

THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK BEI KINDERN

Mattia Rizzi

Übersetzung: weiss traductions genossenschaft



Mattia Rizzi

<https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2026.1.2>

Einleitung

Thromboembolische Ereignisse, insbesondere (tiefe) venöse Thromboembolien oder arterielle Thromboembolien, sind bei Kindern im Vergleich zur erwachsenen Population selten. Die überwiegende Mehrheit der Kinder mit Thrombose hat zum Zeitpunkt des Ereignisses eine oder mehrere damit zusammenhängende Grunderkrankungen (z. B. Infektion, Malignom, eine schwere Krankheit und/oder einen einliegenden zentralen Venenkatheter [ZVK]). Eine spontane Thrombose stellt anders als bei Erwachsenen eine sehr seltene Komplikation dar⁽¹⁻⁴⁾. Da Thrombosen im Kindesalter in der Regel kranke Kinder betreffen, ist eine bestehende Thrombophilie wahrscheinlich eher als zusätzlicher Risikofaktor denn als isolierte Thromboseursache zu werten⁽³⁾.

Labormarker für Thrombophilie

Thrombophilie bezeichnet eine Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln aufgrund erblicher und/oder erworbener Risikofaktoren. Die Thrombophiliediagnostik umfasst in der Regel die Laboranalyse von Hyperkoagulabilitätsmarkern, die potenziell mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen. Eine Reihe von Markern für erbliche und erworbene Thrombophilie sind bekannt. Zu den Markern der hereditären Thrombophilie gehören prothrombotische Mutationen der Gene, die für Faktor V (Faktor-V-Leiden-Mutation [FVL], Variante G1691A) und für Prothrombin (Mutation des Prothrombin-Gens [PTG], Variante G20210A) kodieren, sowie ein Mangel an körpereigenen Gerinnungshemmern, insbesondere Antithrombin (AT), Protein C (PC) und Protein S (PS)^(3-5,8). Zu den erworbenen Risikofaktoren zählen Antiphospholipid-Antikörper (aPL). Die Testung auf aPL ist erforderlich im Zusammenhang mit einer Thrombose und/oder anderen klinischen Merkmalen, die auf ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) beim Indexfall hindeuten^(3,5,9).

Weitere laboranalytische Risikofaktoren für Thrombosen wurden beschrieben, sind jedoch nicht allgemein anerkannt. Konkret geht es um erhöhte Werte von Gerinnungsfaktoren (insbesondere Faktor VIII)⁽¹⁰⁾, Homocystein und/oder Lipoprotein (a)⁽⁵⁾. Ihre Bedeutung hinsichtlich des Risikos thromboembolischer Komplikationen bei Kindern ist jedoch nach wie vor unklar, und wir raten von der systematischen Durchführung dieser Tests im Rahmen der Thrombophiliediagnostik bei Kindern angesichts mangelnder Empfehlungen zur therapeutischen Relevanz auffälliger Ergebnisse bei dieser Population ab⁽³⁾. Das Screening auf Mutationen (Polymorphismen) der Methylen-

tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sollte nicht mehr Teil der Thrombophiliediagnostik sein⁽¹¹⁾.

Die im Screening-Panel für Thrombophilie enthaltenen Marker, ihr Wirkmechanismus, ihre Analyse und weitere Merkmale sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die berichtete Häufigkeit der einzelnen Thrombophilie-Merkmale in der Allgemeinbevölkerung (s. Tabelle 1) kann je nach Markertyp (von 5 % für die FVL-Mutation bis 1:1000 für AT-Mangel) sowie teils in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft der Population variieren^(3,5,12,13).

Teilweise liegen Studien und Berichte zum möglichen Einfluss eines Thrombophilie-Merkmals auf das Risiko einer erstmaligen Venenthrombose, eines Rezidivs, eines Schlaganfalls (ZVI) oder einer peripheren (nichtzerebralen) arteriellen Thrombose bei Kindern vor^(4,14-19). Insgesamt war das Risiko eines erstmaligen oder rezidivierenden venös-thrombotischen Ereignisses bei Personen mit AT-, CP- oder PS-Mangel und/oder homozygoten / komplex heterozygoten FVL- oder PTG-Mutationen (*Hochrisiko-Thrombophilie-Merkmal*) am höchsten. Personen mit heterozygoter FVL- oder PTG-Mutation wiesen hingegen ein geringeres Risiko auf (*Niedrigrisiko-Thrombophilie-Merkmal*)^(3,20). Bei Kindern war die Prävalenz eines Thrombophilie-Merkmals beim ischämischen ZVI, nicht jedoch beim perinatalen ischämischen ZVI, höher als in der Kontrollgruppe⁽²¹⁻²³⁾. Der Einfluss von Thrombophilie-Markern auf nichtzerebrale arterielle thromboembolische Ereignisse ist weniger klar⁽⁴⁾.

Ansatz bei der Thrombophiliediagnostik

Thromboembolische Ereignisse im Kindesalter treten vorwiegend bei kranken Kindern in stationärer Umgebung auf. Ihre Versorgung, einschliesslich aller Entscheidungen betreffend Thrombophilie-Tests, obliegt häufig den Spitalärzt:innen. Niedergelassene Kinderärzt:innen dagegen können im Rahmen einer ambulanten Konsultation mit der elterlichen Frage konfrontiert sein, was angesichts einer positiven Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse und/oder Thrombophilie zu unternehmen sei. Idealerweise sollten sie die Patient:innen und ihre Familien vor einer eventuellen Abklärung zur fundierten Beratung an eine Kinderhämatologin oder einen Kinderhämatologen überweisen⁽³⁾. Angesichts der eingeschränkten Datenlage stützen sich die Empfehlungen zur Thrombophiliediagnostik bei Kindern und Jugendlichen praktisch grösstenteils auf Expertenmeinungen und sind daher im Rahmen einer fachärztlichen Konsultation im Einzelfall zu erörtern.

Korrespondenz:
mattia.rizzi@chuv.ch

Früher und umfassender Schutz mit Rotarix liquid¹



1

humaner Rotavirus-Stamm in Rotarix hat einen breiten Schutz gegen 5 häufig zirkulierende Stämme.¹

Empfohlen von BAG/EKIF und kassenzulässig!^{**3,4}

Jetzt auch als 10er-Packung erhältlich!

In den letzten 20 Jahren 1 Milliarde Dosen weltweit vertrieben und fast 500 Millionen Babys gegen Rotavirus-Gastroenteritis geimpft.⁸

2

Dosen, die helfen einen frühen Schutz ab einem Alter von 10 Wochen zu bieten. Dies mit hoher Serokonversion nach der ersten Dosis.^{*1,2}

ERLEDIGT

Die meisten Säuglinge und Kleinkinder unter 5 Jahren infizieren sich mit dem Rotavirus.^{5,6} ROTARIX liquid bietet nachweislich einen wirksamen Impfschutz vor Rotavirus-Gastroenteritis (RVGE).^{1,7}

* Das Impfschema beinhaltet 2 orale Dosen ROTARIX liquid im Alter von 2 und 4 Monaten. Die zweite Dosis bietet einen Catch-up-Effekt für diejenigen, die nach der ersten Dosis noch nicht serokonvertiert waren.^{1,2}

** bei Anwendung gemäss BAG Impfpflicht (Limitatio)⁴

Die 1. Dosis kann bereits im Alter von 6 Wochen gegeben werden (spätestens mit 15 6/7 Wochen), die 2. Dosis spätestens mit 23 6/7 Wochen (Kontraindikation ab Alter 24 Wochen), Minimalintervall 1 Monat zwischen den beiden Dosen.^{1,3} ROTARIX liquid ist nur für den oralen Gebrauch bestimmt.¹ ROTARIX liquid darf unter keinen Umständen injiziert werden.¹

Referenzen: 1. Rotarix liquid Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch, zugegriffen im März 2025. 2. Vesikari T et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22:2836-2842. 3. BAG (Bundesamt für Gesundheit) und EKIF (Eidgenössische Kommission für Impffragen), Rotavirusimpfung: Ergänzende Empfehlung für Säuglinge, Stand 06.11.2023, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/rotavirus.html>, zugegriffen im März 2025. 4. Spezialitätenliste, www.spezialitätenliste.ch, zugegriffen im März 2025. 5. Benninghoff B et al. (2019), Role of healthcare practitioners in rotavirus disease awareness and vaccination – insights from a survey among caregivers, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16:1, 138-147, DOI: 10.1080/21645515.2019.1632685. 6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Disease factsheet about rotavirus, <https://www.ecdc.europa.eu/en/rotavirus-infection/facts>, zugegriffen im März 2025. 7. Vesikari T. et al., Efficacy of human rotavirus vaccines against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study, *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63. doi:10.1016/S0140-6736(07)61744-9. PMID: 18037080. 8. Estimation on the number of Rotarix full courses (2 doses) from 2004 to Dec 2023, under-5-years deaths averted, and doses needed to protect 0.5bn children receiving a complete course. GlaxoSmithKline Marktdaten 2024N557574_00 07/2024.

Rotarix liquid, Rotavirus-Impfstoff zur oralen Anwendung. W: Lebend abgeschwächtes humanes Rotavirus, Stamm RIX4414 ($\geq 10^{6.0}$ ZKID₅₀/Dosis). I: Aktive Immunisierung von Kindern ab 6 Wochen zur Vorbeugung einer Rotaviren-bedingten Gastroenteritis. Belegte Wirksamkeit gegen Rotaviren der Typen G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. D: Grundimmunisierung: 2 Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen. Erste Dosis ab dem Alter von 6 Wochen, zweite Dosis vor dem Alter von 16 Wochen, spätestens vor dem Alter von 24 Wochen. Ausschliesslich orale Verabreichung, unabhängig von den Mahlzeiten. KI: Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe oder Zeichen einer Überempfindlichkeit nach einer vorangegangenen Anwendung von Rotarix, Invagination in der Anamnese oder für Invagination prädisponierende kongenitale Missbildung des Gastrointestinaltraktes, schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), nach der 24. Lebenswoche. Bei akuter, schwerwiegender und fieberhafter Erkrankung sowie bei Diarrhö oder Erbrechen Anwendung verschieben. WV: Unter keinen Umständen injizieren! Impfstoff sollte bei Kindern mit hereditärer Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel nicht angewendet werden. Nicht empfohlen bei Kindern mit gastrointestinalen Krankheiten oder Wachstumsstörungen. Risiko für Invagination: auf typische Symptome einer Invagination achten. Nutzen-Risiko-Abwägung bei bekannter oder vermuteter Immunschwäche. Exkretion des Impfvirus im Stuhl: Vorsicht bei engem Kontakt zu immundefizienten Personen. Potentielles Risiko von Apnoen bei sehr unreifen Frühgeborenen. IA: Gleichzeitige Anwendung mit folgenden monovalenten oder Kombinations-Impfstoffen möglich: DTPw, DTPa, Hib, IPV, HBV, Pneumokokken, Meningokokken C. UW: Häufig: Diarrhö, Reizbarkeit. Gelegentlich: Blähungen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Dermatitis, Fieber. Post-Marketing-Erfahrung: Selten: Hämatochezie. Sehr selten: Invagination (inkl. Todesfälle), schwere ITP. Lag: bei + 2 °C bis + 8 °C lagern. Nicht einfrieren. P: Plastiktube mit oraler Suspension $\times 1$ und $\times 10$. AK: B. Stand der Information: August 2020. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee, Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei GlaxoSmithKline AG anfordern.

GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3, CH-3053 Münchenbuchsee
Tel. +41 (0)31 862 21 11, Fax: +41 (0)31 862 22 00, www.glaxosmithkline.ch

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2025 GSK group of companies or its licensor.

Rotarix liquid

GSK

Insgesamt umfassen die Szenarien, bei denen eine Thrombophiliediagnostik bei Kindern infrage kommt^(1,24):

- pädiatrische Patient:innen mit bereits stattgehabtem thrombotischem Ereignis (Indexfall) sowie
- nicht betroffene (asymptomatische) Kinder/Jugendliche mit oder ohne positive Familienanamnese für Thrombosen (vor allem Verwandte ersten Grades).

Die Beurteilung konzentriert sich auf drei Hauptaspekte. Zunächst einmal geht es darum, den Nutzen des Screenings in einem bestimmten Kontext zu bestimmen (Wer). Zweitens gilt es, den geeigneten Zeitpunkt für die Durchführung festzulegen (Wann). Wird eine entsprechende Notwendigkeit festgestellt, sind die durchzuführenden Tests zu bestimmen (Was). Zur Orientierung geben nachstehend Abbildung 1 und Tabelle 2 einen Überblick über die Szenarien (S1 bis S10) und die entsprechenden Empfehlungen zur Abklärung.

Mögliche Argumente für eine Thrombophiliediagnostik können unter anderem sein:

- Erkenntnisgewinn zur Pathophysiologie des Ereignisses

- Einschätzung des Rezidivrisikos im jeweiligen Fall
- Sensibilisierung für die pharmakologische Thromboseprophylaxe in Hochrisikosituationen (Operation, schwere Erkrankung, Trauma)
- Orientierungshilfe für die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva

Andererseits sind auch mögliche Argumente gegen ein Screening zu berücksichtigen, z. B.:

- Die Seltenheit von Thrombosen im Kindesalter und der meist bestehende Zusammenhang mit erworbenen Faktoren
- Bereits bekanntes klinisches Risiko mit indizierter Sekundärprophylaxe
- Risiko von Fehlinterpretationen der Ergebnisse bzw. des Wiegens in falscher Sicherheit
- Informationen zur familiären Belastung auch ohne weitere Tests ermittelbar
- Ethische Fragen bei Gentests an Kindern; diese Tests sollten sich auf Situationen beschränken, in denen eine frühzeitige Intervention die Prognose verbessert^(3,25)

Zu beachten ist, dass auffällige Ergebnisse in nicht-DNA-basierten Tests (unter anderem Tests auf Protein C und S sowie Antithrombin), die altersspezi-

Marker	Häufigkeit*	Prothrombotischer/genetischer Mechanismus	Analyse(n)	Bedeutung	Störfaktor(en)
Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL, Variante A1691G)	~ 1:20	Führt zur Resistenz gegenüber der Inaktivierung durch aktiviertes Protein C • Autosomal-dominante Vererbung	DNA-Mutationsanalyse mittels PCR	Niedrigrisiko-Thrombophilie (bei heterozygoter Ausprägung)	n. z.
Prothrombin-Gen-Mutation (PTG, Variante G20210A)	~ 1:50	Führt zu erhöhtem Prothrombinspiegel → Steigerung der Thrombinbildung • Autosomal-dominante Vererbung	DNA-Mutationsanalyse mittels PCR	Niedrigrisiko-Thrombophilie (bei heterozygoter Ausprägung)	n. z.
Protein-C-(PC-)Mangel	~ 1:200	Fehlen körpereigener Gerinnungshemmer • Autosomal-dominante Vererbung	Protein-C-Aktivität (chromogener Test oder Gerinnungstest)	Hochrisiko-Thrombophilie# (leichter Mangel = wenn heterozygot) (schwerer Mangel = wenn homozygot/komplex heterozygot PC und PS → neonatale Purpura fulminans)	Werte sind altersspezifisch. In Verbindung mit DIC, Infektion, Vitamin-K-Mangel, Lebererkrankung, Einnahme von KOK und/oder Asparaginase
Protein-S-(PS-)Mangel	~ 1:500	Fehlen körpereigener Gerinnungshemmer • Autosomal-dominante Vererbung	Blutspiegel des freien Protein S (Immunoassay)		
Antithrombin-(AT-)Mangel	~ 1:1'000	Fehlen körpereigener Gerinnungshemmer • Autosomal-dominante Vererbung	Antithrombin-Aktivität (chromogener Test oder Gerinnungstest)	Hochrisiko-Thrombophilie# (leichter Mangel = wenn heterozygot) (schwerer Mangel = wenn homozygot)	Werte sind altersspezifisch. Erworbenes Mangel: nephrotisches Syndrom, Lebererkrankung, Infektionen, Asparaginase.
Antiphospholipide (aPL) erhöht (erworben)[†]					
Lupus-Antikoagulans (LA) Anticardiolipin-Antikörper (ACLA) Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper (Anti-β2-GPI)	Variabel	Endotheliale Aktivierung	Funktioneller Test auf Lupus-Antikoagulans und Immunoassay zur Bestimmung des IgG- und des IgM-Antikörpertiters	Hohes Risiko vor allem bei Dreifach-Positivität (LA, ACLA, Anti-β2-GPI) und/oder gleichzeitig bestehendem systemischem Lupus erythematoses	Mögliches positives Resultat auch bei Infektionen, Entzündungen, Tumoren; LA pos. bei Antikoagulation

Tabelle 1. Thrombophilie-Panel

Diese Tabelle fasst die im Thrombophilie-Panel enthaltenen Marker samt ihrer Häufigkeit, ihren Charakteristika, ihren Analysemethoden und ihrer möglichen Bedeutung in der Pädiatrie zusammen.

Abkürzungen: DNA, Desoxyribonukleinsäure; DIC, disseminierte intravasale Koagulopathie; IgG, Immunglobulin G; IgM, Immunglobulin M; PCR, Polymerase-Kettenreaktion; KOK, kombiniertes orales Kontrazeptivum; n. z., nicht zutreffend

* bei heterozygoter Merkmalsausprägung; # Insbesondere bei begleitenden Risikofaktoren, z. B. Trauma, Operation, KOK; † Das aPL-Screening erfolgt nur bei der Beurteilung von Kindern mit stattgehabter Thrombose. Es entfällt bei der Beurteilung von asymptomatischen Kindern mit positiver Familienanamnese für Thrombosen, da es sich beim APS um eine erworbene Thrombophilie handelt.

Fortbildung

fischen und durch erworbene Erkrankungen bedingten Einflüssen unterliegen könnten (siehe Tabelle 1), grundsätzlich einer Bestätigung bedürfen. Darüber hinaus empfiehlt es sich, auch beide Elternteile zu testen, bevor die Diagnose eines hereditären Mangels an Protein C, Protein S oder Antithrombin gestellt wird.

Thrombophiliediagnostik bei Patient:innen nach einem thromboembolischen Ereignis (Indexfall)

Die berichtete Prävalenz der verschiedenen Thrombophilie-Merkmale bei pädiatrischen Thrombose-Patient:innen kann zwischen 13% und 79% variieren, was in erster Linie bedingt ist durch unterschiedliche Studiendesigns sowie klinische und demographische Merkmale der Studienpopulationen⁽³⁾. Grundsätzlich gilt es, die Umstände zu verstehen, unter denen das thrombotische Ereignis aufgetreten ist, und die Thrombophilie-Testresultate mit Blick auf eine eventuelle therapeutische Relevanz vor diesem Hintergrund einzuordnen.

Nachfolgend sind Thrombophilie-Testempfehlungen für unterschiedliche Szenarien (S1-S7) bei Thrombosepatient:innen (Abbildung 1, Tabelle 2) aufgeführt:

- Bei der unprovozierten oder rezidivierenden venösen Thrombose bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (S1) wird die Testung auf Thrombophilie empfohlen. Hintergrund: Unprovozierte (spontane) Venenthrombosen sind in der Pädiatrie extrem selten, bei relativ hoher Rezidivrate, was durch eine zugrunde liegende Thrombophilie bedingt sein kann^(3,14,19,26). Eine hereditäre Thrombophilie war bei älteren Kindern mit unprovozierter VTE häufiger (60%) als bei Kindern mit VTE infolge einer Grunderkrankung (< 10%)⁽¹²⁾. Die Ergebnisse können helfen, über die Dauer der Behandlung zu entscheiden und möglicherweise auch über die Notwendigkeit, Angehörige zu testen, insbesondere im Zusammenhang mit einem Hochrisiko-Thrombophiliemerkmal (Definition siehe Einleitung).
- Bei Neugeborenen mit Purpura fulminans (S2) (oder anderen unprovozierten schweren Thrombosen, etwa ausgedehnten Sinusvenenthrombosen) sind sofortige Thrombophilie-Tests dringend angeraten, um Merkmale einer Hochrisiko-Thrombophilie,

insbesondere einen schweren (homozygoten/komplex heterozygoten) Mangel an Protein S, C und Antithrombin, abzuklären. Hintergrund: Hier ist rasch eine Substitutionstherapie einzuleiten^(27,28). In solchen Fällen wird dringend empfohlen, ein auf die Behandlung von Thrombosen spezialisiertes Zentrum zu konsultieren.

- Bei einer provozierten (nicht ZVK-assoziierten) Venenthrombose (S3) bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen wird in der Regel keine Thrombophiliediagnostik empfohlen, sie kann aber unter bestimmten Umständen in Betracht gezogen werden. Hintergrund: Die Datenlage ist stark eingeschränkt und die Praktiken können sehr unterschiedlich sein. Bei Patient:innen mit erstmaliger Venenthrombose in Verbindung mit einer eindeutigen Erkrankung/Situation (z. B. schwere systemische Infektion, Krebs/Begleittherapie, grössere Operation/Trauma, nephrotisches Syndrom) wird keine Abklärung empfohlen. Dies auch auf der Grundlage, dass die Auslöser in den meisten Fällen passager sind und die Behandlungsdauer bei einer provozierten Venenthrombose in der Regel ≤ 3 Monate beträgt⁽¹⁾. Unter bestimmten Umständen, etwa bei ungewöhnlichen thrombotischen Ereignissen und/oder nicht eindeutigen bzw. schwachen auslösenden Faktoren, können Thrombophilie-Tests jedoch sinnvoll sein^(14,20).
- Bei einer venösen oder arteriellen Thrombose im Zusammenhang mit einem ZVK bzw. einem arteriellen Katheter (AK) bei Neugeborenen, Kindern oder Jugendlichen (S4) werden Thrombophilie-Tests nicht empfohlen. Hintergrund: Ein einliegender Katheter ist der wichtigste Risikofaktor für Thrombosen bei Kindern; Thrombophilie-Tests haben hier keinerlei Einfluss auf Therapieentscheidungen^(4,29,30).
- Bei unprovozierten oder provozierten (nicht kateter-assoziierten) nichtzerebralen arteriellen Thrombosen (S5) kann bei ungewöhnlichen thrombotischen Ereignissen und/oder unklaren auslösenden Faktoren eine Abklärung in Betracht gezogen werden. Hintergrund: Diese Komplikation tritt selten auf und ist mit bestimmten Krankheiten assoziiert, z. B. Gefässfehlbildungen, bestimmten Arteriitiden (z. B. beim Kawasaki-Syndrom, Takayasu-Arteriitis) oder familiärer Hyperlipidämie. Zudem lässt die nur spärliche Datenlage keine definitive Empfehlung zu^(2,4).

Patient:in mit stattgehabter Thrombose (Indexfall)						
Venöse Thrombose				Arterielle Thrombose		
(S1) Unprovoziert/ rezidivierend	(S2) Purpurafulminans/ nichtseptische DIC	(S3) Provoziert (nicht-katheter- assoziiert)	(S4) Assoziiert mit zentralem Venenkatheter oder arteriellem Katheter	(S5) Unprovoziert/ provoziert (nicht- katheter-assoziiert)/ rezidivierend	(S6) ZVI im Kindesalter	(S7) Perinataleri- schämischer ZVI
Kinder / Jugendliche ohne Thrombose						
mit positiver Familienanamnese für Thrombosen bei bekanntem oder nicht bekanntem Thrombophiliemerkmal (S8)				mit negativer Familienanamnese für Thrombosen bei		
				bekanntem Thrombophiliemerkmal (S9)		nicht bekanntem Thrombophiliemerkmal (S10)

Abbildung 1. Klinische Szenarien (S1 bis S10) für die Abwägung einer Thrombophiliediagnostik bei Kindern.

- Beim ischämischen Schlaganfall (ZVI) im Kindesalter (S6) kann in Abhängigkeit von den Umständen des Auftretens eine Thrombophilie-Abklärung erwogen werden (ausgenommen bei Kindern mit Sichelzellanämie)^(21,31). Hintergrund: Die derzeitige Datenlage deutet auf einen Zusammenhang zwischen labormedizinisch diagnostizierter (hereditärer oder erworbener) Thrombophilie und dem Auftreten eines ischämischen ZVI hin⁽¹⁸⁾. Angesichts der vielfältigen Situationen, in denen ein ZVI auftreten kann, sind diese Daten jedoch nicht hinreichend, um den Nutzen der Tests zu belegen. Zudem ist der Einfluss einer Thrombophilie auf das Risiko von ZVI-Rezidiven weniger eindeutig^(17,18,21,31).

Bei ischämischem ZVI in der Perinatalperiode (S7) werden Thrombophilie-Tests nicht empfohlen. Gegenwärtig gibt es keine Daten, die eine systematische Durchführung dieser Tests ausserhalb von Forschungsstudien rechtfertigen. Welche Bedeutung die Thrombophilie in der Pathophysiologie und hinsichtlich der Langzeitergebnisse von perinatalen ZVI hat, ist noch ungeklärt^(23,32).

Bei der Wahl des Testzeitpunkts sind die möglichen Auswirkungen der Tests auf die Versorgung des Kindes zu berücksichtigen. Bei akuten thrombotischen Ereignissen werden Thrombophilie-Tests bis auf wenige Ausnahmen nicht empfohlen, da die Testergebnisse nur selten einen Einfluss auf die Akutbehandlung von Thrombosebetroffenen haben. Eine Ausnahme bilden Neugeborene mit Purpura fulminans

(schwerer Protein-S-Mangel), bei denen rasch eine Substitutionstherapie eingeleitet werden muss^(27,28). Ferner ist bei dringendem Verdacht auf APS ein Test auf aPL noch vor Beginn der Antikoagulation zu erwägen, um eine Ergebnisverzerrung zu vermeiden.

Beim Grossteil der Fälle sollte die diagnostische Abklärung – sofern eine Indikation besteht – bis zu einem Mindestalter von 3 bis 6 Monaten sowie bis nach dem Absetzen der Antikoagulationstherapie zurückgestellt werden. Die Ergebnisse können zur Einschätzung des Rückfallrisikos beitragen und als Orientierungshilfe für die Behandlungsdauer oder die Sekundärprophylaxe in Risikosituationen dienen.

Angesichts der Datenlage kann den Patient:innen und ihren Angehörigen allerdings noch kein endgültiger risikobasierter Ansatz empfohlen werden⁽¹⁾.

Thrombophilie-Abklärung bei Patient:innen ohne anamnestisch bekannte Thrombosen (asymptomatische Patient:innen)

Die Entscheidung über eine eventuelle Abklärung richtet sich bei dieser Konstellation vor allem danach, ob es in der Familie bereits Fälle von Thrombosen gab, und in geringerem Masse danach, ob ein Thrombophiliemerkmal innerhalb der Familie vorliegt.

Szenario (Wer)	Empfehlung	Zeitpunkt (Wann)	Test (Was)	
<i>Thrombophiliediagnostik bei Kindern/Jugendlichen mit stattgehabter Thrombose (Indexfall)</i>				
S1	Unprovizierte oder rezidivierende Venenthrombose	Empfohlen	Nachsorge	Komplettes Thrombophilie-Panel
S2	Purpura fulminans (oder akute, nichtseptische DIC)	Empfohlen	Akutphase	Protein C und S, Antithrombin
S3	Provozierte Sinusvenenthrombose (nicht katheterassoziiert)	Kann bei bestimmten Patient:innen erwogen werden (s. Text)	Nachsorge	Komplettes Thrombophilie-Panel
S4	Katheterassoziierte venöse oder arterielle Thrombose	Nicht empfohlen		
S5	Nichtzerebrale arterielle Thrombose (nicht katheterassoziiert)	Kann bei bestimmten Patient:innen erwogen werden (s. Text)	Nachsorge	Komplettes Thrombophilie-Panel
S6	Ischämischer ZVI im Kindesalter	Kann bei bestimmten Patient:innen erwogen werden (s. Text)	Nachsorge	Komplettes Thrombophilie-Panel
S7	Perinataler ischämischer ZVI	Nicht empfohlen		
<i>Thrombophiliediagnostik bei Kindern/Jugendlichen ohne Thrombose</i>				
S8	Positive Familienanamnese* für Thrombosen und bekanntes oder nicht bekanntes (noch nicht getestetes) Thrombophiliemerkmal	Kommt in Betracht unter bestimmten Umständen: • TE bei erstgradigen Verwandten < 40 Jahre und/oder mehreren erst- und zweitgradigen Verwandten <u>und</u> • nicht katheterassoziierte TE und kein(e)/schwache(r) sonstige(r) Faktor(en) + Exposition gegenüber einem oder mehreren prothrombotischen Faktoren (z. B. Chirurgie, KOK)	Falls nicht bekannt, zuerst Indexpatient:in testen (ansonsten komplettes Thrombophilie-Panel) Falls bekannt, entsprechend dem familiären Merkmal	
S9	Negative Familienanamnese für eine Thrombose und bekanntes Thrombophiliemerkmal	Kommt unter seltenen Umständen in Betracht: • Thrombophiliemerkmal bei beiden Elternteilen <u>oder</u> • Hochrisiko-Thrombophiliemerkmal + Exposition gegenüber einem oder mehreren prothrombotischen Faktoren (z. B. Chirurgie, KOK)	Entsprechend dem bekannten familiären Merkmal	
S10	Negative Familienanamnese für eine Thrombose und Thrombophiliemerkmal nicht bekannt	Nicht empfohlen (auch bei Vorliegen oder potenzieller Exposition gegenüber einer oder mehreren erworbenen prothrombotischen Erkrankungen)	n. z.	

Tabelle 2. Empfehlungen zur Thrombophiliediagnostik bei verschiedenen Szenarien (S1 bis S10):
Abkürzungen: ZVI, zerebrovaskulärer Insult (Schlaganfall); aPL, Antiphospholipid-Antikörper; AK, arterieller Katheter; DIC, disseminierte intravasale Koagulopathie; KOK, kombinierte orale Kontrazeption; ZVK, zentraler Venenkatheter
*Angehörige ersten oder zweiten Grades mit Thrombose

Fortbildung

Diagnostik bei Kindern/Jugendlichen mit positiver Familienanamnese für Thrombosen (S8)

Bei Kindern/Jugendlichen mit einer positiven Familienanamnese für Thrombosen und bekanntem oder nicht bekanntem (noch nicht getestetem) Thrombophiliemerkmale wird eine Abklärung nicht grundsätzlich empfohlen, kann aber unter Umständen in Betracht kommen. Hintergrund: Zur Prävalenz von (hauptsächlich venösen) Thrombosen bei Kindern mit positiver Familienanamnese und zum Vorliegen eines Thrombophiliemerkmals bei dieser Konstellation liegen nur eingeschränkte, vorwiegend von Erwachsenen abgeleitete Angaben vor^(3,20).

Obgleich hier die Meinungen auseinandergehen, kann eine Abklärung in bestimmten Situationen sinnvoll sein, insbesondere bei entsprechender familiärer Vorgeschichte, etwa einer nicht katheterassoziierten Thrombose in Verbindung mit schwachen (z. B. «Pille») oder nicht bekannten auslösenden Faktoren bei einem Verwandten ersten Grades vor Vollendung des 40. Lebensjahres oder bei mehreren nahen Verwandten. Es ist daher sehr wichtig, die Umstände der bei den Indexpatient:innen der Familie stattgehabten Thrombosen zu eruieren, insbesondere die Risikofaktoren, die gesundheitlichen Rahmenbedingungen und das Alter bei Eintritt der thrombotischen Komplikation. Überdies treten Venenthrombosen häufiger bei Träger:innen von Thrombophilie-Determinanten auf, vorwiegend einem Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S (jährliche Inzidenz: 2,82%), als bei Vorliegen von Niedrigrisiko-Merkmalen (heterozygote FVL- oder PTG-Mutation; 0,2–0,5%/Jahr)^(3,14,15). Erscheint eine Abklärung angezeigt, sollte sie daher zunächst bei den Indexpatient:innen und anschließend bei ihren asymptomatischen Angehörigen ohne thrombotische Komplikationen erfolgen und vor allem auf den Nachweis von Hochrisiko-Merkmalen gerichtet sein.

Bei Kindern/Jugendlichen ohne positive Familienanamnese für Thrombosen

- Bei bekanntem Thrombophiliemerkmale in der Familie wird die Abklärung nicht grundsätzlich empfohlen (S9), sondern kann in seltenen Fällen in Erwägung gezogen werden. Hintergrund: Die absolute Inzidenz von Thrombosen bei Kindern mit Thrombophiliemerkmale, insbesondere vom Niedrigrisiko-Typ (heterozygote FVL- oder PTG-Mutation), ist grundsätzlich niedrig. Wengleich unter Fachleuten kein einstimmiger Konsens darüber besteht, kann eine Abklärung unter bestimmten Umständen in Betracht kommen, z. B. beim Vorliegen von Hochrisiko-Thrombophilie-Markern (siehe oben) und/oder wenn beide Elternteile ein bestimmtes Thrombophiliemerkmale tragen (mit Risiko der entsprechenden homo- oder heterozygoten Merkmalsausprägung

bei den Nachkommen) sowie bei möglicher Exposition gegenüber einem thrombotischen Risiko. Zum Beispiel kann bei Mädchen aus Familien mit thrombophilen Hochrisiko-Merkmalen vor der Gabe von KOK eine Abklärung erwogen werden, um im Falle eines positiven Ergebnisses von östrogenhaltigen Kontrazeptiva abzusehen. Vorzugsweise sollte die Abklärung jedoch zurückgestellt werden, bis die Betroffenen selbst in der Lage sind, Vor- und Nachteile für sich abzuwägen^(3,20).

- Ist kein Thrombophiliemerkmale bekannt, werden in diesem Fall keine Tests empfohlen (S10). Hintergrund: Es gibt keine klinischen Studien, welche ihre Effektivität und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Thromboseprophylaxe oder den Nutzen in Bezug auf die Entscheidung für ein KOK belegen⁽⁵⁾.

Insgesamt erscheint es im Hinblick auf den geeigneten Zeitpunkt einer gegebenenfalls erforderlichen Abklärung sinnvoll, bei asymptomatischen Kindern abzuwarten, bis sie nach Abwägung der Vor- und Nachteile selbst darüber entscheiden können. Dies gilt insbesondere, da die absolute Inzidenz von Thrombosen im Kindesalter selbst bei Vorliegen eines thrombophilen Merkmals sehr gering ist. Tatsächlich ist eine Abklärung in diesem Zusammenhang angesichts der oben genannten Vor- und Nachteile möglicherweise nicht gerechtfertigt⁽³⁾. Bei asymptomatischen Kindern sollten nur Tests auf die gut untersuchten genetisch bedingten Thrombophilien erfolgen, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Bei nicht bekanntem familiärem Thrombophiliemerkmale kommt zunächst die Testung des Index-Familienmitglieds mit TE in Betracht. Bei bekanntem Thrombophiliemerkmale wird empfohlen, selektiv darauf zu testen.

Schlussfolgerung

Thrombotische Komplikationen bei Kindern sind selten und treten vorwiegend dann auf, wenn zum Zeitpunkt der Komplikation mehrere Risikofaktoren/Begleiterkrankungen vorliegen. Eine bestehende Thrombophilie ist wahrscheinlich eher als zusätzlicher Risikofaktor denn als isolierte Thromboseursache zu werten⁽³⁾. Die Entscheidung, ob, wann und welche Tests beim jeweiligen Kind angemessen sind, obliegt der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt. In jedem Fall ist es ratsam, die Thrombophiliediagnostik mit den Patient:innen und ihren Angehörigen eingehend zu erörtern und die Empfehlung dazu nur nach Rücksprache mit einer Spezialistin bzw. einem Spezialisten auszusprechen.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

PD Dr med. et phil. Mattia Rizzi

Médecin Associé, Unité d'Hématologie-Oncologie, Service de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, CHUV, Lausanne