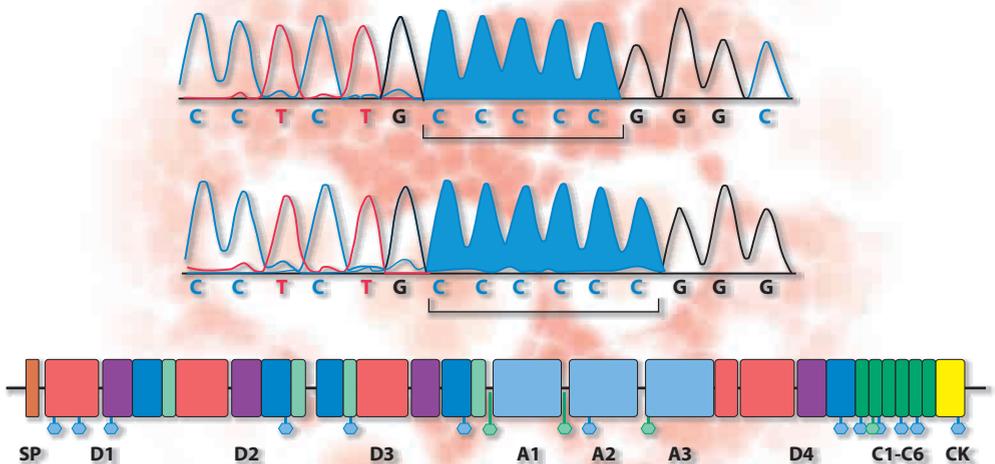


von Willebrand-Syndrom und von Willebrand-Faktor -

Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie

4. Auflage

Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim
Prof. Dr. Maria Brehm
Prof. Dr. Ulrich Budde



von Willebrand- Syndrom und von Willebrand-Faktor

**Aktuelle Aspekte der
Diagnostik und Therapie**



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Schneppenheim, Reinhard:

von Willebrand-Syndrom und von Willebrand-Faktor - Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie/
Reinhard Schneppenheim, Maria Brehm und Ulrich Budde.-

4. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2021

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5611-0

© 2004, 2021 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

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.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Therapieempfehlungen, nehmen konnte.

Vorwort und Danksagung

Die schnelle wissenschaftliche Entwicklung, verbunden mit dem rasanten Erkenntniszuwachs im Hinblick auf die mit dem von Willebrand-Faktor (VWF) assoziierten Krankheitsbilder “von Willebrand-Erkrankung” (VWE) als erbliche und “von Willebrand-Syndrom” (VWS) als erworbene Form sowie die “Thrombotisch Thrombozytopenische Purpura” (TTP) machten eine Neuauflage des vorliegenden Buches erforderlich. Die in den früheren Auflagen angesprochenen Probleme der Klassifikation der VWE sind größtenteils gelöst. Weitere Differenzierungen funktionell unterschiedlicher Phänotypen sind zwar weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion, jedoch wahrscheinlich von geringerer klinischer Bedeutung. In therapeutischer Hinsicht ist vor allem die kürzliche Zulassung eines rekombinant hergestellten VWF für Patienten >18 Jahren zu erwähnen. Die Therapieentscheidung zwischen der Substitution mit VWF-Konzentraten oder einer DDAVP-Therapie ist jedoch weiterhin abhängig von der Schwere der Erkrankung und einer adäquaten Therapieantwort.

Bezüglich der TTP hat es therapeutisch große Innovationen gegeben. Bei der durch Autoantikörper gegen die VWF-spaltende Protease ADAMTS13 bedingten erworbenen Form, dem Morbus Moschcowitz, führt der Einsatz eines bereits zugelassenen Antikörpers gegen die VWF-A1-Domäne zu länger anhaltenden Remissionen. Für die hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom, befindet sich ein rekombinantes ADAMTS13-Konzentrat in der klinischen Prüfung. Diese Entwicklungen tragen dazu bei, die TTP-bedingte Morbidität und Mortalität weiter zu reduzieren.

Zunehmend in den Fokus geraten ist auch der eigenständige prothrombotische Charakter des VWF, z.B. durch mit einem erhöhten VWF:Ag assoziierte genetische Varianten, aber auch *Gain-Of-Function*-Mutationen des VWF, welche auf ein mögliches Target für neue antithrombotische Therapien hindeuten.

Diese positiven Entwicklungen, vor allem der letzten Jahrzehnte, wurden durch unzählige Arbeiten vieler unserer Kolleginnen und Kollegen ermöglicht, bei denen wir uns hiermit bedanken.

Hamburg, im Februar 2021

Reinhard Schneppenheim, Maria Brehm und Ulrich Budde

Autoren

Prof. Dr. rer.nat. Reinhard Schneppenheim
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. rer. nat. Maria Brehm
Universität Siegen
Lebenswissenschaftliche Fakultät
Am Eichenhang 50
57076 Siegen

Prof. Dr. med. Ulrich Budde
Asklepios Klinik Altona
Medilys Labor
Paul-Ehrlich-Straße 1
22763 Hamburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Geschichte	10
2.	Klinische Symptome und Genetik	14
2.1.	Klinische Symptome der von Willebrand-Erkrankung (VWE)	14
2.2.	Klinische Genetik der VWE.	16
3.	Von Willebrand-Faktor (VWF)	20
3.1.	Biosynthese	20
3.2.	Struktur-Funktionsbeziehungen.	22
3.3.	Molekulare Genetik	24
3.4.	Stellung im Hämostasesystem.	27
3.4.1.	Primäre Hämostase.	27
3.4.2.	Sekundäre Hämostase.	30
4.	Pathogenese und Klassifikation der VWE	32
4.1.	Einführung	32
4.2.	Kritische Betrachtung der derzeitigen Klassifikation	33
4.2.1.	Pathogenese der von Willebrand-Erkrankung	34
5.	Diagnostik	40
5.1.	Hämostaseologische Diagnostik.	40
5.1.1.	Untersuchungsgang.	40
5.1.2.	Orientierende Untersuchungen.	41
5.1.2.1.	Blutungszeit.	41
5.1.2.2.	Filtermethoden mit hohem Scherstress	42
5.1.2.3.	Adhäsion/Retention	42
5.1.2.4.	Thrombozytenzahl	42
5.1.2.5.	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	42
5.1.3.	Erweiterte Diagnostik	43
5.1.3.1.	Bestimmung des FVIII/VWF-Komplexes.	43
5.1.3.2.	Faktor VIII (FVIII)	43
5.1.3.3.	VWF-Antigen (VWF:Ag)	43
5.1.3.4.	Bindung des VWF an Thrombozyten	43
5.1.3.5.	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCo)	43
5.1.4.	Spezielle Diagnostik	44
5.1.4.1.	Kollagen-Bindungsaktivität (VWF:CB)	44
5.1.4.2.	GPIIb-Bindungsaktivität (VWF:GPIIb)	45
5.1.4.3.	Ristocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (RIPA)	45
5.1.4.4.	Rekombinanter GPIIb α -Assay mit Ristocetin	46
5.1.4.5.	Bothrocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (BIPA)	46
5.1.4.6.	Bindungsstudien mit isolierten Thrombozyten	46
5.1.4.7.	VWF in Thrombozyten	46
5.1.4.8.	VW:Ag II (Propeptid)	47
5.1.4.9.	Qualitative Veränderungen des VWF	47
5.1.4.9.1.	VWF-Multimere	47
5.1.4.9.2.	VWF-Fragmente	48
5.1.4.9.3.	FVIII-Bindungsaktivität des VWF (VWF:FVIII)	48
5.1.5.	Diagnose bei Neugeborenen und Kleinkindern.	49

5.1.6.	Diagnose in der Schwangerschaft.....	50
5.2.	Molekulargenetische Diagnostik	50
5.3.	Phänotyp-Genotyp-Korrelation.....	51
5.3.1.	Defekte der Dimerisierung.....	51
5.3.2.	Defekte der Multimerisierung.....	51
5.3.3.	Verstärkte Proteolyse.....	52
5.3.4.	Erhöhte Affinität zu GPIb	52
5.3.5.	FVIII-Bindungsdefekt	53
5.3.6.	Weitere Varianten	53

6. Das erworbene von Willebrand-Syndrom 56

6.1.	Pathomechanismen.....	56
6.2.	Kardiovaskuläre Erkrankungen	57
6.3.	Häufigkeit des erworbenen VWS bei kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit von der Grundkrankheit	58
6.3.1.	Angeborene Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems.....	58
6.3.2.	Erworbene Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems	58
6.3.3.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Endokarditis	59
6.3.4.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Arteriosklerose, pulmonaler Hypertension oder Aortenstenose im Verlauf einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien	60
6.4.	Myeloproliferative Erkrankungen mit Thrombozythämie	60
6.5.	Lymphoproliferative Erkrankungen.....	61
6.5.1.	Nicht maligne Formen (MGUS).....	62
6.5.2.	Maligne Formen.....	62
6.6.	Erkrankungen der Leber.....	63
6.7.	Tumoren	64
6.8.	Erkrankungen der Niere	64
6.9.	Virusinfektionen	64
6.10.	Hämolytisch-urämisches Syndrom.....	64
6.11.	Immunologische Erkrankungen	64
6.12.	Spontane und postoperative Blutungen	65
6.13.	Myelodysplastisches Syndrom.....	65
6.14.	Valproat	65
6.15.	Erworbenes von Willebrand-Syndrom bei Schwangerschaft	66

7. Therapie der von Willebrand-Erkrankung und des erworbenen von Willebrand-Syndroms 68

7.1.	DDAVP (Minirin®)	70
7.2.	Plasmakonzentrate	71
7.3.	Therapie des erworbenen VWS	72

8. VWF als prothrombotischer Faktor 78

8.1.	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	78
8.1.1.	Klinische Diagnostik.....	79
8.1.2.	Labordiagnostik.....	79
8.1.2.1.	Aktivitäts-Assays für ADAMTS13	79
8.1.2.2.	ADAMTS13-Antigen-Bestimmung	81

8.1.3.	Therapie	81
8.1.3.1.	Hereditäre TTP – Upshaw-Schulman-Syndrom.....	81
8.1.3.2.	Erworbene (Autoimmun) TTP	81
8.1.3.3.	Weitere Therapien.....	82
8.1.4.	TTP-ähnliche Krankheitsbilder	82
8.1.4.1.	Medikamentös induzierte TTP	82
8.1.4.2.	COVID-19-induzierte schwere thrombotische Ereignisse	83
8.2.	Prothrombotische genetische Varianten des VWF.....	83

9.	Literatur	86
-----------	------------------	-----------

	Index	94
--	--------------	-----------

Geschichte