

Aus dem Lehrstuhl
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. Christopher Bohr
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Schwangerschaft und Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie:
Vorbereitung verbessern – Risiken minimieren**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carolin Dienemann

2022

Aus dem Lehrstuhl
für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. Christopher Bohr
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Schwangerschaft und Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie:
Vorbereitung verbessern – Risiken minimieren**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carolin Dienemann

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Christopher Bohr
2. Berichterstatter:	PD Dr. Stephan Seitz
Tag der mündlichen Prüfung:	27.04.2023

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie	5
1.1.1 Historischer Hintergrund	5
1.1.2 Diagnose	5
1.1.3 Epidemiologie.....	6
1.1.4 Genetik	6
1.1.5 Histopathologie.....	7
1.1.6 Mortalität	8
1.2 Klinische Manifestationen der HHT	8
1.2.1 Nase	8
1.2.2 Haut	10
1.2.3 Lunge.....	10
1.2.4 Leber.....	11
1.2.5 Gastrointestinale Manifestationen	12
1.2.6 ZNS.....	13
1.3 Schwangerschaft und HHT	13
1.3.1 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft	13
1.3.2 Risiken und Komplikationen	14
1.4 Ziele der Arbeit	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Studiencharakteristik.....	16
2.2 Votum der Ethikkommission	16
2.3 Patientenkollektiv und Rekrutierungsmethoden	16
2.4 Einschlusskriterien	18

2.5 Fragebogen „Morbus Osler und Schwangerschaft“	18
2.6 Statistik.....	18
2.7 Software	19
2.8 Darstellung der Ergebnisse.....	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Klinische Daten	20
3.1.1 Altersverteilung	20
3.1.2 Anzahl der Schwangerschaften	20
3.1.3 Art der Geburten.....	21
3.2 Diagnostik und Komplikationsbehandlung	22
3.2.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	22
3.2.2 Beeinflussung der Familienplanung	22
3.2.3 Bewusstsein über krankheitsbedingte Komplikationen.....	23
3.2.3.1 Zeitpunkt der Erkenntnis	23
3.2.3.2 Herkunft der Information über die Erkrankung.....	24
3.2.4 Erhalt von Behandlungen zur Komplikationsvermeidung	24
3.2.5 Altersabhängigkeit Schwangerschaftsvorbereitung	25
3.3 Epistaxis	27
3.3.1 Epistaxis während der Schwangerschaft	27
3.3.1.1 Notwendigkeit der Behandlung.....	29
3.3.2 Epistaxis während der Geburt	30
3.3.2.1 Notwendigkeit der Behandlung.....	31
3.3.3 Zufriedenheit bezüglich der Epistaxis	31
3.3.3.1 Während der Schwangerschaft.....	31
3.3.3.2 Während der Geburt	32
3.3.4 Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Schwangerschaft	33

3.4 Ärztliche Beratung und Aufklärung	34
3.4.1 Wunsch nach Beratung	34
3.4.2 Einfluss von Wissen über die Erkrankung auf die Zufriedenheit.....	35
4 Diskussion	37
4.1 Aufklärung über HHT und assoziierte Risiken	37
4.1.1 Diagnose	37
4.1.2 Familienplanung	37
4.1.3 Krankheitsbedingte Komplikationen.....	38
4.1.4 Einfluss Alter auf Schwangerschaftsvorbereitung	40
4.2 Epistaxis	41
4.2.1 Epistaxis während der Schwangerschaft	41
4.2.2 Epistaxis während der Geburt	42
4.2.3 Behandlung der Epistaxis	43
4.2.4 Zufriedenheit bezüglich der Epistaxis	43
4.2.5 Zusammenhang Alter und Epistaxis.....	43
4.3 Einfluss von Wissen auf Zufriedenheit	44
4.4 Handlungsempfehlungen für HHT-Patientinnen	44
4.4.1 Epistaxis	44
4.4.2 Aufklärung.....	47
4.5 Limitationen	48
4.6 Schlussfolgerungen	49
5 Zusammenfassung	51
6 Anhang	52
6.1 Fragebogen „Morbus Osler“	52
6.2 Abkürzungsverzeichnis	58

6.3 Abbildungsverzeichnis	59
6.4 Tabellenverzeichnis.....	61
7 Literaturverzeichnis.....	62
8 Danksagung.....	74

1 Einleitung

1.1 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) handelt es sich um eine seltene autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes (1), bei der sich arteriovenöse Shunts bilden (2).

Das Leitsymptom der Erkrankung ist die rezidivierende Epistaxis. Neben der Nasenschleimhaut, können ebenso der Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Leber und das zentrale Nervensystem betroffen sein (2). Charakteristisch sind hierbei punktförmige Angiodysplasien. Diese Gefäßmissbildungen treten in Form von Teleangiektasien, arteriovenösen Fisteln und Aneurysmen auf (3). In schweren Fällen können die Gefäßmalformationen zu Herzinsuffizienz, Leberversagen, erhöhtem portalvenösem Druck und zerebralen Abszessen führen (4).

1.1.1 Historischer Hintergrund

Erste Beschreibungen des Krankheitsbildes sind auf die Jahre 1864 und 1865 durch *Sutton* und *Babington* zurückzuführen, welche erstmals die Form einer hereditären Epistaxis, jedoch ohne Beteiligung von Teleangiektasien erwähnten (5, 6).

Rendu beschrieb im Jahre 1896 einen Patienten, der neben der Epistaxis die typischen sichtbaren Veränderungen der oberflächlichen Blutgefäße von Haut und Schleimhäuten aufwies und definierte diesen Zusammenhang als eigenständige Krankheit (7).

Im Jahre 1901 fügte *Osler* der bestehenden Definition zusätzlich sein Wissen um die Beteiligung innerer Organe in Form gastraler Angiodysplasien hinzu (8).

Die im klinischen Sprachgebrauch häufig verwendeten Bezeichnungen „Morbus Osler“ oder „Rendu-Osler-Weber-Syndrom“ sind somit auf die ersten Beschreiber zurückzuführen. *Hanes*, der neben *Weber* frühe Übersichten über das Krankheitsbild veröffentlichte, prägte den heute weit verbreiteten Terminus der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (9, 10). Dieser Ausdruck beschreibt prägnant die Eigenschaften dieser Krankheit: die erbliche Komponente in Bezug zu den zur Blutung neigenden vaskulären Haut- und Schleimhautveränderungen.

1.1.2 Diagnose

Die vom wissenschaftlichen Ausschuss der „HHT Foundation International, Inc.“ im Jahre 1997 erstellten „Curaçao-Kriterien“ basieren auf rein klinischen Parametern. Sie stellen für die

Praxis den Standard zur Diagnosesicherung dar (11) und wurden im Jahre 2000 um den Befund der viszeralen Beteiligung erweitert. Eine entscheidende Rolle bei der richtigen Anwendung der Kriterien spielt das Wissen um die Tatsache, dass auch ohne anamnestische Auffälligkeiten oder sonstige charakteristische Symptome, das Auftreten von Manifestationen im Bereich der inneren Organe möglich ist (12). Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass Erstmanifestationen noch nach dem 65. Lebensjahr möglich sind (13).

Für die Diagnosesicherung wird der Nachweis von drei oder vier Kriterien gefordert (siehe Tabelle 1). Sind nur zwei Kriterien erfüllt, wird lediglich von einem Verdachtsfall ausgegangen. Als unwahrscheinlich gilt die Diagnose HHT, wenn nur ein Kriterium zutrifft (14).

***Tabelle 1:** Kriterien des Scientific Advisory Boards der HHT Foundation International (Curaçao-Kriterien) zur klinischen Diagnostik der HHT. (11)*

Diagnosekriterien HHT	
1. Epistaxis	Spontanes, rezidivierendes Nasenbluten
2. Teleangiektasien	Multiple, an charakteristischen Stellen (Lippen, Mundhöhle, Nase, Finger)
3. Viszerale Läsionen	Gastrointestinale Teleangiektasien, pulmonale-, hepatische- oder zerebrale AV-Malformationen
4. Familienanamnese	Mindestens ein Verwandter ersten Grades mit HHT, der den Kriterien 1-3 entspricht

1.1.3 Epidemiologie

Die Erkrankung HHT tritt weltweit auf, jedoch in verschiedenen Regionen mit unterschiedlichen Prävalenzraten (15).

Während in der Region Newcastle in Nordengland ein Betroffener auf 39.000 Einwohner kommt (16), liegt die Prävalenzrate auf der dänischen Insel Fünen mit 1:6410 schon deutlich höher (17). Eine sehr große Prävalenz von 1:1331 findet sich auf den Niederländischen Antillen (18). Somit kommt die Erkrankung mit einer weltweiten Prävalenz von 1:5000-8000 (2) häufiger vor als früher angenommen (15).

1.1.4 Genetik

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit genetischer Heterogenität. Das homozygote Auftreten des entsprechenden Gens ist nicht mit dem Leben vereinbar (19). Die Penetranz liegt bei 97% (20).

Man unterscheidet die Krankheit in zwei Gruppen: Bei Typ 1 (HHT 1) liegt ein Defekt des Endoglyngens (ENG) im Chromosom 9q34 vor (21). Von diesem Typ betroffene Patienten leiden stärker unter pulmonalen und zerebralen arteriovenösen Malformationen (PAVM, ZAVM) (22, 23). Typ 2 (HHT 2) ist charakterisiert durch Veränderungen im Bereich des Gens für die „activin receptor-like kinase 1“ (ALK-1) auf dem Chromosom 12q13 (24, 25). Hier treten vorwiegend hepatische Malformationen (HAVM) auf (26).

ENG und ALK-1 kodieren für Proteine, welche Bestandteile des Rezeptorkomplexes „transforming growth factor β “ (TGF- β) darstellen (27). Hierbei handelt es sich um ein Zytokin, welches in der Regulation zellulärer Prozesse wie Apoptose, Proliferation, Zellmigration, Zelladhäsion, Angiogenese und Proteinproduktion der Extrazellulärmatrix eine bedeutende Rolle spielt. Aktiviertes TGF- β induziert im Rahmen der Angiogenese einen Wachstumsstopp sowie eine terminale Differenzierung der Gefäßmuskelzellen. Bei Patienten mit HHT ist dieser Prozess dysreguliert und damit maßgeblich für die pathologisch veränderten Gefäße verantwortlich (28, 29).

Eine weitere Form der HHT kann in Kombination mit einer juvenilen Polyposis auftreten, wenn eine Mutation in dem Gen „Smad-related protein 4“ (SMAD 4) vorliegt. Zudem scheinen noch mindestens zwei weitere Gene für die Entstehung einer HHT ursächlich zu sein (26).

1.1.5 Histopathologie

Im histologischen Präparat finden sich Veränderungen der Blutgefäße in Form nicht vollständig ausgebildeter Gefäßwände (1), welche durch die vorgenannten Mutationen verursacht werden.

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen fand man heraus, dass die Gefäßveränderungen mit der Dilatation der postkapillären Venolen beginnen. Im weiteren Verlauf sind zusätzlich die Kapillaren und Arteriolen betroffen (13, 18). Im Zuge dieser Rarefizierung des Kapillarnetzes kommt es zur Ausbildung von arteriovenösen Shunts (AV-Shunts) (siehe Abbildung 1). Die Beobachtungen an menschlichen Präparaten stimmen überwiegend mit denen an Präparaten von Mäusen, die einen Defizit im Endoglin-Gen aufwiesen, überein (30).

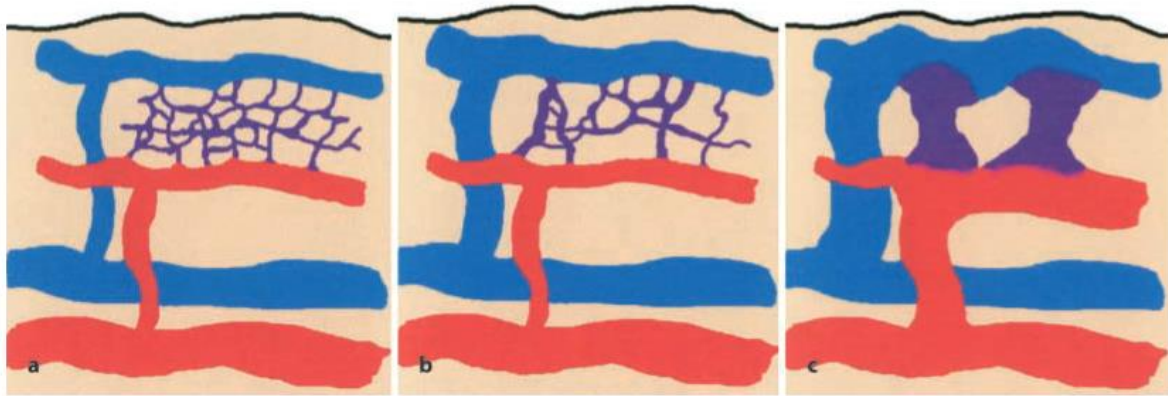


Abbildung 1: Entstehung arteriovenöser Malformationen am Beispiel von Teleangiectasien der Haut (13).
a: normales Kapillarnetz (violett) zwischen arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäßen dicht unter der Hautoberfläche (schwarz) gelegen. b: progrediente Rarefizierung des Kapillarnetzes und Dilatation der Venole. c: resultierende Ausbildung eines AV-Shunts.

1.1.6 Mortalität

Laut einer Studie von *Kjeldsen et al.* werden 33,33% aller Todesfälle der von HHT Betroffenen durch die Erkrankung mit verursacht. Vor allem ursächlich hierfür seien Epistaxis, gastrointestinale Blutungen und die Folgen von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (31).

Zudem können akute Blutungen von PAVMs und CAVMs besonders während der Schwangerschaft tödlich verlaufen (32).

1.2 Klinische Manifestationen der HHT

1.2.1 Nase

Als sich erstmanifestierendes und häufigstes Symptom der HHT gilt die akute, rezidivierende Epistaxis, die bei über 90% der Patienten auftritt (33). Der Zeitpunkt des ersten Auftretens ist sehr variabel. Während sich dieses Leitsymptom schon häufig vor dem 20. Lebensjahr manifestiert (20, 34), tritt es bei manchen Patienten erst in der siebten Lebensdekade erstmals in Erscheinung (20).

Ebenso stark variiert die Epistaxis in ihrer Ausprägung. Teilweise ist das Nasenbluten so leicht, dass die Diagnose jahrzehntelang übersehen wird (15). In einigen Fällen jedoch ist diese von so starker Intensität und Häufigkeit, dass es zu einer Eisenmangelanämie kommt und es infolgedessen einer medikamentösen Eisenbehandlung oder einer Bluttransfusion bedarf (35).

Die Therapie der Epistaxis umfasst ein mehrstufiges Behandlungskonzept: Angefangen bei Nasenpflege, reicht es von medikamentösen Therapien über Lasertherapien unter lokaler Betäubung bis hin zu operativen Eingriffen unter Vollnarkose (2). Bei der Behandlung ist es wichtig, zwischen der Beherrschung der akuten- und der Prophylaxe rezidivierender Blutung zu unterscheiden (13).

Therapie der Wahl zum Stillen einer akuten Blutung ist die Nasentamponade (13). In Form von Selbsttamponaden kann der Patient diese eigenständig in die Nase einbringen. Präventiv sollten laut *Werner et al.* weiche Nasensalben appliziert werden. Sie verleihen der Schleimhaut und den oberflächlich gelegenen Teleangiektasien mehr Elastizität und minimieren somit das Blutungsrisiko (36). Zusätzlich beugt die Verwendung von Nasensalben trockenen Krusten vor, welche durch mechanische Alteration im Zuge des nasalen Luftstroms zu neuen Herden führen könnten (37). Als Standard zur Versorgung rezidivierender Epistaxis wird die Behandlung nasaler Oslerherde mittels verschiedener Laserverfahren angewandt. Bei dieser Methode werden beispielsweise KTP- und der Nd:YAG Laser, aber auch Blaulichtlaser eingesetzt, welche in der Literatur als gut verträgliche und effiziente Option beschrieben werden (38–40). Der Nd:YAG zeichnet sich im Vergleich zu dem KTP-Laser durch eine höhere Eindringtiefe aus (41). Bei der Lasertherapie werden die submukösen Gefäße verödet, welche für die Epistaxis ursächlich sind (42). Gleichzeitig wird die umliegende Mukosa durch die sehr niedrige Gesamtenergie im Gegensatz zur Elektrokoagulation wesentlich weniger alteriert. Ergänzend zum Nd:YAG Laser wird in der Literatur der vorübergehende Nasenverschluss (tNO) mittels hautfreundlichem Pflaster oder Nasenoliven als effiziente und nebenwirkungsarme Option empfohlen (43, 44). Bei der Dermoplastik nach Saunders werden betroffene Schleimhautareale in der Nase entfernt und durch stabileres Gewebe, zum Beispiel Haut vom Oberschenkel oder der Mundschleimhaut ersetzt (45). Da es sich hierbei jedoch um verhornendes Plattenepithel handelt, können sich in der Nase trockene Krusten bilden, die regelmäßig entfernt werden müssen. Zudem ist bekannt, dass sich auf dem Transplantat erneut Teleangiektasien bilden können (37). Im Verlauf können diese auch hinter der Plastik auftreten, was eine Lasertherapie erschwert. Trotz dieser potentiellen Nebenwirkungen lässt sich mit der Dermoplastik nach Saunders eine deutliche Minderung des Nasenblutens längerfristig erzielen (37). Darüber hinaus werden in der Literatur als weitere Behandlungsmöglichkeiten rezidivierender Epistaxis Elektrokoagulation, Gefäßembolisation (13), Gefäßligaturen (46), die medikamentöse Behandlung in Form einer hormonellen Therapie (47) oder Antifibrinolytika genannt. Letztere kommen häufig in Form von Tranexamsäure (48) oder Fibrinkleber (49) zum Einsatz. Eine weitere Therapieoption stellt die medikamentöse Behandlung mit Betablockern,

Bevacizumab oder Thalidomid dar. Als Ultima Ratio bleibt der vollständige Verschluss der Nasenhaupthöhlen nach Young, bei der die Patienten für eine Blutungsfreiheit den absoluten Verlust der Nasenatmung und der Geruchswahrnehmung akzeptieren (13, 37).

Alle vorgenannten Methoden führen bestenfalls zu einer Milderung der Beschwerden, werden in manchen Fällen aber nicht die uneingeschränkte Beschwerdefreiheit zurückbringen. Da intensives, immer wiederkehrendes Nasenbluten zu alltäglichen Einschränkungen und selten bis zur Arbeitsunfähigkeit bei den Betroffenen führt, können die beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten der Epistaxis einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität leisten (50).

1.2.2 Haut

Die Veränderungen an Haut und Schleimhäuten stellen neben der Epistaxis ebenfalls ein führendes Symptom der HHT dar. Die Erstmanifestation der kutanen Teleangiektasien tritt jedoch meist zu einem späteren Zeitpunkt auf. Bei der Hälfte der Patienten manifestieren sich dermale Veränderungen vor dem 30. Lebensjahr (20). Sie äußern sich als wenige Millimeter große, rote, teils erhabene Hauteffloreszenzen, die an typischen Prädilektionsstellen zu finden sind. Hierzu zählen Lippen, Zunge, Gesicht, Fingerspitzen, Konjunktiven, Körperstamm und Arme (1).

Zwar neigen diese kutanen Teleangiektasien seltener zur Blutung, da Haut dicker und robuster ist als Schleimhaut, jedoch werden sie aufgrund ihrer vorwiegenden Lokalisation im Gesicht häufig als unangenehm und kosmetischer Störfaktor empfunden (1, 13). Als erfolgreich bewährt hat sich auch bei den dermalen Teleangiektasien die Therapie mit dem Nd:YAG Laser (51).

1.2.3 Lunge

Die PAVMs sind die häufigsten pulmonalen Läsionen der HHT und treten bei etwa 20-50% der Patienten auf. Sie finden sich vor allem bei Betroffenen des Morbus Osler Typ 1 und sind primär am Lungenunterlappen zu beobachten (52). Die Malformationen in der Lunge können sich zeitlebens ausbilden und an Größe zunehmen (13). Eine spontane Rückbildung ist nicht zu erwarten.

Die pulmonalen AV-Malformationen führen zu einem funktionellen Rechts-Links-Shunt, sodass der Blutstrom das pulmonale Kapillarbett umgeht. Dies hat zur Folge, dass die Oxygenierung des Blutes vermindert ist (53). Ferner birgt das Fehlen der kapillaren Filterfunktion die große Gefahr, dass paradoxe Embolien entstehen (54, 55). Demzufolge

besteht bei von PAVM betroffenen Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (56, 57). Da im pulmonalen Kapillarstromgebiet außerdem Pathogene durch neutrophile Granulozyten phagozytiert werden, sollte bei Patienten mit PAVMs bei septischen Eingriffen präinterventionell immer eine Antibiotikaphylaxe erfolgen (58, 59). Etwa 60% der Erkrankten, die an Malformationen der Lungengefäße leiden, weisen multiple pulmonale AVM auf (60). Häufig auftretende Symptome sind Dyspnoe, Zyanose, Hämoptysen und in seltenen Fällen ein Hämatothorax (61). Ein Drittel der Patienten erleiden einen ischämischen Insult (akuter Verschluss oder akute Mangel durchblutung eines Hirngefäßes), bei 5-9% kommt es zu septischen Embolien mit Hirnabszessen (1).

Besondere Aufmerksamkeit gilt insbesondere während der Schwangerschaft, da sich die PAVMs vergrößern und zu schwerwiegenden Komplikationen führen können (62). In einer 1995 durchgeführten Studie wiesen von 43 an HHT erkrankten schwangeren Frauen 23 Malformationen der Lungengefäße auf. Bei 43% von ihnen kam es zu Komplikationen (32). Diese Tatsache unterstreicht die ausdrückliche Bedeutung von Untersuchungen noch vor Schwangerschaftsbeginn, um mögliche pulmonale AV-Fisteln erkennen, rechtzeitig behandeln und somit zur Komplikationsvermeidung beitragen zu können.

Therapie der Wahl ist die endovaskuläre Embolisation mit sogenannten Coils oder „vascular plugs“, welche laut *Jaskolka et al.* bei einem Durchmesser der zuführenden Arterie von $\geq 2\text{mm}$ indiziert ist (60). Diese Methode initiiert den Verschluss der zuführenden Gefäße und gilt als komplikationsarm (57). Neben der oben genannten Antibiotikaphylaxe werden zusätzlich regelmäßige Verlaufskontrollen dringend empfohlen, da es auch nach erfolgreicher Behandlung der pulmonalen AV-Malformationen in bis zu 10-20% der Fälle zu einer Rekanalisation kommt (63, 64).

1.2.4 Leber

Krankhafte Erweiterungen hepatischer Blutgefäße werden zwar bei der Mehrheit der von HHT betroffenen Patienten diagnostiziert, sind aber nur in 8% der Fälle symptomatisch (65, 66). Die generelle Beteiligung der Leber bei Morbus Osler ist mit einer Prävalenz von 74-79% recht hoch (67). Das Auftreten der HAVM basiert auf dem Genotyp der Erkrankten und tritt bei dem Typ 2 der HHT häufiger auf als bei Typ 1 (68). Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

In der Literatur werden verschiedene Pathomechanismen beschrieben. So können Shuntverbindungen zwischen der Leberarterie und der Lebervene, zwischen der Leberarterie und der Pfortader und zwischen der Lebervene und der Pfortader entstehen. Durch diese kann

es zu Komplikationen wie Herzinsuffizienz, zur Entwicklung einer Hepatomegalie und zu portaler Hypertension kommen. Die arterioportalen Shunts treten eher selten und meist in Kombination mit AV-Shunts auf (67, 69). Die Sonographie, das MRT, aber auch das CT stellen gängige Verfahren zur Diagnose der hepatischen Teleangiektasien dar (70).

Die Therapie symptomatischer HAVMs ist schwierig. *Buscarini et al.* beschreiben, dass die Embolisation dieser zu tödlichen Infarkten der Leber führen könne (71). Bei hochsymptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz in Folge der HAVM wird die medikamentöse Behandlung mit Bevacizumab empfohlen. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF). Mögliche Nebenwirkungen sind unter anderem Bluthochdruck und Arthralgie (72, 73). Der Nutzen des Medikaments wiegt jedoch stärker, da diese Nebenwirkungen die möglichen Komplikationen einer Embolisation oder einer Transplantation weit unterschreiten. Eine Lebertransplantation stellt zwar eine kurative Behandlungsmethode dar, ist allerdings in Anbetracht der Invasivität und Risiken des Eingriffs, vorrangig bei schwersymptomatischen Patienten indiziert (37, 74).

1.2.5 Gastrointestinale Manifestationen

Gastrointestinale Blutungen (GI-Blutungen) gelten ebenfalls als stark verbreitetes Symptom der HHT. Sie betreffen etwa 13-30% der Patienten und manifestieren sich oft erst nach dem 50. Lebensjahr (75). Blutungen im Magen-Darm-Trakt sind mitunter Ursache akuter Notfälle (4). Das Risiko einer tödlichen Blutung ist häufig auf die Teleangiektasien der Darmschleimhaut, vorherrschend im Magen und Duodenum, weniger im weiteren Verlauf des Dün- und Dickdarms zurückzuführen (52, 76).

Kommt es in Folge starker Blutungen zu Anämien, sollten diese zunächst durch Eisensupplementierung und weiter durch Bluttransfusionen behandelt werden (37). Eine bedeutende Rolle spielt zudem die Möglichkeit der Gastroenterologen die genaue Blutungsquelle zu lokalisieren und (67) mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) zu veröden. Studien zeigen, dass APC nicht nur bei Angiodysplasien im Magen und Colon Wirkung zeigen, sondern ebenso bei Teleangiektasien im Dünndarm (Prädilektionsort der HHT) vielversprechende Anwendung finden (77, 78). Da Teleangiektasien in großen Teilen des Dünndarms einer Therapie mittels Laser schwer zugänglich sein können, werden Medikamente wie Tranexamsäure oder Bevacizumab eingesetzt. Eine weitere Indikation für den Einsatz von Bevacizumab sind schwere GI-Blutungen, welche zu starker Anämie bzw.

Transfusionspflichtigkeit führen (73). Die Therapie mittels Antifibrinolytika wie Tranexamsäure wird bei schweren GI-Blutungen in der Literatur empfohlen (37).

1.2.6 ZNS

Zusätzlich zu den sekundären Folgen der PAVM wie Hirninfarkten oder Hirnabszessen, können bei Morbus Osler Patienten krankheitsbedingte zerebrale AV-Malformationen auftreten. Tatsächlich wird nur ein geringer Teil dieser direkt durch die HHT bedingt, weshalb differentialdiagnostisch immer die PAVM mit ihren sekundären Folgen zu bedenken sind. Dies ist bei der Differenzierung von Ursachen von beispielsweise Cephalgien zu beachten.

Die ZAVM äußern sich in Form neurologischer Symptome wie Kopfschmerz, intrakranielle Blutungen, Abszesse, Krampfanfälle, Ischämien oder Infarkte. Letztere entstehen durch den erhöhten Venendruck im Zuge des Links-Rechts-Shunts (54). Diagnostiziert werden die ZAVM mittels MRT, optimalerweise mit Kontrastmittel (1), in welchem sie als sogenannte „flow voids“ erkennbar sind. Außerdem stehen die Magnetresonanztomographie (MRA) und häufiger verwendet die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Verfügung (54).

Therapieoptionen stellen die mikrochirurgische Resektion, die stereotaktische Radiotherapie oder die endovaskuläre Embolisation, zum Teil auch kombiniert beispielsweise in Form einer präoperativen Embolisation, dar (79, 80). Bei nicht rupturierten zerebralen AVMs ist eine alleinige medikamentöse Therapie der kombinierten medikamentösen und interventionellen Therapie hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen und Tod überlegen (81). Bezüglich der Notwendigkeit eines generellen Screenings vertritt die Literatur verschiedene Meinungen: Während einige Autoren eine vorsorgliche Kontrolle nicht als zwingend erforderlich ansehen (82), raten *Fulbright et al.* zu einer Routineuntersuchung des Neurokraniums auch asymptomatischer Genträger (83).

1.3 Schwangerschaft und HHT

1.3.1 Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft

Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es zu einer Reihe von physiologischen Adaptionsvorgängen in den Organsystemen der Mutter. Hierbei ist besonders das Herz-Kreislauf-System, die Nieren- und Lungenfunktion betroffen. Des Weiteren kommt es zu hämatologischen und endokrinologischen Änderungen während einer Schwangerschaft (84).

Eine wesentliche Änderung besteht zum einen in der Zunahme des Körperwassers um 6-8 Liter bedingt durch die Wasser- und Natriumretention (85). Zudem kommt es zu einer Zunahme des

Plasmavolumens um etwa 30-50% (86). Demzufolge sinkt der Hämatokrit. Durch die Erhöhung des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse kommt es zu Änderungen des Blutvolumens (87). Diese Vorgänge beginnen in der vierten Schwangerschaftswoche und steigern sich bis zur 28. bis 34. Woche. Im Vergleich zur Erythrozytenmasse kommt es bei dem Plasmavolumen zu einem höheren Anstieg. Dies hat einen Verdünnungseffekt zur Folge, die sogenannte physiologische Schwangerschaftsanämie, die in Schwangerschaftswoche 33 bis 34 am stärksten ist. Daraus resultieren eine Abnahme der Blutviskosität und ein Anstieg des Gesamtblutvolumens (84). Zum anderen sinkt der periphere Widerstand und damit der arterielle Blutdruck durch Vasodilatation der Gefäße. Infolgedessen steigen die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen, es kommt zur Volumenexpansion. Diese physiologischen Veränderungen beginnen schon früh in der Schwangerschaft, erreichen im zweiten Trimester ein Plateau und bleiben bis zur Geburt überwiegend konstant. Der relative Abfall der Serumalbuminkonzentration, die Zunahme des Körperwassers und die Vasodilatation sind wesentliche Faktoren, die eine Ödemisierung begünstigen (88, 89). Studien zufolge nimmt der zerebrale Blutfluss im Rahmen einer Schwangerschaft leicht zu, während der Widerstand im zerebralen Gefäßbett leicht abnimmt (90).

1.3.2 Risiken und Komplikationen

Insbesondere während der Schwangerschaft sind Patientinnen, die an Morbus Osler erkrankt sind, vielfältigen Risiken aufgrund möglicher auftretender Komplikationen ausgesetzt.

Durch die hormonellen Veränderungen im Rahmen der Schwangerschaft wird die Umwandlung des Gefäßbettes begünstigt. Des Weiteren sind nicht zuletzt die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, der Anstieg des Herzzeitvolumens während der Schwangerschaft und die hämodynamischen Veränderungen in Anbetracht der Erkrankung von Bedeutung. Letztere verschärfen den Blutfluss durch das ohnehin schon von der Krankheit beeinflusste Gefäßbett (91). Es wird vermutet, dass Komplikationen von HHT betroffenen Frauen während der Schwangerschaft in Bezug auf PAVM, HAVM und ZAVM durch die vaskulären Veränderungen in einem schon vorgeschädigten Gefäßsystem begünstigt werden. In der Literatur wird vor allem den pulmonalen AV-Malformationen eine wichtige Bedeutung zugeschrieben, da die häufigsten Risiken bei Morbus Osler Patientinnen während der Schwangerschaft mit den PAVM in Verbindung gebracht werden (92).

Zwar verlaufen die meisten Schwangerschaften bei HHT Patientinnen normal, jedoch sollten diese aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Vorgänge als risikoreich eingestuft und dementsprechend beobachtet und so gut wie möglich kontrolliert werden (91). Laut *Shovlin et*

al. konnte eine signifikante Verbesserung bezüglich der Überlebensrate bei den Frauen beobachtet werden, bei denen die Erkrankung HHT beziehungsweise die PAVM vor der Schwangerschaft diagnostiziert wurde (93).

1.4 Ziele der Arbeit

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie kann während der Schwangerschaft mit Komplikationen und multiplen Risiken einhergehen. Diese sind zwar selten, wiegen zum Teil jedoch schwer. Bekannt ist, dass mögliche Komplikationen durch eine suffiziente medizinische Beratung, Diagnostik und Therapie im Rahmen der Schwangerschaftsplanung reduziert werden können (93). Daher werden Screeningmaßnahmen insbesondere auf PAVM vor der Schwangerschaft empfohlen. Im Rahmen der SST kann es außerdem zu einer Exazerbation der Epistaxis kommen (94). Dieser relevante Teilaspekt ist in der Literatur jedoch kaum diskutiert. Es besteht ein Mangel an zeitgerechter und flächendeckender Aufklärung der Patientinnen im Hinblick auf die vorgenannten Aspekte.

In der vorliegenden Studie erfolgt einerseits eine retrospektive Analyse der Kenntnis von Morbus Osler Patientinnen über ihre Erkrankung und deren Risiken im Rahmen einer SST, sowie andererseits eine Analyse der Problematik Epistaxis in der SST anhand eines Patientenfragebogens. Mithilfe der in dieser Arbeit erhobenen Daten soll zur Verbesserung der Vorbereitung auf die Schwangerschaft und zur Risikominimierung bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie im Rahmen der Schwangerschaft beigetragen werden. In der Folge werden Handlungsempfehlungen dazu erarbeitet und die bestehenden Organscreening Empfehlungen dahingehend erweitert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiencharakteristik

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Grundlage der Studie war die Befragung von Morbus Osler Patientinnen anhand eines eigens entwickelten Fragebogens. Insgesamt wurden die Daten von 46 Patientinnen in die Studie aufgenommen und ausgewertet. Einbegriffen in die Studie wurden Patientinnen, die im Jahre 2019 und 2020 in der Regensburger Universitätsklinik (UKR) mit dem Krankheitsbild Morbus Osler in Behandlung waren und die Einschlusskriterien erfüllten. Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Patientinnen mindestens eine Schwangerschaft durchlebt haben.

2.2 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde am 13.05.2020 unter der Registrierungsnummer 20-1844-101 von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach schriftlicher Information der Patientinnen über den Inhalt und den Ablauf der Studie und ihrer schriftlichen Einwilligung. Mithilfe eines Aufklärungsbogens wurden die Patientinnen schriftlich von ihrem Recht belehrt, die Teilnahme an der Studie ohne Erklärung und negative Konsequenzen zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können.

Die Durchführung der Studie verlief unter den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen, der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013) und die Bearbeitung gemäß der GCP/ICH-Richtlinien.

2.3 Patientenkollektiv und Rekrutierungsmethoden

Das für diese Arbeit betrachtete Patientenkollektiv umfasst ausschließlich weibliche Morbus Osler Patientinnen der Universität Regensburg, die mindestens ein leibliches Kind und die sichere Diagnose HHT mittels der Curaçao-Kriterien haben.

Zunächst wurde in Zusammenarbeit mit dem Sekretariat der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung (HNO-Abteilung) der Universitätsklinik Regensburg eine Auswahl an weiblichen Patienten getroffen, die für die Teilnahme an dieser Studie infrage kamen. Dazu wurden die Patientenlisten der HNO-Abteilung der UKR des Jahres 2019 und 2020 gesichtet und alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum bereits mit der Diagnose Morbus Osler in der

Sprechstunde oder der Selbsthilfe vorstellig waren, als mögliche Teilnehmerinnen vermerkt. Mithilfe einer eigens durchgeführten telefonischen Abfrage der für diese Studie zur Auswahl stehenden Patientinnen wurde festgestellt, ob sie die Einschlusskriterien erfüllten und die Zusage zu einer Teilnahme an der Studie bestand.

An die daraus gewonnenen Patientinnen wurde jeweils ein DIN-A4 Briefkuvert an die im System hinterlegte (nach telefonischer Rückversicherung auf Aktualität) Adresse versendet. Jeder der Briefe beinhaltete zwei Exemplare der von der Studienleiterin (Frau Dr. Kornelia Andorfer) unterschriebenen Einverständniserklärungen, eine zum Verbleib bei der Patientin, die andere zum Zurücksenden an die Studienleitung. Außerdem befand sich in jedem Kuvert der eigens entwickelte Fragebogen zum Thema „Morbus Osler während der Schwangerschaft“ und ein Informationsbogen über die Teilnahme an der Studie. Zusätzlich befanden sich in jedem Brief zwei Exemplare von frankierten, an die Studienleitung adressierten Rückumschlägen, die zum getrennten Rücksenden des Fragebogens und der Einverständniserklärung dienten. Durch das separate Rücksenden der Unterlagen und die Tatsache, dass der Fragebogen nicht mit persönlichen Daten der Patientin versehen war, konnten keinerlei Rückschlüsse vom Fragebogen auf die befragte Patientin erfolgen und somit Anonymität gewährleistet werden.

Mithilfe des Informationsbogens wurden alle Patientinnen über die Ziele und den Verlauf der Studie und die Weiterverarbeitung ihrer Daten aufgeklärt. Mit der unterschriebenen zurückgesendeten Einverständniserklärung bestätigten die Patientinnen in schriftlicher Form, den Informationsbogen gelesen und verstanden zu haben und freiwillig an der Studie „Schwangerschaft und hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie“ teilgenommen zu haben.

Nach Erhalt der zurückgesendeten Briefe wurden alle Einverständniserklärungen gesammelt aufbewahrt und die ausgefüllten Fragebögen zur Auswertung der Daten gesichtet und bearbeitet.

2.4 Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahre
- Diagnose HHT mittels Curaçao-Kriterien
- Weibliches Geschlecht
- Mindestens ein leibliches Kind
- Erhalt einer unterschriebenen Einverständniserklärung
- Korrekt ausgefüllter Fragebogen

2.5 Fragebogen „Morbus Osler und Schwangerschaft“

Der Fragebogen ist ein sehr breit eingesetztes Instrument zur Erhebung von Daten. Im Rahmen der Studie „Schwangerschaft und hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie“ entwickelte Frau Dr. Kornelia Andorfer den Fragebogen zur Erkenntnisgewinnung über den Aufklärungsstand der Patientinnen in Bezug auf ihre Krankheit während der Schwangerschaft, die Beeinflussung dieser Diagnose, Kenntnisse möglicher Komplikationen und die Zufriedenheit der Befragten im Hinblick auf ihre Krankheit und ihren Wissensstand bezüglich Morbus Osler und den damit einhergehenden Risiken.

Zu den hier verwendeten Itemformaten zählten vor allem die dichotomen Fragen (Ja/Nein, zwei Antwortmöglichkeiten), die offenen Fragen und die Mehrfachauswahl von vorgegeben Antwortmöglichkeiten bei geschlossenen Fragen. Als zusätzliche Mittel der Datenerfassung dienten außerdem visuelle Analogskalen, sowie beliebige Ergänzungsoptionen bei ausgewählten Fragen.

Der Fragebogen bestand aus 17 Fragen, deren Beantwortung im Wesentlichen darauf abzielte mehr Aufschluss über die erfahrenen Komplikationen, das Bewusstsein dieser und das Problem der Epistaxis (Leitsymptom der HHT) im Rahmen der Schwangerschaft und Geburt der Morbus Osler Patientinnen zu erlangen.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Kornelia Andorfer und dem Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg (Herr Florian Zeman).

Zur Angabe der zentralen Tendenz wurde bei normalverteilten Statistiken der Mittelwert (\pm Standardabweichung), bei nicht normalverteilten Daten der Median gewählt (\pm

Interquartilsabstand). Zur Analyse von möglichen Assoziationen zwischen zwei nominal bzw. ordinal skalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Des Weiteren wurde bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test um Unterschiede zwischen zwei, bzw. der Kruskal-Wallis-Test um Unterschiede zwischen mehreren Subgruppen zu analysieren, angewendet. Ergänzend lässt sich hinzufügen, dass bei normalverteilten Statistiken zur Unterscheidung von Gruppenvariablen mit zwei Ausprägungsstufen der t-Test, bzw. mit drei oder mehr Ausprägungsstufen die Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet wird.

Bei allen Signifikanztests wurde als maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) $\alpha = 0,05$ (5%) definiert. Ist der p -Wert kleiner als das Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$), liegt statistische Signifikanz vor.

2.7 Software

Als Grundlage der Datenverarbeitung und der statistischen Analyse diente die Statistiksoftware SPSS Statistics 25 der Firma IBM (International Business Machines Corporation; Armonk, New York), welche das grundlegende Datenmanagement und weiterführende statistische und grafische Datenanalysen ermöglichte.

Zur Datensammlung und Vorbereitung der statistischen Auswertung, sowie zur Erstellung der Textdokumente wurde Microsoft Word 2013 in Ergänzung mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2013 verwendet.

2.8 Darstellung der Ergebnisse

Für die übersichtliche Darstellung der Daten aus den Vergleichen der Subgruppen wurden Box-Whisker-Plots gewählt, welche die Abbildung der wichtigsten robusten Lage- und Streuungsmaße ermöglichen. Die Box des Box-Whisker-Plots wird durch das 25%- und das 75%-Quartil begrenzt und entspricht somit dem Bereich, in dem die mittleren 50% der Daten liegen. Die Länge des Kastens entspricht dem Interquartilsabstand. Die waagerechte Linie in der Box zeigt den Median. Die Whiskers (senkrechte Linien) begrenzen das ermittelte Maximum und das Minimum. Des Weiteren wurden Kreisdiagramme und gruppierte Balkendiagramme, sowie Kontingenztafeln zur Angabe von Häufigkeitsverteilungen verwendet.

3 Ergebnisse

Von den 55 in Umlauf gebrachten Fragebögen wurden 46 zurückgesandt. Die Rücklaufquote betrug somit insgesamt 83,63%.

Einzelne nicht beantwortete Fragen wurden als fehlende Werte definiert. Somit konnten alle Fragebögen in die Auswertung mit einbezogen werden. Nur in Einzelfällen wurden einzelne Fragen nicht berücksichtigt.

3.1 Klinische Daten

3.1.1 Altersverteilung

In die Auswertung einbezogen wurden die Daten aus 46 Fragebögen, hiervon enthielten 45 eine Altersangabe. Das Studienkollektiv bestand aus 46 an Morbus Osler erkrankten weiblichen Personen. Im arithmetischen Mittel lag das Alter der befragten Patientinnen bei 61,2 Jahren (SD = 11,2), der Median betrug zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt 60 Jahre. Die jüngste Teilnehmerin war zum Zeitpunkt der Befragung 37 Jahre, die älteste 82 Jahre alt. Die Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung aller Studienteilnehmerinnen.

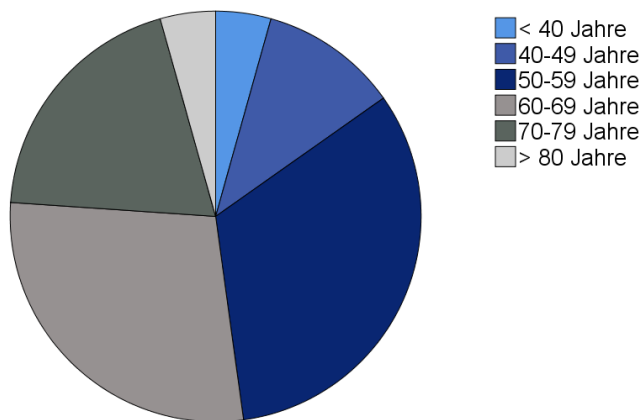


Abbildung 2: Altersverteilung der Gesamtteilnehmerinnen.

3.1.2 Anzahl der Schwangerschaften

Die insgesamt 46 Patientinnen durchlebten durchschnittlich 2,35 Schwangerschaften. Die geringste Anzahl an durchlebten Schwangerschaften lag bei eins und das Maximum bei zehn. Mit 47,8% am häufigsten wurden zwei Schwangerschaften angegeben (siehe Tabelle 2). Die weitere Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Schwangerschaften ist in Abbildung 3 ersichtlich.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Schwangerschaften (n: Anzahl der Patientinnen).

Anzahl Schwangerschaften	Häufigkeit (n)	Prozent
1	12	26,1
2	22	47,8
3	5	10,9
4	3	6,5
5	3	6,5
10	1	2,2
Gesamt	46	100
Mittelwert	2,35	---
Median	2,00	---

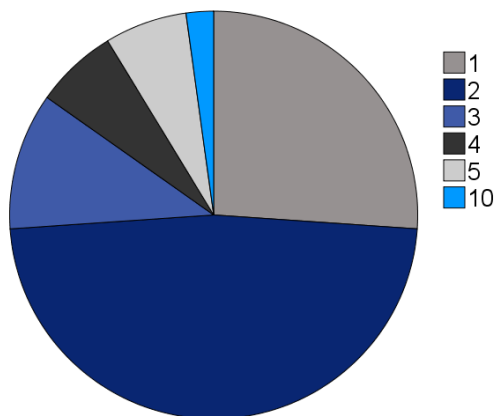


Abbildung 3: Verteilung der Gesamtanzahl der Kinder.

3.1.3 Art der Geburten

Bei einer Anzahl von insgesamt 108 Geburten wurden in 81 Fällen Aussagen über die Art der Geburt getroffen, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 75%.

Mit einer Anzahl von 61 (75,31%) handelte es sich am häufigsten um eine Spontangeburt ohne Periduralanästhesie. In 12 Fällen, entsprechend 14,8%, wurde die Spontangeburt mit Periduralanästhesie angegeben. In jeweils 4 Fällen (4,94%) handelte es sich um einen Kaiserschnitt mit Periduralanästhesie bzw. um einen Kaiserschnitt in Vollnarkose.

3.2 Diagnostik und Komplikationsbehandlung

3.2.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Wann wussten Sie, dass Sie an Morbus Osler erkrankt sind?

Von 46 Teilnehmerinnen füllten 45 die Frage korrekt aus. Von 45 befragten Patientinnen hatten 38 erst nach Abschluss aller Schwangerschaften die Diagnose Morbus Osler erhalten, dies entspricht einem Anteil von 84,4%. Die weiteren Werte sind zusätzlich mit Prozentangaben in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Zeitpunkts der Diagnosestellung der Krankheit HHT.

Parameter	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Diagnose vor erster Schwangerschaft erhalten	5	10,9	11,1
Diagnose vor zweiter Schwangerschaft erhalten	2	4,3	4,4
Diagnose nach Abschluss aller Schwangerschaften erhalten	38	82,6	84,4
Gültige Werte	45	97,8	100
Fehlender Wert	1	2,2	---
Gesamtanzahl Patientinnen	46	100	---

3.2.2 Beeinflussung der Familienplanung

Hat Ihre Krankheit Ihre Familienplanung bzw. Ihren Kinderwunsch beeinflusst?

Bei diesem Punkt der Auswertung wurden nur die Daten der 7 Patientinnen (15,5%) betrachtet, welche die Diagnose HHT vor ihrer ersten oder zweiten SST erhalten haben, da die 84,4% der Frauen, die erst nach Abschluss aller Schwangerschaften von ihrer Krankheit wussten, in ihrer Familienplanung nicht beeinflusst werden konnten. Bei 2 (28,6%) der 7 Patientinnen beeinflusste die Erkrankung die Familienplanung. 71,4% gaben an, durch die Krankheit Morbus Osler hinsichtlich der Familienplanung bzw. des Kinderwunsches nicht beeinflusst worden zu sein (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Beeinflussung der Familienplanung durch die Krankheit HHT.

Parameter	Häufigkeit	Prozent
Familienplanung wurde durch die Krankheit beeinflusst	2	28,6
Familienplanung wurde durch die Krankheit nicht beeinflusst	5	71,4
Gesamt	7	100

3.2.3 Bewusstsein über krankheitsbedingte Komplikationen

Wussten Sie, dass Ihre Grunderkrankung Morbus Osler mit möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft vergesellschaftet ist?

42 der 46 Teilnehmerinnen wussten nicht, dass ihre Krankheit Morbus Osler mit möglichen Komplikationen während der Schwangerschaft einhergeht. Dies entspricht einem Anteil von 91,3%. Lediglich 4 Frauen (8,7%) wussten davon (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Verteilung des Bewusstseins von krankheitsbedingten Komplikationen während der Schwangerschaft.

3.2.3.1 Zeitpunkt der Erkenntnis

Wenn ja, wussten Sie das bereits vor Ihrer Schwangerschaft/Ihren Schwangerschaften?

Die zwei nachfolgenden Punkte der Auswertung (3.2.3.1 und 3.2.3.2) beziehen sich nur auf die 4 Studienteilnehmerinnen, die von möglichen krankheitsbedingten Komplikationen während der Schwangerschaft wussten.

Von den 4 Patientinnen wussten 2 erst nach Abschluss aller Schwangerschaften davon und 2 nicht vor der ersten, aber vor weiteren Schwangerschaften von möglichen Komplikationen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Zeitpunkts des Komplikationsbewusstseins (n: Anzahl der Patientinnen).

Parameter	Häufigkeit (n)	Prozent
Komplikationen nicht vor erster SST, aber vor weiteren bekannt	2	50
Komplikationen erst nach Abschluss aller SST bekannt	2	50
Gesamt	4	100

3.2.3.2 Herkunft der Information über die Erkrankung

Wer hat Sie über die möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft informiert?

Von den 4 Patientinnen, die wussten, dass ihre Grunderkrankung Morbus Osler mit möglichen Komplikationen während der Schwangerschaft einhergeht, machten 2 Angaben über den Aufklärenden, der sie über mögliche Risiken informierte. Eine der beiden Frauen gab an, von ihrem Gynäkologen aufgeklärt worden zu sein, die andere von ihren Familienmitgliedern.

3.2.4 Erhalt von Behandlungen zur Komplikationsvermeidung

Hatten Sie vor oder während Ihren Schwangerschaften Untersuchungen zur weiteren Abklärung von Morbus Osler-Herden in der Lunge, Leber, Gehirn, Wirbelsäule oder Magen-Darm-Trakt?

Von den 46 Teilnehmerinnen hatte eine einzige Patientin vor bzw. während ihrer Schwangerschaft weiterführende Untersuchungen zur Abklärung von Morbus Osler-Herden. Hierbei handelte es sich um ein CT der Lunge. Dementsprechend erhielten 45 (97,8%) der Befragten keine weiterführenden Untersuchungen zur Risikominimierung (siehe Abbildung 5).

Die Frage nach Erhalt von Behandlungen zur Komplikationsvermeidung während der Schwangerschaft wurde von 46 Teilnehmerinnen beantwortet. Eine einzige Patientin (2,2%) gab an, eine Behandlung erhalten zu haben. Hierbei habe es sich um ein Hauttransplantat des Oberschenkels gehandelt, welches in der Nase eingesetzt wurde (Saundersplastik).

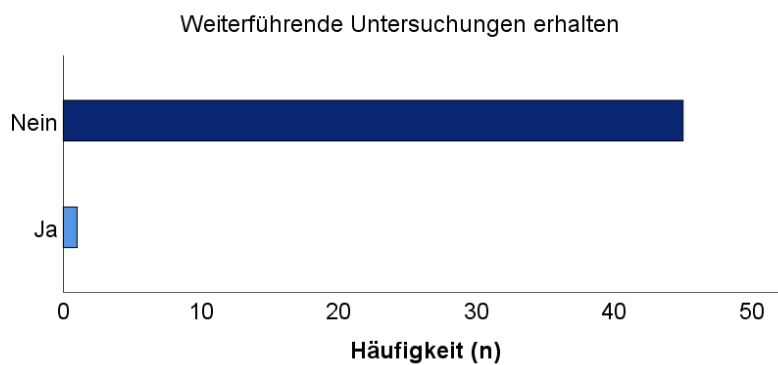


Abbildung 5: Verteilung Erhalt von weiterführenden Untersuchungen während der Schwangerschaft.

3.2.5 Altersabhängigkeit Schwangerschaftsvorbereitung

Zur Beurteilung, ob jüngere Patientinnen generell besser auf die Schwangerschaft vorbereitet waren, wurden die Teilnehmerinnen entsprechend dem Medianwert der Altersverteilung (=60 Jahre) in zwei Beurteilungsgruppen – jünger als 60 Jahre und älter als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Befragung – aufgeteilt. Als Parameter zur Bewertung der Altersabhängigkeit wurden der Zeitpunkt der Erhalt der Diagnose Morbus Osler, das Bewusstsein über mögliche Komplikationen und der Erhalt von weiterführenden Untersuchungen in den zwei Altersgruppen herangezogen. Von den 45 Teilnehmerinnen, die eine Altersangabe machten, waren zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt insgesamt 21, entsprechend 46,7% jünger als 60 Jahre und 24, entsprechend 53,3% älter als 60 Jahre. Die nachfolgenden Prozentzahlen sind auf die Gesamtzahl bezogen.

Von den 21 Patientinnen, die jünger als 60 waren, wussten 3 (6,8%) vor der ersten Schwangerschaft, eine (2,3%) Teilnehmerin vor der zweiten Schwangerschaft und 17 (38,6%) erst nach Abschluss aller Schwangerschaften von ihrer Krankheit Morbus Osler. In der zweiten Altersgruppe (älter als 60) machte eine Teilnehmerin bezüglich des Diagnosezeitpunktes keine Aussage. Von somit insgesamt 23 Frauen erhielten 2 (4,5%) die Diagnose vor ihrer ersten Schwangerschaft, eine (2,3%) vor ihrer zweiten Schwangerschaft und 20 (45,5%) erst nach Abschluss all ihrer Schwangerschaften (siehe Abbildung 6). Hinsichtlich des Diagnosezeitpunktes in Abhängigkeit des Alters sind keine signifikanten Unterschiede in den zwei Altersgruppen erkennbar ($p=0,84$).

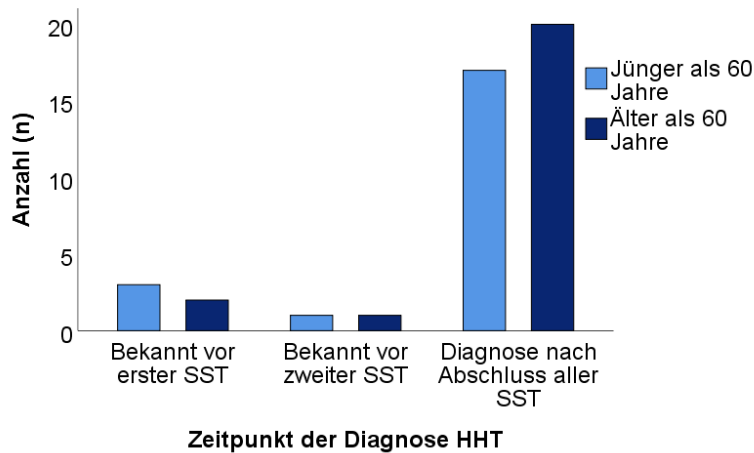


Abbildung 6: Verteilung des Diagnosezeitpunktes in zwei Altersgruppen (jünger/älter als 60 Jahre).

In der ersten Altersgruppe (jünger als 60 Jahre) wussten 3 der 21 Patientinnen, dass Morbus Osler mit Komplikationen in der Schwangerschaft vergesellschaftet ist, während 18 Frauen sich keiner möglichen krankheitsbedingten Komplikationen bewusst waren. Von den 24 Frauen, die älter als 60 Jahre waren, wusste lediglich eine von möglichen Komplikationen, während 23 diesbezüglich unwissend waren (Zusätzliche Prozentzahlen sind in Tabelle 6 ersichtlich). Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,23$).

In der ersten Altersgruppe (jünger als 60) hatte eine einzige Patientin (2,2%) von insgesamt 21 eine weiterführende Untersuchung zur Abklärung von Morbus Osler-Herden. In der zweiten Gruppe hatte keine Patientin weiterführende Untersuchungen (siehe Abbildung 7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,28$).

Tabelle 6: Verteilung des Komplikationsbewusstseins in zwei Altersgruppen (jünger/älter als 60 Jahre).

		Krankheitsbedingte Komplikationen bekannt		Krankheitsbedingte Komplikationen <u>un</u> bekannt		Gesamt	
Alter	Jünger als 60 Jahre	Anzahl	3	18	21		
		% der Gesamtzahl	6,7%	40,0%	46,7%		
	Älter als 60 Jahre	Anzahl	1	23	24		
		% der Gesamtzahl	2,2%	51,1%	53,3%		
Gesamt		Anzahl	4	41	45		
		% der Gesamtzahl	8,9%	91,1%	100%		

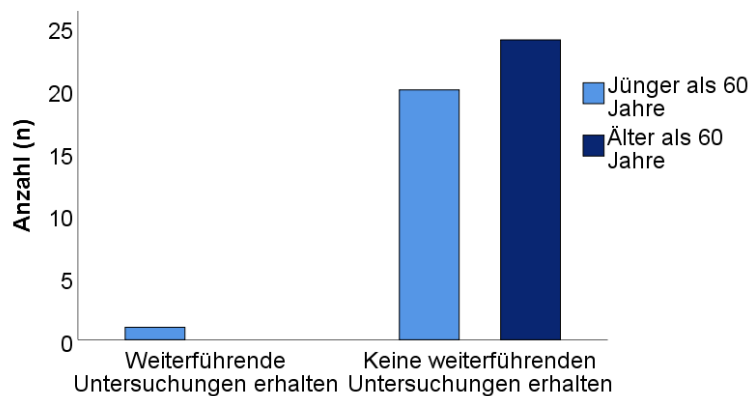


Abbildung 7: Weiterführende Untersuchungen in zwei Altersgruppen (jünger/älter 60 Jahre).

3.3 Epistaxis

3.3.1 Epistaxis während der Schwangerschaft

Litten Sie während der Schwangerschaft (bei der das Nasenbluten am intensivsten und am stärksten störend war) an Nasenbluten?

Die Frage zum Auftreten des Nasenblutens während der Schwangerschaft wurde von allen 46 Teilnehmerinnen beantwortet. 28 von ihnen litten während ihrer Schwangerschaften an Nasenbluten, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 60,9%. Somit gaben 18 von ihnen (39,1%) an, während der Schwangerschaften kein Nasenbluten gehabt zu haben (Abbildung 8).

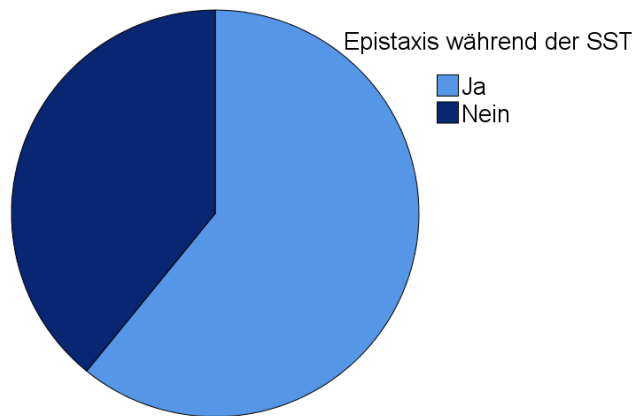


Abbildung 8: Verteilung Epistaxis während der Schwangerschaft.

Die nachfolgend betrachteten Punkte der Auswertung (bis 3.3.2) beziehen sich nur auf die 28 Frauen, die während ihrer Schwangerschaften an Nasenbluten litten. Von ihnen machten 26 Angaben zur Stärke der Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft. Der größte Anteil dieser mit 12 Frauen (46,2%) gab an, dass die Stärke des Nasenblutens gleich blieb. Bei je sieben der Frauen (26,9%) war das Nasenbluten während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit davor mehr bzw. weniger (siehe Abbildung 9).

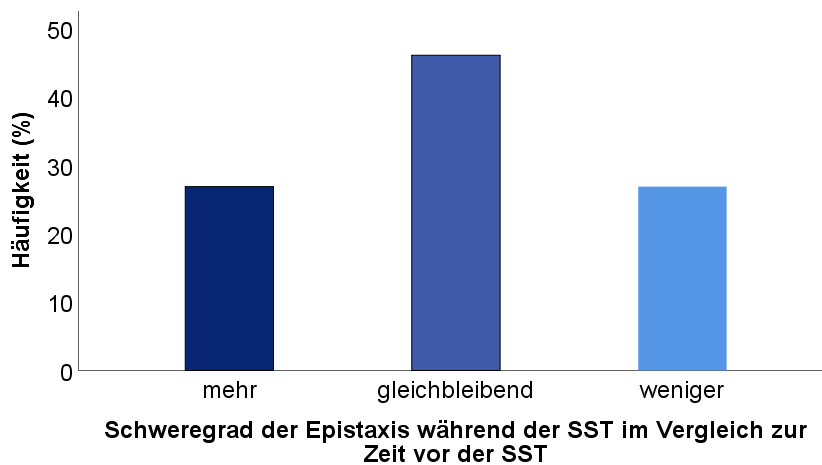


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit davor.

3.3.1.1 Notwendigkeit der Behandlung

Musste Ihr Nasenbluten während der Schwangerschaft behandelt werden?

Bei acht (28,6%) der 28 Betroffenen war das Nasenbluten so ausgeprägt, dass es während der Schwangerschaft behandelt werden musste. Mit einer Anzahl von 20 (71,4%) gab die Mehrheit an, dass keine Behandlung notwendig gewesen sei (Abbildung 10).

Von den acht Patientinnen, bei denen das Nasenbluten während der Schwangerschaft behandelt werden musste, gaben sechs Auskünfte über die Art der Behandlung. Vier dieser Frauen verwendeten eine Selbsttamponade. Die anderen beiden wurden einmal durch Verödung und einmal mit einer Kombination aus Selbsttamponade, Verödung und Lasertherapie behandelt.

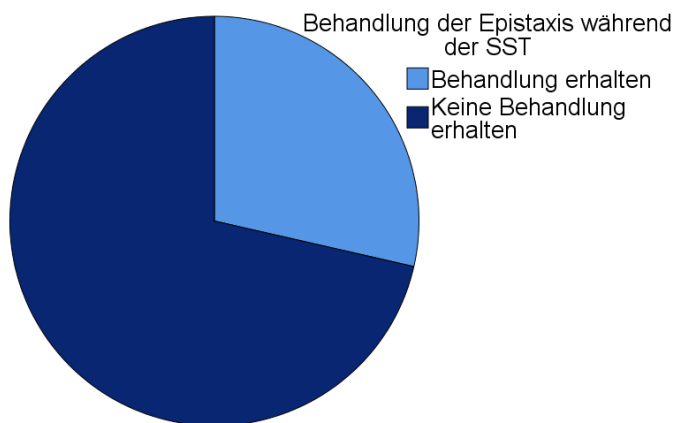


Abbildung 10: Verteilung Behandlungsnotwendigkeit der Epistaxis während der Schwangerschaft.

Waren Sie während der Schwangerschaft in der Lage Ihre Nase selbst zu behandeln, wenn sie geblutet hat?

Bei der weiterführenden Befragung, ob eine Selbstbehandlung der Nase während der Schwangerschaft möglich war, antworteten 20 (71,4%) der Betroffenen mit „Ja“, eine (3,6%) mit „Nein“ und sieben Studienteilnehmerinnen (25%) gaben an, dass keine Indikation bestand (Abbildung 11).

71,4% der 28 Frauen trafen Aussagen über die Form der Selbstbehandlung der Nase. Während die Mehrheit mit 85% ausschließlich eine Tamponade nutzte, verwendeten 5% zusätzlich eine Nackenkühlung und 10% ergänzend eine Salbe zur Behandlung der Nase.

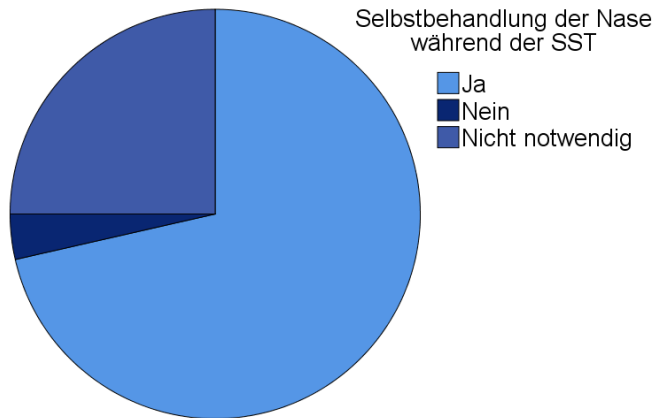


Abbildung 11: Verteilung Selbstbehandlung der Nase während der SST.

3.3.2 Epistaxis während der Geburt

Hatten Sie während der Geburt Nasenbluten?

Von den 46 erhaltenen Fragebögen enthielten 45 eine Aussage über das Auftreten von Nasenbluten während der Geburt. Der größte Anteil der Patientinnen mit einer Anzahl von 41 (91,1%) hatte während der Geburt kein Nasenbluten. Während drei Frauen (6,7%) angaben es nicht mehr zu wissen, litt lediglich eine Patientin (2,2%) während der Geburt an Nasenbluten. Die Abbildung 12 veranschaulicht, dass die eindeutige Mehrheit während der Geburt nicht an Epistaxis litt.

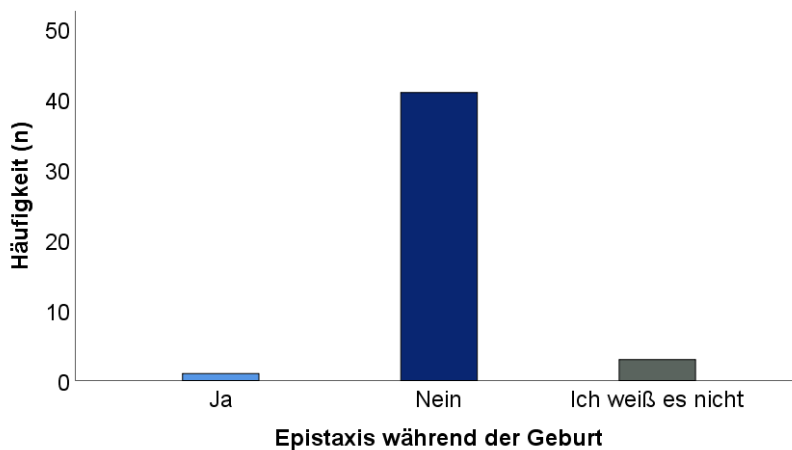


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung Epistaxis während der Geburt (n= Anzahl der Patientinnen).

3.3.2.1 Notwendigkeit der Behandlung

Haben Sie sich während der Geburt die Nase tamponiert?

Während der Geburt benötigte keine einzige Patientin eine nasale Tamponade.

3.3.3 Zufriedenheit bezüglich der Epistaxis

Die Zufriedenheitsskalen der Fragebögen umfassten die Werte 0-10, wobei 0 = sehr unzufrieden und 10 = vollkommen zufrieden bedeutete.

3.3.3.1 Während der Schwangerschaft

Wie zufrieden waren Sie in Bezug auf Ihr Nasenbluten während der Schwangerschaft?

Von den 46 Studienteilnehmerinnen beantworteten 40 die Frage bezüglich der Epistaxis während ihrer Schwangerschaften. Im Mittel lag die Zufriedenheit der Patientinnen bei einem Wert von 7,63 (SD = 2,54). In Abbildung 13 ist die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Zufriedenheitswerte übersichtlich dargestellt. Zusätzlich zeigt Tabelle 7 die zugehörigen Prozentwerte.

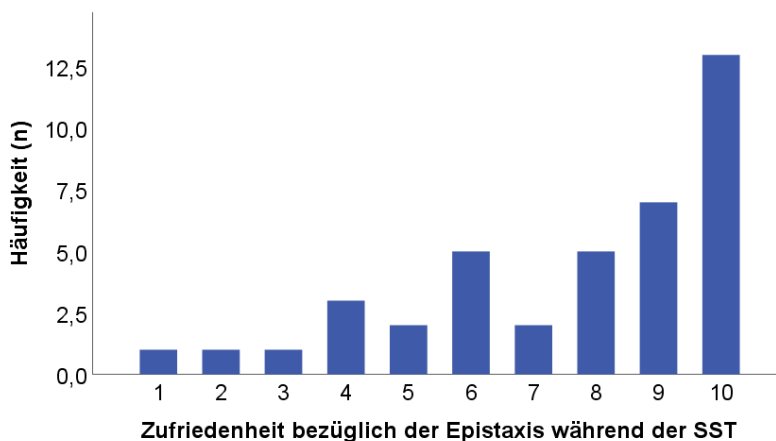


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Schwangerschaft (n= Anzahl der Patientinnen).

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Schwangerschaft mit prozentualem Anteil.

Zufriedenheit	Häufigkeit (n)	Prozent
1	1	2,5
2	1	2,5
3	1	2,5
4	3	7,5
5	2	5,0
6	5	12,5
7	2	5,0
8	5	12,5
9	7	17,5
10	13	23,5
Gesamt	40	100,0

3.3.3.2 Während der Geburt

Wie zufrieden waren Sie in Bezug auf Ihr Nasenbluten während der Geburt?

Von 46 Teilnehmerinnen machten 39 eine Angabe zur Zufriedenheit bezüglich der Epistaxis während der Geburt. Der Mittelwert liegt bei 8,87 (SD = 2,17). 25 der Frauen und somit die Mehrheit (64,1%) gaben an, während der Geburt in Bezug auf ihr Nasenbluten vollkommen zufrieden gewesen zu sein (siehe Abbildung 14, Tabelle 8).

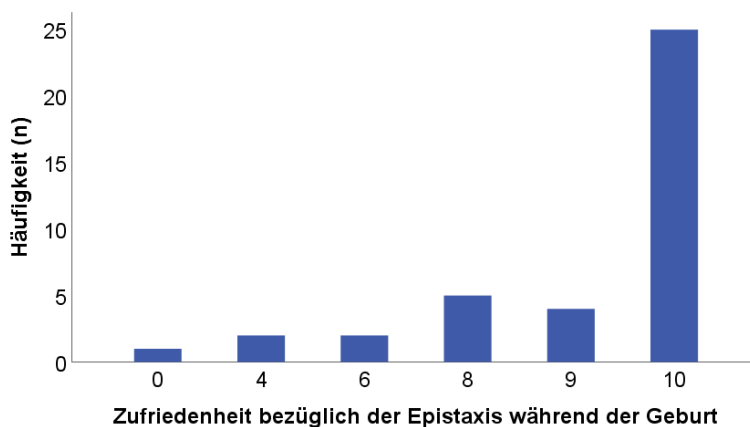


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Geburt (n= Anzahl der Patientinnen).

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Geburt mit prozentualem Anteil.

Zufriedenheit	Häufigkeit	Prozent
0	1	2,6
4	2	5,1
6	2	5,1
8	5	12,8
9	4	10,3
10	25	64,1
Gesamt	39	100,0

3.3.4 Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Schwangerschaft

Die folgende Auswertung behandelt die Fragestellung, ob das Alter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft Einfluss auf den Schweregrad der Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zum Schweregrad der Epistaxis zu der Zeit vor der Schwangerschaft hat. Hierbei wurden nur die Daten der 26 Patientinnen betrachtet, die während der Schwangerschaft an Epistaxis litten und Auskunft über die Schwere des Nasenblutens im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft gaben. Die Boxplots in Abbildung 15 zeigen, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf den Schweregrad der Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft hat („mehr“: 22 (IQR:20-29) vs. „gleichbleibend“: 25 (IQR:22,25-31) vs. „weniger“: 25 (IQR:24-27); $p=0,41$).

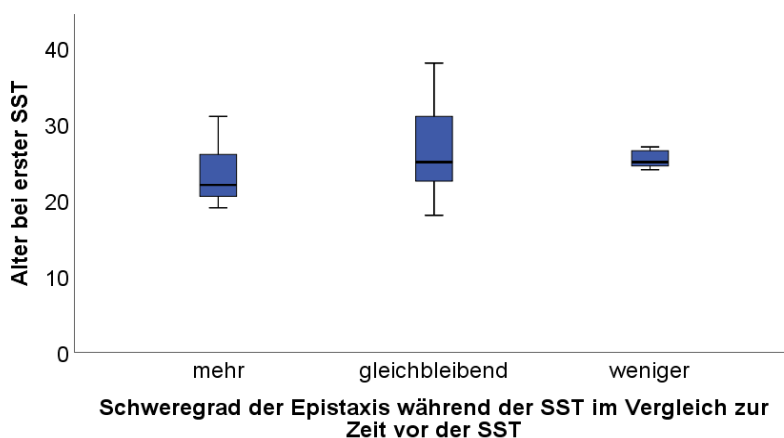


Abbildung 15: Boxplot: Stärke der Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit vorher in Bezug zum Alter.

Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten der Epistaxis während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen. Die nachfolgende Abbildung 16 veranschaulicht diesen Zusammenhang anhand von Boxplots. Ein signifikanter Unterschied war nicht zu erkennen („Ja“: 24,5 (IQR:22-29,75) vs. „Nein“: 25 (IQR:20,75-29,5); $p=0,96$).

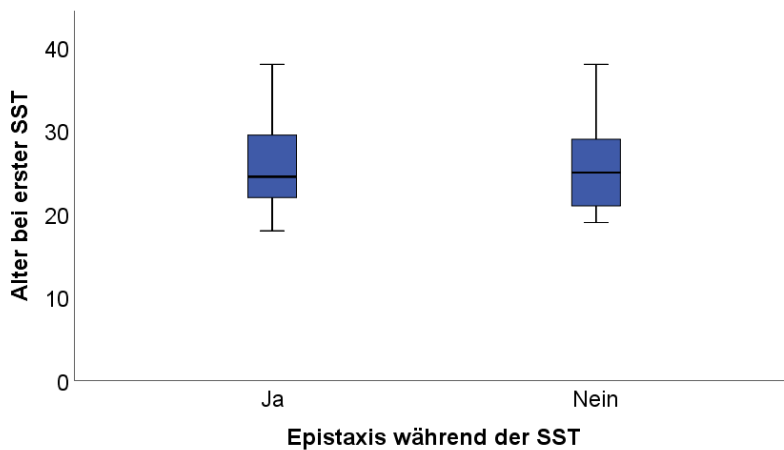


Abbildung 16: Boxplot: Zusammenhang Alter und Auftreten von Epistaxis während der Schwangerschaft.

3.4 Ärztliche Beratung und Aufklärung

3.4.1 Wunsch nach Beratung

Hätten Sie eine medizinische Beratung zum Thema Morbus Osler während Ihrer Schwangerschaft/ Ihren Schwangerschaften generell als hilfreich empfunden?

Insgesamt beantworteten 43 der 46 Teilnehmerinnen die Frage, ob sie eine Beratung von ärztlicher Seite während der Schwangerschaft als hilfreich empfunden hätten. 14 der Frauen (32,6%) hätten eine Beratung als hilfreich empfunden, 13 von ihnen (30,2%) gaben an, dass eine Beratung nicht hilfreich gewesen wäre und 16 Patientinnen (37,2%) beantworteten die Frage mit „Ich weiß es nicht“ (Abbildung 17). Von den Teilnehmerinnen, die jünger als 60 Jahre waren, hätten 9 (45%) eine Beratung als hilfreich empfunden, 6 (30%) gaben an, dass eine Beratung nicht hilfreich gewesen wäre und 5 (25%) antworteten mit „Ich weiß es nicht“. In der zweiten Altersgruppe (älter als 60 Jahre) gaben 5 (21,7%) an, eine Beratung wäre hilfreich gewesen, während 7 (30,4%) eine Beratung nicht hilfreich gefunden hätten. 11 der Frauen (47,8%) beantworteten die Frage mit „Ich weiß es nicht“. Zwischen den zwei Altersgruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,2$).

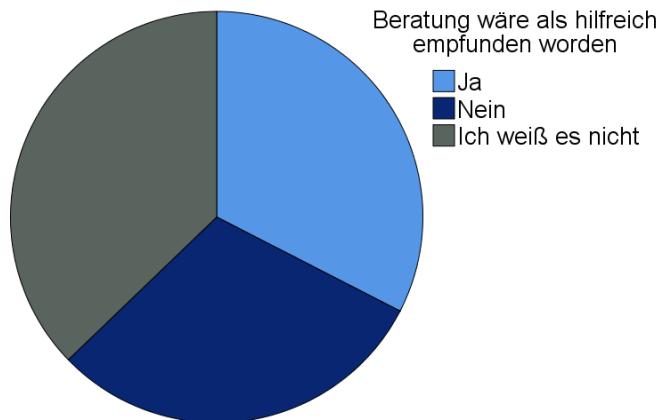


Abbildung 17: Verteilung Wunsch nach medizinischer Beratung.

3.4.2 Einfluss von Wissen über die Erkrankung auf die Zufriedenheit

Als Parameter zur Beurteilung, ob Wissen über die Erkrankung Zufriedenheit schafft, wurden zum einen die Zufriedenheitsskala in Bezug auf das Nasenbluten während der Schwangerschaft in Zusammenhang zu dem Zeitpunkt der Diagnose gesetzt (siehe Abbildung 18) und zum anderen der Wunsch nach Beratung in zwei Vergleichsgruppen betrachtet. Die erste Gruppe ist definiert durch die im Rahmen ihrer Schwangerschaft von Epistaxis Betroffenen. Die zweite Gruppe umfasst die Frauen, die während der Schwangerschaft keine Probleme mit Nasenbluten hatten (Abbildung 19).

Im Falle des in Abbildung 18 beschriebenen Zusammenhangs liegen keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen vor. Es gilt Signifikanz $>0,05$ („Bekannt vor erster SST“: 7,5 (IQR:2,25-9,75) vs. „Bekannt vor zweiter SST“: 6,5 (IQR:3) vs. „Diagnose nach Abschluss aller SST“: 9 (IQR:6-10); $p=0,8$).

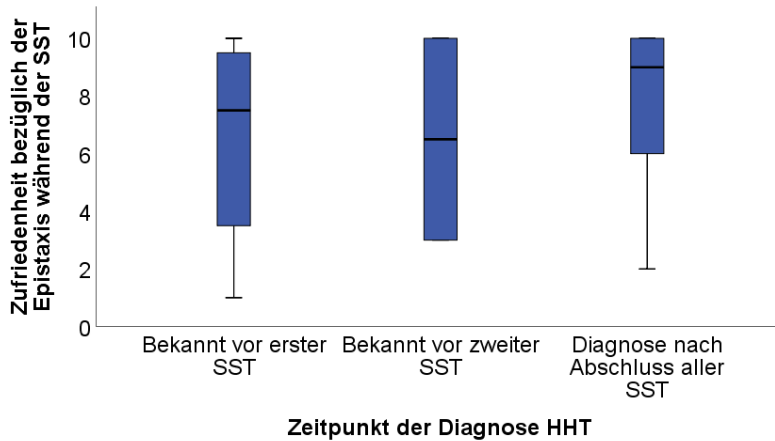


Abbildung 18: Boxplot: Verteilung Zufriedenheit in Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Diagnose (0="eher unzufrieden"; 10="vollkommen zufrieden").

Das Diagramm in Abbildung 19 veranschaulicht, dass die Patientinnen, die während ihrer Schwangerschaft an Epistaxis litten, eine medizinische Beratung häufiger als hilfreich empfunden hätten, als die Frauen, die im Rahmen ihrer Schwangerschaft keine Epistaxis aufwiesen. Trotz dieser erkennbaren Tendenz liegt in den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,7$). Während neun (33,33%) Patientinnen, die unter Epistaxis litten, angaben, dass sie eine Beratung als hilfreich empfunden hätten, waren von den Frauen, die kein Nasenbluten hatten, nur fünf (31,25%) der gleichen Ansicht. Des Weiteren antworteten in der ersten Gruppe (Epistaxis während SST) sieben (26%) mit „Nein“, elf (40,74%) von ihnen gaben an, es nicht beurteilen zu können. Von den Patientinnen, die nicht an Epistaxis litten, hätten sechs (37,5%) eine Beratung nicht als hilfreich empfunden, während fünf (31,25%) aussagten, es nicht zu wissen.

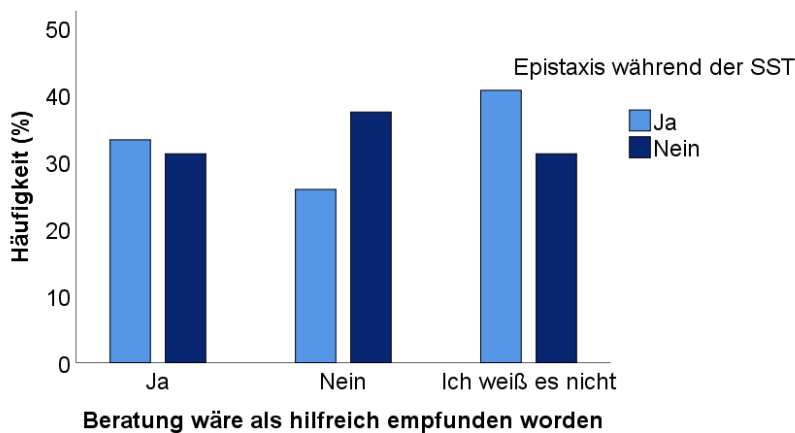


Abbildung 19: Verteilung Beratung hilfreich in Zusammenhang mit Epistaxis während der SST.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie erfolgte eine retrospektive Analyse der Kenntnis von Morbus Osler Patientinnen über Ihre Erkrankung und deren Risiken im Rahmen einer Schwangerschaft, sowie eine Analyse der Problematik Epistaxis in der Schwangerschaft anhand eines Patientenfragebogens.

4.1 Aufklärung über HHT und assoziierte Risiken

Bei der Betrachtung der Ergebnisse verdeutlichte sich rasch die Relevanz und Notwendigkeit zur Optimierung der Aufklärung der an Morbus Osler erkrankten Patientinnen, insbesondere in Bezug auf die mit der Krankheit einhergehenden Risiken und Komplikationen während der Schwangerschaft.

4.1.1 Diagnose

Im Rahmen dieser Studie wurden der Kenntnisstand über die Erkrankung und der Zeitpunkt der Erhalt der Diagnose HHT von insgesamt 46 Teilnehmerinnen untersucht. 84,4% der Befragten erhielten erst nach Abschluss all ihrer Schwangerschaften die Diagnose HHT. Laut der Literatur erhalten die meisten Patienten erst nach mehr als zwei Jahrzehnten nach dem ersten Auftreten HHT spezifischer Symptome die definitive Diagnose (95). Eine Studie von *Shovlin et al.* über 262 Schwangerschaften bei 111 Frauen mit HHT zeigte, dass eine vor der Schwangerschaft gestellte HHT oder PAVM Diagnose mit einer verbesserten Überlebensrate einhergeht. In dieser Studie wussten 74% der befragten Frauen zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft nichts von ihrer Diagnose HHT oder PAVM (93).

4.1.2 Familienplanung

Laut einer Studie von *Pierucci et al.* erhalten die meisten Patienten erst nach mehr als zwei Jahrzehnten nach dem ersten Auftreten HHT spezifischer Symptome die definitive Diagnose HHT (95–98). Daraus resultiert die Annahme, dass behandelnde Ärzte und infolgedessen auch die betroffenen Patienten zu wenig über die Erkrankung HHT, deren Verlauf und die spezifischen Symptome aufgeklärt sind. Dies könnte insbesondere der Fall sein, wenn die Erkrankung innerhalb der Familie noch nicht diagnostiziert beziehungsweise bei bekannter Diagnose nicht mit den Angehörigen besprochen wurde. Eine Diagnosestellung wird somit durch das Fehlen grundlegender Aspekte in der Familienanamnese erschwert. Hieraus ergibt sich als weitere mögliche Ursache einer verspäteten Diagnose ein Mangel an innerfamiliärer

Aufklärung. Hinzukommt, dass betroffene Patienten möglicherweise nicht von der erblichen Komponente der Erkrankung wissen und eine Aufklärung innerhalb der Familie nicht als notwendig empfunden wird. Möglicherweise empfinden die betroffenen Patienten beim ersten Auftreten spezifischer Symptome diese zunächst als irrelevant und suchen erst bei einem progredienten Verlauf einen Arzt auf. Dies könnte ebenfalls zu einer Verzögerung der Diagnose führen. Potenziell Aufklärende stellen hierbei also insbesondere behandelnde Ärzte und Familienmitglieder dar. Dazu beitragen könnte ebenso die Morbus Osler Selbsthilfe. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bei den meisten die Familienplanung bereits abgeschlossen. Diese Erkenntnis stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Die Erkrankung Morbus Osler war 84,4% der in dieser Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen erst nach Abschluss all ihrer Schwangerschaften bekannt. Diese eindruckliche Mehrheit verdeutlicht die Notwendigkeit an mehr Aufklärung und die Wichtigkeit von Untersuchungen zur Risikominimierung, die Studien zufolge bereits vor der ersten Schwangerschaft stattfinden sollten (91, 93). Die mangelnde Kenntnis war unabhängig bezüglich der Altersgruppen (jünger/älter als 60 Jahre). Hinsichtlich des Diagnosezeitpunktes in Abhängigkeit des Alters sind keine signifikanten Unterschiede in den zwei Altersgruppen erkennbar ($p=0,87$). Großes Potential für das in dieser Arbeit angestrebte Engagement zur besseren Aufklärung spiegelt sich fortlaufend in den Ergebnissen der Studie wider. Die vorgenannte Feststellung wird durch zahlreiche im Folgenden diskutierten Aspekte unterstrichen.

Die Tatsache, dass in dieser Studie mehr als 70% der Befragten in ihrer Familienplanung nicht beeinflusst wurden, ist mutmaßlich auf die Unwissenheit zurückzuführen. Demzufolge konnte die Krankheit bei denjenigen Frauen, die nicht von ihr wussten, keinen Einfluss auf ihre Entscheidung nehmen, was die Korrelation zur mangelnden Kenntnis verschärft.

4.1.3 Krankheitsbedingte Komplikationen

Auffallend gering ist weiterhin das Bewusstsein für mögliche Komplikationen, die mit der Erkrankung HHT im Rahmen der Schwangerschaft einhergehen können. In dieser Studie waren 42 Frauen (91,3%) zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft nicht über potenzielle Risiken, die mit ihrer Erkrankung einhergehen, informiert. Keine der restlichen vier Frauen (9%), die von möglichen krankheitsbedingten Komplikationen während der Schwangerschaft wussten, erhielt die Information vor oder während ihrer ersten Schwangerschaft. Von den Teilnehmerinnen, die jünger als 60 Jahre alt waren, wussten 6,5% von krankheitsbedingten Komplikationen, während 41,3% diesbezüglich unwissend waren. In der zweiten Altersgruppe (älter als 60 Jahre) wussten 2,2%, dass ihre Erkrankung mit Risiken während der Schwangerschaft einhergehen kann, 50%

von ihnen waren nicht darüber informiert. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,26$). Diese Ergebnisse könnten zum einen auf die häufige Verzögerung der Diagnosestellung von mehr als zwei Jahrzehnten nach dem ersten Auftreten krankheitsspezifischer Symptome zurückzuführen sein (95). Die Patientinnen, die nicht von ihrer Erkrankung wussten, konnten demnach auch nicht über potenzielle Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft aufgeklärt sein. Zum anderen lag die Schwangerschaft zum Befragungszeitpunkt bei einem Großteil der Teilnehmerinnen schon mehrere Jahrzehnte zurück. Das Wissen über die Erkrankung war möglicherweise generell noch weniger ausgeprägt und die Morbus Osler Selbsthilfe nicht vielen bekannt. In Bezug auf lebensbedrohliche Komplikationen, wie beispielsweise Hämoptysen und hämorrhagischer Insult, konnten *Shovlin et al.* eine signifikant erhöhte Überlebensrate bei den Patientinnen feststellen, bei welchen bereits zuvor PAVM diagnostiziert oder die Diagnose Morbus Osler gestellt wurde. Von besonderer Relevanz im Rahmen der Schwangerschaft ist also der Zeitpunkt der Diagnose HHT. Mehrere Studien geben Hinweise darauf, dass vor der Schwangerschaft durchgeführte Untersuchungen und Behandlungen zur Komplikationsreduktion erfolgsversprechend sind (93, 94). So zeigten *de Gussem et al.* in einem Kollektiv von 87 an HHT erkrankten Frauen, dass Komplikationen gemessen an Hämoptysen und Hämatothorax während der Schwangerschaft hauptsächlich bei Frauen auftraten, welche nicht zuvor auf AVMs untersucht wurden (94). Die mangelnde Kenntnis bringt die Wichtigkeit der flächendeckenden Aufklärung sowohl für Patienten, als auch für behandelnde Ärzte zum Ausdruck. Die Bedeutsamkeit liegt vor allem darin, dass bei Bekanntheit der Erkrankung vor der Schwangerschaft die Risiken auf ein Minimum reduziert werden können (91). Das auffallend geringe Bewusstsein für mögliche Komplikationen in beiden Altersgruppen könnte zudem zeigen, dass die Aufklärungsarbeit über die letzten Jahre noch keine eindeutige Besserung bewirkt hat und die Selbsthilfe noch mehr beworben werden sollte.

Sowohl die Erkenntnis des vorherrschend geringen Bewusstseins für Komplikationen, als auch die Tatsache, dass lediglich jeweils eine der Patientinnen angab, bei dem Aufklärenden hätte es sich um ihren Gynäkologen bzw. ihre Familie gehandelt, bieten Grund zur Annahme, dass auch behandelnde Ärzte wie Gynäkologen zu wenig über mögliche Risiken und Zusammenhänge zwischen Morbus Osler und einer Schwangerschaft informiert sind bzw. ein Bewusstsein über die Erkrankung nicht in notwendigem Maß vorhanden ist. Nicht zu vernachlässigen ist an dieser Stelle zudem die Bedeutung der innerfamiliären Aufklärung und Informationsweitergabe bezüglich der Erkrankung, da es sich bei der HHT um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit fast vollständiger Penetranz handelt (20). Möglicherweise wussten zum

Zeitpunkt der Schwangerschaft bereits viele der befragten Patientinnen, dass ihre Eltern oder weitere nahestehende Verwandte von Morbus Osler betroffen waren und die mögliche Weitergabe oder Komplikationen der HHT wurde nicht mit ihnen besprochen. Diese Erkenntnis bestätigt den dringenden Bedarf an weitreichender Aufklärung über die Erkrankung und weiterhin das Motivieren der bereits bekannten Erkrankten Nahestehende über die HHT zu informieren. Es gilt zu klären, warum betroffene Patienten nicht flächendeckend alle wichtigen Informationen erhalten, obwohl Ärzte und Selbsthilfegruppen potentielle Aufklärungsarbeit leisten. Möglicherweise wollen HHT Patienten ihre Familienmitglieder nicht mit ihren Beschwerden belasten oder mit einer möglichen Weitergabe der Erkrankung beunruhigen. Hinzukommt, dass sie möglicherweise nicht von der erblichen Komponente der HHT wissen. Eine weitere Ursache könnte sein, dass die Aufklärung von Seiten der Ärzte und der Selbsthilfe immer noch zu selten und nicht ausführlich genug erfolgt. Möglicherweise wissen viele Patienten gar nicht von einer Selbsthilfe, da diese zu wenig beworben wird. Um die Ursachen abschließend zu klären bedarf es weiterer Studien.

Eine Bestätigung erfährt die These des nötigen Aufklärungs- und Handlungsbedarfs durch die Tatsache, dass nur zwei von den 46 befragten Frauen weiterführende Untersuchungen zur Komplikationsvermeidung im Rahmen der Schwangerschaft erhielten, obwohl diese nachweislich zu einer deutlichen Risikominimierung beitragen (91, 93). Eine Teilnehmerin (2%) erhielt vor ihrer zweiten Schwangerschaft ein PAVM-Screening, eine andere Patientin (2%) wurde zur Prävention von Nasenbluten im Hinblick auf die Schwangerschaft mit einer Saunders-Plastik versorgt.

4.1.4 Einfluss Alter auf Schwangerschaftsvorbereitung

Weiterhin untersucht wurde die Fragestellung, ob jüngere Patientinnen generell besser auf die Schwangerschaft vorbereitet waren. Im Rahmen dieser Studie ist es an dieser Stelle wichtig zu erwähnen, dass zwischen der Schwangerschaft und dem Zeitpunkt der Befragung teilweise 30 Jahre lagen. Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasst zu einem großen Teil ältere Frauen. Zum einen könnten die Erinnerungen aufgrund des großen Zeitintervalls eingeschränkt sein, zum anderen könnten die älteren Teilnehmerinnen eine schlechtere medizinische Beratung erhalten haben als die jüngeren Teilnehmerinnen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Patientinnen nur in Einzelfällen vor einer Schwangerschaft mit ihrer Diagnose HHT HNO-Ärzte oder andere Mediziner aufsuchen.

Anhand der analysierten Gesichtspunkte in Bezug auf den Vergleich der Altersgruppen wurde kein signifikanter Unterschied deutlich. Hieraus geht die Annahme hervor, dass jüngere

Patientinnen, die an Morbus Osler erkrankt waren, nicht besser auf die Schwangerschaft vorbereitet waren als ältere Betroffene. Diese Tatsache verschärft noch einmal deutlich den Bedarf an genereller Aufklärung, da trotz der Werbung und Informationsvermittlung innerhalb von Selbsthilfegruppen oder bei speziellen Zentren das Wissen der Patienten keine eindeutige Verbesserung erfahren hat. Limitierend kommt hier hinzu, dass die Morbus Osler Selbsthilfe erst im Juni 1997 gegründet wurde und ein Großteil der Betroffenen ihre Schwangerschaften zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen hatte. Möglicherweise wissen viele betroffene Patienten auch nicht, dass die Morbus Osler Selbsthilfe existiert, da sie zu wenig beworben wird. Nichtsdestotrotz ist die Notwendigkeit an mehr Aufklärung auch an dieser Stelle unverkennbar.

4.2 Epistaxis

Die durchgeführte Studie bestätigt, dass die Epistaxis im Rahmen der Schwangerschaft von HHT Patientinnen ein Problem für die Betroffenen darstellt und ein Mangel an Aufklärung und Unterstützung diesbezüglich besteht.

4.2.1 Epistaxis während der Schwangerschaft

Fast zwei Drittel (28/60,9%) der Teilnehmerinnen litten während ihrer Schwangerschaft an Epistaxis. Während 46,2% angaben, die Stärke der Epistaxis sei während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit davor gleich geblieben, sagten jeweils 26,9% aus, sie sei mehr bzw. weniger geworden. Ebenso relevant ist die Aussage, dass 71,4% angaben, dass eine Behandlung der Epistaxis im Rahmen der SST nicht notwendig gewesen sei. Diese Zusammenhänge zeigen, dass zwar die Mehrheit der Patientinnen während der Schwangerschaft Nasenbluten hatte, jedoch konnte im Vergleich zu der Zeit vor der Schwangerschaft kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Stärke und Frequenz der Epistaxis festgestellt werden. Somit liegen in dieser Studie keine aussagekräftigen Hinweise dafür vor, dass die Schwangerschaft eine Progredienz der Stärke und Frequenz der Epistaxis bewirkt. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen zeigte sich in einer anderen Studie eine Schwangerschaft jedoch als Progressor der Häufigkeit der Epistaxis (94). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Studie von *de Gussem et al.* zum einen das Studienkollektiv etwa doppelt so groß war, zum anderen das Durchschnittsalter deutlich jünger war (34,1 Jahre vs. 61,2 Jahre), sodass der Zeitpunkt der Schwangerschaft bei der Datenerhebung in unserer Studie deutlich länger zurücklag, was gegebenenfalls zu einer Verzerrung der Informationen geführt haben könnte. An dieser Stelle

bedarf es weiterer Studien, um die Bedeutung der Schwangerschaft als Progressor der Epistaxis bei Patientinnen mit HHT abschließend zu klären. Bei über 70% war keine Behandlung des Nasenblutens nötig, was zu der Erkenntnis führt, dass es unumstritten eines der am meisten die Lebensqualität einschränkenden Symptome ist, jedoch im Rahmen der SST häufig kein dominierendes Problem zu sein scheint. Dies deckt sich mit der Aussage von *Faughnan et al.*, welche beschreibt, dass das Nasenbluten Lebensqualität reduzieren kann, aber in der SST in der Regel kein lebensbedrohliches Risiko darstellt (37). Unterstützt wird diese These dadurch, dass die meisten Patientinnen während der Schwangerschaft in der Lage waren, falls notwendig, ihre Nase eigenständig mittels Tamponade, Salbe oder Nackenkühlung zu therapieren. Nichtsdestotrotz sind in der Literatur einzelne Fälle beschrieben, in denen das Nasenbluten zu einem lebensbedrohlichen Blutverlust führte und mit Transfusionen therapiert werden musste (99).

Zwar scheint die Epistaxis während der Schwangerschaft kein dominierendes Problem darzustellen, jedoch können die Einschränkungen der Lebensqualität und die Beschwerden, die damit einhergehen, reduziert und gut therapiert werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind die Therapiemöglichkeiten der Epistaxis während der Schwangerschaft in der Literatur jedoch kaum beschrieben. Als allgemein empfohlene Therapiemöglichkeiten der Epistaxis gelten in der Literatur vorrangig topische Vasokonstriktiva, die Behandlung mit einer Tamponade und Kauterisation (100). Demgegenüber konnte für den VEGF-Antikörper Bevacizumab kein Vorteil gezeigt werden (101). Es existieren jedoch keine klaren Handlungsanweisungen in Bezug darauf, welche Behandlungsmethoden während der Schwangerschaft erlaubt und effektiv sind. Die Tatsache, dass jedoch mehr als die Hälfte der Befragten Nasenbluten während der Schwangerschaft hatte, unterstreicht die Notwendigkeit von Handlungsanweisungen während der Schwangerschaft, welche im Rahmen dieser Arbeit erarbeitet werden.

4.2.2 Epistaxis während der Geburt

Weiterführend betrachtet wurde das Problem Epistaxis der von HHT betroffenen Mütter auch während des Geburtsvorgangs. Hier gaben 90% an, währenddessen kein Nasenbluten gehabt zu haben. Somit ist anzunehmen, dass das Nasenbluten im Rahmen der Geburt selten ein einschneidendes Problem für die Betroffenen darstellen könnte. Der hohe Anteil an Patientinnen, die angab während der Geburt kein Nasenbluten gehabt zu haben, könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die häufig lange Zeitspanne zwischen der Datenerhebung und den Schwangerschaften der Teilnehmerinnen die Validität der abgefragten Informationen einschränkt. Zudem könnte der aufregende Akt der Geburt das Nasenbluten in

den Hintergrund gerückt haben. Weiterhin lässt sich vermuten, dass die Mütter durch die positiven Erfahrungen mit dem Kind im Nachhinein die möglichen Komplikationen und Beschwerden während des Geburtsvorgangs verharmlosen.

4.2.3 Behandlung der Epistaxis

In der durchgeführten Umfrage war bei acht von 28 Frauen (29%), die während der SST Nasenbluten hatten, dieses so ausgeprägt, dass es medizinisch behandelt werden musste (Lasertherapie, nasale Tamponaden, Salben, Kühlung). In der wenigen Literatur werden zur Behandlung von Epistaxis im Rahmen der Schwangerschaft vorwiegend die herkömmlichen Methoden empfohlen (Tranexamsäure (TXA), nasale Tamponaden, Verödung). Für den Fall, dass diese nicht die gewünschte Wirkung erzielen, sollten chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose oder sogar ein Abbruch der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden (102, 103). Es gilt zu klären, ob diese Aussagen auf Schwangerschaften von HHT Patientinnen übertragbar sind.

4.2.4 Zufriedenheit bezüglich der Epistaxis

Im Mittel lag die Zufriedenheit der Patientinnen bezüglich der Epistaxis während der Schwangerschaft bei einem Wert von 7,63, während der Geburt bei einem Wert von 8,87 (Zufriedenheitsskala: 0 = sehr unzufrieden, 10 = vollkommen zufrieden). Bei den meisten Patientinnen lagen die Schwangerschaften und Geburten zum Befragungszeitpunkt mehrere Jahrzehnte zurück. Der Akt der Geburt könnte das Nasenbluten in den Hintergrund gestellt haben, was eine höhere Zufriedenheit als ursprünglich empfunden, im Nachhinein erklären könnte. Außerdem könnten die positiven Erlebnisse mit dem Kind in den Jahren nach der Geburt, die Epistaxis während der Schwangerschaft bzw. Geburt im Nachhinein verharmlosen und so zu einer vermeintlichen Steigerung der Zufriedenheit diesbezüglich führen.

4.2.5 Zusammenhang Alter und Epistaxis

Es zeigte sich hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Schwangerschaft und des Schweregrades bzw. dem Auftreten der Epistaxis in der Schwangerschaft in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang. Diese Zahlen unterstreichen jedoch vorrangig, dass die Krankheit Morbus Osler sehr individuell in Bezug auf Alter und Intensität, aber auch Krankheitsdynamik auftritt, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass HHT diverse Organe betreffen kann und sich somit unterschiedlich manifestiert (99).

4.3 Einfluss von Wissen auf Zufriedenheit

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Zufriedenheit in Abhängigkeit des Diagnosezeitpunktes konnte in den Subgruppen nicht festgestellt werden. Dies bestätigt allerdings lediglich, dass die Patientinnen erst bei subjektiven Beschwerden von ihrer Krankheit wussten, weniger durch Aufklärung oder Testung innerhalb der Familie. Folglich waren die Patientinnen ohne Beschwerden auch zufrieden. Es zeigte sich eine Tendenz, dass genau die Patientinnen, die während oder vor ihrer Schwangerschaft an Epistaxis litten eine Beratung auch eher als hilfreich empfunden hätten. Die Patientinnen mit Beschwerden könnten eher an einer Beratung interessiert gewesen sein. Demzufolge ist anzunehmen, dass der Wunsch nach Beratung mit dem individuellen Ausmaß der Erkrankung steigen könnte.

4.4 Handlungsempfehlungen für HHT-Patientinnen

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen den Bedarf an mehr Aufklärung und Beratung im Hinblick auf die Erkrankung HHT im Rahmen einer Schwangerschaft. Die bestehenden Leitlinien (104), andere Studien (93) oder die englische Morbus Osler Selbsthilfe (Cure HHT) bieten diesbezüglich umfangreiche qualitative Informationen für Patienten und Behandler. Diese Informationen kommen jedoch nicht flächendeckend bei diesen an, was insbesondere auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist. Die Standardtherapien bei häufigen Erkrankungen sind den Behandlern in der Regel bekannt, bei seltenen Erkrankungen ist dies häufig anders. Die folgenden Handlungsempfehlungen sollen kurze und prägnante Hilfestellung für Patienten und Behandler bieten.

Die im Rahmen dieser Arbeit erstellten Handlungsempfehlungen orientieren sich weitestgehend an der bestehenden Leitlinie und der Veröffentlichung von *Shovlin et al.* (93). Diese werden ergänzt durch HNO-ärztliche Empfehlungen, welche auf praktischen Erfahrungen und der Literatur basieren. Die Handlungsempfehlungen sollen die bestehenden Leitlinien nicht ersetzen. Das Ziel ist es diese in Bezug auf die Epistaxis zu ergänzen und zu komprimieren, um die Weitergabe der Informationen und die Aufklärungsarbeit zu erleichtern.

4.4.1 Epistaxis

Die Behandlung nasaler Läsionen, welche in Zusammenhang mit einer Morbus-Osler Erkrankung auftreten, gliedert sich im Allgemeinen in die zwei Abschnitte Prävention und Therapie. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei der Prävention von nasalen Blutungen. Zum einen gilt es Stresssituationen, hervorgerufen durch akute unstillbare Epistaxis, zu vermeiden,

zum anderen sollen potentielle Nebenwirkungen von Medikamenten und einer möglichen Vollnarkose bei werdenden Müttern reduziert werden.

Salben und Öle

Das Einfetten der Nasenschleimhaut mit Salben und Ölen hat sich als Bestandteil der grundsätzlichen Nasenpflege bewährt, wie die Teilnehmerinnen dieser Studie bestätigten, und hat nachweislich einen präventiven Effekt auf das Nasenbluten (105).

Temporärer Nasenverschluss

Darüber hinaus wird als Therapieoption der temporäre Nasenverschluss (tNO) empfohlen, durch den die Nasenhöhle feucht gehalten und der nasale Luftstrom unterbunden wird (43). Aufgrund der Effizienz und Simplizität dieser nebenwirkungsarmen Therapiemöglichkeit empfehlen wir diese als geeignete Präventivmaßnahme bei von HHT betroffenen schwangeren Frauen.

Lasertherapie

Eine weitere Grundlage der Prävention von Epistaxis stellt die Laserbehandlung dar. Diese ermöglicht eine sehr präzise Behandlung der intranasalen Teleangiektasien, bei minimaler Auswirkung auf die umgebende Schleimhaut (40). Aufgrund der Chronizität der Erkrankung sollte die Behandlung mit dem Laser regelmäßig wiederholt werden und insbesondere während der Schwangerschaft unter Lokalanästhesie erfolgen. Es wird die Verwendung eines für Blutgefäße und HHT-Läsionen hochspezifischen Blaulicht-Lasers (445nm) empfohlen (40).

Basierend auf den Erkenntnissen und Empfehlungen der Zahnmedizin empfehlen wir Lidocain und Articain als topische Anästhetika der Nasenschleimhaut während der Schwangerschaft (106).

Um eine Notfallbehandlung der Epistaxis im späten Stadium der Schwangerschaft, während der Geburt und einige Wochen postnatal zu vermeiden, wird bereits zuvor die Prävention mittels Lasertherapie empfohlen. Die Häufigkeit der Behandlungen ist hierbei abhängig von dem Verlauf der Beschwerden.

Blutende Teleangiektasien können mittels bipolarer Radiofrequenzablation therapiert werden. Hierbei wird die Anwendung einer Lokalanästhesie empfohlen. Der genaue Vorgang dieser Methode ist in der bestehenden Literatur bereits beschrieben (105).

Tranexamsäure

In der bestehenden Literatur ist die Wirksamkeit der systemischen Gabe von Tranexamsäure bei HHT Patientinnen mit Epistaxis bewiesen (107, 108). Die intravenöse Behandlung mit TXA gilt generell als sichere Methode zur Stillung akuter Blutungen. Im frühen Stadium einer Schwangerschaft ist TXA jedoch kontraindiziert und sollte nur bei potentieller Lebensgefahr zum Ende der Schwangerschaft angewandt werden (109, 110). Bekannt ist, dass es durch die Erkrankung HHT zu einem Anstieg des Gerinnungsfaktors VIII kommen kann, was bei den entsprechenden Patienten das Risiko einer Thrombose fördern könnte (111). In diesem Fall wäre die systemische Gabe von TXA bei HHT-Patienten kontraindiziert. Aufgrund fehlender Studien kann keine allgemeine Empfehlung für die Anwendung von TXA bei schwangeren Morbus Osler Patientinnen erfolgen.

Selbstbehandlung der Nase

Von den befragten Patientinnen berichteten 60,9% während der Schwangerschaft an Nasenbluten gelitten zu haben. Davon waren 71% in der Lage die Epistaxis selbst zu behandeln. Eine mögliche Anämie durch anhaltendes Nasenbluten kann sowohl bei dem Kind, als auch bei der Mutter schwere Komplikationen verursachen (112). Aufgrund dieser Risiken ist die Fähigkeit zur Selbstbehandlung der Nase bei HHT-Patientinnen während der Schwangerschaft von besonderer Wichtigkeit. Aufgrund dessen sollte sowohl eine flächendeckende Anleitung und Betreuung zur eigenständigen Behandlung der Nase für Morbus Osler Patienten, als auch die Verfügbarkeit von geeigneten Mitteln zur Selbstbehandlung gewährleistet sein. Diese Anleitung sollte durch behandelnde Ärzte in der Osler Sprechstunde oder im Rahmen der Selbsthilfe erfolgen. Betroffene Patienten im Allgemeinen und schwangere HHT Patientinnen sollen sich die Mittel zur Selbsttamponade rezeptieren lassen, sodass sie im Ernstfall mit den notwendigen Mitteln zuhause oder im Krankenhaus bei der Geburt ausgestattet sind. Da die Fähigkeit der Patientinnen zur eigenständigen Behandlung der Nase zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität beiträgt, spielt die flächendeckende Beratung und Betreuung diesbezüglich eine wesentliche Rolle (113).

Bei einer mild bis moderaten Epistaxis wird die Verwendung von weichen resorbierbaren Schwämmen (Polyurethan, Gelatine) empfohlen. Exzessives Nasenbluten kann mit pneumatischen Nasentamponaden behandelt werden. Es werden glatte Tamponaden empfohlen, welche die verletzte Schleimhaut nicht angreifen (Polyurethan, Latex).

Allgemeinanästhesie

In unserer Umfrage gab eine der Teilnehmerinnen an im Rahmen der Schwangerschaft einen chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose gehabt zu haben (Saunders-Plastik), in keinem Fall war eine Behandlung akuter Epistaxis unter Vollnarkose notwendig.

Im Falle einer unkontrollierbaren Epistaxis während der Schwangerschaft trotz der vorigen genannten Maßnahmen, sollte die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs unter Vollnarkose mit den behandelnden Gynäkologen und Anästhesisten besprochen werden.

4.4.2 Aufklärung

Aufgrund der fachübergreifenden Thematik der Erkrankung HHT und den damit assoziierten Risiken während einer Schwangerschaft, sollte die Beratung und Aufklärung interdisziplinär erfolgen (Gynäkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Innere Medizin). Vor allem der Hals-Nasen-Ohren-Arzt ist hierbei von besonderer Bedeutung, da er für gewöhnlich die HHT-Patientinnen am häufigsten und vor Beginn einer Schwangerschaft sieht. Laut der Literatur erhalten die meisten Patienten erst nach mehr als zwei Jahrzehnten nach dem ersten Auftreten HHT spezifischer Symptome die definitive Diagnose (95). Der Großteil der Patientinnen (84,4%) erhielt die Diagnose HHT erst nach Abschluss all ihrer Schwangerschaften. Dies bietet Grund zur Annahme, dass auch die behandelnden Ärzte wie Gynäkologen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte zu wenig über die Erkrankung und die damit einhergehenden Risiken während einer Schwangerschaft aufgeklärt sind. Die erarbeiteten Handlungsempfehlungen sollen diesbezüglich Unterstützung darstellen und Besserung bringen.

Die folgenden Aspekte basieren auf den bestehenden Richtlinien und Expertenempfehlungen (93, 104). Im Zusammenhang mit HHT assoziierten Risiken während der Schwangerschaft gelten diese alle als Hochrisiko-Schwangerschaften. Betroffene Patientinnen sollten darüber aufgeklärt sein, dass sie bei Symptomen wie Hämoptysen oder plötzlich auftretender heftiger Dyspnoe umgehend einen Arzt aufsuchen sollten. Zudem sollten Gynäkologen im Rahmen der Schwangerschaft mögliche viszerale Manifestationen der HHT, die Familienanamnese und die individuelle Krankengeschichte der Patientinnen berücksichtigen. Laut Richtlinien sollte während der Schwangerschaft ein Screening auf viszerale Manifestationen erfolgen. Allen von HHT-betroffenen schwangeren Frauen wird während der Geburt eine Antibiotikaphylaxe empfohlen.

Eine entscheidende Rolle spielt ebenso die innerfamiliäre Aufklärung. Alle Familienmitglieder mit der Diagnose HHT sollten in der Oslersprechstunde und durch behandelnde Ärzte über die

Erkrankung im Allgemeinen und vor allem über die Besonderheiten in der Schwangerschaft informiert werden. Von besonderer Bedeutung ist dabei ebenso die Motivation der Patienten diese Informationen an Familienangehörige weiterzugeben. Zudem sollte ein grundlegendes Wissen über die erbliche Komponente der Erkrankung und die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe der HHT vermittelt werden. Durch die mögliche Vervollständigung der Familienanamnese kann somit auch den behandelnden Ärzten eine Diagnosestellung erleichtert werden.

Die anhand der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie erarbeiteten Handlungsempfehlungen beabsichtigen nicht die bestehenden Richtlinien zu ersetzen. Sie sollen dazu beitragen, die gering ausgeprägte Kenntnis über den Umgang mit Epistaxis und die Problematik der Epistaxis generell im Rahmen der Schwangerschaft von HHT-Patientinnen zu erweitern.

4.5 Limitationen

Bei der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie. Für eine retrospektive Studie spricht die unmittelbare und schnelle Durchführbarkeit und Datenverarbeitung. Limitierend ist zum einen, dass mögliche Kausalzusammenhänge zwar nahegelegt, aber nicht endgültig nachgewiesen werden können. Zum anderen kann es bei den Studienteilnehmern zu einer Erinnerungsverzerrung (Recall Bias) und damit zu einer möglichen Fehlerquelle kommen, da häufig weit zurückliegende Ereignisse und Erinnerungen abgefragt werden. Da monozentrische Studien an nur einem klinischen Zentrum durchgeführt werden, spiegeln sie die Spezifika des ausführenden Zentrums wider und umfassen ein geringeres Patientenkollektiv. Hinzukommt, dass sich meist eine relativ hohe Homogenität der Patienten und der Patientenbetreuung durch eine geringere Anzahl an behandelnden Ärzten findet, was die Realität im Allgemeinen nicht ausreichend widerspiegeln könnte. Vorteilhaft ist die Reduktion von Schwankungen in der Studiendurchführung und Datenerhebung, da es zu keiner Variation der Daten durch verschiedene teilnehmende Zentren kommt. Im Rahmen dieser Arbeit limitieren also zum einen das kleine Patientenkollektiv, was bei einer seltenen Erkrankung wie Morbus Osler jedoch unvermeidbar ist, zum anderen partiell die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive und monozentrische Studie handelt.

Bei der durchgeführten Studie wirken sowohl das Alter der Patientinnen zum Befragungszeitpunkt, als auch der Abstand zwischen der Befragung und der Schwangerschaft

limitierend. Acht der Studienteilnehmerinnen waren zum Befragungszeitpunkt über 70 Jahre alt. Die Erinnerung an die Schwangerschaft, welche mehrere Jahrzehnte zurücklag, könnte so nicht nur durch die große Zeitspanne, sondern auch durch das hohe Alter der Patientinnen verzerrt worden sein (Recall Bias). Hinzu kommt, dass der aufregende Akt der Geburt und die Zeit der Schwangerschaft ebenfalls zu Erinnerungsverzerrungen geführt haben könnte. Die positiven Erlebnisse und die emotionale Bindung mit dem Kind nach der Geburt, könnten die Erinnerungen im Nachhinein verfälscht beziehungsweise verharmlost haben. Das jüngere Kollektiv (jünger als 60 Jahre) setzte sich nicht unbedingt vom älteren Kollektiv (älter als 60 Jahre) ab. In der ersten Altersgruppe erhielten 40% und in der zweiten Gruppe 44,4% erst nach Abschluss all ihrer Schwangerschaften die Diagnose HHT. Nicht alle Studienteilnehmerinnen beantworteten alle Fragen, was im Zuge der Analyse zu kleineren Subgruppen führte.

Zukünftig sollte eine ähnliche Studie an einem jüngeren Patientenkollektiv durchgeführt werden, um herauszufinden, ob Maßnahmen wie die Handlungsempfehlungen, die im Rahmen dieser Arbeit erstellt wurden, die Selbsthilfe oder die neueste Leitlinie Besserung bringen.

4.6 Schlussfolgerungen

- Die These der Notwendigkeit zur Aufklärung über HHT im Rahmen der Schwangerschaft konnte durch die Unwissenheit der Patientinnen bezüglich der Erkrankung und den damit einhergehenden Komplikationen Bestätigung erfahren.
- Andere Studien belegen eine signifikant erhöhte Überlebensrate und eine Verbesserung der Kontrolle krankheitsassoziierter Komplikationen bei vorzeitiger Diagnosestellung.
- Die autosomal-dominante Vererbung der Erkrankung hebt die Bedeutung der innerfamiliären Aufklärung und Informationsweitergabe hervor.
- Tendenziell hätten Patientinnen mit Epistaxis im Rahmen der Schwangerschaft eine Beratung auch als hilfreich empfunden.
- Unterschiedliche Ergebnisse in dieser Studie und der Literatur bieten Grund zur Annahme, dass es weiterer Studien zur Klärung der Rolle der Schwangerschaft als möglicher Progressor der Epistaxis bei HHT-Patientinnen bedarf.
- In der Regel stellt die Epistaxis einen die Lebensqualität limitierenden Faktor dar, allerdings scheint sie nur in vereinzelten Fällen lebensbedrohliche Komplikationen zu verursachen.

- Bestätigung könnte die Notwendigkeit der flächendeckenden Aufklärung durch die Tatsache erhalten, dass jüngere Patientinnen im Allgemeinen nicht unbedingt besser auf die Schwangerschaft vorbereitet waren als ältere Betroffene.

5 Zusammenfassung

Bei der HHT handelt es sich um eine seltene vererbare Erkrankung, die Teleangiektasien der Haut und Schleimhaut, sowie AVM verursachen kann. Das Leitsymptom der Erkrankung ist die Epistaxis, weshalb die erste und häufigste Behandlung meist durch Hals-Nasen-Ohren-Ärzte erfolgt. Durch hormonelle Veränderungen und Anpassungen des Gefäßbettes und des Kreislaufs im Rahmen der Schwangerschaft, werden mit HHT assoziierte Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt begünstigt. Das Ziel dieser Studie ist es, das Bewusstsein der Patientinnen über ihre Erkrankung und die damit einhergehenden Risiken während der Schwangerschaft mit speziellem Fokus auf die Epistaxis beurteilen zu können und anhand dessen Handlungsempfehlungen zu erarbeiten.

Das Patientenkollektiv umfasste 46 weibliche HHT Patientinnen. Anhand eines 17-teiligen Fragebogens konnten der Wissensstand bezüglich der Erkrankung HHT und den damit assoziierten Risiken während der Schwangerschaft, die Schwere der Epistaxis während der Schwangerschaft und der Geburt und die Notwendigkeit besserer Aufklärung im Hinblick auf die Erkrankung analysiert werden.

85% der Studienteilnehmerinnen wussten vor Beginn ihrer ersten Schwangerschaft nicht von ihrer Erkrankung, keine der Befragten wusste von möglichen mit der Erkrankung einhergehenden Risiken. 28 von 46 Frauen litten während der Schwangerschaft an Epistaxis. Ein Drittel (33%) berichteten von einer Verstärkung der Epistaxis während der Schwangerschaft. 33% der befragten Patientinnen hätten eine Beratung als hilfreich empfunden.

Die durchgeführte Studie zeigte, dass das Bewusstsein für die Erkrankung HHT und die damit einhergehenden Risiken und Komplikationen vor und während der Schwangerschaft auffallend gering ist. Insbesondere über das Thema Epistaxis während der Schwangerschaft bei von HHT betroffenen Patientinnen sollte mehr Aufklärung erfolgen. In Anbetracht dieser genannten Tatsachen ist es unser Ziel, sowohl eine verbesserte Diagnosestellung und Informationsgebung seitens der behandelnden Ärzte zu gewährleisten, als auch auf die Notwendigkeit einer professionellen Beratung für erkrankte Frauen vor der Schwangerschaft aufmerksam zu machen. Die im Rahmen dieser Arbeit erstellten Handlungsempfehlungen sollen diesbezüglich Hilfestellung bieten.

6 Anhang

6.1 Fragebogen „Morbus Osler“

Morbus Osler Fragebogen

1. Wie viele Kinder haben Sie und wie alt waren Sie bei den jeweiligen Schwangerschaften?

Anzahl der Kinder |__|

Alter bei

Erster Schwangerschaft |__|__|

Zweiter Schwangerschaft |__|__|

Dritter Schwangerschaft |__|__|

Weitere Schwangerschaften und Ihr Alter bei der Schwangerschaft bitte hier eintragen:

2. Wann wussten Sie, dass Sie an Morbus Osler erkrankt sind?

- Ich wusste es vor meiner ersten Schwangerschaft
- Ich wusste es vor meiner Schwangerschaft Nummer |__|
(bitte die Schwangerschaft eintragen vor der die Diagnose Morbus Osler bekannt wurde)
- Ich habe während meiner Schwangerschaft Nummer |__| die Diagnose Morbus Osler erhalten
- Ich wusste erst nach Abschluss aller Schwangerschaften von meiner Erkrankung Morbus Osler

3. Hat Ihre Krankheit Ihre Familienplanung bzw. Ihren Kinderwunsch beeinflusst?

- nein
- ja

Morbus Osler Fragebogen

4. Wussten Sie, dass Ihre Grunderkrankung Morbus Osler mit möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft vergesellschaftet ist, z.B. Lungenblutungen, Herzprobleme oder erhöhtes Schlaganfallrisiko?

- nein
- ja

4.1 Wenn ja, wussten Sie das bereits vor Ihrer Schwangerschaft/Ihren Schwangerschaften?

- nein
- ja
- Ich hatte mehrere Schwangerschaften, wusste es zwar nicht vor der ersten Schwangerschaft, jedoch vor meiner darauffolgenden Schwangerschaft bzw. meinen weiteren Schwangerschaften

5. Wenn Sie die Frage Nummer 4.1 mit „ja“ oder „Ich hatte mehrere Schwangerschaften, wusste es zwar nicht vor der ersten Schwangerschaft, jedoch vor meiner darauffolgenden Schwangerschaft bzw. meinen weiteren Schwangerschaften“ beantwortet haben, wer hat Sie über die möglichen Komplikationen in der Schwangerschaft, z.B. Lungenblutungen, Herzprobleme oder erhöhtes Schlaganfallrisiko informiert?

- Hausarzt
- HNO-Arzt
- Familie
- Selbsthilfe
- Sonstiges: _____

Morbus Osler Fragebogen

6. Hatten Sie vor oder während Ihrer Schwangerschaft/Ihren Schwangerschaften Untersuchungen zur weiteren Abklärung von Morbus Oslerherden in der Lunge, Leber, Gehirn, Wirbelsäule oder Magen-Darm-Trakt?

- nein
 ja

Wenn ja, welche?

- Lungenuntersuchung (z.B. Lungenfunktionsprüfung/Lungenröntgen/Herzschall)
 Leberuntersuchung (Ultraschall)
 Untersuchung des Gehirns (MRT)
 Wirbelsäulenuntersuchung (MRT)

7. Hatten Sie vor oder während Ihrer Schwangerschaft/Ihren Schwangerschaften medizinische Behandlungen um Komplikationen zu vermeiden (z.B. Verschluss von Oslerherden in Lunge, Leber oder Gehirn)?

- nein
 ja

Wenn ja, bitte benennen Sie die jeweiligen Behandlungen:

Morbus Osler Fragebogen

Bitte geben Sie in den Fragen Nr. 8 - 14 die Informationen zu der Schwangerschaft an, bei der das Nasenbluten **am intensivsten und am stärksten störend** war.

8. Hatten Sie während dieser Schwangerschaft Nasenbluten?

- nein
- ja

Wenn ja, war das Nasenbluten im Vergleich zur Zeit vor der Schwangerschaft eher

- mehr
- gleichbleibend
- weniger

9. Musste während dieser Schwangerschaft Ihr Nasenbluten behandelt werden?

- nein
- ja

Wenn ja, welche (Mehrfachantworten möglich)?

- Selbsttamponade
- Tamponade durch einen Arzt
- Verödung
- Laserbehandlung
- operative Blutstillung in Vollnarkose

Morbus Osler Fragebogen

10. Waren Sie während dieser Schwangerschaft in der Lage Ihre Nase selbst zu behandeln, z.B. durch Selbsttamponade, wenn Sie geblutet hat?

- war nicht notwendig
- nein
- ja

Wenn ja, wie _____

11. Hatten Sie während der Geburt Nasenbluten?

- nein
- ja
- Ich weiß es nicht

12. Haben Sie sich während der Geburt die Nase tamponiert?

- ja
- nein
- Ich weiß es nicht

13. Wir möchten nun wissen wie zufrieden Sie **in Bezug auf Ihr Nasenbluten während der Schwangerschaft** waren. Dazu kreuzen Sie bitte die passende Zahl auf der subjektiven Zufriedenheitsskala an.

Bitte ankreuzen:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0=Sehr unzufrieden

10=vollkommen zufrieden

Morbus Osler Fragebogen

14. Wir möchten nun wissen wie zufrieden Sie **in Bezug auf Ihr Nasenbluten während der Geburt** waren. Dazu kreuzen Sie bitte die passende Zahl auf der subjektiven Zufriedenheitsskala an.

Bitte ankreuzen:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

0=Sehr unzufrieden

10=vollkommen zufrieden

15. Welche Art der Geburt/Geburten hatten Sie? Geben Sie die Anzahl an:

mal Spontangeburt mit Periduralanästhesie

(d.h. mit einer rückenmarksnahen Betäubung im Bereich der Lendenwirbelsäule ohne Vollnarkose)

mal Spontangeburt ohne Periduralanästhesie

mal Kaiserschnitt mit Periduralanästhesie

(d.h. mit einer rückenmarksnahen Betäubung im Bereich der Lendenwirbelsäule ohne Vollnarkose)

mal Kaiserschnitt in Vollnarkose

(d.h. vollständig schlafend mit Beatmungsschlauch)

16. Hätten Sie eine medizinische Beratung zum Thema Morbus Osler während Ihrer Schwangerschaft/Ihren Schwangerschaften generell als hilfreich empfunden?

nein

ja

Ich weiß es nicht

17. Wie alt sind Sie? _____Jahre

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ALK-1	activin receptor-like kinase 1
APC	Argon-Plasma-Koagulation
AV	Arteriovenös
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ENG	Endoglin
HAVM	Hepatische Arteriovenöse Malformation
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
KTP	Kaliumtitanylphosphat
MRA	Magnetresonanzangiographie
Nd:YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat
PAVM	Pulmonale Arteriovenöse Malformation
SST	Schwangerschaft
TGF- β	transforming growth factor β
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZAVM	Zerebrale Arteriovenöse Malformation
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Entstehung arteriovenöser Malformationen am Beispiel von Teleangiektasien der Haut (13).
a: normales Kapillarnetz (violett) zwischen arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäßen dicht unter der Hautoberfläche (schwarz) gelegen.
b: progrediente Rarefizierung des Kapillarnetzes und Dilatation der Venole.
c: resultierende Ausbildung eines AV-Shunts.
- Abbildung 2: Altersverteilung der Gesamtteilnehmerinnen.
- Abbildung 3: Verteilung der Gesamtanzahl der Kinder.
- Abbildung 4: Verteilung des Bewusstseins von krankheitsbedingten Komplikationen während der Schwangerschaft.
- Abbildung 5: Verteilung Erhalt von weiterführenden Untersuchungen während der Schwangerschaft.
- Abbildung 6: Verteilung des Diagnosezeitpunktes in zwei Altersgruppen (jünger/älter als 60 Jahre).
- Abbildung 7: Weiterführende Untersuchungen in zwei Altersgruppen (jünger/älter 60 Jahre).
- Abbildung 8: Verteilung Epistaxis während der Schwangerschaft.
- Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit davor.
- Abbildung 10: Verteilung Behandlungsnotwendigkeit der Epistaxis während der Schwangerschaft.
- Abbildung 11: Verteilung Selbstbehandlung der Nase während der Schwangerschaft.

- Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung Epistaxis während der Geburt (n= Anzahl der Patientinnen).
- Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Schwangerschaft (n= Anzahl der Patientinnen).
- Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Geburt (n: Anzahl der Patientinnen).
- Abbildung 15: Boxplot: Stärke der Epistaxis während der Schwangerschaft im Vergleich zu der Zeit vorher in Bezug zum Alter.
- Abbildung 16: Boxplot: Zusammenhang Alter und Auftreten von Epistaxis während der SST.
- Abbildung 17: Verteilung Wunsch nach medizinischer Beratung.
- Abbildung 18: Boxplot: Verteilung Zufriedenheit in Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Diagnose (0="eher unzufrieden"; 10="vollkommen zufrieden").
- Abbildung 19: Verteilung Beratung hilfreich in Zusammenhang mit Epistaxis während der Schwangerschaft.

6.4 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Kriterien des Scientific Advisory Boards der HHT Foundation International (Curaçao-Kriterien) zur klinischen Diagnostik der HHT. (11)
- Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Schwangerschaften (n: Anzahl der Patientinnen).
- Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung des Zeitpunkts der Diagnosestellung der Krankheit HHT.
- Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Beeinflussung der Familienplanung durch die Krankheit HHT.
- Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des Zeitpunkts des Komplikationsbewusstseins (n: Anzahl der Patientinnen).
- Tabelle 6: Verteilung des Komplikationsbewusstseins in zwei Altersgruppen (jünger/älter als 60 Jahre).
- Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Schwangerschaft mit prozentualem Anteil.
- Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung Zufriedenheit Epistaxis während der Geburt mit prozentualem Anteil.

7 Literaturverzeichnis

1. Ocran K, Förster U, Haake K, Wermke W. Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler-Weber-Rendu). *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128(49):2593–7. doi: 10.1055/s-2003-45199.
2. Seebauer CT, Kuehnel T, Uller W, Bohr C, Andorfer KE. Diagnostik und Behandlung der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie. *Laryngorhinootologie* 2020; 99(10):682–93. doi: 10.1055/a-1220-7045.
3. Weik C, Johanns W, Janssen J, Greiner L. Leber und hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). *Z Gastroenterol* 2000; 38(1):31–7. doi: 10.1055/s-2000-14847.
4. Gallitelli M, Pasculli G, Fiore T, Carella A, Sabbà C. Emergencies in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 2006; 99(1):15–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339212/>.
5. HG Sutton. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1864.
6. Babington BG. Hereditary epistaxis. *Lancet* 1865; 2:362–3.
7. M Rendu. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull Soc Méd Hôp (Paris)* 1896.
8. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1901; 12:333–7.
9. PARKESWEBER F. MULTIPLE HEREDITARY DEVELOPMENTAL ANGIOMATA (TELANGIECTASES) OF THE SKIN AND MUCOUS MEMBRANES ASSOCIATED WITH RECURRING HqMORRHAGES. *The Lancet* 1907; 170(4377):160–2. doi: 10.1016/S0140-6736(00)32590-9.
10. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases cause hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Johns Hopkins Bull* 1909; 20:63–73.
11. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am. J. Med. Genet.* 2000; 91(1):66–7. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000306)91:1<66::AID-AJMG12>3.0.CO;2-P.

12. Kjeldsen AD, Vase P, Oxhøj H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1996; 334(5):331–2.
13. Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK. Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). Eine interdisziplinäre Herausforderung. *HNO* 2002; 50(2):114–28. doi: 10.1007/s001060100537.
14. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Rendu-Osler-Weber-Syndrom – Klinik, Genetik und Therapie der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie: Schlusswort; 2003 [Stand: 23.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/37603/Rendu-Osler-Weber-Syndrom-Klinik-Genetik-und-Therapie-der-hereditaeren-haemorrhagischen-Teleangiektasie-Schlusswort>.
15. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333(14):918–24. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7666879/>.
16. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *Journal of medical genetics* 1992; 29(8):527–30. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1518020/>.
17. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditaer haemoragisk telangiektasi. Et populations-baseret studium af praevalens og mortalitet blandt danske HHT-patienter. *Ugeskr Laeger* 2000; 162(25):3597–601.
18. Stuhmann M, Argyriou L. Morbus Osler – Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie. *medgen* 2006; 18:324–9.
19. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(7):860–71. doi: 10.1038/ejhg.2009.35.
20. Plauchu H, Chadarévian JP de, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32(3):291–7. doi: 10.1002/ajmg.1320320302.
21. Shovlin CL, Hughes JM, Tuddenham EG, Temperley I, Perembelon YF, Scott J et al. A gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. *Nat Genet* 1994; 6(2):205–9. doi: 10.1038/ng0294-205.
22. Porteous ME, Curtis A, Williams O, Marchuk D, Bhattacharya SS, Burn J. Genetic heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of medical genetics* 1994; 31(12):925–6. doi: 10.1136/jmg.31.12.925.

23. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8(4):345–51. doi: 10.1038/ng1294-345.
24. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13(2):189–95. doi: 10.1038/ng0696-189.
25. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995; 4(5):945–9. doi: 10.1093/hmg/4.5.945.
26. McDonald J, Woodechak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015; 6:1. doi: 10.3389/fgene.2015.00001.
27. Stuhmann M, El-Harith E-HA. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genetics, pathogenesis, clinical manifestation and management. Saudi Med J* 2007; 28(1):11–21.
28. Goumans M-J, Dijke P ten. TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2018; 10(2):a022210. doi: 10.1101/cshperspect.a022210.
29. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2016; 8(5). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141051/>.
30. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG et al. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 1999; 284(5419):1534–7. doi: 10.1126/science.284.5419.1534.
31. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999; 245(1):31–9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00398.x.
32. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JM. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 1995; 88(12):879–87.

33. AAssar OS, Friedman CM, White RI. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1991; 101(9):977–80. doi: 10.1288/00005537-199109000-00008.
34. Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 1984; 79(5):363–7.
35. Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Di Gennaro L, Suppressa P, Sabbà C. Health-related quality of life in a rare disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease. *Qual Life Res* 2004; 13(10):1715–23. doi: 10.1007/s11136-004-7865-y.
36. Werner JA, Geithoff UW, Lippert BM, Rudert H. Behandlung der rezidivierenden Epistaxis beim Morbus Rendu-Osler-Weber. *HNO* 1997; 45(9):673–81. doi: 10.1007/s001060050141.
37. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geithoff UW, McDonald J, Proctor DD et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of medical genetics* 2011; 48(2):73–87. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553198/>.
38. Wu V, Kell E, Faughnan ME, Lee JM. In-Office KTP Laser for Treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Associated Epistaxis. *Laryngoscope* 2020. doi: 10.1002/lary.28824.
39. Papaspyrou G, Schick B, Al Kadah B. Nd:YAG Laser Treatment for Extranasal Telangiectasias: A Retrospective Analysis of 38 Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Review of the Literature. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 2016; 78(5):245–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486666/>.
40. Bertlich M, Kashani F, Weiss BG, Wiebringhaus R, Ihler F, Freytag S et al. Safety and Efficacy of Blue Light Laser Treatment in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Lasers Surg Med* 2021; 53(3):309–15. doi: 10.1002/lsm.23289.
41. Karapantzos I, Tsimpiris N, Goulis DG, van Hoecke H, van Cauwenberge P, Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(10):830–3. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15739086/>.

42. Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 1997; 11(1):55–62. doi: 10.2500/105065897781446829.
43. Wirsching KEC, Haubner F, Kühnel TS. Influence of temporary nasal occlusion (tNO) on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(4):1891–6. doi: 10.1007/s00405-016-4431-5.
44. Al Kadah B, Papaspyrou G, Schneider M, Schick B. First experiences with an individual nasal olive in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(1):117–22. doi: 10.1007/s00405-014-3086-3.
45. Stoksted P, Khan M, Kjellerup PE. Dermoplastische Behandlung des Morbus Osler. *HNO* 1976; 24(7):239–41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/783101/>.
46. Schaitkin B, Strauss M, Houck JR. Epistaxis: medical versus surgical therapy: a comparison of efficacy, complications, and economic considerations. *Laryngoscope* 1987; 97(12):1392–6. doi: 10.1288/00005537-198712000-00003.
47. Harrison DF. Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 1982; 92(3):314–20. doi: 10.1288/00005537-198203000-00017.
48. Zaffar N, Ravichakaravarthy T, Faughnan ME, Shehata N. The use of anti-fibrinolytic agents in patients with HHT: a retrospective survey. *Ann Hematol* 2015; 94(1):145–52. doi: 10.1007/s00277-014-2169-y.
49. Vaiman M, Segal S, Eviatar E. Fibrin glue treatment for epistaxis. *Rhinology* 2002; 40(2):88–91.
50. Peterson J. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Management. *Radiol Technol* 2017; 88(3):277–94.
51. Werner A, Bäumler W, Zietz S, Kühnel T, Hohenleutner U, Landthaler M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia treated by pulsed neodymium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) laser (1,064 nm). *Lasers Med Sci* 2008; 23(4):385–91. doi: 10.1007/s10103-007-0512-4.
52. Carette M-F, Nedelcu C, Tassart M, Grange J-D, Wislez M, Khalil A. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32(4):745–57. doi: 10.1007/s00270-008-9344-2.

53. Meier NM, Foster ML, Battaile JT. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: clinical aspects. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8(3):316–24. doi: 10.21037/cdt.2017.12.07.
54. Ahlhelm F, Lieb J, Schneider G, Müller U, Ulmer S. Morbus Osler. *Radiologe* 2013; 53(12):1084–90. doi: 10.1007/s00117-013-2552-z.
55. Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R et al. Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One* 2014; 9(2):e88812. doi: 10.1371/journal.pone.0088812.
56. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Green A, Vase P. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000; 248(3):255–62. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00725.x.
57. Andersen PE, Kjeldsen AD. Pulmonale arteriovenøse malformationer. Moderne behandlingsprincipper. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(33):4398–401.
58. Yipp BG, Kim JH, Lima R, Zbytnuik LD, Petri B, Swanlund N et al. The Lung is a Host Defense Niche for Immediate Neutrophil-Mediated Vascular Protection. *Sci. Immunol.* 2017; 2(10):eaam8929. doi: 10.1126/sciimmunol.aam8929.
59. Haitjema T, Westermann CJ, Overtoom TT, Timmer R, Disch F, Mauser H et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996; 156(7):714–9.
60. Jaskolka J, Wu L, Chan RP, Faughnan ME. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(2):307–14. doi: 10.2214/ajr.183.2.1830307.
61. Cottin V, Chinet T, Lavolé A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1):1–17. doi: 10.1097/MD.0b013e31802f8da1.
62. Geisthoff UW, Koester M, Fischinger J, Schneider G. Teleangiektasien--Epistaxis--vaskuläre Malformationen. Morbus Osler--die Suche nach der tickenden Zeitbombe. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(40):33–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15529666/>.

63. White RI, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 1988; 169(3):663–9. doi: 10.1148/radiology.169.3.3186989.
64. Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet P-Y, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology* 2006; 239(2):576–85. doi: 10.1148/radiol.2391050333.
65. Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Suppressa P, Cirulli A, Sabbà C et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: study of hepatic vascular alterations with multi-detector row helical CT and reconstruction programs. *Radiol Med* 2005; 109(1-2):125–38.
66. Ianora AAS, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004; 230(1):250–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645886/>.
67. Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E, Ojetti V, Holleran G, Gasbarrini A. Rendu-Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):130. doi: 10.1186/s13023-019-1107-4.
68. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette M-F, Gilbert-Dussardier B et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007; 9(1):14–22. doi: 10.1097/gim.0b013e31802d8373.
69. Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Buonamico P, Sabbà C, Angelelli G. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. *Abdom Imaging* 2004; 29(2):211–20. doi: 10.1007/s00261-003-0101-3.
70. Schelker RC, Andorfer K, Putz F, Herr W, Jung E-M. Identification of two distinct hereditary hemorrhagic telangiectasia patient subsets with different hepatic perfusion properties by combination of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with perfusion imaging quantification. *PLoS One* 2019; 14(4):e0215178. doi: 10.1371/journal.pone.0215178.
71. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011; 56(7):2166–78. doi: 10.1007/s10620-011-1585-2.

72. Mir O, Coriat R, Ropert S, Cabanes L, Blanchet B, Camps S et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs* 2012; 30(2):702–7. doi: 10.1007/s10637-010-9549-5.
73. Guilhem A, Fargeton A-E, Simon A-C, Duffau P, Harle J-R, Lavigne C et al. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One* 2017; 12(11):e0188943. doi: 10.1371/journal.pone.0188943.
74. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Sabbà C, Miller F et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006; 26(9):1040–6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01340.x.
75. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Blood Med* 2014; 5:191–206. doi: 10.2147/JBM.S45295.
76. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes. *Genet Med* 2014; 16(1):3–10. doi: 10.1038/gim.2013.62.
77. Chang Y-T, Wang H-P, Huang S-P, Lee Y-C, Chang M-C, Wu M-S et al. Clinical application of argon plasma coagulation in endoscopic hemostasis for non-ulcer non-variceal gastrointestinal bleeding--a pilot study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(44):441–3.
78. Sato Y, Takayama T, Takahari D, Sagawa T, Sato T, Abe S et al. Successful treatment for gastro-intestinal bleeding of Osler-Weber-Rendu disease by argon plasma coagulation using double-balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2:E228-9. doi: 10.1055/s-2007-966562.
79. Maarouf M, Runge M, Kocher M, Zähringer M, Treuer H, Sturm V. Radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Neurology* 2004; 63(2):367–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000130197.31844.16.
80. Weber M-A, Ahlhelm F, Essig M, Reith W, Stieltjes B. Therapieoptionen bei arteriovenösen Malformationen. *Radiologe* 2007; 47(10):893–9. doi: 10.1007/s00117-007-1529-1.
81. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous

- malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet* 2014; 383(9917):614–21. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62302-8.
82. Maher CO, Piegras DG, Brown RD, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001; 32(4):877–82. doi: 10.1161/01.str.32.4.877.
83. Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(3):477–84.
84. M. Franz, F. Kainer, P. Husslein. Physiologie des mütterlichen Organismus und Erkrankungen in der Schwangerschaft. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 23.02.2015 [Stand: 08.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-geburtshilfe/physiologie-des-muetterlichen-organismus-und-erkrankungen-in-der-schwangerschaft?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44369-9_21.
85. Maternal adaptations to pregnancy: Cardiovascular and hemodynamic changes - UpToDate; 2021 [Stand: 08.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-cardiovascular-and-hemodynamic-changes>.
86. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98(3):394–403.
87. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiology clinics* 2012; 30(3):317–29. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22813360/>.
88. Klein HH, Pich S. Physiologische Änderungen des Herz-Kreislauf-Systems in der Schwangerschaft. *Herz* 2003; 28(3):173–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12756474/>.
89. Valdés G, Corthorn J. Challenges posed to the maternal circulation by pregnancy. *IBPC* 2011; 4:45–53. doi: 10.2147/IBPC.S8393.
90. Nevo O, Soustiel JF, Thaler I. Maternal cerebral blood flow during normal pregnancy: a cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(5):475.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.031.

91. Dupuis O, Delagrangé L, Dupuis-Girod S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1):5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910869/>.
92. Wain K, Swanson K, Watson W, Jeavons E, Weaver A, Lindor N. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and risks for adverse pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(8):2009–14. doi: 10.1002/ajmg.a.35458.
93. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008; 115(9):1108–15. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01786.x.
94. Gussem EM de, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG et al. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol* 2014; 123(3):514–20. doi: 10.1097/AOG.000000000000120.
95. Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(1):33. doi: 10.1186/1750-1172-7-33.
96. Mikołajczyk-Solińska M, Leończyk K, Brzezina A, Rossa S, Kasznicki J. Life-threatening Anaemia in Patient with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Syndrome). *Open Med (Wars)* 2020; 15:134–8. doi: 10.1515/med-2020-0020.
97. Li S, Wang S-J, Zhao Y-Q. Clinical features and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(31):e11687. doi: 10.1097/MD.00000000000011687.
98. Abdolrahimzadeh S, Formisano M, Marani C, Rahimi S. An update on the ophthalmic features in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Int Ophthalmol* 2022. doi: 10.1007/s10792-021-02197-y.
99. Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngologic clinics of North America* 2018; 51(1):237–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217066/>.
100. Krulewicz NA, Fix ML. Epistaxis. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2019; 37(1):29–39. doi: 10.1016/j.emc.2018.09.005.

101. Halderman AA, Ryan MW, Marple BF, Sindwani R, Reh DD, Poetker DM. Bevacizumab for Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: An Evidence-based Review. *Am J RhinolAllergy* 2018; 32(4):258–68. doi: 10.1177/1945892418768588.
102. Giambanco L, Iannone V, Borriello M, Scibilia G, Scollo P. The way a nose could affect pregnancy: severe and recurrent epistaxis. *Pan Afr Med J* 2019; 34:49. doi: 10.11604/pamj.2019.34.49.19558.
103. Piccioni MG, Derme M, Salerno L, Morrocchi E, Pecorini F, Porpora MG et al. Management of Severe Epistaxis during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2019; 2019:5825309. doi: 10.1155/2019/5825309.
104. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of internal medicine* 2020; 173(12):989–1001. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894695/>.
105. Wirsching KEC, Kühnel TS. Update on Clinical Strategies in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia from an ENT Point of View. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10(2):153–7. doi: 10.21053/ceo.2016.00318.
106. Ouanounou A, Haas DA. Drug therapy during pregnancy: implications for dental practice. *Br Dent J* 2016; 220(8):413–7. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.299.
107. Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, Rivière S, Morinière S, Hatron P-Y et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2014; 12(9):1494–502. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040799/>.
108. Albiñana V, Cuesta AM, Rojas-P I de, Gallardo-Vara E, Recio-Poveda L, Bernabéu C et al. Review of Pharmacological Strategies with Repurposed Drugs for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related Bleeding. *JCM* 2020; 9(6):1766. doi: 10.3390/jcm9061766.
109. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2011; 12(4):503–16. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21294602/>.

110. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A et al. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2017; 389(10084):2105–16. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
111. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 2007; 98(5):1031–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000608/>.
112. Denise Williams M, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *The Medical clinics of North America* 1992; 76(3):631–47. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1578961/>.
113. Droege F, Lueb C, Thangavelu K, Stuck BA, Lang S, Geisthoff U. Nasal self-packing for epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia increases quality of life. *Rhin* 2019; 57(3):231–9. doi: 10.4193/Rhin18.141.

8 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christopher Bohr für die Überlassung dieses Themas und die stetige Betreuung während dieser Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Kornelia Andorfer für ihre hervorragende und engagierte Betreuung während dieser Dissertation, sowie für ihre effizienten Korrekturen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Florian Zeman, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung immer behilflich war.

Bei Frau Heike Limmer bedanke ich mich für die Hilfe bei der Beschaffung der Patientendaten und die Einarbeitung in das Datensystem.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die mir mit ihrer stetigen Unterstützung, ihrem Vertrauen und ihrem liebevollen Zuspruch dieses Studium und diese Arbeit ermöglicht hat.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinem Raphael für die großartige Unterstützung und den unermüdlichen Rückhalt während meiner Dissertation und meinem Studium.