

Vorgehen bei Konduktorinnen für Hämophilie

Dr. R. Kobelt, 2006

Was ist eine Überträgerin oder Konduktorin?

Die Hämophilie wird über das X-Chromosom vererbt, auf dem unter anderem die «Baupläne» für die Gerinnungsfaktoren VIII und IX gespeichert sind. Männer haben in Ihren Zellen nur eines dieser Chromosomen, im Fall eines Fehlers wirkt sich dies bei ihnen voll aus. Eine Frau hingegen hat zwei davon, kann also auf einem ihrer X-Chromosomen die Erbinformation einer Hämophilie tragen während das andere Chromosom nicht betroffen ist. Die normale Information auf einem Chromosom genügt meistens schon, um einen ausreichenden Faktorspiegel im Blut zu gewährleisten. Leider "bemerkt" der Körper aber den Fehler auf dem einen X-Chromosom nicht und verwendet dieses mit derselben Wahrscheinlichkeit wie das gesunde. Daher weist doch rund ein Drittel der betroffenen Frauen einen verminderten Faktorspiegel auf. In seltenen Fällen kann dieser so tief liegen, dass es zu einer echten Hämophilie kommen kann. Viel öfter finden sich bloss leicht verminderte Werte, welche dann nur selten Symptomen verursachen, wie gehäufte Beulen oder eine verstärkte Menstruation.

Mögliche Probleme

Nachblutungen, auch ausserhalb der Menstruation, können insbesondere dann auftreten, wenn weitere Umstände dazu kommen. Dazu gehören

- ▶ die Einnahme von gerinnungshemmenden Mitteln wie Aspirin® oder Ponstan®,
- ▶ eine Kombination mit anderen, zu tiefen Gerinnungsfaktoren, insbesondere dem von Willebrand-Faktor.
- ▶ Operationen und Unfälle.

Zudem kann es eine Frau psychisch belasten, wenn sie weiss, dass sie Konduktorin ist.

- ▶ Dies kann einerseits durch schlechte Erfahrungen mit der **Krankheit des Vaters oder Bruders** oder anderer Verwandter kommen. Dies besonders, wenn jemand wegen der Hämophilie verstorben ist oder schwere Schäden davongetragen hat. Andererseits können schlechte Erinnerungen entstehen, wenn Eltern einem hämophilen Sohn mehr Aufmerksamkeit geschenkt haben und seine Geschwister sich daher vernachlässigt gefühlt haben.
- ▶ Ein Problem ergibt sich weiterhin aus der Tatsache, dass eine Konduktorin damit rechnen muss, **hämophile Kinder** zu bekommen. Natürlich besteht bei jeder Frau ein gewisses Risiko von angeborenen Krankheiten ihrer Kinder. Eine Konduktorin für Hämophilie ist sich aber dieser Tatsache meist voll bewusst und zudem liegt das statistische Risiko mit 25% viel höher als im Durchschnitt.

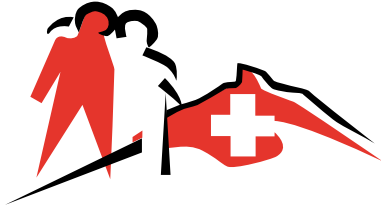
Wer kann Konduktorin sein?

Sichere Konduktorinnen

Folgende Frauen sind sicher Konduktorinnen für Hämophilie:

- ▶ Leibliche Tochter eines Hämophilen,
- ▶ Mutter eines hämophilen Sohnes*, wenn es in der Familie bereits weitere Betroffene hat,
- ▶ Mutter mit mehr als einem hämophilen Sohn*.

* an der Stelle eines hämophilen Sohnes kann auch eine Tochter stehen, die sich als Konduktorin erweist.



Mögliche Konduktorinnen

In der Reihenfolge abnehmender Wahrscheinlichkeit sind Frauen in der folgenden Situation Konduktorinnen, wobei durch eine Beratung im Zentrum das statistische Risiko genauer festgelegt werden kann:

- ▶ Mutter eines einzelnen Hämophilen (Risiko bis 90%),
- ▶ Schwester eines Hämophilen (Risiko bis 50%),
- ▶ Tanten, Nichten, Enkelinnen und Grossmutter mütterlicherseits,
- ▶ weitere Frauen entfernterer Verwandtschaftsgrade aus dem mütterlichen Stamm.

Sichere Nicht-Konduktorinnen

Alle Verwandten aus dem gesunden väterlichen Stamm sind nicht Trägerinnen der Hämophilie.

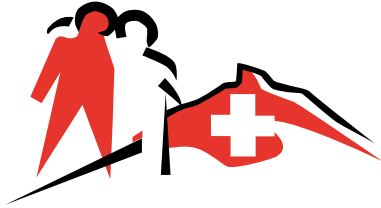
Wann und wie abklären?

Es ist immer von Vorteil wenn **grundlegende Untersuchungen** in einer betroffenen Familie **vor einer Schwangerschaft** in Ruhe vorgenommen werden können und nicht in letzter Minute in aller Eile durchgeführt werden müssen. Eine erste Beratung lohnt sich daher in einer möglichst frühen Phase und nicht erst nach dem Eintreten einer Schwangerschaft. Es ist hingegen nicht unbedingt nötig, mögliche Konduktorinnen bereits in der frühen Kindheit eingehend abzuklären. Meist stellen die betreffenden Mädchen erst im Lauf des Pubertätsalters die Frage nach der Herkunft der Hämophilie und möchten wissen, ob sie auch Überträgerinnen sind. Ausnahmen ergeben sich, wenn ein Mädchen wegen einer erhöhten Blutungsneigung behandelt werden muss oder wenn eine mögliche Überträgerin operiert werden sollte. In diesen Fällen könnte eine verminderte Gerinnungsaktivität zu Komplikationen führen.

Die Abklärungen werden am besten von einem Hämophilie-Zentrum koordiniert. Zuerst muss anhand einer **Analyse des Stammbaumes** beurteilt werden ob überhaupt die Möglichkeit besteht, Konduktorin zu sein. Sofern dies denkbar ist, kann mittels **genetischer Tests** eine genaue Diagnose gestellt werden. Wenn der genetische Defekt in der betreffenden Familie noch nicht lokalisiert ist, müssen dazu Blutproben weiterer Familienmitglieder entnommen werden, insbesondere von mindestens einer hämophilen Person.

Faktor-Messung

Wie schon erwähnt, muss bei möglichen Konduktorinnen für Hämophilie spätestens vor einer Operation, sicher aber auch im Rahmen der Abklärung des Konduktorinnenstatus eine Gerinnungsuntersuchung durchgeführt werden. Damit lässt sich allerdings lediglich feststellen, ob eine erhöhte Blutungsgefahr besteht oder nicht. Normale Faktorspiegel schliessen hingegen keinesfalls die Möglichkeit aus, Überträgerin für eine Hämophilie zu sein.



Rund um eine Schwangerschaft

Soll man Kinder haben?

Zeigt es sich, dass eine Frau Konduktorin für eine schwere Hämophilie ist, stellt sich die Frage ob sie Nachkommen haben möchte oder nicht. In einem Hämophiliezentrum kann sich ein Ehepaar eingehend über Wesen, Konsequenzen und Behandlungsmöglichkeiten einer Hämophilie informieren lassen und so eine realistische und aktuelle Vorstellung von der Krankheit erhalten. Ein wichtiges Kriterium ist sicher der Schweregrad der Hämophilie in der Familie.

Wenn sich ein Paar für eine Schwangerschaft entscheidet, muss diskutiert werden, ob eine pränatale Diagnostik erfolgen soll. Bei dieser Frage handelt es sich um einen sehr persönlichen Entscheid, der sicher auch mit weiteren Bezugspersonen diskutiert werden sollte, letztlich aber im eigenen Ermessen liegt.

Abklärungen

Gerinnung

Im Fall einer vermehrten Blutungsneigung ist selbstverständlich schon vor der Schwangerschaft eine **eingehendere Abklärung** angezeigt. Wenn schon Laborbefunde vorliegen, genügt eine weitere **Faktormessung** etwa in der 30. Schwangerschafts-Woche. Die Gerinnungsfaktoren steigen in der Schwangerschaft normalerweise an, so dass in dieser Zeit keine gehäuften Blutungen zu erwarten sind.

Ansonsten genügen die bei jeder Schwangerschaft **üblichen Kontrollen**.

Grundlagen

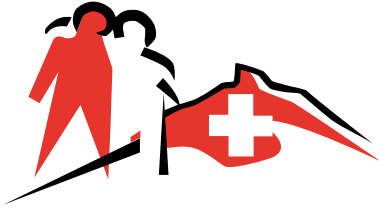
Ziel der pränatalen Diagnostik ist es, schon während der Schwangerschaft eine mögliche Hämophilie des ungeborenen Kindes zu erkennen oder auszuschliessen. Diese Untersuchung kann einen **Schwangerschaftsabbruch** im Fall eines betroffenen Knaben zur Folge haben. Ein solcher Schritt muss daher sicher reiflich überlegt werden und stellt vor allem für die betreffende Frau einen schwerwiegenden Entscheid dar. Es kann auch vorkommen, dass sich im Lauf der Schwangerschaft die Meinung über das richtige Vorgehen ändert. Wenn ein Abbruch der Schwangerschaft grundsätzlich abgelehnt wird ist zu berücksichtigen, dass eine pränatale Untersuchung mit gewissen Risiken für das ungeborene Kind verbunden ist.

In **Familien mit einer milden Hämophilie** ist eine pränatale Diagnostik kaum je angebracht: Der diagnostische Aufwand ist meist besonders hoch, das Risiko eines ungewollten Schwangerschaftsabbruches infolge einer Komplikation ist noch weniger tragbar und ein gezielter Abbruch der Schwangerschaft im Fall der Bestätigung der Diagnose ist kaum je vertretbar.

Wenn pränatal keine genetische Untersuchung erfolgt, muss unbedingt das Geschlecht des werdenden Kindes per Ultraschall festgestellt werden. Bei einem Knaben können so die nötigen Vorbereitungen getroffen werden und bei einem Mädchen braucht man sich wegen einer Hämophilie keine Sorgen mehr zu machen.

Methoden

Es gelingt heutzutage, dass Geschlecht bereits mit 6-7 Wochen anhand einer Blutuntersuchung bei der Mutter mit beinahe absoluter Sicherheit zu bestimmen. Wenn es sich zeigt, dass es sich beim werdenden Kind um einen Knaben handelt, haben die Eltern dann einige Wochen Zeit um sich das weitere Vorgehen zu überlegen.



Grundsätzlich ist es möglich, eine Erkrankung an **Hämophilie direkt im Erbmaterial nachzuweisen**. Da jede lebende Zelle des Körpers diese Informationen in der Desoxy-Ribonuklein-Säure (DNS, engl. DNA) enthält, kann eine beliebige Art von kernhaltigen Zellen zur Untersuchung herangezogen werden. Im Rahmen einer Schwangerschaft eignen sich dazu Chorionzotten (ein Teil der Placenta = Mutterkuchen) deren Entnahme, die sogenannte **Chorionzottenbiopsie (CVS)**, durch einen Einstich in den Bauch der Mutter unter Kontrolle mittels Ultraschall erfolgt. Dies kann in der 11. bis 12. Schwangerschaft-Woche erfolgen. Die CVS ist die frühestmögliche Untersuchung und erlaubt daher gegebenenfalls eher einen Abbruch der Schwangerschaft als die anderen Methoden. Etwa in der 12. bis 16. Woche wird es möglich, Zellen aus der Amnionflüssigkeit (= Flüssigkeit, in der das ungeborene Kind im Mutterleib schwimmt) mittels einer **Amniocentese** zur Untersuchung zu gewinnen.

In jedem Fall wird aus den entnommenen kindlichen Zellen das **Erbmaterial herausgelöst** und für die nachfolgenden Tests verwendet. Anschliessend gilt es sicherheitshalber das **Geschlecht des Kindes** erneut zu bestimmen. Im Fall eines Knaben wird dann versucht, auf dem X-Chromosom direkt den **Gendefekt zu lokalisieren**, der für die Hämophilie charakteristisch ist. Sollte dies unmöglich sein, strebt man danach, das betroffene Gen indirekt zu erkennen und so festzustellen, ob das Kind die Anlagen zu einer Hämophilie geerbt hat. In seltenen Fällen ist auch dies unmöglich, da das gesunde und das kranke Gen sich nicht unterscheiden lassen.

Wie alle diagnostischen Methoden können auch molekulargenetische Untersuchungen **falsche Resultate** liefern. Ein als gesund erklärtes Kind kann dann doch betroffen sein oder seltener umgekehrt. Solche Fehldiagnosen treten in der Grössenordnung von unter einem Prozent auf. Bei indirektem Vorgehen ist die Gefahr einer falschen Diagnose grösser. Alle Eingriffe an der Gebärmutter bergen auch ein gewisses **Risiko eines ungewollten Schwangerschafts-Abbruches** in sich, das im Bereich von einem bis wenigen Prozenten liegt. Die Tatsache, dass unter Umständen aufgrund einer Fehldiagnose oder des Risikos des Eingriffs ein gesundes Kind das Leben verlieren könnte, muss also auch in die Überlegungen zu einer pränatalen Diagnostik mit einbezogen werden.

Wichtig ist es schliesslich daran zu denken, dass eine korrekte Diagnose eines nicht hämophilen Kindes **andere Erbkrankheiten** nicht ausschliesst!

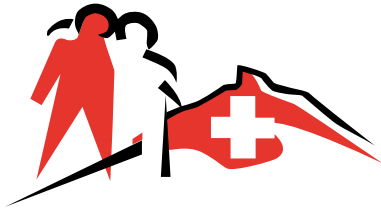
An verschiedenen Kliniken wird an **weiteren Methoden** gearbeitet, die aber im Moment noch nicht für den Routinegebrauch verfügbar sind. So ist versucht worden, für die Untersuchung Zellen zu gewinnen, die vom Kind in den Kreislauf der Mutter gelangt sind. Diese Art der Zellentnahme ist gefahrlos aber noch nicht routinemässig verfügbar.

Betreuung einer Konduktorin in der Schwangerschaft

Wenn sich ein Paar für eine **pränatale Diagnostik** entschieden hat, gilt es in Zusammenarbeit von Hämophilie- und Geburtshilfefachleuten die geplanten Untersuchungen termingerecht zu veranlassen. Nach dem Erhalt der Resultate gilt es dann, das weitere Vorgehen zu beschliessen und zu organisieren.

Während der Schwangerschaft sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- ▶ **Salizylsäurehaltige Präparate** und vergleichbare Medikamente verlängern die Blutungszeit von Mutter und Kind und sind für Neugeborene ohnehin verboten. Sie sollten daher in den letzten Wochen vor der Geburt keiner Schwangeren gegeben werden. Bei einer Konduktorin für Hämophilie mit tiefem Rest-Faktorspiegel sollten sie überhaupt nie zur Anwendung kommen.



- ▶ Während der Schwangerschaft ist das Auftreten von Blutungen aufgrund einer Faktorverminderung sehr unwahrscheinlich. Sollte trotzdem die Gabe eines **Gerinnungspräparates** erforderlich sein, ist einem rekombinanten Produkt der Vorzug zu geben (geringeres Infektrisiko mit Parvo B 19). Von der Gabe von **Antifibrinolytika** (Cyklokapron, Anvitoff usw.) wird in der Schwangerschaft eher abgeraten.
- ▶ Die Verwendung von **DDAVP** ist bei einer schwangeren Frau grundsätzlich nicht angebracht, da dieses Medikament Fehlgeburten oder Störungen des Salzhaushaltes beim Kind bewirken kann.

Nach der Geburt kann ein Einsatz beider Mittel dann in Erwägung gezogen werden.

Durchführung der Geburt

Sofern ein Knabe mit Hämophilie geboren werden könnte, ist von einer **Hausgeburt** abzuraten. Die Geburt braucht allerdings nicht direkt im Zentrum für Gerinnungsstörungen stattzufinden.

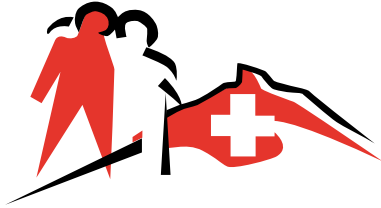
Der Entscheid zum geeigneten **Geburtsweg** hängt an sich ausschliesslich von der geburtshilflichen Situation ab. **Es besteht kein Hinweis darauf, dass ein Kaiserschnitt zu weniger Blutungen führt als eine Geburt auf normalem Weg.** Zangengeburt und Vakuum-Extraktionen sind hingegen zu vermeiden, da sie eindeutig häufiger zu Blutungen führen. Heutzutage wird allerdings ohnehin schon bei geringsten Problemen ein Kaiserschnitt durchgeführt. Da man ja letztlich nie sagen kann, ob es unter der Geburt Probleme geben wird, kommen auch viele Kinder mit einer möglichen Hämophilie auf diesem Weg zur Welt. Ein Kaiserschnitt führt bei einem Kind mit Hämophilie kaum je zu besonderen Problemen, sondern kann eher bei der Mutter nachteilige Folgen zeigen. Wird zur Operation eine **Epi-/Periduralanästhesie** gelegt, muss der Faktorspiegel mindestens 50% betragen, da es andernfalls zu gefährlichen Blutungen im Bereich des Rückenmarkkanals kommen kann. Frauen mit einer tieferen Faktoraktivität benötigen eine perioperative Substitutionsbehandlung. Bei ihnen kann es sonst bereits kurz nach der Geburt zu erheblichen Blutungen kommen. Ist der FVIII-Spiegel in der Schwangerschaft angestiegen, wird er nach der Geburt rasch auf den vorherigen Wert absinken, was hämophile Nachblutungen auslösen kann. Entsprechend muss in diesen Fällen eine Substitutionsbehandlung über mindestens 3 Tage nach einer Spontangeburt und mindestens 5 Tage nach Kaiserschnitt erfolgen. Nachblutungen sind erst recht zu erwarten, wenn der Wöchnerin falsche Medikamente gegeben werden, welche die Blutungsneigung anheben.

Betreuung des Neugeborenen

Entscheiden sich die Eltern für eine Schwangerschaft ohne pränatale Diagnostik, sollte zumindest das Geschlecht des Ungeborenen bestimmt werden. Im Fall eines Mädchens werden keine besonderen Vorkehrungen benötigt. Andernfalls muss die Geburtsklinik über die folgenden Punkte zum Vorgehen bei der **Geburt eines Knaben mit Hämophilie** informiert werden, wobei am besten eine **individuelle Checkliste** mit allen notwendigen Angaben erstellt wird.

Unmittelbar nach der Geburt eines Knaben ist **Blut aus einem Nabelgefäss** zu entnehmen und sofort ins Labor zu bringen. Der Nabel ist vorerst lang zu belassen. Wenn die Möglichkeit dazu besteht, sollte das Blut allerdings lieber aus einer peripheren Vene entnommen werden, was in geübten Händen üblicherweise zuverlässigere Resultate ergibt. Das Blut muss sofort mit Zitrat im Verhältnis 1:10 verdünnt und danach gemäss den Vorschriften des zuständigen Gerinnungslabors weiter verarbeitet werden. Im Labor ist ein Gerinnungsstatus zu machen, der insbesondere eine aPTT und den fraglichen Einzelfaktor umfassen muss.

Blutungsbedingte Komplikationen sind bei Hämophilen in der Zeit nach der Geburt nicht häufig. Am ehesten treten Blutungen im Bereich der Kopfhaut auf, gelegentlich auch Nachblutungen nach Injektionen und Blutentnahmen. Es ist



daher auf jeden Fall von intramuskulären Injektionen abzusehen. Zur Vitamin K-Prophylaxe sind Konaktion[®]MM-Schlucktropfen geeignet. Bei der Hämophile A und B sind offensichtliche **Hirnblutungen** selten. Trotzdem soll innerhalb der ersten Woche und natürlich bei jedem Verdacht eine **Schädelultraschall-Untersuchung** vorgenommen werden.

Es wird eher davon abgeraten, vorbeugend **Gerinnungspräparate** zu verabreichen. Als rein prophylaktische Massnahme wurde bisher kein offensichtlicher Nutzen nachgewiesen, zudem kann ein ungünstiger Einfluss auf die Bildung eines Hemmkörpers nicht ausgeschlossen werden. Für den Fall einer schweren Blutung sollte aber natürlich bereits ein Gerinnungspräparat verfügbar sein. Es darf aber nur nach Rücksprache mit der Fachperson für Gerinnungsstörungen verabreicht werden.

In der erwähnten Checkliste sollte also konkret festgehalten werden:

- ▶ wer die Verantwortung **für die hämatologische Betreuung verantwortlich** ist. Zu den Aufgaben dieser Person gehört es, bereits vor der Geburt alle notwendigen Massnahmen zu veranlassen. Sowohl die Eltern als auch das Personal müssen insbesondere genau informiert werden, wie sie jederzeit Auskunft über Probleme im Zusammenhang mit der Bluterkrankheit erhalten können.
- ▶ wie und durch wen die **Blutentnahme** und die **Laboruntersuchungen** unmittelbar nach der Geburt und spätere Nachkontrollen erfolgen,
- ▶ worauf beim Neugeborenen zu achten ist und durch wen die Schädelsonografie gemacht wird. Muss die Untersuchung ausser Haus stattfinden, sind die nötigen organisatorischen Schritte konkret zu planen.
- ▶ mit welchem **Gerinnungspräparat** eine Blutung nötigenfalls zu behandeln ist, wo dieses Produkt erhältlich ist, welche Dosis gegeben werden muss und wer die Substitution bei Bedarf vornimmt.

Die Geburt eines hämophilen Kindes wird bei den Eltern meist zu vielen Sorgen und Fragen führen. Es ist von grosser Wichtigkeit, dass die Eltern möglichst früh von kompetenter Seite begleitet werden und baldmöglichst lernen können, die Krankheit ihres Kindes zu akzeptieren und dessen Behandlung mitzutragen.