









ORIGINALARTIKEL

Frauen mit Blutgerinnungsstörungen

Europäische Behandlungsprinzipien für Frauen und Mädchen mit erblich bedingter Blutungsneigung

Karin van Galen¹  | Michelle Lavin²  | Naja Skouw-Rasmussen³ |
Kathelijm Fischer¹  | Declan Noone⁴  | Debra Pollard⁵ | Eveline Mauser-
Bunschoten¹ | KateKhaïr⁶  | Keith Gomez⁵  | Ellen van Loon⁷ |
Catherine N. Bagot⁸ | Petra Elfvinge⁹ | Roseline d'Oiron¹⁰  |
Rezan Abdul-Kadir¹¹  | im Auftrag des European Haemophilia Consortium (EHC) und der
European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)

¹ Van Creveldklinik, University Medical Center Utrecht, Universität Utrecht, Utrecht, Niederlande

² Irish Centre for Vascular Biology, School of Pharmacy and Biomedical Sciences, RCSI, Dublin and National Coagulation Centre, St. James' Hospital, Dublin, Ireland

³ European Haemophilia Consortium, Brüssel, Belgien

⁴ Präsident, European Haemophilia Consortium, Brüssel, Belgien

⁵ Haemophilia Centre and Thrombosis Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

⁶ Director of Research, Haemnet, London, UK

⁷ Institut für Psychologie, UZ Leuven, Leuven, Belgien

⁸ Department of Haematology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

⁹ Institut für Hämatologie, Karolinska Universität, Stockholm, Schweden

¹⁰ Centre de Référence de l'Hémophilie et des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles, APHP Paris Saclay-Hôpital Bicêtre and Inserm, U 1176 Le Kremlin Bicêtre, Frankreich

¹¹ Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Free London NHS Foundation Trust and Institute for Women's Health, University College London, London, UK

Kontakt:

Karin van Galen, Heidelberglaan 100, 3584 CX
Utrecht, Postanschrift: P.O. Box 85500, 3508
GA Utrecht, Niederlande.
E-Mail: k.p.m.vangalen@umcutrecht.nl

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Trotz des wachsenden Bewusstseins für Probleme, mit denen Frauen und Mädchen mit vererbter Blutungsneigung (WGBD) konfrontiert sind, mangelt es immer noch an Behandlungsstandards. Innerhalb Europas bestehen zudem Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von WGBD. Unser Ziel war es, praktische Behandlungsprinzipien (BP) zu entwickeln, um die Standardisierung der Behandlung von WGBD in europäischen Hämophilie-Behandlungszentren zu fördern.

Methoden: Der von der European Association for Haemophilia and Allied Disorders unterstützte, gemeinsame Entwicklungsprozess bestand aus vier multidisziplinären Treffen mit Vertretern aus dem Gesundheitswesen, die Erfahrung in der Versorgung von WGBD haben, und Vertretern des European Haemophilia Consortium, sowie ausführlichen Beratungen zwischen Patienten

Dies ist ein frei zugänglicher Artikel unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, die die Nutzung und Verbreitung in jedem Medium erlaubt, vorausgesetzt, das Originalwerk wird ordnungsgemäß zitiert, die Nutzung ist nicht kommerziell und es werden keine Änderungen oder Anpassungen vorgenommen.

© 2021 Die Autoren. Haemophilia, herausgegeben von John Wiley & Sons Ltd.

und Vertretern aus dem Gesundheitswesen in der europäischen Hämophilie-Gemeinschaft. Maßgebliche medizinische Fachgesellschaften außerhalb Europas wurden in den Entscheidungsprozess miteinbezogen.

Ergebnisse: Wir haben zehn BP für WGBD entwickelt, die die Bedeutung und Vorteile eines zentralisierten, multidisziplinären, umfassenden und familienzentrierten Ansatzes zur Unterstützung und Verwaltung von WGBD in allen Lebensphasen hervorheben. Diese BP betonen das Recht auf den gleichberechtigten Zugang und die Qualität der Versorgung für alle Menschen mit Blutungsneigung, unabhängig von deren Geschlecht. Mehrere medizinische Fachgesellschaften außerhalb Europas brachten ebenfalls ihre Unterstützung zum Ausdruck.

Schlussfolgerungen: Zehn BP für WGBD haben sich aus einem iterativen Prozess zwischen Interessengruppen entwickelt, der von maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften weltweit unterstützt wurde. Diese BP können als Maßstab für die Diagnostik und die umfassende multidisziplinäre Betreuung von WGBD dienen und das Bewusstsein für diese speziellen Herausforderungen verbessern. Sie bieten einen Rahmen, um Hämophilie-Behandlungszentren bei der Bereitstellung einer gleichberechtigten Versorgung für alle WGBD zu unterstützen, sowohl in ihrer eigenen Behandlungseinrichtung als auch in anderen Gesundheitseinrichtungen. Die Umsetzung dieser Grundsätze hat zum Ziel, die Gesundheit, das Wohlbefinden und die Lebensqualität von WGBD positiv zu beeinflussen.

SUCHBEGRIFFE

Blutungsneigung, starke Menstruationsblutung, postpartale Nachblutung, Fertilität, Schwangerschaft, Behandlungsprinzipien, Frauen

1 | EINLEITUNG

Die Versorgung von Menschen mit angeborener Blutungsneigung hat sich neben der ursprünglichen Behandlung von Patienten mit Hämophilie auf ein breites Spektrum von weiteren Erkrankungen fokussiert: das von-Willebrand Syndrom, den Mangel an seltenen Gerinnungsfaktoren, Störungen der Blutplättchenfunktion und anderen seltenen Blutungsneigungen. Das bedeutet, dass immer mehr Frauen und Mädchen mit Blutungsneigung (WGBD) diagnostiziert und behandelt werden. Sowohl für Patientinnen als auch für Hämophilie-Behandlungszentren stellt die Weiterentwicklung der BP eine Herausforderung dar. Viele der Hämophilie-Behandlungszentren können die spezifischen Herausforderungen, denen sich WGBD gegenübersehen, derzeit nicht bewältigen.

Ungefähr jede fünfte Frau, die sich mit starken Menstruationsblutungen gynäkologisch vorstellt, hat eine zugrunde liegende Blutungsneigung.^{1,2} Dennoch wird die zugrunde liegende Diagnose bei Frauen und Mädchen sehr häufig immer noch im Schnitt 8-16 Jahren verzögert gestellt.³⁻⁶ Die Identifizierung von

Konduktorinnen für Hämophilie ist unzureichend, da Gentests oft erst zeitlich verzögert durchgeführt werden (Durchschnittsalter 30 Jahre) und 31 % der Frauen ihren Trägerstatus zum Zeitpunkt der Entbindung trotz bekannter Familienanamnese nicht kennen.^{7,8} Im Gegensatz dazu wurde bei Konduktorinnen, die in eine Datenbank aufgenommen wurden, der mütterliche Trägerstatus in 94 % der Schwangerschaften bereits vor der Konzeption festgestellt, was die Bedeutung des Wissens über WGBD und die Dokumentation in entsprechende Register unterstreicht.⁹

WGBD werden nach wie vor nicht suffizient behandelt, da die derzeitigen Ansätze zum peripartalen Management das Risiko postpartaler Blutungen (PPH) nicht reduzieren. Trotz der Verfügbarkeit fachärztlicher Versorgung in Hämophilie-Behandlungszentren hatten über 70 % der schwangeren Konduktorinnen vor der Entbindung keinen Kontakt zu einem Hämophilie-Behandlungszentrum⁹⁻¹³. Konduktorinnen berichten über mehr spontane Blutungen und haben ein höheres Risiko für verlängerte Blutungen nach Operationen, Zahnextraktionen und Tonsillektomien, was auf unzureichende präventive Maßnahmen hindeutet.^{14,15} WGBD mit unterschiedlichen erblich bedingten Blutungsneigungen berichten über das Problem

starker Monatsblutungen, die das normale Leben beeinträchtigen. Ein besseres Management ist erforderlich, was durch die Erfahrungen von WGBDs eindeutig belegt wird.¹⁶⁻¹⁸

Neben der körperlichen Gesundheit kann eine Blutungsneigung soziale Aktivitäten und sexuelle Beziehungen negativ beeinflussen. Die Diagnose einer Blutungsneigung kann die Entscheidung von WGBDs, Kinder zu bekommen, stark beeinflussen.¹⁶ Diese Frauen sind aufgrund von Symptomen und/oder potenziellen Risiken für ihre Kinder einem erhöhten Risiko für psychische Gesundheitsprobleme ausgesetzt.¹⁹ Offene und enge Diskussionen über starke Monatsblutungen mit Angehörigen der Gesundheitsberufe und mit Familienmitglieder werden durch das Menstruationsstigmata behindert.⁴ Proaktives Engagement von Ärztinnen einschließlich der Therapie damit verbundener psychosozialer Probleme, ist notwendig, um WGBD besser zu behandeln.^{17,20,21}

Dieses multidisziplinäre, gemeinsame Entwicklungsprojekt zielt darauf ab, Europäische BP für das Management von WGBD zu definieren, die als Maßstab für die Diagnostik und Bereitstellung einer umfassenden multidisziplinären Versorgung dienen können, um Hämophilie-Behandlungszentren bei der Bereitstellung einer gerechten Versorgung für WGBD in ihrem Behandlungszentrum und in anderen Gesundheitseinrichtungen zu unterstützen.

2 | METHODEN

Diese BP sind eine gemeinsame Initiative der multidisziplinären Women and BDs (bleeding disorder) Working Group der European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) und des European Haemophilia Consortium (EHC). Der gemeinsame Entwicklungsprozess bestand aus vier multidisziplinären Treffen mit europäischen Vertretern des Gesundheitswesens und EHC-Patientenvertretern und schloss ausführlichen Beratungen zwischen Patienten und europäischen Vertretern aus dem Gesundheitswesen mit ein (Abbildung 1). Die Behandlungsprinzipien wurden entwickelt, um die aktuelle klinische Praxis in den Hämophilie-Behandlungszentren zu ergänzen und zu verbessern und um eine optimale Behandlungsqualität für WGBD, einschließlich Patientenbeteiligung, zu lenken. Die Erklärungen und Erklärungstexte sollten zeitlos und so umfassend wie möglich sein und klare Empfehlungen zur Unterstützung der klinischen Praxis in Hämophilie-Behandlungszentren auf der ganzen Welt geben.

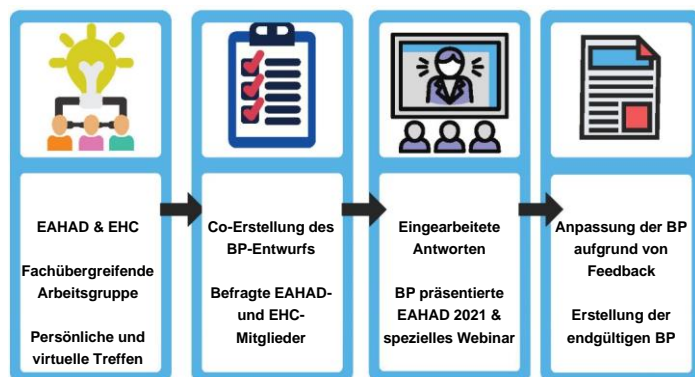


ABBILDUNG 1 Grundsätze der Versorgung von Frauen und Mädchen mit Blutungsneigung - gemeinsam erstelltes Flussdiagramm. Abkürzungen: BP, Behandlungsprinzipien; EAHAD, Europäische Vereinigung für Hämophilie und verwandte Erkrankungen; EHC, Europäisches Hämophilie-Konsortium; EAHAD 2021, virtuelle Jahreskonferenz der EAHAD im Jahr 2021

Das europäische multidisziplinäre Team bestand aus 6 Hämatologen, 1 pädiatrischen Hämatologen, 3 Hämophilie-Krankenschwestern und Krankenpflegern, 1 Forschungsleiter, 1 Geburtshelfer und Gynäkologen, 1 Patient/Patientenvertreter und 1 Psychologen. Nach der Entwicklung von Erklärungsentwürfen wurde Feedback von der gesamten EAHAD-Community und 10-15 EHC WGBD eingeholt. Diese Stakeholder wurden per Online-Umfrage konsultiert, wobei die Vollständigkeit/das Feedback zu jeder Aussage abgefragt wurde. Änderungen der BP wurden auf der Basis von 51 Antworten vorgenommen, darunter 5 von WGBD. Diese Daten sind auf Anfrage bei EAHAD mit Genehmigung des entsprechenden Autors erhältlich. Darüber hinaus wurden die BP vor Fertigstellung vom EHC überprüft. Nach Abschluss wurden die folgenden internationalen Gesellschaften um ihre Überprüfung und Unterstützung gebeten: die Foundation for Women and Girls with Blood Disorders (USA), die National Hemophilia Foundation (USA), die International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis, die World Federation of Hemophilia (WFH) Women Inherited Bleeding Disorders Committee (WIBD) und das WFH Medical Advisory Board. Darüber hinaus wurden die BP auf der virtuellen EAHAD 2021-Konferenz als E-Poster vorgestellt und anschließend, am 9. März 2021, wurde ein Webinar zur Diskussion organisiert, das sowohl Patient:innen als auch Vertretern aus dem Gesundheitswesen (> 80 Teilnehmenden) offen stand, wonach endgültige Änderungen an den BP vorgenommen wurden.

3 | ERGEBNISSE

Die 10 europäischen BP für WGBD sind in Tabelle 1 angeführt und werden nachfolgend erläutert. Eine Infografik ist in Abbildung 2 dargestellt.

TABELLE 1 10 Europäische Behandlungsprinzipien für Frauen und Mädchen mit erblich bedingten Blutungsstörungen

1. Gleichberechtigter Zugang und Qualität der Versorgung für alle Personen mit Blutungsneigung, unabhängig vom Geschlecht
2. Rechtzeitige und genaue Diagnosestellung einer Blutungsneigung bei Frauen und Mädchen.
3. Bewusstsein für die zusätzlichen Herausforderungen, mit denen WGBD im Laufe des Lebens konfrontiert sind
4. Umfassende Versorgung der Blutungsneigung durch einen familienzentrierten Ansatz
5. Einbindung eines engagierten Geburtshelfers und Gynäkologen/-in in das multidisziplinäre Team
6. Aufklärung von WGBD und ihren Familien über den Menstruationszyklus und den Umgang damit
7. Früherkennung und optimale Therapie von starken Menstruationsblutungen
8. Angebot einer präkonzeptionellen Beratung und Zugang zu pränataler Diagnostik
9. Bereitstellung eines patientenzentrierten umfassenden Behandlungsplans während der gesamten Schwangerschaft und nach der Geburt
10. Beteiligung der WGBD an Registern, klinischer Forschung und Innovation

3.1 | BP 1 gleichberechtigter Zugang und Versorgungsqualität für alle Personen mit Blutungsneigung, unabhängig vom Geschlecht

Die Verwendung des Begriffs „Hämophilie“ im Namen des Blutgerinnungsstörungen behandelnden Zentrums kann die

Aufmerksamkeit von anderen Blutungsneigungen ablenken, die häufiger auftreten und Frauen und Mädchen schwerer treffen können. Die Behandlung von WGBD ist derzeit nicht standardisiert. Eine Umfrage unter 59 europäischen Hämophiliezentren zeigte, dass 58 % keine Kliniken für Hämatologie und Gynäkologie vorhalten und 42 % keine Managementstrategien für starke Monatsblutungen haben.²² Das Fehlen von Fachwissen und definierten Algorithmen für die WGBD-Versorgung lässt diese Unterschiede weiterhin bestehen. WGBD benötigen Zugang zu medizinischer Versorgung sowohl für frauenspezifische als auch für allgemeine Blutungssymptome.

Um einen gleichberechtigten und verbesserten Zugang zum Hämophilie-Behandlungszentrum zu gewährleisten, ist eine allgemeine Schulung von Ärzt:innen und Schwestern erforderlich. Es sollte dabei betont werden, dass Blutungsneigungen nicht auf Männer oder die Hämophilie beschränkt sind. Informationen über Blutungssymptome, insbesondere zu weiblichen Blutungen sollten bereitgestellt werden, um die Erkennung und frühere Überweisung zum Hämostaseologen zu verbessern. Nach Diagnosestellung einer Blutungsstörung sollten Hämophilie-Behandlungszentren Zugang zu angemessener multidisziplinärer Versorgung, Behandlung und Beratung anbieten.

TABELLE 2 Zusammenfassung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Umsetzung für jedes Behandlungsprinzip

Behandlungsprinzip	Umsetzungsmaßnahmen
1. Gleichberechtigter Zugang und Qualität der Versorgung für alle Personen mit Blutungsneigung, unabhängig vom Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Stellen Sie den Zugang zu medizinischer Versorgung sowohl bei frauenspezifischen als auch bei allgemeinen Blutungssymptomen sicher • Angemessene multidisziplinäre Betreuung, Behandlung und Beratung
2. Rechtzeitige und genaue Diagnose einer Blutungsneigung bei Frauen und Mädchen	<p><u>Überweisung beschleunigen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung der Öffentlichkeit, der Patientenorganisationen und des medizinischen Fachpersonals aus den Bereichen der Pädiatrie, Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Zahnmedizin über normale und abnormale Blutungsmuster • Klare Überweisungswege und -kriterien <p><u>Bewertung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einbindung von Experten auf dem Gebiet der Hämostaseologie in Hämostase-Tests und -Interpretationen • Verwendung standardisierter Anamnesebögen zur Bestimmung des Phänotyps <p><u>Hämophilie-Behandlungszentrum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Systematischer Ansatz zur Identifizierung und genetischen Testung von Konduktorinnen • Aufnahme von WGBD in ein Register mit entsprechender Registrierung der Behandler:innen
3. Bewusstsein für die zusätzlichen Herausforderungen, mit denen WGBD im Laufe des Lebens konfrontiert sind	<ul style="list-style-type: none"> • Schulung – WGBD und behandelnde Ärzt:innen • Psychologische Unterstützung bei Blutungssymptomen <ul style="list-style-type: none"> ◦ Optimierung der Lebensqualität, der Teilnahme an Arbeit/Schule und Sport sowie der sexuellen und reproduktiven Funktion • Verbessertes medizinisches Management <ul style="list-style-type: none"> ◦ Mitwirkungsmöglichkeiten von WGBD ◦ Effektiveres Selbstmanagement ◦ Individuelle Behandlungspläne ◦ Vermeidung unnötiger chirurgischer Eingriffe
4. Umfassende Versorgung der Blutungsneigung durch einen familienzentrierten Ansatz	<ul style="list-style-type: none"> • Jeder Patientenkontakt ist eine Gelegenheit, andere betroffene Familienmitglieder/Träger zu identifizieren • Bieten Sie einen familienzentrierten Bildungsansatz an • Reibungsloser Übergang der Überführung von Jugendlichen in die Erwachsenenmedizin (Transition)
5. Einbindung eines engagierten Geburtshelfers und Gynäkologen in das multidisziplinäre Team	<ul style="list-style-type: none"> • Bessere Kommunikation zwischen Behandler:innen und WGBD • Multidisziplinäre Managementpläne, klinische Leitlinien • Individualisierte, patientenzentrierte Versorgungspläne
6. Aufklärung von WGBD und ihren Familien über den Menstruationszyklus und den Umgang damit	<ul style="list-style-type: none"> • Medizinische Gesellschaften und Patientenorganisationen unterstützen Bildungsprogramme, die vom Hämophilie-Behandlungszentrum übernommen werden. • Altersgerechte und kultursensible schriftliche Informationen • Unterstützung bei Selbsteinschätzung und -management • Geplante Strategien zur Prävention und sofortiger Zugang zur Versorgung bei abnormalen Blutungen
7. Früherkennung und optimale Therapie von starken Menstruationsblutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Bewusstsein für ein erhöhtes Risiko für starke Monatsblutungen bei Menarche und Perimenopause • Regelmäßige und standardisierte Bestimmung des menstruellen Blutverlusts (z.B. über den PBAC Score) und des Eisenspiegels • Klare Behandlungspfade für die Diagnostik und individuelle Behandlung von starken Monatsblutungen
8. Angebot einer präkonzeptionellen Beratung und Zugang zu pränataler Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Umfassende, zeitnahe Vorsorgeberatung (Checklisten) • Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik sollen verfügbar sein und Fragen der Sicherheit sollen diskutiert werden (Pfade)

9. *Bereitstellung eines patientenzentrierten umfassenden Behandlungsplans während der gesamten Schwangerschaft und nach der Geburt*
- Klare Geburtspläne und Behandlungsprotokolle
 - Patienten- und Partnerbeteiligung
 - Beurteilung der Aktivität des fehlenden Gerinnungsfaktors und des Eisenspiegels
 - Aufklärung über das erhöhte Risiko einer sowohl primären als auch sekundären postpartalen Blutung
 - Berücksichtigung des Blutungsrisikos bei Neugeborenen

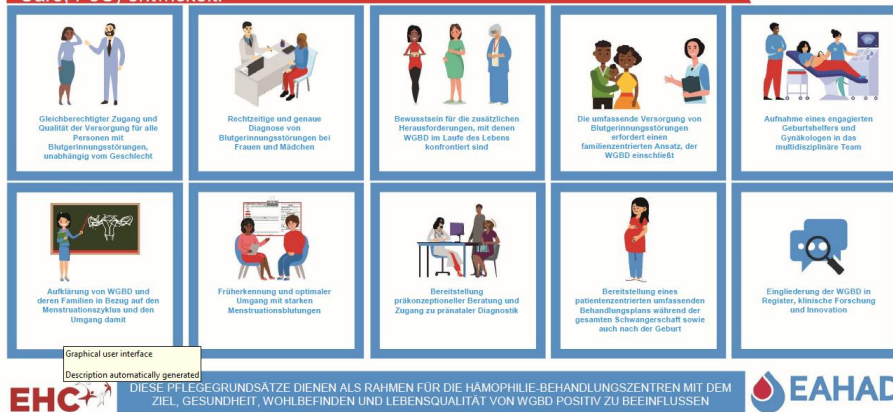
10. *Beteiligung der WGBD an Registern, klinischer Forschung und Innovation*
- Einheitliche international definierte Ergebnismessungen
 - Erfassung von WGBD- und frauenspezifischen Ergebnissen in Datenbanken
 - Geschlechtsspezifische Pharmakovigilanz und Arzneimittelentwicklung
 - Aktive Beteiligung der WGBD an Studienziel und Design

Abkürzungen: WGBD, Frauen und Mädchen mit Blutungsstörungen; PBAC-Score (Pictorial Blood Assessment Chart) zur Erfassung der Stärke der Monatsblutung



EUROPÄISCHE PFLEGEGRUNDSÄTZE FÜR FRAUEN UND MÄDCHEN MIT ERBLICHEN BLUTUNGSSTÖRUNGEN

Frauen und Mädchen mit Blutungsstörungen (WGBD) sehen sich mit besonderen Herausforderungen konfrontiert. Zur Optimierung von Diagnose, Pflege und des Umgangs mit WGBD hat die EAHAD Women and Bleeding Disorders Working Group die folgenden Behandlungsgrundsätze (Principles of Care, PoC) entwickelt:



ABILDUNG 2 Infografik mit den zehn Behandlungsprinzipien für Frauen und Mädchen mit Blutungsstörungen

3.2 | BP 2 rechtzeitige und genaue Diagnose einer Blutungsneigung bei Frauen und Mädchen

Erhebliche Verzögerungen in der Diagnostik, wie sie bei den meisten Blutungsneigungen auftreten, erschweren eine präzise Behandlung, insbesondere bei WGBD.^{3,6,23} Das Vorliegen einer starken Monatsblutung kann bei Mädchen das erste Symptom einer Blutungsstörung sein.²⁴ Verzögerungen in der frühzeitigen Diagnosestellung einer Blutungsneigung können verschiedene Ursachen haben: unzureichende Erkennung von Symptomen, das Fehlen systematischer Familienerhebungen, Normalisierung von Blutungssymptomen innerhalb von Familien mit Blutungsneigung und unzureichendes Bewusstsein unter Ärzt:innen bezüglich der Auswirkungen einer Blutungsneigung.^{16,18,25}

Obwohl Blutungssymptome häufig auftreten, wird die Diagnose eines Konduktorinnenstatus für Hämophilie oft verzögert gestellt, manchmal sogar erst nach einer Schwangerschaft, mit möglichen unerwünschten Folgen für das Neugeborene.^{7,8,14,15} Konduktorinnen mit Faktor-VIII- oder -IX-Spiegeln $< 0,40$ IE/ml sollten als Hämophile registriert und behandelt werden. Blutungen können auch bei

Konduktorinnen mit FVIII/FIX-Spiegeln von $> 0,40$ IU/ml auftreten, und die Lebensqualität beeinträchtigen.^{14,15,26-28} Eine neu vorgeschlagene Nomenklatur definiert „symptomatische Konduktorinnen“ als eigenständige Kategorie von Mädchen/Frauen mit einem blutenden Phänotyp neben Frauen und Mädchen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Hämophilie.²⁹

Aktives Testen und regelmäßiges Aktualisieren der Familienanamnese sind wichtig für eine adäquate Diagnostik und ärztliche Überweisung. In Familien mit Blutungsstörung sollte die Beurteilung des relevanten Gerinnungsfaktors und des Blutungsphänotyps bereits während der frühen Kindheit erfolgen, zusammen mit der Schulung der Familie (BP 3 & 4) - dies sollte vor der Menarche wiederholt werden (BP 6 & 8). Wenn eine ursächliche Mutation identifiziert wird, sollte allen potenziell betroffenen Personen/Trägern eine genetische Beratung angeboten werden. Die Testung sollte erfolgen, wenn die Person in der Lage sind, die Auswirkungen zu verstehen, und zwar im Allgemeinen im frühen Erwachsenenalter. Genetische Testungen im Kindesalter können bei klinischer Relevanz ebenfalls erwogen werden (BP 8).³⁰

Das allgemeine Bewusstsein und Wissen über WGBD sollte bei Patient:innen und medizinischen Fachkräften, einschließlich Kinderärzten, Allgemeinmedizinern, Zahnärzten und Gynäkologen,

Commented [CH1]: Changes can be seen in the attachment

Commented [KRPD2R1]: Please adapt the other attachment










									
Lebensabschnitt	Säuglingsalter/Kindheit	Jugend	Junges Erwachsenenalter	Familienplanung	Schwangerschaft	Geburt	Stillen	Nach Abschluss der Familienplanung	Menopause
Bildungsbedarf	Testen auf Gerinnungsfaktorwerte Blutungs-symptome Vorstellen des multidisziplinären Behandlungsteams	Normaler Menstruationszyklus Sexualerziehung Symptome bei Eisenmangel Genetische Testung	PBAC starke Menstruationsblutung Ovulationsblutung Behandlung mit Hormonen Vererbungsmodus	Genetische Beratung Möglichkeiten inklusive genetischer Diagnostik Aktuelle Behandlungsperspektiven	Pränataldiagnostik Geburtsplanung unter Einbeziehung eines multidisziplinären Teams	Postpartale Blutung (primär/sekundär) Symptome bei Eisenmangel	Sichere Verwendung von Tranexamsäure Empfängnisverhütung/ Behandlung mit Hormonen	PBAC starke Menstruationsblutung Behandlungsoptionen in Abhängigkeit der weiteren Familienplanung	Behandlung mit Hormonen Gynäkologische Beratung

ABBILDUNG 3 Schulung bezüglich zusätzlicher Herausforderungen von WGBD. Abkürzungen: WGBD, Frauen und Mädchen mit erblichen Blutgerinnungsstörungen; PBAC, Pictorial Blood Assessment Chart (Score zur Erfassung der Stärke der Monatsblutung)

erhöht werden. Das gemeinsame Engagement von Patientenorganisationen und Hämophilie-Behandlungszentren ist erforderlich, um die Öffentlichkeit und die medizinische Gemeinschaft über Folgendes aufzuklären: abnormale Blutungssymptome (BP 7); Vererbungsmodus (BP 8); Bewertung des Blutungsrisikos; geeignete Labortests; und Kriterien zur Überweisung an ein Hämophilie-Behandlungszentrum. Definierte diagnostische Pfade und Möglichkeiten zur Selbstbeurteilung einer pathologischen Blutungsneigung können dabei helfen, zeitliche Verzögerungen zu reduzieren.^{31,32}

3.3 | BP 3 Bewusstsein für die zusätzlichen Herausforderungen, mit denen WGBD im Laufe des Lebens konfrontiert sind

Bei WGBD können allgemeine Blutungssymptome wie Epistaxis, Zahnfleischblutungen, Gelenkblutungen und postoperative Blutungen auftreten, sie stehen jedoch auch vor zusätzlichen frauenspezifischen Herausforderungen (Abbildung 3). Übermäßige und/oder verlängerte Blutungen können während der Menstruation auftreten, insbesondere während der Menarche, in der Perimenopause, während des Eisprungs, bei Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen und Geburten. Übermäßig starke Monatsblutungen zählen zu den häufigsten Symptomen (BP 7).¹⁶

Patient:innen und medizinisches Fachpersonal sind sich möglicherweise nicht immer der Häufigkeit und des Schweregrads von starken Monatsblutungen bewusst, die unbehandelt zu Morbidität oder sogar Mortalität führen können.³³ Blutungen während des Eisprungs sind zwar selten, sollten jedoch die Erwägung einer zugrunde liegenden Blutungsneigung veranlassen. Ohne frühzeitige Erkennung

kann das resultierende Hämatoperitoneum eine Notoperation und sogar eine Ovariectomie erfordern, wodurch die Fruchtbarkeit beeinträchtigt wird.³⁴ Die Tatsache, dass die Blutungsneigung erblich bedingt ist, stellt zusätzliche Herausforderungen an die reproduktive Entscheidungsfindung und das Geburtsmanagement (BP 8 & 9).

WGBD sollten in einem Hämophilie-Behandlungszentrum angebunden sein, in dem die Schulung von Ärzt:innen sowie Patient:innen unerlässlich ist, um frauenspezifische Blutungskomplikationen zu verhindern und zu behandeln. Ein Behandlungsplan, einschließlich Notfallausweis, wie er für Männer mit Hämophilie üblich ist, ist der erste Schritt zur Verbesserung der Versorgungsqualität für WGBD. Dies sollte während des gesamten Lebens aktualisiert werden und das Management von frauenspezifischen Blutungen beinhalten (BP 7 & 9).

Behandler:innen von WGBD sollten sich darüber im Klaren sein, dass Blutungssymptome, einschließlich stigmatisierender Hämatome, spezifische physische und psychische Auswirkungen haben können. Das Vorliegen einer starken Monatsblutung wird mit Schmerzen, Müdigkeit, schlechter Lebensqualität, Abwesenheiten in der Schule und am Arbeitsplatz mit erheblichen wirtschaftlichen Kosten, verringerter Sportbeteiligung und Auswirkungen auf die sexuelle und reproduktive Fähigkeit in Verbindung gebracht.^{16,35} Fehldiagnosen und unzureichende Behandlung können in jungen Jahren zu unerwünschten medizinischen Ereignissen wie Hysterektomie führen, die durch postoperative Blutungen kompliziert werden.²⁰ Eine verbesserte Erkennung und Behandlung sowie die multidisziplinäre Behandlung psychosozialer Probleme können unnötige kostspielige Verfahren und soziale Beeinträchtigungen vermeiden.^{36,37} Eine gute Aufklärung von Ärzt:innen, WGBD und Familien schärft das Bewusstsein und ermöglicht verbesserte personalisierte Betreuung und effektives Selbstmanagement (Abbildung 2, Tabelle 2).

3.4 | PB 4. Umfassende Versorgung der Blutungsneigung durch einen familienzentrierten Ansatz

Aufgrund der erblichen Genese der Blutungsneigung betreffen diese ganze Familien und nicht nur Einzelpersonen, und haben somit Auswirkungen auf Familienmitglieder sowie soziale Auswirkungen und gehen mit Produktivitätsverlust, Stress, Angst und anderen Bedenken im Zusammenhang mit Blutungsepisoden einher.³⁸⁻⁴¹ Die starke Monatsblutung stellt eine monatliche Blutungs herausforderung dar und beeinträchtigt das normale tägliche Leben von bis zu einem Drittel der Frauen in der Allgemeinbevölkerung. Die Menstruation wird in Familien nicht offen diskutiert, und die Normalisierung von starken Monatsblutungen in betroffenen Familien trägt weiter zur nicht offen angesprochenen Krankheitslast bei.^{17,42,43} Um diese Probleme anzugehen, ist es erforderlich, einen Perspektivenwechsel bei Ärzt:innen von der individuellen Patientin hin zur familiären Betreuung und Aufklärung zu fördern.

Wenn bei einem Mädchen eine hereditäre Blutungsneigung diagnostiziert oder vermutet wird, sollten beide Elternteile über frauenspezifische Blutungssymptome aufgeklärt werden (BP 3, Abbildung 2). Informationen über die Menarche unterstützen Eltern bei der Vorbereitung und erleichtern die Kommunikation über gynäkologische Blutungen (BP 6). In Behandlungspfaden der Transition sollte eine bislang familienorientierte Betreuung mit zunehmender Eigenverantwortung der Jugendlichen in Einklang gebracht werden, um eine neue Vertrauensbasis für Patienten und Eltern im bevorstehenden Erwachsenenalter zu schaffen.⁴⁴

Für jeden Mann mit Hämophilie können 2,5–5 potenzielle und 1,6 tatsächliche Konkurrentinnen unter weiblichen Verwandten identifiziert werden.⁴⁵ Eine enge Fokussierung auf Männer mit Hämophilie führt zu Fehldiagnosen von symptomatischen Konkurrentinnen und Frauen/Mädchen mit Hämophilie, wodurch iatrogene Blutungen und eine Beeinträchtigung der Gelenkgesundheit riskiert werden.^{8,45,46} Abgesehen von Hämophilie sollte allen Familien mit hereditärer Blutungsneigung ein einfacher Zugang zu einem Hämophilie-Behandlungszentrum angeboten werden. Jeder Patientenkontakt bietet die Möglichkeit, betroffene Familienmitglieder zu identifizieren (BP 2) und Zugang zu weiterführenden Tests, umfassender Versorgung und genetischer Beratung für Familienmitglieder zu gewähren.⁴⁷

Neben einem familienzentrierten Patientenmanagement-Ansatz sollten betroffene Familien über den Vererbungsmodus, reproduktive Optionen und mögliche Hindernisse bei der Weitergabe der Informationen innerhalb der Familie aufgeklärt werden.^{48,49} Bei der genetischen Beratung muss die zentrale Rolle von Erfahrungen und reproduktiven Entscheidungen innerhalb der Familien berücksichtigt werden.^{46,50-53} Alle WGBD und Partner, einschließlich möglicher oder bereits diagnostizierter Konkurrentinnen sollten ermutigt werden, das Hämophilie-Behandlungszentrum vor der Planung einer Schwangerschaft aufzusuchen, um das bestmögliche Ergebnis für Mutter und Kind sicherzustellen (BeP 8).^{45,48}

3.5 | BP 5 Einbindung eines engagierten Geburtshelfers und Gynäkologen in das

multidisziplinäre Team

Die Bedeutung eines multidisziplinären Managements für Menschen mit Blutungsneigung ist seit langem anerkannt.^{54,55} Bei WGBD beziehen sich die häufigsten Blutungssymptome während des reproduktiven Lebens auf Menstruation und gynäkologische Probleme. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett sind kritische Zeiten für WGBD, die besonderer Aufmerksamkeit bedürfen.⁵⁶ Alle Ärzt:innen sollten eine enge Zusammenarbeit mit ihrem lokalen Team für Geburtshilfe und Gynäkologie, einschließlich Jugendgynäkologie, aufbauen, um die Kontinuität der Versorgung von WGBD zu verbessern und die Behandlung zu optimieren.

Die multidisziplinäre Versorgung kann entweder an einem Klinikum oder über angebundene Kliniken erfolgen, in denen die Patient:innen bei einem Besuch alle relevanten Behandler:innen der verschiedenen Fachdisziplinen treffen, einschließlich -falls erforderlich- Krankenschwestern und Sozialarbeiter, und individuelle, patientenorientierte Versorgungspläne angeboten bekommen. Der interdisziplinäre Austausch zwischen den verschiedenen Fachbereichen, ob im direkten persönlichen Gespräch, als Telemedizin oder Hybridkonstruktionen, fördert die Interaktion zwischen Patient:innen und deren Behandler:innen, verbessert die Patientenzufriedenheit und reduziert Krankenhausbesuche.⁵⁵ Die Einbeziehung von Geburtshelfer:innen/Gynäkolog:innen in das multidisziplinäre Behandlungs-Team erhöht die Sichtbarkeit von Blutungsstörungen innerhalb der Gemeinschaft von Behandler:innen von WGBD, verbessert des Bewusstseins und erleichtert die frühe Diagnosestellung.

3.6 | BP 6 Aufklärung von WGBD und ihren Familien über den Menstruationszyklus und den Umgang damit

Im Laufe ihres Lebens haben Frauen durchschnittlich 450 Menstruationszyklen, die jedes Mal mit hämostatischen Herausforderungen durch Eisprung und Menstruation einhergehen.^{57,58} Um das Verständnis und Bewusstsein zu verbessern, sollten Hämophilie-Behandlungszentren Aufklärung und Beratung über den Menstruationszyklus für WGBD und ihre Familien anbieten.

Beratungen sollten durch altersgerechte und kultursensible schriftliche Informationen unterstützt werden. Jede WGBD sollte lernen, was während der Menarche, des Eisprungs, der Menstruation und der Menopause normal/akzeptabel und zu erwarten ist. Hämophilie-Behandlungszentren und Patientenorganisationen können dazu beitragen, das Bewusstsein für ungewöhnliche Symptome zu schärfen, bei der Selbsteinschätzung zu helfen und bei Bedarf ein frühzeitiges Eingreifen zu erleichtern, um WGBD zu stärken.

Heranwachsende Mädchen sind aufgrund der Unreife der Eierstöcke und der hohen Rate anovulatorischer Zyklen einem besonderen Risiko für starke Monatsblutungen ausgesetzt.²⁴ Um störende Blutungen während der Adoleszenz zu vermeiden, sollten Hämophilie-Behandlungszentren Mädchen und Familienmitglieder vor der Menarche darauf vorbereiten, was zu erwarten ist und wann entsprechende Hilfe durch das Hämophilie-Behandlungszentrum in Anspruch genommen werden sollte. Die Entwicklung frühzeitiger Behandlungsstrategien hilft, starke Menstruationsblutungen und

Ovulationsblutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, insbesondere akute Episoden und deren Folgen. Hämophilie-Behandlungszentren sollten die Bedürfnisse von Mädchen und ihren Familien bei der Planung der Transition begleiten (BP 4). Bei Bedarf kann ein Jugendgynäkologe hinzugezogen werden.

Perimenopause und Menopause sind kritische Zeiten, in denen die Menstruationsblutung zunehmen und die Zyklen unregelmäßig werden können. Frauen sollten im Voraus über Änderungen des Menstruationsmusters und Wechseljahresbeschwerden informiert werden und darüber, wie/wann sie bei Bedarf fachärztliche Versorgung in Anspruch nehmen können. Wenn eine chirurgische Behandlung für notwendig erachtet wird, sind die Beurteilung und angemessene Behandlung der individuellen Blutungsrisiken unerlässlich, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.^{20,59}

3.7 | BP 7 Früherkennung und optimale Therapie starker Menstruationsblutungen

Die subjektive Beurteilung von Menstruationsblutungen kann unzuverlässig und durch kulturelle und sprachliche Barrieren beeinträchtigt sein.⁶⁰ Dauer, Stärke und Häufigkeit von Menstruationsverlusten sollten daher mithilfe von Blutungsbewertungsdiagrammen (z.B. PBAC, pictorial bleeding assessment chart) aufgezeichnet werden, um das Bewusstsein zu verbessern, den Blutverlust zu quantifizieren und die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen.³² Sowohl der Hämoglobinwert als auch die Eisenspeicher sollten regelmäßig überprüft werden. Ein Eisenmangel sollte mit einer frühzeitigen Eisensatztherapie behandelt werden.^{61,62} Neben diesen Maßnahmen sollte sich die multidisziplinäre Versorgung im Hämophilie-Behandlungszentrum auf die Zufriedenheit der Patienten, die Lebensqualität und die Einbindung in Schule/Arbeitsplatz konzentrieren, wenn dies benötigt wird.

Bei WGBD umfassen die Behandlungsoptionen für starke Monatsblutungen blutstillende Mittel (wie Tranexamsäure, Faktorsersatztherapie), Hormontherapien (wie orale Kontrazeptiva) oder Kombinationen und selten chirurgische Eingriffe.⁶³ Die Erwägung der Verwendung von hormonellen Intrauterinpeessaren (IUPS) ist nicht vom Alter oder der Parität abhängig, da Studien diese Spiralen als geeignete und wirksame Behandlungsoption für Jugendliche mit starken Menstruationsblutungen identifiziert haben.⁶⁴ Hämophilie-Behandlungszentren sollten Behandlungsoptionen anbieten, die auf Alter, Fertilitäts-/Schwangerschaftswunsch, andere gynäkologische Symptome, Patientenmeinung und Akzeptanz von Behandlungsoptionen und Nebenwirkungen unter Berücksichtigung kultureller und psychologischer Aspekte zugeschnitten sind.¹⁹

Starke Monatsblutungen bei WGBD sind nicht immer durch die zugrundeliegende Gerinnungsstörung verursacht, sondern können auch auf strukturelle Ursachen wie Polypen, Myome, Endometriose und Pathologien des Endometriums zurückzuführen sein. Daher ist eine enge Zusammenarbeit mit gynäkologischen Teams unerlässlich, um rechtzeitige und angemessene gynäkologische Untersuchungen und Behandlungen zu ermöglichen.

3.8 | BP 8 Angebot einer präkonzeptionellen Beratung und Zugang zu pränataler Diagnostik

WGBDs können bei der Familienplanung vor schwierigen Entscheidungen stehen. Es sollte eine Beratung angeboten werden, die das eigene Blutungsrisiko der werdenden Mutter sowie das Vererbungsmuster und die Risiken für den Nachwuchs beinhaltet. Sobald sich WGBD dazu bereit fühlen, sollten verfügbare Optionen zur Minderung dieser Risiken diskutiert werden. Die Beratungen sollten wiederholt angeboten werden und die Patientinnen sollten sich in der Lage fühlen, frei und ohne Angst vor Urteilen Entscheidungen treffen zu können.²¹

Bei schweren Blutgerinnungsstörungen umfassen die Strategien zur Verhinderung der Übertragung der verursachenden Variante die Präimplantationsdiagnostik (PID) und die pränatale genetische Diagnostik (PND).⁶⁵ Die PID umfasst die In-vitro-Fertilisation mit Auswahl genetisch getesteter Embryonen, bei denen die familiär ursächliche Variante nicht nachgewiesen werden. Es sollte ausreichend Zeit eingeplant werden, um die Belastung, Risiken und Vorteile der PID zu erörtern, einschließlich des Blutungsrisikos der Mutter im Zusammenhang mit den damit verbundenen invasiven Verfahren. Die Verfügbarkeit der PID kann aus finanziellen, technologischen, kulturellen und ethischen Gründen eingeschränkt sein. WGBD sollten über Einschränkungen und alle Kriterien informiert werden, die verwendet werden, um den Zugang zu dieser Option zu ermöglichen.⁶⁶

Die Beratung zur natürlichen Empfängnis sollte sich auf die Wahrscheinlichkeit eines betroffenen Kindes oder eines Mädchens mit Konduktorinnenstatus und den zu erwartenden klinischen Phänotyp konzentrieren. Klare Behandlungspfade im Hämophilie-Behandlungszentrum sollten sicherstellen, dass PND umgehend verfügbar ist, wenn die Mutter im Falle eines betroffenen Kindes einen Schwangerschaftsabbruch in Betracht ziehen möchte. Dies umfasst nicht-invasive Verfahren (bei Hämophilie fetale Geschlechtsbestimmung per Ultraschall oder Analyse freier fetaler DNA im mütterlichen Plasma) und invasive Verfahren (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese). Werdende Eltern sollten sich darüber im Klaren sein, dass invasive PND-Verfahren ein geringes zusätzliches Fehlgeburtsrisiko beinhalten.^{67,68} In Zukunft könnte freie fötale DNA ausreichend empfindlich sein, um den genauen genetischen Status des Fötus zu bestimmen, was die Notwendigkeit invasiver Tests überflüssig macht.^{69,70}

Bei Schwangerschaften von Föten mit einem hohen Risiko für neonatale Blutungen während der Geburt sollte eine späte PND zur Steuerung des geburtshilflichen Managements angeboten werden. Dies erfordert eine Amniozentese in der Mitte des dritten Trimesters, und die Mutter sollte hinsichtlich des geringen Risikos einer Frühgeburt beraten werden.⁷¹

3.9 | BP 9 Bereitstellung eines patientenzentrierten umfassenden Behandlungsplans während der gesamten Schwangerschaft und nach der Geburt

WGBD haben ein höheres Risiko sowohl für primäre als auch für sekundäre postpartale Blutungen. Das Neugeborene, das die Blutungsneigung erben könnte, ist während der Geburt einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt, insbesondere bei einer instrumentellen Geburt.^{10,12,72,73} Neben offensichtlichen körperlichen und medizinischen Folgen hat eine postpartale Blutung potenziell

negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. Ein negatives Geburtserlebnis kann die Angst verstärken und zukünftige Schwangerschaften und Geburten beeinflussen.⁷⁴⁻⁷⁶

Während der Schwangerschaft sollte der Eisenspiegel überprüft und ein Eisenmangel behandelt werden, um das Risiko negativer Folgen für Mutter und Neugeborene zu mindern.⁶² Um das Gefühl von Sicherheit und Autonomie während der Geburt zu stärken, sollten die werdenden Eltern in die Vorbereitung des Geburtsplans einbezogen werden.²¹ Dazu gehört eine Diskussion darüber, wo die Entbindung stattfinden soll:

In einer dem Hämophilie-Behandlungszentrum angegliederten Geburtsklinik oder einer Geburtsklinik in einem nahegelegenen Krankenhaus. Klare Kommunikation, Dokumentation, Bereitstellung des Geburtsplans für die zukünftigen Eltern und für alle relevanten Behandler:innen aus den entsprechenden Fachbereichen sind unerlässlich, um eine sichere Geburt zu gewährleisten. Vor der Entlassung nach der Entbindung sollten Frauen über normale Lochien und die Anzeichen einer späten postpartalen Blutung informiert werden und wissen, wie, wann und wo sie einen Arzt aufsuchen müssen.

Das Hämophilie-Behandlungszentrum sollte einen klaren multidisziplinären Geburtsplan entwerfen, mit einem Zwischenplan ab 24 Wochen, um alle Eventualitäten abzudecken, einschließlich Frühgeburten, der nach 28 bis 36 Wochen auf der Grundlage einer Neubewertung des Gerinnungsstatus und der PND-Ergebnisse angepasst wird. Er enthält klare und spezifische Ratschläge zum hämostatischen Management während der Entbindung und nach der Geburt, zur Eignung für eine neuraxiale Anästhesie, zu fötalen Einschränkungen für eine sichere Entbindung (sofern vorhanden) und zum postpartalen neonatalen Management.^{45,77-79} Nabelschnurbluttests können erforderlich sein, ebenso eine Überweisung für einen Hämostasetest von möglicherweise betroffenen Kindern an einen pädiatrischen Hämostaseologen. Neben spezifischen hämostatischen Behandlungen reduziert Tranexamsäure das Risiko einer frühen und späten PPH und kann auch in der Stillperiode angewendet werden.^{73,80-}

⁸² Die sofortige sowie längere Anwendung von Tranexamsäure nach der Entbindung sollte daher für alle Frauen mit erhöhter Blutungsneigung in Betracht gezogen werden.

3.10 | BP 10 Beteiligung der WGBD an Registern, klinischer Forschung und Innovation

Daten zu WGBD sind nur begrenzt verfügbar. Eine standardisierte Aufnahme von WGBD in (inter-)nationale Register fehlt, und die klinische Forschung zu den Auswirkungen und dem Management von Blutungsneigungen konzentriert sich weiterhin hauptsächlich auf Männer mit Hämophilie.⁸³ Um unser Wissen über WGBD zu verbessern, ist die konsistente und harmonisierte Aufnahme von WGBD in nationale/internationale Register nötig. Einheitliche, international definierte patientenrelevante (frauenspezifische) Ergebnismessungen sollten verwendet werden, um ein besseres Verständnis der Auswirkungen von Blutungsneigungen bei Frauen zu ermöglichen und Informationen darüber zu gewinnen, welche Therapien frauenspezifische Blutungen und ihre Folgen wirksam reduzieren können.

Es ist nicht hinreichend bekannt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede die Pharmakokinetik beeinflussen und somit die

Optimierung von Therapien erschweren.⁸³ Der geschlechtsspezifischen Pharmakovigilanz und Arzneimittelentwicklung sollte erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Um die beste WGBD-Behandlung und Ergebnisbewertung sicherzustellen, sollte diese Patientengruppe in die klinische Forschung sowie in die Studienkonzeption, das Co-Design und in wissenschaftlichen Gremien einbezogen werden. Studienprotokolle sollten frauenspezifische Ergebnismessungen erfassen. Nur dann wird die medizinische Innovation wirklich darauf abzielen, die Lebensqualität für WGBD zu verbessern.

3.11 | Einschränkungen und Herausforderungen

Unterschiedliche Gesundheitssysteme haben unterschiedliche Beschränkungen hinsichtlich der verfügbaren Ressourcen für die Umsetzung von Veränderungen. Daher werden die mit der Einführung dieser BP verbundenen Herausforderungen international und sogar innerhalb der Länder je nach den lokalen Gegebenheiten variieren. Wir ermutigen jedes Hämophilie-Behandlungszentrum, die Machbarkeit der Implementierung von BP zu prüfen und gemäß den derzeit verfügbaren Ressourcen und den Bereichen mit dem größten Entwicklungsbedarf zu priorisieren. Ein wichtiger erster Schritt für jedes Hämophilie-Behandlungszentrum ist der Aufbau einer Kooperation zu einer Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, die die Verbesserungen in den anderen BP beschleunigen wird. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit telemedizinischer Beratung sollte diese Option auch untersucht werden, um Interaktionen mit Patienten auf potenziell zeit- und kosteneffektive Weise zu erleichtern, insbesondere an abgelegenen Orten.

4 | SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zehn BP für WGBD wurden basierend auf einem iterativen Prozess innerhalb der europäischen Gemeinschaft für Blutungsneigungen definiert. Diese BP können als Maßstab dienen, um das Bewusstsein für spezielle Herausforderungen bei WGBD und die Diagnostik zu verbessern und ein umfassendes multidisziplinäres Management zu unterstützen. Sie bieten einen Rahmen für Hämophilie-Behandlungszentren, um allen WGBDs eine gleichberechtigte Versorgung zu bieten, sowohl in ihrem eigenen Behandlungszentrum als auch in anderen Gesundheitseinrichtungen. Es wird erwartet, dass die Implementierung und Einhaltung der BP die Lebensqualität von WGBD positiv beeinflussen und ihre soziale Teilhabe und ihr Engagement in der klinischen Versorgung und Forschung verbessern wird. Mögliche Einschränkungen und Herausforderungen bei der Umsetzung dieser BP müssen noch bewertet werden, ebenso wie ihre Auswirkungen auf zukünftige WGBD-Erfahrungen, um eine angemessene Aufnahme und Repräsentation in Bezug auf Rasse, ethnische Zugehörigkeit, Kultur und soziale Determinanten von Gesundheitsfaktoren sicherzustellen.

DANKSAGUNGEN

Dieses Projekt wurde vollständig von der European Association for Haemophilia and Allied Disorders ohne kommerzielle Finanzierung unterstützt. Außerdem danke ich Dawn Rotellini (World Federation of

Hemophilia and National Haemophilia Foundation), Maha Othman (International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis Chair), Kerry Funkhouser (Foundation for Women and Girls with Blood Disorders) und Amanda Bok (CEO des European Haemophilia Consortium) für ihre Hilfe und Unterstützung. Abschließend möchten wir allen Patient:innen und Behandler:innen, die während des gesamten Prozesses Input oder Feedback gegeben haben, unseren Dank aussprechen.

INTERESSENKONFLIKT

Dr. van Galen hat uneingeschränkte Forschungsstipendien von CSL Behring und Bayer und Octapharma sowie Referentenhonorare von Takeda, CSL Behring und Bayer erhalten. Dr. Lavin erhielt Beraterhonorare für Takeda und einen Beirat für Tremeau Pharmaceuticals und war als Berater für Sobi tätig. D. Pollard erhielt Rednerhonorare von CSL, Roche-Chugai, NovoNordisk, Sobi, Takeda und Beraterhonorare von BioMarin, CSL, Takeda, Roche, NovoNordisk. Dr. d'Oiron war als Berater für Baxalta/Shire, Bayer, Biomarin, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche und Sobi, Spark tätig und war geladener Redner für Baxalta/Shire, Bayer, CSL Behring, LFB, NovoNordisk, Octapharma, Pfizer, Roche und Sobi. Dr. Khair erhielt uneingeschränkte Forschungsstipendien von CSL Behring, Pfizer, Roche, SOBI, uniQure und Beratungs-/Referentenhonorare von Bayer, Biomarin,

CSL Behring, HCD Economics, Novo Nordisk, Pfizer Roche, SOBI und Takeda. Dr. Fischer erhielt Referentenhonorare von Bayer, Baxter/Shire, SOBI/Biogen, CSL Behring, NovoNordisk; Beratung für Bayer, Biogen, CSL-Behring, Freeline, NovoNordisk, Roche und SOBI und erhielt Forschungsunterstützung von Bayer, Baxter/Shire, Novo Nordisk, Pfizer und Biogen. Dr. Gomez hat uneingeschränkte Forschungsstipendien von Bayer und Pfizer sowie Beratungs- und Referentenhonorare von Bayer, Biomarin, BPL, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Sobi und Takeda erhalten. Prof. Abdul-Kadir erhielt Vortragshonorare/Bildungsstipendien von Pfizer, NovoNordisk, Takeda und ViforParma.

Die übrigen Autorinnen und Autoren haben keine Interessenskonflikte, die offen zu legen wären.

ORCID

Karin van Galen  <https://orcid.org/0000-0003-3251-8595>


Michelle Lavin  <https://orcid.org/0000-0003-2999-4216>

Kathelijn Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7126-6613>

Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>

Keith Gomez  <https://orcid.org/0000-0002-8934-0700>

Roseline d'Oiron  <https://orcid.org/0000-0002-4843-7805>

Rezan Abdul-Kadir  <https://orcid.org/0000-0002-2684-1006>

REFERENCES

- Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 1998;351:485-489.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelma DH, Kluijn-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:e1-7.
- Srivaths LV, Zhang QC, Byams VR, et al. Differences in bleeding phenotype and provider interventions in postmenarchal adolescents when compared to adult women with bleeding disorders and heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*. 2018;24:63-69.
- Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:51-54. <https://doi.org/10.1002/rth2.12468>
- Jacobson AE, Vesely SK, Brien SHO, Campbell J. Patterns of von Willebrand disease screening in girls and adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131:1121-1129.
- Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100726.
- Balak DMW, Gouw SC, Plug I, Van der Born JG. Prenatal diagnosis for haemophilia: a nationwide survey among female carriers in the Netherlands. *Haemophilia*. 2012;18:584-592. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02742.x>
- Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10:560-564.
- Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: an observational study. *Haemophilia*. 2020;26:1046-1055. <http://doi.org/10.1111/hae.14117>
- Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: a systematic review. *Blood Rev*. 2020;39:100633.
- Punt M, Ruigrok ND, Bloemenkamp KWM, Schutgens REG, Kremer Hovinga ICL, van Galen KPM. Obstetrical bleeding in women with MYH9-related disease — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;27:e278-e283. <http://doi.org/10.1111/hae.14147>
- Punt MC, Schuitema PCE, Bloemenkamp KWM, Hovinga Kremer, ICL, van Galen KPM. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects — A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26:216-227.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the centers for disease control and prevention universal data collection system. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
- Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brouwer-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-56.
- Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170:223-228.
- Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KPM, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. *Haemophilia*. 2019;25:468-474.
- Arya S, Wilton P, Page D, et al. "Everything was blood when it comes to me": understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3211-

- 3221.
18. Arya S, Wilton P, Page D, et al. "They don't really take my bleeds seriously": barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1506-1514.
 19. Mauser-Bunschoten EP, Kadir RA, Laan ETM, et al. Managing women-specific bleeding in inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Haemophilia*. 2021;27:463-469. <http://doi.org/10.1111/hae.14221>
 20. Eising HP, Sanders YV, De Meris J, Leebeek F, Meijer K. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: a qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2018;24:950-956.
 21. Punt MC, Aalders TH, Bloemenkamp KWM, et al. The experiences and attitudes of hemophilia carriers around pregnancy: a qualitative systematic review. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1626-1636.
 22. van Galen KPM, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. Clinical management of woman with bleeding disorders: a survey among European haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26:657-662.
 23. Sidonio RF, Haley KM, Fallaize D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia*. 2017;23:743-749.
 24. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-1976.
 25. van Galen KPM, Sanders YV, Vojinovic U, et al. Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. *Haemophilia*. 2015;21:e185-e192.
 26. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun M, Sidonio R. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia*. 2015;21:761-765.
 27. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Baghaei F. Association between bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of moderate and severe haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:742-746.
 28. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia*. 2017;23:e536-e538. <https://doi.org/10.1111/hae.13354>
 29. van Galen K, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC on Factor VIII, Factor IX and rare coagulation disorders and Women's Health issues in Thrombosis and Hemostasis. submitted.
 30. Winkoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:S43-S47.
 31. Deforest M, Grabell J, Albert S, et al. Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015;21:e384-e388.
 32. Higham J, O'Brien P, Shaw R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obs Gynaecol*. 1990;97:734-739.
 33. Von Willebrand, E. Hereditar Pseudohemophilii. *Haemophilia*. 1999;5:223-231. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1>
 34. Hoffman R, Brenner B. Corpus luteum hemorrhage in women with bleeding disorders. *Women's Heal*. 2009;5:91-95.
 35. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002;100:683-687.
 36. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Heal*. 2009;19:70-78.
 37. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108:281-285.
 38. von Mackensen S, Myrin Westesson L, Kavakli K, et al. The impact of psychosocial determinants on caregivers' burden of children with haemophilia (results of the BBC study). *Haemophilia*. 2019;25:424-432.
 39. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the dosing observational study in hemophilia (DOSE). *Value Heal*. 2014;17:744-748.
 40. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. *Patient Educ Couns*. 2007;68:235-242.
 41. Duncan A, Kellum A, Peltier S, Cooper DL, Saad H. Disease burden in patients with glanzmann's thrombasthenia: perspectives from the glanzmann's thrombasthenia patient/caregiver questionnaire. *J Blood Med*. 2020;11:289-295.
 42. VanderMeulen H, Petrucci J, Floros G, Meffe F, Dainty KN, Sholzberg M. The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:733-740.
 43. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:569.e1-569.e7.
 44. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:848-857.
 45. d'Oiron R, O'Brien S, James AH. Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*. 2021;27(S3):75-81. <https://doi.org/10.1111/hae.14094>
 46. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a south african cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24:978-986.
 47. Bernard W, Lambert C, Henrard S, Hermans C. Screening of haemophilia carriers in moderate and severe haemophilia A and B: prevalence and determinants. *Haemophilia*. 2018;24:e142-e144.
 48. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1999.00288.x>
 49. Shah LL, Daack-Hirsch S, Ersig AL, Paik A, Ahmad F, Williams J. Family relationships associated with communication and testing for

- inherited cardiac conditions. *West J Nurs Res.* 2019;41:1576-1601.
50. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia.* 2007;13(5):633-641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01454.x>
 51. Boardman, FK, Hale, R, Gohel, R, Young, PJ. Preventing lives affected by hemophilia: a mixed methods study of the views of adults with hemophilia and their families toward genetic screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:1-19.
 52. Leuzinger-Bohleber M, Teising M. 'Without being in psychoanalysis I would never have dared to become pregnant': psychoanalytical observations in a multidisciplinary study concerning a woman undergoing prenatal diagnostics. *Int J Psychoanal.* 2012;93:293-315.
 53. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14:361-374.
 54. Lee CA, Chi C, Shiltagh N, et al. Review of a multidisciplinary clinic for women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009;15:359-360.
 55. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2013;19(4):1-10.
 56. Kouides PA, Phatak PD, Burkart P, et al. Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia.* 2000;6:643-648.
 57. Kadir RA, Edlund M, Von Mackensen S. The impact of menstrual disorders on quality of life in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2010;16:832-839.
 58. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:133-137.
 59. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health.* 2018;18:1-13.
 60. Breyman C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017:152-159.
 61. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:727-736.
 62. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: an update on management. *Thromb Res.* 2017;151:S70-S77.
 63. Parks MA, Zwayne N, Temkit M. Bleeding patterns among adolescents using the levonorgestrel intrauterine device: a single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33:555-558.
 64. Michaelides K, Tuddenham E, Turner C, Lavender B, Lavery S. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;95:373-279.
 65. Peyvandi F, Garagiola I, Mortarino M. Prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis: novel technologies and state of the art of PGD in different regions of the world. *Haemophilia.* 2011;17:14-17.
 66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:442-451.
 67. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003252.pub2>
 68. Tsui NBY, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood.* 2011;117:3684-3691.
 69. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, et al. Sensitive monogenic noninvasive prenatal diagnosis by targeted haplotyping. *Am J Hum Genet.* 2017;101:326-339.
 70. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia.* 2013;19:904-907.
 71. Punt MC, Waning ML, Mauser-Bunschoten EP, et al. Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in hemophilia carriers: a systematic review. *Blood Rev.* 2021;100826.
 72. Hawke L, Grabell J, Sim W, et al. Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. *Haemophilia.* 2016;22:906-911.
 73. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Descamps P, Marpeau L. Long-term psychological impact of severe postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:615-620.
 74. Thompson JF, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Roberts CL, Ellwood DA. Women's experiences of care and their concerns and needs following a significant primary postpartum hemorrhage. *Birth.* 2011;38:327-335.
 75. Gottvall K, Waldenstrom U. Does a traumatic birth experience have an impact on future reproduction?. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109:254-260.
 76. Huq FY, Kadir RA. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2011;17(1):20-30.
 77. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruij MJH. A. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood.* 2020;136:2143-2150.
 78. Kouides P. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:987-995.
 79. Shakur H, et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389:2105-2116.
 80. Saccone G, Della Corte L, D'Alessandro P, et al. Prophylactic use of tranexamic acid after vaginal delivery reduces the risk of primary postpartum hemorrhage. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2020;33(19):3368-3376. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1571576>
 81. Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2014;9:407-410.
 82. Byams VR, Beckman MG, Grant AM, Parker CS. Developing a public health research agenda for women with blood disorders. *J women's Heal.* 2010;19:1231-1234.

83. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-157.

0.1*van Galen K, Lavin M, Skouw-Rasmussen N, et al. European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders.

Haemophilia. 2021;27:837-847.

<https://doi.org/10.1111/hae.14379>