

Redaktion

T. Fuchs-Buder, Homburg/Saar
J. Schüttler, Erlangen

Klinische Pharmakologie

S. Kleinschmidt¹ · T. Fuchs-Buder¹ · W. Wilhelm¹ · U. T. Seyfert² · S. Mörsdorf²

¹ Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

² Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

Die perioperative Therapie des Von-Willebrand-Syndroms

Darstellung von Pathophysiologie, klinischer Problematik und Therapieoptionen anhand von 2 Fallberichten

Zusammenfassung

Das nach seinem Erstbeschreiber benannte Von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1% in der Weltbevölkerung die häufigste genetisch determinierte Hämostasestörung mit einer großen Variabilität in der klinischen Ausprägung. Pathophysiologisch liegt eine vererbte Synthesestörung des Von-Willebrand-Faktors (vWF) vor, einem von Endothelzellen und Megakaryozyten gebildeten Glykoprotein. Der vWF vermittelt die Adhäsion der Thrombozyten an subendotheliale Strukturen und ist für die primäre Hämostase von entscheidender Bedeutung. Aufgrund unterschiedlicher genetischer Übertragungswege und verschiedener Anomalien des vWF wird das vWS in Typen mit unterschiedlichen therapeutischen Optionen klassifiziert. Dies soll anhand von 2 klinischen Fallberichten mit perioperativen Blutungskomplikationen erläutert werden. Prinzipiell stehen 2 verschiedenartige Therapieoptionen zur Auswahl: Desmopressin (DDAVP) ist beim häufigsten Typ 1 Mittel der Wahl. Faktorenkonzentrate, die Faktor VIII und vWF enthalten, kommen in den meisten Fällen des Typs 2 sowie beim Typ 3 zur Anwendung, in denen DDAVP nicht hinreichend wirksam bzw. kontraindiziert ist. Obwohl die Therapie des vWS überwiegend relativ unproblematisch erscheint, erfordern die exakte genetische Analyse und die genaue Zuordnung zu den entsprechenden Subtypen eine spezielle Labordiagnostik, die nicht an jeder klinischen Einrichtung verfügbar ist. Wichtig sind die präoperative Erhebung einer Blutungsanamnese und die Ein-

beziehung des vWS in die differenzialdiagnostischen Überlegungen bei intra- und postoperativen Blutungskomplikationen. Spezielle laboranalytische Testverfahren, wie die Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors, sind nur bei konkreten Verdachtsmomenten indiziert und können keineswegs als Screeningmethode gefordert werden. Das erworbene vWS kann ebenfalls mit einem variablen klinischen Erscheinungsbild im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder Neoplasien auftreten.

Schlüsselwörter

Von-Willebrand-Faktor · Blutgerinnung · Thrombozyten · Desmopressin · Faktorenkonzentrate

Im Jahr 1926 berichtete Erik von Willebrand aus Helsinki über eine offenbar vererbte Blutungsneigung in einer Großfamilie auf den finnischen Åland-Inseln. Beide Eltern litten an rezidivierender Epistaxis; von insgesamt 11 Kindern wiesen 7 häufige Blutungskomplikationen (z. B. nach Zahnextraktionen, Schnittwunden, spontane Schleimhautblutungen, gastrointestinale Blutungen) auf, von denen 3 an Hämatemesis oder unstillbaren Menorrhagien starben. Diese Variabilität der Blutungsneigung innerhalb einer Familie charakterisiert bereits sehr treffend die vielfältigen Aus-

prägungsgrade des vWS, die von keiner oder nur geringer Blutungsneigung (heute klassifiziert als Typ 1) bis zu letalen Hämorrhagien (heute klassifiziert als Typ 3) reichen kann. Schätzungen gehen von einer Prävalenz des vWS von etwa 1% in der Bevölkerung aus; hierbei zeigen etwa 100 Patienten pro 1 Mio. Einwohner klinisch manifeste und therapiebedürftige Blutungskomplikationen [21]. Diese unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz sind im Wesentlichen dadurch bedingt, dass das vWS oft nur eine milde Blutungsneigung verursacht, die sich in der Regel erst nach auslösenden Stimuli (Verletzungen, Operationen) äußert. Auch ist eine genaue Diagnose des vWS laboranalytisch oft nicht zweifelsfrei möglich [21, 22]. Die Bedeutung des vWS für die perioperative Betreuung von Patienten durch den Anästhesisten besteht darin, dass somit einerseits bisher asymptomatische Patienten perioperativ plötzlich durch eine unerklärliche Blutungsneigung auffallen. Weiterhin verlangt ein bereits bekanntes vWS vor elektiven oder dringlichen Eingriffen vom Anästhesisten Kenntnisse über die Pathophysiologie des vWS und deren pharmakologische Therapieoptio-

© Springer-Verlag 2002

Priv.-Doz. Dr. Stefan Kleinschmidt
Klinik für Anaesthesiologie und
Intensivmedizin, Universitätskliniken
des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar
E-Mail: aiskle@uniklinik-saarland.de

S. Kleinschmidt · T. Fuchs-Buder
W. Wilhelm · U. T. Seyfert · S. Mörsdorf

Perioperative therapy of von Willebrand disease. Demonstration of pathophysiology, clinical problems and therapy options using two case reports

Abstract

Von Willebrand disease (vWD) is the most widespread inherited bleeding disorder caused by quantitative or qualitative abnormalities of von Willebrand factor (vWF), an adhesive glycoprotein found in blood plasma and platelets and participating in primary and secondary/endothelium haemostasis as well. Although bleeding symptoms are often mild or moderate, patients with vWD represent a very heterogenous group with different phenotypes and a wide variability of the clinical pattern. In accordance with different defects of vWF, vWD is classified into various types and subtypes. This is illustrated by two case reports of patients with different types of vWD. Two main therapeutic options are available for the prevention and treatment of bleeding: desmopressin (DDAVP) and replacement therapy with plasma concentrates containing both factor VIII and vWF. DDAVP is the treatment of choice for most patients with type 1, representing about 80% of all patients with vWD. In patients with most types of type 2 and in all patients of type 3, DDAVP alone is ineffective or even contraindicated, and it is usually necessary to switch to plasma concentrates. Although treatment of vWD seems to be relatively simple in most cases, the exact diagnosis and phenotype characterization requires specialized or expert laboratory facilities. Furthermore, no reliable screening method for the diagnosis of vWD exists. Acquired vWD has similar clinical features and laboratory findings to the congenital forms and is mostly associated with lymphoproliferative or autoimmune disorders or neoplasia.

Keywords

Von Willebrand factor · Blood coagulation · Thrombocytes · Desmopressin · Replacement therapy

Klinische Pharmakologie

nen. Diese Problematik soll anhand von 2 Fallberichten von Patienten mit vWS näher erläutert werden.

Fallbericht 1

Überraschende verstärkte perioperative Blutungsneigung bei leerer Anamnese

Ein 18-jähriger Patient unterzog sich wegen rezidivierender Tonsillitiden einer elektiven Tonsillektomie; in der gleichen operativen Sitzung wurde ein urologischer Eingriff am Penis durchgeführt. Vorerkrankungen und Voroperationen bestanden nicht. Auch auf eine detaillierte Befragung hin wurden eigene Störungen der Blutstillung und eine Medikamenteneinnahme (z. B. ASS) verneint, ebenso eine familiäre Belastung. Der präoperative Gerinnungsstatus war bei einer Thrombozytenzahl von 210.000/μl unauffällig (Quick-Wert 100%, aPTT 32 s). Der kombinierte operative Eingriff verlief ohne Komplikationen; das Tonsillenbett war blut trocken.

Die postoperative Schmerztherapie erfolgte mit Ibuprofen und Diclofenac. Am 4. postoperativen Tag trat eine interventionsbedürftige Nachblutung auf. Hierbei fand man im Tonsillenbett sowohl Koagel als auch ungeronnenes Blut. Es erfolgten eine sorgfältige bipolare Koagulation und die Vernähung der Gaumenbögen. Am 5. postoperativen Tag erforderte eine erneute diffuse Blutung wiederum eine operative Revision des Tonsillenbettes. Der operierte Penis war jetzt auch durch ein massives generalisiertes Hämatom angeschwollen. Es wurde nun erstmals der Verdacht auf eine generalisierte Hämostasestörung geäußert. Die Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors (vWF:RCof) mit 22% der Norm bei weiterhin normwertigem Quick-Wert (100%), aPTT (38 s) und Thrombozytenzahl (203.000/μl) bestätigte den Verdacht auf ein Von-Willebrand-Syndrom (vWS). Unter intravenöser Gabe von 0,4 μg/kg DDAVP über 20 min sistierten die Blutungen nach weiterer Blutstillung; der RCof stieg nach Laborkontrolle (2 h nach Ende der Gabe von DDAVP) auf 150% der Norm an und persistierte bis zur Entlassung 6 Tage später ohne weitere Gabe von DDAVP bei Werten um 100%. Der weitere postoperative Verlauf war dann unauffällig; das Penishämatom bildete sich zurück.

Fallbericht 2

Präoperativer Verdacht auf eine bestehende Hämostasestörung mit stufenweiser Diagnostik

Ein viereinhalbjähriger Junge mit altersgerechter körperlicher Entwicklung (Größe 108 cm, Gewicht 20 kg) wurde zur elektiven Resektion einer medianen Halszyste vom niedergelassenen HNO-Arzt zur stationären Behandlung eingewiesen. Anamnestisch bestanden keine verstärkten Blutungen nach Traumata oder Schnittwunden; es wurde lediglich angegeben, dass „gehäuft blaue Flecken“ auftreten würden. Ähnliche Symptome bestünden bei der Mutter und einer Tante mütterlicherseits, deren Menstruationen nicht verstärkt und die bisherigen Entbindungen unauffällig verlaufen seien. Die geplante Operation sei die erste Operation überhaupt. Gezielte Untersuchungen zur Abklärung der Blutungsneigung beim Kind und bei Familienmitgliedern seien bisher nicht durchgeführt worden und im Heimatland der Familie (Nachfolgestaat der ehemaligen Sowjetunion) auch nicht möglich gewesen.

Der körperliche Untersuchungsbe fund des Jungen war unauffällig. Insbesondere fanden sich keine frischen Hämatome oder Blutungen aus Schleimhäuten. Die präoperativen hämostaseologischen Untersuchungen (Screeningteste und Tests zur gezielten Diagnostik der primären und sekundären Hämostase) ergaben folgende wesentlichen Befunde: Quick-Wert 100%, aPTT 41 s, Thrombinzeit 17 s, Fibrinogen 249 mg/dl, Antithrombin III 121% der Norm, Thrombozytenzahl 254.000/μl, Blutungszeit nach Mielke (Simplate-Technik) >13 min, Faktor VIII 25% der Norm, RCof 12% der Norm. Diese Befundkonstellation lenkte den Verdacht auf ein vWS Typ 2N (s. Tabelle 1). Zur Untersuchung der therapeutischen Ansprechbarkeit des RCof und des Faktors VIII auf DDAVP wurde 2 Tage später präoperativ ein Stimulationstest mit DDAVP durchgeführt. Nach intravenöser Gabe von 0,4 μg/kg DDAVP über 20 min kam es zu folgenden Änderungen der Hämostaseparameter: Verkürzung der aPTT von nun 43 auf 36 s, Anstieg des RCof von 12% auf 28% der Norm, Anstieg des Gerinnungsfaktors VIII von 22% auf 43% der Norm. Somit bestand nur ein

mäßiges Ansprechen auf DDAVP, sodass zur peri- und postoperativen Therapie des vWS die Gabe von Haemate[®] HS als erforderlich erachtet wurde. Weitere Laborteste zur genaueren Klassifikation des vWS wie eine Multimerenanalyse wurden präoperativ nicht durchgeführt, da dies für den bevorstehenden operativen Eingriff ohne therapeutische Konsequenz gewesen wäre. Etwa 1 h präoperativ wurden 1.000 E Haemate[®] HS (entsprechend etwa 50 E/kg) intravenös verabreicht und der Effekt der Substitution wurde laboranalytisch verifiziert. Unter suffizienter Substitutionstherapie (RCof 105% und Faktor VIII 95% der Norm) erfolgte die operative Resektion der medianen Halszyste in Intubationsnarkose ohne intraoperative Blutungskomplikationen. In den ersten 10 postoperativen Tagen wurden in Intervallen von 12 h jeweils 500 E Haemate[®] HS substituiert. Hierdurch blieben sowohl der RCof, der Gerinnungsfaktor VIII, die aPTT und die Thrombozytenzahl im Normbereich; das Präparat zeigte eine sehr gute Verträglichkeit. Nachblutungen bzw. ein Hämatom im Halsbereich traten nicht auf, sodass nach insgesamt unkompliziertem intra- und postoperativem Verlauf das Kind nach 12 Tagen beschwerdefrei nach Hause entlassen werden konnte. Eine hämostaseologische Diagnostik der Familienmitglieder wurde dringend empfohlen.

Biosynthese und Funktion des Von-Willebrand-Faktors in der Hämostase

Der vWF wird in Endothelzellen und Megakaryozyten in einem mehrstufigen Prozess synthetisiert. Das vWF-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 (Genlocus 12p13,2, Größe 178 kb) lokalisiert und enthält 52 Exone mit 40–1.400 Basenpaaren [18, 21]. Nach Translation wird initial der prä-provWF synthetisiert, aus dem im endoplasmatischen Retikulum durch Sulfatierung und Glykosylierung Pro-vWF-Dimere entstehen [10, 21]. Diese Dimere werden im Golgi-Apparat der Zelle mit Oligosacchariden zu multimeren Komplexen miteinander verbunden. Somit erfolgt nicht die Synthese eines homogenen Produktes, sondern einer Mischung aus niedermolekularen und hochmolekularen Anteilen (0,4 bis zu $20 \cdot 10^6$ Dalton) einer identischen Unter-

einheit des vWF. Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit des vWF sind die hochmolekularen Multimere, die aus mindestens 15 Untereinheiten bestehen. Der Grad der Polymerisation des vWF scheint mit der anatomischen Lokalisation der Moleküle zu korrelieren: Die größten Multimere finden sich in den zellulären Kompartimenten wie Thrombozyten und Endothelzellen – nicht jedoch im Plasma, wo sie an Läsionsstellen des Gefäßendothels zu finden sind. In den Endothelzellen erfolgt die Speicherung und Sekretion der vWF-Multimere in bzw. aus den Weibel-Palade-Körperchen; in den Thrombozyten aus den α -Granula [4, 21]. Diese sezernierten Multimere können durch Plasmaproteasen in Polymere niederen Molekulargewichts gespalten werden.

Die mittlere Plasmakonzentration des vWF beträgt etwa 10 $\mu\text{g/ml}$; Schwankungen zwischen 4 $\mu\text{g/ml}$ und 24 $\mu\text{g/ml}$ sind möglich [21]. Die durchschnittliche Konzentration in den Blutplättchen wird mit etwa 280 ng/ 10^9 Thrombozyten angegeben. Bereits diese Variabilität erschwert mitunter die Diagnose des vWS erheblich. Weiterhin besteht u. a. eine Abhängigkeit der Plasmakonzentration (nicht jedoch der Konzentration in den Thrombozyten) von der Blutgruppe im ABo-System: So haben Patienten mit Blutgruppe o eine um 25% niedrigere vWF-Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den anderen Blutgruppen [19, 21]. Auch ethnische Faktoren können eine Rolle spielen. Bei bestimmten Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Nierenversagen, Vaskulitis, Hypothyreose, Infektionen oder Trauma sind die vWF-Konzentrationen erhöht („vWF als Akutphasenprotein“), während eine antiepileptische Therapie z. B. mit Valproinsäure oder eine hypothyreote Stoffwechsellage eine Verminderung des vWF nach sich ziehen kann [21].

Der vWF hat 3 entscheidende Funktionen in der Hämostase [20, 21, 22]:

- ▶ Der vWF ist für die *Thrombozytenadhäsion* an subendotheliale Strukturen im Falle einer Läsion mitverantwortlich. Im zirkulierenden Blut erfolgt ohne Läsion keine spontane Interaktion zwischen vWF und Thrombozyten [10].
- ▶ Der vWF fungiert als „Brücke“ zwischen den Thrombozyten (Thrombozytenggregation). Hierdurch initi-

iert die primäre Hämostase mit Bildung eines Thrombus an der Stelle der Läsion auch unter den Bedingungen einer hohen Fließgeschwindigkeit des Blutes („shear stress“, Schergrade um 1.700 s^{-1}). Nach Anheftung an subendotheliale Strukturen erfolgt die Bindung an den thrombozytären Glykoprotein-Ib-Rezeptor mit hoher Affinität, so dass die Fließgeschwindigkeit der Thrombozyten vermindert werden kann. Dies begünstigt eine Stabilisierung eines Thrombus an subendotheliales Kollagen beispielsweise durch Integrine [21].

- ▶ Der vWF bildet einen Komplex mit dem plasmatischen Gerinnungsfaktor VIII (FVIII:C) und schützt diesen vor Inaktivierung. Hierdurch wird die Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors VIII auf bis zu 20 h verlängert. Weiterhin kann der vWF eine Art „Transportfunktion“ für den Gerinnungsfaktor VIII übernehmen und diesen am Ort einer Gefäßläsion platzieren, wo er für die Fibrinbildung und die Stabilisierung des initial gebildeten Thrombozytenpfropfes von entscheidender Bedeutung ist [21].

Änderungen der plasmatischen Konzentration des vWF sind oft mit simultanen Veränderungen des Gerinnungsfaktors VIII vergesellschaftet, sodass es bei klinisch schweren Ausprägungen des vWS (z. B. des Typs 3 oder bei erworbenen Formen) zu einer kombinierten Störung der primären *und* der sekundären Hämostase kommt. Dies verdeutlicht den Unterschied zwischen vWS und Hämophilie A: Bei letztgenanntem Krankheitsbild handelt sich um eine verminderte Synthese des Gerinnungsfaktors VIII. Die *sekundäre Hämostase* ist also betroffen. Die plasmatische und thrombozytäre Konzentration des vWF ist bei Patienten mit Hämophilie A meist normal [18].

Klassifikation der angeborenen Formen des Von-Willebrand-Syndroms

Infolge unterschiedlicher genetischer Übertragungswege und verschiedener Anomalien des vWF wird das vWS nach internationaler Übereinkunft in mehrere Typen bzw. Subtypen klassifiziert [11,

Tabelle 1
Klassifikation des Von-Willebrand-Syndroms. (Mod. nach [3, 11, 18, 21])

Typ	Häufigkeit	Charakteristik	Verteilungsmuster der vWF-Multimere	Genetische Übertragung	Klinische Symptomatik	Therapie
1	70–80%	Quantitative Verminderung des vWF	Normale Verteilung	Autosomal-dominant mit variabler Penetranz und Expressivität	Oft keine oder nur milde Blutungsneigung; oft erst bei operativen Eingriffen	DDAVP, insbesondere bei normalen Plättchenzahlen
2A	ca. 10%	Qualitative Verminderung des vWF	Verminderte oder fehlende hochmolekulare und mittelmolekulare Multimere	Autosomal-dominant und rezessiv mit vielfältigen Mutationen	Variabel, meist mittelschwere Blutungsneigung	Konzentrate mit vWF und Faktor VIII DDAVP kaum wirksam
2B	ca. 3–5 %	Abnormer vWF mit erhöhter Affinität zum GP-Ib-Rezeptor	Hochmolekulare Anteile fehlen, da verstärkt abgebaut (Proteolyse)	Autosomal-rezessiv mit multiplen Mutationen	Variabel, schwere Blutungsneigungen sind möglich	Konzentrate mit vWF und Faktor VIII; DDAVP ist kontraindiziert!
2M	ca. 3%	Verminderte vWF-Thrombozyten-Interaktion	Normal, bei Typ Vicenza „supramolekulare“ Multimere vorhanden	Autosomal-dominant	Variabel, schwere Blutungsneigungen sind möglich	Konzentrate mit vWF und Faktor VIII DDAVP kaum wirksam
2N	ca. 3%	Verminderte vWF-Affinität zu F VIII	Normal, Faktor VIII-Aktivität <25%	Autosomal-dominant	Oft klinische Ähnlichkeit mit der Hämophilie A	Konzentrate mit vWF und Faktor VIII
3	ca. 1%	Nahezu komplettes Fehlen des vWF	Normal, sofern vWF überhaupt nachweisbar	Autosomal-dominant	Schwere Blutungsneigung mit Faktor-VIII-Erniedrigung	Konzentrate mit Faktor VIII und vWF. Alloantikörper-Bildung in 10–15%!

18]. Eine Übersicht mit den wesentlichen Charakteristika der unterschiedlichen Typen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Wesentliche Klassifikationskriterien sind die messbaren Plasma- bzw. Thrombozytenkonzentrationen des vWF sowie die qualitativen bzw. funktionellen Veränderungen des verfügbaren vWF.

Typ 1

Der klinisch häufigste Typ 1 bei etwa 80% aller Patienten beruht auf einer rein quantitativen Verminderung des vWF mit normaler Funktion und Verteilung der Multimere. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant. Dennoch gibt es eine Vielzahl von genetischen Mutationen und klinischen Erscheinungsbildern. Oft unterscheidet man auch Formen mit gleichzeitig normalen oder erniedrigten Plättchenzahlen [18]. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Patienten ohne vWS mit niedrigen Plasmakonzentrationen des vWF kann mitunter erheblich erschwert sein. Im Regelfall zeigt sich klinisch nur eine leichte Blutungsneigung, bevorzugt an den Schleimhäuten (z. B. Epistaxis, Me-

norrhagien). Protrahierte Blutungen treten oft erst bei oder nach operativen Eingriffen auf [22].

Typ 2

Die verschiedenen Formen des Typs 2 bei insgesamt etwa 20% aller Patienten mit vWS beruhen auf qualitativen Defekten des vWF bzw. auf einem abnormen Bindungsverhalten zu den thrombozytären Glykoproteinen, z. B. dem Glykoprotein Ib. Beim Typ 2A sind die für die Thrombozytenadhäsion wichtigen hochmolekularen und auch mittelmolekularen Multimere deutlich vermindert. Die niedermolekularen Anteile, die insbesondere als „Schutzfunktion“ für den Gerinnungsfaktor VIII eine Bedeutung haben, sind in normaler Konzentration vorhanden. Der Vererbungsmodus ist im Regelfall autosomal-dominant. Eine Vielzahl von genetischen Mutationen werden unter dem Typ 2A subsumiert. Pathophysiologisch liegen diesem Typ offenbar 2 Mechanismen zugrunde: Einerseits sind die Speichermöglichkeiten des vWF in den Thrombozyten und Endothelzellen begrenzt; andererseits kann es zu einer verstärk-

ten Proteolyse des vWF kommen [21]. Klinisch findet sich bei diesen Patienten ein variables Erscheinungsbild; hierbei ist die Blutungsneigung oft nur leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

Der Typ 2B ist durch eine erhöhte Affinität des vorliegenden vWF zu den Thrombozyten (Glykoprotein-Ib-Rezeptor) charakterisiert. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Bildung von vWF-Thrombozyten-Komplexen, die durch eine reaktiv erhöhte Clearance dann auch verstärkt abgebaut werden [21]. Die vorhandenen vWF-Multimere sind hämostatisch weniger potent, so dass es zu einer verstärkten Blutungsneigung kommen kann. Unter dem Typ 2B werden verschiedene Mutationen zusammengefasst. Eine Thrombozytopenie, die z. B. durch chirurgische Eingriffe oder während der Schwangerschaft zusätzlich begünstigt werden kann, ist hier relativ häufig anzutreffen, sodass der Typ 2B lange Zeit als eine Autoimmunthrombozytopenie fehlinterpretiert wurde.

Der Typ 2M („Multimer“) ist – im Gegensatz zum Typ 2B – durch eine eingeschränkte vWF-Thrombozyteninteraktion aufgrund einer verminderten Af-

finität zum Glykoprotein-Ib-Rezeptor gekennzeichnet; die Verteilung der Multimere weist keine wesentlichen Abweichungen vom Typ 1 auf. Dem Typ 2M wird derzeit noch die Sonderform des Typs „Vicenza“ zugeordnet. Hierbei findet man in der Verteilung der Multimere – neben den bereits bekannten Mustern – zusätzlich „supranormale“ Varianten, die man insbesondere im Plasma nach Gabe von Desmopressin (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP) beobachten kann [6]. Die hämostatische Funktion dieser „supranormalen“ Multimere ist offenbar eingeschränkt bzw. die biologische Halbwertszeit des gesamten vWF im Plasma ist aufgrund einer verstärkten Proteolyse bei normaler Synthese verkürzt [6, 19, 21].

Der Typ 2N („Normandy“) weist klinisch die größte Ähnlichkeit zur Hämophilie A mit einer Störung der sekundären Hämostase auf. Pathophysiologisch ist aufgrund einer veränderten Bindungsstelle die Adhäsion des Gerinnungsfaktors VIII an vWF gestört, so dass aufgrund des Wegfalls der „protektiven Wirkung“ der Gerinnungsfaktor VIII verstärkt hydrolysiert wird und dessen biologische Halbwertszeit vermindert ist [20, 21]. Oft finden sich Konzentrationen des Faktors VIII von unter 25% der Norm bei normaler Verteilung der vWF-Multimere und normaler vWF-Thrombozyten-Interaktion. Wie bei den bereits beschriebenen Formen findet sich eine Vielzahl von genetisch charakterisierten Mutationen bei einem autosomal-dominanten Erbgang.

Typ 3

Der Typ 3 des vWS repräsentiert die klinisch schweren Verlaufsformen und ist durch eine starke Verminderung der Plasmakonzentration des vWF bzw. durch ein vollständiges Fehlen gekennzeichnet [18, 21]. Der Erbgang wird als autosomal-dominant angesehen. Die Verteilung der Multimere ist wie in Typ 1 normal, sodass der Typ 3 als Extremvariante eines rein quantitativen Defektes bezeichnet werden kann. In Analogie zur Pathophysiologie des Typs 2N kommt es sekundär (durch Wegfallen der „Schutzfunktion“) zu einer deutlichen Verminderung der Plasmakonzentration von Gerinnungsfaktor VIII oft auf unter 10% der Norm. Daher können kombinierte Störungen der primären

und sekundären Hämostase mit letalen Blutungskomplikationen (z. B. nach Bagatelltraumen oder Menorrhagien bei Frauen) auftreten. Bedeutsam bei der Therapie des Typs 3 ist das Auftreten von Alloantikörpern unter Substitutionstherapie (ähnlich der erworbenen Hemmkörperhämophilie), das die therapeutischen Möglichkeiten erheblich erschweren kann und dessen Häufigkeit in Größenordnungen von 5–15% angegeben wird [1, 14, 15, 18].

Erworbene Formen des Von-Willebrand-Syndroms

Das erworbene vWS ist eine insgesamt seltene Manifestation, die nicht einem der bereits beschriebenen genetischen Mechanismen folgt. Vielmehr tritt das erworbene vWS sekundär bei Grunderkrankungen wie lymphoproliferativen Syndromen, Neoplasien oder auch Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen (z. B. Lupus erythematoses) auf [5, 16]. In Übereinstimmung mit dem vererbten vWS sind die klinische Symptomatik und die erhobenen Laborparameter sehr variabel ausgeprägt; man findet Ausprägungen aller klassifizierten Formen des angeborenen vWS. Als mögliche Ursachen kommen in Betracht [5, 16, 18]:

- ▶ Die Bildung von anti-vWF-Antikörpern; dies kann klinisch und laboranalytisch eine Ähnlichkeit zu einem angeborenen Typ 3 aufweisen.
- ▶ Die Absorption von vWF an Malignomzellen oder aktivierten Plättchen.
- ▶ Eine verstärkte Proteolyse des vWF durch Enzyme wie z. B. Elastase, insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen.

Die Therapie ist symptomatisch, orientiert sich zunächst an der Grunderkrankung (z. B. Steroide und Immunsuppressiva bei Kollagenosen) und unterscheidet sich – nach entsprechender Labor Diagnostik – nicht prinzipiell von den angeborenen Formen.

Klinisches Erscheinungsbild

Bereits bei der Erstbeschreibung des vWS wurde die große inter- und intraindividuelle Variabilität des Krankheitsbildes eindrucksvoll dargestellt. Die wesentlichen Gründe hierfür liegen in der

Vielzahl der genetischen Varianten sowie in den verschiedenen Einflüssen auf die Plasmakonzentration des vWF und damit auch des Gerinnungsfaktors VIII, insbesondere bei Patienten mit Typ 1. Die meisten Blutungssymptome ergeben sich aus der Pathophysiologie des Krankheitsbildes als Störung der primären Hämostase: Blutungen aus vulnerablen gefäßreichen Geweben wie Schleimhäuten (z. B. rezidivierende Epistaxis, Gastrointestinaltrakt mit Meläna) kommen recht häufig vor; andere Blutungssymptome manifestieren sich oft erst nach Traumen oder operativen Eingriffen. Frauen können durch starke Meno- und Metrorrhagien sowie starke postpartale Blutung nach vaginaler Entbindung erheblich gefährdet sein. Insbesondere bei Patienten mit Typ 2N oder Typ 3 sind die Blutungssymptome oft schwerer ausgeprägt, z. B. als Spontanblutungen in Gelenke, Muskulatur oder Subkutis, da zusätzlich aufgrund eines Faktor-VIII-Mangels die sekundäre Hämostase betroffen ist und somit oft eine klinische Ähnlichkeit mit der Hämophilie A besteht [18, 21]. Aufgrund der unterschiedlichen Prävalenzzahlen sowie der genetischen Penetranz und Expressivität sollte bei bisher asymptomatischen Patienten, die durch eine verstärkte peri- und postoperative Blutungsneigung auffallen, das vWS in jedem Fall mit in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Diagnostik des Von-Willebrand-Syndroms

Die mitunter schwierige und anspruchsvolle Diagnostik des vWS stützt sich auf eine gezielte und sorgfältige Anamnese und auf verschiedene labordiagnostische Verfahren. Hierbei unterscheidet man prinzipiell folgende Tests:

- ▶ Testverfahren, die als Screeningmethode bei Patienten mit einer manifesten oder fraglichen Blutungsanamnese eingesetzt werden.
- ▶ Testverfahren zur eigentlichen Diagnostik des vWS.
- ▶ Testverfahren zur Unterscheidung der verschiedenen Typen des vWS.

Wichtig ist ein sinnvoller Einsatz der einzelnen Verfahren und keine „Überdiagnostik“ ohne therapeutische Konsequenz für den Patienten, da diese oft

mals eher zur Verunsicherung dieser Patienten führt [4].

Screeningmethoden

Die *In-vivo-Blutungszeit nach Mielke* erfasst nach Setzen einer standardisierten Läsion am Unterarm (z. B. mittels des Simplate® Systems) die Zeit bis zum spontanen Sistieren der Blutung. Die Blutungszeit unterliegt vielfältigen Variablen (u. a. auch Anämie) und ist in ihrer Aussagekraft alleine sehr begrenzt, da sowohl Sensitivität als auch Spezifität nicht sehr hoch sind [4]. Während beim Typ 1 des vWS die Blutungszeit oftmals normal ist, ist sie bei einigen Formen des Typs 2 und beim Typ 3 oftmals erheblich verlängert.

Die Messung der *Verschlusszeit mit dem Platelet Function Analyzer* (PFA® 100) simuliert sehr gut die primäre Blutstillung unter hohen Schergraden (vergleichbar dem Blutfluss in den Arteriolen) und gilt im Vergleich zur *In-vivo-Blutungszeit* als wesentlich sensitivere und spezifischere Methode zur Diagnostik des vWS [7]. Das Prinzip der Messung besteht im Ansaugen von Zitratblut durch eine Apertur eines mit Kollagen und ADP bzw. Kollagen und Adrenalin beschichteten artifiziellen Gefäßes; hierbei wird die Zeit bis zum Sistieren des Blutflusses infolge Thrombozytenaggregation und -adhäsion gemessen [7, 21]. Somit wird die Thrombozytenfunktion unter realen Strömungsbedingungen analysiert. Nachteilig sind die relativ hohen Kosten des Verfahrens im Vergleich zur *In-vivo-Blutungszeit*.

Die Messung der *aktivierten partiellen Thromboplastinzeit* (aPTT) ist keine spezifische Methode zur Erfassung des vWS, da die aPTT von einer Vielzahl von Einflussgrößen abhängt. Bei den Typen des vWS, die mit einer verminderten Aktivität des Faktors VIII einhergehen, kann die aPTT verlängert sein [22]. Eine normale aPTT schließt ein vWS jedoch keineswegs aus (s. Kasuistik 1).

Die Bestimmung der *Thrombozytenzahl* gehört zum laboranalytischen Standard zur Erfassung von Patienten mit fraglichen Hämostasestörungen. Beim Typ 2B des vWS kann die Plättchenzahl erniedrigt sein; ebenso gibt es einige Formen des Typs 1 mit verminderter Thrombozytenzahl [10, 21].

Spezifische Testverfahren zur Diagnostik des Von-Willebrand-Syndroms

Wie bereits erläutert, unterliegt die Plasmakonzentration des vWF und damit auch des Gerinnungsfaktors VIII einer Vielzahl von Einflüssen, die die exakte Diagnostik oft erschweren und den Grenzbereich zwischen physiologischen und pathologischen Befunden sehr weit erscheinen lassen [21, 22].

Von-Willebrand-Faktor-Antigen

Die Bestimmung des *vWF-Antigens* (vWF:Ag) als Maß für die überhaupt vorhandene *Konzentration* erfolgt mit immunologischen Methoden, bevorzugt durch Enzymimmunoassays [21]. Das vWF-Antigen ist bei Patienten des Typs 1 erniedrigt bzw. kann beim Typ 3 vollständig fehlen. Bei den verschiedenen Subtypen des Typs 2 kann die Konzentration des vWF-Antigens normal sein.

Ristocetin-Kofaktor-Aktivität

Die Fähigkeit des vWF gewaschene Thrombozyten *in vitro* über Glykoprotein Ib in Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin (Plasmakonzentration >1 mg/ml) zu agglutinieren, wird als Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (vWF:RCof) bezeichnet und spiegelt die *Funktionsfähigkeit* des vWF wider. Die Messung erfolgt entweder als Aggregometrie [21] oder mit einem neu entwickelten ELISA-Test [24]. Diese Eigenschaft ist an das Vorhandensein und die intakte Funktion der hochmolekularen Multimere gebunden und gibt indirekt Aufschluss über die zytoadhäsiven Fähigkeiten. Daher erlaubt das Verhältnis zwischen vWF:RCof und vWF:Ag nach neueren Erkenntnissen auch Rückschlüsse auf den Typ des vWS: Beim Typ 1 und beim Typ 3 beträgt das Verhältnis nahezu 1; beim Typ 2 ist es im Regelfall größer als 1 [21, 24].

Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII

Die Bestimmung der koagulatorischen Aktivität des Faktors VIII (F VIII:C) erfolgt entweder mit aPTT basierten Gerinnungstesten mit Faktor-XIII-Mangelplasma oder aber durch einen chromogenen Test, der auf der Bildung von aktiviertem Faktor X basiert [4, 21]. Die Halbwertszeit von F VIII:C ist stark von

der Konzentration des vWF abhängig und kann zwischen 4 und 20 h schwanken. Insbesondere bei den Typen 2N und 3 des vWS ist die Konzentration des Faktors VIII:C deutlich vermindert, so dass diese Bestimmung mit zur Differenzierung der verschiedenen Subtypen mit herangezogen werden kann.

Testverfahren zur Differenzierung der verschiedenen Formen des Von-Willebrand-Syndroms

Da unterschiedliche Formen des vWS durchaus unterschiedliche therapeutische Strategien erfordern, können nach Diagnosestellung ergänzende Testverfahren wichtige Informationen liefern. Im Regelfall sind diese Untersuchungen an eine spezielle Laborlogistik gebunden, die oft nur an Einrichtungen der Maximalversorgung verfügbar ist. Daher sollte die Indikation zur Durchführung kritisch gestellt werden, und therapeutische Konsequenzen für den Patienten sollten im Vordergrund der Überlegungen stehen. Die wesentlichen Verfahren werden nachfolgend kurz erläutert.

Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation

Bei der Erfassung der Ristocetin-induzierten Plättchenaggregation (RIPA) werden verschiedene Konzentrationen von Ristocetin zwischen 0,2 und 1,5 mg/ml zu plättchenreichem Plasma des Patienten zugesetzt und die Aggregation der Thrombozyten (Minimum 30%) bei der jeweiligen Minimalkonzentration photometrisch erfasst [4]. Beim Typ 3 des vWS kommt es auch bei hohen Ristocetin-Konzentrationen zu keinerlei messbarer Aggregation, während beim Typ 1 das Aggregationsverhalten normal sein kann. Bei den Typen 2A und 2M ist die RIPA oft deutlich vermindert, beim Typ 2B jedoch eher erhöht [4, 21].

Bindungskapazität des Von-Willebrand-Faktors für Faktor VIII

Die Affinität des durch Immunadsorption isolierten vWF mit gereinigtem Faktor VIII kann mit einem chromogenen Test oder mit der ELISA-Technik erfasst werden [21]. Der Test kann zur Unter-

scheidung des Typs 2N von milden Formen der Hämophilie A beitragen.

Analyse der Multimere des Von-Willebrand-Faktors im Plasma

Die Auftrennung der vWF-Multimere erfolgt durch Elektrophorese auf Agarose-Gel in Konzentrationen von 1–2%; hierbei kann die Verteilung der unterschiedlichen Multimere mit Molekulargewichten von 500–20.000 kD visuell erfasst werden [4, 21]. Hochmolekulare und mittelmolekulare Multimere fehlen beim Typ 2A bzw. sind beim Typ 2B deutlich vermindert (Tabelle 1).

Therapeutische Optionen

Die wesentlichen Therapieoptionen beim vWS zur Prophylaxe und Therapie von Blutungskomplikationen, insbesondere bei operativen Eingriffen, sind die Gabe von DDAVP und die Substitution mit Faktorenkonzentraten, die in variabler Zusammensetzung vWF und/oder Faktor VIII enthalten [11, 18, 21]. Eine Übersicht über die wichtigsten Präparate findet sich in Tabelle 2.

Desmopressin

Desmopressin ist ein synthetisches Derivat (Nonapeptid) des Hypophysenhinterlappenhormons ADH (antidiuretisches Hormon, L-Arginin-Vasopressin). Durch die Desaminierung an Position 1 verfügt die Substanz nur über geringe V1-Rezeptor-vermittelte vasokonstriktorische Effekte, während die über V2-Rezeptoren vermittelte Antidiurese stark ausgeprägt ist [25]. Die klassische Indikation für die Gabe von DDAVP war der Diabetes insipidus, bis erstmals 1977 über die erfolgreiche Anwendung bei Patienten mit vWS und Hämophilie A berichtet wurde [13]. Dies war insofern von hoher klinischer Bedeutung, da ohne Gabe von Blutprodukten (und damit ohne deren Risiken und Nebenwirkungen) bei Patienten eine offenbar defekte Hämostase zumindest teilweise wiederhergestellt werden konnte [13, 24].

Die Verkürzung der Reaktionszeiten verschiedener Globalteste der Hämostase wie der Blutungszeit und der aPTT weisen auf einen globalen therapeutischen Effekt von DDAVP hin. Als wesentlicher Mechanismus von DDAVP

wird die Erhöhung der Plasmakonzentrationen von vWF und Gerinnungsfaktor VIII angesehen [2, 13, 15, 24]. Diese Effekte können nicht nur bei Patienten mit erniedrigtem vWF und Faktor VIII beobachtet werden, sondern auch bei gesunden Probanden. Desmopressin führt nicht per se zu einer Erhöhung der Plättchenzahl und der Thrombozytenaggregation, begünstigt aber die Aggregation durch andere Agonisten wie Kollagen [2] sowie die Thrombozytenadhäsion an der Gefäßwand [13]. Die Erhöhung der Plasmakonzentrationen von vWF und Faktor VIII wird durch eine verstärkte Freisetzung aus Speichern im Gefäßendothel erklärt. Der Effekt ist nach intravenöser oder subkutaner Gabe von 0,3–0,4 µg/kg Körpergewicht quantitativ und zeitlich sehr variabel ausgeprägt. Pharmakodynamisch und pharmakokinetisch können folgende Anhaltspunkte angegeben werden [3, 13, 24]:

- ▶ Mittlerer Anstieg des vWF und des Faktors VIII um den Faktor 3–5 (Bandbreite 1,5–20).
- ▶ Zeit bis zum maximalen Anstieg: 30–60 min nach intravenöser Gabe,

Tabelle 2

Therapieoptionen beim Von-Willebrand-Syndrom. (Mod. nach [1, 11, 12, 17, 18])

Präparat	Charakteristik	Wirkmechanismus	Pharmakodynamik und -kinetik	Dosierung
DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin), Minirin® (Ferring)	Synthetisches Nonapeptid mit starker antidiuretischer und geringer vaso-konstriktorischer Wirkung	Freisetzung von vWF aus Endothelzellen (V2-Rezeptoren-vermittelt)	Halbwertszeit 5–8 h vWF: Erhöhung des vWF:Ag um den Faktor 2–5 nach 60–120 min über 8–10 h Faktor VIII: Erhöhung um den Faktor 2–5 nach 30–60 Minuten für 5–8 Stunden	Intravenös und subkutan: 0,3–0,4 µg/kg über 30 min Intranasal: 2–4 µg/kg
Haemate® HS (Aventis-Behring)	Virusinaktiviertes Faktorenkonzentrat mit vWF und Faktor VIII (Verhältnis 2,2:1)	hoher Substitutionseffekt für vWF und Faktor VIII	Halbwertszeit vWF und Faktor VIII etwa 8–16 h. Recovery von vWF und Faktor VIII ca. 80–90% (1 h nach Gabe)	20–60 IE Faktor VIII + 44–132 IE vWF:RCo/kg (bei Kindern 20% mehr) in Abhängigkeit von der Klinik
Immunate® (Baxter)	Doppelt inaktiviertes Faktor-VIII-Konzentrat	Substitution primär von Faktor VIII	Mittlere Halbwertszeiten Faktor VIII, vWF:Ag, vWF:RCoF 23, 19, 11 Stunden bei hoher in-vivo-recovery (>80%)	30–80 IE Faktor VIII/kg im Intervall von 12 h (Phase-III-Studie, [1])
vWF-Konzentrat (LFB, Les Ulis, Frankreich)	Virusinaktiviertes Präparat, Fraktionierung aus Kryopräzipitat mit nur geringen Mengen an Faktor VIII	Substitution von vWF mit normaler Multimerenverteilung	Biologische Halbwertszeit 9–13 h bei Patienten mit vWS Typ 3, Halbwertszeit der hochmolekularen Multimere ca. 14 h	50 IE/kg bei leichten Blutungen, bei operativen Eingriffen zusätzlich 30–50 IE/kg alle 12–24 h

60–120 min nach subkutaner Applikation.

- ▶ Plasma-Halbwertszeit für die vWF-Erhöpfung im Mittel 8–10 h, für Faktor VIII 5–8 h bei einer großen Variabilität.

Die Wirksamkeit von DDAVP bei Patienten mit vWS ist je nach dem zugrunde liegenden Typ unterschiedlich (Tabelle 1), jedoch Therapie der Wahl beim häufigsten Typ 1 mit normalen Plättchenzahlen. Desmopressin ist in der überwiegenden Anzahl der Fälle von Patienten mit vWS (70–80%) ein verlässliches und – im Vergleich zu den Faktorenkonzentraten – preiswertes und infektiologisch sowie immunologisch unbedenkliches Therapeutikum [17]. Beim Typ 2 ist die Wirksamkeit eher begrenzt und als alleinige Therapie oft nicht ausreichend, beim Typ 3 ist keine Wirkung zu erwarten. Gefährlich kann die Anwendung beim Typ 2B sein, da hier eine Thrombozytopenie mit Verschlechterung der Hämostase möglich ist [13, 18, 24]. Nebenwirkungen nach Gabe von DDAVP wie Kopfschmerzen, Hypotonie und Tachykardie sind selten und oft nur von kurzer Dauer. Bei Kindern unter 18 Monaten sollte DDAVP nur nach strenger Indikationsstellung und unter exakter Flüssigkeitsbilanzierung angewendet werden, um der Gefahr einer übermäßigen Wasserretention vorzubeugen [24].

Substitutionstherapie mit Konzentraten

Die Substitutionstherapie mit Blutprodukten, die vWF und/oder Faktor VIII enthalten, ist die Therapie der Wahl für etwa 15–20% aller Patienten mit vWS, bei denen DDAVP nicht oder nur unzureichend wirksam ist [21]. Die Herstellung, Lagerung, Anwendung und Dokumentation der Blutprodukte unterliegt den Bestimmungen des Transfusionsgesetzes und den aktuellen Anwendungsrichtlinien [26].

Gerinnungsaktives Frischplasma ist aufgrund seines nativen Gehaltes an vWF und Faktor VIII ein geeignetes Substitutionsmittel, jedoch ist die therapeutische Diskrepanz zwischen dem erforderlichen Substitutionseffekt und der hierzu notwendigen Volumengabe oft limitierend für die Anwendung [3, 18]. Über viele Jahre wurde Kryopräzipitat

mit einem 5- bis 10fach höheren Gehalt an vWF und Faktor VIII im Vergleich zu FFP verwendet, aber das nicht auszuschließende Infektionsrisiko dieser Präparationen hat zur Entwicklung neuerer, oft doppelt virusinaktivierter Präparate geführt, die heute als Therapeutika der Wahl angesehen werden können [1, 3, 14, 18, 21]. Im Idealfall sollten die Präparate vWF mit normaler Verteilung der Multimeren und Faktor VIII enthalten und einen zuverlässigen Substitutionseffekt aufweisen [21]. Mehrere Präparate sind bezüglich ihrer Pharmakokinetik, ihrem Substitutionseffekt sowie dem Nebenwirkungsprofil retrospektiv sowie prospektiv teilweise in Multizenterstudien untersucht worden [1, 3, 9, 14, 17, 21]. Unterschiedlich war die Verifizierung des Therapieeffektes mittels laboranalytischer Methoden. So wird das „Monitoring“ des vWF durchaus uneinheitlich gehandhabt; je nachdem, ob vWF:Ag (Konzentration) oder vWF:RCoF (Funktion) zugrunde gelegt werden [3].

Präparate mit definierter Menge an Von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII

Die umfangreichsten Erfahrungen liegen mit dem Präparat Haemate[®]HS (Aventis-Behring) vor (Tabelle 2). Es enthält vWF (definiert als vWF:RCoF, somit der Funktion des vWF) und Gerinnungsfaktor VIII im Verhältnis 2,2:1 und zeigt nach den bisherigen klinischen Erfahrungen eine gute Verträglichkeit sowie gute Substitutionseffekte. Je nach Indikation werden zur Prophylaxe bzw. zur Therapie von Blutungskomplikationen zwischen 20 und 50 IE Faktor VIII (und damit 50–110 E vWF:RCoF) im Abstand von 12–24 h verabreicht [12, 14, 17, 18]: Die mittlere Halbwertszeit des vWF:RCoF beträgt mindestens 8 h und die von Faktor VIII etwa 20 h. Im Regelfall sind Bolusgaben ausreichend, jedoch ist eine kontinuierliche Verabreichung durchaus klinisch erprobt und ebenfalls praktikabel.

Präparate mit definierter Menge an Gerinnungsfaktor VIII

Bei dem Präparat Immunate[®] (Baxter Deutschland) handelt es sich um ein doppelt virusinaktiviertes Konzentrat aus Humanplasma mit einer definierter Menge an Gerinnungsfaktor VIII, das be-

reits in einer Phase-III-Multizenterstudie bei Patienten mit vWS erfolgreich erprobt wurde [1]. Je nach Indikationsstellung zur Prophylaxe oder Therapie von Blutungskomplikationen wurden Dosierungen zwischen 30 und 80 IE Faktor VIII/kg in Intervallen von 12 h sowie auch kontinuierlich (4–10 E/kg/h) verabreicht. Bei guter Verträglichkeit des Präparats kam es bei den 14 untersuchten Patienten zu einem unter klinischen Gesichtspunkten guten bis sehr guten Ergebnis; hierbei wiesen neben Faktor VIII auch vWF:Ag und vWF:RCoF suffiziente Anstiege nach Substitution auf, obwohl die Substitution „Faktor-VIII-gesteuert“ erfolgte. Die mittleren Halbwertszeiten von Faktor VIII, vWF:Ag und vWF:RCoF wurden mit 23, 19 und 11 h ermittelt [1]. Inwieweit das Präparat eine verbreitete klinische Anwendung erfahren kann, ist z. Z. noch nicht beurteilbar.

Präparate mit primär definierter Menge an Von-Willebrand-Faktor

Das aus großen Plasmapools hergestellte und mit Solvent/Detergent-Verfahren virusinaktivierte Präparat enthält eine definierte Menge an vWF (als vWF:Ag bzw. als vWF:RCoF) und im Regelfall nur geringe Mengen an Faktor VIII (oft unter 10% der Norm, [9]). Dies kann die Anwendung bei gleichzeitig vorliegender deutlicher Erniedrigung von Faktor VIII möglicherweise limitieren (z. B. beim Typ 2N), da unter Substitution der sekundäre Anstieg von Faktor VIII langsamer erfolgt [17]. Ein solches Präparat ist in Frankreich seit 1989 mit gutem klinischen Erfolg im Gebrauch, wird in Deutschland jedoch kaum eingesetzt [11]. Konzentrate mit rekombinantem vWF befinden sich in der klinischen Entwicklung. Hierbei ist jedoch die Gefahr der Alloantikörperbildung im Vergleich zu nativen Präparaten wahrscheinlich erhöht und somit kann die Therapie dieser Patienten außerordentlich erschwert werden [22].

Adjuvante Maßnahmen

Neben den „kausalen“ Therapiestrategien stehen weitere adjuvante Maßnahmen zur Verfügung, deren Wirksamkeit nicht zwingend durch kontrollierte klinische Studien gesichert ist. Dennoch können diese in Einzelfällen hilfreich sein [3, 21]:

- ▶ Antifibrinolytika wie ϵ -Aminocapronsäure und Tranexamsäure und auch Aprotinin können intravenös, oral und lokal verabreicht werden. Bei milden Blutungen aus Schleimhäuten oder aus dem Nasopharynx (z. B. nach Tonsillektomie) können sie die Therapie mit DDAVP unterstützen.
- ▶ Östrogene erhöhen die Plasmakonzentrationen des vWF; allerdings ist der pharmakologische Effekt variabel und im Einzelfall nicht vorhersehbar. Im Falle starker Meno- und Metrorrhagien können orale Kontrazeptiva mit Östrogenanteil auch in klinisch schweren Fällen des Typs 3 die Blutungssymptome abmildern; hierbei sind zusätzlich zur hämostatischen Funktion auch hormonelle Effekte auf das Endometrium selbst anzunehmen.
- ▶ Die Applikation von Fibrinkleber oder Hämostyptika (z. B. oxidierte Zellulose) kann bei lokalen Blutungen mit chirurgisch schwieriger Blutstillung zur zusätzlichen Stabilisierung der Hämostase beitragen.

Diskussion

Kritische Wertung der Kasuistiken

Präklinisch war bei dem Patienten in Kasuistik 1 kein vWS zu vermuten. Bei einem vWS ist die aPTT oftmals normal oder im Bereich des oberen Grenzwertes [22]. Routinemäßige Bestimmungen des vWF:RCof oder der Blutungszeit ohne Verdachtsmomente als „Screeningmethode“ sind nicht indiziert. Möglicherweise hat die postoperative Schmerztherapie mit Diclofenac und Ibuprofen sowie die im Speichel vorhandenen fibrinolytischen Substanzen die labile Hämostase alteriert [8]. Daher sollten thrombozytenaggregationshemmende Substanzen bei Patienten nach Tonsillektomie zurückhaltend eingesetzt werden, obwohl Diclofenac in der postoperativen Schmerztherapie nach Tonsillektomien ein bewährtes Analgetikum ist. Die Gabe von antifibrinolytischen Substanzen wie Tranexamsäure als adjuvante Therapiemaßnahme bei Patienten mit vWS nach Tonsillektomie oder vergleichbaren Eingriffen sollte individuell erwogen werden [3]. Der suffiziente Anstieg des vWF:RCof unter Gabe von DDAVP mit sofortiger klinischer

Stabilisierung der Hämostase spricht für ein Typ-1-vWS mit normaler Plättchenzahl. Die Verfügbarkeit von DDAVP stellt bei Patienten mit dem Verdacht auf ein vWS eine relativ komplikationsarme und leicht verfügbare Therapieoption dar, die auch bei intraoperativ eher überraschenden und zunächst nicht erklärbaren Blutungskomplikationen großzügig eingesetzt werden sollte [22]. Im Falle eines unzureichenden klinischen Effektes sollte eine weiterführende gezielte Labordiagnostik erfolgen, um bei Wiederholungseingriffen bereits präoperativ eine geeignete Therapiestrategie zur Verfügung zu haben.

Im Gegensatz zur Kasuistik des Patienten mit vWS Typ 1 fanden sich im 2. Fallbericht bereits anamnestisch Hinweise auf eine gestörte Hämostase mit offener familiärer Disposition. Wahrscheinlich hatte das Kind bisher keine ernsthaften Verletzungen erlitten, denn bei der vorliegenden kombinierten Störung der primären und sekundären Hämostase wären andernfalls wahrscheinlich gravierende Blutungen zu erwarten gewesen. Die laboranalytische Befundkonstellation und das nur schwache Ansprechen des RCoF und des Faktors VIII auf Gabe von DDAVP sprachen am ehesten für ein vWS Typ 2N. Bei einer Hämphilie A hätte man beim vWF:Ag bzw. vWF:RcoF Normalwerte erwartet [4, 11, 18]. Eine weiterführende Diagnostik mit Analyse der Multimerenverteilung als gezielte Testmethode zur weiteren exakten Differenzierung des vWS hätte das Vorgehen mit kontinuierlicher Substitutionstherapie von Haemate[®]HS nicht beeinflusst. Die Substitutionstherapie bestand prinzipiell aus 2 Schritten: Im 1. Schritt erfolgte die präoperative Anhebung des vWF (gemessen als vWF:RCoF) und des Gerinnungsfaktors VIII in Normbereiche zur Gewährleistung einer suffizienten intraoperativen Hämostase. Die Empfehlungen des Herstellers hierzu liegen bei etwa 30–50 IE Faktor VIII sowie 70–120 IE vWF:Ag, die sich im vorliegenden Fall als adäquat erwiesen [12, 14, 17]. Bei der zu vermutenden klinischen Halbwertszeit von durchschnittlich 8–16 h von Faktor VIII und vWF:Ag wurden im 2. Schritt postoperativ über 10 Tage in 12-stündigen Abständen etwa 25 IE Faktor VIII und 50 IE vWF:Ag zur Aufrechterhaltung der Hämostase und zur Prophylaxe von Nachblutungen verabreicht Eben-

falls unter täglicher Kontrolle von aPTT, vWF:RCoF und Faktor VIII zeigte sich ein gutes klinisches Ergebnis ohne Nebenwirkungen. Alternativ zu Haemate[®]HS wäre auch die Anwendung von Immunate[®] möglich gewesen. Die Ergebnisse einer Phase-III-Studie bei Anwendung des Präparates zeigten ebenfalls adäquate Anstiege der gemessenen Hämostaseparameter bei Patienten mit verschiedenen Typen des vWS. Im Gegensatz zu Haemate[®]HS ist lediglich der Gehalt an Faktor VIII exakt definiert [1]. Ein reines vWF-Konzentrat hätte der Pathophysiologie des Typs 2N möglicherweise nicht ausreichend Rechnung getragen, da der sekundäre Anstieg des Faktors VIII nach Normalisierung des vWF wahrscheinlich erst mit erheblicher zeitlicher Verzögerung eingesetzt hätte [17]. Inwieweit Präparate mit rekombinantem vWF in Zukunft eine therapeutische Bereicherung darstellen können, ist z. Z. noch nicht beurteilbar

Entscheidungsalgorithmus bei intra- und postoperativem Verdacht auf Von-Willebrand-Syndrom

Bei intra- und postoperativ unerwartet auftretenden Blutungskomplikationen ohne chirurgische Ursache mit dem Verdacht auf eine generalisierte Hämostasestörung sollte das vWS mit in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Die diagnostische Problematik des vWS anhand „harter Daten“ wurde bereits erläutert [19, 21, 22]. Folgendes stufenweises Vorgehen erscheint unter klinischen Gesichtspunkten praktikabel; hierbei sollten immer die verfügbaren labordiagnostischen Möglichkeiten mit rasch verfügbaren Resultaten berücksichtigt werden [19]:

- ▶ Zunächst Ausschluss einer Thrombozytopenie und -pathie sowie einer Koagulopathie durch Bestimmung von Blutungszeit, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, aPTT und Fibrinogen.
- ▶ Einzelfaktorbestimmung bei konkretem Verdacht (z. B. Faktor VIII bei verlängerter aPTT) sowie Bestimmung des vWF:RCoF. Sofern labor-technisch realisierbar, Durchführung der Ristocetin-induzierten Aggregation, ohne jedoch bis zum Vorliegen eines Ergebnisses die weitere Therapie zu verzögern!

Literatur

- ▶ Intravenöse Gabe von DDAVP (0,3–0,4 µg/kg über 20–30 min) und Beobachten der klinischen Wirkung mit ggf. erneuter Bestimmung des vWF:RCoF nach Infusionsende („Minirintest“)
- ▶ Bei unzureichendem klinischen Effekt nach Gabe von DDAVP Erwägen des Einsatzes von gerinnungsaktivem Frischplasma oder Konzentratem mit vWF und Faktor VIII (z. B. Haemate®HS oder Immunate®) und klinische sowie labordiagnostische Verifizierung des Therapieeffektes
- ▶ Eine weiterführende Diagnostik nach Abwenden der unmittelbaren Gefahr für den Patienten wie die Differenzierung in verschiedene Typen mit einer Multimerenanalyse sowie eine gezielte Untersuchung von Familienmitgliedern kann optional erfolgen, sofern dies von klinischer Bedeutung ist.

Fazit für die Praxis

Das vWS als die häufigste vererbte Hämostasestörung zeigt eine sehr große Variabilität in der klinischen Ausprägung; hierbei ist eine exakte Labordiagnostik oft erheblich erschwert. Wichtig für die präoperative Erfassung ist eine detaillierte Anamnese. Bei unerwarteten, nicht chirurgisch erklärbaren intra- und postoperativen Hämostasestörungen sollte das vWS mit in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Trotz einer Vielzahl diagnostischer Möglichkeiten zur genauen Differenzierung des vWS, die zunächst eher von nachgeordnetem Interesse ist, reduziert sich die Therapie im Wesentlichen auf die eher großzügige Gabe von DDAVP [22] sowie in Ausnahmefällen auf den Einsatz von Faktorenkonzentraten mit vWF und Faktor VIII. Da DDAVP in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten sicher und effektiv angewendet werden kann, stellt die Substanz eine relativ preiswerte und infektiologisch unbedenkliche Therapieoption dar. Ein ungezieltes „Laborscreening“ ohne konkrete anamnestische und klinische Hinweise ist nicht indiziert.

1. Auerswald G, Eberspächer B, Engel W et al. (2002) Successful treatment of patients with von Willebrand disease using a high-purity double-virus inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Immunate®). *Semin Thromb Hemost* 28:203–213
2. Balduni C, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G (1999) In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 84:891–896
3. Battle J, Noya MS, Giangrande P, Lopez-Fernandez MF (2002) Advances in the therapy of von Willebrand disease. *Haemophilia* 8:301–307
4. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R (2002) Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 28:173–189
5. Casonato A, Pontara E, Doria A, Bertomoro A, Cattini M, Gambari PF, Girolami A (2002) Lack of multimer organisation of von Willebrand factor in an acquired von Willebrand syndrome. *Br J Haematol* 116:899–904
6. Casonato A, Pontara E, Sartorello F, Cattini M, Sartori M, Pandrini R, Girolami A (2002) Reduced von Willebrand factor survival in type 1 von Willebrand disease. *Blood* 99:180–184
7. Cattaneo M, Federici A, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, Bucciarelli P (1999) Evaluation of the PFA-100®-system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Hemost* 82:35–39
8. Conlon B, Daly N, Temperley I, McShane D (1996) ENT surgery in children with inherited bleeding disorders. *J Laryngol Otol* 110:947–949
9. Goudemand J, Negrier C, Ounnoughene N, Sultan Y (1998) Clinical management of patients with von Willebrand's disease with a VHP vWF concentrate: the French experience. *Haemophilia* 4 [Suppl 3]:48–52
10. Groot PG de (2002) The role of von Willebrand factor in platelet function. *Semin Thromb Hemost* 28:133–138
11. Hellstern P (2000) Substitution mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika bei erworbenen Hämostasestörungen. In: Hellstern P (Hrsg) *Hämotherapeutika: Plasma und Plasma-derivate*, 1. Aufl. Unimed, Bremen, S. 120–133
12. Lillcrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA (2002) Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 87:224–230
13. Mannucci P (1997) Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 90:2515–2521
14. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W et al. and the Alphanate Study Group (2002) Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 99:450–456
15. Michiels J, Velde A van de, Vliet H van, Planken M van der, Schroyens W, Berneman Z (2002) Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease: diagnostic and therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 28:111–131
16. Niiya M, Niiya K, Takazawa Y et al. (2002) Acquired type 3-like von Willebrand syndrome preceded full-blown systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13:361–365
17. Nitu-Whalley IC, Giffioen A, Harrington C, Lee C (2001) Retrospective review of the management of elective surgery with desmopressin and clotting factor concentrates in patients with von Willebrand disease. *Am J Hematol* 66:280–284
18. Pindur G (2000) Substitution mit gerinnungsaktiven Hämotherapeutika bei angeborenen Hämostasestörungen. In: Hellstern P (Hrsg) *Hämotherapeutika: Plasma und Plasma-derivate*, 1. Aufl. Unimed, Bremen, S. 135–145
19. Rodeghiero F (2002) Von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine. *Haemophilia* 8:292–300
20. Ruggeri ZM (1999) Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 82:576–584
21. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E et al. (2000) Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 84:160–174
22. Spannagl M, Schramm W (2002) Willebrand-Jürgens-Syndrom. *Anaesthesist* 50:192–193
23. Sutor AH (1998) DDAVP in bleeding disorders of childhood. *Semin Thromb Hemost* 24:555–564
24. Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs N, Vandecasteele G, Vauterin S, Dekmyn H (2002) A reliable von Willebrand factor: Ristocetin cofactor enzyme-linked immunosorbent assay to differentiate between type 1 and type 2 von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 28:161–165
25. Wenzel V, Krismer A, Voelckel WG, Mayr VD, Raedler C, Strohmenger HU, Lindner KH (2002) Der Einsatz von Arginin Vasopressin bei der kardiopulmonalen Reanimation. *Anaesthesist* 51:191–202
26. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und Paul Ehrlich Institut (2000) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 43:555–589