PAEDIATRICA Vol. 18 No. 6 2007

Venöse thromboembolische Ereignisse bei Kindern

Manuela Albisetti, Zürich

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) kommen bei Kindern deutlich seltener vor als bei Erwachsenen. Der Grund dafür ist, dass VTE bei Kindern hauptsächlich sekundär als Komplikation therapeutischer Massnahmen auftreten, bei Erwachsenen hingegen zu einem grossen Teil idiopathischer Natur sind. Die bei Kindern in den letzten Jahren deutlich gewachsene Inzidenz von VTE widerspiegelt in paradoxer Weise eine konsequente und erfolgreiche Anwendung fortschrittlicher Therapieansätze bei der Behandlung schwerer und früher im Verlauf oft fataler Grunderkrankungen. Das dadurch in der Fachwelt aufblühende Interesse an VTE im Kindesalter hat Forschungsinitiativen stimuliert, welche zu beachtlichen Fortschritten und insbesondere zur Erkenntnis der in der Pädiatrie wesentlich komplizierteren epidemiologischen Verhältnisse führten. Es gibt jedoch noch sehr viele unbeantwortete Fragen, welche nach einer Weiterführung der laufenden prospektiven multizentrischen Studien verlangen und zusätzliche zielgerichtete Forschungsvorstösse erfordern. In diesem Artikel wird der heutige Kenntnisstand über VTE in der Pädiatrie ausserhalb des Zentralnervensystems vorgestellt.

Inzidenz

Bei Erwachsenen liegt die Inzidenz der VTE bei 19.2 Ereignissen pro 10000 Erwachsenen und Jahr. Bei Kindern konnte die Inzidenz noch nicht so genau definiert werden. Schätzungen erhält man aus den verschiedenen in *Tabelle 1* zusammengefassten nationalen Registern.

Es fällt dabei sofort auf, dass bei Kindern im Alter zwischen 0 und 18 Jahren die Inzidenz der in den Studienregistern dokumentierten VTE stark altersabhängig ist und zwischen 0.07 und 0.49 Ereignisse pro 10000 Kindern und Jahr liegt. Ausserdem fällt auf, dass die Inzidenz der VTE bei Kindern bedeutend tiefer ist als bei Erwachsenen. Bei Kindern im Alter unter 1 und über 15 Jahren gibt es jährlich mehr Ereignisse als bei Kindern im Alter zwischen 2 und 14 Jahren. Bei Teenagern war die Jahreshäufigkeit bei Mädchen deutlich höher als bei Knaben, ein Unterschied der auf frühe Schwangerschaften zurückzuführen ist. Bei allen Altersgruppen gab es, gemäss dem National Hospital Discharge Survey in den USA, etwa doppelt so viele VTE unter Afroamerikanern als unter Amerikanern europäischer Abstammung. Die Mortalitätsrate der dokumentierten VTE war hauptsächlich Folge der zugrunde liegenden Krankheit, welche in über 90% der Fälle identifiziert werden konnte. Als Hauptrisikofaktor erwies sich der Zentralvenenkatheter, welcher bei einem Drittel der dokumentierten VTE eingelegt worden war.

Die im Kindesalter relativ niedrige Inzidenz der VTE lässt sich durch drei wichtige Faktoren erklären, welche Kinder vor VTE schützen. Zum Ersten gibt es die spezifischen Eigenschaften des kindlichen Gerinnungssystems. Im Vergleich zum Erwachsenenalter ist die Plasmakonzentration mehrerer wichtiger Gerinnungsfaktoren und die Fähigkeit, Thrombin zu bilden, über die gesamte Kindheit vermindert. Die verminderte Fähigkeit, Thrombin zu bilden, wird unter anderem durch eine deutlich höhere Plasmakonzentration des Thrombinhemmers, alpha-2-Makroglobulin verursacht. Zweitens kommen bei Kindern Krankheiten wie Diabetes, Dyslidipidämien und arterielle Hypertonie, welche das vaskuläre Endothelium schädigen, bedeutend seltener vor als bei Erwachsenen. Drittens sind Kinder seltener als Erwachsene einer Reihe erworbener prothrombotischer Risikofaktoren exponiert. Darunter stechen besonders orale Kontrazeptiva, Hormonsubstitutionstherapien, Schwangerschaft, Wochenbett und Rauchen hervor.

Register	Alter	Zeitspanne	Inzidenz
Canadian Registry	0–1 Monat	1990-1993	2.4/1000 Eintritte auf Neonatologie
	1 Monat–18 Jahre	1990-1992	0.07/10000 Kinder
German Registry	0–1 Monat	1992-1994	0.51/10000 Geburten
Dutch Paediatric Surveillance Unit	0–1 Monat	1997-1998	14.5/10000 Neugeborene
	0 –18 Jahre	1997-1998	0.14/10000 Kinder
US National Hospital Discharge Survey	0–1 Monat	1979-2001	1.50/10000 Neugeborene
	0–17 Jahre	1979-2001	0.49/10000 Kinder
British Paediatric Surveillance Survey	1 Monat–16 Jahren	2001-2003	0.07/10000 Kinder

Tabelle 1: **Inzidenz von venösen thromboembolischen Ereignissen bei Kindern**

Risikofaktoren

Zentralvenenkatheter

Zentralvenenkatheter stellen bei weitem den grössten Risikofaktor für VTE im Kindesalter dar. Mehr als 90% aller VTE bei Neugeborenen und fast 70% aller VTE bei älteren Kindern werden durch Zentralvenenkatheter verursacht. Zentralvenenkatheter wirken thrombogen, weil sie die Gefässwände reizen und/oder schädigen und lokal den normalen Blutstrom beeinträchtigen. Eine zusätzliche Reizwirkung auf die Gefässwand kann auch von durch den Katheter infundierten Medikamenten ausgehen. Da Zentralvenenkatheter üblicherweise im oberen Venensystem eingelegt werden, entwickeln sich Zentralvenenkatheter-assoziierte VTE in der Regel in der Vena jugularis oder subclavia. Inguinal eingelegte Katheter sind öfters mit VTE der Femoralis- und/oder Iliacal-Venen assoziiert.

Angeborene prothrombotische Risikofaktoren

Mehrere Studien haben überzeugend belegen können, dass angeborene prothrombotische Gerinnungsstörungen bei Erwachsenen einen wichtigen Risikofaktor für VTE darstellen. Zu den wichtigsten angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren gehören der Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S, die Faktor (F) V Leiden-Mutation, die Prothrombin G20210A-Mutation,

Risikofaktor	Prävalenz (%) Normalbevölkerung	Prävalenz (%) Patienten mit VTE
Antithrombin-Mangel	0.02–0.2	1
Protein C-Mangel	0.2–0.5	3
Protein S-Mangel	< 1	1–2
FV Leiden-Mutation	2–15	15–20
Prothrombin G20210A-Mutation	2–4	6–15
MTHFR-Mutation	4–50	
Erhöhtes Lipoprotein (a) (> 300 mg/l)	7–10.3	

Tabelle 2: **Prävalenz angeborener prothrombotischer Risikofaktoren in der Normalbevölkerung und bei erwachsenen Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen**

die Hyperhomozysteinämie und erhöhtes Lipoprotein (a). Die Prävalenz dieser angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren in der Normalbevölkerung und bei erwachsenen Patienten mit VTE ist in *Tabelle 2* dargestellt.

- **Antithrombin, Protein C und Protein S** sind natürlich vorkommende Gerinnungsinhibitoren. Die erhöhte Thromboseneigung durch Mangel dieser Gerinnungsinhibitoren beruht auf ungenügender Hemmung des Thrombins, aktivierten FIX, FX, FXI und FXII im Fall eines Antithrombin-Mangels, und ungenügender Hemmung von aktivierten FV und FVIII im Fall eines Protein-C- oder Protein-S-Mangels. Angeborene Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mängel sind im homozygoten Zustand eine Rarität und im heterozygoten Zustand sehr selten. Charakteristischerweise treten bei homozygoten Trägern bereits im Neugeborenenalter schwere thrombotische Ereignisse, auch in Form einer Purpura fulminans auf. Bei heterozygoten Trägern treten VTE typischerweise im frühen Jugend- und Erwachsenenalter auf.
- **FV Leiden-Mutation** ist eine Punktmutation im FV-Gen, welche einen Aminosäureaustausch (Arginin wird ersetzt durch Glutamin) an Position 506 des FV-Proteins bewirkt, so dass das veränderte FV-Genprodukt nur noch unzureichend vom aktivierten Protein C (APC) gespalten und inaktiviert werden kann und zur so genannten APC-Resistenz führt. Die daraus entstehende Akkumulation von aktiviertem FV führt zu vermehrter Thrombinbildung und somit zu einer erhöhten Thromboseneigung. Eine FV Leiden-Mutation erhöht das Thromboserisiko um das 7-Fache im heterozygoten Zustand und um das 80-Fache im homozygoten Zustand.
- **Prothrombin G20210A-Mutation** ist charakterisiert durch einen Austausch von Guanin nach Adenin an Position 20210 im Prothrombin-Gen. Diese Mutation verursacht eine bis zu 30-prozentige Erhöhung der Prothrombinkonzentration im Plasma und somit vermehrte Thrombinbildung und dadurch ein höheres Thromboserisiko. Träger einer Prothrombin G20210A-Mutation haben ein 2- bis 4-fach höheres Risiko einer VTE zu erleiden als Nicht-Träger.
- **Hyperhomozysteinämie** kann sowohl erworben als auch angeboren sein. Erworbene Hyperhomozysteinämien werden durch Vitaminmangel (Vitamin B6, B12 oder Folsäure), chronische Krankheiten (zum Beispiel eine chronische Niereninsuffizienz) oder durch Medikamente (Methotrexat, Phenytoin oder Carbamazepin) verursacht. Die häufigste Ursache einer angeborenen Hyperhomozysteinämie ist die Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase- (MTHFR)-Mutation. Dabei handelt es sich um eine Punktmutation an Position 677 des MTHFR–Gens, welche einen Aminosäurenaustausch von Alanin nach Valin verursacht und dadurch die Entstehung einer thermolabilen Enzymvariante mit vermindertem Abbau des Zwischenproduktes Homozystein bewirkt.
- **Lipoprotein (a)** ist ein genetisch determiniertes LDL-Partikel mit einem zusätzlichen Apo-Protein, dem Apo (a). Aufgrund seiner Homologie zu Plasminogen bewirkt eine Erhöhung von Lipoprotein (a) über 300 mg/l die Verdrängung von Plasminogen von den Bindungsstellen der Endothelzellrezeptoren und damit eine verminderte Fibrinolyse.

Anders als bei Erwachsenen, ist bei Kindern die Bedeutung der angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren in der Entstehung von VTE noch unklar und kontrovers. Bei VTE-betroffenen Kindern schwanken die veröffentlichten Häufigkeiten angeborener prothrombotischer Risikofaktoren zwischen 10% und 59%. Studien aus der Schweiz, Holland, Kanada und Argentinien zeigen übereinstimmend, dass die Prävalenz angeborener prothrombotischer Risikofaktoren bei VTE-betroffenen Kindern sich nicht wesentlich von der Prävalenz derselben Risikofaktoren in der normalen Population unterscheidet. Dagegen zeigen Studien aus Deutschland und, zum Teil, aus England deutlich erhöhte Prävalenzwerte prothrombotischer Risikofaktoren bei VTE-betroffenen Kindern. Die Untersuchung der Rolle angeborener prothrombotischer Risikofaktoren bei Kindern mit rezidivierenden VTE führte zu einem ebenso widersprüchlichen Bild. Bislang gibt es noch keine Erklärung für die unterschiedlichen Resultate der verschiedenen Studien. Ein generelles und wahlloses «screening» nach angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren bei Kindern mit VTE lässt sich jedoch aufgrund dieser widersprüchlichen Resultate und der bestehenden Ungewissheit darüber, ob mit diesen Untersuchungen die Behandlung, der Langzeitverlauf und die Rezidivrate von VTE überhaupt positiv zu beeinflussen sind, wohl kaum rechtfertigen.

Andere erworbene Risikofaktoren

Bei Kindern gibt es, zusätzlich zum Zentralvenenkatheter, noch weitere Risikofaktoren, die VTE begünstigen können. Von Bedeutung sind insbesondere Infektionen, chirurgische Eingriffe (vor allem kardiochirurgische und orthopädische Eingriffe), Traumata, nephrotisches Syndrom und Lupus erythematodes. Symptomatische VTE werden ausserdem in einer Häufigkeit bis zu 14% als Komplikation bei der Chemotherapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie mit L-Asparaginase beobachtet.

Orale Kontrazeptiva stellen einen weiteren wichtigen erworbenen Risikofaktor für VTE dar. Der prothrombotische Effekt dieser unter Adoleszentinnen immer verbreiterteren Kontrazeptiva ist auf Veränderungen des

hämostatischen Systems zurückzuführen, welche bei regelmässiger Einnahme auftreten können. Speziell vorkommen können eine Erhöhung von FVII, FVIII, FX, Fibrinogen und Prothrombin, eine erworbene APC-Resistenz, eine Verminderung von Protein C und Protein S und eine vermehrte fibrinolytische Aktivität. Bei erwachsenen Frauen ist das Risiko für VTE unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva um das 2- bis 9-Fache erhöht und höher bei oralen Kontrazeptiva der dritten Generation (Desogestrel, Gestodene, Norgestimate) als bei solchen der zweiten Generation (Norgestrel, Levonorgestrel, Norgestrione). Dieses Risiko ist von der Dauer der Einnahme abhängig: Im ersten Jahr ist es am höchsten, sinkt dann um 50% in den darauf folgenden Jahren. Bei Absetzen der oralen Kontrazeptiva verschwindet dieses zusätzliche Risiko wieder. Bei Frauen mit angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren ist das Risiko einer VTE durch orale Kontrazeptiva signifikant höher (*Tabelle 3*). Über das Risiko einer VTE bei Jugendlichen unter oralen Kontrazeptiva gibt es zurzeit noch keine Daten.

Aktuelle Empfehlungen bezüglich Beratung bei der Verschreibung von oralen Kontrazeptiva beinhalten die ausführliche Information betreffend VTE-Risiko und mögliche Symptome einer VTE. Eine persönliche VTE-Anamnese stellt eine Kontraindikation für orale Kontrazeptiva dar. Adipositas und positive Familienanamnese für VTE sind dagegen keine Kontraindikation, betroffene Patientinnen sollten dennoch orale Kontrazeptiva der zweiten Generation bevorzugen. Die Untersuchung auf angeborene prothrombotische Risikofaktoren vor der Verschreibung oraler Kontrazeptiva wird nicht empfohlen, ausser bei Frauen mit einer positiven persönlichen oder familiären Anamnese für VTE.

Die bei einer Thrombophilie-Abklärung empfohlenen Laboruntersuchungen sind in *Tabelle 4* zusammengefasst.

Klinische Manifestation

Die klinische Manifestation von VTE ist unterschiedlich und hängt von der Lokalisation und der Grösse des Thrombus ab. Da bei Kindern die grosse Mehrheit der VTE durch Zentralvenenkatheter verursacht wird, befinden sich die meisten Thrombosen im oberen Thoraxvenensystem oder in den Inguinalvenen. Nicht durch Zentralvenenkatheter verursachte Thrombosen können hingegen in jedem Venensystem auftreten, sind aber am häufigsten in den unteren Extremitäten zu finden. VTE können aber auch spezifische Organsysteme betreffen, speziell zu erwähnen sind Lunge, Leber und Nieren.

- **Zentralvenenkatheter-assoziierte VTE.** Die akute Manifestation einer durch Zentralvenenkatheter verursachten VTE umfasst Schmerzen, Schwellung und rötliche oder violette Verfärbung der betroffenen Extremität, Schwellung des Gesichts, Lungenembolie, Chylothorax, und/oder Vena cava superior Syndrom. Öfters kommt aber auch vor, dass eine Zentralvenenkatheter-verursachte Thrombose asymptomatisch bleibt oder sich durch chronische Symptome bemerkbar macht, wie zum Beispiel einen sichtbaren Kollateralkreislauf am Rücken, Nacken und Gesicht und im Schulterbereich sowie indirekte Zeichen wie ein schlecht funktionierender Katheter oder eine Kathetersepsis. Man schätzt, dass asymptomatische VTE bei etwa 66% aller Kinder mit eingelegtem Zentralvenenkatheter und bei 40% pädiatrischer Onkologiepatienten mit Port-à-Cath vorkommen.
- **Lungenembolien.** Fallberichte, retrospektive oder Autopsie-Studien zeigen, dass Lungenembolien bei Kindern eher selten diagnostiziert werden. Ähnlich wie bei Erwachsenen kann sich eine Lungenembolie bei Kindern durch Thoraxschmerzen, Tachypnoe, Husten, Tachykardie, Atemnot und Kollaps manifestieren. Bei Kindern und speziell bei den jüngsten kommt öfters auch vor, dass Lungenembolien eher unspezifische Symptome verursachen, welche zudem noch die klinische Manifestation der zugrunde liegenden Krankheit nachahmen können. Aus diesem Grund und weil Kleinkinder ohnehin Mühe haben ihre Symptome in Worte zu fassen, sollte eine Lungenembolie in der Differentialdiagnose einer kardio-respiratorischen Insuffizienz mitberücksichtigt werden.
- **Nierenvenenthrombosen.** Nierenvenenthrombosen können sich durch eine palpable abdominale Masse, Hämaturie, Proteinurie, Anurie, Erbrechen, Hypovolämie und Thrombozytopenie manifestieren. Bei ausgedehnten VTE, die bis in die Vena cava inferior reichen, können beide unteren Extremitäten zyanotisch und ödematös werden. Nierenvenenthrombosen treten vor allem bei Neugeborenen oder Säuglingen als Folge von Asphyxie, Schock, Dehydratation, Sepsis oder Diabetes der Mutter auf. Nierenvenenthrombosen bei älteren Kindern entstehen üblicherweise in Folge eines nephrotischen Syndroms, Verbrennungen, systemischem Lupus erythematodes oder einer Nierentransplantation.
- **Portalvenenthrombosen.** Thrombosen des hepatischen Venensystems betreffen meistens das portale Venensystem. Portalvenenthrombosen können sich insbesondere bei älteren Kindern durch Symptome eines akuten Abdomens präsentieren. Es kommt aber auch vor, dass

	FV Leiden Heterozygot	FV Leiden Homozygot	Prothrombin G20210A Heterozygot
Keine oralen Kontrazeptiva	5–8	Bis 80	2–4
Mit oralen Kontrazeptiva	20–30	50–100	16

Tabelle 3: **Die Kombination von oralen Kontrazeptiva mit angeborenen prothrombotischen Risikofaktoren und das relative Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse**

- Quick, aPTT, Fibrinogen
- Antithrombin funktionell
- Protein C funktionell
- Protein S funktionell
  Freies Protein S
  Totales Protein S
- APC-Resistenz und/oder
  FV Leiden-Mutation
- Prothrombin G20210A-Mutation
- Lipoprotein (a)
- Homocystein
- Lupus Antikoagulans
  Anti-Cardiolipin-Antikörper
  Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper

Tabelle 4: **Thrombophilie-Abklärung nach venösen thromboembolischen Ereignissen**

Portalvenenthrombosen über längere Zeit asymptomatisch und unerkannt bleiben, bis Symptome einer portalen Hypertension auftreten, insbesondere Splenomegalie oder gastrointestinale Blutungen infolge Oesophagusvarizen. Bei Neugeborenen entstehen Portalvenenthrombosen zum grössten Teil als Komplikation von Umbilikalvenenkathetern. Bei älteren Kindern entsteht eine Portalvenenthrombose meistens in Folge einer Lebertransplantation, Sepsis, Splenektomie, Sichelzellanämie oder Chemotherapie.

Diagnose

Die Phlebographie gilt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern als Goldstandard zur Diagnose eines VTE. Infolge schlechter Venenverhältnisse und der Notwendigkeit einer Sedation oder Narkose ist die Durchführung einer Phlebographie allerdings bei Kindern oft nicht möglich. Darum wird in der Pädiatrie öfters bei der ersten Untersuchung eine Doppler-Ultraschall-Untersuchung bevorzugt. Im Gegensatz zu Thrombosen der unteren Extremitäten, der Beckenvenen und der Jugularvenen ist die Darstellung von Thrombosen der oberen Thoraxvenen mittels Doppler-Ultraschall durch das Schlüsselbein und den Brustkorb allerdings limitiert und kann oft falschnegative Resultate ergeben. Deshalb wird die Kombination von Phlebographie und Doppler-Ultraschall bei der Thromboseabklärung des oberen Thoraxvenensystems empfohlen. Als Alternative zu dieser Kombination bietet sich die Magnetresonanz (MR)-Venographie.

Therapie

Ziele der antithrombotischen Therapie sind, dem lokalen Wachstum der Thrombose und Embolien vorzubeugen, den Thrombus aufzulösen sowie Thrombusrezidive und Langzeitkomplikationen zu verhindern. Bei Kindern besteht die antithrombotische Therapie aus Verabreichung von gerinnungshemmenden (unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin, Coumadin) oder fibrinolytischen (Urokinase, tPA) Medikamenten. Einzelheiten über Wirkungsmechanismus, Dosierung und Monitoring dieser Medikamente wurden 2002 in Paediatrica publiziert (Albisetti M. Antikoagulation im Kindesalter. Paediatrica 13: 34–37, 2002).

- Generell werden VTE bei Kindern in den ersten 5–10 Tagen mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin und anschliessend während 3 Monaten (sekundäre VTE), 6 Monaten (spontane VTE) oder länger (bei rezidivierenden VTE oder persistierenden Risikofaktoren) mit niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulantien behandelt. Orale Antikoagulantien können bereits am zweiten Tag nach Beginn der Antikoagulationstherapie und solange überlappend mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin eingesetzt werden, bis der Ziel-INR zwischen 2 und 3 erreicht ist. Bei ausgedehnten VTE kann in manchen Fällen eine fibrinolytische Therapie erwogen werden, sie ist aber bei Patienten mit einem rechts-links Shunt wegen der Gefahr einer arteriellen Embolie im Zentralnervensystem grundsätzlich kontraindiziert.
- Lungenembolien werden in der Regel in den ersten 7–10 Tagen mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin und anschliessend während mindestens 3 (bei schweren Lungenembolien 6–12) Monaten mit niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulantien behandelt. Bei ausgedehnten und hämodynamisch relevanten Lungenembolien kann eine fibrinolytische Therapie erwogen werden.
- Episoden von VTE bei Kindern mit systemischem Lupus erythematodes werden mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin und anschliessend mit niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulantien behandelt. Die Dauer der Therapie hängt in erster Linie von der Persistenz der Antiphospholipid-Antikörper aber auch von der Lokalisation der Thrombose ab. In der Regel werden Kinder mit einer ersten VTE bis zum Verschwinden der Antiphospholipid-Antikörper mit Antikoagulantien behandelt. Bei Kindern mit Thrombusrezidiv und persistierenden Antiphospholipid-Antikörpern muss eine lebenslängliche Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.

Referenzen

1) Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Thromboembolic complications during infancy and childhood. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario 2000.
2) Albisetti M, Moeller A, Waldvogel K et al. Congenital prothrombotic disorders in children with venous and arterial thrombosis. Acta Haematol 2007; 117: 149–155.
3) Chalmers, EA. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis. Blood Rev 2001; 15: 181–189.
4) Nowak-Göttl U, Dübbers A, Kececioglu D et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: A prospective study. J Pediatr 1997; 131: 608–612.
5) Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G et al. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 66-72.
6) Van Ommen CH, Heijboer H, Van den Dool EJ et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. J Thromb Haemost 2003; 1: 2516–2522.
7) Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. J Thromb Haemost 2003; 1: 915–921.
8) Martinelli I. Thromboembolism in women. Semin Thromb Hemost 2006; 32: 709–715.
9) Male C, Chait P, Ginsberg JS et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with ALL treated with Asparaginase. Thromb Haemost 2002; 87: 593–598.
10) Monagle P, Cham A, Massicotte P et al. Antithrombotic therapy in children. Chest 2004; 126: 645–687.
11) Albisetti M. Antikoagulation im Kindesalter. Paediatrica 13: 34–37, 2002.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Manuela Albisetti
Universitäts-Kinderkliniken
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
Tel. 044 266 71 38
Fax 044 266 71 71
manuela.albisetti@kispi.uzh.ch