

Richtlinien für die Behandlung einer hämophilen Blutung

Dr. Esther Meili, Dr. Brigit Brand, 2006

Dieses Merkblatt richtet sich an Aerzte ohne Spezialwissen resp. Erfahrung in Hämophiliebehandlung. Es soll eine korrekte Behandlung einer unkomplizierten Blutung oder die Initialbehandlung einer Blutung vor der Ueberweisung in ein spezialisiertes Hämophilie-Behandlungszentrum gewährleisten. Eine Kontaktaufnahme mit dem Hämophilie-Spezialisten empfiehlt sich in allen Fällen. Grundsätzlich sollte jeder Hämophile zusätzlich zur hausärztlichen Betreuung in einem Hämophilizentrum kontrolliert werden.

Grundsätzliches

Hämophilie ist eine hereditäre Koagulopathie mit geschlechtsgebunden-rezessiver Vererbung. Auf Grund des Gerinnungsdefektes werden folgende Formen unterschieden:

- ▶ **Hämophilie A** - Mangel an Faktor VIII
- ▶ **Hämophilie B** - Mangel an Faktor IX

Seltene, autosomal-rezessiv vererbte schwere hereditäre Koagulopathien:

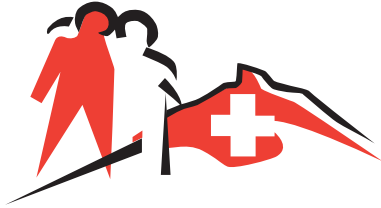
- ▶ **Morbus von Willebrand** (Von Willebrand Jürgens Syndrom), schwere homo- oder doppelt heterozygote Form = Typ 3: Fehlen des von Willebrand-Faktors mit ausgeprägter Faktor VIII-Verminderung.
- ▶ **Afibrinogenämie,**
- ▶ **schwerer homozygoter Faktor XIII**
- ▶ **Faktor VII-Mangel**

Schweregrade der Hämophilie

Der Schweregrad der Hämophilie ist genetisch determiniert und bleibt deshalb innerhalb einer Sippe immer derselbe. Die Aktivität von Faktor VIII bzw. IX wird in % des mittleren Normwertes angegeben.

- ▶ Die schwere Hämophilie (Faktor VIII bzw. IX <1%) manifestiert sich in spontanen Blutungen.
- ▶ Bei der mittelschweren Hämophilie (Faktor VIII bzw. IX 1-5%) sind Spontanblutungen seltener, es überwiegen Blutungen nach Bagatellverletzungen.
- ▶ Die leichte Hämophilie (F.VIII bzw. IX >5-<40%) kann lange unerkant bleiben. Im Alltag führt sie kaum zu Beeinträchtigungen. Bei Verletzungen resp. Operationen blutet der leichte Hämophile ebenso stark und anhaltend wie der mittelschwere oder schwere und benötigt eine blutstillende Behandlung.

Der milde Morbus von Willebrand (verschiedene Typen und Schweregrade) verläuft oft klinisch latent oder mit nur leichten Schleimhautblutungen, bei Operationen kann es aber zu einer massiven hämorrhagischen Diathese kommen. Die schweren Formen (vor allem Typ 3, siehe oben) können einer Hämophilie ähnlich verlaufen; vor allem im Kindesalter kommen Gelenk- und Muskelblutungen vor. Schleimhautblutungen überwiegen jedoch.



Blutungstypen

▶ Spontane Blutungen

Muskel - und Gelenkblutungen sind die häufigsten Blutungen bei Hämophilen. Besondere Beachtung erfordert die Psoasblutung, welche wie auch andere retroperitoneale Blutungen ein akutes Abdomen vortäuschen kann. So wie alle schweren Muskelblutungen kann sie mit sekundärer Nervenkompression einhergehen (N. femoralis, N.ischiadicus, N.tibialis, N. medianus etc.)

Blutungen in innere Organe (oft okkult) gelten grundsätzlich als schwerwiegend resp. lebensbedrohlich: zerebral / gastrointestinal / retroperitoneal / intraabdominal.

Schleimhautblutungen / Epistaxis : Unproblematisch, solange gut überblickbar. Gefahr bei Blutung in Zunge, Mundboden, Pharynx-Halsbereich wegen evt. Atembehinderung.

Hämaturie: In der Regel Blutverlust klinisch wenig relevant. Cave Bildung von Koagula in den ableitenden Harnwegen und Blasen tamponade.

N.B. Bei jeder Hämophilie-unabhängigen Krankheit, vor allem wenn diese mit Entzündungszeichen und Fieber einhergeht, ist der Hämophile maximal blutungsgefährdet. Therapeutische Konsequenz: Prophylaktische Substitutionstherapie.

▶ Traumatisch bedingte Blutungen

Mechanische Verletzung / Operative Eingriffe : Dumpfe Schläge und offene Verletzungen (auch scheinbar geringer Art) können grundsätzlich Blutungen in alle Gewebe und Organsysteme auslösen. Auch kleinste operative und invasiv-diagnostische Eingriffe dürfen nur unter Substitutionstherapie erfolgen.

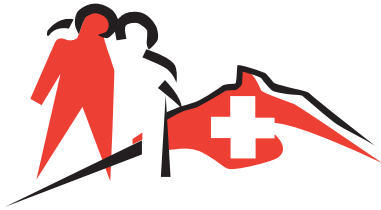
Behandlung

1. Substitutions-Therapie
2. Schmerzbekämpfung
3. Ergänzende Behandlungen
4. Andere antihämorrhagische Therapie
5. Spezialsituationen

Substitutions-Therapie

Substitution heisst Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors durch intravenöse Verabreichung eines für den betroffenen Patienten geeigneten Gerinnungspräparates (plasmatisch vireninaktiviert, rekombinant) . Die Substitutionsbehandlung muss unbedingt bei den ersten subjektiven Anzeichen einer Blutung erfolgen. Der Hämophile kennt seine Krankheit selbst am besten und spürt die Blutung oft bevor sie objektiviert werden kann. Oft hat er Erfahrung in Heim-Selbstbehandlung. Bei bekannter Hämophilie gelten folgende Grundsätze:

- ▶ Die Substitution hat Priorität vor diagnostischen Massnahmen und muss unbedingt vor der detaillierten Abklärung durchgeführt werden.
- ▶ Jedes unklare Krankheitsbild muss als Blutung betrachtet und mit Substitution behandelt werden, bis zum Beweis des Gegenteils.



Beim erwachsenen Hämophilen ist eine situative Substitutionsbehandlung (d.h. im Moment der Blutung, Verletzung resp. perioperativ) die Regel. Die prophylaktische resp. Dauersubstitution stellt eine Ausnahme dar. Bei Kindern mit schwerer Hämophilie ist eine Dauersubstitution indiziert, um bleibende Gelenkschäden zu vermeiden; Startzeitpunkt und Dosierung sind individuell aufgrund der Blutungsfrequenz festzulegen.

Die Dosierung des Gerinnungspräparates richtet sich nach dem Typ der Blutung und dem Schweregrad der Blutgerinnungsstörung. Eine i.v. zugeführte internationale Einheit (IE) pro Kilogramm Körpergewicht führt zu einem Faktoranstieg im Patientenplasma von ca. 2% für Faktor VIII, von ca. 1% für Faktor IX (grosse konstitutionelle Variationsbreite: Anstieg pro kg Körpergewicht bei Kindern und muskelkräftigen Patienten niedriger als bei Uebergewichtigen, eher muskel-schwachen Erwachsenen).

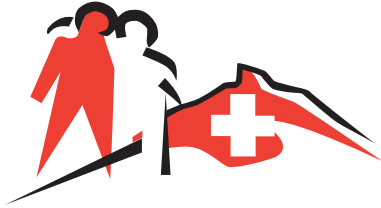
Dosierungsschema für die häufigsten Blutungen (Initialdosen)

Blutungsart	Initialdosis IE / kg	
	Faktor VIII	Faktor IX
Leicht Oberflächliche Verletzungen Gelenk-/Muskelblutung im Frühstadium Epistaxis, Zahnblutung	15–25	25–30
Mittelschwer Grosse Gelenk-/Muskelblutung (Psoas, Wade, Vorderarm, Hüfte) Gastrointestinale Blutung Kleinere op. Eingriffe (z.B. Weisheitszahn-Extraktion)	25–40*	40–60*
Schwer Verdacht auf intrakranielle Blutung (Schlag/Sturz auf Kopf) Zungengrund-/Hals-/Mundbodenblutung Innere Blutung Gefäss-/Nervenkompression Operationen	50–70*	80–100*

* Weiterführende Behandlung
Faktor VIII 1/2 Initialdosis alle 8 - 12 Std.
Faktor IX 1/2 Initialdosis alle 12 - 24 Std.

- ▶ Grundsätzlich nur ganze Packungen verwenden
- ▶ Die Präparate müssen flockenfrei aufgelöst werden, Schaumbildung vermeiden (nicht schütteln beim Auflösen)
- ▶ 1 IE F VIII bzw. IX kostet Fr. -.90 bis 1.30 !

Bei schweren Blutungen und in unklaren Situationen empfiehlt es sich, beim erwachsenen Hämophilen eine Initialdosis von 3000 IE Faktor VIII bzw. 3600 IE Faktor IX zu verabreichen (bei Kindern entsprechende Dosisreduktion).



Schmerzbekämpfung

Hämophile Blutungen in Gelenke resp. Muskulatur sind äusserst schmerzhaft. Die Substitution ist das beste Analgetikum. Der Schmerz gilt daher als wichtiger Parameter zur Beurteilung des Blutungsgeschehens.

Analgetika sind nie eine Alternative zur Substitution, lediglich eine Ergänzung der Therapie:

bei leichteren Schmerzen: Paracetamol und Paracetamol + Codein

bei stärkeren Schmerzen: Temgesic® / Trama®; Opiate

Antirheumatica(NSAID's): Kontraindiziert, weil Thrombozytenaggregations-hemmend, mit Ausnahme des Cox-2-Hemmes Celebrex®, bei dem in Studien die fehlende Tz-Aggregationshemmung gezeigt werden konnte.

Acetylsalizylsäure-haltige Medikamente sind auf jeden Fall strikte verboten! Dasselbe gilt für Weidenextrakt-haltige pflanzliche Präparate.

Ergänzende Behandlung

▶ Gelenk-und Muskelblutungen

Akutphase

Ruhigstellung in funktionell optimaler Stellung solange Schmerzen bestehen. Kältewickel, sofern subjektiv angenehm. Die Ruhigstellung ist bei Muskelblutungen wesentlich wichtiger, da hier eine zu frühe Mobilisation zur Rezidivblutung führt. Bei schweren Blutungen (besonders Psoasblutung) vollständige Bettruhe (bei Psoasblutung Hospitalisation).

Gelenkpunktion: Bei ausgeprägtem Hämarthros, vorzugsweise nach sonographischer Beurteilung, unter strenger Asepsis und genügender Substitution, die erst unmittelbar vor der Punktion erfolgen soll und danach wiederholt werden muss. Bandage, 24 Std. Liegen.

Zweitphase

Bei Gelenkblutungen früh isometrische Übungen und vorsichtige aktive Bewegungen. Mobilisation unter Gewichtsentlastung, nur soweit schmerzfrei. Achtung: Blutungsbedingte Synovitis rechtzeitig behandeln (Hämophiliebehandlungszentrum).

▶ Schleimhautblutungen, Epistaxis

Lokalbehandlung mit Kompression (Salbentampon, evt.vordere Tamponade mit resorbierbarem Tampon).

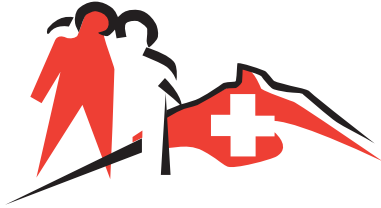
Antifibrinolytica, lokal und systemisch.

Substitutionstherapie bei prothraierter Blutung.

▶ Hämaturie

Oft Spontanremission, bei Substitution genügen meist kleine Mengen (beim Erwachsenen 500-1000 IE).

Antifibrinolytika kontraindiziert.



Andere antihämorrhagische Therapien

▶ Antifibrinolytika (Tranexamsäure)

Cyklokapron® allein oder zusätzlich zu Substitutionstherapie, speziell bei Schleimhaut-Blutungen (Cyklokapronampullen sind in der Schweiz nicht mehr im Handel, müssen in grösseren Spitälern/Kantonsapotheken bestellt werden).

1. Systemisch: Peroral 3x20 mg/kg KG/Tag (Tbl.zu 0.5 g, Brausetbl. zu 1g). Initialdosis = doppelte Einzeldosis. Intravenös: Erwachsener 3xtgl 1 Amp., Initialdosis 2 Amp.(Amp. à 0,5g)

2. Lokalbehandlung: 5%ige Lösung für Mundspülung und Nasenspray, 3-4x täglich (wenn Spüllösung nicht vorhandenen Injektionslösung verwendbar)

Kontraindikation: Hämaturie!

▶ DDAVP (Minirin®, Amp.à 4 ug/ml; Octostim®, Amp. à 15 ug/ml)

Nach vorheriger Testung des Patienten.

1. bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 1 mit vWF >5-10%

2. bei leichter Hämophilie A (F.VIII >10%)

3. bei ausgewählten Thrombozytenfunktionsstörungen

Dosis: 0.3 ug/kg KG als Kurzinfusion in 50 ml NaCl 0,9% über 30 min. intravenös.

In ausgewählten Situationen (bitte erkundigen) ist die subkutane Verabreichung der konzentrierteren Lösung (Octostim®) möglich.

Nebenwirkungen: Flush, Kopfschmerzen (Wasserretention)

Kontraindikationen: Kinder <5 Jahren, zerebrale Anfallsleiden, koronare Herzkrankheit, Schwangerschaft.

Bei bestehender Blutung resp. postoperativ Kombination mit Fibrinolysehemmer (Tranexamsäure).

Spezialsituation

Hämophilie mit Hemmkörperbildung

Die Substitution des Hämophilen mit Hemmkörper gegen Faktor VIII (selten IX) muss durch den erfahrenen Spezialisten erfolgen. Es stehen dafür verschiedene Gerinnungspräparate zur Verfügung. NB. Hemmkörperbildung gegen Faktor VIII kommt auch bei früher Blutgerinnungs-normalen Patienten als Autoimmunphänomen vor und verursacht eine schwerste hämorrhagische Diathese.

Allgemeine Bemerkungen zur Beachtung

- ▶ Die Substitution mit dem geeigneten Gerinnungspräparat ist für den Hämophilen die Basisbehandlung
- ▶ Analgetika sind immer nur komplementär zur Substitutionstherapie zu verwenden
- ▶ Medikamente mit Azetylsalicylsäure sind strikte verboten
- ▶ Impfungen können nur subkutan oder intrakutan verabreicht werden. Intramuskuläre Injektionen sind prinzipiell verboten.
- ▶ Diagnostische und andere Interventionen (Lumbalpunktion, Subclaviakatheter, arterielle Punktionen u.a.) nur unter vollem Substitutionsschutz.
- ▶ Frühzeitig Kontakt mit Hämophilie-Spezialisten aufnehmen
- ▶ Die Gültigkeit dieser Richtlinien beträgt zwei Jahre. Nachfolgeblatt verlangen.