

# Seltene Erkrankungen erfordern interdisziplinäre Zusammenarbeit spezialisierter Behandlungszentren

## Betreuung von Konduktorinnen der Hämophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Hämophilie (Bluterkrankheit) wird in der Regel durch einen Gendefekt auf dem X-Chromosom vererbt. Je nach Ausprägung des Gendefekts manifestiert sich die Hämophilie bei Männern in milder bis schwerer Form. Dabei kann es zu Spontanblutungen, ohne äußeren Anlass kommen. Frauen, die das defekte Gen tragen, sogenannte Konduktorinnen, weisen häufig eine verminderte Gerinnungsaktivität auf. Schwere Verlaufsformen sind durch den X-chromosomal rezessiven Erbgang eher selten. Jedoch berichten gerade ältere Konduktorinnen, die früher als nicht therapiebedürftig galten, über häufige, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen oder Geburt. In ca. 30 % aller Fälle wird die Hämophilie nicht vererbt, sondern entsteht durch eine Spontanmutation.

Bei betroffenen männlichen Patienten führt der Mangel bzw. Funktionsverlust der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A – Prävalenz 1:10.000) bzw. IX (Hämophilie B – Prävalenz 1:25.000) zu einer erhöhten Blutungsneigung. Dabei gerinnt das Blut der betroffenen Patienten verzögert oder gar nicht, es kommt zu Spontanblutungen oder überproportional starken und/oder langanhaltenden Blutungen.

Nicht vordiagnostizierte Kinder mit Hämophilie fallen im 1. Lebensjahr durch eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Gelenkblutungen, Zahnfleischbluten oder verstärkten Blutungen nach operativen Eingriffen auf. Eine traumatische Geburt, z. B. durch vaginal operative Verfahren, kann hier zu einer lebensbedrohlichen Blutung beim betroffenen Neugeborenen führen.

Betroffene Familien sollten sich daher frühzeitig an ein interdisziplinär arbeitendes Hämophilie-Zentrum wenden, um ein optimales Therapiekonzept für Mutter und Kind (insbesondere bei Jungen mit Hämophilie) zu erarbeiten.

### **Klinische Ausprägung bei Überträgerinnen**

Konduktorinnen zeigen neben dem X-Chromosom mit dem „Hämophilie“ Gen ein zweites X-Chromosom mit gesundem Gen, was in der Regel zu einer zwar reduzierten aber ausreichenden Menge an Gerinnungsfaktoren im Blut führt. Im Unterschied zum männlichen Träger kommt es daher zu keiner schweren Krankheitssymptomatik, allerdings zeigen ein Drittel der Patientinnen verminderte Faktorwerte.

Dies kann mit folgenden Symptomen einhergehen:

- Gelenkblutungen/ Haemarthrose
- Starkes und/oder häufiges Nasenbluten
- Auftreten von „blauen Flecken“ nach Bagatelltraumen
- Verstärkte Blutungsneigung nach kleineren Verletzungen
- Nachblutungen nach Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen
- Verstärkte oder länger andauernde Menstruation
- Verstärkte Blutungen während oder nach der Geburt

Gerade ältere Konduktorinnen, die früher als nicht therapiebedürftig galten, berichten über viele, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen oder Geburten.

Mittlerweile ist es daher medizinischer Standard, bei allen Konduktorinnen eine Gerinnungsdiagnostik durchzuführen und die Ausstellung eines Notfallausweises ist obligat. Im Falle eines invasiven Eingriffs wird ein individueller Therapieplan erstellt.

Auch im Hinblick auf die psychosoziale Entwicklung, sollte die Diagnose der „Konduktorin“ und die Messung der Faktoraktivität bei Mädchen unbedingt vor Beginn der ersten Regelblutung gestellt werden, um dann mit einem vorbereiteten Konzept adäquat auf eine möglicherweise verstärkte Blutungsneigung reagieren zu können.



Prof. Dr. med.  
Ulrich Gembruch



Prof. Dr. med.  
Johannes Oldenburg



Dr. med. Bettina Faridi



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Claudia Klein

## Diagnostik

Die Diagnose eines Konduktorinnenstatus kann zuverlässig über eine genetische Untersuchung erfolgen, sofern es sich um eine bekannte Mutation handelt bzw. die genetische Veränderung beim Indexpatienten bekannt ist. Sehr wahrscheinlich ist von einem Konduktorinnenstatus auszugehen, wenn der leibliche/genetische Vater unter einer Hämophilie leidet.

Die alleinige genetische Untersuchung sagt allerdings nichts über die mögliche Verminderung der Faktorwerte aus. Neben Konduktorinnen mit immer verminderten oder sehr schwankenden Faktorwerten zeigen andere Betroffene normale Gerinnungsfaktoren. Aufgrund der „akute Phase Reaktion“ des Faktors VIII finden sich bei Konduktorinnen für Hämophilie A besonders häufig schwankende Werte.

Deshalb sollte die Bestimmung der Faktoren einer Konduktorin möglichst zeitnah vor dem geplanten operativen Eingriff überprüft werden. Dies sollte vorzugsweise in einem darauf spezialisierten Hämophilie-Zentrum erfolgen.

Dabei sollte immer spezifisch der Einzelfaktor untersucht werden: Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B. Eine alleinige Bestimmung von Quickwerten oder aPTT-Untersuchungen reicht nicht aus.

## Behandlungsmöglichkeiten

### Tranexamsäure

Diese Substanz hemmt den Abbau des Blut- bzw. Fibringerinnsels und wird daher als Antifibrinolytikum (Fibrinolysehemmer) bezeichnet. Eingesetzt wird Tranexamsäure bei kleineren Schleimhautblutungen im Bereich von Nase, Mund, Magen, Darm oder Gebärmutter bzw. zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff in diesen Bereichen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten jedoch nach thromboembolischem Ereignis geboten bzw. bei Patienten mit Risikofaktoren für Thromboembolien.

### DDAVP (Desmopressin)

DDAVP ist ein synthetisches Derivat des körpereigenen Hormons ADH (antidiuretisches Hormon), das über eine Ausschüttung, vor allem des von Willebrand Faktors, befristet eine gute Anhebung des Gerinnungspotentials bewirken kann. DDAVP wirkt aber nicht bei jeder Patientin gleich gut. Deshalb ist dringend – auch hinsichtlich der individuellen Verträglichkeit – eine ärztlich kontrollierte Austestung vor der ersten therapeutischen Gabe anzuraten.

### Gerinnungsfaktorsubstitution

Der Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors ist eine sehr effektive, sichere und gut steuerbare Therapie, die mittels intravenöser Injektion des Faktorkonzentrats stattfindet.

Die Therapie sollte dabei aufgrund ihrer Komplexibilität in der Regel nur in Kooperation mit darauf spezialisierten Gerinnungszentren erfolgen.

Bei häufig notwendiger Substitution kann die Behandlung auch von der Patientin im Rahmen der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter erlernt werden.

### Hormonelle Kontrazeptiva

Bei Vorliegen einer verstärkten Periodenblutung kann diese, soweit keine Kontraindikationen vorliegen, durch die Einnahme einer „Anti-Baby-Pille“ oder einer Hormon-Spirale deutlich reduziert werden.

### Schwangerschaft und Geburt

Im Rahmen einer speziellen Sprechstunde des Hämophilie-Zentrums werden Konduktorinnen über Diagnostik, Therapie und Vorgehensweise bei geplanten Eingriffen oder im Rahmen einer Schwangerschaft und Geburt beraten. Hierbei kann der für die Hämophilie verantwortliche genetische Defekt nachgewiesen, die Aktivität der Gerinnungsfaktoren bestimmt und damit der zu erwartende Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt werden.

### Pränataldiagnostik

Bei Planung einer Schwangerschaft sollten die werdenden Eltern bereits präkonzeptionell informiert und beraten werden. Sie werden darüber aufgeklärt, dass ein Sohn einer Konduktorin zu 50 % erkrankt, eine Tochter zu 50 % Konduktorin sein wird. Betroffene Väter übertragen die Erkrankung ausschließlich auf ihre Töchter, die dann immer Konduktorinnen sind.

Im Rahmen der Reproduktionsmedizin (künstlichen Befruchtung) besteht die Möglichkeit, durch Präimplantationsdiagnostik (PID) schon vor der Befruchtung Mutationen der Keimzellen zu erkennen.

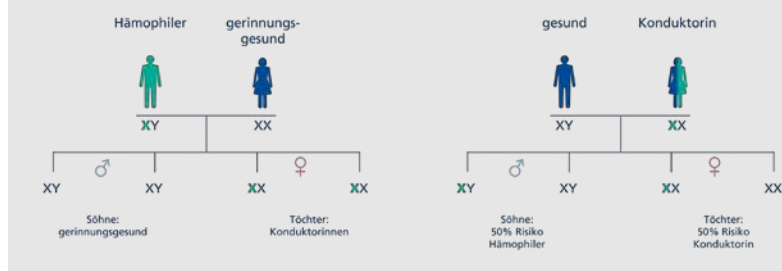
Eine frühe Geschlechtsbestimmung des Feten ist sinnvoll, um das Risiko für den Feten einzuschätzen. Die Geschlechtsbestimmung gelingt seit wenigen Jahren zuverlässig ab der 6./7. Schwangerschaftswoche (SSW) durch die Bestimmung von zellfreier (fetaler) DNA aus mütterlichem Blut oder ist mittels Ultraschall ab der ca. 11. SSW möglich (ca. 90 % Sensitivität). Bei einem männlichen Feten kann danach – bei Kenntnis der familiär vorliegenden Mutation – der Gendefekt ab der ca. 10. SSW aus Plazentazotten (Chorionzottenbiopsie) oder ab der 15. SSW aus Fruchtwasser (Amniozentese) nachgewiesen werden. Alle invasiven Eingriffe sind mit einem geringen eingriffsbedingten Abortrisiko von ca. 0,3 % assoziiert. Im Rahmen dieser Eingriffe kann auch eine Chromosomenanalyse des Feten erfolgen.

Die Diagnose „Hämophilie“ kann aber auch nach der Geburt ohne Risiko für das Neugeborenen aus Nabelschnurblut gestellt werden.

### Geburtsmodus

In der Regel werden hämophile Kinder bekannter Konduktorinnen ohne Komplikationen entbunden.

## VERERBUNG DER HÄMOPHILIE



Im Rahmen der Geburtsplanung werden die Eltern über die unterschiedlichen Entbindungsformen und deren Vor- und Nachteile informiert. Aktuelle Studien haben keinen signifikanten Unterschied für das Risiko schwerer Blutungen bzw. intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen nach unkomplizierter vaginaler Geburt oder geplantem Kaiserschnitt gezeigt. Generell sollten bei einem erkrankten Feten vaginal operative Entbindungsformen, wie Sauglocke oder Zangenentbindung, ebenso wie direkte Ableitung fetaler Herzöne oder Mikroblutentnahmen vom Kopf während der Geburt vermieden werden. Die Wahl des Geburtsmodus sollte immer individuell entschieden werden. Hierbei kann in Einzelfällen bei einem betroffenen männlichen Feten eine Nabelschnurpunktion mit Bestimmung der fetalen Gerinnungsfaktoraktivität zeitnah zur Entbindung eine Entscheidungshilfe sein.

Vor Anlage einer Peridural- oder Spinalanästhesie unter der Geburt müssen bei der Konduktorin die Gerinnungsfaktoren kontrolliert werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Eine Bestimmung der Gerinnungsfaktoren nahe des Geburtstermins ist sinnvoll, da sich deren Aktivität während der Schwangerschaft ändert. So steigen bei den meisten Konduktorinnen, vor allem bei Hämophilie A, die Gerinnungswerte mit zunehmendem Schwangerschaftsalter an und können sich bis zum Entbindungstermin sogar normalisieren. Nach der Geburt fallen sie in der Regel wieder ab, mit dem Risiko für postpartale Blutungen.

Im Vorfeld wird im Hämophilie-Zentrum ein individueller „Managementplan“ erstellt, der die Bestimmung von Laborparametern und Gerinnungsfaktoren sowie bei Bedarf die Substitution von Gerinnungsfaktoren oder DDAVP für die Entbindung und das Wochenbett festlegt.

Darüber hinaus wird jeder Konduktorin ein Notfallausweis ausgestellt, der die genaue Form der Gerinnungsstörung, die mögliche medikamentöse Therapie bzw. kontraindizierten Medikamente sowie die Kontaktdaten des betreuenden Hämophilie-Zentrums enthält.

### Das Hämophilie-Zentrum Bonn

Das Hämophilie-Zentrum Bonn ist seit fast 50 Jahren weltweit eines der größten seiner Art.

Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30 % ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Das Hämophilie-Zentrum Bonn behandelt derzeit etwa 20 % aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits

in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung der Hämophilie.

Das Hämophilie-Zentrum Bonn verfügt für ambulante und stationäre Patienten über einen „rund um die Uhr“ besetzten ärztlichen Notdienst sowie ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapie relevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik durchgeführt werden.

### Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

In der Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin am Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn werden im neuen Eltern-Kind-Zentrum (ELKI) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch jährlich 6000 Patientinnen in Schwangerschaft und Geburt betreut. Als Perinatalzentrum Level 1 bietet das Zentrum eine familienorientierte Geburtshilfe mit höchstem Sicherheitsstandard. Rund um die Uhr ist ein Team von Geburtshelfern, allen Fachdisziplinen der Kinderheilkunde (u.a. Neonatologen, Kinderherzchirurgen) und Anästhesisten vor Ort. In 5 Kreißsälen mit modernster Ausstattung (Gebärwanne, Gebärhocker, Seile etc.) und eigenem Kaiserschnitt-OP entbinden jährlich ca. 2500 Schwangere. Die Vereinigung von Geburtshilfe und Kinderheilkunde in einem Gebäude ermöglicht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auf höchstem Niveau.

Eine hochspezialisierte Ultraschallsprechstunde und Schwangerenambulanz bieten pränatale Diagnostik und Therapie auf höchstem internationalen Standard. In der fetalchirurgischen Abteilung werden Operationen und Laserbehandlungen im Mutterleib durchgeführt.

Ein fester Bestandteil dieser spezialisierten Patientenversorgung ist die Betreuung und Behandlung von Konduktorinnen der Hämophilie, in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Hämophilie-Zentrum Bonn. Im Falle einer Schwangerschaft, Entbindung oder geplanten Operation erfolgt eine „Rundumbetreuung“ durch ein eingespieltes spezialisiertes Team, um eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten und um Komplikationen in der Behandlung von Hämophilie-Patienten zu minimieren. Die schwangere Konduktorin wird engmaschig untersucht und betreut, um das Risiko für Mutter und Kind zu minimieren.

## Informationen

■ Universitätsklinikum Bonn  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Abteilung für Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
Direktor Prof. Dr. med. U. Gembruch  
Oberärztin Dr. med. Bettina Faridi  
Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
Venusberg-Campus 1  
53127 Bonn

■ Universitätsklinikum Bonn  
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin  
Direktor Prof. Dr. med. J. Oldenburg  
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann  
Dr. med. Claudia Klein  
Venusberg-Campus 1  
53127 Bonn

### Weitere Informationen:

■ Octapharma GmbH  
Medizinischer Informationsdienst  
Elisabeth-Selbert-Straße 11  
40764 Langenfeld  
Octapharma ist auf die Entwicklung und Herstellung von Präparaten aus menschlichem Plasma spezialisiert. Schwerpunkte sind hochreine, virusinaktivierte Arzneimittel zur Therapie von Erkrankungen in den Bereichen Hämatologie, Immunologie und Intensivmedizin.

Octapharma.de  
haemophilie-therapie.de  
haemophilie-verstehen.com

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft  
www.dhg.de

■ Interessengemeinschaft Hämophilie e.V.  
www.igh.info