von Risiko zu Nutzen berücksichtigt werden. Das Blutungsrisiko einer antithrombotischen Therapie kann zum Beispiel durch Frühgeburt, Untergewicht bei Geburt und Komorbiditäten (z.B. Sepsis oder nekrotisierende Enterocolitis) deutlich erhöht sein.

Unmissverständlich festgehalten wird ausserdem, dass eine systemische oder kathetergerichtete Thrombolyse nur im Fall von lebens- oder organbedrohenden Thrombosen durchzuführen ist. Bei arteriell-ischämischem Stroke wird eine solche Thrombolyse nach wie vor nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Antithrombotische Therapie und Prophylaxe in speziellen klinischen Situationen

Zentralvenenkatheter

Zentralvenenkatheter (ZVK) sind die häufigsten Thromboseursachen im Kindesalter. Für Neugeborene mit einer ZVK- oder Umbilikal Katheter-assoziierten Thrombose wird eine Antikoagulation mit Heparin über 6 Wochen bis 3 Monate empfohlen. Die Antikoagulation sollte ent-

* Die Kommentare von Schweizer Experten zu den 9. ACCP-Richtlinien wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, GlaxoSmith-Kline und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG in uneingeschränkter Weise unterstützt.



Manuela Albisetti

Die Autorinnen erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1
Altersabhängige initiale Dosierung der im Kindesalter gebrauchten Heparine.

| | Therapie | Prophylaxe |
|--------------------|--|---|
| UFH | | |
| 1. Bolus | 75 E/kg i.v. während 10 Minuten | Keine |
| 2. Dauerinfusion | | |
| Alter <1 Jahr | 28 E/kg/Stunde | 10 E/kg/Stunde |
| Alter >1 Jahr | 20 E/kg/Stunde | 10 E/kg/Stunde |
| LMWH | | |
| Enoxaparin | | |
| Alter <2 Monaten | 1,5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Stunden | 0,75 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Stunden |
| Alter >2 Monate | 1,0 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Stunden | 0,5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Stunden |
| Dalteparin | | |
| Alle Altersgruppen | 129 ± 43 E/kg/Dosis s.c. alle 24 Stunden | 92 ± 52 E/kg/Dosis s.c. alle 24 Stunden |

weder sofort nach Diagnose oder erst einige Tage später, nach radiologischen Hinweisen einer Zunahme des Thrombus, begonnen werden. Befürwortet wird die Entfernung des ZVK. Aufgrund des Risikos einer paradoxen Embolie durch ein persistierendes Foramen ovale soll der ZVK allerdings 3–5 Tage nach Beginn der Antikoagulation entfernt werden. Bei älteren Kindern mit ZVK-assoziiertes Thrombose dauert die Antikoagulationstherapie 3 Monate.

Zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von ZVK wird bei Neugeborenen eine kontinuierliche Infusion von 0,5 E/kg/Stunde UFH empfohlen, bei älteren Kindern das Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung oder Heparin nach Manipulation oder eine intermittierende Applikation von Urokinase.

Idiopathische Thrombosen

Im Kindesalter sind idiopathische Thrombosen sehr selten. Bei Neugeborenen handelt es sich fast ausschliesslich um Nierenvenenthrombosen (NVT). Für Neugeborene mit einer unilateralen NVT darf anstelle der Antikoagulation mit Heparin auch die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens unter radiologischer Überwachung gewählt werden; erst bei Zunahme der Thrombose wird eine 6- bis 12-wöchige Antikoagulation initiiert. Bei einer in die Vena cava reichenden unilateralen NVT wird sofortige Antikoagulation, bei einer bilateralen NVT das gleiche Vorgehen oder auch Thrombolyse empfohlen. Bei älteren Kindern mit idiopathischen Thrombosen wird eine 6–12 Monate dauernde Antikoagulation mit Heparin oder VKA empfohlen, bei einer rezidivierenden idiopathischen Thrombose eine zeitlich unbegrenzte Therapie mit VKA.

Thrombosen durch arterielle Katheter

Bei akuter Thrombose der Femoralarterie nach Herzkatheteruntersuchung wird eine 5- bis 7-tägige Antikoagulation mit Heparin empfohlen. Eine Empfehlung für den Fall der Persistenz des Verschlusses fehlt leider noch. Neu wird im Fall einer drohenden Nekrotisierung

der betroffenen Extremität eine Thrombolyse oder, bei Kontraindikation, eine chirurgische Thrombektomie befürwortet. Bei Thrombosen durch liegende arterielle Katheter sollte der Katheter sofort entfernt werden und eine Therapie mit Heparin erfolgen.

Zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von liegenden peripheren arteriellen Kathetern wird sowohl bei Neugeborenen wie auch bei älteren Kindern eine kontinuierliche Infusion von UFH in einer Konzentration von 0,5 E/ml und einer Dosierung von 1 ml/Stunde empfohlen.

Sinusvenenthrombosen

Man unterscheidet zwischen Sinusvenenthrombosen (SVT) mit oder ohne signifikante Hämorrhagie. Neugeborene mit SVT ohne signifikante Hämorrhagie sollten während 6 Wochen bis zu 3 Monaten mit Heparin behandelt werden. Ohne Antikoagulation besteht ein grosses Risiko einer Zunahme der SVT. Die Option eines 5–7 Tage langen, radiologisch überwachten abwartenden Vorgehens wird deshalb nur im Fall einer SVT mit signifikanter Hämorrhagie empfohlen. Bei älteren Kindern wird ein ähnliches Vorgehen empfohlen, das Rezidivrisiko in dieser Altersgruppe ist allerdings signifikant höher als bei Neugeborenen, und die Therapie sollte mindestens 3 Monate dauern. Bei persistierendem Verschluss wird die Antikoagulation um weitere 3 Monate verlängert. Thrombolyse, Thrombektomie oder chirurgische Dekompression werden bei älteren Kindern nur bei schwerer SVT empfohlen, die nicht auf die initiale Heparintherapie anspricht.

Arterieller ischämischer Stroke

Die Behandlung eines arteriellen ischämischen Strokes (AIS) unterscheidet sich bei Neugeborenen deutlich von der Behandlung bei älteren Kindern. Da das Rezidivrisiko bei Neugeborenen relativ gering ist, wird eine antithrombotische Therapie in dieser Altersgruppe meistens nicht vorgenommen. Bei kardio-embolischem AIS wird eine Antikoagulation mit Heparin allerdings auch für Neugeborene befürwortet, es fehlen jedoch noch Empfehlungen für die Dauer dieser Therapie. Bei älteren Kindern mit AIS wird eine Therapie mit ASA während mindestens zwei Jahren empfohlen. Bestehen bei älteren Kindern Hinweise auf eine Carotis-Dissektion oder ein kardio-embolisches Ereignis, wird eine mindestens 6 Wochen bzw. 3 Monate dauernde Therapie mit Heparin oder VKA empfohlen.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Manuela Albisetti
Abteilung Hämatologie Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich
[manuela.albisetti\[at\]kispi.uzh.ch](mailto:manuela.albisetti[at]kispi.uzh.ch)

Literatur

- 1 Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK. Antithrombotic therapy in neonates and children. Chest. 2012;141(suppl.):e737S–e801S.
- 2 Chan VH, Monagle P, Massicotte P, Chan AK. Novel paediatric anticoagulants: a review of the current literature. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21:144–51.
- 3 Albisetti M. Thrombolytic therapy in children. Thromb Res. 2006; 118:95–105.