

Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie

Die Lebenserwartung eines heutigen Hämophiliepatienten unterscheidet sich nicht mehr wesentlich von derjenigen eines Gerinnungsgesunden. Die Zahl der operativen Eingriffe bei Hämophiliepatienten steigt daher an. Damit einhergehend sind hohe Anforderungen an die präoperative Vorbereitung und perioperative Versorgung zu stellen, die der behandelnde Anästhesist kennen sollte.

Grundlagen

Hämophilie A bzw. B ist eine angeborene, X-chromosomal vererbte Hämostase-störung. Hämophilie A ist mit einer Verminderung bzw. dem Fehlen der biologischen Aktivität des Faktors VIII (FVIII) verbunden. Bei Hämophilie B kommt es zu einem Fehlen der biologischen FIX-Aktivität [1]:

- Hämophilie A: Mangel an FVIII,
- Hämophilie B: Mangel an FIX.

Diese angeborenen Gerinnungsstörungen treten mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 Einwohnern in Deutschland auf. Dabei ist die Hämophilie A 5- bis 6-mal häufiger als die Hämophilie B. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs sind Jungen bzw. Männer klinisch betroffen, während Frauen die Erkrankung als Konduktorinnen übertragen. Abhängig von der Ausprägung der Erkrankung kann es bereits bei leichten Traumata oder auch „spontan“ zu schweren, potenziell lebensbedrohlichen Blutungsepisoden kommen. Im Rahmen von größeren Verletzungen

und bei operativen Eingriffen muss bei allen Hämophiliepatienten mit deutlich erhöhter Blutungsneigung gerechnet werden, die eine adäquate Planung sowie prophylaktische peri- und postoperative Therapie erforderlich macht.

Funktion und Pathophysiologie

Faktor VIII wird vorwiegend in der Leber gebildet. Er wird durch Thrombin aktiviert; die Inaktivierung des aktivierten FVIII (FVIIIa) erfolgt durch aktiviertes Protein C. Im Blut zirkuliert FVIII in nichtkovalenten Komplexen mit dem hochmolekularen Willebrand-Faktor (WF); dieser dient als Trägerprotein und schützt das FVIII-Protein vor einem vorzeitigen proteolytischen Abbau. Die biologische Halbwertszeit (HWZ) des FVIII beträgt 8–12 h [2, 3].

Faktor IX wird ebenfalls in der Leber gebildet. Er gehört zu den Faktoren des Prothrombinkomplexes (FII, VII, IX, X), für deren Synthese Vitamin K benötigt wird. Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease FIXa. Der wichtigste physiologische Inhibitor von FIXa ist das Antithrombin. Seine biologische HWZ beträgt 18–24 h [2, 3].

In einem zellbasierten Modell der Gerinnungsaktivierung werden 3 Phasen unterschieden (■ **Abb. 1**; [4]):

- Initiation,
- Amplifikation und
- Propagation.

Während der Initiation kommt es durch einen Endotheldefekt zur Interaktion von

„tissue factor“ (TF), der im Subendothel in hoher Konzentration vorliegt, mit dem im Blut zirkulierenden FVIIa. Der Komplex aus TF und FVIIa initiiert die weitere Umwandlung von FVII zu FVIIa, der in der Folge FX aktiviert und zur Bildung kleiner Mengen von Thrombin führt. In der Amplifikation aktiviert der FVIIa/TF-Komplex den FIX zu FIXa (sog. Joso-Schleife), der zusammen mit FVIIIa ebenfalls FX zu FXa umwandelt und in der zusätzlichen Generierung von Thrombin resultiert. Der sog. Tenasekomplex (FVIIIa+FIXa+Phospholipide+Kalzium) stellt damit einen wichtigen Verstärkermechanismus der Thrombinbildung dar. In der Propagation kann das bereits entstandene Thrombin durch Aktivierung des FXI mehr Tenase generieren und seine weitere Aktivierung fördern. Zugleich ist Thrombin ein potenter Aktivator der Thrombozyten und führt zur Bereitstellung von gerinnungsaktiven Oberflächen. Die beschriebenen Prozesse gehen mit einer massiven Verstärkung und Aufrechterhaltung der Thrombingenerierung einher und münden schlussendlich in der Thrombusbildung.

Eine Aktivitätsminderung des FVIII oder FIX schränkt die Bildung des Tenasekomplexes ein. Die verminderte FXa-Bildung resultiert in der Folge in einer Beeinträchtigung der Thrombingeneration, und es kommt zur verzögerten Fibrinbildung [2, 3]. Somit unterstreicht das aktuelle Modell der Gerinnungsaktivierung die wichtigen physiologischen Funktionen von FVIII und FIX.

S. Lison · M. Spannagl

Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie**Zusammenfassung**

Hämophilie A und B sind X-chromosomal vererbte Gerinnungsstörungen mit Verminderung bzw. Fehlen der biologischen Aktivität des Faktors VIII (Hämophilie A) bzw. Faktors IX (Hämophilie B), die sich in verschiedene Schweregrade (mild, moderat, schwer) einteilen lassen. Je nach Schweregrad kann es bereits „spontan“ oder erst im Rahmen von Verletzungen oder Operationen zu schweren Blutungen kommen. Eine Hämophilie sollte keine Kontraindikation für einen invasiven Eingriff darstellen. Verschiedene Voraussetzungen müssen allerdings erfüllt sein, um eine erfolgreiche Operation und einen unkomplizierten postoperativen Verlauf sicher-

zustellen. In dieser Übersichtsarbeit wird ein Überblick über das Krankheitsbild der Hämophilie mit seinen wichtigsten laborchemischen und klinischen Aspekten sowie den möglichen spezifischen und unspezifischen Behandlungsoptionen gegeben und auf die besonderen Erfordernisse eingegangen, die die perioperative Betreuung dieser Patienten mit sich bringt.

Schlüsselwörter

Hämophilie A · Hämophilie B · Operation · Substitutionstherapie · Adjuvante Maßnahmen

Perioperative management of patients with hemophilia**Abstract**

Hemophilia A and hemophilia B are X chromosome-linked congenital bleeding disorders caused by a deficiency or absence of activity of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B), which are graded in different degrees of severity (mild, moderate, severe). Depending on the severity patients may experience spontaneous bleeding episodes or will develop excessive bleeding in the context of injuries or surgery. Hemophilia should not be a contraindication for an invasive procedure; however, a number of conditions are required to provide suc-

cessful surgery and an uncomplicated and safe postoperative course. This review provides an overview of hemophilia and the key biochemical laboratory and clinical aspects as well as possible specific and non-specific treatment options and addresses the special needs for the perioperative care of these patients.

Keywords

Hemophilia A · Hemophilia B · Surgery · Replacement therapy · Adjuvant measures

Klinische Symptome

In Abhängigkeit von der Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors lässt sich die Hämophilie in unterschiedliche Schweregrade einteilen (■ **Tab. 1**; [5]). Die klinische Ausprägung der Erkrankung korreliert mit dem Ausmaß der Aktivitätsminderung (■ **Tab. 1**). Der Schweregrad der Hämophilie ist durch den Defekt im FVIII- bzw. FIX-Gen festgelegt und bleibt daher innerhalb einer Familie meist gleich. Etwa 50% der Patienten leiden an einer schweren oder moderaten Form der Erkrankung und sind in ständiger Behandlung. Typische Blutungsmanifestationen bestehen in Muskel-, Weichteil- und Gelenkblutungen [6]. Betroffen sind v. a. Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke. Durch rezidivierende Einblutungen in dasselbe Gelenk (Zielgelenk, „target joint“) können immer wieder auftretende Entzündungsreaktionen im Sinne einer reaktiven, chronischen Synovitis und degenerative Veränderungen ausgelöst werden, die sich chronisch im fortschreitenden Funktionsverlust mit der Gefahr einer dauerhaften Schädigung des Gelenks manifestieren (hämophile Arthropathie, [6]). Schleimhautblutungen und Einblutungen in Organe bzw. Hirnblutungen sind möglich, aber vergleichsweise selten. Blutungsfrequenz und -muster hängen im Wesentlichen vom Schweregrad der Hämophilie, dem Lebensalter und evtl. Begleiterkrankungen bzw. -medikationen des Patienten ab (■ **Tab. 2**). Klinische Unterschiede zwischen Hämophilie A und B bestehen nicht. Bei Konduktorinnen der schweren und moderaten Form der Erkrankung findet sich häufig eine verminderte Aktivität von FVIII bzw. FIX in der Labordiagnostik. Im Alltag sind diese Patientinnen in der Regel nicht beeinträchtigt. Im Rahmen von Risikosituationen wie beispielsweise größeren Verletzungen oder bei operativen Eingriffen kann jedoch in Einzelfällen eine klinisch relevante Blutungsneigung bestehen, die eine prophylaktische Therapie erforderlich macht.

Komorbidität

In der Vergangenheit war die Übertragung transfusionsrelevanter Viren die

schwerwiegendste Nebenwirkung der Substitutionstherapie. So ist auch heute noch eine relevante Anzahl der erwachsenen Patienten positiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) und/oder an einer chronischen Hepatitis-C-Infektion erkrankt.

Mit der Verfügbarkeit von (sicheren) Faktorenpräparaten, der damit verbundenen Abnahme der blutungsbedingten Sterblichkeit und der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) bei HIV-Infektion bzw. neueren Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis C Infektion steigt die Population der älteren Hämophiliepatienten deutlich an. So dürfte sich die Lebenserwartung eines heutigen Hämophiliepatienten nicht mehr wesentlich von derjenigen eines Gerinnungsgesunden unterscheiden.

Aufgrund der nunmehr erhöhten Lebenserwartung werden (altersbedingte) Komorbiditäten in der hämophilen Population zunehmend häufiger zu beobachten sein [7, 8]. Die hämophile Arthropathie ist derzeit die häufigste Komorbidität, die Hauptursache für chronische Schmerzen sowie Behinderungen und infolgedessen der Grund für eine Vielzahl an operativen Eingriffen [9].

Die steigende Zahl von Begleiterkrankungen bei älteren Hämophiliepatienten im Zusammenhang mit dem höheren Lebensalter und deren Behandlung werden zukünftig eine neue, große Herausforderung darstellen; dies gilt gerade auch in der perioperativen und perinterventionellen Betreuung [7, 8, 10]. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass in den kommenden Jahren mit einer zunehmen-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Klassifikation der Schweregrade, Therapie und klinische Symptome der Hämophilie

Schweregrad	Hämophilie A	Hämophilie B	Klinische Symptome
Schwer (<1%)	Faktor-VIII-Konzentrat	Faktor-IX-Konzentrat	Ausgeprägte Blutungsneigung, Blutungen spontan
Moderat (1–5%)	Faktor-VIII-Konzentrat	Faktor-IX-Konzentrat	Blutungen nach minimalen Traumata
Mild (>5–40%)	DDAVP (bei kleineren Eingriffen, nach Wirksamkeitstestung) Faktor-VIII-Konzentrat	Faktor-IX-Konzentrat	In Abhängigkeit von der Restaktivität: Blutungen nach schweren bzw. bereits nach leichten Traumata

DDAVP 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin.

Tab. 2 Zusätzliche Risikofaktoren einer Blutungsneigung

Operationsassoziierte Risiken
Art und Lokalisation des Eingriffs
Ausmaß des Eingriffs (z. B. große Wundflächen, großer Blutverlust)
Dauer der Wundheilung
Postoperative Komplikationen (z. B. Infektionen, Nahtdehiszenz)
Patientenspezifische Risiken
Begleiterkrankungen
– Thrombozytopenie
– Lebersyntheseeinschränkung (z. B. bei chronischer Hepatitis)
– HIV-Infektion
Begleitmedikation (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer)
Anämie
Infektion (akut oder chronisch)
Hemmkörper (auch anamnestisch)

HIV humanes Immundefizienzvirus.

setzung von FVIII und WF aus Gefäßendothelien auch die Fibrinolyse durch Freisetzung von Plasminogenaktivator. Diese Aktivierung klingt aber ab, bevor FVIII und WF ihren Maximalspiegel erreichen. Bei der prophylaktischen Anwendung sollte daher ein Zeitintervall von 1 h zwischen dem Ende der DDAVP-Infusion und dem vorgesehenen Eingriff eingehalten werden; nicht selten erfolgt die zeitgleiche Verabreichung von Tranexamsäure. Die Wirkung ist mit einer starken Tachyphylaxie verbunden, d. h., nachfolgende Gaben von DDAVP erzielen aufgrund zunehmender Entleerung der endogenen Speicher immer geringere Effekte [6, 12]. Falls höhere Faktorenaktivitäten für längere Zeit erforderlich sind, muss daher die Gabe entsprechender Faktorenpräparate in Betracht gezogen werden. 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin bewirkt eine Wasserreten-

tion und kann in seltenen Fällen schwere Hyponatriämien mit dem Risiko konsekutiver zerebraler Krampfanfälle auslösen [12]. Daher ist der Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern unter 4 Jahren sowie bei Patienten mit zerebralem Anfallsleiden kontraindiziert. Weitere (relative) Kontraindikationen sind Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und thrombembolische Ereignisse. Eine strenge Indikationsstellung sollte bei einem Alter der Patienten von über 65 Jahren und bei bestehender Schwangerschaft erfolgen. Aufgrund der antidiuretischen Wirkung und evtl. auftretender Kreislaufreaktionen sollte auf die regelmäßige Überwachung der Herz-Kreislauf-Parameter sowie des Elektrolythaushalts geachtet werden. Der Wasserretention und Hyponatriämie kann durch eine Flüssigkeitsrestriktion am Tag der Applikation, insbesondere bei ambulanten Eingriffen, vorgebeugt werden. Bei ausgeprägter Hyponatriämie sollte ggf. die Gabe von Schleifendiuretika erwogen werden. Eine „Flush“-Symptomatik und vorübergehende Kopfschmerzen können durch die Einhaltung einer Infusionsdauer von mindestens 30 min reduziert werden.

Faktor-VIII/IX-Präparate

Die Faktorenpräparate werden derzeit entweder aus humanem Plasma (plasmatisch) oder gentechnologisch (rekombinant) aus tierischen Zellkulturen hergestellt. Die humanen Faktorenpräparate werden aus großen Plasma-Pools generiert [1, 14]. Die Separation erfolgt durch Kryopräzipitation und/oder weitere Isolierungsschritte wie Ionenaustausch-, Af-

finitäts- und Immunaффinitätschromatographie bzw. Fällungsverfahren.

Im Rahmen der Substitutionstherapie sind einige Grundsätze zu berücksichtigen. Auf dem deutschen und internationalen Markt befindet sich eine große Zahl verschiedener FVIII- und FIX-Präparate mit teilweise unterschiedlicher Zusammensetzung und verschiedenen Handelsnamen. In der Regel wird jeder Patient mit einem speziellen Faktorenpräparat versorgt. Wenn möglich, sollte dies beachtet werden. Es stehen unterschiedliche Packungsgrößen von 250 IE, 500 IE, 1000 IE oder auch 2000 IE und 3000 IE bzw. beim FIX zusätzlich 200 IE, 600 IE und 1200 IE zur Verfügung. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass nur ganze Packungen verwendet werden. Die Präparate selber müssen vollständig und ohne Flocken aufgelöst werden. Schaumbildung, durch Schütteln während des AuflöSENS, sollte vermieden werden. Die Faktorenpräparate werden direkt nach dem Auflösen langsam i.v. als Bolus innerhalb weniger Minuten appliziert oder als Kurzzeitinfusion verabreicht. Eine s.c.- oder i.m.-Injektion ist kontraindiziert.

Ziel einer Substitutionstherapie ist es, die erniedrigte FVIII- bzw. FIX-Aktivität auf einen für die jeweilige Situation erforderlichen Spiegel anzuheben. Generell kann davon ausgegangen werden, dass 1 IE Faktor/kgKG zu einem Aktivitätsanstieg um 1–2% (FVIII) bzw. 1% (FIX) führt [2].

Faustregel einer Initialdosis zur Erzielung eines bestimmten Aktivitätsanstiegs [2, 3]:

- FVIII: Dosis (IE) = 0,5 • Körpergewicht (kgKG) • gewünschter Anstieg (%),
- FIX: Dosis (IE) = 1,0 • Körpergewicht (kgKG) • gewünschter Anstieg (%).

Der maximale Aktivitätsanstieg wird als Wiederfindungsrate („recovery“) bezeichnet; dieser wird 15–30 min nach dem Applikationsende erreicht. Neben der Recovery ist die Halbwertszeit (HWZ) eine wichtige Nenngröße. Eine der Initialdosis nachfolgende Substitutionstherapie wird daher durch die HWZ und die jeweilige klinische Situation bestimmt und durch wiederholte Aktivitätsbestimmungen des Faktors im Patientenplasma kon-

Tab. 3 Differenzialdiagnosen einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit

Angeboren	– Mangel an FVIII, IX, XI, XII
	– Mangel an FII, V, X
	– Fibrinogenmangel (nur bei ausgeprägtem Mangel)
	– Willebrand-Syndrom (insbesondere Typ IIN)
	– Mangel an (Prä-)Kallikrein, „High-molecular-weight“-Kininogen (HMWK)
Erworben	– Lupusantikoagulanzien
	– Unspezifische Inhibitoren
	– Spezifische Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren (in der Regel gegen FVIII, seltener gegen FIX oder andere Faktoren)
	– Medikamentenassoziiert (z. B. Heparin, direkte Thrombininhibitoren)
	– Hämodilution
	– Komplexe Gerinnungsstörungen (z. B. im Rahmen einer Lebersynthese-störung oder einer DIC)

DIC, „disseminated intravascular coagulation“ (disseminierte intravasale Koagulopathie).

trolliert. Entsprechend der HWZ erfolgt beim FVIII-Mangel eine Substitution in einem 8- bis 12-stündigen Abstand und beim FIX-Mangel im Abstand von 12–24 h.

Kontinuierliche Infusion

Neben der Gabe per Bolus kann eine Substitutionstherapie, insbesondere perioperativ, mithilfe kontinuierlicher Dauerinfusion erfolgen. Dadurch können ein gleichmäßiger Spiegel aufrechterhalten und eine Einsparung an Faktorenpräparaten ermöglicht werden [15, 16]. Allerdings gibt es bisher wenig Daten und Richtlinien zur genauen Dosierung bzw. Dosisanpassung [17]. Daneben besteht eine ganze Reihe von Bedenken. So wurde bereits mehrfach über das erhöhte Auftreten einer Hemmkörperbildung unter dieser Applikationsform berichtet, insbesondere bei bisher nichtbehandelten, leichten und moderaten Verlaufsformen der Erkrankung [18]. Die Infusion in eine periphere Vene kann leicht zu Irritation mit nachfolgender Thrombophlebitis führen, sodass die parallele Gabe kleiner Mengen an unfraktioniertem Heparin ratsam ist [15, 19]. Bei der Herstellung

der Infusionslösung ist zu beachten, dass diese unter sterilen Bedingungen erfolgen sollte, um eine bakterielle Kontamination mit der Gefahr einer bakteriellen Überwucherung zu vermeiden [15, 19]. Außerdem sollte der rekonstituierte Faktor vor Licht geschützt werden, um die Stabilität sicherzustellen und der Gefahr instabiler Plasmaspiegel zu begegnen [19].

Dokumentationspflicht

Gemäß § 14 des Transfusionsgesetzes besteht für alle Faktorenpräparate, sowohl plasmatisch als auch rekombinant hergestellte, eine patienten- und produktbezogene Chargendokumentationspflicht [20]. Die Daten sind mindestens 30 Jahre lang aufzubewahren. Im Fall einer Rückverfolgung („look-back“) muss sichergestellt sein, dass darauf unverzüglich zurückgegriffen werden kann und die Daten sowohl patienten- als auch produktbezogen genutzt werden können.

Unerwünschte Wirkungen

Mit zunehmender Reinheit und verbesserter Qualität der Präparate werden vorübergehende unerwünschte Wirkungen insgesamt nur noch selten gesehen [2]. Vereinzelt kann es zu allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen kommen, die durch die Gabe von Antihistaminika und ggf. Kortikosteroiden gut zu behandeln sind. Daneben finden sich unspezifische Reaktionen wie Geschmacksveränderungen, Übelkeit, Schwindelgefühl sowie Schmerzen bzw. Rötung an der Einstichstelle.

Die in der Vergangenheit gefürchtete Infektionsgefahr aufgrund der Übertragung von transfusionsrelevanten Viren wurde durch die Auswahlkriterien der Plasmaspender, Screening der Pools auf Antikörper mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR), Sperr- und Quarantänelagerung der Plasmen sowie von in den Herstellungsprozess integrierten Virusreduktions- und Virusinaktivierungsmaßnahmen wesentlich gemindert, sodass heutzutage ein sehr hohes Maß an Virussicherheit besteht [14]. Ein Restrisiko verbleibt bei der Übertragung unbehüllter, kleiner Viren, wie sich aus einer aktuellen

Studie von Soucie et al. [21] zur erhöhten Parvovirus-B19-Durchseuchungsrate bei Kindern, die mit plasmatischen Faktorenkonzentraten behandelt wurden, ergibt.

Hemmkörperbildung durch Alloantikörper

Heutzutage ist die Hemmkörperbildung, d. h. die Bildung von Alloantikörpern gegen den substituierten Faktor, die schwerwiegendste Komplikation im Rahmen der Substitutionstherapie [3]. Der therapeutisch verabreichte FVIII wird vom Immunsystem des Patienten als fremd angesehen und inaktiviert. Die FVIII-Aktivität im Blut eines solchen Patienten steigt daher nach der FVIII-Gabe nicht oder nur sehr unzureichend an; eine Substitutionstherapie mit FVIII kann damit praktisch unwirksam werden. Der Verdacht auf Vorliegen eines Hemmkörpers besteht, wenn keine adäquate Recovery nach der Substitution zu verzeichnen ist oder die HWZ deutlich kürzer ausfällt, als zu erwarten wäre, bzw. wenn eine Blutung persistiert, obwohl rein rechnerisch eine ausreichende Menge an Faktorenpräparat appliziert wurde. Die Diagnostik ist Speziallaboren vorbehalten. Ein Plasmatauschversuch kann erste Hinweise auf einen Hemmkörper geben. Hierbei werden Patienten- und Normalplasma gemischt. Findet sich nach einer definierten Inkubationszeit eine über das Ausmaß der Verdünnung hinausgehende Verlängerung der aPTT ist das Vorhandensein eines Hemmkörpers naheliegend. Zur quantitativen Bestimmung der Hemmkörperkonzentration hat sich die Bethesda-Methode in der Nijmegen-Modifikation etabliert. Hierzu wird eine Mischung aus Patienten- und Normalplasma inkubiert und die FVIII-Aktivität bestimmt. Der Hemmkörpertiter wird in Bethesda-Einheiten (BE/ml) angegeben. Die Inhibitormenge, die die FVIII-Aktivität des Normalplasmas um 50% vermindert, entspricht 1 BE/ml [2, 6]. In Blutungssituationen oder bei Operationen wird bei Patienten mit Inhibitoren eine „Bypass-therapie“ mit „aktiviertem Prothrombin-komplex (PPSB)“ (factor eight inhibitor bypass activity, FEIBA®, Fa. Baxter, Wien, Österreich) oder mit FVIIa (NovoSeven®,

Fa. NovoNordisk, Bagsvaerd, Dänemark) erforderlich [3, 6].

Hämophilie-B-Patienten können ebenfalls einen Hemmkörper entwickeln. Dies ist jedoch deutlich seltener als bei den Patienten mit Hämophilie A. Der Hemmkörper richtet sich gegen FIX. Auch in diesem Fall ist eine „Bypasstherapie“ erforderlich. Zu beachten ist, dass im Rahmen der Anwendung dieser „Bypasspräparate“ arterielle oder venöse thrombembolische Ereignisse bzw. eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) auftreten können [22, 23].

Erworbene Hämophilie durch Autoantikörper

Von den Inhibitoren bei angeborener Hämophilie ist das Krankheitsbild der erworbenen Hemmkörperhämophilie abzugrenzen. Hierbei bildet ein zuvor „gerinnungsgesunder“ Patient einen Autoantikörper gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor [24, 25]. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist dieser Antikörper gegen FVIII gerichtet. Insgesamt handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung (Neuerkrankungen/Jahr ca. 1–2:1.000.000), die in Verbindung mit Autoimmunerkrankungen, Tumorerkrankungen, Infektionen oder auch peripartal auftreten kann. In der Hälfte der Fälle lässt sich keine auslösende Erkrankung finden [25]. Die betroffenen Patienten entwickeln ein ähnliches Krankheitsbild wie Patienten mit angeborener Hämophilie. Im Vordergrund stehen Blutungen in die Muskulatur sowie in Haut- bzw. Schleimhaut [24, 25]. Daneben kann es, wie bei der angeborenen Hämophilie auch, zu schweren Blutungen während und nach Operationen sowie im Rahmen von Traumata kommen. Wie bei der Hemmkörperhämophilie ist in Blutungssituationen oder bei Operationen eine „Bypasstherapie“ mit NovoSeven® oder FEIBA® erforderlich. Zur dauerhaften Beseitigung des Hemmkörpers erfolgt die Gabe von Kortikosteroiden und, falls nicht alleinig wirksam, die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamid und ggf. Rituximab [26].

Wichtig ist, dass operative Eingriffe bei Patienten mit erworbener Hämophilie kontraindiziert sind, solange die Hämos-

tase nicht ausreichend sichergestellt ist. In der Regel ist im Fall einer Muskelblutung die ausreichende Substitution aktivierter Faktorenpräparate rasch wirksam, sodass bereits wenige Stunden nach der Einleitung der Therapie ein deutlicher Rückgang des zuvor drohenden Kompartmentsyndroms zu verzeichnen und eine operative Therapie zu vermeiden ist.

Perioperatives Management

Indikationsstellung

Grundsätzlich sollte ein Hämophiliepatient jeden operativen Eingriff unter gegebener Indikation wie ein „gerinnungsgesunder“ Patient erhalten [27, 28]. In einer aktuell veröffentlichten Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in den perioperativen Daten bzw. im postoperativen Outcome bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden werden [28].

Hingegen sollte die Indikation zu einer geplanten Operation bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie kritisch abgewogen werden, da mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist [11]. Notfallingriffe müssen selbstverständlich, nicht zuletzt wegen der Blutungsgefährdung, umgehend und unter einer geeigneten sowie ausreichenden Substitutionstherapie durchgeführt werden.

Voraussetzungen

Voraussetzungen für die erfolgreiche und sichere Durchführung einer Operation bei Hämophiliepatienten sind eine ausreichend hohe und ausreichend lange Substitutionstherapie sowie eine ganze Reihe von organisatorischen Gegebenheiten [3, 28]. Daher sollten rechtzeitig vor jedem elektiven Eingriff Rücksprachen mit Chirurgen, Anästhesisten und Hämostaseologen erfolgen. Im Rahmen der gemeinsamen Vorbereitung sollten bei elektiven Eingriffen präoperativ folgende Voruntersuchungen regelhaft durchgeführt werden:

- Ausschluss des Vorliegens eines Hemmkörpers gegen FVIII bzw. FIX,
- Blutbild, insbesondere zur Bestimmung der Thrombozytenzahl,

- bei bekannter chronischer Hepatitis B und/oder Hepatitis C: aktuelle Viruslast sowie ggf. Leberwerte bei begleitender Leberzirrhose,
- bei bekannter HIV-Infektion: aktuelle Viruslast.

Daneben ist die Festlegung des hämostaseologischen Managements mit Erstellung eines Substitutionsplans erforderlich. Der Substitutionsplan beinhaltet in der Regel die erforderlichen Substitutionsmengen und -intervalle, die notwendigen Laborkontrollen zur Verlaufsbeurteilung sowie ggf. weitere wichtige, begleitende Maßnahmen (z. B. zusätzliche Gabe von Antifibrinolytika, Schmerztherapie).

Sofern möglich, ist ein operativer Eingriff in einem Krankenhaus bzw. einer Einrichtung zu planen, in der Erfahrung im Umgang mit Hämophiliepatienten besteht. Ein ärztlicher Dienst sollte 24 h vor Ort und ein Labor zur Gerinnungsdiagnostik in verfügbarer Nähe zugänglich sein [28]. Die Planung einer Operation am Wochenbeginn ist anzuraten, um die Vorteile des Routinebetriebs wahrzunehmen und beispielsweise regelmäßige Laborkontrollen zu ermöglichen [28].

Notfälle

Bei notfallmäßigen Eingriffen, z. B. im Rahmen eines Unfalls, sollte die schnellstmögliche Rücksprache mit dem behandelnden Hämostaseologen angestrebt werden. Hier ist vorrangig, noch vor einer erweiterten Diagnostik, der möglichst rasche Beginn einer Substitutionstherapie indiziert.

Durchführung

Generell ist im Rahmen einer Operation bei allen Patienten mit schwerer und moderater Hämophilie eine prophylaktische Substitutionstherapie erforderlich [6]. Ohne Therapie muss perioperativ mit massiven Blutungen gerechnet werden. Bei Patienten mit milder Ausprägung einer Hämophilie A kann für kleinere Eingriffe die Gabe von DDAVP erfolgen und damit auf Faktorenpräparate verzichtet werden [11, 29].

Die Substitution beginnt meist unmittelbar vor oder bei Beginn der Nar-

koseinleitung und sollte in engem zeitlichen Zusammenhang zum Operationsbeginn stehen. Eine Kontrolle des Faktorspiegels vor Beginn der Operation wird immer wieder gefordert, ist aber nicht praktikabel und sollte den Operationsbeginn nicht verzögern.

Eine Substitutionstherapie wird in der Regel bei allen Patienten hochdosiert bis zur Entfernung der Drainagen vorgenommen. Bei Patienten mit schwerer und moderater Form der Erkrankung erfolgt darüber hinaus – auch bei unkompliziertem postoperativen Verlauf – die Substitutionstherapie bis zum Abschluss der Wundheilung. Die Dosierung wird im Verlauf schrittweise reduziert. Bedacht werden sollte, dass eine ausreichende Depothaltung der benötigten Faktorenpräparate, auch für evtl. eintretende Komplikationen mit Mehrverbrauch sowie für das Wochenende und Feiertage, erforderlich ist.

Zur Substitutionstherapie bei Hämophilie A und B wurden von der Bundesärztekammer erstmals 2005 Leitlinien herausgegeben; diese existieren derzeit in der 4. Auflage [30]. Die Leitlinien basieren weitestgehend auf einem Konsensuspapier zur Hämophiliebehandlung in Deutschland.

Orientierende Empfehlung zur mittleren Initialdosis im Rahmen von Operationen [30]:

- Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr: 50–80 IE,
- Operationen mit kleinen Wundflächen: 25–40 IE.

Insgesamt ist anzumerken, dass die Literatur bezüglich randomisierter kontrollierter Studien hinsichtlich der optimalen Menge und Dauer der Substitutionstherapie im Rahmen von Operationen sehr begrenzt ist. Dies geht auch aus einer aktuellen, europaweiten Umfrage großer Hämophiliezentren bezüglich der Substitutionstherapie für invasive Verfahren bei Patienten mit Hämophilie hervor [31].

Labor-Monitoring

Postoperativ kann der Verbrauch, abhängig von Eingriff, Blutverlust und der Dauer der Wundheilung von Patient zu Patient, stark variieren [11]. Zur Kon-

trolle und weiteren Planung der Substitutionstherapie sollten daher neben der klinischen Beurteilung regelmäßige Bestimmungen der FVIII- bzw. FIX-Aktivitäten erfolgen. Die erforderlichen Blutentnahmen sollten unmittelbar vor der nächsten Substitution (Talspiegelbestimmung) und nicht aus einem liegenden Verweilkatheter durchgeführt werden, da dies, insbesondere wenn über den Verweilkatheter zuvor Faktorenpräparate appliziert wurden, zu Fehlbestimmungen führen kann.

In Ausnahmefällen, wenn eine Einzel-faktorenuntersuchung nicht möglich ist, kann zur Orientierung die alleinige aPTT-Bestimmung erfolgen.

Transfusionsindikation und Kofaktoren

Die Indikationen zur Gabe von „fresh frozen plasma“ (FFP), Thrombozytenkonzentraten und Erythrozytenkonzentraten sollte, konsequent, in Abhängigkeit vom Blutverlust und in Anlehnung an die Leitlinien der Bundesärztekammer gestellt werden [30].

Daneben sollte, wie auch bei allen „gerinnungsgesunden“ Patienten, die Kofaktoren der Hämostase berücksichtigt werden. Insbesondere ist auf adäquate Volumentherapie, exogene Wärmezufuhr bzw. Erwärmen von Infusionslösungen und Blutprodukten bei der schnellen Verabreichung größerer Mengen, einen ausreichenden Hämatokrit sowie die konsequente Therapie einer Acidose und Hypokalzämie zu achten.

Adjuvante Maßnahmen

Neben der spezifischen Substitutionstherapie mit Faktorenpräparaten bzw. der DDAVP-Gabe sollte auf eine schonende Operationstechnik und eine sorgfältige chirurgische Blutstillung geachtet werden. Zusätzlich sind lokale blutungsstillende Maßnahmen hilfreiche Adjuvantien (z. B. Fibrinschwämmchen, Fibrinkleber oder ähnliche Hämostyptika, [3, 6, 12]). Bei Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich bzw. Schleimhauteingriffen (z. B. Operationen von Hämorrhoiden oder im Magen-Darm-Trakt) sowie bei zahnärztlichen Eingriffen hat sich eine

systemische antifibrinolytische Behandlung bewährt. Die in Deutschland dafür verwendete Tranexamsäure antagonisiert als Inhibitor der Plasminogenaktivierung die Fibrinolyse. Zur Prophylaxe erfolgt die Applikation oral; alternativ ist z. B. perioperativ die i.v.-Gabe möglich [3]. Nach zahnärztlichen Eingriffen kann auch die lokale Applikation in Form einer Mundspüllösung erfolgen (z. B. 1 Amp. der i.v.-Lösung unverdünnt oder 2–3 Amp. der i.v.-Lösung auf 100 ml Wasser, vorsichtige Mundspülung alle 6–8 h). Da Tranexamsäure in wirksamer Form über die Nieren ausgeschieden wird und zur Koagelbildung mit Koliken in den ableitenden Harnwegen führen kann, besteht eine Anwendungsbeschränkung bei Blutungen aus dem oberen Harntrakt.

Anästhesieverfahren

Im Regelfall erfolgt bei einem Hämophiliepatienten eine Allgemeinanästhesie und im Fall einer Zahnextraktion oder kleiner Operationen eine lokale Betäubung, wie sie auch bei „gerinnungsgesunden“ Patienten generell üblich ist.

Aufgrund der mangelnden Datenlage kann derzeit keine Aussage zu Anwendung und Sicherheit von rückenmarknahen Anästhesieverfahren bei Hämophiliepatienten gemacht werden [32]. Bisherige Veröffentlichungen müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da sie vornehmlich auf Fallberichte bzw. Fallserien mit einer begrenzten Patientenzahl limitiert sind [32]. Die Festlegung einer minimal „sicheren“ bzw. erforderlichen Faktoraktivität, die im Rahmen eines rückenmarknahen Verfahrens notwendig ist, ist anhand der aktuell vorliegenden Daten nicht genau zu definieren [32]. Weder die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) noch die European Society of Regional Anesthesia & Pain Medicine (ESRA) oder die American Society of Anesthesiologists (ASA) bieten konkrete, evidenzbasierte Leitlinien zu diesen Anästhesieverfahren an. Daher sollten sowohl peridurale als auch spinale Anästhesieverfahren ausschließlich nach einer gut geplanten Substitutionstherapie und nur im begründeten Einzelfall in Erwägung gezogen werden.

Dahingegen sind peripher-regionale Anästhesieverfahren, nach Korrektur des Gerinnungsfaktorenmangels (angestrebte Aktivität: 100%), bei Patienten mit Hämophilie vertretbar [33].

Schmerztherapie

Aufgrund des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen und des Potenzials, für einige Medikamente das Blutungsrisiko zu erhöhen, bietet die Schmerztherapie bei Hämophiliepatienten einige Herausforderungen. Wegen der Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion ist es ratsam, bei einer perioperativen Schmerztherapie thrombozytenaggregationshemmende Substanzen (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika wie Ibuprofen, Diclofenac und Medikamente, die Acetylsalicylsäure enthalten) nur dann einzusetzen, wenn eine adäquate Substitutionstherapie gewährleistet und zeitgleich eine antiphlogistische Therapie (z. B. im Rahmen einer Synovitis) gewünscht ist. Alternativ können als Analgetika Paracetamol, Metamizol, Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer und, falls erforderlich, oral- oder i.v.-applizierte Opioide eingesetzt werden [3, 34]. Zu beachten ist, dass die i.m.-Injektion von Analgetika bei diesen Patienten kontraindiziert ist.

Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose

Während national und international inzwischen klare Leitlinien zur perioperativen medikamentösen Thromboseprophylaxe in der Allgemeinbevölkerung existieren, fehlen solche generellen Empfehlungen, aus Ermangelung an evidenzbasierten Daten, für Hämophiliepatienten. Theoretisch führt die perioperative Substitutionstherapie bei den Patienten zu einer Normalisierung der Gerinnung und setzt sie damit einem ähnlichen Risiko, wie es für die allgemeine Bevölkerung gilt, aus. In Einzelfällen ging eine Substitutionstherapie als prädisponierender Risikofaktor mit einer tiefen Beinvenenthrombose bei hämophilen Patienten einher. Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen angeborener (z. B. FV-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation) oder erworbener

(Immobilisation, Adipositas, HIV-Infektion, akute/chronische Entzündung) prothrombotischer Risikofaktoren ist das Thromboserisiko erhöht [10, 35]. Insgesamt sind venöse Thrombosen bei Patienten mit Hämophilie aber eine Rarität.

Eine individualisierende Behandlung, basierend auf einer Risiko-Nutzen-Abwägung des einzelnen Patienten, unter Berücksichtigung der aktuellen S3-Leitlinien und in enger Absprache mit einem Hämostaseologen, erscheint daher aktuell sinnvoll, um eine passende Therapie festzulegen. Zu empfehlen ist, dass alle Patienten, die unter einer perioperativen Substitutionstherapie stehen, eine physikalische Prophylaxe im Sinne von Antithrombosestrümpfen und ggf. intermittierend-pneumatischer Kompression erhalten sollten. Daneben sollte eine supraphysiologische Substitutionstherapie vermieden werden. Eine niedrig-dosierte medikamentöse Thromboseprophylaxe, insbesondere bei Patienten mit schwerer Hämophilie, ist hingegen nur in Ausnahmefällen begründet. Wenn aufgrund der klinischen Situation dennoch indiziert, darf die Therapie erst nach der Korrektur der Gerinnungsstörung implementiert werden. Studien mit größeren Fallzahlen sind in diesem Zusammenhang erforderlich, um eindeutig festzulegen, ob, wann und in welcher Dosierung eine systematische medikamentöse Thromboseprophylaxe bei diesen Patienten notwendig ist [36, 37].

Fazit für die Praxis

- Im Vorfeld eines operativen Eingriffs sollte eine frühzeitige und gründliche Planung erfolgen und perioperativ die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit sichergestellt werden.
- Für die Therapie stehen FVIII- und FIX-Präparate für eine spezifische Ersatztherapie und ggf. das Vasopressinanalogen DDAVP sowie lokale Hämostyptika und Antifibrinolytika zur Verfügung.
- Neben einer Substitutionstherapie, die die rechtzeitige Bereitstellung von ausreichend Faktorenpräparaten notwendig macht, sollte die Möglichkeit eines regelmäßigen klinischen

und hämostaseologischen Monitorings bestehen.

- Vorzugsweise ist bei diesen Patienten eine Allgemeinanästhesie anzuwenden. Unter bestimmten Voraussetzungen können periphere Regionalverfahren allein oder begleitend eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Lison

Klinik für Anaesthesiologie, Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, Klinikum der Universität München Marchioninstr. 15, 81377 München
susanne.lison@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Der Übersichtsbeitrag wurde mit Unterstützung der Fa. Pfizer Pharma GmbH erstellt. S. Lison ist als Referentin für die Firmen Bayer Health Care AB, Biotest AG, CSL Behring GmbH, NovoNordisk Pharma GmbH tätig und erhält finanzielle Unterstützung zu Studienzwecken von Bayer sowie CSL Behring GmbH. M. Spannagl ist als Referent für die Firmen Baxter GmbH, Bayer Health Care AG, Biotest AG, CSL Behring GmbH, NovoNordisk Pharma GmbH, Octapharma und Pfizer Pharma GmbH tätig, erhält finanzielle Unterstützung zu Studienzwecken von den Firmen Bayer und CSL Behring sowie Beratungshonorare von den Firmen Biotest AG und Pfizer Pharma GmbH.

Dieser Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Mannucci PM, Tuddenham EG (2001) The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 344:1773–1779
2. Bartels M (Hrsg) (2013) Das Gerinnungskompandium. Thieme, Stuttgart
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al (2012) Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 19:e1–e47
4. Hoffman M, Monroe DM 3rd (2001) A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85:958–965
5. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM et al (2001) Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 85:560
6. Oldenburg J, Barthels M (2008) Congenital coagulopathies and coagulation factor inhibitors. *Haemostaseologie* 28:335–347
7. Mauser-Bunschoten EP, Franssen Van De Putte DE, Schutgens RE (2009) Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 15:853–863

8. Dolan G, Hermans C, Klamroth R et al (2009) Challenges and controversies in haemophilia care in adulthood. *Haemophilia* 15(Suppl 1):20–27
9. Rodriguez-Merchan EC (2002) Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 8:360–368
10. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E et al (2009) How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 114:5256–5263
11. Scharer I (2000) Surgery in haemophiliacs and patients with Von-Willebrand disease. *Haemostaseologie* 2:93–98
12. Villar A, Jimenez-Yuste V, Quintana M et al (2002) The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents. *Haemophilia* 8:189–193
13. Peerlinck K, Jacquemin M (2010) Mild haemophilia: a disease with many faces and many unexpected pitfalls. *Haemophilia* 16(Suppl 5):100–106
14. Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 4. überarb. und erw. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 272–286
15. Batorova A, Martinowitz U (2002) Continuous infusion of coagulation factors. *Haemophilia* 8:170–177
16. Schulman S, Loogna J, Wallensten R (2004) Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia* 10(Suppl 4):35–40
17. Srivastava A (2004) Dose and response in haemophilia – optimization of factor replacement therapy. *Br J Haematol* 127:12–25
18. Eckhardt CL, Bom JG van der, Naald M van der et al (2011) Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 9:1948–1958
19. Schulman S (2003) Continuous infusion. *Haemophilia* 9:368–375
20. Bundesministerium der Justiz, Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG), Ausfertigungsdatum 01.07.1998; neugefasst durch Bek. v. 28.08.2007 I 2169; geändert durch Art. 12 G v. 17.07.2009 I 1990, 3. Abschnitt § 14
21. Soucie JM, De Staercke C, Monahan PE et al (2013) Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* 53:1217–1225
22. FEIBA NF 500 E, 1000 E. Fachinformation Baxter AG, Wien
23. NovoSeven 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg Fachinformation Novo Nordisk A/S Bagsvaerd Denmark
24. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F et al (2003) Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 121:21–35
25. Knoebl P, Marco P, Baudo F et al (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European acquired haemophilia registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 10:622–631
26. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P et al (2009) International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 94:566–575
27. Aryal KR, Wiseman D, Siriwardena AK et al (2011) General surgery in patients with a bleeding diathesis: how we do it. *World J Surg* 35:2603–2610
28. Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J et al (2012) Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg* 199:702–707
29. Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M et al (2012) Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate hemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol* 157:747–752
30. Bundesärztekammer (Hrsg) (2009) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 109–130
31. Hermans C, Altisent C, Batorova A et al (2009) Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 15:639–658
32. Choi S, Brull R (2009) Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 109:648–660
33. Sripada R, Reyes JJ, Sun R (2009) Peripheral nerve blocks for intraoperative management in patients with hemophilia A. *J Clin Anesth* 21:120–123
34. Holstein K, Klamroth R, Richards M et al (2012) Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 18:743–752
35. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C (2004) Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia* 10:319–326
36. Coppola A, Franchini M, Makris M et al (2012) Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 18:e173–e187
37. Hermans C (2012) Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res* 130(Suppl 1):50–52

Allergische Reaktionen auf Heparine

Bei Schwangeren besonders häufig

Während eines stationären Krankenhausaufenthalts werden zur Vorbeugung vor Blutgerinnseln häufig Heparin-Spritzen angewendet. Eine interdisziplinäre Studie zeigt nun, dass Heparin-induzierte Hautveränderungen bei fast jeder fünften schwangeren Patientin unter Heparin-Gabe auftraten.

Insgesamt wurden 111 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Bei 22 wurden Heparin-induzierte Hautveränderungen festgestellt. In allen Fällen war eine verzögerte Kontaktallergie die Ursache der Heparin-induzierten Hautveränderungen. Interessanterweise zeigte sich ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der allergischen Reaktionen in Abhängigkeit vom Heparin-Präparat. Die Studie dokumentiert außerdem, dass die Heparin-Gabe besonders bei Schwangeren oft zu allergischen Reaktionen führt.

Die Ergebnisse der neuen Studie tragen zu einer differenzierten und individuellen Auswahl des Heparin-Präparates bei der Behandlung des einzelnen Patienten bei. Allerdings müssen bei einer notwendigen gerinnungshemmenden Therapie mit Heparinen auf jeden Fall weitere Eigenschaften der Heparine, zum Beispiel entzündungshemmende und anti-metastatische Aktivitäten, mit in die individuelle Therapieentscheidung einbezogen werden.

Literatur: Schindewolf M, Gobst C, Kroll H et al (2013) High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 132:131–139

Quelle: *Universität zu Lübeck, www.uni-luebeck.de*