

Hämostaseologie in der Pädiatrie

was ist anders als bei Erwachsenen?

Pädiatrische Hämostaseologie

PD Dr. Martin Olivieri



CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE FORM

NAME: Olivieri Martin

AFFILIATION: Pediatric Intensive Care Unit, Dep. of Pediatric Hemostaseology

I have the following potential conflict(s) of Interest to report

Type of affiliation / financial interest	Name of commercial company
Receipt of grants/research supports	Förderung für Forschung und Lehre, Föfole; Friedrich Bauer Stiftung
Receipt of honoraria or consultation fees	CSL Behring, Biotest, Bayer, Takeda, NovoNordisk, SOBI, Pfizer, Octapharma, Roche, Chugai, Biomarin
Participation in a company sponsored speaker's bureau	-
Stock shareholder	-
Spouse/partner	-
Other support (please specify)	-

In accordance with criterion 24 of document UEMS2012/30 "Accreditation of Live Educational Events by the EACCME", all declarations of potential or actual conflicts of interest, whether due to a financial or other relationship, must be provided to the EACCME® upon submission of the application. Declarations also must be made readily available, either in printed form, with the programme of the LEE, or on the website of the organiser of the LEE. Declarations must include whether any fee, honorarium or arrangement for reimbursement of expenses in relation to the LEE has been provided.

Gerinnungsdiagnostik bei Kindern



Warum ?

auch / gerade bei Kindern ?

- Diagnostik von Blutungen oder Thrombosen
- Vermeidung einer unnötigen Gabe nicht virus-inaktivierter Blutprodukte (EK, FFP...) mit potentielltem Infektionsrisiko
- bei pathologischen Screeningtesten (PTT-Verlängerung...) auch aus juristischen Gründen
- rechtzeitiges Festsetzen der optimalen Therapie
- Kindeswohlgefährdung?

Welche Unterschiede zu Erwachsenen ?



	Erwachsene	Neugeborene/Kinder
Körperliche Untersuchung	klinische Symptome	klinische Symptome ?
Anamnese	Blutung - / + Thrombose - / + Eigenanamnese	??? ??? Familienanamnese
Labor	Blutbild Quick aPTT Einzelfaktoren	Blutbild Quick aPTT Einzelfaktoren

Beurteilung?

Gerinnungsuntersuchungen



Wann ?

• Symptome / Anamnese

- „schwer“ krankes Kind
- perioperativ (große OPs)
- schweres Trauma / Polytrauma (Blutverlust, Schock, Reanimation)
- schwere Grunderkrankungen, Infektionen, Sepsis
- angeborene Leber- und Stoffwechselerkrankungen
- Langzeit- parenterale Ernährung (Vitamin K Mangel)
- Medikamente (Antikonvulsiva, Antibiotika, ...)

Gerinnungsstörungen



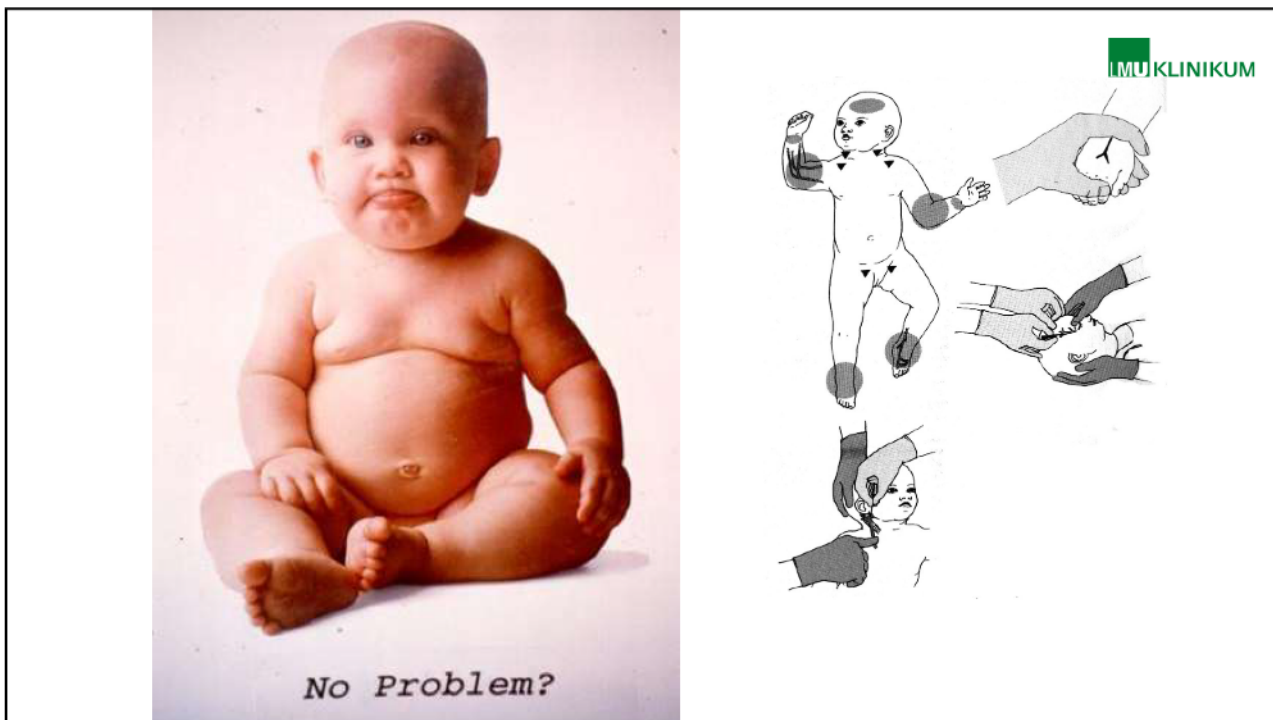
Auf die Anamnese kommt es an

Normale Laborparameter vor HNO-Operationen im Kindesalter schließen Gerinnungsstörungen nicht aus.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 103 | Heft 28-29 | 17. Juli 2006

- Eine sorgfältige Anamnese ist daher zwingend und darf nicht nur aus der (einfachen) Frage nach früheren Blutungen bestehen.
- Die Blutungsanamnese von Vater und Mutter muss zusätzlich erhoben werden, da sich wesentliche Hinweise erst daraus ergeben.

<http://www.netzwerk-von-willebrand.de/aerzte/servicematerialien-zur-unterstuetzung-der-anamnese.html>



Altersnormwerte

Tab. 52.1 Altersabhängige Normalwerte prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren. (Mod. nach Monagle und Andrew)

	Alter						
	Tag 1	Tag 3	1 Monat-1 Jahr	1-5 Jahre	6-10 Jahre	11-16 Jahre	Erwachsene
TCT (s)	Keine Angaben	Keine Angaben	17,1 (16,3-17,6)	17,5 (16,5-18,2)	17,1 (16,1-18,5)	16,9 (16,2-17,6)	16,6 (16,2-17,2)
Andrew et al.	23,5 (19,0-28,3)	23,1 (18,0-29,2)	24,3 (19,4-29,2)	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
PT (s)	15,6 (14,4-16,4)	14,9 (13,5-16,4)	13,1 (11,5-15,3)	13,3 (12,1-14,5)	13,4 (11,7-15,1)	13,8 (12,7-16,1)	13,0 (11,5-14,5)
Andrew et al.	13 (11,6-14,33)	12,4 (10,5-13,86)	12,3 (10,7-13,9)	11 (10,6-11,4)	11,1 (10,1-12,1)	11,2 (10,2-12,0)	12 (11,0-14,0)
INR	1,26 (1,15-1,35)	1,20 (1,05-1,35)	1,00 (0,86-1,22)	1,03 (0,92-1,14)	1,04 (0,87-1,20)	1,08 (0,97-1,30)	1,00 (0,8-1,2)
Andrew et al.	1 (0,53-1,62)	0,91 (0,53-1,48)	0,88 (0,61-1,17)	1 (0,96-1,04)	1,01 (0,91-1,11)	1,02 (0,93-1,109)	1,10 (1,0-1,3)
Fibrinogen (g/l)	2,80 (1,92-3,74)	3,30 (2,83-4,01)	2,42 (0,82-3,83)	2,82 (1,62-4,01)	3,04 (1,99-4,09)	3,15 (2,12-4,33)	3,1 (1,9-4,3)
Andrew et al.	2,83 (2,25-3,41)	3,12 (2,37-3,87)	2,51 (1,5-3,87)	2,76 (1,70-4,05)	2,75 (1,57-4,0)	3 (1,54-4,48)	2,78 (1,56-4,0)
II [%]	54 (41-69)	62 (50-73)	90 (62-103)	89 (70-109)	89 (67-110)	90 (61-107)	110 (78-138)
Andrew et al.	48 (37-59)	63 (48-78)	88 (60-116)	94 (71-116)	88 (67-107)	83 (61-104)	108 (70-146)
V [%]	81 (64-103)	122 (92-154)	113 (94-141)	97 (67-127)	99 (56-141)	89 (67-141)	118 (62-150)
Andrew et al.	72 (54-90)	95 (70-120)	91 (55-127)	103 (79-127)	90 (63-116)	97 (55-99)	106 (62-150)
VII [%]	70 (52-88)	86 (67-107)	128 (83-160)	111 (72-150)	113 (70-156)	118 (69-200)	129 (61-199)
Andrew et al.	66 (47-85)	89 (62-116)	87 (47-127)	82 (55-116)	85 (52-120)	83 (58-115)	105 (67-143)
VIII [%]	182 (105-329)	159 (85-274)	94 (54-145)	110 (36-185)	117 (52-182)	120 (59-200)	160 (52-290)
Andrew et al.	100 (61-139)	88 (55-121)	73 (50-109)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
IX [%]	48 (35-56)	72 (44-97)	71 (43-121)	85 (44-127)	96 (48-145)	111 (64-216)	130 (59-254)
Andrew et al.	53 (34-72)	53 (34-72)	86 (36-136)	73 (47-104)	75 (63-89)	82 (59-122)	109 (55-163)
X [%]	55 (46-67)	60 (46-75)	95 (77-122)	98 (72-125)	97 (68-125)	91 (53-122)	124 (96-171)
Andrew et al.	40 (26-54)	49 (34-64)	78 (38-118)	88 (58-116)	75 (55-101)	79 (50-117)	106 (70-152)
XI [%]	30 (7-41)	57 (24-79)	89 (62-125)	113 (65-162)	113 (65-162)	111 (65-139)	112 (67-196)
Andrew et al.	38 (24-52)	55 (39-71)	86 (49-134)	97 (56-150)	86 (52-120)	74 (50-97)	97 (67-127)
XII [%]	58 (43-80)	53 (14-80)	79 (20-135)	85 (36-135)	81 (26-137)	75 (14-117)	115 (35-207)

TCT, thrombin clotting time; PT partielle Thrombinzeit; INR, international normalized ratio; die römischen Ziffern bezeichnen die jeweiligen Gerinnungsfaktoren

Andrew M et al, Blood 1987, 1988, 1992; Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; Monagle P et al, Semin Thromb Hemost 2003; Thromb Haemost 2006

Tab. 54.1 Altersabhängige Normalwerte der prokoagulatorischen Faktoren. (Mod. nach Monagle und Andrew)

	Alter						
	Tag 1	Tag 3	1 Monat–1 Jahr	1–5 Jahre	6–10 Jahre	11–16 Jahre	Erwachsene
Antithrombin [%]	76 (58–90)	74 (60–89)	109 (72–134)	116 (101–131)	114 (95–134)	111 (96–126)	96 (66–124)
Andrew et al.	63 (51–75)	67 (54–80)	104 (84–124)	111 (82–139)	111 (90–131)	105 (77–132)	100 (74–126)
Protein C chromogen [%]	36 (24–44)	44 (28–54)	71 (31–112)	96 (65–127)	100 (71–129)	94 (66–118)	104 (74–164)
Andrew et al.	35 (26–44)	42 (31–53)	59 (37–81)	66 (40–92)	69 (45–93)	83 (55–111)	96 (64–128)
Protein C clotting [%]	32 (24–40)	33 (24–51)	77 (28–124)	94 (50–134)	94 (64–125)	88 (59–112)	103 (54–166)
Andrew et al.	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
Protein S clotting [%]	36 (28–47)	49 (33–67)	102 (29–162)	101 (67–136)	109 (64–154)	103 (65–140)	75 (54–103)
Andrew et al.	36 (24–48)	50 (36–64)	87 (55–119)	86 (54–118)	78 (41–114)	72 (52–92)	81 (60–113)

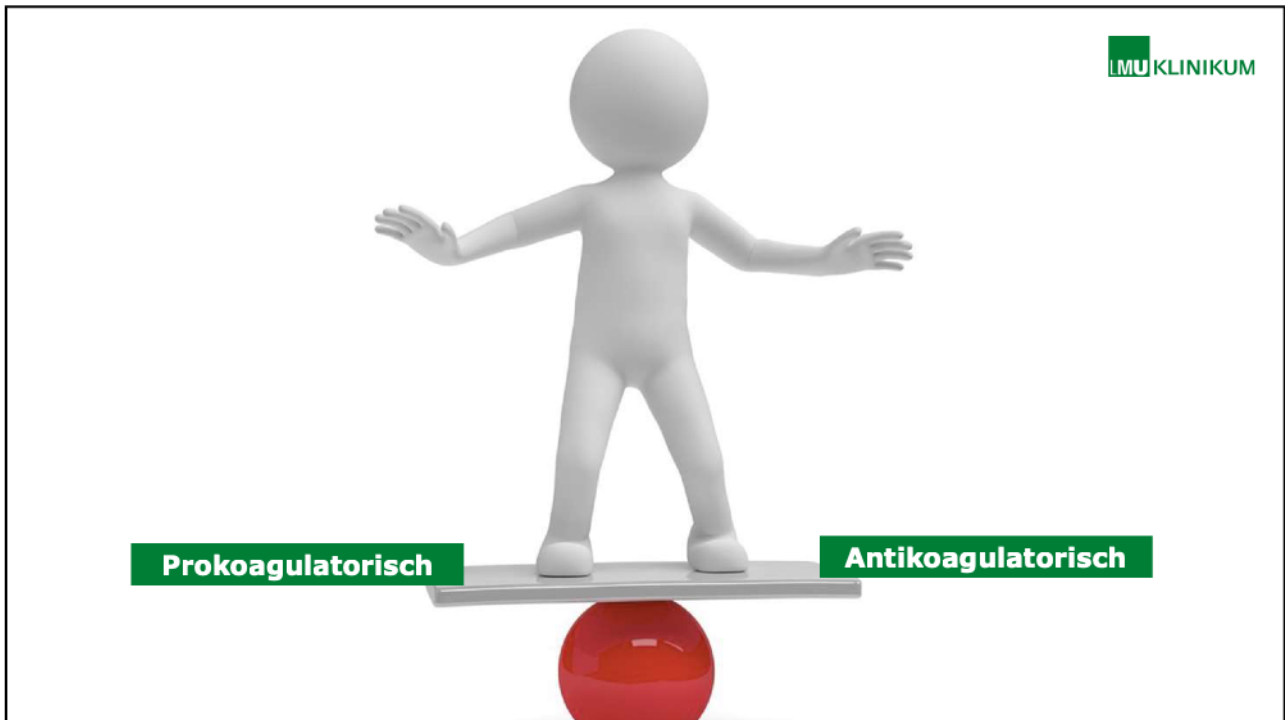
Andrew M et al, Blood 1987, 1988, 1992; Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; Monagle P et al, Semin Thromb Hemost 2003; Thromb Haemost 2006

Gerinnung bei Geburt



- PTT verlängert
- Quick erniedrigt
- Antithrombin erniedrigt
- Protein C und S erniedrigt
- Von Willebrandfaktoren erhöht
- PAI 1 erhöht
- Plasminogen erniedrigt
- bereits „normal“ Faktor VIII, V, Fibrinogen

*Andrew, M., B. Paes, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood. 1988;72(5): 1651-7.
Monagle, P., C. Barnes, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. Thromb Haemost 2006;95(2): 362-72.*



Blutungen im Kindesalter

LMU KLINIKUM

Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen

F II F V F VII F X F XIII Fibrinogen (FI)	} Mangel, mittel-, schwere Formen	Nabel- gastrointestinal- Haut- / SH- intracerebral-	} Blutungen
F VIII F IX	} Mangel mittel-, schwere Formen	Gelenk- Haut- Weichteil- Kephal- intracerebral- subgaleatisch-	} Blutungen

Erworbene Störungen – Vitamin K Mangel

LMU KLINIKUM

Blutungen

Frühform	1. LT	U1
Klassische Form	1. LWo	U2
Spätform	4. – 6. LWo	U3

Beweisend: Quick-Anstieg 30 - 120 Min. nach „blinder“ Vitamin K Gabe i.v. (0,5-1 mg/kg, max 10mg)

Therapie: Vit.K i.v., + PPSB-Konz. (30-50 E/kgi.v.) in Abhängigkeit von Blutung / Quickwert (< 25%)

Quick	↓↓
PTT	↑
Fibrinogen (nach Clauss)	normal
Thrombozytenzahl	normal

CAVE

Vitamin K Gehalt in Muttermilch = *10 mal niedriger* als in Flaschennahrung

Blutungen im Kindesalter

Neugeborene ohne Gerinnungsstörungen

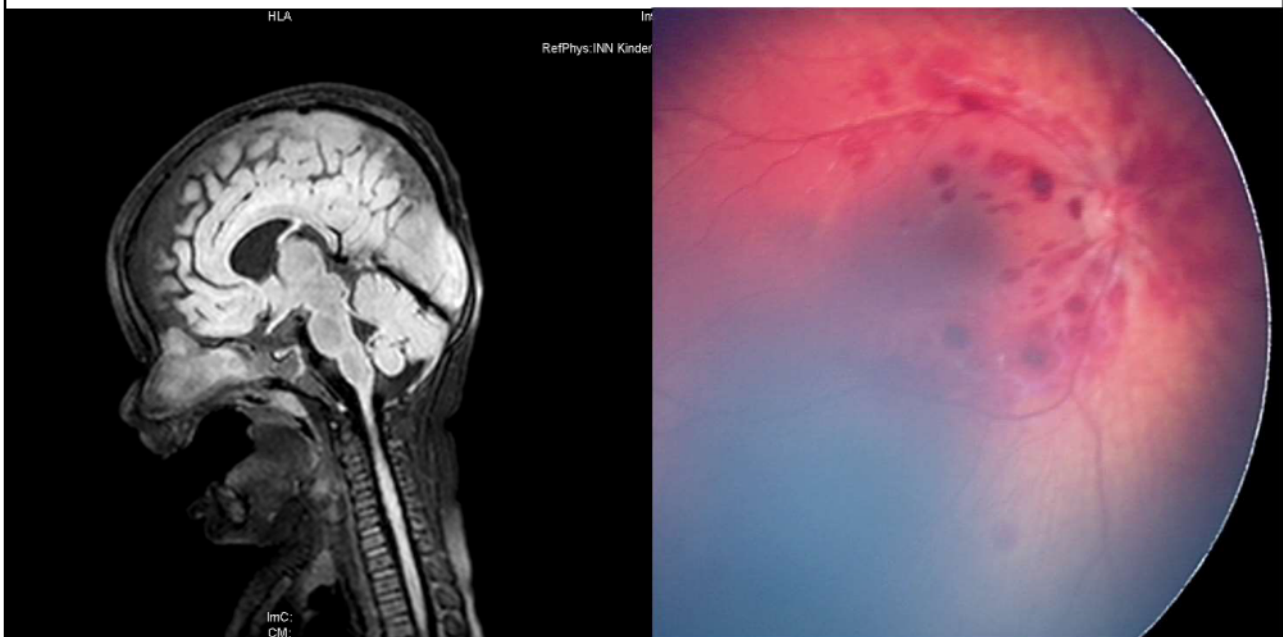
Vaginal:	Hormonentzugsblutung
Kephalhämatom:	Geburtstrauma, Vakuum, Beckenendlage
Hämatome:	Geburtstrauma
Petechien:	erschwerte Geburt (Stauung)
Blutige Stühle:	Kuhmilchproteinintoleranz, virale Enteritis
Hirnblutung FG:	Gefäßunreife

Klinische Symptome im Kindesalter





Erworbene Störungen – Schütteltrauma



© Schattauer 2009

Coagulation testing in the evaluation of suspected child abuse

M. Olivieri, K. Karmali, C. Bidingmaier
 Pediatric Hematology Centre Munich, Deutsches Kinderhospital, LMU Munich, Germany



primary diagnostic	pathological values	further diagnostic
blood (count, smear, group), liver and renal parameters		

Tab. 2
 Proposed coagulation workup in cases of suspected physical child abuse

➤ Milde Gerinnungsstörungen machen keine spontanen (Hirn)blutungen!!

PT	→→→	factors II, V, VII, X
von Willebrand factor (VWF)	→→→	VWF multimers

➤ Keine Gerinnungsstörung macht vergleichbare Retinale Blutungen!!

fibrinogen, factor XIII, PFA100®	→→→	further evaluation at a specialised centre
aggregometry: • transmission (Born), • whole blood (Multiplate®)	→→→	further evaluation at a specialised centre

Olivieri et al. Hämostaseologie 2009; 29:190-192

© Schattauer 2009

Coagulation testing in the evaluation of suspected child abuse

M. Olivieri, K. Karnik, C. Bidingmaier
Paediatric Haemophilia Centre Munich, Dr. von Hauner'sches Children's Hospital, LMU Munich, Germany



primary diagnostic	pathological values	further diagnostic
blood (count, smear, group), liver and renal parameters		
aPTT	→→→	factors IX, XI, XII, Lupus anticoagulans (including cardiolipin- and α 2- glycoprotein antibodies)
PT	→→→	factors II, V, VII, X
von Willebrand factor (VWF) • VWF antigen • ristocetin cofactor • VWF activity factor VIII	→→→	VWF multimers
fibrinogen, factor XIII, PFA100®	→→→	further evaluation at a specialised centre
aggregometry: • transmission (Born), • whole blood (Multiplate®)	→→→	further evaluation at a specialised centre

Tab. 2
Proposed coagulation workup in cases of suspected physical child abuse

Olivieri et al. *Hämostaseologie* 2009; 29:190-192



THROMBOSEN

Epidemiologie

	Inzidenz
Gesamt	0,7 – 1,4/100.000
Stationäre Kinder	5,3 – 58/10.000
Gesunde Lebendgeborene	5,1/100.000
Stationäre Neugeborene	24/10.000

> 90% induzierte Thrombosen

-> 60-90% Katheterassoziiert

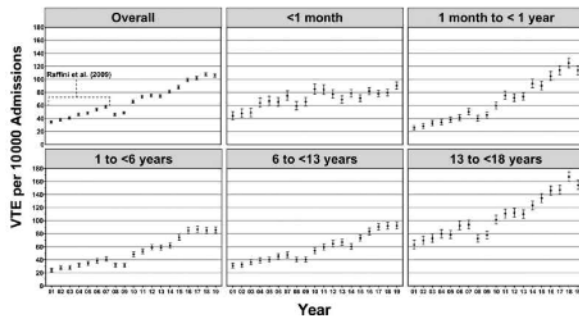


FIGURE 1
VTE rate over time (2001–2019) overall and by age group, Pediatric Health Information System.

O'Brien SH, et al. *Pediatrics*. 2022;149(3):e2021054649. Tuckuviene R et al., 2011; Raffini L et al., 2009; Higginson R et al., 2011; Hanslik A et al., 2011; Chalmers EA et al. 2006; Amankwah et al. 2020

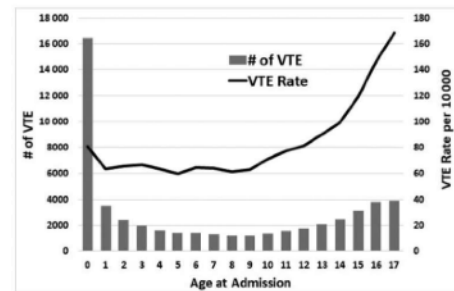


FIGURE 2
VTE frequency and rate (per 10,000 admissions) by age at admission.

Auswirkungen

Thrombose assoziierte Mortalität	2,2%
Thrombose assoziierte Morbidität	
Embolie (Stroke/LE)	<1-10%
Post-Thrombotisches Syndrom	26% (-70%)
Rezidiv	3-21%
Sozioökonomische Auswirkungen	
Geschätzte Krankenhauskosten	27.686\$
Verlängerter Krankenhausaufenthalt	8,1 Tage

Monagle P et al., 2000; Goldenberg NA et al. 2010; Yang JYK et al., 2010; Mahajerin A et al., 2019

Ursachen – angeborene Risikofaktoren

Table 2

Pooled odds ratios and 95% confidence intervals [in brackets] for genetic traits and persistent antiphospholipid antibodies associated with a first VTE onset in children and in pediatric patients with recurrent VTE (Young et al., 2007 & Kenet et al., 2010, and 2011).

Inherited thrombophilia	OR (cerebrovascular occlusion) fixed-effects model [95% CI]	OR (deep venous thrombosis) fixed-effects model [95% CI]
<i>First VTE onset</i>		
Protein C-deficiency	9.3 [4.8–18.0]	7.7 [4.4–13.4]
Protein S-deficiency	3.2 [1.2–8.4]	5.8 [3.0–11.0]
Antithrombin deficiency	7.1 [2.4–22.4]	9.4 [3.3–26.7]
Factor V G1691A	3.3 [2.6–4.1]	3.6 [3.8–4.8]
Factor II G20210A	2.4 [1.7–3.5]	2.6 [1.6–4.4]
Lipoprotein (a)	6.5 [4.5–8.7]	4.5 [3.3–6.2]
LA/aPL	6.6 [3.5–12.4]	4.9 [2.2–10.9]
≥Two inherited ITs	11.9 [5.9–23.7]	9.5 [4.9–18.4]
<i>VTE recurrence</i>		
Protein C-deficiency	–	2.4 [1.2–4.4]
Protein S-deficiency	–	3.1 [1.5–6.5]
Antithrombin deficiency	–	3.0 [1.4–6.3]
Factor V G1691A	–	1.4 [0.4–1.2]
Factor II G20210A	4.3 [1.1–16.2]	2.1 [1.01–3.5]
Lipoprotein (a)	–	0.8 [0.5–1.4]
≥Two inherited ITs	–	4.5 [4.5–6.9]

Abbreviations: OR: Odds ratio; IT: inherited trait; LA/aPL: lupus anticoagulants/antiphospholipid antibodies; VTE: venous thromboembolism.

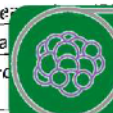
Kenet G, Nowak-Göttl U, Best Practice&Research Clinical Haematology, 2012

Erworbene Ursachen

VTE risk factor	Studies
• blood stream infection	(Branchford 2012 [4a], Sharathkumar 2012 [4a], Wright 2011 [4a])
• central venous catheter (including non-tunneled, tunneled and PICC)	(O'Brien 2011 [3a (incidence); 4a (risk factors)], Vavilala 2002 [3a (incidence); 4a (risk factors)], Takemoto 2013 [4a], Sharathkumar 2012 [4a],
• history of venous thrombosis	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a])
• hyperosmolar state (>300 mOsm/kg)	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a])
• inflammatory disease	(Takemoto 2013 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• medications: aspirin	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• medications: estrogen (≥3 months)	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• obesity (BMI > 95 th percentile for age)	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b], Local Consensus 2014 [5])
• oncologic diagnosis	(Takemoto 2013 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b], Local Consensus 2014 [5], Monagle 2012 [5])
• orthopedic procedure or reconstruction	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• nephrotic syndrome	(Branchford 2012 [4a], Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• thrombophilia – known, or family history of clots	(Wright 2011 [4a], Hanson 2012 [4b])
• trauma: > 1 lower extremity long bone fracture, complex pelvic fractures, spinal cord injury	(O'Brien 2011 [3a (incidence); 4a (risk factors)], Candrilli 2009 [3a (incidence); 4a (risk factors)], Vavilala 2002 [3a (incidence); 4a (risk factors)], Cyr 2006 [3b (incidence); 4b (risk factors)], Askegard-Giesmann 2012 [4a], Hanson 2012 [4b])



⇒ 60-90% Katheterassoziiert

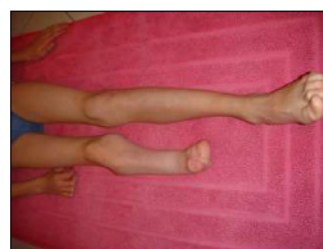
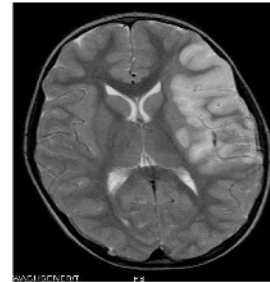
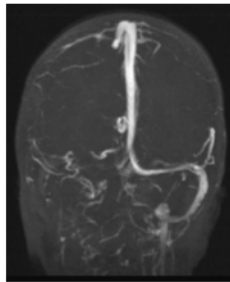


⇒ Höheres Risiko Onkologie



⇒ Höheres Risiko Trauma/OP

Thrombosen bei Kindern



Thrombophilie Screening: Indikationen/Konsequenzen

LMU KLINIKUM

Wer wird getestet ?

ALLE Menschen, ~~alle Frauen~~ ??

Positives Thrombophiliescreening ohne Thrombose:

Keine Krankheit → nur statisches Risiko

**Beachte: Gendiagnostik Gesetz
Nutzen / Kosten Verhältnis**

Thrombophilie Screening: Indikationen/Konsequenzen

Wer wird getestet ?

- immer **Patient**
- Angehörige:
 - immer bei familiärem Antithrombin-, Protein C/S-Mangel
 - wenn *erstgradige* Verwandte bis 25.-30. Lj. betroffen
 - Mädchen vor Pille, auch wenn „ältere“ Verwandte betroffen
 - asymptomatisch/gesunde Säuglinge erst mit 6-12 Monaten

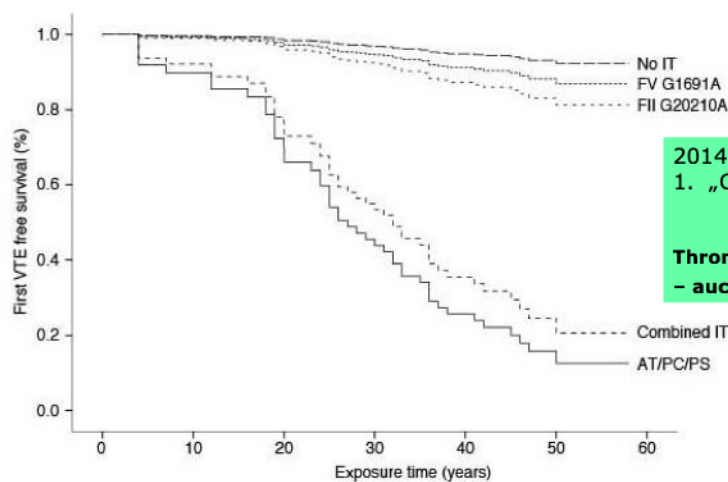
Konsequenzen

- Dauer der Antikoagulation
- großzügige erneute Antikoagulation in Risikosituationen
- Primärprophylaxe bei bislang nicht Betroffenen in Risikosituationen

Holzhauser, Blood 2012; Lijfering, Blood 2009

Familienscreening

Figure 2. VTE event free survival dependent on inherited thrombophilia.



2014:
1. „CITH“

↓
**Thromboserisiko in Thrombosefamilien erhöht
– auch ohne Thrombophilie**

Holzhauser S et al, Blood 2012 [Pädiatrie]

Behandlung von kindlichen Thrombosen



Prüfung des individuellen Nutzen / Risiko – Verhältnisses

- Behandlung nach adaptierten Therapieempfehlungen für Erwachsene
- keine kontrollierten Studien
- keine gesonderte Zulassung der Antikoagulanzen im Kindesalter (Unterschrift der Eltern !)
- psychische Belastung

Prüfung der Indikationen

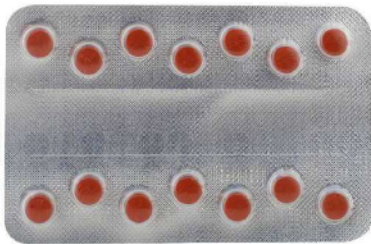
- venöse / arterielle Thrombosen ohne Begleitblutungen
- drohender Organ - / Extremitätenverlust
- Minderung des Lungenembolierisikos
- Langzeitprognose / Spätfolgen [postthrombotisches Syndrom]

Prüfung der Kontraindikationen

Therapie



HYPERAKUTE THERAPIEVERFAHREN LYSE THROMBEKTOMIE



ANTIKOAGULATION

UFH
NMH
OAK
DOAK

CLINICAL GUIDELINES

 blood advances

American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism

Paul Monagle,¹ Carlos A. Cuello,^{2,3} Caitlin Augustine,⁴ Mariana Bonduel,⁵ Leonardo R. Brandão,⁶ Tammy Capman,⁷ Anthony K. C. Chan,⁸ Sheila Hanson,⁹ Christoph Male,¹⁰ Joerg Meerpohl,¹¹ Fiona Newall,^{12,13} Sarah H. O'Brien,¹⁴ Leslie Raffini,¹⁵ Heleen van Ommen,¹⁶ John Wiemikowski,¹⁷ Suzan Williams,¹⁸ Meha Bhatt,³ John J. Riva,^{2,19} Yetiani Roldan,² Nicole Schwab,² Reem A. Mustafa,^{2,20} and Sara K. Vesely²¹

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

Antithrombotic Therapy in Neonates and Children : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Paul Monagle, Anthony K. C. Chan, Neil A. Goldenberg, Rebecca N. Ichor, Jaana M. Journeycake, Ulrike Nowak-Gottl and Sara K. Vesely
Chest 2012;141:e737S-e801S
DOI 10.1378/chest.11-2308

Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Niedermolekulares Heparin (LMWH)	Vitamin K Antagonisten (VKA)	DOAC	ASS/Clopidogrel
Keine Zulassung			Zulassung Therapie venöse Thrombose	Keine Zulassung
Gewichtsadaptierte Dosierung				
Parenteral/Subkutan		oral	oral	oral
variable PK	renale Elimination	Enterale Resorption/ Vitamin K Aufnahme	Päd. Formulierung vorhanden	Lange HWZ
Antithrombin-abhängig	Antithrombin-abhängig	Medikamenten-interaktionen	CYP3A4 Medikamenten-interaktion	CYP2C19 Medikamenten-interaktion
Heparin-induzierte Thrombozytopenie				
Monitoring & Dosisanpassungen			Kein Monitoring	PFA/Multiplate
Osteoporose, Haarausfall			Osteoporose?	GI Blutung

DOAK - RIVAROXABAN

LMU KLINIKUM

Bodyweight (kg)		Regimen			Total daily dose
Min	Max	OD	BID	TID	
2.6	<3			0.8 mg	2.4 mg
3	<4			0.9 mg	2.7 mg
4	<5			1.4 mg	4.2 mg
5	<6			1.6 mg	4.8 mg
6	<7			1.6 mg	4.8 mg
7	<8			1.8 mg	5.4 mg
8	<9			2.4 mg	7.2 mg
9	<10			2.8 mg	8.4 mg
10	<12			3.0 mg	9 mg
12	<30		5 mg		10 mg
30	<50	15 mg			15 mg
	≥ 50	20 mg			20 mg

DOAK - DABIGARTRAN

Table 3: Single dabigatran etexilate dose in milligrams (mg) by weight in kilograms (kg) and age in years of the patient to be administered twice daily

Weight (kg)	Age in years											
	8 to <9	9 to <10	10 to <11	11 to <12	12 to <13	13 to <14	14 to <15	15 to <16	16 to <17	17 to <18	>18	>81
71 to <81	300 mg as two 150 mg capsules											
61 to <71	260 mg as one 110 mg plus one 150 mg capsule or four 75 mg capsules											
51 to <61	260 mg as one 110 mg plus one 150 mg capsule or one 110 mg plus two 75 mg capsules											
41 to <51	220 mg as two 110 mg capsules											
31 to <41	185 mg as one 75 mg plus one 110 mg capsule											
26 to <31	150 mg as one 150 mg capsule or two 75 mg capsules											
21 to <26	One 110 mg capsule											
16 to <21	One 75 mg capsule											
11 to <13	One 75 mg capsule											

■ Means that no dosing recommendation can be provided.

Kapseln

Table 1: Single dabigatran etexilate dose in milligrams (mg) for patients aged less than 2.5 years. The dose depends on weight in kilograms (kg) and age in months or years of the patient and has to be administered twice daily.

Weight (kg)	Age in months												Age in years		
	0 to <1	1 to <2	2 to <3	3 to <4	4 to <5	5 to <6	6 to <7	7 to <8	8 to <9	9 to <10	10 to <11	11 to <12	1 to <1.5	1.5 to <2	2 to <2.5
21 to <26	180														
16 to <21	110														
13 to <16	80														
11 to <13	70														
9 to <11	60														
7 to <9	40														
5 to <7	20														
4 to <5	20														
3 to <4	20														
2.5 to <3	20														

Convenient sachet combinations to achieve the single doses recommended in the dosing table are provided below. Other combinations are possible:
 20: One 20 mg sachet
 40: One 40 mg sachet
 50: One 50 mg sachet
 60: Two 30 mg sachets
 70: One 30 mg plus one 40 mg sachet
 80: Two 40 mg sachets
 100: Two 50 mg sachets
 110: One 110 mg sachet
 140: One 30 mg plus one 110 mg sachet
 180: One 30 mg plus one 150 mg sachet

■ Means that no dosing recommendation can be provided.

Granulat

Table 1: Single dabigatran etexilate dose in millilitres (mL) by weight in kilograms (kg) and age in months of the patient to be administered twice daily

Weight (kg)	Age in months											
	<1	1 to <2	2 to <3	3 to <4	4 to <5	5 to <6	6 to <7	7 to <8	8 to <9	9 to <10	10 to <11	11 to <12
12 to <16	12 mL											
11 to <12	10 mL											
9 to <11	7 mL											
7 to <9	5 mL											
5 to <7	3 mL											
4 to <5	2 mL											
2.5 to <3	2 mL											

■ Means that no dosing recommendation can be provided.

oral solution contains dabigatran etexilate [mg]	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	12.50	18.75	25.00	31.25	37.50	43.75	50.00	56.25	62.50	68.75	75.00

Lösung

Aus: Pradaxa^R, Fachinformation, EMA

Primär – Prophylaxe - Kinder

Warum Diskussion ?

- verlängerte Lebenserwartung bei chronischen Krankheiten
- verbessertes Bewußtsein und Diagnostik von Thrombosen
- Veränderungen in der Evolution (Kinder somatisch früher erwachsen)
- Veränderungen im „life style“ (Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel, früher Pille)
- vermehrt (?) Thrombosen bei Kindern / Jugendlichen
- Verhinderung von Zweitereignissen in einer Familie

Aber:

- keine ausreichenden Daten, insbes. für Kinder und Neugeborene
statistisch zu geringe Zahlen
Effektivität nicht beurteilbar

Massicotte P et al, Thromb Res 2003, Mitchell M et al, Cancer 2003

S3 LEITLINIEN THROMBOSEPROPHYLAXE AWMF 003-001, KAPITEL KINDER (2015)



- Primäre VTE Prophylaxe nur in Ausnahmefällen
- Z.n. Thrombose: Prophylaxe empfohlen außer bei kleinen Eingriffen
- Ab Pubertätsstadium Tanner II: wie Erwachsene
- BMI >25, bzw. Gewicht >50kg
- Hormontherapie: wie Erwachsene

Table 3: Determining VTE risk category

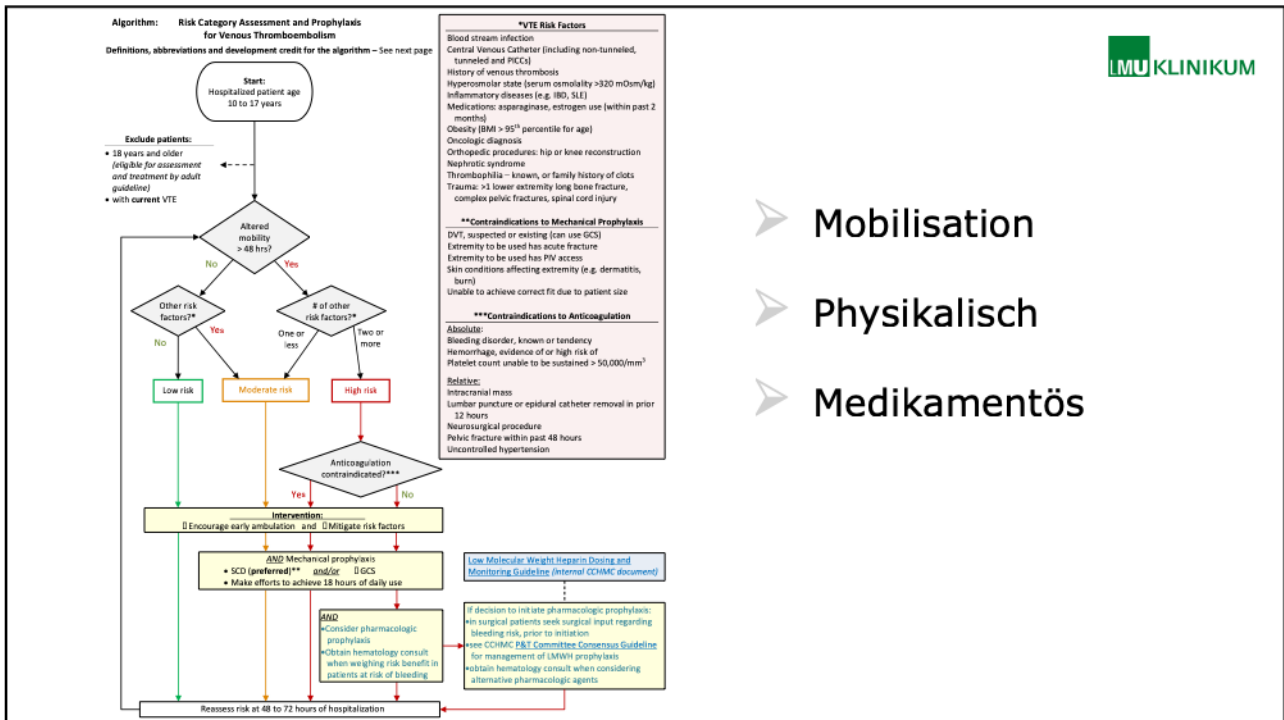
Expected altered mobility* > 48 hours?	+ Number of VTE risk factors	= Risk category
No	None	Low
No	1 or more	Moderate
Yes	0 or 1	Moderate
Yes	2 or more	High

(Branchford 2012 [4a], Sharathkumar 2012 [4a], Hanson 2012 [4b], Local Consensus 2014 [5], Branchford 2012 [5b])

Low risk	Moderate risk	High risk
a. encourage early ambulation b. mitigate risk factors (see note)	a. encourage early ambulation b. mitigate risk factors (see note) c. administer mechanical prophylaxis see Table 1 • SCD preferred (and/or graduated compression stockings) • make efforts to achieve 18 hours of daily use	a. encourage early ambulation b. mitigate risk factors (see note) c. administer mechanical prophylaxis see Table 1 • SCD preferred (and/or graduated compression stockings) • make efforts to achieve 18 hours of daily use d. consider pharmacologic prophylaxis see Table 5 • obtain hematology consultation when weighing risk versus benefit in patients at risk of bleeding

(Alhazzani 2013 [1a], Barrera 2013 [1a], Ho 2013 [1a], Handoll 2002 [1a], Birdlingmaier 2011 [1b], Kakkos 2011 [1b], Arabi 2013 [3a], Stem 2013 [3b], Local Consensus 2014 [5], Branchford 2012 [5b])





- Mobilisation
- Physikalisch
- Medikamentös

