

Interdisziplinärer Expertenkonsens: Sichelzellkrankheit, Schwangerschaft und Geburt

Autoren:

Regine Grosse

Fachärztin Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Hamburg

PD Dr. med. Ferras Alashkar

Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation,
Hämoglobinopathie-Spezialsprechstunde,
Westdeutsches Tumorzentrum Essen,
Universitätsklinikum Essen

Dr. med. Laura Distelmaier

Praxis für Hämatologie und Onkologie, Vivantes MVZ
Neukölln, Berlin

Peter Glosemeyer

amedes, Facharztzentrum für Kinderwunsch, Pränatale
Medizin, Endokrinologie und Osteologie,
Hamburg

Dr. med. Carsten Hagenbeck

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums
Düsseldorf

Prof. Dr. med. Angela Königer

Lehrstuhl für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität
Regensburg, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg

PD Dr. med. Dietmar Schlembach

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Klinik für Geburtsmedizin,
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

Interdisziplinärer Expertenconsens: Sichelzellerkrankung, Schwangerschaft und Geburt

Die Zahl der Patientinnen und Patienten¹ mit Sichelzellerkrankung (engl.: sickle cell disease, SCD, früher: Sichelzellanämie) steigt auch in Europa an. Lange war das 2007 zugelassene Präparat Hydroxycarbamid (HC; auch Hydroxyurea, HU) die einzige medikamentöse Therapieoption. Seit kurzem steht auch das Biologikum Crizanlizumab zur Verfügung. Die Betroffenen haben bei optimaler Betreuung heute eine Lebenserwartung von etwa 60 Jahren und können in vielerlei Hinsicht ein normales Leben führen.

In Folge von Migration werden uns künftig zunehmend junge Frauen oder Paare aufsuchen, die von einer Sichelzellerkrankung betroffen sind und sich Kinder wünschen oder bei denen bereits eine Gravidität besteht. Hier gilt es einiges zu beachten. So ist eine Schwangerschaft bei SCD-Patientinnen eine Risikoschwangerschaft, es kann zu einem vermehrten Auftreten von komplikationsträchtigen vasookklusiven Krisen (VOCs) kommen. Die Auswahl an Analgetika ist jedoch in der Schwangerschaft eingeschränkt. Im Gegensatz zu einer sonst üblichen Eigenmedikation mit Analgetika sollten sich schwangere Sichelzellerpatientinnen auch bei leichteren VOCs bei ihrem behandelnden Arzt vorstellen; die Indikation für eine Hospitalisierung ist großzügig zu stellen. Zudem müssen für eventuelle anämieassoziierte Notfälle in der Schwangerschaft sowie für die Geburt ggf. Erythrozytenkonzentrate vorgehalten werden. Diese müssen nicht nur hinsichtlich des ABO- und Rhesus-Systems, sondern auch bezüglich weiterer Blutgruppensysteme kompatibel sein. Auch das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie ist bei Schwangeren mit SCD erhöht. Tritt eine Präeklampsie ein, so kann sie maskiert sein durch den bei SCD oftmals sehr niedrigen Ausgangs-Blutdruckwert. Ein bevorzugter Geburtsmodus existiert nicht.

Ein neuroaxiales Anästhesieverfahren ist bei beiden Modi zu empfehlen. In der Nachsorge ist auf ausreichende Thromboseprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (LMWH) zu achten. Patientinnen mit SCD benötigen über die gesamte Schwangerschaft eine interdisziplinäre Beratung und Betreuung.

Diese CME ist das Ergebnis eines virtuellen Meinungsaustauschs von Hämatologen und Gynäkologen/Geburtsmedizinerinnen. Es enthält den Konsensus der Teilnehmer zu notwendigen Diagnose- und Monitoring-Maßnahmen sowie Therapiezielen bei SCD und außerdem zahlreiche praktische Tipps.

Wir wünschen eine anregende Lektüre.

Herzlichst, Ihre
Regine Grosse sowie PD Dr. med. Ferras Alashkar, Dr. med. Laura Distelmaier, Peter Glosemeyer, Dr. med. Carsten Hagenbeck, Prof. Dr. med. Angela Königer, PD Dr. med. Dietmar Schlembach

¹ **Anmerkung:** Auf gendergerechte Formulierung wurde im vorliegenden Heft zugunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet. Mit „Patienten“ sind immer auch Patientinnen, mit „Ärzten“ immer auch Ärztinnen gemeint usw.

1. Einführung: Die Sichelzellerkrankheit

Dr. med. Laura Distelmaier, Berlin

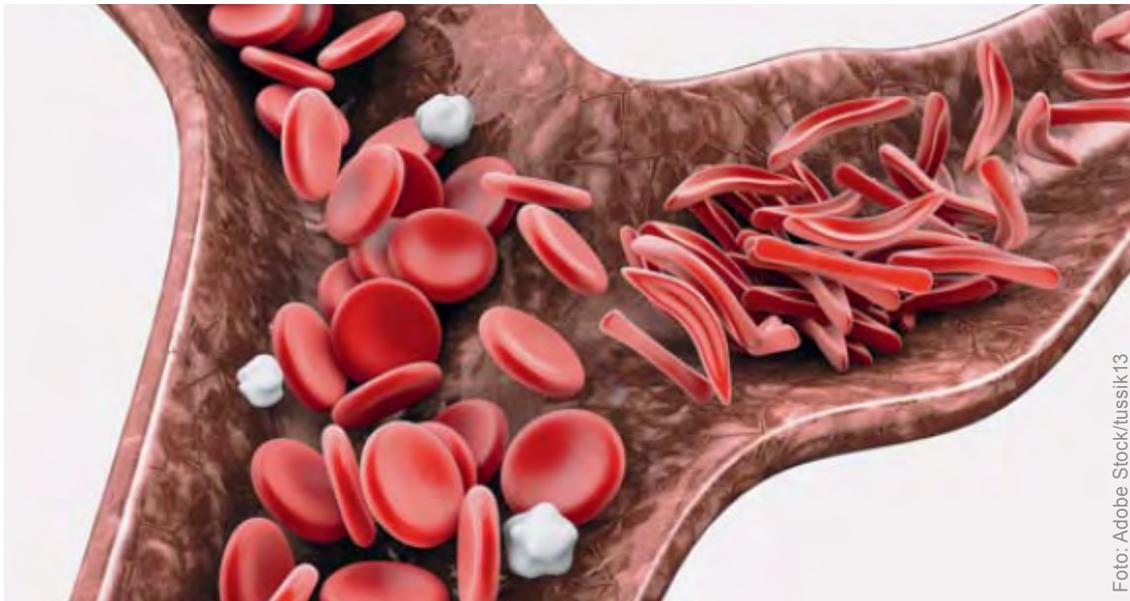


Foto: Adobe Stock/tussik13

Abbildung 1: Sichelzellen verursachen Gefäßokklusionen.

Der Begriff „Sichelzellerkrankheit“ (SCD) umfasst eine Gruppe von Hämoglobinopathien, bei denen das Sichelzellohämoglobin (HbS) >50 % des adulten Hämoglobins ausmacht. Dazu gehören die homozygote „klassische“ SCD (HbSS), die HbSC-Krankheit, HbS-Beta-Thalassämie und weitere. Ausgehend vom zentralafrikanischen Raum, hat sich die Erkrankung weltweit ausgebreitet. Sie gilt in Deutschland noch als selten; in Großstädten steigt die Prävalenz jedoch migrationsbedingt an.¹⁻³

1.1 Pathophysiologie und Symptome

Erythrozyten mit >50 % HbS-Anteil nehmen bei Sauerstoffmangel oder in anderen Triggersituationen eine Sichelform an und polymerisieren (Abb. 1).

Dies führt zu einer Okklusion von kleinen Gefäßen. Akut treten Gewebschämien mit Knochen- und Organinfarkten auf. Klinisch zeigt sich dies insbesondere in den vasookklusiven Krisen (VOCs, „Schmerzkrisen“), langfristig resultieren Organschäden und Gefäßveränderungen.

Insbesondere in den ersten Lebensjahren kann bei Kindern zudem eine Milzsequestration auftreten, die zu einer funktionellen Asplenie führt und die Gefahr eines OPSI-Syndroms (overwhelming post-splenectomy infection) beinhaltet. Chronische Hämolyse und Anämie gehören ebenfalls zu den Charakteristika der SCD (Tab. 1). Die Ausprägung der Komplikationen kann je nach Genotyp unterschiedlich sein. Die durchschnittliche Lebenserwartung von SCD-Patienten liegt mit medikamentöser Therapie und optimaler Betreuung heute in den Industrieländern bei etwa 60 Jahren.⁴

Folgende Situationen können das Auftreten von VOCs triggern:

Dehydratation, Unterkühlung, Hypoxie, Steroide, Stress, hormonelle Umstellungen, Azidose, Infektionen.⁵

MERKE

Die Erbkrankheit SCD führt zu einer gestörten Hämoglobinbildung. Sie manifestiert sich in akuten vasookklusiven Krisen (VOCs, „Schmerzkrisen“) und schädigt durch diese Gefäßverschlüsse langfristig die Organe.

1.2 Diagnose und Monitoring

Im Blutbild von SCD-Patienten zeigt sich eine hämolytische Anämie mit Hb-Werten von 6–10 g/dl, bei HbSC und HbS-Lepore bis zu 12 g/dl. Die Sicherung der Diagnose „SCD“ erfolgt in spezialisierten Laboren.

Zum Therapiemanagement gehört ein regelmäßiges Monitoring. So sollen bei erwachsenen SCD-Patienten halbjährlich eine körperliche Untersuchung, Basis-Laboruntersuchungen, Messung von Blutdruck und Sauerstoffsättigung sowie die Erhebung des Urinstatus erfolgen; weitere Untersuchungen richten sich nach den Patienten-individuellen Umständen. Dazu kommen einmal jährlich Abdomen-Sonografie, EKG und Echokardiografie, Retina-Untersuchung sowie die Messung des Vitamin-D-Spiegels und bei Hüftbeschwerden ein MRT.⁶

1.3 Therapieoptionen

Zu den medikamentösen Therapieoptionen bei SCD gehört Hydroxycarbamid (HC), welches bei > 70 % der Patienten die VOCs reduziert und chronische Organschäden verhindern kann.^{6,7}

Seit dem 28. Oktober 2020 ist außerdem Crizanlizumab zugelassen, welches in Kombination mit HC oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HC nicht geeignet oder unzureichend ist, eingesetzt werden kann. Crizanlizumab ist indiziert zur Prävention wiederkehrender VOCs bei SCD-Patienten ab 16 Jahren.^{6,8}

Schon seit einiger Zeit wird die allogene Stammzelltransplantation als einzige kurative Therapie eingesetzt. Sie kommt vor allem für Patienten bis zum 16. Lebensjahr mit HLA-identischem Familienspender in Frage; oftmals fehlt jedoch ein passender Spender. Mehrere Ansätze für Gentherapien/Gen-Editierung sind zurzeit in klinischer Erprobung.⁶

Nach einem Infarkt des Zentralnervensystems oder bei rezidivierenden ATS kommt ein akutes/chronisches Transfusionsprogramm in Frage. Dabei ist zu beachten, dass Patienten afrikanischer Herkunft bei Transfusionen ein erhöhtes Risiko für Alloimmunisierung tragen.⁶

Insbesondere HbSC-Patienten mit hohen Hb-Werten (> 10 mg/dl) können auch von Aderläsen profitieren.⁶

Infektionsprophylaxe

Es ist zu bedenken, dass viele SCD-Patienten unter einer funktionellen Asplenie leiden und dass Infektionen mit bekapselten Bakterien hier zu einer fulminanten Sepsis führen können. Wichtig ist daher die Beachtung der empfohlenen Schutzimpfungen, etwa gegen Influenza, Pneumokokken, Meningokokken und aktuell gegen COVID-19. Kinder mit SCD erhalten in der Regel eine Infektionsprophylaxe mit Penicillin.⁶

Behandlung akuter Schmerzkrisen

SCD-Patienten, die mit einer akuten Schmerzkrise ins Krankenhaus kommen, haben in der Regel bereits alle verfügbaren Optionen ausgeschöpft und dennoch unerträgliche Schmerzen. Diese sollten in der Notaufnahme nicht unterschätzt werden. Leitliniengerecht sollen die Patienten schon in den ersten 30 Minuten eine ausreichende Analgesie erhalten und möglichst schmerzfrei sein. Die Sauerstoffsättigung sollte überwacht werden. Eine zusätzliche Hydrierung mit Vermeidung einer Überwässerung wird empfohlen.^{6,9}

MERKE

Konsequentes Monitoring kann helfen, Folgeschäden der SCD wie Gelenknekrosen oder Niereninsuffizienz zu vermeiden.

MERKE

Für die Therapie der SCD stehen Hydroxycarbamid (HC), der Antikörper Crizanlizumab, Bluttransfusionen und weitere Verfahren zur Verfügung.

MERKE

Kommt ein SCD-Patient mit einer akuten Schmerzkrise (VOC) in die Notaufnahme, so soll innerhalb von 30 Minuten eine adequate Schmerztherapie erfolgen, meist sind müssen vorübergehend rasch wirksame Morphin appliziert werden. Die Stärke der Schmerzsymptomatik wird häufig unterschätzt.

Akute Komplikationen	Chronische Komplikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzkrisen • Sequestrationssyndrome (Milz und Leber) • Zerebrale Ischämien/Blutungen • Akute Infektionen mit septischem Verlauf • Akutes Thoraxsyndrom (ATS) • Intrahepatische Cholestase (Hyperbilirubinämie-Syndrom) • Bei männlichen Patienten: Priapismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronisches Schmerzsyndrom • Aseptische Knochennekrosen (z. B. Hüftkopf bzw. Humerkopfnekrose) mit potenzieller Knochenmarkinsuffizienz • Osteopenie-Osteoporose-Syndrom mit Deckplatten-Einbrüchen der Wirbelsäule • Chronische Nierenerkrankung (Nephropathie): Proteinurie, Glomerulosklerose, Papillennekrosen bis hin zum Nierenversagen • Pulmonale Komplikationen: Pulmonale Hypertonie (PAH), nächtliche Hypoxie, Lungenfibrose, chronische Dyspnoe, Asthma • Kardiale Komplikationen: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie • Proliferative Retinopathie (vor allem bei HbSC) • Hörsturz/Tinnitus (v. a. bei HbSC) • Stumme zerebrale Ischämien/Infarkte • Unterschenkel-Ulzera • Erhöhtes Thromboserisiko • Gesteigerte Infektanfälligkeit • Cholecystolithiasis • Bei männlichen Patienten: Impotenz

Tabelle 1: Häufige Komplikationen bei SCD (modifiziert nach⁴)

2. Vor der Schwangerschaft

2.1 Humangenetische Beratung von SCD-Patientinnen mit Kinderwunsch

Regine Grosse, Hamburg

Plant eine SCD-Patientin oder heterozygote Trägerin eine Schwangerschaft, so sollte (spätestens dann) der genaue Genotyp der SCD abgeklärt werden (HbSS, HbSC, HbS-Beta-Thalassämie, HbSD, HbSE oder eine andere Form). Beim Partner sollte ein Hämoglobinopathie-Screening durchgeführt werden.¹⁰ Dies dient auch der rechtlichen Absicherung des Behandlers.

Risiko-Paare, bei denen die Frau an SCD erkrankt und ihr Partner heterozygoter Träger einer Hämoglobinopathie ist, benötigen eine humangenetische Beratung – auch im Falle einer bereits bestehenden Schwangerschaft. Diese Beratung sollte möglichst präkonzeptionell erfolgen, sonst so früh wie möglich in der Schwangerschaft, und von Beginn an in der Hand eines spezialisierten Zentrums liegen. Sie erfordert eine interdisziplinäre Kooperation von Humangenetikern (Ermittlung des Vererbungsrisikos) und Hämatologen (zu erwartende Krankheitslast des Kindes).

Wichtige Beratungsthemen sind die Optionen der Pränataldiagnostik, das Vorgehen bei nachgewiesener fetaler Erkrankung sowie grundsätzlich die reproduktionstechnischen Möglichkeiten des Paares (z. B. Kryokonservierung, siehe Infokasten).¹⁰ Bei bestehenden Sprachbarrieren sollte ein Dolmetscher hinzugezogen werden.

Kryokonservierung

PD Dr. med. Dietmar Schlembach, Berlin

Vor der Durchführung einer kurativen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) sollten Frauen mit Sichelzellerkrankung über die Möglichkeit fertilitätserhaltender Maßnahmen informiert und beraten werden und diese auf Wunsch durchgeführt werden.

Dazu gehört die Kryokonservierung von Eierstockgewebe. Die Kostenübernahme wird in der seit Februar 2021 geltenden Richtlinie Kryokonservierung („Kryo-RL“) geregelt; die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) empfiehlt das Einholen einer Kostenübernahmeerklärung vor Behandlungsbeginn. Risiko und Kinderwunsch müssen immer individuell abgewogen werden.¹¹

MERKE

Die Beratung von SCD-Familien mit Kinderwunsch durch Humangenetiker und Hämatologen sollte idealerweise vor der Konzeption, sonst so früh wie möglich und immer in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

MERKE

Die Kryokonservierung von Eierstockgewebe stellt für SCD-Patientinnen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten sollen, eine wichtige Option zur späteren Erfüllung des Kinderwunsches dar.

3. Während der Schwangerschaft

3.1 Pränataldiagnostik und Schwangerschaftsabbruch

Prof. Dr. med. Angela Königer, Regensburg

Ist die Schwangerschaft eingetreten, so stehen, sofern die Patientin dies wünscht, verschiedene Optionen der Pränataldiagnostik zur Verfügung, um den Genotyp des Embryos bzw. Fetus – und somit sein SCD-Risiko – zu bestimmen:

- die Celozentese (aus der Celomflüssigkeit, vaginal, frühestens ab 6+0 SSW möglich, technisch herausfordernd und im klinischen Alltag wenig gebräuchlich),
- die Chorionzottenbiopsie (aus der Plazenta, ab 11+0 SSW),
- die Amniozentese (aus der Amnionflüssigkeit, ab 15+0 SSW)

- und die Fetalblutanalyse (ab 18+0 SSW; in Expertenhand ggf. auch früher möglich).¹²

Je nach Genotyp können dabei eine heterozygote Trägerschaft des Embryos/Fetus für HbS oder eine andere Hämoglobinopathie oder eine zu erwartende manifeste SCD und deren wahrscheinlicher Schweregrad ermittelt werden. Während der Schwangerschaft wird der Fetus nicht durch die SCD beeinträchtigt, da in dieser Zeit vorwiegend fetales Hämoglobin (HbF) vorliegt. Durch Erythrozytentransfusionen kann es bei der Mutter zur Bildung von irregulären Antikörpern kommen, die plazentagängig sind und eine fetale Anämie auslösen können. Letztere kann durch dopplersonografische Bestimmung der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media detektiert werden.

Einige Patientinnen werden je nach erwarteter kindlicher Erkrankungsschwere beruhigt sein, andere einen Schwangerschaftsabbruch erwägen. Eine fetale Erkrankung per se begründet in der deutschen Gesetzgebung jedoch nie einen Schwangerschaftsabbruch. Ein Schwangerschaftsabbruch ist laut StGB § 218a² immer dann nicht rechtswidrig, wenn die Patientin beraten wurde und nach ärztlicher Erkenntnis [...] „Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren“ besteht.¹³

Zu berücksichtigen ist somit die seelische Gesundheit der Mutter bei kindlicher Erkrankung. Dabei kann eine zu erwartende Beeinträchtigung der Mutter durch die Betreuung ihres an SCD erkrankten Kindes in ihrem aktuellen und künftigen Lebensumfeld das Erwägen eines Schwangerschaftsabbruchs (nach § 218a²) auslösen.¹³ In diesen Fällen empfiehlt sich das Hinzuziehen eines Psychiaters und/oder einer qualifizierten psychosozialen Beratungseinrichtung, um der Schwangeren dabei zu helfen, ihre individuelle Situation und Belastung zu besprechen und Unterstützungsangebote zu finden.

Auch ist an dieser Stelle die beratende Funktion eines spezialisierten Hämatologen für die Schwangere von großer Bedeutung, um die zu erwartende Prognose angesichts aktueller Therapiemöglichkeiten darzulegen. Zu bedenken ist, dass im Individualfall die Lebensqualität des Kindes a priori von jeder der Mutter aufgrund neuer oder anderer medizinischer Versorgungsmöglichkeiten im Sinne einer starken Verbesserung abweichen kann.

Noch im experimentellen Stadium befinden sich potenziell kurative intrauterine Therapien wie die „In-utero-Stammzelltransplantation von hämatopoetischen Stammzellen“. Hierbei wird die fetale Unreife des Immunsystems im ersten Schwangerschaftsdrittel ausgenutzt, welche eine vergleichsweise hohe Toleranz allogener Transplantate ermöglicht.¹⁴

3.2 Therapiebegleitung, Diagnostik und Überwachung aus Sicht des Hämatologen

PD Dr. med. Ferras Alashkar, Essen

SCD-Therapie fortführen oder umstellen? Bei der Behandlung schwangerer Patientinnen bzw. im Rahmen der vorgeburtlichen Planung müssen mögliche embryotoxische Effekte beachtet und die Patientinnen über potenzielle Risiken ausführlich aufgeklärt werden.

So wird Frauen, die mit HC behandelt werden, die Anwendung einer sicheren Verhütungsmethode empfohlen. Im Falle eines aktiven Schwangerschaftswunsches sollen Patientinnen bzw. deren Partner – unter engmaschiger klinischer Verlaufskontrolle – laut Fachinformation nach Möglichkeit HC 3 bis 6 Monate vorab absetzen.

Zu berücksichtigen ist, dass Patientinnen oftmals unter einer HC-Therapie schwanger werden. Im Falle einer Schwangerschaft unter einer Therapie mit HC ist es vertretbar, die Schwangerschaft fortzusetzen und die Therapie mit HC abzusetzen. In Anlehnung an bis dato durchgeführte Metaanalysen ist es jedoch wichtig, dass vor Absetzen der Therapie eine Beurteilung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses einer Fortführung der HC-Therapie gegenüber dem Risiko-Nutzen-Verhältnis der Umstellung auf ein Blut(austausch)-transfusionsprogramm unter Beratung durch erfahrene Zentren erfolgt.^{15–17} Eine Fortführung der HC-Therapie sollte nur nach ausführlicher Aufklärung sowie unter engmaschiger klinischer Verlaufskontrolle durch ein erfahrenes Zentrum erfolgen.¹⁵

Auch für Stillende ist HC kontraindiziert. Im Falle einer dringlich indizierten Wiederaufnahme der Therapie (z. B. ausgeprägte Schmerzkrisen, prothrahierte Anämie mit Vorliegen von Allo-Antikörpern) sollte ein vorzeitiges Abstillen mit den Patientinnen besprochen werden.^{6,16} Jedoch wird auch hier die Fortführung der HC-Therapie im Rahmen der Stillperiode unterschiedlich gehandhabt. Wichtig ist auch: Die Fertilität bei Frauen ist unter HC-Therapie nicht beeinträchtigt – im Gegensatz zu männlichen SCD-Patienten, bei denen generell eine höhere Infertilitätsrate beschrieben ist.^{6,16,18}

MERKE

Eine zu erwartende SCD des Kindes stellt per se keine Indikation für einen medizinisch begründeten Schwangerschaftsabbruch dar. Effektive Therapieoptionen stehen zur Verfügung, die auch angesichts SCD eine gute Lebensqualität ermöglichen.

Für den monoklonalen Antikörper Crizanlizumab sind die Erfahrungen in der Schwangerschaft begrenzt; auch hier sollten Patientinnen eine sichere Verhütungsmethode anwenden. In regelmäßigen Abständen bzw. bei Verdacht auf Vorliegen einer Schwangerschaft sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Vor einer Schwangerschaft sollte Crizanlizumab, falls möglich, abgesetzt werden und (in Analogie zu HC) nach Beendigung der Stillzeit wieder eingesetzt werden. Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität durch Crizanlizumab gibt es nicht.⁸

Transfusionsprogramm: selektiv oder prophylaktisch? Wann und wie oft?

Es gibt keine absolute Hämoglobinkonzentration, bei der eine Bluttransfusion durchgeführt werden sollte. Die Entscheidung sollte immer in Verbindung mit den klinischen Befunden getroffen werden. Eine Hb-Konzentration < 6 g/dl oder ein Abfall ≥ 2 g/dl gegenüber dem Basis-Hb wird jedoch häufig als Richtwert für einen Transfusionsbedarf verwendet.^{19,20} Es ist wichtig, dass über die gesamte Dauer der Schwangerschaft kompatible Erythrozytenkonzentrate vorgehalten werden und dass der Hb-Wert während der Schwangerschaft regelmäßig kontrolliert wird.

Generell sollte eine Bluttransfusion im Falle einer klinischen Symptomatik den Patientinnen nicht vorenthalten werden bzw. bei erkrankungs- und/oder schwangerschaftsassozierten Komplikationen frühzeitig erwogen werden.²¹ Vorab bzw. bei Eintritt der Schwangerschaft ist jedoch zwingend eine erweiterte Blutgruppenbestimmung (serologisch und/oder molekulargenetisch) durchzuführen. Diese reduziert das Risiko einer transfusionsbedingten Alloimmunisierung mit sekundären Komplikationen (z. B. verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion, DHTR). Zur erweiterten Blutgruppenbestimmung gehören neben dem ABO- und Rhesus-System (Cc, Dd, Ee) auch die Blutgruppensysteme Kidd, Kell, Duffy, Lewis und MNS u. a. m.

Zu berücksichtigen ist ferner, dass eine ausschließlich serologische Bestimmung zu Ungenauigkeiten führen kann, insbesondere, wenn die Patientin in den letzten 3 Monaten transfundiert wurde.^{19,20}

Zu unterscheiden sind prophylaktische Bluttransfusionen (im allgemeinen ab 28+0 SSW bis zur Entbindung), die wiederum in „Top-up“-/Einfach-Transfusionen und Austauschtransfusionen bei asymptomatischen Patientinnen unterteilt werden, von selektiven Bluttransfusionen bei medizinischer oder geburtshilflicher Indikation.

Metaanalysen zeigen hier uneinheitliche Ergebnisse. So konnte z. B. in der Analyse von Otengntim E et al. (Blood 2015) aufgezeigt werden, dass prophylaktische Transfusionen keinen Einfluss auf VOCs, mütterliche/fetale Komplikationen oder geburtshilfliche Komplikationen wie Präeklampsie, aber auch auf fetale Wachstumseinschränkungen und perinatale Mortalität hatten.²³ Diese Aussagen stehen jedoch zum Teil im Widerspruch zur Metaanalyse von Malinowski et al. (Blood 2015), welche zeitgleich publiziert wurde, sodass zum aktuellen Zeitpunkt keine einheitliche Empfehlung gegeben werden kann.²⁴

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der fehlende positive Effekt prophylaktischer Transfusionen im Hinblick auf das Auftreten von Präeklampsie und fetaler Wachstumsretention darauf zurückzuführen sein könnte, dass möglicherweise einige Ereignisse, die die Plazentaschranke schädigen, bereits im ersten Trimester eintreten, während prophylaktische Transfusionen generell zu einem späteren Zeitpunkt eingeleitet werden.

Diese Vermutung stützt sich auf Daten einer kürzlich veröffentlichten Analyse bei Patientinnen mit schweren klinischen Manifestationen in der Vorgeschichte. Hier konnten mit einer frühen prophylaktischen Transfusionstherapie (10,7 \pm 5,2 SSW) und einer Antikoagulationsprophylaxe mit Enoxaparin sowohl die mütterlichen Endpunkte als auch das Gewicht der Neugeborenen verbessert werden.²⁵

Der Effekt einer sehr frühen regelmäßigen Austauschtransfusion (SPEBT; hier: 6+0 bis 18+0 SSW) wurde in der TAPS-2-Studie genauer untersucht. Eine Auswertung der Daten steht aktuell noch aus.²⁶

Zusammenfassend gibt es keine ausreichende Evidenz, um eine Strategie der prophylaktischen Transfusion anstelle der Standardbehandlung zu empfehlen. Eine prophylaktische Transfusion in regelmäßigen Abständen zu Beginn der Schwan-

MERKE

Eine Beurteilung des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnisses muss unter Berücksichtigung des jeweiligen Risikos der Fortsetzung einer bereits bestehenden Therapie gegenüber der Umstellung auf ein Bluttransfusionsprogramm bei Eintreten einer Schwangerschaft ausführlich mit den Patientinnen besprochen werden und sollte nicht generell zu einem vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch führen.

MERKE

Es gibt keine absolute Hb-Konzentration, bei der eine Bluttransfusion durchgeführt werden sollte. Die Entscheidung sollte immer in Verbindung mit den klinischen Befunden getroffen werden.

gerschaft sollte in Erwägung gezogen bzw. fortgeführt werden bei Frauen:

- mit einer Vorgeschichte von schweren SCD-bedingten Komplikationen vor der aktuellen Schwangerschaft (einschließlich während früherer Schwangerschaften), um wiederkehrende Schmerzepisoden, das Auftreten eines ATS oder andere (SCD-bedingte) Komorbiditäten zu reduzieren,
- mit zusätzlichen Merkmalen einer Hochrisikoschwangerschaft (z. B. zusätzliche medizinische Komorbiditäten: andere medizinische Erkrankungen oder Nephropathie, Zwillingsschwangerschaften),
- die zuvor aufgrund einer schweren Erkrankung HC erhielten.

Frauen, die während der aktuellen Schwangerschaft eine SCD-bedingte Komplikation entwickeln, könnten somit von der Einleitung einer regelmäßigen Transfusionstherapie im Rahmen der Schwangerschaft profitieren. Hingegen sollte bei Patientinnen, bei denen vor Eintritt einer Schwangerschaft ein chronisches (Austausch-) Transfusionsprogramm eingeleitet wurde (z. B. zur Schlaganfallprophylaxe oder zur Besserung schwerer SCD-Komplikationen), weiterhin regelmäßig transfundiert werden.^{19,27}

Monitoring von Schwangeren mit SCD

Neben einer Anamnese unter Berücksichtigung bisheriger Komplikationen sollten die Vitalparameter regelmäßig gemessen werden. Die Blutdruckmessung soll bei jeder Konsultation erfolgen. Die Patientin soll auf eine ausreichende Trinkmenge von ≥ 2 l/d hingewiesen werden. Initial sind umfangreiche Laboruntersuchungen angezeigt (Differenzialblutbild, Retikulozytenzahl, Gerinnungsparameter inkl. D-Dimere, Serum-Kreatinin, ALAT/ASAT [SGPT/SGOT], NT-proBNP, Ferritin im Serum, Folsäure, Vitamin B₁₂, Methylmalonsäure [MMA], TSH, Vitamin-D-Status). Im weiteren Verlauf sollten diese wiederholt kontrolliert werden, auch unter Berücksichtigung der Laborkonstellationen und des klinischen Verlaufs. Blutbild incl. Retikulozyten sowie ALAT/ASAT und Kreatinin sollten bei jeder Konsultation gemessen werden. Außerdem sollte bei jedem Termin eine Urindiagnostik im Hinblick auf eine sich entwickelnde bzw. sich verschlechternde Proteinurie bzw. eines Harnwegsinfektes (potenzieller Trigger einer VOC) erfolgen.

Die hämatologischen Untersuchungen sollten anfangs monatlich, ab 24+0 SSW im Abstand von 2 Wochen und ab 36+0 SSW wöchentlich wiederholt werden – bzw. je nach Komplikationen.^{10,23} Eine Testung auf erythrozytäre Allo-Antikörper sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt und im Verlauf, insbesondere vor der geplanten Entbindung, erfolgen.

Wichtig ist die Mitbetreuung durch den Gynäkologen bzw. Spezialisten analog DEGUM II, sowohl für die Feststellung der Schwangerschaft und allgemeinen Verlaufskontrollen als auch für einmal monatliche Wachstums-/Doppler-Kontrollen. Außerdem ist unter dem Aspekt der vorgeburtlichen Planung die Kooperation mit dem Kardiologen bedeutsam (TTE) incl. (maximaler) Rückflussgeschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TRV)-Bestimmung bei erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH).^{10,21}

Zusätzlich zum normalen Impfschema bei Schwangerschaft (Influenza, Pertussis, ab dem 2. Trimenon nach ausführlicher Aufklärung und Risiko-Nutzen-Abwägung: COVID-19 mit mRNA-Impfstoff) sollte der Impfstatus auch hinsichtlich Pneumokokken, Meningokokken (funktionelle Asplenie) und Hepatitis B überprüft und ggf. aufgefrischt werden.^{10,21,28,29}

Schmerzkrisen und Infektionen in der Schwangerschaft

Insbesondere in der Schwangerschaft erleiden SCD-Patientinnen häufig Schmerzkrisen, Infektionen und weitere Komplikationen. Die Aufklärung der Patientinnen über die bei VOCs einsetzbaren Analgetika ist von großer Bedeutung. In der Schwangerschaft ist Paracetamol das Mittel der Wahl, auch Tramadol oder Morphin können angewendet werden. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR, z. B. Ibuprofen, ab 28+0 SSW) und Metamizol sind kontraindiziert. Patientinnen mit SCD-Nephropathie, Z. n. Schlaganfall oder niedriger Krampfschwelle sollten möglichst kein Pethidin einnehmen.³⁰

Bei Anzeichen einer Infektion, Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und/oder SCD-assoziierten bzw. schwangerschaftsassozierten Komplikationen ist die Indikation zur Hospitalisierung großzügig zu stellen. Eine antibiotische

MERKE

Es gibt keine ausreichende Evidenz, um eine Strategie der prophylaktischen Transfusionen anstelle der Standardbehandlung zu empfehlen. In bestimmten Fällen sollte jedoch eine prophylaktische Transfusion erwogen werden.

Therapie kann notwendig sein, um eine weitere Verschlechterung – z. B. im Rahmen eines ATS – zu vermeiden. Ist bereits ein ATS eingetreten, so ist die Patientin auf eine weiterführende Station (Intermediate-Care- oder Intensivstation) zu verlegen. Neben der Indikation für eine Transfusion/Austauschtransfusion (Indikationsstellung durch einen erfahrenen Hämatologen!) sollte bei entsprechender Symptomatik (insbesondere Fieber) eine antibiotische Therapie (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure bzw. ein Cephalosporin plus ein Makrolid-Antibiotikum) frühzeitig eingeleitet werden. Die Sauerstoffsättigung sollte regelmäßig kontrolliert werden.^{5,6,31} Zusätzlich sollte eine prophylaktische Heparinisierung mit einem LMWH begonnen werden.

Eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte während vorgeburtlicher Krankenhauseinweisungen erfolgen. Sie ist für Frauen nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen so früh wie möglich in der Schwangerschaft indiziert.^{10,32}

3.3 Therapiebegleitung, Diagnostik und Überwachung aus Sicht des Geburtmediziners

PD Dr. med. Dietmar Schlembach, Berlin

Begleitende Medikation

Schwangere SCD-Patientinnen profitieren von der Gabe von Folsäure und Vitamin B₁₂. Die Dosis der Folsäuresubstitution für schwangere SCD-Patientinnen ist höher als für Schwangere ohne SCD. Üblich sind 5 mg/d.¹⁰ Eine Eisensubstitution ist bei Patientinnen mit laborchemischem Nachweis eines Eisenmangels indiziert, bei polytransfunden Patientinnen ohne Nachweis eines Bedarfs jedoch kontraindiziert: Die undifferenzierte Eisengabe kann eine Eisenüberladung fördern, die dann ggf. mit einer Eisenchelatherapie wieder behoben werden muss.^{19,33,34}

Wegen des erhöhten Risikos für venöse Thromboembolien (VTE) sollten Schwangere mit SCD eine Prophylaxe erhalten, etwa mit niedermolekularem Heparin (LMWH). Dies gilt insbesondere:

- während vorgeburtlicher Hospitalisierungen,
- ohne vorangegangene VTE, ohne Hospitalisierung und ohne besondere Ersttrimester-Risiko-

faktoren, aber mit 3 anderen VTE-Risikofaktoren: ab 28+0 SSW,

- bei VTE in der Anamnese oder bei ≥ 4 VTE-Risikofaktoren: so früh wie möglich für die gesamte Dauer der Schwangerschaft,
- nach der Entbindung, Dauer: je nach Geburtsmodus (s. u.).^{10,21,32}

Potenziell embryotoxische Medikamente absetzen

Neben der Empfehlung, HC bzw. Crizanlizumab bereits vor der Empfängnis abzusetzen, gibt es Hinweise auf weitere Wirkstoffe, deren Anwendung präkonzeptionell gestoppt werden sollte. Dazu gehören ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten (Indikation: SCD-Nephropathie/Proteinurie). Da sie beim Fetus nephrotoxisch wirken, sollten sie bereits in der Frühschwangerschaft vermieden werden. Ab dem 2. Trimenon und insbesondere ab der 20+0 SSW sind sie kontraindiziert.^{5,10,35}

Risiko für Präeklampsie und womöglich für Gestationsdiabetes erhöht

Wie bereits erwähnt, sollten Blutdruckmessung und Urinschnelltest bei jeder Konsultation durchgeführt werden. Bei Hypertonie ist eine regelmäßige häusliche Blutdruckmessung angezeigt. Einmal monatlich sollte eine Urinkultur angelegt werden. Denn schwangere SCD-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für asymptomatische Bakteriurie sowie für Harnwegsinfektionen (bei HbS/S 30–40% betroffen) und Pyelonephritis (bei HbS/S 7–9%). Die werdende Mutter sollte darauf hingewiesen werden, sich zu schonen und Stressoren wie extreme Temperaturen oder Dehydratation zu vermeiden.^{5,10,35}

Patientinnen mit SCD haben in der Schwangerschaft ein erhöhtes Präeklampsierisiko.^{36–38} Zusammen mit dem Ersttrimester-Screening auf fetale Fehlbildungen (11+0 bis 14+0 SSW) oder auch im 2. Trimester (20+0 bis 22+0 SSW) sollte daher ein Präeklampsie-Screening durchgeführt werden. Berücksichtigt werden dabei das mütterliche Lebensalter, Adipositas, Hypertonie und Proteinurie, angiogene Faktoren, z. B. Placental Growth Factor (PlGF; Ersttrimester) oder das Verhältnis der beiden im Blut messbaren Marker sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) und Placental Growth Factor sowie die per Doppler-Ultraschall beurteilten Uterinarterien (Aa. uterinae).^{5,10,35}

MERKE

ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten sind potenziell embryotoxisch und sollen präkonzeptionell abgesetzt bzw. durch andere Antihypertensiva ersetzt werden.

MERKE

Die Indikation für eine VOC-bedingte Hospitalisierung ist in der Schwangerschaft großzügig zu stellen.

MERKE

Die Begleittherapien für Schwangere mit SCD umfassen die allgemeinen Empfehlungen für die Schwangerschaft (etwa Folsäure) sowie spezielle Therapien zur Reduktion SCD-assoziiierter Risiken (etwa ASS zur Präeklampsieprophylaxe sowie LMWH zur Thromboseprophylaxe).

Frauen mit erhöhtem Präeklampsierisiko wird eine Therapie mit niedrig dosierter ASS (150 mg/d, abends) empfohlen. Diese sollte vor der 16+0 SSW begonnen werden und bis zur 36+0 SSW andauern.^{21,32,39}

Zu beachten ist, dass SCD-Patientinnen meistens einen niedrigeren Blutdruck aufweisen. Vor diesem Hintergrund kann schon ein Blutdruck im Referenzbereich einen Anstieg bedeuten; dies ist bei der Bewertung des Präeklampsierisikos zu berücksichtigen.

Auch das Risiko für einen Gestationsdiabetes ist bei Patientinnen afrikanischer Abstammung, wahrscheinlich auch bei SCD-Patientinnen allgemein, erhöht.³⁶ Zur Abklärung eines möglichen Gestationsdiabetes dient regulär bei allen Schwangeren ein Glukosebelastungstest mit 50 mg Glukose. Insbesondere bei SCD sollte in der 24+0 bis 28+0 SSW ein Screening auf GDM mit einem oGTT (oraler Glukosetoleranztest) mit 75 g Glukose durchgeführt werden.

3.4 Exkurs – Differenzialdiagnose: Präeklampsie vs. VOC

Peter Glosemeyer, Hamburg

Schwangere mit SCD sollten allgemein auf eine ausreichende Hydratation achten. Probleme können u. a. im Zusammenhang mit schwangerschaftsbedingter Hyperemesis auftreten: Sie kann zu Dehydratation führen und letztlich eine VOC auslösen. Auch Überanstrengung und erhöhte Körpertemperatur sollten vermieden werden.

Tritt eine VOC ein, so sollte die Patientin sich unverzüglich beim Arzt vorstellen (hier keine Selbstmedikation). Darüber hinaus muss der Blutdruck der Frauen regelmäßig kontrolliert werden und sie müssen sorgfältig auf Anzeichen für Präeklampsie beobachtet werden.

Sowohl VOCs als auch Präeklampsie sind bedeutsame und häufige Risiken bei schwangeren SCD-Patientinnen, wobei der CRP-Anstieg sowie der Anstieg der Hämolyseparameter sowohl bei VOC als auch bei Präeklampsie auftreten kann.

VOC vs. Präeklampsie sind auch für den nicht auf SCD spezialisierten Gynäkologen und Geburtshelfer leicht zu unterscheiden, wenn die Merkmale wie in Tabelle 2 beschrieben, beachtet werden.

3.5 Fetale Diagnostik bei Schwangerschaften von SCD-Patientinnen

Dr. med. Carsten Hagenbeck, Düsseldorf

Aufgrund der bei SCD erhöhten Abortrate sollten die Ultraschalluntersuchungen schon in 7+0 bis 9+0 SSW begonnen werden. Etwa in der 12+0 SSW folgt das Ersttrimesterscreening; es sollte mit dem Präeklampsiescreening verknüpft werden. Für die 20+0 bis 22+0 SSW wird die Feindiagnostik (Organultraschall) empfohlen. Generell ist die Fehlbildungsrate bei Schwangerschaften von SCD-Patientinnen nicht erhöht.¹⁰

Frühultraschall in 7+0 bis 9+0 SSW, regelmäßiger Ultraschall alle 4 Wochen, Ersttrimesterscreening in 11+0 bis 14+0 SSW und Feindiagnostik dienen neben der Beurteilung der Organe auch der Kontrolle des fetalen Wachstums. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR,) wird diskutiert.^{15,30,41,42} Sonografische Wachstums- und Dopplerkontrollen alle 4 Wochen sind empfohlen.

MERKE

SCD-Patientinnen haben allgemein ein erhöhtes Präeklampsierisiko. Bei Warnzeichen im Screening (Cave: Blutdruck mit Wert vor Schwangerschaft vergleichen!) sollte das Monitoring besonders engmaschig sein.

MERKE

Die Ultraschalluntersuchungen des Embryos/Fetus erfolgen in 7+0 SSW bis 9+0 SSW (Frühultraschall bei SCD), 11+0 SSW bis 14+0 SSW (Ersttrimesterscreening), 20+0 SSW bis 22+0 SSW (Feindiagnostik) sowie anschließend alle 4 Wochen inkl. Dopplerultraschall.

MERKE

Treten bei der Mutter Antikörper auf oder wird eine fetale Anämie, Wachstumsretardierung oder eine Plazentafunktionsstörung u.ä. vermutet, so ist die Sonografie – einschließlich Dopplerultraschall – in kürzeren Intervallen durchzuführen.

Merkmal	Vasookklusive Krise (VOC)	Präeklampsie/HELLP-Syndrom
Erkrankungsbeginn	plötzlich, akut	ggf. innerhalb weniger Tage
Leitsymptome	Schmerzen (ggf. mit Fieber)	Hypertonus und ≥ 1 weitere Organbeteiligung
Lokalisation der Schmerzen	Knochen, Gelenke, akutes Abdomen, Kopfschmerzen	Oberbauch (Gallenblase)
Neurologische Symptome (nicht alle müssen auftreten)	Hemiparese, Aphasie, Krampfanfälle, sensorische Ausfälle, Bewusstseinsstörungen	Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Hyperreflexie, Krampfanfälle
Laborwertveränderungen	Anämie: akuter Abfall des Hb-Wertes um 0,7–1,0 g/dL Leukozytose, Hypoxämie	erhöhte Werte von Hb und Hämatokrit (Hk) häufig Thrombozytopenie, häufig Anstieg der Leberenzyme (ALAT, ASAT) sowie von Harnsäure, Kreatinin, direktem Bilirubin. sFlt-1/PIGF-Quotient erhöht (vor 34+0 SSW: > 85, nach 34+0 SSW: > 110)

Tabelle 2: Marker für die differenzialdiagnostische Unterscheidung von vasookklusiven Krisen (VOCs) vs. Präeklampsie/HELLP-Syndrom bei Schwangeren mit SCD (modifiziert nach ⁴⁰)

Die Bestimmung des sFlt-1/PIGF-Quotienten (siehe oben) ab 24+0 SSW kann hilfreich für die frühzeitige Detektion einer gestörten Plazentarfunktion sein. Liegt der Wert < 38, so genügen weitere Kontrollen alle 4 Wochen, sonst alle 2 Wochen.⁴³ Kürzere sonografische Untersuchungsintervalle ergeben sich u. a. bei Verdacht auf fetale Wachstumsrestriktion und bei maternaler Antikörperkonstellation zur fetalen Anämiediagnostik.

Schwangere SCD-Patientinnen sollten wegen der komplexen Herausforderungen in jedem Falle frühzeitig zur interdisziplinären Betreuung in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.¹⁰

SCD-Einleger für den Mutterpass

Peter Glosemeyer, Hamburg

Wichtige Hinweise für Mitbehandler, Geburtshelfer und ggf. Ersthelfer sollten im Mutterpass verfügbar sein. Im Anhang finden Sie den Entwurf eines entsprechenden Einlegers.

4. Die Geburt

4.1 Welcher Hämoglobinspiegel sollte zur Geburt vorliegen?

Prof. Dr. med. Angela Königer, Regensburg

Eine Vorgabe für den Hb-Wert insgesamt gibt es bislang nicht. Empfehlenswert ist ein Hb-Ausgangswert von ≥ 8 g/dL zum Beginn der Geburt. Aber auch hier gilt: Die Entscheidung muss individuell gefällt werden. Dabei spielt es nicht nur eine Rolle, wie hoch die Hb-Werte der Patientin bislang im Verlauf der Erkrankung und der Schwangerschaft waren und ob sie dabei asymptomatisch war, sondern auch, welche potenziellen Blutungsrisiken bei dieser individuellen Patientin zur Geburt erwartet werden müssen.

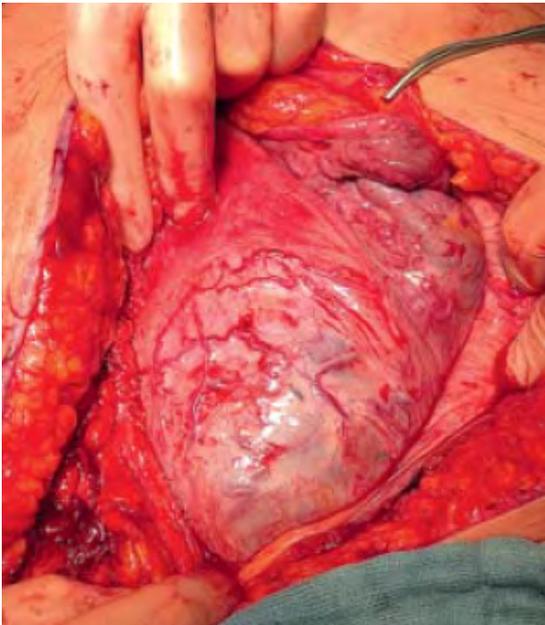


Abbildung 2

Placenta percreta; die Plazenta ist in das Myometrium im Bereich der ehemaligen Sektionsnarbe hineingewachsen.
Foto: A. Königer.

Risikofaktoren für eine Anämie in der Schwangerschaft und zur Geburt sind:

- Malnutrition (Eisen-/Folsäuremangel),
- begleitende Thalassämie,
- Knochenmark-deprimierende Infektionen (Parvovirus 19),
- HELLP-Syndrom bei Präeklampsie (Hämolyse, Thrombozytopenie, Hepatopathie),
- Infektanämie (Harnwegsinfektionen; bei Urosepsis ausgeprägte Anämie).⁴⁴

So kann beispielsweise eine ausgeprägte Anämie auftreten, wenn die Patientin an einer Urosepsis leidet.

Postpartale Blutungen antizipieren

Zur SCD-assoziierten Anämie kommt noch das Risiko akuter peripartaler bzw. postpartaler Blutungen. In einer Studie lag die Wahrscheinlichkeit bei 3,0 % (Kontrollen ohne SCD) vs. 4,5 % (SCD-Patientinnen; $p < 0,001$). Der Anteil der Frauen, die peripartal Erythrozytenkonzentrate benötigten, war ebenfalls hochsignifikant unterschiedlich mit 1,0 vs. 12,9 % ($p < 0,001$).⁴² Daher ist es wichtig, zusätzliche Risikofaktoren für eine peri- oder postpartale Blutung zu antizipieren.⁴⁵

Zu den häufigsten Ursachen für eine akute peripartale Blutung gehört u.a. die Uterusatonie, z. B. als Folge von Multiparität, Geburtsstillstand (Kopf-Becken-Missverhältnis) oder Uterus myomatosis.

Ein weiterer Risikofaktor für peripartale Blutungen ist die Plazentationsstörung (z. B. Placenta accreta/increta/percreta, nach mehrfacher Sectio, Abrasio oder anderen Uterusoperationen; Abb.2). Angesichts der heutzutage häufigen uterinen Eingriffe ist der subtile sonografische Ausschluss einer höhergradigen Plazentationsstörung wegen der damit verbundenen hohen Transfusionswahrscheinlichkeit dringend erforderlich.

Die Entbindung sollte in diesen Fällen unbedingt in einem Zentrum mit spezieller Erfahrung stattfinden. Der Geburtsmodus sollte geplant sein.

In jedem Falle muss eine ausreichende Zahl gesteteter, kompatibler Blutkonserven vorhanden sein. Um möglichen Komplikationen in der Plazentarperiode schnell und effektiv begegnen zu können, sollte der Einsatz von Uterotonika, Tranexamsäure, systemisch und lokal applizierbaren Gerinnungsfaktoren und intrakavitären Ballontaponadesystemen gewährleistet sein.

MERKE

Die Wahrscheinlichkeit, dass peripartal Blutkonserven benötigt werden, ist bei Frauen mit SCD drastisch erhöht. Die Ursachen hierfür sind variabel, erklären sich aber auch durch den oft niedrigen Ausgangs-Hb-Wert.

4.2 Geburtsmodus: Spontangeburt oder Kaiserschnitt?

Dr. med. Carsten Hagenbeck, Düsseldorf

Die SCD ist per se keine Indikation für einen Kaiserschnitt (Sectio caesarea). Es gibt neben einer bestehenden Anämie bei SCD einige Risikofaktoren, die bei der Wahl des Geburtsmodus zu berücksichtigen sind. Die Entbindung in einem Level-1-Zentrum wird empfohlen, um eine suffiziente interdisziplinäre Betreuung zu gewährleisten.

Eine frühzeitige Anbindung an das Perinatalzentrum sichert die notwendige kontinuierliche Basisversorgung und darüber hinaus die individuelle fachübergreifende Begleitung in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. Der angestrebte Entbindungsmodus, peripartale Anästhesie- und Analgesieoptionen sowie das postpartale Management können so adäquat adressiert werden.

Frühzeitig einleiten oder nicht?

Eine Entbindung in Terminnähe sollte, wenn möglich, angestrebt und eine Überschreitung vermieden werden. Zu berücksichtigen ist, dass am Ende der Schwangerschaft das Risiko für eine maternale VOC (auch ATS) erhöht ist.

Bei Frühgeburtslichkeit ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion der neonatalen Morbidität und Mortalität empfohlen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die antenatale Steroidgabe mit Betamethason oder auch eine ggf. verlängerte Einleitungsdauer ihrerseits das VOC-Risiko erhöhen. Die Entscheidung muss immer im Einzelfall getroffen werden.

Spontangeburt

Eine frühe suffiziente Schmerzlinderung kann die kardiopulmonale Belastung der Mutter reduzieren und sollte deshalb erwogen werden. Darüber hinaus benötigt die Gebärende ausreichend Flüssigkeit und Wärme. Empfohlen wird die pulsoxymetrische Überwachung mit einer Ziel-Sauerstoffsättigung von $\geq 95\%$. Zur Analgesie sollte peripartal kein Pethidin eingesetzt werden (erhöht das Risiko für Krampfanfälle); andere Opiate können jedoch verwendet werden. Nach einer Spontangeburt sollte für 7 Tage eine VTE-Prophylaxe mit LMWH erfolgen.⁶ Liegen weitere Risikofaktoren vor, wird eine verlängerte Thromboseprophylaxe empfohlen.

Sectio caesarea

Bei elektiver Sectio, insbesondere bei Patientinnen, bei denen per Definition ein potenziell schwerwiegender Krankheitsverlauf besteht (HbSS, HbS- β -Thalassämie, HbSD und HbSOArab), sollte der Anteil an HbS zum geplanten Termin idealerweise $\leq 40\%$ betragen. Sollte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine erweiterte Blutgruppendiagnostik erfolgt sein, muss diese nun spätestens durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Operation sollten Erythrozytenkonzentrate für die Patientin in der Blutbank bereitgestellt sein.²¹

Unmittelbar vor der Sectio ist auf ausreichende Hydrierung der Patientin zu achten. Ein neuroaxiales Anästhesieverfahren (PDA/SpA) ist zu bevorzugen. Eine Allgemeinanästhesie ist möglich, jedoch mit mehr Schmerzkrisen assoziiert. Ab dem Zeitpunkt der Prämedikation bis zum vollen Wiedererwachen ist eine Oxygenierung mit kontinuierlichem Monitoring vorzunehmen (Ziel-Sauerstoffsättigung: $\geq 95\%$). Eine Unterkühlung ist zu vermeiden. Auch im postoperativen Verlauf ist eine ausreichende Oxygenierung essenziell. Eine Atemgymnastik wird empfohlen. Es besteht die Indikation zur postpartalen VTE-Prophylaxe mit LMWH über 6–8 Wochen.

MERKE

Eine Entbindung in Terminnähe (38+0 SSW bis 40+0 SSW) sollte angestrebt und eine Terminüberschreitung vermieden werden.

MERKE

Die Entscheidung Spontangeburt vs. elektive Sectio ist individuell zu treffen. In beiden Fällen ist eine neuroaxiale Blockade zur Anästhesie zu empfehlen. Dehydrierung, Unterkühlung und verlängerte Wehentätigkeit sollten vermieden und die Sauerstoffsättigung bei $\geq 95\%$ gehalten werden, um VOCs zu verhindern. Die postpartale VTE-Prophylaxe orientiert sich an den allgemeinen Empfehlungen.

5. Nach der Geburt

Regine Grosse, Hamburg

Postpartale bzw. postoperative Labor-diagnostik und Substitution

Spätestens vor Entlassung aus dem Krankenhaus sollte eine Kontrolle von Hb und Retikulozyten-Hb erfolgen. Im Rahmen einer Geburt mit viel Blutverlust erfolgen diese Kontrollen am Tag nach der Geburt. Besteht der Verdacht auf einen Eisenmangel, müssen im weiteren Verlauf zusätzlich das Ferritin und die Transferrin-Sättigung bestimmt werden. Nur bei erniedrigten Werten ist eine Eisensubstitution sinnvoll. Diese sollte laboranalytisch monitoriert werden, um eine Eisenüberladung zu vermeiden.

Das Risiko einer VOC ist post partum auf bis zu 25 % gesteigert. Insbesondere nach einer Generalanästhesie steigt die Wahrscheinlichkeit für VOCs deutlich an; auch dies spricht ggf. für die Wahl eines neuroaxialen Blockadeverfahrens. Die Thera-

pie der VOC nach der Geburt unterscheidet sich nicht von der VOC-Behandlung während bzw. vor der Schwangerschaft; sie soll leitliniengerecht erfolgen. Bei Stillenden ist zu beachten, welche Analgetika ggf. in die Muttermilch übergehen.

Frauen mit SCD sollten eine Antikoagulation mit LMWH erhalten, nach unkomplizierter Spontangeburt für ≥ 1 Woche (7 Tage) und nach unkomplizierter Sectio für ≥ 6 Wochen (42 Tage), wie oben erwähnt. Das Hämoglobin sollte vor der Klinikentlassung kontrolliert werden. Bei erniedrigten Werten sollte in Absprache mit dem hämatologischen Mitbehandler eine Eisensubstitution erwogen werden. Die Patientin sollte bei Klinikentlassung bereits einen Folgetermin in ihrem Zentrum erhalten, um eine rechtzeitige Wiedervorstellung zu gewährleisten.

MERKE

Bis zu jede 4. Patientin erleidet postpartal eine VOC. Diese ist leitliniengerecht zu behandeln. Bei Klinikentlassung sollte das Hb und Retikulozyten-Hb gemessen werden; nicht jede Patientin benötigt nach der Entbindung eine Eisensubstitution.

6. Anhang

Dokumentation von Schwangerschaft und Geburt im GPOH-SCD-Register

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) hat ein Register für SCD initiiert und ruft dazu auf, den Verlauf von Schwangerschaften und Entbindungen bei SCD-Patientinnen dort zu dokumentieren. Der Kontakt kann über PD Dr. med. Joachim Kunz in der Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie & Pneumologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, hergestellt werden. Im Internet unter: www.sichelzellkrankheit.info

Dort finden sich auch die Behandlungsleitlinien, eine Dokumentenbörse sowie auf Wunsch Hinweise zu kostenfreien Laborleistungen und die Möglichkeit einer klinischen Beratung.

Neugeborenencreening

Seit Oktober 2021 ist das Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) Teil des regulären Neugeborenencreenings in Deutschland. Es liefert für Neugeborene ab 34+0 SSW zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich SCD (Ausnahme: nach Erythrozytentransfusion).

Bei positivem Befund (homozygot) wird die Familie benachrichtigt und das Kind sollte in einer Klinik des GPOH-Netzwerks vorgestellt werden. Dort wird eine neue Blutprobe entnommen und mit einer biophysikalischen oder molekulargenetischen Methode untersucht. Der Befund dieser Konfirmationsdiagnostik soll spätestens am 28. Lebenstag vorliegen. Heterozygote Träger werden nicht benachrichtigt.

Weitere Informationen auf:
www.sichelzellkrankheit.info

Leitlinien

- Britische Empfehlung: Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_61.pdf
- AWMF-S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit (Stand: 07/2020) www.sichelzellkrankheit.info/behandlungsleitlinie/
- DGHO Leitlinie (Onkopedia): www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html

Literaturangaben

1. Grosse R et al.: *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 168–170
2. Kunz JB et al.: *Ann Hematol* 2016; 95: 397–402
3. Piel FB et al.: *Lancet* 2013; 381(9861): 142–151
4. Serjeant GR: *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a011783
5. AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html (letzter Zugriff am 10.09.2021)
6. Onkopedia-Leitlinie Sichelzellerkrankheit, 2021, www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff am 10.09.2021)
7. Yawn BP et al.: *JAMA* 2014; 312: 1033–1048
8. Fachinformation Crizanlizumab, Stand Juni 2021
9. Telfer P, Kaya B: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 525–533
10. Oteng-Ntim E et al.: Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. *Br J Haematol*, <https://doi.org/10.1111/bjh.17671> (letzter Zugriff am 10.09.2021)
11. Balcerek M et al.: Indikation und Durchführung fertilitätserhaltender Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. *Fertiprotekt* 2016
12. Kähler C et al.: *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440
13. § 218a, Straflosigkeit des Schwangerschaftsabbruchs, <https://dejure.org/gesetze/StGB/218a.html> (letzter Zugriff am 10.09.2021)
14. Cortabarría ASV et al.: *Front Cell Dev Biol* 2021; Jan 22, 8: 624477
15. Proske P et al.: *J Pers Med* 2021; 11: 870
16. Habibi A et al.: *Rev Med Interne* 2015; 36(5 Suppl 1): 5S3–84
17. Fachinformation Hydroxycarbamid, Stand Juni 2021
18. Galactéros F et al.: Outcomes of pregnancies in patients with sickle cell disease: update from European Non-Interventional, Multicentric, Prospective Escort-HU Study, November 13, 2019, *Blood (ASH)* 2019
19. Chou ST et al.: *Blood Adv* 2020; 4: 327–355
20. Ambruso DR et al.: *Blood* 2007 (ASH)
21. Taher AT et al.: *Hemasphere* 2020; 4: e446
22. Ambruso DR et al.: *Blood* 2007; 110: 3389
23. Oteng-Ntim E et al.: *Blood* 2015; 125: 3316–3325
24. Malinowski AK et al.: *Blood* 2015; 126: 2424–2435; quiz 37
25. Vianello A et al.: *Transfusion* 2018; 58: 2192–2201
26. Oakley LL et al.: *Trials* 2020; 21: 347
27. Davis BA et al.: *Br J Haematol* 2017; 176: 192–209
28. Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI): Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene; 2020/2021, www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 10.09.2021)
29. Robert Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin Nr. 38/2021 (Stand: 23. September 2021) www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/38_21.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff am 24.09.2021)
30. nach Rogger J et al.: siehe auch www.sappinfo.ch
31. Alashkar F et al.: *Hemoglobin* 2020; 44: 71–77
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Green-top Guideline No. 37a, April 2015, www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf (letzter Zugriff am 10.09.2021)
33. Tsironi M et al.: *Hemoglobin* 2010; 34: 240–250
34. Tsironi M et al.: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120: 117–118

EINLEGER FÜR DEN MUTTERPASS VON PATIENTINNEN
MIT SICHELZELLKRANKHEIT



Checkliste

- Impfstatus überprüfen und ggf. auffrischen** v.a. Pneumokokken, Meningokokken, Haemophilus influenzae, Hepatitis B, Influenza, COVID-19
- Medikamente absetzen** v.a. Crizanlizumab, Chelattherapie, Hydroxycarbamid wenn möglich absetzen; ggf. auf Austauschtransfusionen umstellen
- Frühzeitiger sicherer Ausschluss einer paternalen Hämoglobinopathie** (Sichelzellerkrankung, Thalassämie, etc.)
- Interdisziplinäre Betreuung sicherstellen:** Umgehende Vorstellung in einer pränatalmedizinischen Spezialeinrichtung; frühzeitige Anbindung (spätestens 12. SSW) Hämatologie, Perinatalzentrum, evtl. psychologische Begleitung
_____ (Termine)
- Schwangerschaftsvorsorge:** Ärztliche Konsultationen in 14-tägigen Abständen erwägen (v.a. Labor, Gewicht, Blutdruck, Harnstatus), ab dem _____ (24. SSW) sonografische Verlaufskontrollen mit Dopplersonografie alle 4 Wochen

Was ist zu beachten?

- Auch **asymptomatische Cystitiden** (Bakteriurie) sollten antibiotisch behandelt werden
- Eine **Antikoagulation** sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (Hospitalisierung u.a.) **erwogen werden**
- **Vermeidung von:** Infektionen, Unterkühlung, Dehydrierung (z. B.: Hyperemesis), Alkohol, Flugreisen, körperlicher Anstrengung
- Bei **Schmerzkrisen** oder **symptomatischen Patientinnen** (v.a. Fieber) erfolgt zwingend eine sofortige **Einweisung ins Krankenhaus**
- **CAVE:** Keine Lungenreifeinduktion mit Betamethason (sehr strenge Indikationsstellung)
- Eine Sichelzellerkrankung ist **keine Indikation für eine Sectio**
- Stillen ist möglich und wird empfohlen (bei fehlenden weiteren Risikofaktoren)

Dokumentation von Schwangerschaft und Geburt im Patientenregister des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankung (www.sichelzellerkrankung.info/patientenregister/) **abklären!**

Dieser Mutterpass-Einleger entstand im Rahmen eines Expertenkonsens zum Thema „**Sichelzellerkrankung, Schwangerschaft und Geburt**“, veröffentlicht in **Lehre & Praxis 2021; 7 (16), ISSN 2199-3564**. Herausgeber: Regine Grosse, PD Dr. med. Ferras Alashkar, Dr. med. Laura Distelmaier, Peter Glosemeyer, Dr. med. Carsten Hagenbeck, Prof. Dr. med. Angela Köninger, PD Dr. med. Dietmar Schlembach

Leitlinien für Ärzte

Britische Empfehlung: Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy

www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_61.pdf

AWMF-S2k-Leitlinie Sichelzell krankheit (Stand: 07/2020)

www.sichelzellkrankheit.info/ behandlungsleitlinie/

DGHO Leitlinie (Onkopedia)

www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html

Hilfreiche Links für Patienten

www.kinderblutkrankheiten.de

www.sichelzellkrankheit.info

www.sichelzellkrankheit.de

www.notaloneinsicklecell.com

www.leben-mit-transfusionen.de

www.sicklecellanemianews.com

Impressum

Autoren und potentielle Interessenkonflikte

Regine Grosse, Hamburg

Interessenkonflikte: Beratertätigkeit / Vorträge:
Addmedica, Apotex, Bluebird Bio, Chiesi,
Novartis Oncology

PD Dr. med. Ferras Alashkar, Essen

Interessenkonflikte: Keine

Dr. med. Laura Distelmaier, Berlin

Interessenkonflikte: Beratertätigkeit / Vorträge:
Novartis, Global Blood Therapeutics

Peter Glosemeyer, Hamburg

Interessenkonflikte: Keine

Dr. med. Carsten Hagenbeck, Düsseldorf

Interessenkonflikte: Keine

Prof. Dr. med. Angela Königer, Regensburg

Interessenkonflikte: Keine

PD Dr. med. Dietmar Schlembach, Berlin

Interessenkonflikte: Keine

Redaktion

Simone Reisdorf

Veranstalter

MedLearning AG, München
cme.medlearning.de

Sponsor

Diese Fortbildung wird Ihnen auf
cme.medlearning.de mit freundlicher
Unterstützung der Novartis Pharma GmbH
(MedLearning: 10.350,00 €) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch
den Sponsor nicht beeinflusst.

Begutachtung

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhän-
gigen Gutachtern auf wissenschaftliche
Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produkt-
neutralität geprüft. Jeder Gutachter unter-
zeichnet eine Konformitätserklärung.