



Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft
Association Suisse des Hémophiles
Società Svizzera Emofilia



FRAUEN MIT BLUTUNGSERKRANKUNGEN

Vorwort

Frauen als «Bluter»? Das kann es nicht geben, so die landläufige Meinung. Die Realität sieht allerdings anders aus.

Denn obwohl Hämophilie zwar hauptsächlich Männer betrifft, weisen auch Überträgerinnen (Konduktorinnen) mitunter so niedrige Faktorspiegel auf, dass sie an einer leichten Form der Hämophilie leiden. Hinzu kommen eine Reihe weiterer Blutungs-erkrankungen, die an beide Geschlechter gleichermaßen vererbt werden. Die häufigste davon ist das von-Willebrand-Syndrom.

Diese Broschüre soll dabei helfen, der weit verbreiteten Unkenntnis über Blutungs-erkrankungen bei Frauen entgegenzuwirken. Sie richtet sich an betroffene Mädchen und Frauen sowie auch an Ärzte und andere Interessierte. Nach einigen einleitenden Kapiteln, in denen die Vorgänge bei der Blutgerinnung, die unterschiedlichen Vererbungsmuster sowie die einzelnen

Blutungserkrankungen erläutert werden, stehen frauenspezifische Themen wie Menstruationsprobleme, Schwangerschaft, Geburt und Menopause im Vordergrund. Dabei werden auch psychosoziale Aspekte mit einbezogen und viele hilfreiche Tipps zum Umgang mit der Erkrankung gegeben.

In wesentlichen Teilen handelt es sich bei der vorliegenden Broschüre um eine Überarbeitung und Übersetzung des auf Englisch erschienenen Heftes «Women and bleeding disorders», das 2010 von der Irischen Hämophilie-Gesellschaft herausgegeben wurde.

An diese Stelle danken wir Frau Dr. Gabrielle Martin aus Genf, die einen Teil der Übersetzungsarbeit übernommen hat.

Inhaltsverzeichnis

Wie funktioniert die Blutgerinnung?	4
Wie werden Blutungserkrankungen vererbt?	6
Welche Blutungserkrankungen gibt es?	12
Hämophilie und symptomatische Konduktorinnen	16
Menorrhagie (verstärkte und verlängerte Monatsblutung)	20
Weitere gynäkologische Probleme	27
Weitere Blutungsarten	30
Schwangerschaft und Geburt	32
Fazit	39

Mit freundlicher Unterstützung von

CSL Behring

Wie funktioniert die Blutgerinnung?

Das Blut fließt in einem Netz von Blutgefässen durch den Körper. Wenn Gewebe verletzt wird, kann die Schädigung am Blutgefäss dazu führen, dass durch Löcher in der Gefässwand Blut aus dem Gefäss ausfließt. Dabei kann es sich sowohl um eine innerliche als auch um eine äusserliche Blutung handeln. Sobald eine Gefässwand verletzt ist, bewirken die für die Gerinnung verantwortlichen Blutbestandteile, dass ein Pfropf gebildet wird, der das Loch in der Gefässwand verschliesst.

Die Bildung des Pfropfs erfolgt in vier Schritten:

Schritt 1

Das Blutgefäss wird verletzt.

Schritt 2

Das Blutgefäss zieht sich zusammen (wird dadurch enger), so dass sich an der verletzten Stelle der Blutfluss verringert und die für die Gerinnung zuständigen Blutbestandteile mit dem verletzten Gewebe in Kontakt kommen können.

Schritt 3

Anheften von Blutplättchen

Blutplättchen – es handelt sich dabei um sehr kleine Zellfragmente im Blut, auch Thrombozyten genannt – heften sich an die beschädigte Gefässwand an und breiten sich dort aus.

Aktivierung von Blutplättchen

Diese Blutplättchen produzieren dann chemische Signalstoffe, die andere Blutplättchen in der Umgebung aktivieren.

Aggregation der Blutplättchen

Die aktivierten Blutplättchen verklumpen an der Stelle der Verletzung und bilden gemeinsam einen Pfropf, der das Loch verschliesst.

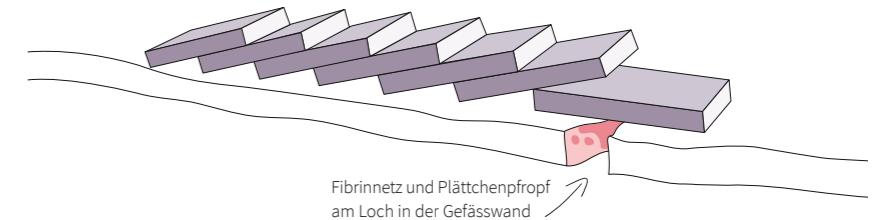
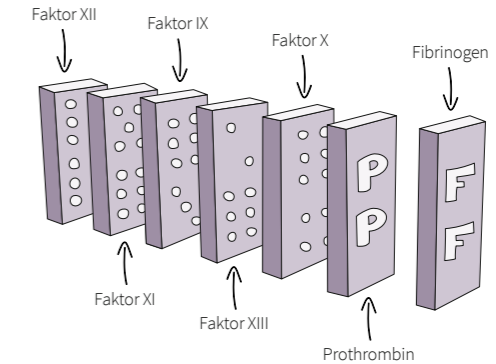
Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Der vWF ist ein Protein, das den Blutplättchen dabei hilft, sich an die verletzte Gefässwand anzuheften. Ausserdem transportiert er Faktor VIII (ein anderes für die Blutgerinnung wichtiges Protein) im Blut. Wenn nicht genug vWF im Blut vorhanden oder dieser nicht voll funktionsfähig ist, dauert es länger, bis die Blutung zum Stillstand kommt.

Schritt 4

Die Blutgerinnung findet auf der Oberfläche der aktivierten Blutplättchen statt. Die Gerinnungsfaktoren (oder Gerinnungsproteine), die im Blut zirkulieren, werden an der Oberfläche der Blutplättchen aktiviert und bilden eine Art Gitternetz aus Fibrin zur Stabilisierung des Pfropfs. Es entsteht ein so genanntes Fibringerinnsel.

Die Gerinnungsfaktoren (Faktor I, II, V, VII, VIII, IX, X und XI – die Gerinnungsfaktoren werden herkömmlicherweise mit römischen Ziffern bezeichnet) werden durch einen Dominoeffekt aktiviert, den man Gerinnungskaskade nennt. Wenn ein Gerinnungsfaktor (Dominostein) fehlt oder nur in verringerter Menge vorhanden ist, ist die Gerinnungskaskade gestört, so dass das beschädigte Gefäss nicht effektiv repariert werden kann (siehe Abbildung).



Wie werden Blutungerkrankungen vererbt?

Erbliche Blutungerkrankungen werden bei der Befruchtung von den Eltern an das Kind weitergegeben. Jede Zelle des Körpers besitzt 23 Chromosomenpaare*. Bei allen Chromosomenpaaren stammt von jedem Elternteil je ein Chromosom. 22 der Chromosomenpaare bestehen aus zwei einander entsprechenden Chromosomen, nur ein Chromosomenpaar fällt aus dem Rahmen: das Paar mit den so genannten Geschlechtschromosomen (X-, Y-Chromosomen). Diese bestimmen das Geschlecht eines Individuums. Frauen haben zwei X-Chromosomen (XX), eines von der Mutter und eines vom Vater. Männer besitzen dagegen ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom (XY). Sie haben das Y-Chromosom vom Vater, das X-Chromosom von der Mutter geerbt.

Blutungerkrankungen werden durch zwei unterschiedliche Erbgänge an die Nachkommen weitergegeben:

1. **Autosomale Vererbung**
2. **Geschlechtschromosomengebundene Vererbung**

Autosomale Vererbung

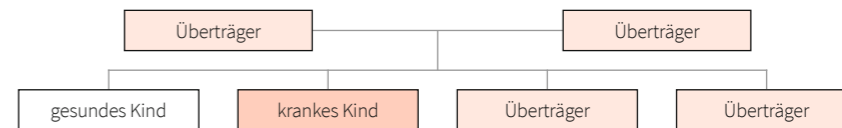
Wenn der die Blutungerkrankung verursachende Gendefekt nicht auf einem Geschlechtschromosom liegt, spricht man von einer autosomalen Vererbung. Auf diese Weise vererbte Blutungerkrankungen können sowohl Frauen als auch Männer betreffen. Die meisten Blutungerkrankungen werden autosomal vererbt, beispielsweise ein Mangel an Faktor I, II, V, VII, X, XI und XII, das von-Willebrand-Syndrom und einige Blutplättchenfunktionsstörungen.

Es gibt zwei Arten der autosomalen Vererbung: autosomal rezessiv und autosomal dominant.

Autosomal dominant bedeutet, dass ein einziges defektes Gen – entweder von der Mutter oder vom Vater – ausreicht, um beim Kind die Krankheit auszulösen.

Autosomal rezessiv bedeutet, dass zwei defekte Gene – sowohl von der Mutter als auch vom Vater – notwendig sind, damit

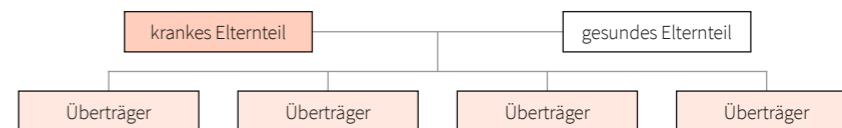
die Krankheit beim Kind auftritt. Das heisst, dass beide Elternteile Überträger der Krankheit sein müssen.



Beide Eltern sind Überträger.

→ Die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind kein defektes Gen erbt, beträgt 1 zu 4, dass die Erkrankung zum Tragen kommt, ebenfalls 1 zu 4, und dass das Kind Überträger sein wird, 2 zu 4 (= 1 zu 2).

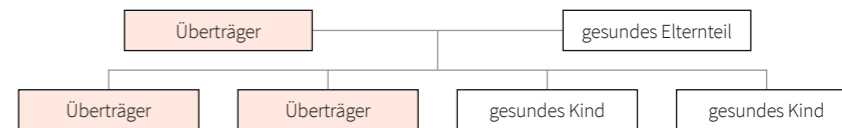
Ein Überträger einer **autosomal rezessiven Erkrankung** ist eine Person, die das defekte Gen in sich trägt, aber selbst nicht erkrankt ist. Der Faktorspiegel eines Überträgers einer Faktor-Mangel-Krankheit kann erniedrigt sein oder am unteren Ende der normalen Skala liegen.



Ein Elternteil ist erkrankt, der andere Elternteil weist normale Faktorspiegel auf.

→ Alle Kinder sind Überträger der Erkrankung.

Folgende Abbildungen geben einen Überblick über die verschiedenen Vererbungsmuster bei autosomal rezessiven Erbgängen.



Ein Elternteil ist Überträger, der andere Elternteil ist gesund.

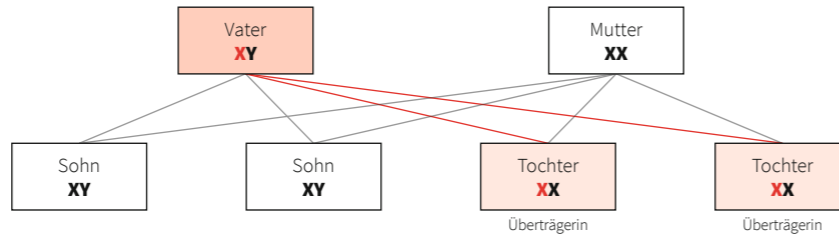
→ Die Wahrscheinlichkeit beträgt 2 zu 4 (= 1 zu 2), dass das Kind kein defektes Gen erbt, und 2 zu 4 (= 1 zu 2), dass das Kind Überträger sein wird.

* Ein Chromosom besteht aus einer langen Kette chemischer Bausteine, die DNA genannt wird. Die DNA ist in bestimmte Abschnitte eingeteilt, die so genannten Gene. Gene legen bestimmte Merkmale wie zum Beispiel die Augenfarbe eines Menschen fest.

Geschlechtschromosomengebundene Vererbung

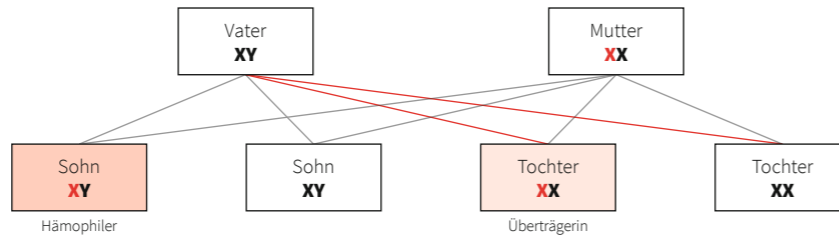
Wenn der für eine Gerinnungsstörung verantwortliche Gendefekt auf einem Chromosom liegt, der das Geschlecht des Kindes bestimmt, spricht man von einer geschlechtschromosomengebundenen Vererbung. Die Gene für den Faktor VIII sowie den Faktor IX sind auf dem X-Chromosom lokalisiert, so dass bei Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) ein solcher Erbgang vorliegt.

Folgende Abbildungen zeigen zwei mögliche Szenarien.



Ein Vater mit Hämophilie

Die Söhne eines hämophilen Vaters erben dessen Y-Chromosom, so dass sie weder Hämophile noch Überträger sind. Dagegen erben alle Töchter dessen X-Chromosom und tragen daher das Hämophilie-Gen (rot markiert), so dass sie zwangsläufig Überträgerinnen (Konduktorinnen) sind.



Eine Konduktorin als Mutter

Eine Konduktorin hat ein gesundes und ein mit dem Hämophilie-Gen behaftetes X-Chromosom (rot markiert). Bei jedem Sohn besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, dass er hämophil ist. Da Männer nur ein X-Chromosom besitzen, können sie nur gesund oder hämophil sein, nicht aber Überträger. Für jede Tochter liegt die Wahrscheinlichkeit bei 50 Prozent, dass sie eine Konduktorin ist. Für Töchter besteht also die Möglichkeit, dass sie entweder Trägerinnen des betroffenen Gens sind oder aber das gesunde Gen der Mutter geerbt haben und daher zwei intakte X-Chromosomen besitzen.

Folgende Personengruppen sind zwangsläufig Konduktorinnen:

- Alle Töchter eines hämophilen Mannes
- Mütter mit einem hämophilen Sohn und mindestens einem weiteren Familienmitglied mit Hämophilie (Bruder, Grossvater mütterlicherseits, Onkel, Neffe oder Cousin)
- Mütter mit einem hämophilen Sohn und einer weiteren Konduktorin in der Familie (Mutter, Schwester, Grossmutter mütterlicherseits, Tante, Nichte oder Cousine)
- Mütter von zwei oder mehr Söhnen mit Hämophilie

Folgende Personengruppen können Konduktorinnen sein:

- Töchter einer Konduktorin
- Mütter mit einem hämophilen Sohn, die keine weiteren Hämophilen oder Konduktorinnen in der Familie haben
- Schwestern, Mütter, Grossmütter mütterlicherseits, Tanten, Nichten und Cousinen von Konduktorinnen



Lyonisierung

Als Lyonisierung bezeichnet man den Vorgang, wenn ein X-Chromosom in der Anfangsphase der Entwicklung eines Fetus inaktiviert wird. Ein X-Chromosom ist für jede Zelle ausreichend, und die Gene des zweiten, inaktivierten X-Chromosoms werden daher nicht mehr genutzt. Dies ist ein normaler Entwicklungsschritt. Man geht davon aus, dass die Wahl, welches X-Chromosom in welcher Zelle inaktiviert wird, dem Zufallsprinzip entspricht. Dies wird nur dann zu einem Problem, wenn eines der beiden X-Chromosomen einen Gendefekt besitzt, beispielsweise defekte Gene für den Faktor VIII oder IX bei Hämophilie. Da es bei Männern (XY) nur ein X-Chromosom in jeder Zelle gibt, kommt es bei diesem X-Chromosom zu keiner Lyonisierung. Bei Frauen (XX) mit ihren zwei X-Chromosomen pro Zelle wird jeweils ein X-Chromosom inaktiviert.

Frauen mit Hämophilie

Es ist möglich, dass eine Konduktorin aufgrund der Lyonisierung niedrige Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel aufweist. Ungefähr 20 Prozent der Konduktorinnen, die Überträgerinnen für die schwere Form der Hämophilie sind, haben selbst so niedrige Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel, dass sie an einer milden Form der Hämophilie leiden. Selten kann es auch vorkommen, dass eine Konduktorin durch eine extreme Lyonisierung eine schwere Hämophilie hat. Dass ein Mädchen an einer schweren Hämophilie erkrankt, ist zudem auch dann möglich, wenn ihr Vater hämophil und ihre Mutter Konduktorin ist.

Bei bis zu einem Drittel aller hämphilen Neugeborenen sind in der Familie zuvor keine Fälle von Hämophilie aufgetreten; sie wurde somit durch eine neue Mutation verursacht.

Welche Blutungserkrankungen gibt es?

Von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die am meisten verbreitete Blutungserkrankung. Etwa ein Prozent der Bevölkerung ist davon betroffen. Alle Arten des vWS werden autosomal (teils autosomal dominant, teils autosomal rezessiv) vererbt (siehe «Wie werden Blutungserkrankungen vererbt» ab Seite 6). Man unterscheidet drei unterschiedliche Typen des vWS:

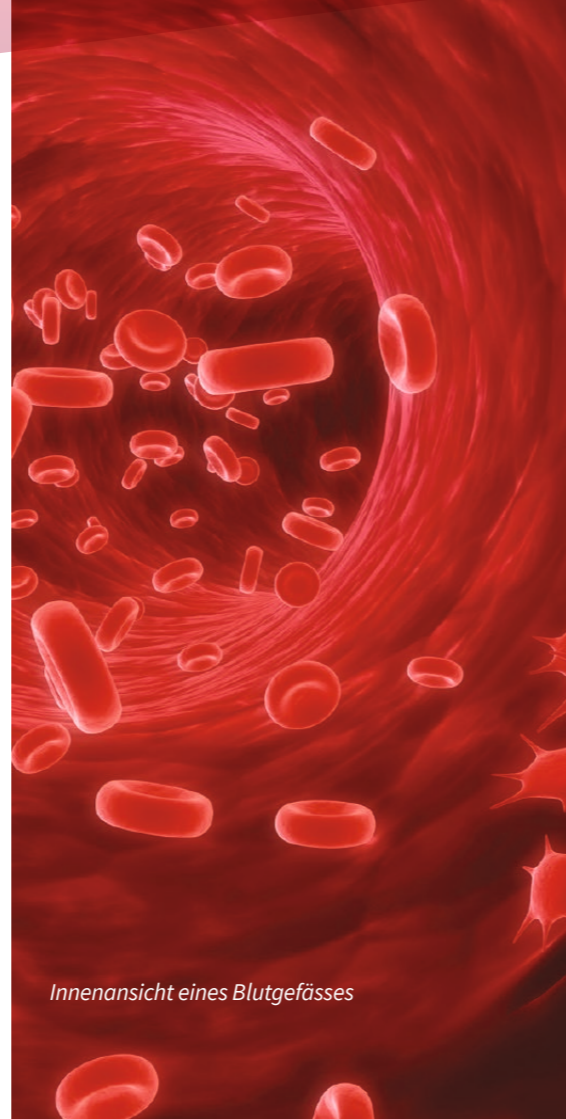
Typ 1 kommt am häufigsten vor. Hierbei ist die Menge des von-Willebrand-Faktors (vWF) im Blut verringert.

Typ 2 ist am zweithäufigsten. Das vWF-Protein weist hier einen Defekt auf, so dass es nicht voll funktionsfähig ist. Beim Typ 2 gibt es mehrere Unterarten (Subtypen).

Typ 3 ist die seltenste und zugleich schwerste Form des vWS. Menschen mit einem vWS Typ 3 haben fast keinen vWF im Blut. Da vWF für den Transport von Faktor VIII im Blut zuständig ist, haben Patienten mit einem vWS Typ 3 zugleich auch sehr niedrige Faktor-VIII-Spiegel.

Blutplättchenfunktionsstörungen

Von Blutplättchenfunktionsstörungen ist möglicherweise 0,1 bis 0,5 Prozent der Bevölkerung betroffen. Die Mehrzahl dieser Störungen ist allerdings harmlos und wird oft gar nicht diagnostiziert. Manche Arten von Blutplättchenfunktionsstörungen sind jedoch schwerwiegender, so zum Beispiel die Glanzmann-Thrombasthenie. Abhängig von der Art der Blutplättchenfunktionsstörung können die Blutplättchen sich



Innenansicht eines Blutgefäßes

nicht an die verletzte Gefäßwand anheften oder weisen Defekte an ihrer Oberfläche auf, so dass die anderen Gerinnungsfaktoren kein Gerinnsel an der verletzten Stelle bilden können. Angeborene Blutplättchenfunktionsstörungen werden durch unterschiedliche Erbgänge an die Nachkommen weitergegeben.

TTP

Unter TTP versteht man die **thrombotisch thrombozytopenische Purpura** (Moschowitz Syndrom). Es handelt sich dabei um eine Autoimmunerkrankung mit Fehlregulation des Abwehrsystems. Dabei werden Mikrothrombosen (kleine Gerinnsel) gebildet, die aus sehr grossen von-Willebrand-Faktor-Multimeren (Bestandteilen des von-Willebrand-Faktors) und Blutplättchen bestehen. Am häufigsten liegt die erworbene Form vor, die durch Antikörper gegen die von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease (ADAMTS 13) verursacht wird. Dabei unterscheidet man eine idiopathische (Ursache unbekannt) und eine sekundäre Form.

Das Krankheitsbild kann blitzartig aus völliger Gesundheit heraus auftreten. Es kommt in allen Altersstufen vor mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 2:1. Es ist weniger eine seltene, als eine vielmehr zu selten diagnostizierte Erkrankung.

Auslöser für eine Manifestation oder einen Schub sind grippale und gastrointestinale Infekte sowie Medikamente, zum Beispiel Chinin, Tiklyd oder Mitomycin.

Trotz der Therapiemöglichkeiten beträgt die Schubhäufigkeit (Häufigkeit des Wiederauftretens) circa 33 Prozent und die Letalität zehn bis 20 Prozent.

Typisch sind folgende Symptome: Neurologische Störungen aufgrund der Mikrothrombosen im Gehirn, Blutungszeichen aufgrund der Verminderung der Blutplättchen und eine hämolytische Anämie (Blutarmut) mit einem negativen Coombs-Test (negativer Antikörpertest gegen rote Blutkörperchen). Hinweise für die Diagnose

sind die Thrombozytopenie, die LDH-Erhöhung (Laktat Dehydrogenase) und Fragmentozyten (zerstörte rote Blutkörperchen) im Blutausschich. Beweise für die Diagnose sind die verminderte ADAMTS 13 Aktivität, der Nachweis von Antikörpern gegen ADAMTS 13 und das Vorhandensein von extrem grossen von-Willebrand-Multimeren.

Für die Therapie ist es sehr wichtig, dass sofort eine Plasmapherese (Blutaustausch) mit Zufuhr von FFP (fresh frozen plasma) durchgeführt wird. Eine weitere Therapiemassnahme ist die Gabe von Rituximab, das die B-Zellen, in denen die Antikörper gebildet werden, zerstört. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist zu vermeiden.

Wir unterscheiden eine nicht rezidivierende von einer chronisch rezidivierenden Form.

Sehr selten tritt die familiäre Form auf, die durch einen Gendefekt bedingt ist.

ITP

Unter ITP versteht man die **Immuntrombozytopenie**, die auch Morbus Werlhof nach dem Erstbeschreiber genannt wird. Dabei liegt eine Verminderung der Blutplättchenzahl vor, die entweder durch einen vermehrten Abbau oder eine verminderte Bildung durch Antikörper bedingt ist. Es ist eine Autoimmunerkrankung.

Wir unterscheiden eine akute ITP von einer persistierenden (länger bestehenden) und einer chronischen. Die akute ITP tritt am häufigsten bei Kindern postinfektiös (nach einer Infektion) auf und dauert in der Regel einige Wochen bis zu drei Monaten, gefolgt meist von einer spontanen Genesung.

Die persistierende ITP tritt bei Erwachsenen auf und hält in der Regel sechs Monate an. Die chronische ITP kann über zwölf Mo-

nate bestehen bleiben. Das Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern ist 3:1.

Die ITP ist eine Ausschlussdiagnose, das bedeutet, dass mehrere andere Ursachen vor Stellung der Diagnose ausgeschlossen werden müssen, wie zum Beispiel eine sogenannte Pseudothrombozytopenie, Leberzirrhose, eine medikamentös induzierte Thrombozytopenie sowie mehrere weitere Erkrankungen mit Begleitthrombozytopenie.

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Hautblutungen und Schleimhautblutungen, die bei einer Verminderung der Plättchenzahl auf zum Beispiel 50'000 auftreten können. Typisch sind die so genannten Petechien, kleine Stecknadelkopf grosse, nicht wegdrückbare Blutungen, besonders an Armen und an den Beinen. Selten können Magenblutungen auftreten. Auch eine verstärkte und verlängerte Periodenblutung kann die Folge sein.

Zur Therapie werden als Mittel der ersten Wahl Corticosteroide (1-2mg/kg/Tag) gegeben. Unterstützend kann im Kindesalter und bei Schwangeren sowie bei Notfällen eine Infusion mit gammaGlobulinen über drei bis fünf Tage angewandt werden. Nach erfolgloser Cortisontherapie kann auch eine Milzentfernung (Splenektomie) versucht werden.

Eine neue Therapieoption sind Agonisten des Thrombopoetinrezeptors. Es ist darauf zu achten, dass aspirinhaltige Schmerzmittel vermieden werden. Weiterhin sollten keine intramuskulären Spritzen gegeben und Sport mit erhöhtem Verletzungsrisiko vermieden werden.

Andere Gerinnungsstörungen

Es gibt neben der Hämophilie (siehe nächstes Kapitel) eine Reihe von weiteren Blutungserkrankungen, die durch Defekte an Gerinnungsfaktoren verursacht werden. Diese werden autosomal rezessiv vererbt.

Betroffener Gerinnungsfaktor	Anderer Name des Gerinnungsfaktors	Häufigkeit	Stärke der Blutungsneigung
Faktor I	Fibrinogen	1 von 1'000'000	normalerweise gering
Faktor II	Prothrombin	1 von 1'000'000	normalerweise gering
Faktor V		1 von 1'000'000	normalerweise gering
Faktor V in Verbindung mit Faktor-VIII		1 von 1'000'000	normalerweise gering
Faktor VII		1 von 500'000	stark, wenn der Faktorspiegel unter 1 Prozent liegt
Faktor X	Stuart-Prower	1 von 500'000	mittelstark bis stark, wenn der Faktorspiegel unter 10 Prozent liegt
Faktor XI		1 von 100'000	gering bis mittelstark, wenn der Faktorspiegel unter 15 Prozent liegt
Faktor XIII		1 von 3'000'000	stark, wenn der Faktorspiegel unter 1 Prozent liegt

Hämophilie und symptomatische Konduktorinnen

Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) sind Blutungserkrankungen, die über die Geschlechtschromosomen vererbt werden (siehe «Wie werden Blutungserkrankungen vererbt?» ab Seite 6).

Wenn Hämophilie in einer Familie weitervererbt wird, sind Art und Schweregrad der Hämophilie bei den hämophilen Männern immer gleich. Die Faktorspiegel bei den Konduktorinnen sind jedoch unabhängig vom Schweregrad der Hämophilie bei den Männern und können wegen der Lyonisierung von Frau zu Frau schwanken. Eine Konduktorin für eine leichte Form der Hämophilie kann denselben Faktorspiegel haben wie eine Konduktorin für schwere Hämophilie. Auch innerhalb einer Familie können die Spiegel

verwandter Konduktorinnen sich stark unterscheiden: von sehr niedrig bis normal.

Bei der Hämophilie werden drei Schweregrade unterschieden:

- **leichte Hämophilie:**
Faktorspiegel zwischen 5 Prozent und 40 Prozent
- **mittelschwere Hämophilie:**
Faktorspiegel zwischen 1 Prozent und 5 Prozent
- **schwere Hämophilie:**
Faktorspiegel niedriger als 1 Prozent

Frauen und Männer mit demselben Faktorspiegel können ähnliche Blutungsprobleme haben. Bei den meisten Konduktorinnen liegt der Faktorspiegel zwischen

40 Prozent und 70 Prozent, und es kommt zu keinen Blutungen. Eine Konduktorin mit einem Faktorspiegel von weniger als 40 Prozent kann als Patientin mit leichter Hämophilie oder als «symptomatische Konduktorin» bezeichnet werden.

Bei allen Mädchen und Frauen, die mit Sicherheit oder auch nur möglicherweise Konduktorinnen sind, sollte die Höhe der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Level überprüft werden, da bei Konduktorinnen mit niedrigen Faktorspiegeln eine erhöhte Blutungsgefahr besteht.

Neue Studien haben gezeigt, dass sogar Frauen mit einem Faktorspiegel von 60 Prozent eine abnorme Blutungsneigung aufweisen können, die besonders – jedoch nicht aus-

schliesslich – im gynäkologischen Bereich und bei Geburten zu Tage tritt. Bis zu 60 Prozent der Konduktorinnen haben gynäkologische Probleme im Zusammenhang mit verstärkten Menstruationsblutungen, die in ihrer Ausprägung stark variieren können.

Symptomatische Konduktorinnen sind Konduktorinnen, die wegen erniedrigter Faktorspiegel eine erhöhte Blutungsneigung aufweisen. Das Blutungsrisiko ist bei denjenigen mit den niedrigsten Faktorspiegeln am höchsten. Zu den möglichen Blutungssymptomen gehören:

- Neigung zu «blauen Flecken»
- Verlängerte Blutungszeiten bei kleineren Wunden
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Verlängerte Blutungszeiten nach Zahnextraktionen oder Operationen
- Verlängerte Blutungszeiten bei Unfällen/grösseren Verletzungen
- Stärkere und längere Monatsblutungen (Menorrhagie)
- Erhöhtes Nachblutungsrisiko nach einer Geburt (Postpartale Hämorrhagie)





Testmöglichkeiten

Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Messung

Hier wird die Menge an Faktor VIII oder Faktor IX im Blut gemessen. Es ist wichtig, die Faktorspiegel bereits in früher Kindheit zu überprüfen, da Mädchen mit einem erniedrigten Faktorspiegel einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind. Ein Mädchen mit einem normalen Faktorspiegel kann aber dennoch eine Überträgerin der Hämophilie A oder B sein.

Veränderte Hormonpegel (Schwangerschaft, Einnahme der Anti-Baby-Pille, Stillzeit), körperlicher und psychischer Stress sowie körperliche Aktivität können Auswirkungen auf den Faktor-VIII-Spiegel haben. Der Faktor-IX-Spiegel wird nicht durch Hormone beeinflusst.

Genetische Untersuchung zur

Bestimmung des Konduktorinnen-Status

Es gibt mehrere genetische Tests, die durchgeführt werden können, um festzustellen, ob ein Mädchen/eine Frau Konduktorin ist oder nicht. Diese Tests sind sehr komplex. Die Ergebnisse werden verlässlicher, wenn auch DNA eines hämophilen Familienmitglieds herangezogen werden kann.

Eine genetische Untersuchung darf in Deutschland nur durch dafür zertifizierte Ärzte durchgeführt beziehungsweise veranlasst werden. Über die Frage, ob ein genetischer Test schon in der Kindheit oder erst im Erwachsenenalter durchgeführt werden sollte, kann man unterschiedlicher Meinung sein.

Psychosoziale Aspekte

Menschen gehen auf unterschiedliche Weise damit um, wenn sie mit einer neuen Information wie der Diagnose, Konduktorin zu sein, konfrontiert werden. Dies hängt sicherlich auch vom Alter, den eigenen Beweggründen für die Durchführung des Testes sowie eventuellen früheren Erfahrungen im Zusammenhang mit der Erkrankung zusammen. Manche Konduktorinnen erfahren schon in jungen Jahren aufgrund von gesundheitlichen Problemen die Diagnose, andere als Erwachsene nach der Geburt eines hämophilen Kindes in der Familie. Ein Mädchen oder eine Frau kann viele unterschiedliche Emotionen durchleben, wenn sie erfährt, dass sie Konduktorin ist. Möglicherweise hat sie Angst vor den Konsequenzen, die dies für

ihr Leben, für ihre Beziehungen und für die Kinder, die sie vielleicht einmal haben wird, mit sich bringt. Es kann sein, dass sie sich verloren fühlt, weil sie anders ist als alle anderen, so dass sie eventuell sogar die Diagnose verleugnet und diese nicht akzeptieren will. Wenn ein Sohn mit einer Hämophilie geboren wird und in der Familie bisher keine Fälle von Hämophilie bekannt sind, müssen die Eltern auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass ihre Töchter Konduktorinnen sind. Für Eltern kann sich dies wie ein zweiter Schlag anfühlen. Wenn sich jemand dazu entscheidet, einen genetischen Test durchzuführen, hat dies meist auch auf die erweiterte Familie Auswirkungen. Ärzte, die die genetische Beratung vornehmen, können Vorschläge unterbreiten, wie man andere weibliche Familienmitglieder wie Schwestern, Töchter oder Nichten, die ebenfalls Konduktorinnen sein könnten, am besten informiert.

Weitere Informationen über Hämophilie sind auf der Geschäftsstelle kostenlos erhältlich.

Menorrhagie – Verstärkte und verlängerte Monatsblutung

Starke oder verlängerte Menstruationsblutungen (Menorrhagie) sind das häufigste Symptom bei Frauen mit Blutungserkrankungen. Eine Menorrhagie ist definiert als eine Blutung, die länger als sieben Tage andauert oder zu einem Blutverlust von mehr als 80ml pro Menstruationszyklus führt.

Zusätzlich zu einem starken Blutverlust während der Menstruationsblutung und einer verlängerten Dauer der Blutung kommt es bei vielen Frauen mit Blutungserkrankungen während der Menstruation zu einem übermässigen starken Ausfluss, teils auch mit grossen Blutgerinnseln. Heranwachsende Mädchen und Frauen nach der Menopause haben wohl am meisten zu leiden, da die Menstruationszyklen bei diesen oft ohne Eisprung verlaufen. Dies

führt zu einer ungleichmässigen Ablösung des Endometriums (Auskleidung der Gebärmutter) und begünstigt verstärkte und verlängerte Menstruationsblutungen.

Bei Frauen kurz vor Beginn der Menopause treten auch vermehrt Unterleibskrankheiten wie Fibrome (gutartige Geschwülste) und Endometriosen (Vorkommen von Gebärmutter-schleimhaut ausserhalb der Gebärmutterhöhle) auf, was das Risiko für Blutungen erhöht.

Oft ist es für Frauen schwierig zu beurteilen, ob ihre Monatsblutungen im Vergleich zu anderen Frauen aussergewöhnlich stark sind. Bei Frauen mit einer Blutungserkrankung kann der Vergleich mit anderen Familienmitgliedern irreführend sein, da

diese eventuell ebenfalls an derselben mit starken Menstruationsblutungen verbundenen Blutungserkrankung leiden. Es kann dann vorkommen, dass niemand die starken Monatsblutungen als etwas Aussergewöhnliches ansieht oder es allenfalls heisst: «Alle Frauen in unserer Familie bluten stark, wenn sie ihre Periode haben.»

Die folgenden Richtwerte sollen als Anhaltspunkt dienen, in welchen Fällen eine Menstruationsblutung als aussergewöhnlich stark und möglicherweise problematisch gelten kann:

- Dauer von mehr als sieben Tagen
- Durchnässung einer Einlage in weniger als zwei Stunden
- Unvorhersehbare Blutungen

- Menstruationsblutungen, die die Lebensqualität beeinflussen
- Menstruationsblutungen, die so stark sind, dass sie eine Anämie hervorrufen.

Behandlung von Menorrhagien bei Frauen mit Blutungserkrankungen

Da abnorme Blutungen sowohl ein Anzeichen für ein gynäkologisches Problem als auch ein Symptom einer Blutungserkrankung sein können, wird eine vollständige gynäkologische Untersuchung vor der Behandlung der Menorrhagie empfohlen.

Mit Ausnahme der Behandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAR) – wie etwa Ponstan –, die die Funktion der Blutplättchen beeinflussen, können bei Patientinnen mit Blutungserkrankungen je nach Alter, gynäkologischem Zustand und eventuell bestehendem Kinderwunsch verschiedene gynäkologische Behandlungsmassnahmen in Betracht kommen.

Behandlung mit Hormonen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva reduzieren den menstruellen Blutverlust, da sie eine Verdünnung der Gebärmutter-schleimhaut (Endometrium) und möglicherweise auch einen Anstieg des Faktor-VII- und des von-Willebrand-Faktor-Spiegels bewirken. Kombinierte hormonale Kontrazeptiva sind derzeit als kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) in Pillenform, als kontrazeptives Hautpflaster und als Vaginalring anwendbar. Sie bieten eine verlässliche Empfängnisverhütung und Zykluskontrolle und verringern Regelschmerzen sowie andere Menstruationsbeschwerden. Bei Frauen mit Blutungserkrankungen haben sie den zusätzlichen Vorteil, dass Ovulationsblutungen und Mittelschmerz (Auftreten von Schmerzen zur Zyklusmitte) unter Kontrolle gebracht werden können. Die kontinuierliche Anwendung (anstelle des traditionellen 21-Tage-Durchlaufs) ist sicher und führt dazu, dass Zeitpunkt und Häufigkeit



der Menstruation ebenso wie die mit der Blutung einhergehenden Symptome reguliert werden können. Dies kann für Frauen mit starken Menstruationsbeschwerden sehr hilfreich sein.

Bei den meisten Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva nutzen, treten keine oder nur sehr wenige Nebenwirkungen auf. Zu den ernsthaften Nebenwirkungen hormonaler Kontrazeptiva zählen Bluthochdruck, Leberprobleme und das Auftreten von Blutgerinnseln. Frauen mit Blutungserkrankungen haben jedoch möglicherweise ein etwas vermindertes Risiko für das Auftreten von Blutgerinnseln. Nebenwirkungen, die bei einigen Frauen auftreten, sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Brustempfindlichkeit und Stimmungsschwankungen. Einige dieser Nebenwirkungen bessern sich innerhalb der ersten drei Monate. Wenn die Neben-

wirkungen bestehen bleiben, kann der Arzt eine andere Marke des hormonalen Kontrazeptivums verschreiben.

Hormonspirale (Levonorgestrel Intrauterines System)

Die Hormonspirale (Levonorgestrel Intrauterines System) mit dem Gestagen Levonorgestrel (LNG-IUS, Mirena®) ist die effektivste Methode zur Behandlung von Menorrhagien und hat sich auch bei Frauen mit Blutungserkrankungen als wirksam erwiesen, um den menstruellen Blutverlust zu reduzieren. Die Hormonspirale ist zudem eine effektive und reversible Methode zur Empfängnisverhütung und daher ideal für Frauen mit Menorrhagien geeignet, die ihre Fruchtbarkeit erhalten möchten. Das häufigste Problem sind Blutungsunregelmäßigkeiten oder Blutungen ausserhalb der Menstruation, vor allem innerhalb der ersten sechs Monate. Bei Frauen mit Blutungserkrankungen besteht beim Einsetzen der Spirale ein Blutungsrisiko, so dass

der präventive Einsatz eines hämostatischen Mittels erforderlich sein kann.

Orale Progesterone

Orale Progesterone wie Medroxyprogesteroneacetat (MPA Gyn 5 Tbl.) werden zur Behandlung von Menorrhagien empfohlen, wenn sie in einem 21-Tage-Kursus (Tag 5 bis 26) eingenommen werden. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Gewichtsverlust, Blähungen, Depressionen und Blutungsunregelmäßigkeiten. In hohen Dosierungen können orale Progesterone in Kombination mit DDAVP oder Faktorpräparaten eingesetzt werden, um bei Frauen mit Blutungserkrankungen akute Menorrhagien zu behandeln.

Rein Gestagen-haltige Kontrazeptiva

Rein Gestagen-haltige Kontrazeptiva wie zum Beispiel Depo Clinovir® (Medroxyprogesteroneacetat) als Injektion, rein Gestagen-haltige Pillen (Utrogest®) und das Einsetzen von Implanon® verringern ebenfalls die Verdickung der Gebärmutter Schleim-

haut und können den menstruellen Blutverlust reduzieren oder die Menstruationen stoppen. Diese Kontrazeptiva sind allerdings mit einer hohen Rate an Blutungsunregelmäßigkeiten oder Blutungen ausserhalb der Menstruation verbunden. Das Einsetzen von Implanon® kann bei Frauen mit Blutungserkrankungen zu Blutungen führen, so dass die präventive Gabe eines hämostatischen Mittels erforderlich sein kann.

Gonadotropin-freisetzendes Hormon (GnRH) -Analoga

Diese Medikamente verhindern eine Ovulation und führen zu einer effektiven Verlingerung des menstruellen Ausflusses und der Dauer der Menstruation. Nebenwirkungen, die mit dem reduzierten Östrogenspiegel einhergehen können, sind Hitzewallungen und eine Verminderung der Knochendichte (was reversibel ist). GnRH-Analoga können für junge Frauen mit beständigen Menorrhagien oder schweren Blutungserkrankungen eine Alternative zu operativen Eingriffen sein. Wenn sie länger

als sechs Monate angewendet werden, sollte eine Hormonersatztherapie hinzukommen, um niedrigen Östrogenspiegeln entgegenzuwirken.

Hämostatische Therapiemöglichkeiten

Bei Frauen mit Gerinnungsstörungen kann eine hämostatische Therapie wirksam eingesetzt werden, um Menorrhagien unter Kontrolle zu bekommen. Die Verabreichung von die Blutgerinnung beeinflussenden Medikamenten ist bei Frauen, die Kinder bekommen wollen, die häufigste Behandlungsoption. Aber auch bei Frauen, die nicht schwanger werden wollen, können sie – eventuell auch in Kombination mit einer Hormontherapie – zum Einsatz kommen. Zu den hämostatischen Therapien zählen die Behandlung mit DDAVP (1-desamino-8-D-Arginin-Vasopressin), mit Tranexamsäure sowie mit Gerinnungsfaktorkonzentraten.

In Tablettenform eingenommene **Tranexamsäure**, bekannt unter dem Namen Cyklokapron (1g, drei- bis viermal täglich

während der Menstruation einzunehmen), wird normalerweise gut vertragen; mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Übelkeit, Kopfschmerzen und Durchfall. Tranexamsäure stabilisiert bereits gebildete Blutgerinnsel, indem sie die Aktivität des für die Auflösung von Blutgerinnseln verantwortlichen Enzyms Plasmin hemmt. Beachte: Personen mit Blutungen im Harnapparat (Blut im Urin) sollten dieses Medikament nicht anwenden.

DDAVP (Desmopressin, Minirin®) kann als intravenöse Infusion oder als Nasenspray verabreicht werden. Für die Behandlung von Menorrhagien wird es meist in Form von Nasenspray (Octostim®) angewendet (zweimal 0,1 ml in jedes Nasenloch [1 Sprühstoss = 150 µg] täglich über maximal drei bis vier Tage, normalerweise an den Tagen mit dem stärksten Blutfluss). Als Nebenwirkungen können unter anderem



eine beschleunigte Herzfrequenz, Hitze- wallungen und Kopfschmerzen auftreten. Zudem besteht ein deutliches Risiko, dass ein Natriummangel und eine Wasserreten- tion (Rückhaltung von Flüssigkeit) auftre- ten. Deshalb ist es wichtig, dass während der Behandlung die Flüssigkeitsaufnahme auf 1 Liter in 24 Stunden beschränkt wird. Wenn sehr starke Kopfschmerzen auftre- ten oder 24 Stunden nach Einnahme von DDAVP kein Wasser gelassen werden konn- te, sollte das Hämophiliezentrum oder die Notaufnahme kontaktiert werden. Bei älteren Patienten oder bei Personen mit einer kardiovaskulären Erkrankung kann Desmopressin schwerwiegendere Neben- wirkungen hervorrufen, so dass von der Anwendung eher abzuraten ist. Bei Frauen mit von-Willebrand-Syndrom Typ 1 oder 2 sollte vor der Anwendung unbedingt ein Test durchgeführt werden, da Desmopres- sin nicht bei allen Willebrand-Patienten wirksam ist.

Sowohl Tranexamsäure als auch DDAVP oder beides in Kombination können bei

der Behandlung von Menorrhagien bei Frauen mit Blutungserkrankungen erfolg- reich sein.

Bei Frauen mit schweren Gerinnungs- störungen, die auf keine andere Behandlungsmethode ansprechen, kann eine regelmässige Prophylaxe mit Gerinnungsfaktorkonzentraten notwendig sein, um die Menorrhagie unter Kontrolle zu bringen. Es stehen sowohl aus Blutplasma hergestellte (plasmatische) als auch gentech- nisch hergestellte (rekombinante) Faktorkonzentrate zur Verfügung (für von-Willebrand-Faktor derzeit nur plasmatische). Das verwendete Plas- ma wird auf durch Blut übertragbare Viren wie HIV, Hepatitis B und Hepa- titis C hin untersucht und mittels ver- schiedener Verfahren so behandelt, dass auch alle sonstigen bekannten Viren inaktiviert werden.

Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Bei Frauen mit Unterleibserkrankungen sowie bei Patientinnen, die entweder auf eine medikamentöse Behandlung nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, kann eine Operation notwendig werden. Bei Frauen mit angeborenen Blutungser- krankungen kommt es bei Operationen und/oder nach Operationen (bis zu sieben bis zehn Tage danach) vermehrt zu Blutun- gen, auch schon bei relativ kleinen Eingrif- fen wie einer Gebärmutter Spiegelung oder einer Biopsie. Daher sollten alle operativen Eingriffe in einem Zentrum mit verfügbarer Laborunterstützung und einem erfahrenen Hämostaseologen erfolgen. Eventuell ist vor der Operation eine prophylaktische Be- handlung notwendig, um das Risiko star- ker Blutungen zu vermindern. Zu den chi- rurgischen Therapiemöglichkeiten zählen die Entfernung der Gebärmutter sowie die Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut.

Diese beiden Verfahren schliessen die Möglichkeit künftiger Schwangerschaften aus und eignen sich daher nur für Frauen, die keine Kinder (mehr) bekommen wollen.

Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie)

Hysterektomie ist die Bezeichnung für eine chirurgische Entfernung der Gebärmutter, nicht aber der Eierstöcke und der Eileiter. Als häufigste Komplikation treten dabei schwere Blutungen auf. Weitere mögliche Komplikationen sind urogenitale Probleme, Infektionen und schlechte Wundheilung. Nach der Operation ist eine längere Erholungszeit notwendig. Zu möglichen Langzeitfolgen gehören ein früher Funktionsausfall der Eierstöcke (verfrühte Menopause) sowie Probleme mit dem

Harnapparat und Beeinträchtigungen der Sexualität. Blutungskomplikationen bei oder nach Operationen sind bei Frauen mit Blutungserkrankungen von besonderem Belang.

Aus diesem Grund sollte eine Hysterektomie nicht die erste Behandlungsoption sein, sondern nur dann durchgeführt werden, wenn andere Therapien fehlgeschlagen sind oder wegen einer Unterleibserkrankung eine Entfernung der Gebärmutter angezeigt ist und die Frau nichts dagegen hat, ihre Fruchtbarkeit zu verlieren.

Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut

Verschiedene Techniken zur Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut sind heutzutage weitverbreitete Alternativen zur Entfernung der Gebärmutter. Sie können eine Verminderung des menstruellen Blutflusses bei Frauen mit Blutungserkrankungen

herbeiführen. Bei der Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut wird eine dünne Schicht der Auskleidung der Gebärmutter entfernt, was bei vielen Frauen die Menstruation beendet. Bei manchen Frauen hört die Menstruation zwar nicht vollständig auf, wird jedoch auf ein normales oder schwächeres Mass gebracht.

Eine Abtragung der Gebärmutter Schleimhaut erfordert im Vergleich zu einer Entfernung der Gebärmutter eine kürzere Operationsdauer und hat zudem den Vorteil, dass man sich nach dem Eingriff schneller erholt und die Komplikationsrate geringer ist.

Mögliche Komplikationen sind:

- Krämpfe, vergleichbar mit Krämpfen bei der Menstruation, über ein bis zwei Tage
- Dünner, wässriger Ausfluss, vermischt mit Blut, der einige Wochen andauern kann
- Verstärkter Harndrang während 24 Stunden
- Übelkeit

Weitere gynäkologische Probleme

Dysmenorrhö (schmerzhafte Menstruationsblutung)

Frauen mit Blutungserkrankungen und Kondutorinnen leiden häufig unter einer schmerzhaften Menstruationsblutung. Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente wie zum Beispiel Ibuprofen sind normalerweise gut wirksam gegen diese Beschwerden, für Frauen mit Blutungserkrankungen jedoch nicht zu empfehlen, da sie die Blutplättchen-Aggregation hemmen. Andere Schmerzmittel, wie zum Beispiel Paracetamol, dürfen verwendet werden. Eine kombinierte orale Kontrazeption oder auch direkt in die Gebärmutter eingebrachte hormonelle Verhütungsmittel können helfen, die Schmerzen während der Monatsblutung zu lindern (siehe auch «hormonale Kontrazeptiva», Seite 21 ff).

Hämorrhagische Ovarialzysten

Bei der Ovulation (Eisprung) kann durch Zerplatzen des Follikels und Freisetzung der Eizelle aus dem Eierstock eine kleine Blutung hervorgerufen werden und Unterbauschmerzen verursachen. Frauen mit Blutungserkrankungen können zum Zeitpunkt der Ovulation verstärkt Blutungen und Schmerzen aufweisen oder sogar hämorrhagische Ovarialzysten (Geschwulste an den Eierstöcken) und Blutungen in die Bauchhöhle oder ins kleine Becken entwickeln. Obwohl diese gynäkologischen Komplikationen chirurgisch behandelt werden können, ist es in solchen Fällen für Frauen mit Blutungserkrankungen ratsam, eine angepasste Behandlung mit

gerinnungsfördernden Medikamenten (Tranexamsäure, DDAVP und Gerinnungsfaktorenpräparate) anzuwenden. Eine kombinierte orale Kontrazeption verhindert die Ovulation und die möglicherweise damit verbundenen Komplikationen.

Endometriose und andere gynäkologische Probleme

Endometriose ist eine schmerzhafte Erkrankung, bei der das Endometrium, das heisst, die die Gebärmutter auskleidende Schleimhaut, auch ausserhalb der Gebärmutter (zum Beispiel im Beckenraum oder in anderen Organen) zu finden ist. Es ist



nicht sicher, ob Frauen mit Blutungserkrankungen häufiger an Endometriose oder an anderen gynäkologischen Problemen wie Fibromen, Uteruspolypen und Endometri umhyperplasie (übermässiges Wachstum der die Gebärmutter auskleidenden Schleimhaut) leiden. Aus medizinischen Daten eines US-Gesundheitskontrollzentrums, in dem 102 Frauen mit von-Willebrand-Syndrom überwacht wurden, geht hervor, dass diese Frauen die genannten gynäkologischen Probleme häufiger angaben als Frauen ohne von-Willebrand-Syndrom. Da gynäkologische Erkrankungen oft mit Blutungen einhergehen, scheint es normal, dass Frauen mit Blutungserkrankungen häufiger Symptome entwickeln.

Menopause

Die Menopause ist der Zeitpunkt im Leben einer Frau, ab dem die Menstruation dauerhaft ausbleibt. Als Prä-Menopause bezeichnet man die drei bis zehn Jahre vor dem definitiven Ausbleiben der Monatsblutung – ein Zeitraum, in dem eine hormonale Umstellung erfolgt. Während

dieser Zeit kann es zu schweren oder unregelmässigen Blutungen oder auch zum so genannten Spotting (oft minimale, aber andauernde Blutung) kommen. Anormale gynäkologische Blutungen müssen ihre Ursache aber nicht immer in der Gerinnungsstörung haben. Frauen mit Blutungserkrankungen haben das gleiche Risiko wie Frauen ohne Blutungsneigung, eine andere Erkrankung zu entwickeln. Vor Beginn einer Behandlung sollten daher auch bei Frauen mit bekannter Blutungsneigung andere Blutungsursachen immer ausgeschlossen werden. Wenn die Blutungen durch fehlende Ovulation verursacht werden, kann eine Hormon-Ersatz-Therapie (HET) nötig sein. Eine Frau, die bereits eine HET anwendet, sollte sich bei ihrem Gynäkologen und ihrem Hämatologen über andere Behandlungsmöglichkeiten informieren. Die Entfernung des Endometriums oder die Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) können indiziert sein. Es ist wichtig, dass Frauen mit Blutungser-

krankungen auch nach den «fruchtbaren Jahren» einen engen Kontakt zu ihrem Gynäkologen aufrechterhalten, um Problemen, die mit der Menopause und der Blutungsneigung im Zusammenhang stehen könnten, rechtzeitig vorzubeugen.

Akute Menorrhagie bei jungen Mädchen

Die erste Regelblutung eines jungen Mädchens kann besonders stark sein. Mädchen mit einer bekannten Blutungsneigung sollten vor der ersten Monatsblutung von diesem Problem wissen und darauf vorbereitet sein. Gynäkologen und Hämatologen sollten ihren Patientinnen und deren Familien klare Hinweise geben, was im Falle eines Problems zu tun ist. Diese jungen Frauen haben ein erhöhtes Risiko, einmal eine Bluttransfusion zu benötigen. Sie sollten deshalb über einen angemessenen Impfschutz aufgeklärt werden.

Weitere Blutungsarten

In Abhängigkeit von der Art der Gerinnungsstörung und bei Konduktorinnen in Abhängigkeit vom Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Spiegel zeigen die betroffenen Frauen verschiedene Blutungssymptome: Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Hämatome (Blutergüsse) und Blutungen nach Verletzungen. Muskel- und Gelenkblutungen kommen sehr selten vor. Frauen mit Blutungserkrankungen und Konduktorinnen mit besonders niedrigen Faktorspiegeln haben ein erhöhtes Risiko, bei Operationen, Zahnextraktionen oder diversen diagnostischen Massnahmen verstärkt zu bluten. Vor solchen Eingriffen sollte eine Beratung im Hämophiliezentrum oder beim Hämatologen erfolgen.

Behandlungsmöglichkeiten

Leichte Blutungen wie Nasenbluten oder Hämatome erfordern selten eine medizinische Behandlung. Sie können meist mit Ruhe, Eis, Kompression und Hochlagerung unter Kontrolle gebracht werden. Ist dennoch eine spezifische Behandlung notwendig, dann hängt diese von der Art der Gerinnungsstörung und vom Typ der Blutung ab:

- Tranexamsäure (siehe Seite 24)
- DDAVP (Desmopressin) (siehe Seite 24)
- Faktoren-Konzentrate (siehe Seite 25)
- Kühlung mit Eis
- Lokale Blutstillungsmittel



Schwangerschaft und Geburt

Beratung vor einer Schwangerschaft

Ob eine Frau an einer Blutungsneigung leidet oder Konduktorin ist, sollte möglichst vor einer Schwangerschaft genau abgeklärt werden. Betroffene Frauen benötigen dann eine entsprechende Beratung und eine rechtzeitige Betreuung im Falle einer Schwangerschaft. Dies gilt besonders für Frauen mit schwerer Blutungsneigung und für Frauen, die möglicherweise ein Kind mit einer schweren Gerinnungsstörung bekommen werden, wie zum Beispiel Konduktorinnen der schweren Hämophilie.

Die Beratung vor einer Schwangerschaft hat zwei Vorteile:

1. Sie gibt den Frauen und ihren Familien die Möglichkeit, sich über die genetischen Zusammenhänge ihrer Erkrankung und über die Möglichkeiten einer pränatalen Diagnostik zu informieren.
2. Sie erlaubt es, die Schwangerschaft zu planen und festzulegen, wie und wo die Schwangere am besten betreut werden kann. Die Beratung beinhaltet ebenso die Aufklärung über einen angepassten Impfschutz (siehe Seite 29) sowie die Verabreichung von Folsäure. Auch ein DDAVP-Test kann erforderlich sein, um die Wirkung dieses Medikamentes zu untersuchen und einen eventuellen Einsatz zu erwägen.

Die werdende Mutter sollte die Möglichkeit haben, Kontakt mit einem Kinderarzt aufzunehmen, um die Betreuung ihres eventuell betroffenen Kindes zu besprechen.

Geschlechtsbestimmung des Fetus

Die Geschlechtsbestimmung des Fetus ist wichtig für die Betreuung der schwangeren Konduktorin. Wenn der Fetus männlich ist, sollte der Geburtsablauf genau geplant werden. Eine instrumentelle Entbindung und eine invasive Überwachung sollten vermieden werden, da die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hämophilie 50 Prozent beträgt.

Das Geschlecht des Fetus kann auf zwei verschiedene Arten bestimmt werden:

1. Mütterlicher Bluttest

Ungefähr in der 9. Schwangerschaftswoche (ssW) kann durch einen mütterlichen Bluttest fetale DNS gewonnen werden und die Geschlechtsbestimmung erfolgen.

2. Ultraschalluntersuchung

Ab dem zweiten Trimester kann das Geschlecht problemlos durch eine Ultraschalluntersuchung bestimmt werden.

Eine gesicherte pränatale Diagnosestellung ist nur durch invasive Eingriffe wie Chorionzottenbiopsie, Amniozentese (Fruchtwasseranalyse) oder Cordozentese (Nabelschnurpunktion) möglich. Es besteht ein gewisses Risiko, dass durch diese Eingriffe eine Fehlgeburt ausgelöst wird. Die ursächliche genetische Mutation muss vor einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese bekannt sein.

Die gebräuchlichste Methode zur pränatalen Diagnostik angeborener Gerinnungsstörungen ist die Chorionzottenbiopsie.

Sie wird in der 11. bis 14. ssW unter Ultraschallsicht durchgeführt. Im Vergleich zur Amniozentese, die in der 15. bis 20. ssW durchgeführt wird, erlaubt die Chorionzottenbiopsie eine frühzeitige Diagnosestellung. Für beide Eingriffe besteht ein Fehlgeburtsrisiko von etwa einem Prozent.

Die Cordozentese (unter Ultraschallsicht durchgeführte Nabelschnurlutentnahme) zur Bestimmung von Faktorspiegeln erfolgt um die 18. bis 20. ssW. Das Risiko einer Fehlgeburt ist bei diesem Eingriff grösser als bei der Chorionzottenbiopsie und der Amniozentese. Die Nabelschnurpunktion wird heutzutage selten durchgeführt, ist aber eine Option für die Fälle, in denen die kausale Genmutation nicht bekannt ist.

Frauen mit einem hohen Blutungsrisiko müssen vor jedem invasiven Eingriff eine Behandlung zur Normalisierung der Blutgerinnung erhalten.

Vorgeburtliches Management

Normalerweise bewirkt eine Schwangerschaft einen Anstieg verschiedener Gerinnungsfaktoren wie zum Beispiel Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen. (Der Faktor-IX-Spiegel verändert sich in der Regel nicht.) Diese Veränderungen verbessern die Blutgerinnung bei Frauen mit Blutungsneigung. Dennoch haben Frauen mit Blutungsneigung oft nicht so hohe Faktorspiegel wie andere Frauen und weisen daher ein erhöhtes Blutungsrisiko auf.

Fehlgeburt/ Schwangerschaftskomplikationen

Es ist nicht bewiesen, dass Frauen mit Blutungserkrankungen und Konduktorinnen eine höhere Fehlgeburtsrate aufweisen als andere Frauen. Aber Frauen mit manchen seltenen Faktorenmängeln (zum Beispiel Faktor-XIII-Mangel und Fibrinogen-Mangel) haben ein erhöhtes Risiko für eine Fehlge-

burt oder eine Plazentaablösung (vorzeitige Ablösung der Plazenta von der Gebärmutter mit Unterbrechung des Blutflusses und der Sauerstoffversorgung des Fetus). Die Frauen benötigen eine Faktorenersatztherapie während der Schwangerschaft, um solche Komplikationen zu vermeiden.

Bei etwa 20 Prozent aller Schwangerschaften kommt es zu mindestens einer Blutungskomplikation. Das heißt, dass Blutungen nicht nur durch eine Gerinnungsstörung bedingt sein können. Daher sollte bei Blutungen bedacht werden, dass es sich auch um schwangerschaftsbedingte Blutungen handeln kann.

Betreuung während der Wehentätigkeit und der Geburt

Das Geburtsmanagement hängt von den Bedürfnissen der Schwangeren und des eventuell betroffenen Kindes zum Zeitpunkt

der Geburt ab. Frauen mit einer Gerinnungsstörung sollten idealerweise zur vorgeburtlichen Betreuung und zur Entbindung in ein Zentrum überwiesen werden, in dem Risikoschwangerschaften betreut werden und an dem, wenn möglich, ein Hämophilie-Behandlungszentrum angeschlossen ist oder zumindest ein mit der Behandlung von Hämophilie vertrauter Arzt (Spezialist für Hämophilie oder Hämatologe mit Erfahrung in der Blutgerinnung) sowie ein Labor, eine Apotheke und eine Blutbank vor Ort sind.

Wenn die Mutter nicht in der Nähe eines Hämophilie-Behandlungszentrums wohnt, sollten die örtliche Klinik und das Behandlungsteam auf die Bedürfnisse von Mutter und Kind vorbereitet sein. Wichtige Entscheidungen sollten im Voraus getroffen werden. Vor der Entbindung sollten die Frauen die Möglichkeit haben, mit einem Anästhesisten zu sprechen. Es gibt keine einheitliche Empfehlung über die Faktorspiegel, die für eine Epiduralanästhesie nötig sind, aber

man kann davon ausgehen, dass ein Spiegel von >0.5 E/ml (50 Prozent) bei einer ansonsten normalen Blutgerinnung für eine sichere Epiduralanästhesie ausreichend ist.

Es ist darauf zu achten, dass die Faktorspiegel ein bis zwei Wochen nach der Geburt auf die Basiswerte absinken.

Es ist möglich, mit Faktorspiegel-Werten vom letzten Schwangerschaftstrimester zu arbeiten, um einen entsprechenden Plan für die Geburt zu entwickeln. Wenn die Faktorspiegel im dritten Trimester niedrig sind, ist möglicherweise eine prophylaktische Behandlung nötig, um Blutungen vorzubeugen.

Desmopressin (DDAVP) kann bei Konduktorinnen für Hämophilie A und bei Frauen mit von-Willebrand-Syndrom vor invasiven Eingriffen zur Erhöhung des Faktor-VIII und des von-Willebrand-Faktor-Spiegels eingesetzt werden. Generell besteht für Mutter und Kind kein Risiko, allerdings ist Vorsicht geboten, wenn die Anwendung direkt unter





der Geburt erfolgen soll. Wegen der Gefahr der Flüssigkeitsretention sollte Desmopressin bei Frauen mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Auch der Fetus hat ein erhöhtes Risiko, unter der Geburt Blutungskomplikationen zu erleiden. Invasive Überwachungstechniken (zum Beispiel Skalpelektroden, Skalp-Blutentnahmen) und instrumentelle Geburtshilfen (Saugglocke, Zange) sollten bei Schwangerschaften mit möglicherweise betroffenen Feten vermieden werden. Solche Eingriffe können mit schweren Kopfblutungen einhergehen.

Eine normale vaginale Entbindung ist bei Konduktorinnen nicht kontraindiziert. Eine verlängerte Wehentätigkeit sollte jedoch vermieden und die Geburt so schonend wie möglich beendet werden. Obwohl ein Kaiserschnitt das Risiko einer Blutung beim Neugeborenen nicht vollständig verhindern kann, sollte die Entscheidung zu dieser Form der Entbindung rechtzeitig getroffen werden, um das Risiko einer Blu-

tungskomplikation beim Neugeborenen zu vermindern.

Wenn der Kopf des Kindes schon tief im Becken eingestellt ist, wird eine tiefe Zangen Geburt als weniger traumatisch eingestuft als ein Kaiserschnitt. Die Entbindung sollte in diesen Fällen von einem erfahrenen Geburtshelfer geleitet werden.

Eine erste Faktorspiegelmessung kann schon im Nabelschnurblut erfolgen. Im weiteren Verlauf werden die erhobenen Befunde durch eine Blutuntersuchung des Neugeborenen bestätigt.

Bei der Bestimmung der Faktorspiegel sollte berücksichtigt werden, dass die Vitamin K abhängigen Faktoren (FII, VII, IX und X) wegen der relativen Unreife der Leberfunktion des Neugeborenen abhängig von der Schwangerschaftswoche sind und die Erwachsenenwerte erst etwa im 6. Lebensmonat erreicht werden. Es ist daher nicht möglich, leichte Formen dieser angeborenen Gerinnungsstörungen schon bei der Geburt zu

diagnostizieren. Es ist jedoch möglich, eine Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) unmittelbar nach der Geburt zu diagnostizieren.

Eine Notfallschädelsonografie, durch die offene Fontanelle, sollte bei allen Neugeborenen durchgeführt werden, die ein erhöhtes Risiko für eine Gerinnungsstörung aufweisen und bei denen die Geburt traumatisch verlaufen ist oder die Symptome einer eventuellen Hirnblutung zeigen. In solchen Fällen kann eine Behandlung mit Faktorenkonzentraten erforderlich sein.

Bei allen Neugeborenen mit einer gesicherten Gerinnungsstörung sollte je nach klinischem Verlauf eine Ultraschalluntersuchung des Schädels oder andere weiterführende Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Vitamin K sollte oral und nicht intramuskulär verabreicht werden. Alle intramuskulären Injektionen müssen vor Bekanntsein des Gerinnungsstatus des Neugeborenen

vermieden werden. Die BCG-Impfung (Schutzimpfung gegen Tuberkulose), die in die oberste Hautschicht erfolgt, darf durchgeführt werden.

Der so genannte Guthrietest, bei dem Blut aus der Ferse des Neugeborenen entnommen und auf angeborene Störungen wie die Phenylketonurie oder eine Schilddrüsenunterfunktion untersucht wird, darf durchgeführt werden. Die Blutentnahmestelle sollte fünf Minuten lang gut komprimiert und während 24 Stunden überwacht werden. Wird bei einem Neugeborenen ein niedriger Faktorspiegel gefunden, so sollte dieses Kind einem Kinderhämatologen vorgestellt werden.

Bis zur vollständigen Abklärung des Gerinnungsstatus sollte kein chirurgischer Eingriff (zum Beispiel die Zirkumzision) vorgenommen werden.

Betreuung nach der Geburt

Die bekannteste Ursache postpartaler Blutungen (PPB) sind die Uterusatonie (ungenügende Uteruskontraktion), die unvollständige Plazentaablösung sowie Verletzungen der Geburtswege. Aber auch Gerinnungsstörungen können PPB verursachen. Etwa zwei bis drei Wochen nach der Geburt fallen die während der Schwangerschaft erhöhten Faktorspiegel wieder auf die vor der Schwangerschaft gemessenen niedrigen Werte ab. Das Risiko einer Blutung ist somit nach einer Fehlgeburt und nach der Geburt am grössten. PPB können bis zu sechs Wochen nach der Entbindung auftreten. Frauen mit Gerinnungsstörungen, besonders solche mit schweren Gerinnungsstörungen, haben ein erhöhtes Risiko für primäre und sekundäre PPB.

Als primäre PPB bezeichnet man einen Blutverlust von 500 ml und mehr in den ersten 24 Stunden nach der Entbindung.

Kommt es danach, zwischen 24 Stunden und sechs Wochen nach der Geburt, zu einer übermässigen Blutung, so spricht man von einer sekundären PPB.

Blutungen im Bereich des Perineums und vaginale Hämatome sind seltene Komplikationen einer vaginalen Entbindung, kommen aber bei Frauen mit Blutungserkrankungen, besonders nach operativer vaginaler Entbindung, gehäuft vor.

Frauen mit angeborenen Gerinnungsstörungen können, wie andere Frauen auch, infolge schwangerschaftsbedingter Risiko faktoren oder anderer schwangerschaftsbedingter Ursachen nach der Geburt bluten. Bei Frauen mit niedrigen Faktorspiegeln oder mit anderen angeborenen Gerinnungsstörungen kann eine prophylaktische Faktorengabe während und nach der Geburt (drei bis vier Tage nach vaginaler Entbindung und fünf bis sieben Tage nach Kaiserschnitt) nötig sein.

Die während der Schwangerschaft erhöhten Faktorspiegel sinken nach der Geburt wieder in den zuvor bekannten Bereich ab, deshalb haben diese Frauen ein erhöhtes Risiko sekundärer postpartaler Blutungen. In diesen Fällen können Tranexamsäure oder eine kombinierte orale Kontrazeption (Pille) helfen, solche Blutungen zu verhindern oder zu behandeln.

Stillen

Schwangerschaftshormone erhöhen die Faktor-VIII- und von-Willebrand-Faktor-Spiegel. Mütter, die ihr Baby stillen, können während der Stillzeit noch erhöhte Schwangerschafts-Hormonspiegel aufweisen und somit von erhöhten Faktorspiegeln profitieren. Dies kann sie in den ersten Wochen nach der Geburt vor Blutungen schützen. Frauen mit anderen Gerinnungsstörungen können nach der Geburt bluten, auch wenn sie stillen. Bei ihnen haben die Schwangerschaftshormone keine Wirkung auf die Gerinnungsstörung.

Desmopressin und Tranexamsäure gehen mit der Muttermilch zum Kind über.

Fazit

Es ist von grösster Wichtigkeit, dass Frauen mit Blutungserkrankungen bestmöglich über ihre Erkrankung informiert sind und die möglichen Auswirkungen auf Regelblutung, Schwangerschaft und Menopause sowie das Blutungsrisiko bei einem eventuellen chirurgischen Eingriff kennen. Wir hoffen, dass diese Broschüre Sie dabei unterstützen kann.



Werden Sie Mitglied bei der Schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft

Die Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft (SHG) wurde 1965 gegründet. Sie ist eine Selbsthilfeorganisation, die sich für Hämophile und Betroffene mit anderen angeborenen Gerinnungsstörungen sowie deren Angehörige einsetzt. Fachlich steht ihr das Swiss Haemophilia Network SHN zur Seite, das sich aus behandelnden Ärzten der Hämophilie-Zentren zusammensetzt. Die SHG vertritt die Interessen der Betroffenen in der Öffentlichkeit sowie gegenüber den Kostenträgern und den Medikamentenherstellern.

Die SHG ist, wie viele andere Schweizerische Patientenorganisationen, Mitglied von AGILE, der Dachorganisation der Behindertenselbsthilfe. Über AGILE nimmt die SHG auch Einfluss auf politische Prozesse und Meinungsbildungen, z.B. wenn es um IV-Renten oder Gleichstellung von Behinderten geht.

Als Mitglied der World Federation of Hemophilia unterhält die SHG Kontakt zu ausländischen Hämophilie-Gesellschaften. Sie verwaltet einen Solidaritätsfonds für Betroffene in finanziellen Notlagen und informiert über Versicherungs- und Rechtsbelange.



Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft
Association Suisse des Hémophiles
Società Svizzera Emofilia

Geschäftsstelle

Postfach 515
9450 Altstätten

Telefon 044 977 28 68
Telefax 044 977 28 69
administration@shg.ch
<http://www.shg.ch>