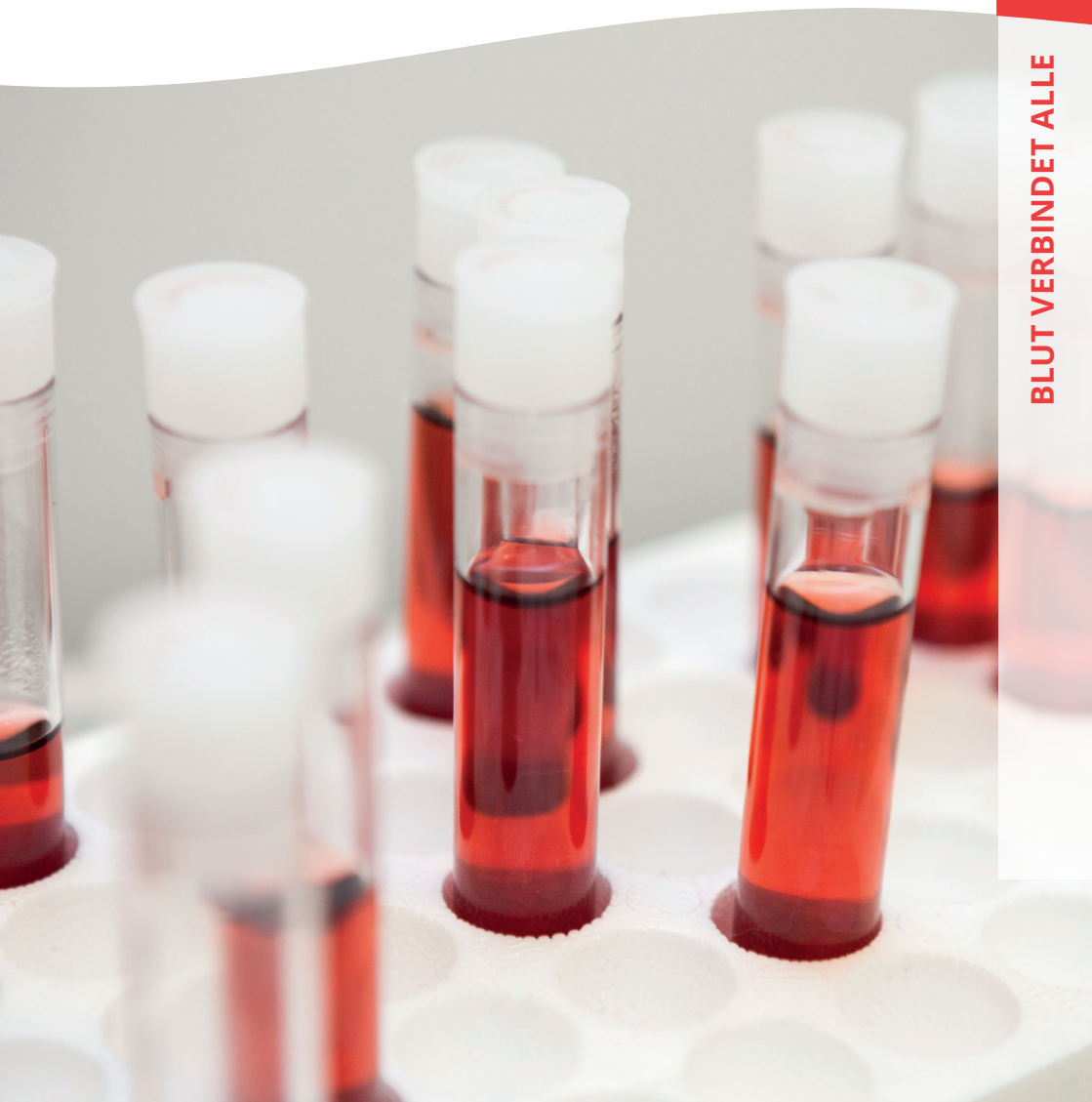


DAS VON-WILLEBRAND- SYNDROM

BLUT VERBINDET ALLE



HERAUSGEBER:

Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungserkrankungen e.V.
Neumann-Reichardt-Straße 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70
Fax: (040) 672 49 44
E-Mail: dhg@dhg.de
Internet: www.dhg.de

Autorin: Prof. Dr. Inge Scharrer

Redaktion: Dr. Anna Griesheimer, Alf Kreienbring, Dr. Wolfgang Voerkel

Layout und Satz: Steffen Hartwig

Druck:

Ostfriesische Beschäftigungs- und Wohnstätten GmbH, Herderstraße 11, 26721
Emden, Tel.: (04921) 94 88 660, Fax: (04921) 94 88 666

April 2020

Titelbild: © Christian Schwier – stock.adobe.com

HINWEIS:

Die vorliegende Broschüre ist sorgfältig erarbeitet worden. Dennoch erfolgen alle Angaben ohne Gewähr. Die Herausgeber können für eventuelle Nachteile und Schäden, die aus in dieser Broschüre gegebenen Hinweisen resultieren, keine Haftung übernehmen.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	4
Das Von-Willebrand-Syndrom	5
Symptome	6
Diagnostik	7
Laboranalyse	7
Typenklassifikation	8
Genanalyse	10
Vererbung	11
Therapie	12
Minirin®	12
Tranexamsäure	13
VWF-haltige Präparate zur Substitutionstherapie	13
Prophylaxe	14
Maßnahmen bei operativen Eingriffen	14
Gynäkologische Aspekte	16
Menstruationsblutungen	16
Schwangerschaft	16
Geburt	16
Menopause	17
Erworbenes VWS	18
Sport bei VWS	20
Tipps zum Stoppen bzw. zur Vorbeugung von Blutungen	21
Anhang	23
Erlaubte / verbotene Medikamente	23
Literaturverzeichnis	25
Leitlinien	26

LIEBE LESERINNEN UND LESER,

wir freuen uns, Ihnen eine komplett überarbeitete und aktualisierte Neuauflage unserer Broschüre „Das Von-Willebrand-Syndrom“ vorlegen zu können.

Obwohl es sich beim Von-Willebrand-Syndrom (VWS) um die häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung handelt, besteht noch immer großer Informationsbedarf. Insbesondere Frauen mit VWS stoßen bei ihren Mitmenschen – und leider nur allzu oft auch bei Ärzten – auf Unwissen und Unverständnis. Gut über die eigene Erkrankung informiert zu sein und dadurch selbstbewusst auftreten zu können, ist daher sehr wichtig.

Die Erfahrungen vieler Betroffener zeigen zudem, dass VWS-Patienten oft erst sehr spät als solche diagnostiziert werden. Dies kann große gesundheitliche Beeinträchtigungen und einen langen Leidensweg mit sich bringen. Unser Ziel ist es, Kinderärzte, Hausärzte, Zahnärzte, HNO-Ärzte und Frauenärzte dafür zu sensibilisieren, bei Patienten mit einer Blutungssymptomatik frühzeitig eine Diagnostik durch einen hämostaseologisch qualifizierten Arzt zu veranlassen.

Diese Broschüre soll dazu beitragen, sowohl Betroffene und deren Angehörige als auch Ärzte umfassend über das VWS zu informieren. Sie klärt nicht nur über Symptome, Diagnostik, Vererbung und Therapie auf, sondern gibt auch

einige praktische Tipps an die Hand. Jeweils eigene Kapitel sind gynäkologischen Aspekten sowie dem erworbenen VWS gewidmet. Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Auch wenn wir den Namen Hämophiliegesellschaft tragen, heißt das nicht, dass wir als DHG uns ausschließlich um Hämophile kümmern. Ebenso liegen uns die Menschen mit VWS (oder anderen Blutungskrankheiten) am Herzen. Alle sind eingeladen, unsere Angebote wahrzunehmen, unsere Veranstaltungen zu besuchen und bei uns Mitglied zu werden.

Die DHG organisiert regelmäßig Wochenendseminare, bei denen speziell für Willebränder relevante Themen erörtert werden. Dort haben Sie auch die Möglichkeit, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Homepage unter www.dhg.de. Wir freuen uns, wenn Sie mit uns Kontakt aufnehmen!

Frau Prof. Scharrer, die Verfasserin dieser Broschüre, ist seit vielen Jahren mit großem Engagement im Einsatz für die Betroffenen. Wir möchten ihr ganz herzlich dafür danken!

Dr. Anna Griesheimer, Dagmar Stüdemann, Dr. Wolfgang Voerke

DAS VON-WILLEBRAND-SYNDROM

Das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist weltweit die häufigste angeborene Blutstillungsstörung. Etwa 1% der Bevölkerung, gemessen an den Laborwerten, ist davon betroffen. Charakteristisch ist der Defekt der primären Blutstillung (betrifft den ersten, vorläufigen Wundverschluss). Bei einigen VWS-Typen kann zusätzlich eine sekundäre Blutgerinnungsstörung (betrifft die Gerinnungsbildung und den festen Wundverschluss) aufgrund eines Faktors VIII-Mangels vorliegen. Dann sind sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase (Blutstillung) gestört.

Das Krankheitsbild wurde erstmalig 1926 von Erik Adolf von Willebrand bei Patienten auf den Åland-Inseln beschrieben (von Willebrand, E. A. 1926). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, wobei bei Frauen aufgrund der häufigen Menstruationsblutungen und postpartalen Blutungen (Blutungen nach der Geburt) meist eine schnellere Diagnose gestellt wird.

Nach der aktuellen ISTH-Klassifikation (International Society of Thrombosis and Haemostasis) wird das VWS in drei Typen mit vier Untertypen des Typs 2 eingeteilt. Bei Typ 1 und 3 ist der Von-Willebrand-Faktor (VWF) quantitativ vermindert (d.h. es ist weniger VWF vorhanden). Bei Typ 2 (A,B,M,N) ist der VWF qualitativ defekt (d.h. das VWF-Molekül ist defekt). Typ 1 ist der häufigste Typ. Typ 3 ist der schwerste Typ:

Hier fehlt der VWF völlig.

Der VWF ist ein Glykoprotein (Eiweiß, an das Zuckergruppen gebunden sind) im Blut. Er ist aus mehreren Untereinheiten aufgebaut und hat unterschiedliche Funktionen. Mit einer Größe von bis zu 20.000 kDa ist der VWF das größte im Plasma vorkommende Protein. Das Gen (Erbinformation) liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 und enthält 52 Exons (Untereinheiten eines Gens) mit einer Länge von circa 178 Kilobases (kb). Der VWF wird im Endothel (Gefäßinnenschicht) und in den Megakaryozyten (Stammzellen der Thrombozyten) gebildet.

Der VWF hat folgende Funktionen: Er wirkt als Adhäsivprotein (als „Klebstoff“ bildet er eine Brücke zwischen Endothel und Thrombozyten), als Transportprotein (er transportiert den Faktor VIII im Plasma) und als Schutzprotein (er schützt den Faktor VIII vor dem schnellen Abbau).



Erik von Willebrand im Alter von 45 Jahren

R. LASSILA and O. LINDBERG, Erik von Willebrand Haemophilia (2013), 19, 643–647, DOI: 10.1111/hae.12243

SYMPTOME

Das Leitsymptom des VWS ist die verlängerte Schleimhautblutung. Sie äußert sich vorwiegend in Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Menstruationsblutungen, Magen-Darm-Blutungen und urogenitalen Blutungen (z.B. Blase, Harnröhre und Gebärmutter). Auch oberflächliche Hämatome können häufig auftreten. Blutungen nach Zahnextraktionen, Mandeloperationen und nach Operationen im Nasenrachenraum sind typisch. Auch bei anderen Operationen sind die Patienten blutungsgefährdet. Muskel- und Gelenkblutungen kommen in der Regel nur bei dem schwersten Typ (Typ 3) vor.

Noch zu erwähnen sind die Angiodysplasien im Magen- und Darm-Trakt. Dabei handelt es sich um vermehrte, kleinste Gefäßneubildungen, aus denen es bluten kann. Diese treten häufig bei Typ 2 auf (Franchini, M. 2014). Die Patienten fallen meist durch Magen-Darm-Blutungen und Teerstühle auf.

Für **Magen-Darm-Blutungen** sind Teerstuhl, Bluterbrechen, Schwäche und Schwindel charakteristische Symptome.

Bei **Darmblutungen** („akuter Bauch“) ist auf einen wellenförmigen Schmerzcharakter zu achten, zunächst kolikar-

tig, dann Besserung („fauler Frieden“), dann Wiedereinsetzen der Schmerzen.

Vorsicht ist geboten bei **Blutungen an der Zunge, im Mundboden, Rachen und Hals**. Diese Blutungen können zu einer Atembehinderung führen.

Verlängerte **Menstruationsblutungen** sind ein sehr häufiges und typisches Symptom und oft ein Hinweis auf ein Von-Willebrand-Syndrom (Ragni, MV. et al. 2016).

Aufgrund der vermehrten Blutungsneigung sollte regelmäßig das Blutbild und der Eisenstatus des Patienten kontrolliert werden, weil dadurch häufig eine **Eisenmangelanämie** mit Müdigkeit und Blässe auftreten kann.

DIAGNOSTIK

Der wichtigste Eckpfeiler ist eine gute Blutungsanamnese, bei der die Blutungssymptome möglichst genau erfasst werden. Auch Informationen über eventuelle Blutungsneigungen bei Familienangehörigen sind wichtig. Zudem wird eine Laboranalyse durchgeführt (siehe Abbildung 1).

Zur objektiven Erfassung der Blutungssymptome empfiehlt sich die Anwendung des ISTH-BAT (Bleeding Assessment Tool), bei dem in einem Fragebogen 14 verschiedene Blutungssymptome abgefragt werden. Ein auffälliger Wert liegt bei einem Score von >3 bei Kindern, >4 bei Männern und >6 bei Frauen vor (Federici, A.B. et al. 2014).

LABORANALYSE

Bei der Laboranalyse (siehe Tabelle 1) werden zunächst folgende Parameter untersucht:

- aPTT (partielle Thromboplastinzeit)
- VWF-Aktivität (Ristocetin Co-Faktor oder VWF:GP1BR oder VWF:GP1bM oder VWF:Ab oder VWF:CB)
- VWF-Ag (Antigen)
- und Faktor VIII-Aktivität.

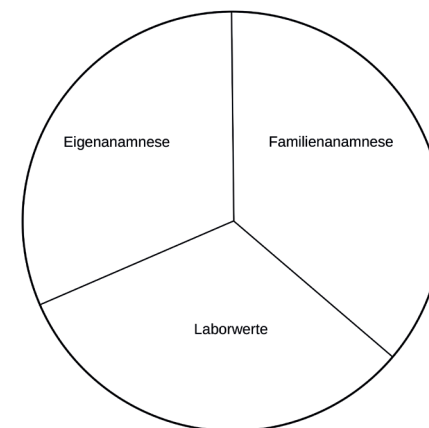


Abbildung 1: Für eine korrekte Diagnose des VWS müssen die eigene Blutungsneigung, Blutungen bei Familienangehörigen ersten Grades und pathologische Laborwerte vorliegen.

Bei den Ergebnissen sind folgende Einflussfaktoren auf die VWF-Aktivität zu beachten:

Erhöhung bei zunehmendem Alter, bei mentalem und körperlichem Stress (z.B. Angst vor der Blutabnahme), bei Infektionen, bei Schmerzen, in der Schwangerschaft, bei Leberentzündungen etc.

Erniedrigung bei Blutgruppe Null (etwa 25% niedrigere Werte), bei Einnahme von bestimmten Medikamenten (z.B. Valproinsäure) und im menstruellen Zyklus (Tag 1 bis 3).

Daher sind häufig mehrere Blutuntersuchungen für eine korrekte

Diagnose notwendig (oft dreimal an verschiedenen Tagen). Bei auffälligen Werten von VWF-Aktivität, VWF-Ag und Faktor VIII sollten noch weitere Analysen durchgeführt werden:

- PFA100 (Platelet Function Analysis, Blutungszeit in vitro)
- Multimerenstruktur des VWF
- ristocetininduzierte Plättchenaggregation (RIPA)
- Faktor VIII-Bindungstest
- CBA (Collagen-Bindungstest)
- VWF Propeptid
- und die Genanalyse.

Das Verhältnis VWF Aktivität/VWF Antigen ist sehr hilfreich für die Diagnose von Typ 2 (Aktivität/Antigen $<0,7$ ist ein Hinweis auf einen Typ 2). Die Multimerenanalyse gibt Hinweise auf die Strukturveränderungen des VWF-Moleküls (siehe Abbildung 2). RIPA ist bei Typ 2B erhöht (bei niedriger Ristocetinkonzentration).

Die sogenannte in-vivo-Blutungszeit (Blutungszeit nach dem künstlichen Setzen einer blutenden Verletzung bis zur Blutstillung) wird heute wegen der hohen Fehlerbreite und der Subjektivität bei der Untersuchung nur noch sehr selten angewandt.

TYPENKLASSIFIKATION

Aufgrund der Laborergebnisse werden folgende Typen unterschieden (siehe auch Tabelle 1 auf Seite 9):

- **Typ 1:** quantitativer Defekt (häufigster Typ des VWS, unterschiedli-

che Schweregrade, häufig mild)

• Typ 2: qualitativer Defekt

- » Typ 2A: verminderte VWF-Aktivität, Fehlen der hochmolekularen und intermediären molekularen Multimere (häufigste Form der Typ 2-Klasse)
- » Typ 2B: erhöhte Affinität des VWF für GB1b, Fehlen der hochmolekularen Multimere, bei einigen Fällen zusätzlich Thrombozytopenie
- » Typ 2M: verminderte Ratio von VWF Aktivität zu Antigen, gestörte Interaktion des VWF mit Thrombozyten (seltenste Form der Typ 2-Klasse, oft schwierige Diagnostik [Casonato, A. et al. 2018])
- » Typ 2N: Reduzierte Bindung des VWF an Faktor VIII (erniedrigte Faktor VIII-Spiegel, wie etwa bei Konduktorinnen oder milder Hämophilie A)

- **Typ 3:** komplettes Fehlen des VWF in Plasma und Thrombozyten (schwerste Blutungsneigung mit Gelenk- und Muskelblutungen)

Schwierig kann die Typendifferenzierung bei Vorliegen einer milden Blutungsneigung, bei Patienten mit Typ 2M und bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, werden. Die Blutungsneigung nimmt im Alter trotz oft ansteigender Faktor VIII- und VWF-Parametri-

	TYP 1	TYP 2A	TYP 2B	TYP 2M	TYP 2N	TYP 3
F.VIII	n (↓)	n (↓)	n (↓)	n (↓)	↓ ↓	↓ ↓ ↓
VWF-Antigen (Ag)	↓	↓	n (↓)	n (↓)	n (↓)	∅
VWF-Aktivität (Akt.)	↓	↓	↓	n (↓)	n (↓)	∅
Ratio (Akt./Ag)	1	$<0,5-0,7$	$<0,5-0,7$	$<0,5-0,7$	$>0,5-0,7$	∅
RIPA*	n (↓)	n (↓)	↑ ↑	n (↓)	n	∅
Multimerenstruktur	alle Banden vorhanden	hochmolekulare u. intermediäre fehlen	hochmolekulare fehlen	alle Banden vorhanden	alle Banden vorhanden	∅

*Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation

Tabelle 1: Übersicht über die Laborwerte

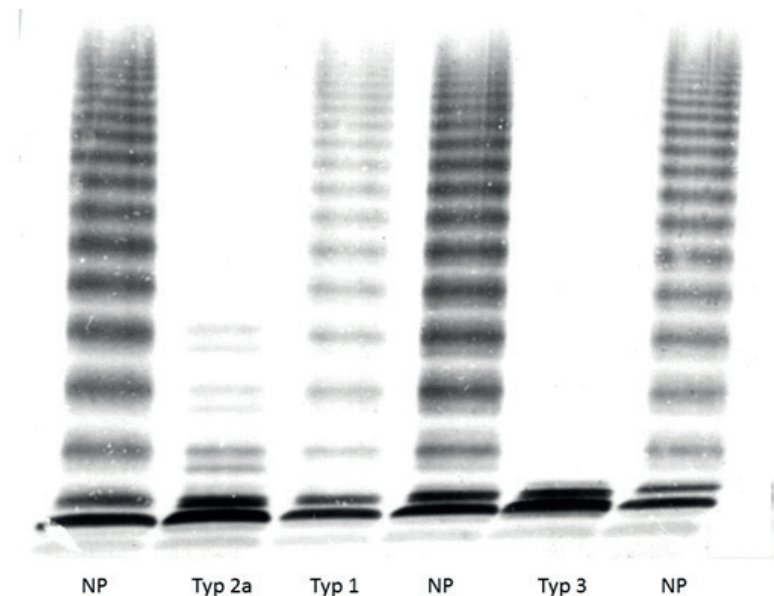


Abbildung 2: Multimerenanalyse bei den verschiedenen Typen des VWS (mit Dank überlassen von Th. Vigh, 2018, Zentrallabor Unimedizin, Mainz)

ter bei Typ 1 nicht ab (Rodeghiero, F. et al. 2005) (siehe Abbildung 3).

Die Typeneinteilung des VWS ist wichtig für die Vererbung der Krankheit und für die Therapie.

GENANALYSE

Zur exakten Diagnosestellung und Typenklassifikation kann zusätzlich eine Genanalyse erfolgen. Diese ist auch wegen der großen klinischen und laborchemischen Variabilität der Befunde beim VWS sehr hilfreich. Die Genanalyse wird heute mit der NGS (next generation DNA sequencing) durchgeführt.

Sie ist insbesondere für eine eindeutige Diagnose bei schwierigen Konstellationen, insbesondere bei Typ 2M, 2N, 2B und bei Fragen nach dem Mutationsdefekt bei einem Typ 3 bedeutsam.

Bei Vorliegen von großen Deletionen (Verlust eines Chromosomenstücks) oder Nonsense-Mutationen („unsinnige“ Veränderung in einem Gen) bei Typ 3 muss bei der Substitutionstherapie auf die Gefahr der Entstehung von Alloantikörpern (Antikörper gegen ein körperfremdes Antigen) und von allergischen Reaktionen geachtet werden.

Derzeit sind online eine „VWF-database“ und eine „single nucleotide variation database“ verfügbar. Die VWF-database dient zur Überprüfung, ob die nachgewiesene Mutation bei anderen VWS-Patienten bisher gefunden wurde. Die „single nucleotide variation da-

tabase ermittelt, ob die Mutation bei gesunden Menschen bisher berichtet wurde.

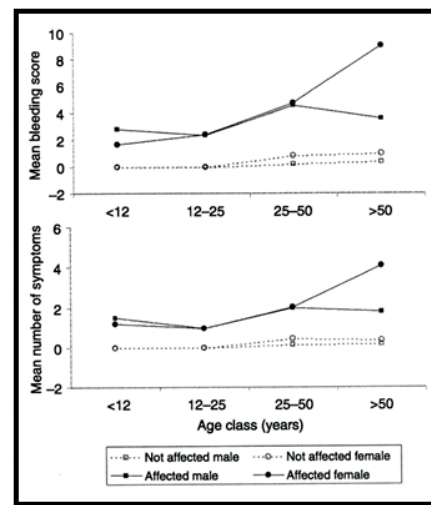


Abbildung 3: Die Abhängigkeit der Blutungsneigung bei Typ 1 vom Alter (Rodeghiero, F. et al. 2005).

VERERBUNG

Typ 1, 2A, 2B und 2M werden in der Regel dominant, Typ 3 und Typ 2N in der Regel rezessiv vererbt. Dominant bedeutet, dass bei einem Kind die Krankheit auftritt, auch wenn es die entsprechende Erbinformation von nur einem Elternteil erbt. Rezessiv bedeutet, dass ein Kind die Veränderung auf dem VWF-Gen von beiden Elternteilen erben muss, damit die Krankheit auftritt. Erbt es nur ein verändertes VWF-Gen, erkrankt es nicht. Es ist dann aber Anlageträger und kann das veränderte Gen an seine Nachkommen weitergeben.

Die Stärke der Blutungsneigung eines Patienten wird nicht nur durch die Erbfaktoren (Genotyp) bestimmt. Das tatsächliche Ausmaß einer Blutungsgefährdung (Phänotyp) lässt sich manchmal schwer vorhersagen. Auch die vorliegenden Laborwerte können darüber nicht immer eine zuverlässige Auskunft geben.

THERAPIE

Die Art der Therapie ist in erster Linie abhängig vom vorliegenden Typ des Von-Willebrand-Syndroms. Weiterhin spielen das Ausmaß der Blutung und/oder die Notwendigkeit einer Blutungsprophylaxe, zum Beispiel vor, während und nach Operationen, nach Geburten oder auch bei Typ 3 und anderen Typen mit schwerer Blutungsneigung eine Rolle.

Die Korrektur des primären und des sekundären Defektes der Hämostase ist das Ziel der Therapie.

Es stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: Entweder Minirin® (DDAVP = 1-Desamino-8-D-arginine-Vasopressin), plasmatische VWF-haltige Substitutionspräparate, ein reines plasmatisches VWF-Konzentrat sowie ein rekombinantes (gentechnisch hergestelltes) VWF-Konzentrat. Unterstützend können bei allen Typen Tranexamsäure und lokale Hämostyptika

(siehe Tabelle 2) angewandt werden.

MINIRIN®

Minirin® kann bei Patienten mit Typ 1 und bei einigen Patienten mit Typ 2 gegeben werden (Federici, AB. et al. 2004) (Tab. 2). Die Gabe von Minirin® ist nur indiziert, wenn die VWF-Aktivität >10% liegt. Vor der Gabe sollte stets ein sogenannter Minirintest durchgeführt werden, um das Therapieansprechen und die Verträglichkeit zu überprüfen.

Bei Patienten mit klassischem Typ 2B liegt häufig eine Kontraindikation gegen die Miniringabe wegen der Gefahr des Auftretens einer Thrombozytopenie (erniedrigte Blutplättchenzahl) vor.

Minirin® kann subkutan, intranasal oder intravenös angewandt werden. Am häufigsten wird es intravenös verabreicht, in einer Dosierung von 0,3 µg/kg/KG in einer Infusion in 250ml NaCl

TYPEN	TRANEXAMSÄURE (SUPPORTIV)	MINIRIN®	VWF/F.VIII-VWF KONZENTRAT
1	+	+(27%)*	+
2	+	+(18%)*	+
3	+	Ø	+

*Prozentsatz der wirksamen Minirintherapie in der europäischen Studie, (Federici, AB. et al. 2004)

Tabelle 2: Übersicht über die Therapieoptionen

über 30 Minuten. Der maximale Effekt im VWF-Anstieg tritt nach 30 bis 60 Minuten auf und ist etwa 6 Stunden nachweisbar. Meist ist der VWF nach Miniringabe auf das 2 bis 4-fache des Basiswertes erhöht. Die Infusion kann in 12-stündlichem Intervall für drei Tage gegeben werden. Danach ist die Gabe nicht mehr sinnvoll, da es in der Regel zu einem verminderten Therapieansprechen kommt (Tachyphylaxie). Bei Operationen, bei denen eine länger als drei Tage erforderliche Blutstillung benötigt wird, sollte als Blutungsprophylaxe ein Substitutionspräparat angewandt werden. Eine Natriumkontrolle im Blut und eine Beschränkung der Gabe von Flüssigkeit auf 1 Liter in 24 Stunden sind erforderlich, um Nebenwirkungen aufgrund der antidiuretischen Wirkung (Hemmung der Harnausscheidung und damit Überwässerung) von Minirin® zu vermeiden.

Minirin® sollte nicht gegeben werden bei Kindern <3 Jahren, Erwachsenen >70 Jahre, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Migräne, hohem Blutdruck oder Krampfanfällen und bei Vorliegen einer zusätzlichen TTP (Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura).

TRANEXAMSÄURE

Tranexamsäure (Cyklokapron®, ein Hemmstoff der Fibrinolyse) kann unterstützend bei Schleimhautblutungen bei allen Typen angewandt werden. Es steht als Ampulle zur intravenösen Anwendung (nicht intramuskulär) und

in Tablettenform zur Verfügung. Die empfohlene Dosierung beträgt:

- Tabletten: 3 x 1-2 Tabletten à 500mg pro Tag.
- Ampullen: 3 x 1 langsame i.v. Injektion einer Ampulle / pro Tag. Bei Zahnextraktionen ist eine Mundspülung mit Tranexamsäure zu empfehlen (1 Ampulle auf 1 Glas Wasser 3 Minuten im Mund spülen und dann ausspucken).

Bei Kindern sollte Tranexamsäure erst ab einem Alter von 1 Jahr in einer reduzierten Dosis von 20mg/kg/Tag angewandt werden. Bei Nierenblutungen sollte es wegen der eventuellen Entstehung von Blutgerinnseln im Harntrakt nicht verabreicht werden.

VWF-HALTIGE KONZENTRATE ZUR SUBSTITUTIONSTHERAPIE

Derzeit sind mehrere intravenös zu verabreichende VWF-haltige Konzentrate zur Substitutionstherapie in Deutschland zugelassen:

• Plasmatisch hergestellte Präparate:

- » Kombinationspräparate, die neben dem VWF auch FVIII enthalten: Wilate® und Haemate P®/Voncento® mit unterschiedlicher Virus-Inaktivierung und unterschiedlichem VWF-/Faktor VIII-Gehalt (Ratio).

» Willfact®: reines plasmatisches VWF-Konzentrat mit drei verschiedenen Verfahren zur Virus-inaktivierung und -eliminierung. Willfact® enthält nur einen geringen Faktor VIII-Gehalt.

- **Rekombinanter VWF:** Das erste gentechnisch hergestellte, reine VWF-Konzentrat (Veyvondi®, Vonicog alfa) wurde im September 2018 in Europa für die Therapie von Blutungen bei erwachsenen VWS-Patienten zugelassen. Das Präparat enthält keinen Faktor VIII. In den klinischen Studien zeigte es eine gute Verträglichkeit, Sicherheit und Wirksamkeit. Die Halbwertszeit war länger als bei den bisher verfügbaren Präparaten. Sie wird mit etwa 22 Stunden angegeben. Veyvondi ist seit Januar 2019 in Deutschland verfügbar.

Bei beiden „reinen“ von Willebrand Faktorpräparaten (Willfact® und Veyvondi®) dauert es nach der ersten Infusion etwa 6-12 Stunden (je nach Typ), bis der patienteneigene Faktor VIII auf Normalwerte angestiegen ist. Wenn der Faktor VIII <40% liegt, sollte bei einer Blutung zusätzlich rekombinanter Faktor VIII gegeben werden. Bei Patienten mit sehr niedrigem anfänglichen Faktor VIII-Blutspiegel, wie beim VWS Typ 3 oder 2N, muss in Akutsituationen (z.B. bei Unfällen oder akut notwendigen Operationen) bei der ersten VWF-Gabe zusätzlich rekombinanter Faktor VIII substituiert werden.

PROPHYLAXE

Bei Patienten mit Typ 3 und bei Patienten mit häufiger schwerer Blutungsneigung kann eine Prophylaxe wie bei der Hämophilie durchgeführt werden. Die regelmäßige Gabe von VWF-Konzentrat, etwa zweimal in der Woche, kann das Blutungsrisiko und die Blutungsfolgen reduzieren. Das konnte in mehreren Studien gezeigt werden. In besonderen blutungsgefährdeten Situationen kann eine prophylaktische Therapie auch zeitweise angewandt werden. Eine kürzlich erschienene Publikation aus Schweden und USA konnte zeigen, dass durch die Prophylaxe auch die Zahl der Krankenhausaufenthalte und der ambulanten Arztbesuche reduziert werden konnte und damit auch eine Kostenersparnis erreicht wurde. Weiterhin wurde die Lebensqualität durch die Prophylaxe deutlich erhöht (Holm, E. et al., 2018).

Als Nebenwirkungen der VWF-Konzentrate können sehr selten allergische Reaktionen, Fieber und Kopfschmerzen auftreten. Bei den aus humanem Plasma hergestellten Präparaten werden im Herstellungsprozess strenge Sicherheitsvorschriften bezüglich der Viruselimination beachtet.

MASSNAHMEN BEI OPERATIVEN EINGRIFFEN

Bei operativen Eingriffen sollten bei allen Patienten direkt vor der Operation die Werte von VWF-Aktivität und Faktor VIII bestimmt werden. Die Zielwerte sollten für Faktor VIII und VWF-

Aktivität >50% und <150% betragen. Eine genaue Beschreibung des perioperativen Vorgehens bezüglich der Minirin®- und Substitutionstherapie bei VWS-Patienten ist den beiden Publikationen von Windyga, J. et al., Haemophilia 2016; 22(1) und 2016;22(5), zu entnehmen. Wichtig ist die tägliche Kontrolle der Spiegel von Faktor VIII und VWF-Aktivität in der perioperativen Phase!

Prinzipiell sind alle Operationen bei Patienten mit VWS möglich!

Bei einer eventuell geplanten Minirin-Therapie sollten die Patienten (in der Anästhesievorbesprechung) selbst mit darauf achten, dass ihnen in 24 Stunden nicht mehr als 1 Liter Flüssigkeit verabreicht wird.

Jeder Patient mit VWS muss schon vor einer Operation und auch danach daran denken, dass er keine Schmerzmittel einnimmt, die eine zusätzliche Blutungsgefährdung hervorrufen können. **Verbotene Medikamente** sind aspirinhaltige Schmerzmittel, die mehr als 250mg Aspirin (Acetylsalicylsäure) enthalten, wie z.B. Thomapyrin® und

Dolviran®. Da Acetylsalicylsäure die Thrombozytenaggregation hemmt, kann eine zusätzliche Blutungsgefahr auftreten. Eine Medikamentenliste über erlaubte und verbotene Medikamente ist im Anhang angefügt. Das für den einzelnen Patienten geeignete Schmerzmittel sollte mit dem behandelnden Arzt im Behandlungszentrum abgesprochen werden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Patienten mit mildem oder mittelschwerem VWS und Zustand nach Herzinfarkt die Gabe von ASS100 (100 mg Acetylsalicylsäure) nicht verboten ist. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Hämostaseologen und Kardiologen sowie Hämostaseologen und Neurologen bei einem Schlaganfall ist bei diesen zusätzlichen Erkrankungen notwendig.

GYNÄKOLOGISCHE ASPEKTE

MENSTRUATIONSBLUTUNGEN

Starke und/oder verlängerte, oft schmerzhafte Menstruationsblutungen (Regelblutungen) treten bei über 60% der VWS Patientinnen auf und sind das häufigste Blutungssymptom bei Frauen (Scharrer, I. 2004). Sie werden als Menorrhagien bezeichnet. Unter einer Menorrhagie versteht man eine Regelblutung, die länger als 7 Tage dauert oder einen Blutverlust von 80ml oder mehr bedingt oder einen Tamponwechsel von mehr als 4x pro Tag notwendig macht. Auch während des Eisprungs können die Patientinnen unter Blutungen und Schmerzen leiden. Zusätzliche Ursachen einer Menorrhagie können unter anderem Myome, Polypen und eine Endometriose sein. Eine gynäkologische Untersuchung mit Ultraschall sollte unbedingt erfolgen. Durch den erhöhten Blutverlust kann eine Blutarmut (Eisenmangelanämie) entstehen. Die Therapie ist abhängig vom Typ. Neben Tranexamsäure, Minirin® und/oder VWF-haltigen Konzentraten während der Regelblutung ist die hormonelle Therapie sehr empfehlenswert und sollte unbedingt gemeinsam mit den Gynäkologen besprochen und eingesetzt werden. In Frage kommen unter anderem eine Hormontherapie mit oralen Kontrazeptiva oder hormonhaltigen Spiralen. Eine Gebä-

mutterentfernung aufgrund einer Menorrhagie sollte möglichst vermieden werden. Zunächst müssen alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden.

SCHWANGERSCHAFT

Während der Schwangerschaft steigen Faktor VIII- und VWF-Werte am Ende des 1. Trimenons (Schwangerschaftsdrittel) bis zur Geburt an. Dieser Effekt fehlt bei Typ 3 und ist weniger ausgeprägt bei Typ 2, abhängig vom Subtyp. Die Häufigkeit einer Fehlgeburt wird kontrovers angegeben (von 5-30% meist im ersten Trimenon).

GEBURT

Während und nach der Geburt besteht ein Blutungsrisiko, besonders bei Patientinnen mit Typ 2 und Typ 3, jedoch auch bei schwerem Typ 1, weil die Faktorenspiegel nach der Geburt schnell auf die Ausgangswerte abfallen.

Bis 10 Tage nach der Geburt ist auf eine Blutungsgefahr zu achten. Dabei sollten die Spiegel von Faktor VIII und VWF regelmäßig kontrolliert werden. Bei Faktor VIII-Spiegeln >50% ist das Blutungsrisiko minimal (abhängig von der Geburtswunde).

Eine normale Geburt ist einem Kaiserschnitt vorzuziehen, da das Blutungsausmaß dabei geringer ist. Zur Blutungsprophylaxe nach Geburt können je nach Typ Tranexamsäure, Minirin® oder VWF-Konzentrate angewandt werden. Eine Periduralanästhesie (PDA) wird aufgrund einer möglichen erhöhten Blutungsgefahr, abhängig vom Schweregrad und Typ des VWS, nicht empfohlen.

MENOPAUSE

In den Wechseljahren werden die Blutungen in der Regel schwächer und seltener. Jedoch können auch weiterhin Blutungen auftreten, obwohl mit zunehmendem Alter in der Regel die Faktorenwerte ansteigen. Dieses Phänomen ist besonders bei Operationen zu beachten.

ERWORBENES VWS

Das erworbene VWS wurde 1968 zum ersten Mal beschrieben. Es ist nicht erblich bedingt. Für die Anamnese ist wichtig, dass die Patienten früher trotz Operationen und Geburten keine Blutungsneigung hatten, ebenso nicht ihre Familienangehörigen. Meist liegt ein Typ 2 vor, aber auch bei Typ 1 und Typ 3 wurde ein erworbenes VWS beschrieben.

Zu Grunde können die folgenden Erkrankungen liegen:

- Lymphoproliferative: Myelom, MGUS, Non-Hodgkin-Lymphom u.a.
- Myeloproliferative: Essentielle Thrombozythämie, Polyzythämia vera u.a.
- Tumoren: Wilms Tumor u.a.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen: Aortenstenose, VSD (Ventrikel-Sепtum-Defekt), LVAD (Linksventrikuläre Assist Devices, „Kunstherzen“), TAVI (Transkatheter Aortenklappen Implantation) u.a.
- Autoimmunerkrankungen: SLE (Systemischer Lupus Erythematoses), Hypothyreose, u.a.
- Medikamente: Valproinsäure, Ciprofloxacin u.a.

Folgende ursächliche Mechanismen können dabei den VWF verändern:

- Antikörper (z.B. bei MGUS) mit Inhibitorientstehung gegen VWF
- Adsorption des VWF an maligne Zellen (z.B. Wilms Tumor)
- erhöhter Scherstress (z.B. Aortenstenose, VSD, LVAD, TAVI)
- verminderte Synthese des VWF (z.B. Hypothyreose)
- verstärkter proteolytischer Abbau des VWF (z.B. myeloproliferative Krankheiten)

Neben den Blutungssymptomen, die auch bei angeborenem VWS auftreten, klagen die Patienten häufig über gastrointestinale Blutungen, die durch Angiodysplasien im Magen-Darm-Trakt bedingt sind.

Folgendes ist bei der **Diagnostik** zu beachten:

- Die VWF-Antigenwerte sind häufig aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Patienten und der Erkrankungen fast normalwertig. Daher kann für die korrekte Diagnose die pathologische Ratio von VWF Aktivität/Antigen ein nützlicher Hinweis sein.

- Da es sich meist um einen Verlust der hochmolekularen VWF-Multimere handelt, ist die Multimerenanalyse häufig hilfreich.
- Die PFA-Werte sind oft pathologisch und sollten kontrolliert werden.

Durch die Untersuchung der Familienangehörigen und durch eine Genanalyse kann die Diagnose erworbenes VWS vom angeborenen VWS abgegrenzt werden.

Für die **Therapie des erworbenen VWS** (Tiede et al. 2011) sollte zunächst die Grundkrankheit behandelt werden. Oft, aber leider nicht immer, verschwindet dann auch das erworbene VWS. Weiterhin werden wie beim angeborenen VWS zur Blutstillung VWF-haltige Konzentrate eingesetzt. Dabei ist zu beachten, dass beim erworbenen VWS die Halbwertszeit des zuge-

führten VWF kürzer ist. Das bedeutet, dass in kürzeren Intervallen und oft mit höherer Dosis substituiert werden muss. Weiterhin können Minirin® (nicht bei Thrombozytose), Immunglobuline in hoher Dosierung und bei schweren Blutungen das Präparat NovoSeven® angewandt werden.

Patienten mit erworbenem VWS sollten von ihrem behandelnden Arzt im internationalen Register unter www.intreavws.com gemeldet werden.

SPORT BEI VWS

Grundsätzlich zu empfehlen:

- Sportarten mit niedrigem Verletzungsrisiko wie Schwimmen, Wandern, Radfahren (mit Helm)
- regelmäßige tägliche Gymnastik
- physiotherapeutische Beratung und Therapie

TIPPS ZUM STOPPEN BZW. ZUR VORBEUGUNG VON BLUTUNGEN

Wir empfehlen die folgenden Maßnahmen.

Nasenbluten (aus beiden Nasenlöchern):

- aufrecht sitzen, Kopf leicht nach vorne beugen, Nasenlöcher zudrücken, Eispack in den Nacken, eventuell Tranexamsäuregel in beide Nasenlöcher bei leichtem Nasenbluten
- Nasenschleimhaut immer feucht halten, Nasensalbe regelmäßig anwenden
- Nicht rauchen
- Nasenbluten tritt häufig vor der Pubertät auf, aber auch später nach Verletzungen, bei hohem Blutdruck und bei Allergien.

Zahnfleischbluten:

- Zähne putzen nach jeder Mahlzeit
- weiche Zahnbürste oder elektrische Zahnbürste benutzen
- Zahnarztbesuch zweimal pro Jahr (Zahnreinigung)
- bei Zahnfleischbluten Vermeiden von zu heißen, zu festen und scharfen Speisen

- bei Blutungen nach Zahnextraktionen Mundspülungen mit Tranexamsäureampullen

- Der Zahnwechsel im Kindesalter verläuft meist unproblematisch.

Hämatome:

- nicht „die Haut streicheln“, sondern massieren (Heparings dürfen angewandt werden., z.B. Heparigel 180.000 E)
- In der Regel sind kleine Hämatome harmlos.

Magen-Darm-Blutungen:

- Vermeidung von Verstopfung!
- Abklärung von Hämorrhoiden bei frischem hellrotem Blut auf dem Stuhl
- Abklärung von Geschwüren, Polypen, Angiodysplasien bei Teerstuhl (schwarzer Stuhl, Achtung: Eisentabletten färben den Stuhl schwarz)

Gelenkblutungen:

- dringend sofortige Kontaktaufnahme mit einem Hämostasezentrum und dem dortigen Orthopäden („Blut gehört nicht ins Gelenk!“)

- Zeichen: Schwellung, Erwärmung, Schmerzen, Bewegungseinschränkung
- am häufigsten Fußgelenke betroffen, aber auch Knie und Ellenbogen
- Gelenkblutungen treten fast nur bei Typ 3 auf, meist nach einem Trauma.

ANHANG

MEDIKAMENTE BEI VON-WILLEBRAND-SYNDROM

Analgetika bei ARTHROPATHIEN

Arcoxia®

Naproxen®

Celebrex® (Celecoxib)
(100-200 mg/Tag)

Diclofenac (u.ä. „Antirheumatika“)
(50 mg/Tag)

Kurzzeitige Gabe (nicht länger als acht Tage) und

➔ Cave: Magen-Darm-Blutungen

sowie Nierenschäden und kardiovaskuläre Risiken

Lokale blutstillende Mittel

- TABOTAMP-Nu-Knit (resorbierbare Cellulose)
- TISSUFLEECE/TISSUCONE, HEMOCOL (resorbierbares Kollagenvlies)
- Cool Pack (Eis)
- Tranexamsäuregel

Medikamente in der Hausapotheke

- Schmerzmittel:
Paracetamol, Novalgin®
- Hustenmittel:
Silomat, Thymiansaft, Hustentees
- Schnupfenmittel:
kein Grippal®, aber Grippostad®
- Bei Nasenbluten:
Tranexamsäuregel 10 % 15g,
Cyklokapron®-Tabletten
- bei Durchfall:
Imodium® (Loperamid)

Verbotene Medikamente

Prinzipiell alle aspirinhaltigen Analgetika (> 250 mg Acetylsalicylsäure)

Schmerzmittel wie zum Beispiel:

- Alka-Seltzer® classic
- Aspirin® (Tabletten, Kautabletten, Granulat)
- Boxazin®
- Dolomo® TN
- Dolviran®
- Godamed® 300 (und 500)
- Melabon® K
- Neuralgin®
- Thomapyrin®

LITERATURVERZEICHNIS

- Casonato, A. et al., The elusive and heterogeneous pattern of type 2M von Willebrand disease: a diagnostic challenge, Europ. J. of Haematology 2018, doi.org/10.1111/ejh.13159.
- Federici, A.B. et al., Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study, Blood 2004, 103: 2032-8.
- Federici, A.B. et al., The bleeding score predicts clinical outcomes and replacement therapy in adults with von Willebrand disease, Blood 2014; 123(26): 4037-44.
- Franchini, M. et al., Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease, Thrombosis and Haemostasis 2014; 112(3): 427-31.
- Holm, E. et al., Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network, Haemophilia 2018; 00 1-6.
- Ragni, M.V. et al., Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review, Haemophilia 2016; 22(3): 397-402.
- Rodeghiero, F. et al., The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005, 3(12): 2619-2626.
- Scharrer, I., Women with von Willebrand disease, Haemostaseologie 2004, 24(1): 44-9.
- Schneppenheim, R. u. Budde, U., Von-Willebrand-Syndrom und Von-Willebrand-Faktor – aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie, Uni-Med-Verlag Okt. 2010 (zu empfehlendes Buch mit sehr guter Übersicht).
- Tiede, A. et al., How I treat the acquired von Willebrand syndrome (AVWS), Blood 2011, 23(117); 6777-85.
- Von Willebrand, E.A., Hereditär pseudohämofili 1926. Finska Läkaresälls kapets Handlingar LXVII 82-112.

- Windyga, J. et al., Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand Disease undergoing invasive procedures: a European survey, Haemophilia 2016;22(1): 110-20.
- Windyga, J. et al., Practical aspects of factor concentrate use in patients with von Willebrand disease undergoing invasive procedures: a European survey, Haemophilia 2016;22(5): 739-51.

LEITLINIEN:

- Laffan, M.A. et al., The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology, Br J Haematol. 2014, 167(4); 453-65.
- Lassila, R. et al., Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease, Semin Thromb Hemost. 2011, 37(5); 495-502.
- Nichols, W.L. et al., von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA), Haemophilia 2008, 14(2); 171-232.
- Quick Reference, Clinical practice guideline on the evaluation and management of von Willebrand disease (VWD), ASH (American Society of Hematology) 2012.
- WFH (World Federation of Hemophilia): The WFH's guideline of von Willebrand disease and rare bleeding disorders, 2006.
- Leitlinie der WFH (World Federation of Hemophilia), Paula James and Luisa Durante, 2018

NOTIZEN



Unterstützen Sie die Arbeit der

**DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT ZUR
BEKÄMPFUNG VON BLUTUNGSKRANKHEITEN E.V.**

durch Spendenwerbung in Ihrem Freundes- und Bekanntenkreis.

Jede Spende kann steuerlich geltend gemacht werden.

(Gemeinnützigkeit der DHG e.V. anerkannt durch Bescheid des
Finanzamtes Hamburg-Nord-17 vom 15. Mai 2019, St.-Nr. 17/414/01688)

Konto:

Hamburger Sparkasse (BLZ 20050550) Nr.: 1098212267
IBAN: DE29 2005 0550 1098 2122 67, BIC: HASPDEHHXXX

**Gewinnen Sie neue Mitglieder
für unsere Gesellschaft!**