

DICKERHOFF, R. und A. VON RÜCKER:  
Schwangerschaft bei Sichelzellerkrankheit.  
Komplikationen – Erfahrungen – Hilfen  
zur optimalen Betreuung

tägl. prax. 51, 277–282 (2010)  
Hans Marseille Verlag GmbH München

## Schwangerschaft bei Sichelzellerkrankheit

### Komplikationen – Erfahrungen – Hilfen zur optimalen Betreuung

R. DICKERHOFF und A. VON RÜCKER

Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf  
und Institut für Pathologie der Universität  
Bonn

*Sichelzellerkrankheit – Schwangerschaft –  
Geburtsmodus – pränatale Diagnostik – Trans-  
fusionen – Kontrazeption*

### Einleitung

In Deutschland leben etwa 1000–1500 Si-  
chelzellerpatienten – vor allem aus der Tür-  
kei, Italien, Griechenland, Nord- und Zen-  
tralafrika, dem Mittleren Osten und Indien.  
Bei optimaler Versorgung erreichen heute  
80–85% aller Kinder mit Sichelzellerkrank-  
heit das Erwachsenenalter (1–3).

Da wir in Deutschland kein Neonatalscreen-  
ing für die Sichelzellerkrankheit haben,  
fehlen uns Mortalitätsstatistiken und dam-  
it Zahlen zum Überleben unserer Pa-  
tienten – da aber auch in Deutschland die  
Mortalität der Sichelzellerpatienten im Kin-  
desalter gering ist, wird es in Zukunft im-  
mer mehr erwachsene Sichelzellerpatienten  
geben (4).

### Pathophysiologie

Der Sichelzellerkrankheit liegt das pathologische  
Hämoglobin S (HbS) zugrunde. Es macht bei den  
klinisch relevanten Formen der Erkrankung im-  
mer >50% des Hämoglobins aus. HbS ist das Pro-  
dukt einer Punktmutation auf Chromosom 11 im  
 $\beta$ -Globin-Lokus, die zu einem Ersatz der Amino-  
säure Glutamat durch Valin an 6. Stelle der  $\beta$ -Ket-  
te führt. Das pathologische HbS bleibt nach De-  
oxygenierung nicht, wie HbA oder HbF, in Lö-  
sung, sondern polymerisiert mit anderen  
HbS-Molekülen. Diese Polymere bilden lange,  
starre Stränge, die dem Erythrozyten eine Form  
aufzwingt, die an eine Sichel erinnert (Abb. 1). Bei  
Sauerstoffaufnahme in der Lunge ist die Sichel-  
bildung reversibel.

Nach mehrfacher Formänderung ist die Erythro-  
zytenmembran so geschädigt, dass es nach etwa  
10–12 Tagen zum Untergang der Zelle kommt –  
dabei spielen sich zwei Drittel der Hämolyse extra-  
vasal (Milz, Leber, Knochenmark) ab, ein Drittel  
intravasal.

Die starre, spitze Form der Sichelzellen, deren pa-  
thologische Oberflächeneigenschaften und des-  
halb ihr Haftenbleiben am Endothel sind nur eini-  
ge der Faktoren, die zur Vaso-Okklusion, dem  
für die Sichelzellerkrankheit charakteristischen Er-  
eignis, führen (5).



### Symptomatik – Erscheinungsformen

Die Kennzeichen aller Sichelzellerkrankheiten sind rezidivierende Vaso-Okklusionen, chronische hämolytische Anämie und ein erhöhtes Infektionsrisiko durch den schon in den ersten Lebensjahren entstehenden Funktionsverlust der Milz. Die klinische Symptomatik im Kindesalter ist gekennzeichnet durch akute Ereignisse wie Schmerzepisoden, das akute Thoraxsyndrom (ATS), Milzsequestration, ZNS-Infarkte und aplastische Episoden bei Parvovirus-B19-Infektionen, während sich bei Erwachsenen zusätzlich zu akuten Ereignissen noch chronische Organschäden (pulmonal, kardial, renal, ossär) entwickeln (6–8).

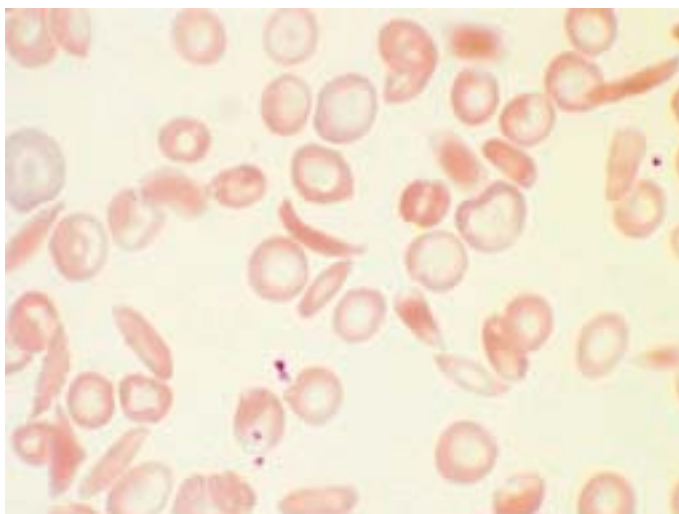
Es gibt mehrere Formen der Sichelzellerkrankheit, je nachdem, ob die Mutation, die zur Bildung von HbS führt, in homozygoter Form vorliegt (HbSS), oder ob von einem Elternteil das HbS, vom anderen aber eine andere klinisch relevante  $\beta$ -Globin-Mutation ( $\beta$ -Thalassämie, HbC, HbD, Hb Lepore) vererbt wurde. Die am schwersten verlaufenden Formen sind die homo-

zygote Sichelzellerkrankheit HbSS und die compound-heterozygoten Sichelzellerkrankheiten HbS  $\beta^0$ Thal und HbSD. Die Sichelzellerkrankheiten HbSC, HbS Lepore und HbS  $\beta^+$ Thal haben meist einen mildereren Verlauf.

Es gibt keine »heterozygote Sichelzellerkrankheit«. Heterozygote HbS-Träger sind gesund, sie haben eine normale Lebenserwartung und keine Probleme in der Schwangerschaft. Die einzige Krankheitsmanifestation bei etwa 4% der HbS-Träger ist eine schmerzlose Hämaturie durch Papillennekrosen (9).

### Krankheitsmanifestationen in der Schwangerschaft

Die Fertilität ist bei Sichelzellerkrankenden, im Gegensatz zu männlichen Patienten, normal. Der Pessimismus, der früher in Bezug auf Schwangerschaft bei Sichelzellerkrankheit herrschte, ist seit langem nicht mehr angebracht (10–12). Ereignisse wie Schmerzepisoden, akutes Thoraxsyndrom und Harnwegsinfekte (HWI) können



**Abb. 1**  
Blutausstrich  
bei Sichelzellerkrankheit mit  
typischen Sichelzellen

**Tab. 1**  
39 Schwangerschaften bei  
28 Sichelzellpatientinnen  
aus dem Verlaufsbeobach-  
tungsregister 1987–2008

\* 7. Lebenstag

Phänotyp	HbSS (n = 21)	HbS-β- Thalassämie (n = 4)	HbSC (n = 3)
Spontaner/therapeutischer Abort	2/1	2/1	0
Frühgeburt <30. SSW	1	0	0
Zwillinge 32. SSW	1	0	0
Sectio	15	0	0
Neugeborenes 37.–40. SSW	21	3	3
Frühgeborenes 30.–37. SSW	4		
Mütterliche Mortalität	0	0	0
Kindliche Mortalität	1*	0	0

in der Schwangerschaft häufiger auftreten, sind aber bei guter Betreuung beherrschbar; die Anämie kann ausgeprägter sein und zu Symptomen führen.

In kleineren Studien mit schwangeren Sichelzellpatientinnen (n = 100–400) werden thromboembolische Ereignisse als Risiko nicht erwähnt (11–13). Über Thrombosen und Lungenembolien wird lediglich in einer Studie von VILLERS (14) berichtet, in der ~18000 Schwangerschaften bei Sichelzellpatientinnen in etwa 1000 amerikanischen Kliniken ausgewertet wurden. Eine Sichelzellkrankheit zu haben ist laut dieser Studie nur ein Thromboembolie-Risikofaktor von vielen (wie z. B. Adipositas, Thrombophilie, Antiphospholipidsyndrom, Thrombose in der Anamnese). Frauen afrikanischer Abstammung haben ein höheres Thromboserisiko als Asiatinnen oder Kaukasierinnen. Bei schwangeren afroamerikanischen Sichelzellpatientinnen lag die Thromboseinzidenz bei ~1% (14, 15).

Es gibt keine Empfehlungen zur routinemäßigen Antikoagulation in der Schwangerschaft bei Sichelzellpatientinnen (16). Präeklampsie, Eklampsie, arterieller Hochdruck und peripartale Blutungen sind bei Sichelzellpatientinnen nicht häufiger als bei Gesunden (12, 13).

#### Abort- und Frühgeburtshäufigkeit; Mortalität

In allen Kollektiven schwangerer Sichelzellpatientinnen, über die in den letzten 20 Jahren berichtet wurde, war die mütterliche Mortalität niedriger als in den Jahren vor 1972. Vor 1972 lag sie bei 4,1% (10), ab den 1980er-Jahren bei ~2% (10, 12) bzw. bei 0% (13 [eigene Daten]).

Die kindliche Mortalität, die hauptsächlich von der Güte der pränatalen Versorgung abhängt, hat ebenfalls abgenommen. Die Rate der Totgeburten bzw. perinataler Todesfälle ist seit der Zeit vor den 1970er-Jahren von 21% (10) auf 8–10% (12, 13) bzw. 2,5% (eigene Daten) (Tab. 1) zurückgegangen. In den Patientenkollektiven aus Jamaica (12) bzw. den USA (13) hatten etwa 20% der schwangeren Sichelzellpatientinnen keine pränatale Betreuung.

Angaben über die Rate spontaner Aborte schwanken, je nachdem, ob der Verlauf der gesamten Schwangerschaft (12) oder erst die Zeit ab dem 2. Trimenon (11) erfasst wurde. In einem Kollektiv schwangerer Frauen in Jamaica, die von Geburt an (Neonatalscreening) in einer Verlaufsstu-

die beobachtet wurden, lag die Rate der Spontanaborte vor und nach der 12. SSW bei 36% (12). In einer Studie mit 445 Sichelzellschwangerschaften (19 Kliniken in den USA) betrug die Rate der Spontanaborte nach der 12. Woche 6,5%. Die Frühgeburtsrate (<37. Woche) in diesem Kollektiv war 30% bei HbSS; bei HbSC-Patientinnen waren es 17%.

In fast allen Berichten über Schwangerschaften bei Sichelzellpatientinnen werden als mittlere Schwangerschaftsdauer 36–37 Wochen angegeben (11, 12). Das Geburtsgewicht der Kinder von Sichelzellpatientinnen ist dementsprechend niedriger. Es scheint umgekehrt proportional zu sein zu der Zahl der Ereignisse (Schmerzepisoden, ATS, HWI) in der Schwangerschaft (12).

Die einzigen Gründe, einer Sichelzellpatientin von einer Schwangerschaft abzuraten, sind schwere neurologische Defizite nach durchgemachtem ZNS-Ereignis oder eine chronische pulmonale, kardiale bzw. renale Insuffizienz.

### Eigene Erfahrungen in Deutschland

Von den seit 1987 in einer deutschen Verlaufsstudie (die anfänglich rein pädiatrisch war) registrierten 590 Sichelzellpatienten hatten 28 Patientinnen 39 Schwangerschaften (Tab. 1). Von diesen Schwangerschaften wurden uns lediglich »ungewöhnliche Ereignisse« mitgeteilt (über Präeklampsie, Eklampsie und Infektionen wurde uns nichts berichtet). Die Zahl der Frühaborte konnte nicht dokumentiert werden. Bei einer Patientin kam es während der 1. Schwangerschaft zum akuten Nierenversagen, das beherrscht werden konnte. Ihre weiteren 3 Schwangerschaften verliefen ohne wesentliche Komplikation. Es gab keine mütterliche Mortalität. Ein sehr unreifes Frühgeborenes (28. SSW) verstarb am 7. Lebenstag.

### Betreuung in der Schwangerschaft

Sichelzellpatientinnen sollten vor einer geplanten Schwangerschaft Hydroxycarbamid absetzen. Wird eine ungeplante

Schwangerschaft bei einer Sichelzellpatientin festgestellt, die Hydroxycarbamid nimmt, muss das Medikament sofort abgesetzt werden. Auch eine Chelat-Therapie bei eisenbeladenen Sichelzellpatientinnen muss vor der Konzeption abgesetzt werden. Möglichst früh in der Schwangerschaft sollte (wenn nicht schon vorher bekannt) ermittelt werden, ob der Partner Träger einer klinisch relevanten  $\beta$ -Globin-Mutation ist (HbS, HbD, HbC, HbS Lepore,  $\beta$ -Thalassämie), um den Eltern im Falle der Trägerschaft des Vaters pränatale Diagnostik anbieten zu können (17). Auch deutsche Partner müssen getestet werden, da es auch unter diesen heterozygote  $\beta$ -Thalassämieträger gibt. Schwangere Sichelzellpatientinnen sollten doppelt so häufig zu Kontrollen gehen als gesunde Frauen. Besonderer Wert ist auf Gewicht, Blutdruck und Harnstatus zu legen. Auch eine asymptomatische Bakteriurie sollte antibiotisch behandelt werden.

Bei Schmerzepisoden können (entsprechend der international üblichen 3-Stufen-Einteilung der WHO) die gleichen Analgetika eingesetzt werden wie vor der Schwangerschaft. Das bedeutet: Leichte Schmerzen werden mit leichten Schmerzmitteln (Stufe I: Novalgin, Ibuprofen, PCM), mittelschwere Schmerzen mit einer Kombination aus Stufe I und Stufe II (Tramadol, Codein) und schwere Schmerzen mit einer Kombination von Stufe I und III (Opiate) behandelt.

Eine Ausnahme sind NSAR, die zum Zeitpunkt der Konzeption und im letzten Trimenon wegen der Gefahr von Aborten nicht genommen werden dürfen (18, 19). Novalgin und Paracetamol als Analgetika der Stufe I sind erlaubt. Morphin ist kein Risiko für das Kind.

Ein akutes Thoraxsyndrom (ATS) wird behandelt wie bei einer Nicht-Schwangeren (8, 20). Beim ATS handelt es sich um eine für die Sichelzellkrankheit spezifische pulmonale Krankheitsmanifestation, die gekennzeichnet ist durch Thoraxschmerzen, Tachypnoe, Dyspnoe, Fieber, eine sich rasch entwickelnde Verschattung im Röntgenbild (mit und ohne Atelektasen bzw.

Erguss), Hypoxie und Husten. Das ATS entwickelt sich oft während oder nach einer Schmerzepisode oder perioperativ bei nicht ausreichender Überwachung der Vitalparameter.

Homozygote und HbS  $\beta^0$ Thal-Patienten haben im freien Intervall (durchaus tolerierbare) Hämoglobinwerte von 6–8 g/dl; bei HbS  $\beta^0$ Thal-Patienten liegen die Werte bei 8–10 g/dl, HbSC-Patienten können Hb-Werte von 11–12 g/dl haben. Indikationen zur Transfusion sind ein ATS oder eine symptomatische Anämie.

Regelmäßige Transfusionen während der Schwangerschaft verbessern nicht die Situation des Kindes (21). Sie sind indiziert bei Frauen, die einen sehr komplikationsreichen Verlauf vor der Schwangerschaft hatten (z. B. häufige schwere Schmerzepisoden oder mehrere ATS).

Bei Sichelzellpatientinnen wird eine Antikoagulation während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Eindringlich gewarnt werden muss vor der Gabe von Steroiden zur Lungenreife. Steroide – unabhängig davon, bei welcher Indikation sie Sichelzellpatienten gegeben werden – führen, wahrscheinlich durch die reaktive Granulozytose, sehr häufig zu schwersten Schmerzkrisen (22).

### Perinatale Betreuung

Der Geburtsmodus ist nach geburtshilflichen Aspekten zu wählen. Zu vermeiden sind Dehydrierung, Unterkühlung, Hypoxie und Azidose. Eine epidurale Anästhesie ist möglich. Bei einer Sektio ist eine regionale Anästhesie einer Vollnarkose vorzuziehen.

Nach einer Sektio wird eine Antikoagulation über 6 Wochen empfohlen (16). Jede Frau muss für mindestens 48 Stunden nach der Entbindung überwacht werden. Um postpartale Thrombosen zu vermeiden, sollte die Mutter möglichst bald aufstehen und sich bewegen.

Vor der Entlassung sollte die Kontrazeption besprochen werden. Die intrauterine Spirale (Infektionsgefahr, starke Periodenblutungen) sollte nicht verwendet werden, ansonsten sind sowohl Kombinations- als auch reine Gestagenpräparate erlaubt. Unter Depot-Medroxy-Progesteron-Acetat haben viele Patientinnen weniger Schmerzepisoden (23).

### Leitsätze zur Betreuung schwangerer Sichelzellpatientinnen

- Es gibt nur wenige Kontraindikationen für eine Schwangerschaft bei Sichelzellkrankheit.
- Frühzeitige Untersuchung des Partners auf  $\beta$ -Globin-Mutationen; eventuell Angebot der pränatalen Diagnostik.
- Doppelt so häufige Untersuchungen in der Schwangerschaft im Vergleich zu gesunden Frauen.
- Schmerzkrisen behandeln wie vorher (Ausnahme: NSRA).
- Transfusionen helfen der Mutter, aber nicht dem Kind. Strenge Indikation!
- Kein Betamethason zur Lungenreife.
- Über den Geburtsmodus entscheidet der Geburtshelfer.

### Zusammenfassung

Die meisten Kinder mit Sichelzellkrankheiten erreichen heute das Erwachsenenalter. Da Sichelzellpatientinnen eine mit Gesunden vergleichbare Fertilität haben, werden wohl auch in Deutschland immer mehr schwangere Sichelzellpatientinnen in Frauenarztpraxen und in Kliniken kommen. In den letzten Jahren hat sich durch Fortschritte in Diagnostik und Therapie die Prognose sowohl für die Mutter als auch für das Kind erheblich verbessert. Es gibt nur sehr wenige Gründe, einer Sichelzellpatientin von einer Schwangerschaft abzuraten. Zu einem guten Ausgang der Schwangerschaft ist eine Zusammenarbeit von Geburtshelfer und einem Kenner der Sichelzellkrankheit und ihrer Manifestationen (Hämatologen bzw. Internisten) unerlässlich.

DICKERHOFF, R. and A. VON RÜCKER: Pregnancy in sickle cell disease. Complications – experiences – guidelines for optimal management

**S u m m a r y :** Today most children with sickle cell disease reach adulthood. Women with sickle cell disease have normal fertility, therefore obstetricians in private practice and on obstetric wards in Germany will see more and more pregnant sickle cell patients. Progress in diagnosis and therapy during the last years has improved outcome of pregnancy considerably. There are very few reasons to discourage a sickle cell patient from becoming pregnant. In order to achieve an optimal outcome of pregnancy in a sickle cell patient co-operation between the obstetrician and a person who is familiar with sickle cell disease and its manifestations is crucial.

**Key words:** *Sickle cell disease – pregnancy – prenatal diagnosis – transfusion – contraception*

#### Literatur

1. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 4023–4027.
2. Yanni E, et al. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983–2002. *J Pediatr* 2009; 154: 541–545.
3. Dickerhoff R. Sichelzellerkrankheit: Verlängerte Lebenszeit der Betroffenen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A19.
4. Dickerhoff R. Sichelzellerkrankheit in Deutschland: Eine »exotische« Krankheit im medizinischen Alltag. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006; 154: 1081–1089.
5. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal* 2008; 8: 1295–1324.
6. Dickerhoff R, von Ruecker A. Manifestationen der Sichelzellerkrankung bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen. *Klin Pädiatr* 1998; 210: 10–16.
7. Maschmeyer G, et al. Pulmonale Hypertonie bei Sichelzellerkrankheiten – Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *DMW* 2007; 132: 103–107.
8. Leitfaden zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit ([www.haemoglobin.uni-bonn.de](http://www.haemoglobin.uni-bonn.de)).
9. Dickerhoff R, von Ruecker A, Kohne E. Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage. *Dtsch Arztebl* 2000; 97: 2–4.
10. Powars DR, et al. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 217–228.
11. Smith JA, et al. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 199–204.
12. Serjeant GR, et al. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1278–1285.
13. Mou Sun P, et al. Sickle cell disease in pregnancy: Twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1127–1130.
14. Villers MS, et al. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 125e1–125e5.
15. James AH, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311–1315.
16. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK ([www.sicklecellsociety.org/CareBook.pdf](http://www.sicklecellsociety.org/CareBook.pdf)).
17. Dickerhoff R, Kulozik AE, Kohne E. Betreuung von Schwangeren aus Risikoländern mit Sichelzellerkrankungen und Thalassämien. *Geburtsh Frauenheilkd* 1993; 53: 215–221.
18. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128–1136.
19. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368–372.
20. Stuart MJ, Setty BNY. Sickle cell acute chest syndrome: pathogenesis and rationale for treatment. *Blood* 1999; 94: 1555–1560.
21. Koshy M, et al. Prophylactic red-cell transfusion in pregnant patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1447–1452.
22. Couillard S, et al. Steroid treatment in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2007; 92: 425–426.
23. Manchikanti A, et al. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006261.

Dr. ROSWITHA DICKERHOFF  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
K4 Ambulanz  
Kinderklinik der Universität Düsseldorf  
Mohrenstraße 5  
40225 Düsseldorf

[roswitha.dickerhoff@uni-bonn.de](mailto:roswitha.dickerhoff@uni-bonn.de)