

Antikoagulation im Kindesalter

La traduction française de cet article suivra.

Einführung

Thrombosen im Kindesalter galten noch vor wenigen Jahren als praktisch inexistent. In jüngster Vergangenheit haben jedoch Fortschritte bei der Behandlung vormals letaler Krankheitszustände und der zunehmende Einsatz neuer diagnostischer Prozeduren zu einem steilen Anstieg thromboembolischer Komplikationen in der Pädiatrie geführt. Die Spätfolgen einer Thrombose, wie zum Beispiel eine chronische venöse Insuffizienz, sind genau so gravierend wie bei Erwachsenen. Kinder müssen aber länger mit den Folgen leben und werden zum Teil mit unangenehmen Besonderheiten konfrontiert, wie zum Beispiel einer Extremitätenverkürzung. Thrombose-Prophylaxe sowie optimale und rechtzeitige Therapie haben dadurch auch in der Pädiatrie eine neue Bedeutung erhalten. Als Antikoagulantien stehen heute prinzipiell Standard Heparin (SH), niedermolekulare Heparine (NMH) und orale Antikoagulantien (OA) zur Verfügung. Wie noch erläutert wird, haben jedoch NMH grosse Vorteile gegenüber SH und OA, so dass letztere immer weniger und nur unter speziellen Bedingungen zum Einsatz kommen. Mit der folgenden kurzen Zusammenstellung soll der gegenwärtige Stand der Antikoagulationstherapie bei Kindern mit tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) vorgestellt werden.

Heparine

Wirkungsmechanismus

Heparine sind Glykosaminoglykane, die aus sulfatierem D-Glucosamin und D-Glukuronsäure bestehen. Standard Heparin

besteht aus einem Gemisch von Molekülen unterschiedlicher Kettenlängen (Molekulargewichte von 3 000 bis 30 000 Dalton). Niedermolekulare Heparine entstehen durch chemische oder enzymatische Aufspaltung der SH-Moleküle und haben ein mittleres Molekulargewicht von 4000 bis 5000 Dalton.

Heparine entfalten ihre antikoagulatorische Wirkung durch Beschleunigung der durch Antithrombin III bedingten Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa (FXa). Zur Hemmung von FXa reicht ein kurzes Molekül aus (Pentasaccharidsequenz), während die Hemmung von Thrombin grössere Moleküle mit mindestens 18 Saccharideinheiten erfordert. Im SH ist die relative Häufigkeit dieser Molekülketten ausgeglichen, wodurch SH eine etwa vergleichbare gerinnungshemmende Aktivität gegen FXa und Thrombin entfaltet. Hingegen sind NMH gegen FXa viel wirksamer als gegen Thrombin, weil der Anteil Moleküle mit mindestens 18 Saccharideinheiten bei NMH deutlich geringer ist als beim SH.

Im Vergleich zu SH haben NMH eine besser berechenbare antikoagulatorische Wirkung. Grund dafür ist die deutlich niedrigere Bindung von NMH an Plasmaproteine, Endothelzellen und Makrophagen, was eine bessere Bioverfügbarkeit, eine längere Halbwertszeit und eine lineare, dosisunabhängige Elimination durch die Nieren bedingt.

Monitoring

Eine **SH-Therapie** wird in der Regel durch Bestimmung der **aPTT** überwacht. Zur Behandlung von TVT/LE bei Kindern liegt der optimale therapeutische aPTT-Bereich zwi-

schen 60 und 85 Sekunden, was einer Heparinkonzentration von 0.35–0.70 IE/ml (anti-FXa Aktivität) entsprechen sollte. Bei etwa 30% der Kinder entspricht der gemessene aPTT-Wert jedoch nicht der tatsächlichen Heparinkonzentration. Dies führt leider oft zu gehäuften, unnötigen und zum Teil gefährlichen Dosisanpassungen mit entsprechenden Blutentnahmen zur aPTT-Bestimmung.

Das Monitoring einer **NMH-Therapie** ist nur durch Bestimmung der **anti-FXa-Aktivität** möglich. Zur Behandlung von TVT/LE bei Kindern liegt der optimale therapeutische Bereich bei einer anti-FXa-Aktivität zwischen 0.5 und 1.0 IE/ml. Die erste Bestimmung der anti-FXa-Aktivität erfolgt nach 2–3 Dosen, 4 Stunden nach der letzten morgendlichen Dosis. Liegt die anti-FXa-Aktivität im therapeutischen Bereich, können weitere Kontrollen erst wieder im wöchentlichen oder monatlichen Abstand erfolgen.

Obwohl Studien bei Erwachsenen gezeigt haben, dass eine subkutane, nicht überwachte NMH-Therapie genau so sicher und wirksam ist wie eine intravenöse SH-Therapie, sollte bei Kindern ein minimales Monitoring der NMH-Therapie immer in Erwägung gezogen werden. Dies trifft vor allem bei Neugeborenen und Kindern zu, welche während der NMH-Therapie eine Niereninsuffizienz oder eine Koagulopathie aufgrund zugrundeliegender Krankheiten entwickeln könnten.

Es ist nicht notwendig, in prophylaktischen Dosen verabreichte Heparine zu überwachen.

Verbreichung und Dosierung

Standard Heparin wird intravenös, NMH werden subkutan verabreicht. Niedermolekulare Heparin-Injektionen können auch durch subkutane Katheter (Insuflo[®]) verabreicht werden, die bis zu 7 Tagen in situ bleiben, was eine Reduktion der notwendigen Stiche von 14 auf 1 pro Woche ermöglicht. Die Dosierungen von SH (Heparin-Natrium) für die Therapie und Prophylaxe von TVT/LE sind Tabelle 1 zu entnehmen. Zirka 90% der Kinder erreichen therapeutische aPTT-Werte durch eine intravenöse SH-Ladedosis von 75 IE/kg. Die SH-Erhaltungsdosis ist altersabhängig: bei Säuglingen besteht ein erhöhter Bedarf, der durch ein grösseres Verteilungsvolumen und damit eine schnellere Elimination von SH bedingt ist. Bislang sind bei Kindern nur zu den NMH-Präparaten Enoxaparin und Reviparin-Sodium (letzteres ist in der Schweiz nicht im Handel) Dosisfindungsstudien durchgeführt worden. Tabelle 2 stellt die therapeutische und prophylaktische Dosierung von Enoxaparin vor. Zu beachten ist, dass auch die Dosierung von Enoxaparin altersabhängig ist: unter 2 Monaten benötigen Kinder eine höhere Dosierung als darüber.

peutische und prophylaktische Dosierung von Enoxaparin vor. Zu beachten ist, dass auch die Dosierung von Enoxaparin altersabhängig ist: unter 2 Monaten benötigen Kinder eine höhere Dosierung als darüber.

Nebenwirkungen

- **Blutung:** Blutungskomplikationen treten bei etwa 2 % SH-antikoagulierter Kinder auf. Meta-Analysen randomisierter Studien, welche NMH gegen SH zur Behandlung thromboembolischer Ereignisse bei Erwachsenen vergleichen, haben gezeigt, dass Blutungskomplikationen unter NMH seltener auftreten als unter SH. Beim Auftreten einer Blutung sollte jede Heparin-Therapie sistiert werden. Schwere, klinisch relevante Blutungen können mit intravenöser Gabe von Protamin HCL rasch unter Kontrolle gebracht werden. Protamin

HCL kann die anti-Thrombin-Aktivität von SH vollständig neutralisieren. Die anti-FXa Aktivität von NMH wird in vitro nur zu 75% neutralisiert; im Tiermodell hat sich jedoch herausgestellt, dass NMH-verursachte Blutungen durch Protamin HCL vollständig gestillt werden.

- **Osteoporose:** Osteoporose ist eine wichtige bei Erwachsenen erkannte Nebenwirkung einer lang andauernden SH-Therapie. Obwohl für Kinder keine Daten über eine entsprechende Assoziation vorliegen, sollte ein längerer Einsatz von SH vermieden werden. Beim Erwachsenen ist die Auswirkung von NMH auf die Knochendichte nicht so gravierend wie bei einer SH-Therapie. Es gibt diesbezüglich keine Daten bei Kindern, abgesehen von zwei Geschwistern mit homozygotem Protein C-Mangel, welche nach 3 Jahren subkutaner NMH-Prophylaxe eine normale Knochendichte aufwiesen.

Tabelle 1. Dosierung von Standard Heparin

		Kinder < 1 Jahr	Kinder > 1 Jahr
Therapie	1. Bolus i.v.	75 E/kg während 10 Minuten	
	2. Kontinuierliche Infusion	28 E/kg/Std.	20 E/kg/Std.
Prophylaxe	Kontinuierliche Infusion	10 E/kg/Std.	

Tabelle 2. Dosierung von Enoxaparin

	Kinder < 2 Monate	Kinder > 2 Monate
Therapie	1.5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.	1.0 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.
Prophylaxe	0.75 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.	0.5 mg/kg/Dosis s.c. alle 12 Std.

- **Heparin-induzierte Thrombocytopenie:** Heparin-induzierte Thrombocytopenie (HIT) wird durch Heparin-abhängige Thrombocyten-aktivierende Antikörper oder anti-Plättchenfaktor-4-Antikörper verursacht. Sie tritt 5 bis 10 Tage nach Beginn der Heparin-Therapie bei ~1 % der Erwachsenen auf und verursacht schwere thromboembolische Ereignisse. Bei Erwachsenen tritt eine HIT unter NMH seltener als unter SH auf. Bei Kindern scheint HIT noch seltener zu sein, sollte aber differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, wenn alle weiteren

in Frage kommenden Ursachen einer Thrombocytopenie ausgeschlossen wurden. Ist eine HIT vorhanden, muss jede Heparin-Therapie sofort sistiert werden und die Antikoagulation mit Danaparoid oder Hirudin fortgeführt werden.

Orale Antikoagulationen

Wirkungsmechanismus

Orale Antikoagulantien sind Vitamin K-Antagonisten. Ihre antikoagulatorische Wirkung basiert auf der reversiblen Hemmung des Vitamin K-Zyklus und damit der Synthese Vitamin K-abhängiger Faktoren (FII, FVII, FIX und FX).

Monitoring

Die orale Antikoagulation wird durch Bestimmung der Prothrombinzeit überwacht. Die Prothrombinzeit sollte in von der Weltgesundheitsorganisation WHO anerkannten INR (International Normalized Ratio) angegeben werden, weil dadurch jeder Messwert auf ein Standard Thromboplastinreagens bezogen wird und Thromboplastin-unabhängige, untereinander vergleichbare Werte gewährleistet sind. Der therapeutisch optimale Bereich zur Behandlung und Prophylaxe von TVT/LE liegt bei einem INR zwischen 2 und 3.

Bei Kindern erfordert die Überwachung der oralen Antikoagulation in der Regel häufigere INR-Bestimmungen als bei Erwachsenen. Dafür kann es folgende Gründe geben: Eine Vitamin K-arme Ernährung (Muttermilch) oder eine Ernährung mit Vitamin K-Zusatz (totale parenterale Ernährung, Muttermilch-Ersatzpräparate), welche eine er-

Tabelle 3. **Wirkstoffe, welche die orale Antikoagulation beeinflussen**

Verstärkender Effekt	Abschwächender Effekt
Acetylsalicylsäure	Adrenalin
Amiodaron	Barbiturate
Amoxicillin	Carbamazepin
Cefaclor	Cyclosporin
Ceftriaxone	Corticosteroide* (systemisch)
Chloralhydrat	Digitalis
Chloramphenicol	Diuretika
Erythromycin	Ovulationshemmer
Metronidazol	Phenytoin*
Penicillin	Rifampicin
Ranitidine	Vitamin K-Präparate
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Vitamin-Kombinationen

* Können auch einen verstärkenden Effekt haben.

höhte Sensitivität bzw. Resistenz gegenüber OA bewirken. An schweren primären Krankheiten oder an rezidivierenden Infekten leidende Kinder sind oft auf eine Reihe Medikamente angewiesen, welche die intestinale Resorption oder den Metabolismus von OA beeinflussen (Tabelle 3).

Dosierung

Die Dosierung der OA bei Kindern mit normalem Ausgangs-INR ist in Tabelle 4 aufgeführt. Das gebräuchlichste Präparat in Europa ist Phenprocoumon (Marcoumar®), welches eine Plasmahalbwertszeit von 160 Stunden aufweist (Tabelle 4).

Tabelle 4. **Dosierung von oralen Antikoagulantien**

Ladedosis 1 (Tag 1): 0.2 mg/kg 1x/Tag (Maximum 5 mg/Dosis)		
INR	Ladedosis Tag 2-4	Erhaltungsdosis (ab Tag 5)
1.1-1.3	Wie Ladedosis 1	Dosis 20% erhöhen
1.4-1.9	50% der Ladedosis 1	Dosis 10% erhöhen
2.0-3.0	50% der Ladedosis 1	Keine Änderung
3.1-3.5	25% der Ladedosis 1	Dosis 10% reduzieren
> 3.5	Stop bis INR < 3.5, dann weiter mit 50% der letzten Dosis	Stop bis INR < 3.5, dann weiter mit 80% der letzten Dosis

Da die Vitamin K-abhängigen Faktoren bei Geburt physiologischerweise tiefer sind (circa 50% der Erwachsenenwerte) und ein Vitamin K-Mangel besteht, ist eine orale Antikoagulation im Neugeborenenalter wenn möglich zu vermeiden.

Nebenwirkungen

- **Blutung:** Klinisch irrelevante Blutungen treten bei ~20% oral antikoagulierter Kinder auf. Das Risiko schwerer Blutungskomplikationen wurde bei Kindern mit mechanischen Herzklappen untersucht und auf 3,2% der Patienten pro Jahr geschätzt. Bei klinisch relevanten Blutungen sollte Vitamin K (Konaktion MMR) subkutan oder langsam intravenös und FFP oder Prothrombinkomplex intravenös verabreicht werden.

Dauer der Antikoagulation

Tiefe Venenthrombosen werden bei Kindern in den ersten 5–10 Tagen mit NMH oder SH und anschliessend mit NMH oder OA 3 Monate lang (sekundäre TVT), 6 Monate lang (spontane TVT) oder länger (bei rezidivierenden TVT u. U. lebenslänglich) behandelt. Orale Antikoagulantien können bereits am zweiten Tag nach Beginn der Antikoagulationstherapie eingesetzt werden und solange mit NMH oder SH überlappen, bis der INR an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einen Wert zwischen 2 und 3 erreicht hat. Bei LE ist eine 7–10 Tage dauernde Anfangsbehandlung mit NMH oder SH zu empfehlen, gefolgt von einer mindestens 3 (bei schweren LE 6–12-) monatigen NMH- oder oralen Antikoagulationstherapie.

Wahl der Antikoagulation

Niedermolekulare Heparine zeichnen sich gegenüber anderen Antikoagulantien, durch ein minimales Monitoring, niedrige Inzidenz von Nebenwirkungen (Blutungen, Osteoporose und HIT), keine Interaktion mit Diät und anderen Medikamenten und die Möglichkeit der subkutanen Applikation aus, was besonders bei Kindern mit schlechten Venenverhältnissen vorteilhaft ist. Ausserdem haben NMH gegenüber SH die Vorteile einer deutlich höheren Bioverfügbarkeit, einer längeren Halbwertszeit und einer Dosis-unabhängigen Elimination. Bei der Therapie und Prophylaxe von TVT/LE haben sich dadurch, unabhängig von Alter und primärer Krankheit der Kinder, die NMH als Mittel der Wahl erwiesen. Standard Heparin stellt nur noch bei Patienten mit schwerer Nierensuffizienz eine sinnvolle Alternative zu NMH dar oder wenn ein rasches On/Off der Antikoagulation nötig ist. Orale Antikoagulantien sollen nur noch bevorzugt werden, wenn eine längere (≥ 6 Monate) oder lebenslängliche Antikoagulation notwendig ist.

Literatur

- Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344–370S.
- Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71–77.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1977; 337: 688–698.
- Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, Mitchell L. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study of 319 patients. *Blood* 1999; 94: 3007–3014.

Manuela Albisetti, Zürich

Adresse der Autorin:

Dr. med. Manuela Albisetti
Leiterin der Thrombose-Sprechstunde
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
Tel. 01 266 71 38
Fax 01 266 71 71
E-Mail: manuela.albisetti@kispi.unizh.ch