

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in dieser Ausgabe steht das von Willebrand-Syndrom im Mittelpunkt. Es werden die Funktionen des von Willebrand-Faktors, die Symptome quantitativer oder qualitativer Anomalien des Faktors, die Diagnostik und die Therapieempfehlungen des Syndroms dargestellt. Dieses Thema wurde übrigens in vielen Ihrer Antwortkarten als gewünscht genannt.

In Kürze können Sie auch zu dieser Ausgabe zehn Fragen online beantworten und dafür schnell und kostenlos CME-Punkte erwerben. Falls Sie es nicht schon längst getan haben: Schauen Sie unter www.cme-terminal.de und lesen Sie Aktuelles zum Thema CME. Doch ebenso interessant ist: Es warten noch mehr Trainingsmodule und CME Punkte auf Sie. Sie werden zu www.gerinnungsforum.net geleitet. Arbeiten Sie – wann immer Sie Zeit und Lust haben – eine Vielzahl von Kasuistiken durch. Nach Beantwortung von jeweils 10 Fragen erhalten Sie fast in Echtzeit Ihre Zertifikate zur späteren Vorlage bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Studien und Befragungen haben das wachsende Interesse der Kollegen am bequemen Punkterwerb im Internet ergeben. Darauf haben auch die Kammern reagiert: Die Zahl der online erzielbaren Punkte ist bald bundesweit nicht mehr limitiert.

Nutzen Sie unser Angebot und geben Sie uns ein Feedback. Alle in der Redaktion Beteiligten sind für jeden Vorschlag im Sinne der Optimierung dankbar.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall

Intrakranielle Blutung bei von Willebrand-Syndrom 1–3

Zum aktuellen Fall

„von Willebrand“:

Arzt, Faktor und Syndrom 3–8

Das von Willebrand-Syndrom –

immer erblich? 8–10

Expertenforum

Therapie des

von Willebrand-Syndroms 10–13

Post scriptum: Hämophilie

Faktor VIII und IX-Mangel 14–16

Der aktuelle Fall

Intrakranielle Blutung bei von Willebrand-Syndrom

Therapie einer intraoperativen Komplikation

Im Rahmen einer hypertensiven Krise erlitt ein Patient (66 Jahre, Körpergewicht 64 kg) freitags neurologische Ausfälle und einen Bewusstseinsverlust. Er wurde zunächst in der internistischen Notaufnahme eines auswärtigen Krankenhauses wegen entgleister Blutdruckwerte (z. T. systolisch über 270 mmHg) behandelt und entsprechend diagnostiziert.

Auswärtiger CT-Befund

Zur Aufklärung der Bewusstseinslage erfolgte noch im peripheren Krankenhaus eine kraniale Computertomografie. Sie ergab eine ausgedehnte **Einblutung** rechts **occipito-parietal** mit einer Größe von 5 x 2 x 4 cm. Der rechte Seitenventrikel war nahezu vollständig komprimiert und die Mittellinie circa 8 mm nach links verlagert (Abb. 1). Neurologisch waren zu diesem Zeitpunkt eine Hemiparese links sowie ein kompletter Bewusstseinsverlust auffällig.

Kraniotomie, erneute Blutung und Verlegung

Unter dem Bild dieser neurologischen Situation und des CT-Befundes wurde der Patient **kraniotomiert** und die Blutung ausgeräumt.

Am Folgetag zeigte sich bei unveränderter neurologischer Befundkonstellation im Kontroll-CT eine **erneute Einblutung** an gleicher Stelle. Der Patient wurde daraufhin am Samstag gegen 21.00 Uhr in die Universitätsklinik verlegt.

Im Verlegungsbericht und in den perioperativen Befundbögen ergab sich folgende Konstellation:

- › aPTT an der oberen Normgrenze,
- › Quickwert 75 %,
- › Thrombozytenzahl 148.000/µl.

Der Patient war außerdem Hepatitis B-Antigen positiv sowie Hepatitis C-Antigen negativ, aber Hepatitis C-Antikörper positiv. Die weitere Labordiagnostik war unauffällig.



Abb. 1: CT-Befund

Die stark schwankenden Blutdruckwerte waren intraoperativ durch den Einsatz von Vasodilanzien im Bereich bis maximal 180 mmHg systolisch eingestellt worden.

Aufnahmebefund

Der Patient wurde intubiert und analgosediert zuverlegt. In der Notaufnahme wurde ein Blutdruck von 160/90 mmHg gemessen. Die Herzfrequenz betrug 123/min, die periphere Sauerstoffsättigung 95 %. Die Pupillen waren zu diesem Zeitpunkt beidseits mittelweit und reagierten auf Licht.

Bei Reduktion der Analgosedierung zeigte der Patient unkoordinierte Bewegungen. Ein Meningismus war nicht nachweisbar.

Im sofort durchgeführten **Kontroll-CT** ergab sich an der bereits beschriebenen Stelle eine ausgedehnte neue Einblutung rechts occipito-parietal, die nicht klar abgrenzbar 4 x 2 x 3 cm umfasste. Außerdem war der rechte Seitenventrikel vollkommen komprimiert und die Mittellinie mäßig um 3 mm nach links verlagert.

Zweiter neurochirurgischer Eingriff

Unter dem Eindruck des Vorbefundes, der Anamnese und des CT-Befundes wurde der Patient erneut neurochirurgisch versorgt. Bei Verlegung in den OP-Trakt trafen die aktuellen basalen Laborwerte ein:

- › aPTT 48 s,
- › Quick 72 %,
- › Thrombozytenzahl 134.000/ μ l.

Zum Ausschluss einer eventuell vorliegenden Gerinnungsstörung

wurden außerdem Faktor VIII, Blutungszeit und von Willebrand-Faktor bestimmt.

Intraoperative Blutungskomplikation

Nach Einschleusung in den Operationssaal, entsprechender Lagerung und kurz vor Beginn der Kraniotomie waren die entsprechenden Laborwerte verfügbar: Die Konzentration des **von Willebrand-Faktors** war deutlich **erniedrigt**.

Noch vor der chirurgischen Intervention entschloss sich der Anästhesist bei verlängerter Blutungszeit **Desmopressin** (DDAVP) in einer Dosierung von 0,3 μ g pro kgKG zu verabreichen.

Während der Präparationsphase und der beginnenden Ausräumung des frischen Einblutungsherdes zeigte sich an der großen Ausräumungsstelle eine deutlich vermehrte Blutungsneigung. Diese war nicht mit konventionellen Maßnahmen erfolgreich zu therapieren.

Eine **Beendigung der Operation** war unter diesen Umständen **nicht möglich**.

Inzwischen waren 60 Minuten seit Applikation von DDAVP vergangen. Ein Therapieerfolg war nicht zu verzeichnen. Nach Entnahme von weiterem Blut zur Bestimmung der von Willebrand-Aktivität erfolgte der Entschluss, zusätzlich ein vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat zu substituieren. Da der Ausgangswert der Faktor VIII-Konzentration bei 26 % lag, wurde Haemate® HS (**Faktor VIII-/von Willebrand-Faktor-Komplex**) in einer Dosierung von 50 internationalen Einheiten/kgKG appliziert.

Erster Erfolg

Nach dieser Therapiemaßnahme zeigte sich im Operationsfeld ein deutliches Sistieren der vielfältigen kleinen Blutungsherde. Es konnte im Weiteren bei ausreichend trockenen Wundverhältnissen die **Operation** erfolgreich **beendet** werden. Der Patient wurde intubiert und beatmet auf die Intensivstation zurückverlegt.

Intensivmedizinischer Verlauf

Der Blutdruck wurde kontinuierlich invasiv gemessen. Das Ziel der antihypertensiven Therapie waren systolische Werte nicht über 140 mmHg, was auch erreicht wurde. Unter entsprechender Intensivtherapie (adäquates Volumenmanagement, Beatmung und Aufrechterhaltung der Hämostase) befand sich der Patient im Folgenden in einem stabilen Zustand. Die Faktor VIII-Konzentration und die von Willebrand-Aktivität wurden ständig kontrolliert.

Weitere Substitution

Unter dem Eindruck der Zweitblutung und des schweren Verlaufes wurde eine Substitution mit F VIII/vWF-Konzentrat für die nächsten fünf Tage beibehalten. Die angestrebte Zielgröße für die Faktor VIII-Aktivität lag bei minimal 50 %.

In den **Kontroll-CT Untersuchungen** war keine erneute Rezidivblutung nachweisbar.

Unter kontinuierlicher Blutdruckstabilisierung konnte die Analgosedierung am dritten Tag reduziert und der Patient am fünften Tag extubiert werden.

Die Aufwachphase gestaltete sich schwierig. Die Vigilanz war über

die nächsten drei bis vier Tage beeinträchtigt. Neurologisch zeigte sich weiterhin eine leichte, betont Hemiparese rechts.

Die **Faktor VIII-Konzentration** blieb nach etwa fünf Tagen und Abbruch der Substitution in einem Bereich von 40 bis 60 % stabil.

Blutungszeit und **PTT** lagen im Normbereich.

Eine Veränderung der **Thrombozytenzahlen** trat nicht auf, die Anzahl lag immer zwischen 120.000 bis 170.000 Thrombozyten/ μ l.

Bestätigung der Diagnose

Am zehnten Tag konnte der Patient über die neurologische „intermediate care station“ in die Anschlussheilbehandlung verlegt werden. Die Diagnose „von Willebrand-Syndrom“ war zu diesem Zeitpunkt durch die Analyse des von Willebrand-Faktors als **Typ 1** (teilweiser Mangel des von Willebrand-Faktors) qualifiziert worden (siehe „Zum aktuellen Fall“).

Fazit

Diese Kasuistik zeigt den erfolgreichen Einsatz von **Faktor VIII/von Willebrand-Faktor-Komplex** als „Goldstandard“ zur Therapie von Blutungen bei Vorliegen eines von Willebrand-Syndroms. Weitere Anwendungsgebiete sind:

- › Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) sowie
- › bei erworbenem Faktor VIII-Mangel
- › Therapie bei Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII

› Prophylaxe bei von Willebrand-Syndrom

Unter „Zum aktuellen Fall“ werden die physiologischen Funktionen von Faktor VIII und des von Willebrand-Faktors bei der Hämostase dargestellt. Im „Expertenforum“ wird näher auf das Therapieregime eingegangen.

Zum aktuellen Fall

„von Willebrand“: Arzt, Faktor und Syndrom

Der Arzt Erik Adolf VON WILLEBRAND beobachtete in den 20er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Finnland eine angeborene Blutungsneigung, die der Hämophilie ähnelte, sich aber in wesentlichen Punkten von ihr unterschied. Er nannte sie deshalb „hereditäre Pseudohämophilie“. An weiteren Untersuchungen beteiligte sich der Leipziger Hämatologe Rudolf JÜRGENS, so dass die Erkrankung ursprünglich als „von Willebrand-Jürgens-Syndrom“ bezeichnet wurde. Heute ist die Kurzform „von Willebrand-Syndrom“ (vWS) üblich. International nennt man die Erkrankung „von Willebrand Disease“. Was steckt dahinter?

In den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde es möglich, den Gerinnungsfaktor VIII laborchemisch zu erfassen. Man fand eine häufige Verbindung zwischen vWS mit einer Erniedrigung der Faktor VIII-Konzentration. In den 60er Jahren wiesen mehrere

Bei dem Patienten handelte es sich um die erste Hirnblutung. Anamnestisch konnten lediglich Nasen- und Blasenblutungen eruiert werden. Der Patient erhielt einen Mitteilungsbrief der Klinik und wurde nach dem Ereignis in Angiologie- sowie Gerinnungssprechstunden kontinuierlich betreut.

Prof. Dr. med. D.M. Albrecht (Dresden)

Arbeitsgruppen bei vW-Patienten eine verminderte Fähigkeit zur Thrombozytenaggregation nach. Im gleichen Jahrzehnt entdeckte man auch, dass die Gabe der ersten entwickelten Faktor VIII-Konzentrate auch die Symptome der vW-Patienten bessern konnte. Das Jahr 1971 brachte gleich zwei Erkenntnisse.

- › vW-Patienten mangelt es an einem bestimmten Protein bzw. es liegt in nicht funktionstüchtiger Form vor.
- › Das Antibiotikum Ristocetin fördert die Thrombozytenaggregation im Plasma von Gesunden wie von hämophilen Patienten, nicht jedoch von vW-Patienten.

Das betroffene Protein wurde seitdem vW-Faktor (vWF) oder Ristocetin-Kofaktor genannt. Der vWF ist im Komplex mit FVIII in mittelhochgereinigten Konzentraten enthalten, die sich somit zur Substitution bei Blutungen anbieten. In den 80er Jahren wurden hochgereinigte plasmatische und rekombinante

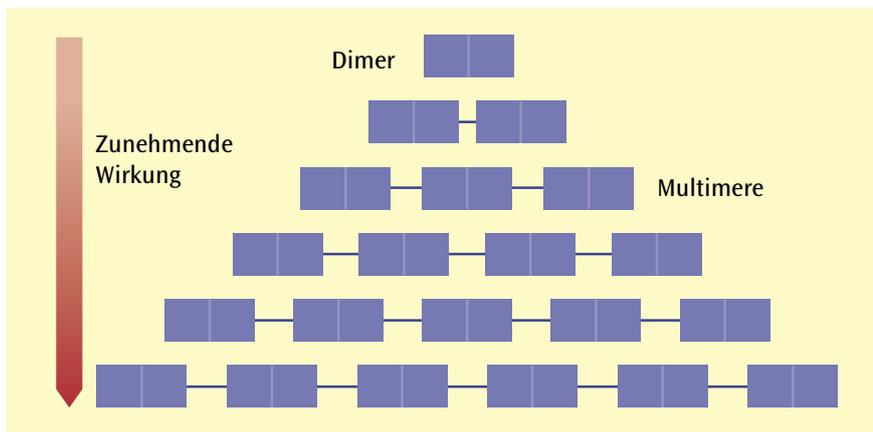


Abb. 2: Der von Willebrand-Faktor als Multimer (verknüpfte Dimere) mit größenabhängiger Wirksamkeit

FVIII-Produkte entwickelt, die **keinen vWF** mehr enthalten und zur Therapie des vWS somit **nicht** geeignet sind.

Soviel zur Historie und zu den Begriffen. Welche Aufgabe haben vWF und Faktor VIII bei der Hämostase?

Funktion von vWF und Faktor VIII

Der **vWF** ist ein großes Glykoprotein, das durch Verknüpfung vieler von Willebrand-Moleküle (Dimere) zu langen Ketten (Multimere) mit Molekulargewichten bis zu 20.000 kDa entsteht (Abb. 2). Es wird in den Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert. Das Protein lässt sich in Thrombozyten, im Plasma und im Endothel nachweisen. Die Speicherorte in den Endothelzellen, die „Weibel-Paladebodies“, sind elektronenmikroskopisch darstellbar.

Bei der primären Hämostase kommt der **Adhäsion** von **Thrombozyten** an Gefäßläsionen zentrale Bedeutung zu. Diese Anhaftung an subendotheliale Strukturen (z. B. Kollagen) wird durch den vWF vermittelt, der sowohl an die Glykoproteinrezeptoren (Integrine) der Thrombozyten wie auch an das subendotheliale Kollagen binden kann. Der wichtigste Adhäsions-

rezeptor des vWF ist das **Glykoprotein Ib**. Die Anhaftung führt zur Aktivierung der Plättchen. Sie exprimieren daraufhin die zweite Bindungsstelle für vWF, die **Glykoproteine IIb/IIIa**.

Der **vWF** stellt somit eine Art **Brücke** zwischen Subendothel und Thrombozyten dar (Abb. 3).

- › Hier wird schon deutlich: Ein Fehlen oder Defekte des vWF schlagen sich in einer fehlenden oder beeinträchtigten Thrombozytenadhäsion und -aggregation nieder.

Die von Willebrand-Multimere sind die größten Moleküle im Plasma mit einer Konzentration von 1 mg/dl. Mit **zunehmender Multimerengröße** nimmt die **Wirksamkeit** zu, also die Bindungsstärke zu Kollagen und Thrombozyten. Je höher der Anteil an großen Multimeren in einem Faktor VIII/vWF-Konzentrat ist, desto besser wirkt es daher auch zur Blutstillung beim von Willebrand-Syndrom (vWS).

Günstige Verbindung

Der **Faktor VIII** zirkuliert im Blut als **Komplex** mit dem vWF. Dabei fungiert der vWF als **Trägerprotein** für den FVIII. Die Komplexbildung

aus FVIII und vWF bietet mehrere Vorteile:

- › Der Komplex ist stabiler als die Einzelkomponenten.
- › FVIII wird besser vor Proteolyse geschützt und hat damit eine deutlich längere Halbwertszeit.
- › FVIII wird zusammen mit den Thrombozyten an den Verletzungsort transportiert und liegt somit an diesen Stellen automatisch in hoher Konzentration vor.
- › Die Gerinnungsvorgänge werden an der Stelle der Verletzung konzentriert.

Faktor VIII selbst ist keine Serinprotease wie die meisten anderen Gerinnungsfaktoren, sondern ist – neben Kininogen und Faktor V – ein Kofaktor (Akzelerator) der Gerinnung. Er beschleunigt die **Aktivierung des Faktors X** durch den aktivierten Faktor IX (F IXa) ganz erheblich, und zwar um das 1.000-fache.

Der aktivierte **Faktor X** (F Xa) wiederum wandelt **Prothrombin in Thrombin** um, ähnlich wie oben beschrieben unter erheblicher Akzelerierung durch den aktivierten Faktor V. Thrombin schließlich bewirkt die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und somit die Gerinnungsbildung (siehe S. 15).

Um diese Funktion zu erfüllen, muss Faktor VIII aus dem Komplex mit dem vWF herausgelöst werden. Dies geschieht durch Aktivierung und Spaltung von Faktor VIII durch geringe Mengen von **Thrombin**, die durch Aktivierung über FVIIa entstanden sind.

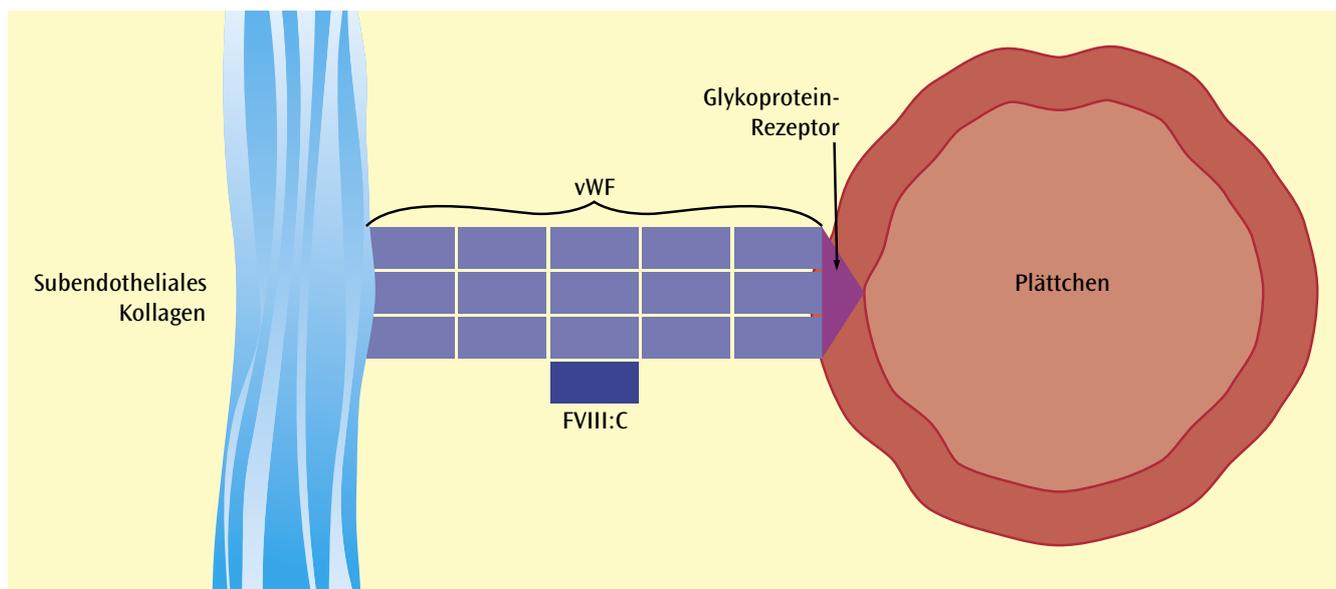


Abb. 3: (modifiziert nach Hiller und Riess [1]): vWF als „Brücke“ zwischen Thrombozyten und Subendothel und als Trägerprotein für Faktor VIII

Klassifizierung des von Willebrand-Syndroms

Ein Fehlen, eine Verminderung oder ein Defekt des vWF geht mit der Beeinträchtigung oder dem Verlust der oben genannten Funktionen einher (siehe Symptome). Das von Willebrand-Syndrom (vWS) kann in unterschiedlichen Formen vorliegen. Sie zeichnen sich entweder durch einen Mangel oder einen Funktionsdefekt des vWF aus. Sie werden dementsprechend klassifiziert. Die Unterteilung besteht aus drei Typen, wobei der Typ 2 in vier weitere Untertypen aufgliedert wird:

| | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| › Typ 1 | |
| › Typ 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Typ 2A • Typ 2B • Typ 2M • Typ 2N |
| › Typ 3 | |

Typ 1

Der Typ 1 ist charakterisiert durch eine mehr oder weniger verminderte Menge des vWF. Die vorhandenen Faktoren haben eine normale Funktion. Die Verteilung

der Multimere ist unauffällig. Die Vererbung ist fast ausschließlich autosomal dominant. Nach einer Untersuchung von SCHNEPPENHEIM und BUDDE sind über 35 % der behandelten Patienten in Deutschland von Typ 1 betroffen^{3,4,5}.

Typ 2

Beim Typ 2 sind die **Struktur** und die **Funktion** des vWF **gestört**. Über **60 %** der Erkrankten leiden an einer Form des Typs 2.

In dieser Gruppe ist der Untertyp **2A** mit über **90 % am häufigsten** vertreten. Für ihn ist eine Verschiebung von großen zu kleinen Multimere typisch: Große Multimere fehlen (Wirksamkeit!) und kleine sind vermehrt vorhanden.

Die großen Multimere werden entweder vermindert synthetisiert oder schneller abgebaut. Der Erbgang ist bevorzugt dominant, kann aber auch rezessiv sein.

Beim **Typ 2B** liegt eine **erhöhte Affinität** des vWF zu den Thrombozyten vor. Schon unter physiologischen Bedingungen bindet der Fak-

tor an die Thrombozyten und führt so zu einer Thrombozytopenie. Der Erbgang ist dominant. Etwa 6,5 % der an Typ 2 Erkrankten sind von diesem Untertyp betroffen.

Beim **Typ 2M** ist die **Bindung** zwischen **vWF, den Thrombozyten oder der subendothelialen Matrix gestört**. Die Multimerenstruktur ist normal (daher „M“). Typ 2M macht etwa 2,5 % des Typs 2 aus. Der Erbgang ist dominant.

Der erste Patient des **Typs 2N** kam aus der Normandie und war so für das „N“ Namensgeber.

Bei dieser Form ist die **Bindung zwischen vWF und Faktor VIII beeinträchtigt**. Die anderen Funktionen und die Multimerenstruktur sind unbeeinträchtigt. Da der **Faktor VIII** aber wegen der fehlenden Komplexbildung ungeschützt ist und sehr schnell proteolytisch abgebaut wird, ist dessen Aktivität oft auf unter 25 % **reduziert**. Dieser Subtyp kann mit der Hämophilie verwechselt werden. Etwa 2 % des Typs 2 gehören diesem Untertyp an. Der Erbgang ist rezessiv.

Typ 3

Etwa 3 % der Erkrankten leiden unter Typ 3. Hier **fehlt der vWF** völlig. **Faktor VIII** kann somit wie bei Typ 2N nicht mehr stabilisiert werden. Dies führt neben dem Fehlen des vWF auch zum **F VIII-Mangel** im Blut, die Aktivität liegt meist unter 10 %. Mitunter ist sie noch viel geringer (unter 1 %), was zu Hämophilie-typischen Spontanblutungen – z. B. in Gelenke – führen kann. Es handelt sich wie bei Typ 1 um ein quantitatives Problem, das aber eine wesentlich schwerere Symptomatik zeigt und unbedingt therapiebedürftig ist (siehe Expertenforum).

- › **Typ 1 und 3** sind also durch **quantitative**, **Typ 2** mit seinen Untertypen durch **qualitative**, **also funktionelle Anomalien** gekennzeichnet.

Die Symptome

Das klinische Bild ist sehr heterogen, und die diagnostischen Parameter beim Typ 1 sind nicht sicher. Daher wird die Häufigkeit sehr unterschiedlich angegeben.

Das vWS gehört mit einer Prävalenz zwischen 0,1 % und 1 % der Bevölkerung jedoch zu den **häufigsten angeborenen Blutgerinnungsstörungen**. Meistens fallen sie jedoch so mild aus, dass sie – außer in Extremsituationen – zu keiner klinischen Symptomatik führen.

Die Symptome hängen vom Schweregrad und vom Typ der Erkrankung ab.

Bei **Typ 1 und 2** sind folgende Manifestationen typisch:

- › Schleimhautblutungen wie Nasenbluten (Epistaxis) und Gingivablutungen
- › kleinflächige Hautblutungen (Ekchymosen) nach Bagatelltraumen
- › Menorrhagien
- › Gastrointestinale Blutungen
- › Nierenblutungen
- › Verstärkte Blutungen nach Operationen („Der aktuelle Fall“) und Zahnextraktionen
- › schwere maternale Blutungen nach Geburt
- › verstärkte Blutungen nach Tonsillektomie
- › Verstärkte Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Azetylsalizylsäure

Bei schwerem Typ 1 und **Typ 3** kommt es zur massiven Adhäsionsstörung und aufgrund des Faktor VIII-Mangels zusätzlich zu einer schweren plasmatischen Gerinnungsstörung, deren klinisches Bild der mittelschweren bis schweren Hämophilie gleicht. So werden Blutungen in Gelenke und Muskeln beobachtet. Von dieser schwersten Form des vWS sind in Deutschland etwa 250 Patienten betroffen.

Die Diagnostik

Wegen der unterschiedlichen Typen der Erkrankung, der unterschiedlichen Verlaufsformen sowie der Abhängigkeit von der Blutgruppe und von Stress-Situationen ist die Diagnostik nicht immer einfach. Häufig müssen die entsprechenden Untersuchungen wiederholt werden.

Die Diagnostik sollte grundsätzlich zu einem Zeitpunkt durchgeführt werden, zu dem weder eine Blutung, eine Schwangerschaft noch

ein akuter Infekt vorliegen. Auch sollten vorher keine körperlichen Anstrengungen unternommen worden sein.

Die Erfassung der **Anamnese** des **Betroffenen** und – wegen der Erblichkeit – auch die der **Familienmitglieder** ist sehr wichtig.

Die **körperliche Untersuchung** kann Hinweise auf Blutungen (Schleimhaut, Haut) ergeben.

Laboranalyse

Einer zunächst **orientierenden** Diagnostik schließt sich die **spezifische** Diagnostik an. Bei Bestätigung der Diagnose „vWS“ dienen weitere Tests zur Bestimmung des Typs und des Subtyps.

Orientierende ...

- › Die **Blutungszeit** ist bei verminderten und funktionsgestörten Thrombozyten und beim vWS verlängert (normal 2 bis 7 min). Hier kann sich ein erster Hinweis ergeben. Diese Methode **verliert** bei einigen Fragestellungen jedoch zunehmend **an Bedeutung**.
- › Sie wird oft ersetzt durch die in-vitro-Blutungszeitbestimmung mit Hilfe des Platelet Function Analysers (**PFA 100**). Er weist eine ausreichend hohe Sensitivität, zumindest bei mittelschweren und schweren Formen des vWS auf. Bei Typ 1 können die Ergebnisse jedoch normal sein.
- › Ein weiterer, lediglich orientierender Test ist die Bestimmung der **aPTT**. Mit ihrer Hilfe kann die sekundäre Hämostase beurteilt werden. Das vWS beeinflusst nicht direkt diesen Parameter. Man findet jedoch pathologische Werte, wenn ein Mangel an Fak-

tor VIII vorliegt, was bei einem schweren Typ 1, Typ 2N und Typ 3 der Fall sein kann.

... und spezifische Diagnostik

- Die **Faktoren VIII und IX** werden bestimmt, wenn die orientierende Diagnostik eine Blutungsneigung bestätigt. Ein Mangel an **Faktor IX** weist auf eine **Hämophilie B** hin.
- Bei Mangel an **Faktor VIII** müssen **weitere Tests** angeschlossen werden. Sie werden im Folgenden aufgeführt. Sind diese jedoch **unauffällig**, so liegt eine **Hämophilie A** vor.
- **Immunologisch** ist die Menge des **vWF** bestimmbar, in der Regel mit einem **ELISA-Test** (Enzym Linked Immuno Sorbent Assay) unter Verwendung monoklonaler oder polyklonaler Antikörper. Sie wird als vWF-Antigen (**vWF:Ag**) in E/ml oder in % der Norm angegeben. Dieser **quantitative Test** sagt nichts über die Funk-

tionstüchtigkeit des vWF aus. Hierbei muss bedacht werden: Patienten mit Blutgruppe 0 haben physiologisch etwa 20 % weniger vWF im Blut als Menschen mit anderen Blutgruppen. Da der vWF ein Akut-Phase-Protein ist, schwankt der Gehalt auch stark bei besonderen Belastungen (z. B. Stress, Infektionen).

- Das Antibiotikum **Ristocetin** löst in-vitro in Gegenwart des vWF eine Thrombozytenaggregation aus. Dabei sind bevorzugt die größten Multimere des vWF beteiligt. Diese „Kooperation“ zwischen vWF und Ristocetin wird als Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (**vWF:RCo**) bezeichnet. Der Wert wird in E/ml angegeben. Dieser Test zur vW-Aktivität gehört zur Routine. Er kann aber mitunter unterschiedliche oder nicht reproduzierbare Ergebnisse zeigen. Daher wurde für die Bestimmung der vWF-Aktivität noch ein anderer ELISA-Test entwickelt, der allerdings noch

nicht Laborroutine ist: der **Kollagen-Bindungstest**.

- Der Kollagen-Bindungstest sagt etwas aus über die Fähigkeit des vWF, an Kollagen (z. B. bei Gefäßläsion) zu binden, also über seine **biologische Funktion**. Diese wird als Kollagen-Bindungs-Aktivität (**vWF:CB**) bezeichnet.
- Die Affinität des vWF an Glykoprotein Ib kann mit Hilfe des Ristocetin-induzierten Plättchen-Aggregations-Test (**RIPA**) gemessen werden. Aus der obigen Beschreibung der Subtypen des Typs 2 wird klar: Ausschließlich bei **Typ 2B** ist RIPA erhöht, ansonsten immer mehr oder weniger stark vermindert.
- Aus der Beschreibung des **Typs 2N** wird deutlich: Er kann über den **vWF-FVIII-Bindungstest** identifiziert werden. Dieser Test erlaubt die Abgrenzung zu einer milden Hämophilie. Wegen fehlender Stabilisierung durch vWF ist hier auch ein Abfall des Faktors VIII typisch.

TABELLE 1: LABORERGEBNISSE BEI vWS TYP 1, 2 UND 3

| Test | Typ 1 | Typ 2A | Typ 2B | Typ 2M | Typ 2N | Typ 3 |
|--------------|----------------|-----------------------------------|--------------|----------------|----------------|--------|
| Blutungszeit | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | normal | ↑↑ |
| FVIII:C | ↓ | ↓/normal | ↓/normal | ↓/normal | ↓↓ | ↓↓ |
| vWF:Ag | ↓ | ↓ | ↓/normal | ↓ | normal/↓ | fehlt |
| vWF:RCo | ↓ | ↓ | ↓ | ↓/normal | normal/↓ | fehlt |
| RIPA | normal/↓ | ↓/normal | ↑↑ | ↓/normal | normal | fehlt |
| Multimere | alle vorhanden | große und/oder mittelgroße fehlen | große fehlen | alle vorhanden | alle vorhanden | fehlen |

modifiziert nach [2]

Hingegen können vWF:RCo und vWF:Ag normal sein. Diese Konstellation kann eine milde bis schwere Hämophilie vortäuschen, die durch Gabe von hochreinem FVIII jedoch nur kurzzeitig normalisiert werden kann.

- Auf die Bedeutung der unterschiedlichen Größe der Multimere des vWF wurde eingangs hingewiesen. Die Bandbreite der Größenverteilung der Multimere kann durch **Elektrophorese** (Multimerenanalyse) bestimmt werden. Mit der Methode wird so die Abwesenheit großer, also wirksamer Multimere erkannt.

Die Tabelle 1 schafft einen Überblick über die wichtigsten Befunde bei

den entsprechenden Typen des vWS. Zusammenfassend kann man sich zu den unterschiedlichen Typen merken:

- Typ 2A und Typ 2B können durch RIPA unterschieden werden.
- Typ 2N kann durch Faktor VIII-Bindungstest von der Hämophilie A unterschieden werden.
- Typ 2M unterscheidet sich meist durch einen erniedrigten RIPA vom Typ 1.

Bei den Typen 1 und 3 ist bei normaler Thrombozytenfunktion das Verhältnis von vWF:Ag zu vWF:RCo normal.

Und nicht zu vergessen: Unter Umständen kann eine Labordiagnostik von Familienangehörigen ergänzende Hinweise liefern. pk

Quellen:

1. Hiller E, Riess H: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose – Grundlagen, Klinik, Therapie*. Wissenschaftliche Verlagsges. mbH Stuttgart (2002)
2. ohne Autor: „Hämophilieportal“. www.haemophilieportal.de → Gerinnungsstörungen → von Willebrand

Weiterführende Literatur:

3. Schneppenheim R, Budde U: *Klassifikation des von-Willebrand-Syndroms*. *Haemostaseologie* 24: 27-36 (2004)
4. Schneppenheim R, Federici AB, Budde U, Castaman G, Drewke E, Krey S, Mannucci PM, Riesen G, Rodeghiero F, Zieger B, Zimmermann R: *Von Willebrand Disease type 2M „Vicenza“ in Italian and German patients: identification of the first candidate mutation (G3864A; R1205H) in 8 families*. *Thromb Haemost.* 83 (1):136-40 (2000)
5. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R: *Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease*. *Semin Thromb Hemost.* 28(2):173-90 (2002)

Das vWS – immer erblich?

Um die Antwort vorweg zu nehmen: Nein! In einer Publikation aus dem Jahre 1968 wird von einem Kind berichtet, das im Alter von sieben Jahren im Rahmen eines Lupus erythematodes ein vWS erworben hat². Wie relevant ist das erworbene oder auch akquirierte vWS?

Ein vWS des Typs 2A findet sich beispielsweise nicht selten bei Patienten mit schwerer Aortenstenose. Ihre Grundkrankheit wird also verkompliziert durch eine erhöhte Blutungsneigung. In der Eigen- und Familienanamnese finden sich dabei oftmals keine Hinweise auf eine gestörte Blutgerinnung im Sinne einer erblichen Gerinnungsstörung. Die Prävalenz ist unbekannt und die Ursache nicht eindeutig geklärt. VINCENTELLI et al. untersuchten 50 Patienten mit Aortenstenose.

21 % hatten in der Zeit vor Klappenersatz wiederkehrende Blutungen subcutan oder im Gastrointestinaltrakt erlitten. Nach Klappenersatz wurde innerhalb des ersten postoperativen Tages die normale Hämostase wieder erreicht.

Dies korreliert mit der Halbwertszeit des vWF, die zwischen 12 bis 20 Stunden liegt³. Solche Patienten fallen mitunter auch intraoperativ durch vermehrten Blutverlust auf. Bei dem untersuchten Kollektiv lag ein so genanntes akquiriertes vWS (avWS) vor. Auf die vermuteten Pathomechanismen wird später eingegangen.

Die Fälle eines avWS werden in einem Register der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ erfasst⁴. Ziel dieser „International Registry on Acquired

von Willebrand Syndrom“ (www.intreatvws.com) ist, die seit dem Jahre 2000 von Ärzten neu gemeldeten Fälle online zu verbreiten, um letztlich die Diagnostik und Therapie zu verbessern.

Ebenso werden auf dieser Basis prospektive epidemiologische Studien geplant sowie die Optimierung des Therapiemanagements unterstützt.

Gerade wegen der Seltenheit der erworbenen Form assoziiert man zu Recht das vWS gedanklich mit einer erblichen Erkrankung. Daher ist es so wichtig, bei unklarer Blutungsneigung auch an die Möglichkeit eines avWS zu denken. Schließlich fehlt hier einer der wichtigsten diagnostischen Hinweise: die auffällige Familienanamnese!

Häufigkeit des avWS

Derzeit liegen keine Studien zur Prävalenz und Inzidenz des er-

worbenen vWS vor. Doch lassen die bisher etwa 200 registrierten Patienten die Annahme zu, dass immerhin etwa 5 % aller von Willebrand-Syndrome akquiriert sind. Sie treten sekundär im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen auf. Die Kombination einer unklaren Blutungsneigung mit bestimmten Erkrankungen ist ein differenzialdiagnostischer Hinweis. Nach den bislang bekannten Fällen kann man die prozentuale Häufigkeit diesen Erkrankungen zuordnen (Tab. 2).

Diagnostische Hinweise

Die Symptome des avWS gleichen denen der vererbten Form (siehe Seite 6). Doch haben Patienten mit avWS im Gegensatz zu denen mit kongenitalem vWS in der Anamnese bei Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen keine Blutungs-Komplikationen erlitten.

Mit üblichen Untersuchungen (aPTT, Quick etc.) wird das avWS nicht erfasst.

- Allerdings stehen oft Konzentration und Aktivität des vWF nicht im typischen Verhältnis. Die Aktivität (vWF:RCo) kann – bezogen auf die Antigenkonzentration (vWF:Ag) – vermindert sein (vergleiche Seite 7).
- In einigen Fällen zeigt die Auftrennung des vWF mittels Elektrophorese eine abnorme Struktur des Faktors. Die hochmolekularen, also besonders wirksamen Multimere sind reduziert oder fehlen (siehe Typ 2, Seite 5).
- Mitunter lassen sich Inhibitoren des vWF nachweisen.
- Sowohl die in-vivo- als auch die in-vitro-Blutungszeit sind häufig verlängert.

TABELLE 2: ERKRANKUNGEN IN VERBINDUNG MIT avWS

| (Verteilung des avWS in Prozent) | |
|----------------------------------|--------|
| Lymphoproliferative Erkrankungen | (48 %) |
| Kardiovaskuläre Erkrankungen | (21 %) |
| Myeloproliferative Erkrankungen | (15 %) |
| Tumorerkrankungen | (5 %) |
| Autoimmunerkrankungen | (2 %) |
| Sonstige | (9 %) |

mod. nach Sucker et al. [1]

Die laborchemische Differenzierung zum kongenitalen vWS ist also schwierig. Typisch ist die Kombination aus Blutungsstörung bei diesbezüglich unauffälliger Anamnese, prädisponierender Grunderkrankung, Verminderung der Aktivität des vWF und Verlängerung der Blutungszeit.

Pathogenese des avWS

Sehr unterschiedliche pathologische Abläufe sind in Verbindung mit den ebenso unterschiedlichen Grunderkrankungen für die Entwicklung eines avWS verantwortlich:

- Verbrauch des vWF durch Adsorption an malignen Zellen,
- Inhibition des vWF durch Autoantikörper,
- verminderte Synthese des vWF,
- proteolytische Spaltung des vWF und
- unklare Pathomechanismen.

Verbrauch

Bei malignen hämatologischen Erkrankungen und bei malignen Tumoren konnte ein Verbrauch des vWF durch Adsorption an malignen Zellen gezeigt werden⁵ – vermutlich durch Expression von Adhäsionsmolekülen. Besonders häufige

Ursachen sind Nephroblastome und Adenokarzinome (Tabelle 3).

Inhibition

Bevorzugt bei hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. Morbus Waldenström, multiples Myelom, Tab. 3) kann es zur Bildung von Autoantikörpern gegen das Multimer kommen. Dies führt zur funktionellen Störung des vWF. Zusätzlich ist eine verminderte Konzentration möglich, da die gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe schnell durch das Mononukleäre Phagozyten-System (MPS, früher: RES = retikuloendotheliales System) eliminiert werden.

Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses scheinen ebenso eine Inhibition auslösen zu können.

Verminderte Synthese und proteolytische Spaltung

Eine verminderte Synthese des vWF wurde bei Hypothyreose gezeigt. Vermutlich kann auch eine anti-epileptische Therapie mit Valproinsäure die Bildung der Multimere ungünstig beeinflussen⁶.

Eine proteolytische Spaltung des vWF ist durch erhöhte Scherkräfte bei pathologischer Hämodynamik

TABELLE 3: EXEMPLARISCHE GRUNDERKRANKUNGEN MIT DEN HAUPT-PATHOMECHANISMEN DES avWS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Tumorerkrankungen: Nephroblastom Adenokarzinom | Verbrauch durch Adsorption |
| Hämatologische Erkrankungen: Morbus Waldenström Multiples Myelom Thrombozythämie Polyzythämia vera | Bevorzugt Inhibition des vWF |
| Autoimmunerkrankung: Lupus erythematodes | Inhibition |
| Endokrine Erkrankungen: Diabetes mellitus Hypothyreose | Verminderte Synthese |
| Kardiale Vitien: Ventrikelseptumdefekt Aortenstenose Kongenitale Anämie (Thalassämie) | Proteolyse |

mod. nach Sucker et al. [1]

im Herzen und Gefäßsystem erklärbar. Dies trifft z. B. für die oben genannten Patienten aus der Untersuchung von VINCENTELLI et al. mit Aortenstenose zu.

Der Hintergrund hierzu ist: Der vWF zirkuliert als großes, hochmolekulares Protein im Blut. Unter Einwirkung erhöhter Scherkräfte – wie bei Aortenstenose – wird die Form des vWF verändert. Hinzu kommt, dass die Aktivität eines Gens aus der Gruppe der Metalloproteinasen (ADAMTS13) gesteigert wird. Dies fördert die Proteolyse. ADAMTS13 ist die internationale Kurzbezeichnung dieses Gens, das als Plasmaprotein vor allem in der Leber synthetisiert wird. Seine physiologische Bedeutung besteht in der Spaltung und Deaktivierung langer von Willebrand-Ketten. Sind die Scherkräfte nach Klappenersatz normal, kommt es wieder zum Gleichgewicht zwischen Synthese und Proteolyse des vWF⁷.

Hämodynamische Veränderungen im Sinne erhöhter Scherkräfte im

Gefäßsystem sind auch bei chronischer Anämie beschrieben⁸. Bei schwerer Hyperglykämie im Rahmen eines Diabetes mellitus kann ebenfalls eine verstärkte Proteolyse auftreten⁹.

Medikamentös erworbenes vWS

Unklar sind die Pathomechanismen eines avWS als Folge der Therapie mit bestimmten Substanzen. So wurden Fälle im Zusammenhang mit der Applikation bestimmter Kolloide (Hydroxyäthylstärke), Antimykotika und Antibiotika genannt.

Expertenforum

Therapie des von Willebrand-Syndroms

Patienten mit einem von Willebrand-Syndrom (vWS) erleiden Blutungskomplikationen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass neben dem von Willebrand-Faktor (vWF) auch die Aktivität von Faktor VIII

Fazit

Das avWS ist sehr selten. Daher besteht die Gefahr, es als Ursache einer unklaren Blutung nicht in Betracht zu ziehen! Klarer Hinweis ist die unauffällige Eigen- und Familienanamnese. Die Kombination mit den genannten Erkrankungen als „Auslöser“ erhärtet den Verdacht zusätzlich.

Die **Therapie** des avWS entspricht der des vWS. Hinzu kommt nach Möglichkeit die Behandlung der auslösenden Grunderkrankung. *pk*

Quelle:

1. Sucker C, Stockschröder M, Zotz RB, Scharf RE: Das erworbene von-Willebrand-Syndrom. Dtsch Med Wochenschr 129: 1581-1585 (2004)

Weiterführende Literatur:

2. Simone JV, Cornet JA, Abildgaard CF. Acquired von Willebrand's syndrome in systemic lupus erythematosus. Blood; 31: 806 (1968)
3. Vincentelli A et al.: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med. 349(4):343-9 (2003)
4. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. Thromb Haemost; 84: 345-349 (2000)
5. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. Mayo Clin Proc; 77: 181-187 (2002)
6. Michiels JJ, Budde U, Van der Planken M, Van Vliet HHDM, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, etiology, pathophysiology, classification and management. Best Pract Res Clin Haematol; 14: 401-436 (2001)
7. Sadler EJ: Aortic Stenosis von Willebrand Factor, and Bleeding. N Engl J Med 349;4 (2003)
8. Benson PJ, Peterson LC, Hasegawa DK et al. Abnormality of von Willebrand factor in patients with hemoglobin E-B thalassemia. Am J Clin Pathol; 93: 395-399 (1990)
9. Pasi KJ, Enayat MS, Horrocks PM, Wright AD, Hill FG. Qualitative and quantitative abnormalities of von Willebrand antigen in patients with diabetes mellitus. Thromb Res; 59: 581-591 (1990)

vermindert sein kann (s. „Zum aktuellen Fall“). Der Mangel an von Willebrand-Faktor bedingt eine Störung der primären Hämostase, charakterisiert z. B. durch eine verlängerte Blutungszeit

und Schleimhautblutungen. Der Mangel an Faktor VIII-Aktivität bedingt demgegenüber eine Störung der sekundären Hämostase, charakterisiert z. B. durch postoperatives Nachbluten oder Gelenkblutungen.

Therapieoptionen

Die Therapieoptionen des vWS zielen zum einen darauf ab, durch Freisetzung von eigenem vWF aus den Speichern der Endothelzellen dessen Spiegel im Plasma zu erhöhen. Ist das nicht oder nicht ausreichend möglich, kann andererseits durch die Substitution mit vWF-haltigen Plasmaprodukten sowohl der Spiegel an von Willebrand-Faktor als auch der an Faktor VIII erhöht werden.

DDAVP

DDAVP (Desmopressin, Minirin®, Octostim®) ist ein synthetisch hergestelltes Vasopressinanalogen. Der Wirkmechanismus von DDAVP besteht in der Freisetzung von vWF aus seinen Speicherorten in den Endothelzellen, den Weibel-Palade-Körperchen (siehe „Zum aktuellen Fall“).

DDAVP kann sowohl intravenös und subcutan (Minirin®) als auch nasal (Octostim®) appliziert werden. Die Dosis beträgt 0,3 bis 0,4 µg/kg bei i.v. oder s.c. Gabe, nasal werden 300 µg gegeben.

Wird DDAVP i.v. gegeben, so ist die Applikation als Dauerinfusion über 30 Minuten üblich. Es kommt 30 bis 60 Minuten nach der Applikation zu einer Verdopplung oder Verdreifachung der vWF-Werte. Da das Ansprechen auf DDAVP individuell nicht genau vorhergesagt werden

kann, sollte vor elektiven Eingriffen eine Testdosis verabreicht werden, um den Effekt abschätzen zu können. Eine Stunde nach Applikation sollte eine Bestimmung der vWF-Aktivität und der Faktor VIII-Aktivität erfolgen.

Kombination mit Faktor VIII

Bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten gelingt es unter Umständen nicht, mit DDAVP allein ausreichende Spiegel – gerade für größere operative Eingriffe – zu erzielen. In solchen Fällen muss von vorne herein oder zusätzlich ein vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat (s. u.) substituiert werden. Die Wirkdauer von DDAVP ist von der Halbwertszeit des vWF im Organismus abhängig. Sie beträgt üblicherweise ca. 10 Stunden. Besteht nach dieser Zeit weiterhin die Notwendigkeit für hohe vWF-Spiegel, kann die Gabe von DDAVP nach 12 bis 24 Stunden wiederholt werden. Bei der wiederholten Gabe ist zu beachten, dass sich eine Tachyphylaxie entwickeln kann.

Diese muss aber nicht unbedingt auftreten, so dass unter Bestimmung der Aktivität des vWF eine mehrmalige Therapie möglich ist, und zwar so lange, bis die Endothelspeicher erschöpft sind.

Wann DDAVP?

Für welche Patienten mit einem vWS ist DDAVP geeignet? Die besten Erfolge können bei Patienten mit einem milden und mittelschweren **Typ 1** des vWS erzielt werden. Bei diesen Patienten liegt ja lediglich ein quantitativer Mangel eines qualitativ normalen vWF vor (siehe „Zum aktuellen Fall“).

Bei Patienten mit einem **Typ 3**, die selbst keinen oder fast keinen funktionsfähigen vWF synthetisieren, lässt sich in der Regel kein Anstieg des vWF nachweisen, so dass diese Patienten auf die Therapie mit einem vWF-haltigen Faktor VIII-Präparat angewiesen sind.

Bei Patienten mit einem **Typ 2**, also einem qualitativen Mangel, muss bei der Indikationsstellung der Subtyp berücksichtigt werden. Bei Patienten mit einem **Typ 2A** wird üblicherweise kein wesentlicher Effekt zu erwarten sein.

Bei Patienten mit einem **Subtyp 2B** besteht sogar eine **Kontraindikation** für DDAVP, da hier der eigene vWF zu einer spontanen Thrombozyten-Aggregation führt und es dadurch zu einer ausgeprägten Thrombozytopenie kommen kann.

Bei Patienten mit einem **Typ 2M** kann der Therapieerfolg mit DDAVP nicht vorhergesagt werden, so dass hier eine Testdosis verabreicht werden muss.

Bei Patienten mit einem **Typ 2N** besteht die gestörte Funktion darin, dass der ansonsten normale vWF keine FVIII-Moleküle binden kann. Das führt zu einer verstärkten Proteolyse und einer sehr kurzen Halbwertszeit des FVIII. Durch Gabe von DDAVP wird man bei diesen Patienten kaum eine nennenswerte Verbesserung der Situation erzielen.

Nebenwirkungen von DDAVP

Die Nebenwirkungen von DDAVP ergeben sich aus den Wirkungen der Ursprungssubstanz Vasopressin: Kopfschmerzen, Tachykardie, Flush. Selten tritt eine Hyponatri-

TABELLE 4: THERAPIEMPFEHLUNGEN UND -ZIELE

| Situation | Dosis (IE FVIII/kg KG) | Häufigkeit der Infusion | Zielaktivität Faktor VIII, minimal (%) |
|-----------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| Großer operativer Eingriff | 50 | täglich | min. 50 %, bis Abschluss der Wundheilung (5 bis 10Tage) |
| Kleiner operativer Eingriff | 40 | täglich oder alle zwei Tage | min. 30 %, bis Abschluss der Wundheilung (2 bis 4 Tage) |
| Zahnextraktion | 30 | Einmalgabe | min. 50 % für 12 Stunden |
| Spontane Blutung | 25–50 je nach Schwere und Organbedrohung | täglich | 30 bis 50 % bis zum Sistieren der Blutung |

Modifiziert nach P.M. Mannucci, *N Engl J Med*, 2004, 351:7

ämie auf. Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankgefäßerkrankung sowie bei Kindern unter drei Jahren ist DDAVP kontraindiziert.

von Willebrand-Faktor (vWF)

Es gibt kein kommerziell verfügbares Konzentrat, das nur den vWF enthält. Allerdings kann vWF in Form von Plasma (Fresh Frozen Plasma oder Kryopräzipitat) bzw. als vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat gegeben werden. Die Gabe von Plasma kommt allerdings sicher nur selten in Frage.

Die Menge, welche verabreicht werden müsste, um z. B. einen Anstieg der vWF-Aktivität um 50 % zu erreichen, liegt bei einem 70 kg schweren Erwachsenen bei ca. 1.500 ml. Diese Menge ist allein wegen des Volumens oft nicht einfach zu verabreichen, erst recht nicht, wenn u. U. eine zweimal tägliche Gabe notwendig ist.

Transportprotein für Faktor VIII

Daher wird in den meisten Fällen, in denen die Gabe von vWF notwendig ist, ein vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat gewählt. Hierbei ist wichtig zu bedenken, dass vWF ja nur deshalb in Faktor VIII-Präpa-

raten enthalten ist, da der vWF das Transportprotein für Faktor VIII in vivo darstellt. Bei der Plasmafraktionierung wird der vWF zusammen mit dem Faktor VIII als FVIII/vWF-Komplex extrahiert.

Da Faktor VIII traditionell vor allem in der Hämophilietherapie eingesetzt wurde, ergab sich der Anspruch, ein möglichst reines Faktor VIII-Präparat herzustellen. Dies führte zur Eliminierung des vWF aus manchen plasmatischen Faktor VIII-Präparaten (so genannte hochreine Konzentrate), bzw. zur gentechnologischen Produktion von reinem Faktor VIII.

Die Kombination macht's

Beide zuletzt genannten Produkte eignen sich **daher nicht** zur Therapie des von Willebrand-Syndroms. Zwei Faktor VIII-Konzentrate, die auch vWF enthalten, sind in vielen Studien bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit evaluiert worden. Es handelt sich hierbei zum einen um Haemate[®]HS (ZLB Behring) und zum anderen um Alphanate[®] (Alpha), welches in Deutschland allerdings nicht verfügbar ist. Die Dosierung dieser Produkte wird meist anhand der Faktor VIII-Aktivität kalkuliert. Da die Aktivität in

Einheiten der Konzentrate für von Willebrand-Faktor und Faktor VIII nicht unbedingt gleich ist, wird inzwischen die Angabe der vWF-Aktivität empfohlen. Bei der Gabe eines solchen vWF-haltigen Faktor VIII-Präparates kann von einem Anstieg um 2 % der FVIII-Aktivität und einem unterschiedlich starken Anstieg der vWF-Aktivität ausgegangen werden, wenn 1 E FVIII/kgKG appliziert wird.

In klinischer Prüfung ...

Ein reines vWF-Konzentrat ist zurzeit nicht kommerziell erhältlich. Einige Firmen arbeiten allerdings an einer entsprechenden Entwicklung. Vor allem für Patienten mit einem Typ 3 des vWS wäre ein solches Konzentrat sinnvoll, sofern sie eine prophylaktische Therapie bekämen. Die erniedrigten Faktor VIII-Spiegel bei diesen Patienten könnten durch die Therapie mit dem Carrier von Willebrand-Faktor normalisiert werden. Diesen Patienten könnte somit die im Prinzip nicht notwendige Substitution von Faktor VIII erspart werden.

Prophylaxe

Die spontane Blutungsneigung in Gelenke ist bei Patienten mit

einem vWS in der Regel nur sehr gering ausgeprägt. Eine prophylaktische Therapie, wie sie bei vielen Patienten mit einer Hämophilie durchgeführt wird, ist daher nur bei den wenigen Patienten mit vWS notwendig, die eine ausgeprägte Blutungsneigung aufweisen.

Therapieempfehlungen

Welche vWF-Aktivitäten, und damit welche Dosis eines Konzentrats, ist für welchen operativen Eingriff notwendig? Die Empfehlungen, die gegeben werden können, basieren in der Regel nicht auf prospektiven Studien, sondern sind empirisch gewachsen. Sie sind abhängig von Typ und Schweregrad des vWS, von der Blutungsneigung, vom Körpergewicht und von der Größe des Eingriffs bzw. vom Ausmaß der zu therapierenden Blutung. Angegeben werden die Dosierungen meist als Faktor VIII-Aktivität, wenngleich die Angabe der zu substituierenden vWF-Aktivität sinnvoller wäre.

Die in Tabelle 4 aufgeführten Dosierungen gelten für Patienten mit einem **Typ 3** von Willebrand-Syndrom bzw. für Patienten mit einem schweren **Typ 1**.

Für Patienten mit einer höheren Restaktivität an vWF müssen die Dosierungen entsprechend dem Ausgangswert reduziert werden. Während der Therapie sollten tägliche Bestimmungen von Faktor VIII und – falls möglich – auch des Ristocetin-Kofaktors erfolgen.

Cave: Alloantikörper

In seltenen Fällen können sich vor allem bei Patienten mit einem **Typ 3** eines vWS nach Therapie mit Plasma oder einem vWF-haltigen

FVIII-Konzentrat Alloantikörper gegen den zugeführten vWF entwickeln. Die Therapieoptionen für diesen Fall sind nicht klar. Meist wird empfohlen, diesen Patienten im Blutungsfall keine vWF-haltigen Produkte mehr zu geben, da anaphylaktische Reaktionen eintreten können. Therapieoptionen für diese Patienten stellen entweder rekombinante Faktor VIII-Konzentrate oder Faktor VIIa (Novoseven®) dar. Zur Eliminierung des Hemmkörpers können besondere Therapien erforderlich sein.

Ausblick

Das Ziel der Therapie eines Mangelzustandes ist der alleinige Ersatz des fehlenden Proteins. Da zumindest bei Patienten mit schweren Formen des vWS immer auch der FVIII-Spiegel reduziert ist, würde im akuten Blutungsfall die Gabe eines reinen vWF-Konzentrats nicht ausreichen. In Zukunft könnte jedoch eine spezifische Therapie mit plasmatischen oder rekombinant hergestellten reinen von Willebrand-Faktor-Konzentraten möglich sein, sofern man sich auch beim vWS verstärkt zu einer prophylaktischen Therapie entschließt. In noch fernerer Zukunft sind sogar gentherapeutische Ansätze denkbar.

Prof. Dr. med. H. Ostermann (München)

Weiterführende Literatur:

1. Agarwal N, Klix MM, Burns CP. Successful management with intravenous immunoglobulins of acquired von Willebrand disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med.* 2004;141:83-84.
2. Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R. [Diagnostic standards of von Willebrand disease]. *Hamostaseologie.* 2004;24:12-26.
3. Cox GJ. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:1277-1299.
4. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory diagnosis of von Willebrand's disorder: quality and diagnostic improvements driven by peer review in a multilaboratory test process. *Haemophilia.* 2004;10:232-242.
5. Favaloro EJ, Lillicrap D, Lazzari MA, et al. von Willebrand disease: laboratory aspects of diagnosis and treatment. *Haemophilia.* 2004;10 Suppl 4:164-8.:164-168.
6. Federici AB, Budde U, Rand JH. Acquired von Willebrand syndrome 2004: International Registry--diagnosis and management from online to bedside. *Hamostaseologie.* 2004;24:50-55.
7. Federici AB. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2004;10 Suppl 4:169-76.:169-176.
8. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *Haematologica.* 2003;88:1279-1283.
9. Ingerslev J, Hvitfeldt PL, Sorensen B. Current treatment of von Willebrand's disease. *Hamostaseologie.* 2004;24:56-64.
10. Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost.* 2003;1:682-689.
11. Laffan M, Brown SA, Collins PW, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2004;10:199-217.
12. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2004;351:683-694.
13. Midathada MV, Mehta P, Waner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:124-137.
14. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: its pathophysiology, laboratory features and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15:141-149.
15. Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia.* 2004;10:218-231.
16. Posan E, McBane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost.* 2003;90:483-490.
17. Ruggeri ZM. Type IIB von Willebrand disease: a paradox explains how von Willebrand factor works. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2-6.
18. Schneppenheim R, Budde U. [Classification of von Willebrand disease]. *Hamostaseologie.* 2004;24:27-36.
19. Sucker C, Stockschlader M, Zotz RB, Scharf RE. [Acquired von Willebrand syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004;129:1581-1585.
20. Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia.* 2004;10:42-51.

Faktor VIII und IX-Mangel

Das vWS kann in schweren Fällen klinisch der Hämophilie A sehr ähnlich sein, denn durch niedrige vWF-Spiegel wird auch die Funktion des F VIII beeinträchtigt. Da dieser als Kofaktor die Aktivierung des F X durch aktivierten Faktor IX (F IXa) beschleunigt, besteht auch eine gedankliche Verbindung zur Hämophilie B. Ist deswegen die Differenzialdiagnose zwischen vWS und Hämophilie oft so schwierig?

Die Gerinnungsstörung bei einem „Bluter“ ist meistens bekannt und dokumentiert. Die **Diagnostik** ist sowohl klinisch als auch laborchemisch in der Regel eindeutig. Allerdings spielen hierbei die **Schweregrade** eine Rolle. Wie auf Seite 7 dargestellt, können mittelschwere Formen der Hämophilie ihre Ursache auch im vWS der Typen 2N und 3 haben. Daher soll im Kontext mit dem vWS an einige Aspekte der Hämophilie erinnert werden.

Zur Erinnerung

Die Hämophilie A (angeborener und vererbbarer Faktor VIII-Mangel) tritt schätzungsweise bei einem von 5.000 männlichen Neugeborenen auf, die Hämophilie B (angeborener und vererbbarer Faktor IX-Mangel) nur bei einem von 20.000. Frauen sind fast nie betroffen, doch geben sie die fehlerhafte Erbinformation als Konduktorinnen an die Nachkommen weiter.

Der Defekt ist auf dem X-Chromosom zu finden. Das Gen für den

Faktor VIII ist sehr groß, weshalb in der Forschung die Charakterisierung und Identifikation der Mutationen nur langsam voran geht. Theoretisch kann eine Frau an Hämophilie erkranken, wenn der Vater Bluter und die Mutter Konduktorin ist oder wenn bei einem erkrankten Elternteil auf dem anderen Allel eine Spontanmutation auftritt. Dann kann sie in ihrem Erbgut zwei „betroffene“ X-Chromosomen haben.

Ähnlich wie beim **avWS** (Seite 8) gibt es auch seltene Fälle **einer erworbenen Hämophilie A**. So können bei älteren Patienten durch Autoantikörper gegen den Faktor VIII schwere Blutungskomplikationen vorkommen. Etwa die Hälfte der erworbenen Formen tritt im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft, einer malignen Erkrankung, einer Autoimmunerkrankung sowie in Interaktion mit bestimmten Medikamenten auf.

Faktor VIII

Bei den **meisten** Patienten mit schwerer Hämophilie (< 1 %) geht der Gerinnungsdefekt mit dem **Fehlen** des Gerinnungsfaktors im Plasma einher. Nur bei etwa 5 % besteht ein **funktioneeller Defekt** des Faktor VIII-Proteins.

Beim von Willebrand-Syndrom **Typ 2N** ist der Faktor VIII wegen fehlender Komplexbildung mit dem vWF gegen proteolytische Spaltung ungeschützt. Er wird daher sehr schnell abgebaut und täuscht so-

mit das Bild einer mittelschweren Hämophilie A vor.

Beim vWS **Typ 3** fehlt der vWF, weshalb es zu keiner Komplexbildung mit dem F VIII und damit auch zum Mangel des F VIII mit entsprechend deutlicher Reduktion der **Aktivität** kommt (siehe Seite 7).

Dies sind Ähnlichkeiten zwischen Hämophilie A und vWS.

Faktor IX

Dieses Plasmaprotein wird physiologisch Vitamin K-abhängig synthetisiert. Faktor IX aktiviert den für die Endstufe der Gerinnungskette wichtigen Faktor X. Punktmutationen am entsprechenden Gen auf dem X-Chromosom sind meist die erbliche Ursache der Hämophilie B.

Arbeitet der Faktor VIII mit dem Faktor IX zusammen, läuft die Aktivierung des Faktors X um ein Vielfaches schneller ab. Fehlt der Faktor IX bei der Hämophilie B, kann auch Faktor VIII nichts bewirken. Abbildung 4 zeigt in einem Ausschnitt der Gerinnungskaskade dieses Zusammenspiel.

Die im Individualfall bestehende **Rest-Aktivität** der Faktoren VIII oder IX sind die Parameter, nach denen die Hämophilie A oder B in verschiedene Schweregrade eingeteilt wird.

Schweregrade der Hämophilie A und B

Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren VIII und IX werden in Prozent von der Norm angegeben. Sie werden mit spezifischen Tests in Blutproben gemessen. Bei einer Aktivität von über 50 % kann man

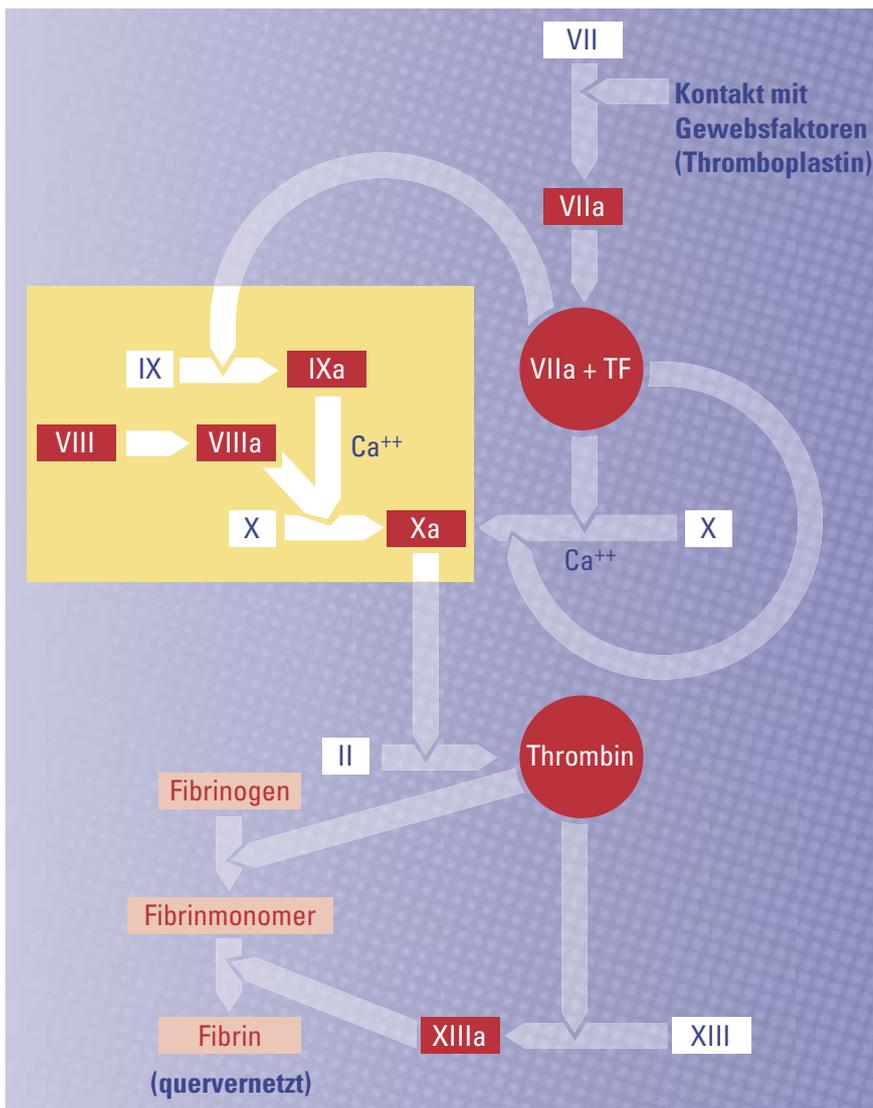


Abb. 4: Stellenwert von Faktor VIII und IX bei der Gerinnung

in normalen Situationen von einer unbeeinträchtigten Blutgerinnung ausgehen.

Die Schweregrade der Hämophilie richten sich nach dem Ausmaß der verringerten Funktion (Tab. 5).

Die **klinische** Symptomatik korreliert mit dem Schweregrad.

Bei der leicht zu diagnostizierenden **schweren Hämophilie** manifestieren sich spontane Blutungen an den großen Gelenken (Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenk). Sie beginnen rezidivierend mitunter schon im Krabbelalter. Durch Muskelblutungen besteht die Gefahr der Druckschäden von Nerven. Typisch sind außerdem Gastro-

intestinal- und Nierenblutungen (Makrohämaturie). Vital bedrohlich sind Blutungen im Mundboden, im Larynx- und Pharynxbereich sowie die selten auftretenden spontanen intrazerebralen Blutungen. **Haut- und Schleimhautblutungen** sind im Gegensatz zum vWS eher **untypisch**.

Bei der **mittelschweren** Hämophilie treten **Spontanblutungen** nicht sehr häufig auf. Gelenk- und Muskelblutungen sind seltener und weniger schwer.

Bei der **milden** Form treten Gelenk- und Muskelblutungen nur noch nach entsprechend **heftigen Trauma** auf.

Bei der **Subhämophilie** ist eine erhöhte Blutungsneigung lediglich noch bei **Operationen** oder **schweren Verletzungen** erkennbar.

Die **milde** Form und die **Subhämophilie** können klinisch somit auch mit einem **vWS** verwechselt werden.

Laborparameter

Zum Erkennen eines vWS sind **differenzialdiagnostisch** die laborchemischen Parameter vWF: Antigen (vWF:Ag), vWF:Ristocetin-Cofaktor (vWF:RCo) und Kollagen-Bindungsaktivität (vWF:CB) hilfreich. Sie sind **beim vWS erniedrigt** (siehe Seite 7).

Die Gerinnungsglobalteste Thromboplastinzeit (TPZ oder Quick), Thrombinzeit (TZ) und Blutungszeit fallen bei der Hämophilie **normal** aus. Nur die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (**aPTT**) ist entsprechend des Schweregrades über den Normbereich von 30 bis 40 sec verlängert; bei schwerer Hämophi-

TABELLE 5: SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE A UND B IN ABHÄNGIGKEIT VON DER FAKTOR VIII- BZW. IX-RESTAKTIVITÄT

| | |
|---------------------------|-----------------------------|
| Schwere Hämophilie: | 0 bis 1 % Restaktivität |
| Mittelschwere Hämophilie: | > 1 bis 5 % Restaktivität |
| Milde Hämophilie: | > 5 bis 25 % Restaktivität |
| Subhämophilie: | > 25 bis 50 % Restaktivität |

lie bis zum Bereich zwischen 80 und 110 sec.

Die endgültige Diagnose besteht in der Faktoranalyse (F VIII:C, F IX:C).

Perioperatives Management

Elektive Eingriffe sollten bei Hämophiliepatienten wegen des notwendigen Monitorings am Wochenanfang durchgeführt werden. Steht die Diagnose fest und ist der Schweregrad der Hämophilie bestimmt, so bedarf es vor dem Eingriff aus gerinnungsphysiologischer Sicht bestimmter **Voruntersuchungen**.

➤ Zur Bestimmung der so genannten „**Recovery**“ wird eine definierte Dosis eines **Faktor VIII- bzw. IX-Konzentrats** verabreicht und die Wiederauffindungsrate im Plasma nach einer definierten Zeit bestimmt. Dies erlaubt eine individuelle Einschätzung der notwendigen **Substitutionsdosis**: So viel wie nötig, so wenig wie möglich. Die Recovery ist individuell sehr unterschiedlich. Sie hängt ab vom Lebensalter, der Blutgruppe, dem Spiegel des vWF sowie von eventuell bestehenden entzündlichen Prozessen oder Blutungen.

➤ Ein F VIII-/ F IX-Antikörper (**Hemmkörper**) muss nach der Bethesdamethode in der Nijmegen-Modifikation [VERBRUGGEN] ausgeschlossen werden. Die Hemmkörperhämophilie ist sicher eine der **schwerwiegendsten Komplikationen** der Hämophilietherapie.

➤ Die Bestimmung der Thrombozytenzahl und -funktion sowie der Leberwerte sind ebenfalls Standard.

Zur **Substitution** bieten sich aus Plasma gereinigte **Faktor VIII-** bzw. **Faktor IX-Konzentrate** (auch mittels monoklonaler Antikörper gereinigt) sowie **rekombinante Faktor VIII-Produkte** an.

Die Substitution wird intra- und postoperativ über die gesamte Zeit der Blutungsgefahr durchgeführt – dies heißt z. B. bis zum Zeitpunkt der Entfernung von Drainagen und Nähten sowie Beendigung der Physiotherapie. Hierbei werden Normalspiegel angestrebt. Da der Verbrauch bei kontinuierlicher Infusion ca. 20 bis 30 % niedriger ist als bei diskontinuierlicher Applikation, bieten sich Minipumpen oder Perfusoren an.

In der **Notfallmedizin** kann bei akuten Blutungen – so lange die Differenzialdiagnose Hämophilie vs. vWS noch nicht erfolgt ist – Haemate® HS, das neben Faktor VIII auch vWF enthält, verabreicht werden. Nach Diagnose einer Hämophilie A und Ausschluss eines vWS kann zur länger dauernden Substitution auf höhergereinigte plasmatische oder rekombinante F VIII-Präparate umgestellt werden.

Hemmkörper gegen F VIII oder IX

Sehr riskant sind Notfall- oder auch Elektiveingriffe bei Patienten mit Hemmkörpern gegen F VIII oder IX. Zur Stillung einer akuten Blutung im Notfall können Novo Seven (rekombinanter Faktor VIIa) oder z. B. FEIBA eingesetzt werden.

Vor elektiven Eingriffen können die Hemmkörper durch eine Plasmapherese oder Immunsorptionsplasmapherese vorübergehend reduziert werden.

Last but not least: Abgesehen vom Vorgehen im Notfall kann mit der so genannten Immuntoleranztherapie (regelmäßige, hochdosierte Gabe von F VIII über eine längere Zeit) eine Reduzierung der Hemmkörper bis zur völligen Eliminierung erreicht werden. Eine Therapieoption bei so behandelten Patienten ist die Gabe von Haemate® HS, da durch diese Präparation der Faktor VIII durch den vWF „geschützt“ und die Therapie dadurch besonders erfolgversprechend ist.

pk

Quellen:

1. Scharrer I: Diagnostik und Behandlung von Gerinnungsstörungen in der operativen Orthopädie. *Der Orthopäde* 28: 316-22 (1999)
2. Hiller E, Riess H: Hämorrhagische Diathese und Thrombose – Grundlagen, Klinik, Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2002)
3. ohne Autor: „Hämophilieportal“. www.haemophilieportal.de -> Gerinnungsstörungen -> Hämophilie

Weiterführende Literatur:

4. Verbruggen B et al.: The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 73: 247-251 (1995)
5. Auerswald G et al.: Continuous infusion of factor VIII after elective surgery in children with hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Hematol* 72 [Suppl 1]: 197 (1996)
6. Scharrer I: Perioperative Substitutionstherapie. In: Scharrer I, Hovy L (Hrsg) *Orthopädische Hämophiliebehandlung*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 57-63 (1998)

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb)
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702
E-Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier
Dr. med. S. Rödel
Irene Höfer
Dr. med. M. Rode
Dr. phil. nat. K. Bonik
Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB Behring GmbH

Gestaltung:

Q, Wiesbaden

Druck:

Görres Druckerei, Koblenz

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.