



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Valproat-induzierte Gerinnungsstörungen bei Kindern : eine  
prospektive Studie**

Autor: Anja Keller  
Institut / Klinik: Kinderklinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. S. König

Valproinsäure (VPA) ist in der Pädiatrie ein seit 1967 sehr häufig und erfolgreich eingesetztes Medikament zur Behandlung von Epilepsien. Hämatologische Reaktionen gehören neben der Hepatotoxizität zu den wichtigen Nebenwirkungen von VPA. Die Wertigkeit und klinische Relevanz der Auswirkungen auf die Blutgerinnung ist bisher völlig unklar.

In unserer prospektiven Studie wurden 23 Patienten untersucht, die in der Kinderklinik des Klinikums Mannheim neu auf eine antikonvulsive Behandlung auf Valproat eingestellt wurden. Vor Beginn der medikamentösen Behandlung wurde eine Gerinnungsanalyse durchgeführt. Ein Vergleich dieser Werte mit denen eines gesunden Kontrollkollektivs ergab im wesentlichen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die untersuchten Gerinnungsparameter wurden bei unseren Patienten dann nach medikamentöser Einstellung auf VPA zu verschiedenen Zeitpunkten kontrolliert und mögliche Veränderungen zum Ausgangswert vor Therapiebeginn überprüft.

Die Untersuchung der Thrombozyten ergab eine statistisch nicht signifikante Verminderung der Thrombozytenzahl unter VPA-Behandlung und eine spiegelabhängige, VPA-induzierte Veränderung der Thrombozytenfunktion. Bei der Untersuchung der plasmatischen Gerinnung wurde ein statistisch signifikanter Quick-Abfall ( $p=0,0005$ ) und eine Verlängerung der aPTT-Zeit ( $p=0,02$ ) gemessen. Die Inzidenz eines VPA-bedingten vWS lag bei 34,78%. Ein statistischer Zusammenhang zwischen medikamenteninduziertem vWS und dem VPA-Spiegel konnte nicht gefunden werden. Unter Langzeit-VPA-Behandlung fiel eine signifikante Abnahme der Faktor XIII-Aktivität auf ( $p = 0,01$ ). Bei 57,14% (12 Patienten) kam es zur leichten, VPA-induzierten Hypofibrinogenämie. Es konnte eine negative Beziehung zwischen VPA-Spiegel und Fibrinogengehalt nachgewiesen werden ( $p_3 = 0,038$ ). Die Inzidenz eines VPA-bedingten, leichten ATIII-Mangels  $< 80\%$  lag bei 21,74% (5 Kinder). Eine Untersuchung des Erythrozytenvolumens ergab eine statistisch hochsignifikante Zunahme ( $p = 0,008$ ).

Bei keinem unserer Patienten war trotz zahlreicher laborchemischer Gerinnungsauffälligkeiten klinisch eine vermehrte Blutungsneigung beobachtet worden. Die Kenntnis der Wirkung von VPA auf das Gerinnungssystem kann helfen, schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden. Ein Absetzen der Therapie ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.