

Der von Willebrand Faktor: Abklärungsgang und Therapiemöglichkeiten

Wann ist er für den Hausarzt von Bedeutung?

Der von Willebrand Faktor ist ein grosses multimeres Glykoprotein im Plasma, das von Megakaryozyten und Endothelzellen synthetisiert wird. Die Bezeichnung von Willebrand Faktor (VWF) geht auf Erik von Willebrand zurück, der 1926 eine Familie mit schwerer «hereditärer Pseudohämophilie» – da sowohl Männer wie auch Frauen betroffen waren – auf den Åhland Inseln in der Ostsee beschrieben hatte.

Der von Willebrand Faktor wird auf entsprechende Provokation (z.B. Gefässverletzung, Scherkräfte etc.) aus Thrombozyten und Endothelzellen freigesetzt. Er gilt als initialer Vermittler der Thrombozytenadhäsion an Kollagen bei Endothelverletzungen im Rahmen der primären Hämostase (Abb.1).

Darüber hinaus vermittelt er neben Fibrinogen die Thrombozytenaggregation und schützt den Gerinnungsfaktor VIII vor dem Abbau in der Blutbahn.

Verminderungen des VWF können sowohl vererbt wie auch erworben sein. Sie führen je nach Ausprägung zu mehr oder weniger starken Blutungsneigungen.

Die Blutungsneigung kann sowohl durch Freisetzung des VWF aus körpereigenen Reservoirs (Weibel-Palade Körperchen in den Endothelzellen und den alpha-Granula der Thrombozyten) oder durch Substitution von gereinigtem plasmatischen VWF-Konzentrat korrigiert werden.

Definition und Epidemiologie des von Willebrand Syndroms (VWS): Das VWS ist die häufigste vererbte Blutungsneigung mit einer Prävalenz von ca. 1:1000. Laborresultate unterhalb des Referenzbereichs von 50–200% werden bei ca. 1% der Bevölkerung gefunden, was allerdings noch kein VWS bedeutet.

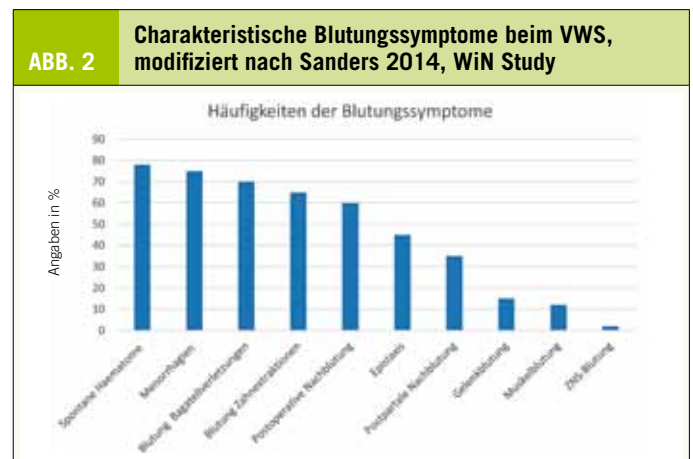
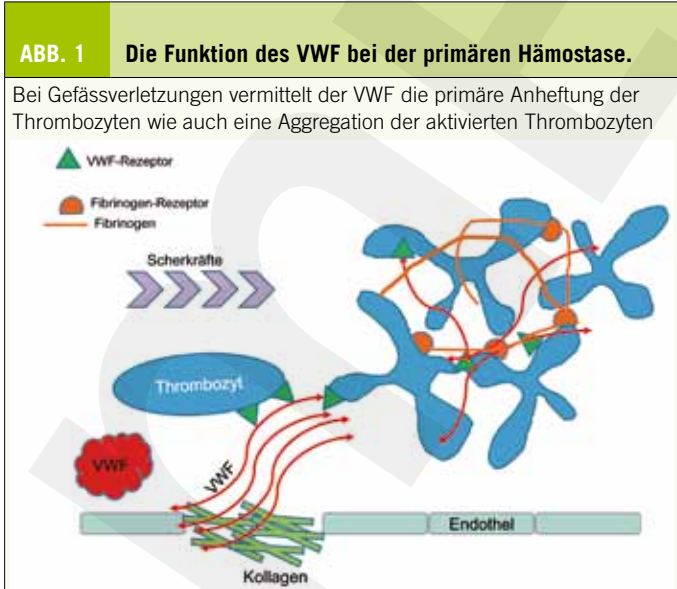


Dr. med. Inga Hegemann
Zürich

Zur Diagnosestellung wird in vielen Guidelines eine Verminderung <30% gefordert sowie eine positive Familienanamnese. Mehrheitlich wird es autosomal dominant vererbt. Auffällig ist eine unterschiedliche Penetranz der Blutungssymptome innerhalb der gleichen Familie. Frauen scheinen trotz der gleichgeschlechtlichen Verteilung wegen der häufigeren Provokationssituationen wie Menstruation und Geburten häufiger betroffen zu sein. So findet man z. B. bei ca. 20% der Patientinnen mit Hypermenorrhoe einen verminderten VWF. Der VWF kann je nach Situation z.B. nach Infektionen, Stress, Hormonen ansteigen, so dass oft mehrfache Messungen zur exakten Diagnosestellung notwendig sind. Mit dem Alter steigt die Plasmakonzentration des VWF an.

Es werden 3 Typen VWS unterschieden: am häufigsten zu ca. 70% Typ 1 mit quantitativer Verminderung des VWF, gefolgt vom Typ 2 mit unterschiedlichen qualitativen Veränderungen des VWF (ca. 25%) und dem sehr seltenen Typ 3 mit komplettem Fehlen des VWF (Tab. 1).

Klinisches Bild: Das VWS zeigt sich in erster Linie durch einen mucokutanen Blutungstyp mit Hämatomen, Epistaxis, verlängertem oder repetitivem Nachbluten nach Verletzungen, Menorrhagien sowie verlängertem bzw. revisionspflichtigem Nachbluten nach Zahnextraktionen, Operationen und Geburten. Gelenkblutungen wie bei der Hämophilie kommen nur beim schweren Typ 1 <10% VWF oder beim Typ 3 vor. Die charakteristischen Blutungssymptome und ihre Häufigkeit sind in (Abb. 2) dargestellt.



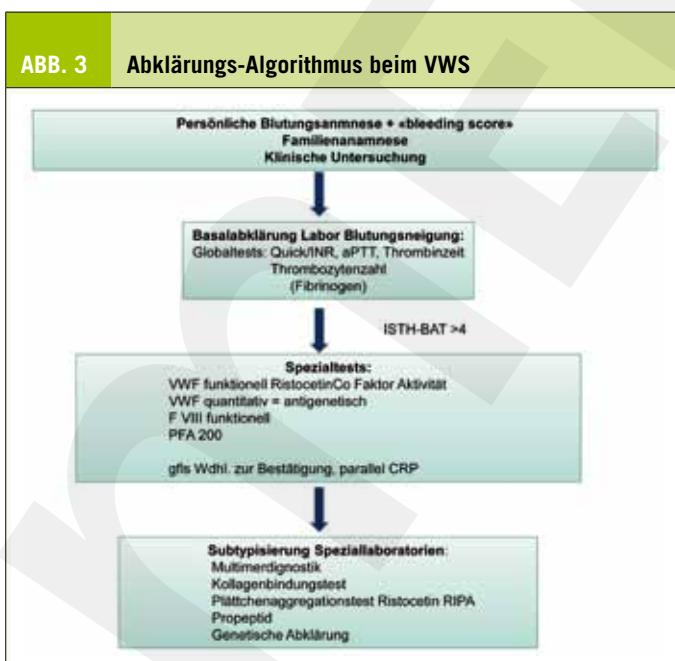
TAB. 1 Charakteristika der einzelnen VWS Subtypen					
Typ	Charakteristik	VWF: RCo Aktivität %	VWF: ag %	F VIII Aktivität %	Ratio VWF: Rco / VWF:ag
1	quantitative Verminderung	<30	<30	↓ / normal	>0.6
2A	verminderte Thrombozytenadhäsion Verminderung der grossen Multimere	<30	<30	↓ / normal	<0.6
2B	vermehrte Bindung an Thrombozyten Verminderung Thrombozytenzahl	<30	<30	↓ / normal	<0.6
2M	verminderte Thrombozytenadhäsion ohne Verminderung der grossen Multimere	<30	<30	↓ / normal	<0.6
2N	verminderte F VIII Bindung	30–200	30–200	↓↓	>0.6
3	nahezu komplette Defizienz	<3	<3	↓↓↓ / <10	n.a.
↓		30–50	30–50	normal	>0.6
normal		50–200	50–200	normal	>0.6

Diagnostik des VWS: Patienten mit oben genannten Blutungskomplikationen sollten immer auf ein VWS abgeklärt werden, inklusive entsprechender Blutungsanamnese und körperliche Untersuchung. Zur Quantifizierung des Schweregrades hat sich der ISTH-BAT (Int. Society of thrombosis and haemostasis bleeding assessment tool) etabliert (Tab. 2), der auch zur Diagnostik des VWS validiert wurde.

Ein BAT-Score > 4 zeigt eine 100% Sensitivität und 87% Spezifität für ein VWS. Es gibt spezielle Anpassungen des Scores auch für Kinder. Im Anschluss an die Erhebung des «bleeding scores» ist zunächst eine basale Gerinnungsdiagnostik (Globaltests Quick/INR, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, Thrombozytenzahl) durchzuführen. Bei einem Score >4 sollte eine Spezialdiagnostik mit Bestimmung des VWF Antigens = Menge des VWF, der Ristocetin-Co Faktor-Aktivität = Funktion und eine funktionelle Faktor VIII – Bestimmung erfolgen, vgl. Abklärungs-Algorithmus (Abb. 3).

Cave: der FVIII ist labil bei längeren Transportzeiten. Eine Ratio VWF funktionell: antigenetisch <0.6 weist auf einen Typ 2 mit qualitativen Defekten hin.

Sensitiv für das Vorliegen eines VWS ist die verlängerte Verschlusszeit im PFA–200® (Kollagen/Epinephrin) als orientierender Test der »primären Hämostase«, deren Ausmass allerdings nicht mit der Klinik korreliert. Die früher oft verwendete Blutungszeit gilt heute wegen ihrer schlechten Standardisierbarkeit als obsolet.



Die weitere Charakterisierung der Subtypen eines VWS wird in Speziallaboratorien mittels Multimereanalyse (Auftrennung der unterschiedlich grossen Anteile des VWF in der Elektrophorese und Beurteilung der sogenannten Tripletstruktur), Plättchenaggregationstest mit Ristocetin, Kollagen-Bindungs Assay, Faktor VIII Bindungskapazität durchgeführt (Tab. 2).

Problematisch bei der Diagnostik ist neben den häufigen Schwankungen des VWF die Abgrenzung des wirklichen VWS zur Verminderung des VWF bei Vorliegen der Blutgruppe Null, die mit ca. 25% niedrigeren VWF Werten einhergeht als andere Blutgruppen. Somit besteht neben der uneinheitlich benutzten »cutoff« Höhe (30% resp. 40% je nach Guidelines) ein Grauzonenbereich zwischen 40 und 50% VWF. Trotzdem können auch Patienten mit VWF im Grauzonenbereich durchaus eine markante Blutungssymptomatik haben. Gelegentlich liegt eine VWF Verminderung auch in Kombination mit Plättchenfunktionsstörungen vor, die dann separat abgeklärt werden sollten.

Genetische Untersuchungen des grossen polymorphen von Willebrand Gens sind sehr aufwendig und gehören nicht in die Primärdiagnostik.

Therapie des VWS: Die Therapie des VWS umfasst je nach Ausprägungsgrad verschiedene Massnahmen:

1. die **Vermeidung der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern** wie z.B. Aspirin, nicht steroidalen Entzündungshemmern wie z.B. Diclofenac, Ibuprofen, Mefenacid und viele andere (eine Liste ist online bei der Schweizer Hämophiliegesellschaft oder bei der Autorin zu beziehen). Die Verabreichung von Cox-2 Hemmern wie Celecoxib oder Etoricoxib kann aus hämostaseologischer Sicht bedenkenlos erfolgen.
2. Einsatz von Fibrinolysehemmern wie **Tranexamsäure**, die vor allem bei Schleimhauteingriffen wie Zahnextraktionen etc. eine sehr gute Wirkung zeigen, aber auch zunehmend in der Chirurgie eingesetzt werden. Vor Gebrauch sollte eine Hämaturie ausgeschlossen sein. Die Dosierung ist 1 g Cyclokapron® i.v. 2 h vor dem Eingriff, gefolgt von 3 – 4 x / d 0.5 g i.v. bzw. doppelte Dosierung bei peroraler Verabreichung. Zudem stehen Mundspüllösungen mit 5% Tranexamsäure zur Verfügung.
3. Freisetzung und Anhebung des körpereigenen VWF mittels Verabreichung von DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin), einem Antidiuretischen Hormon, in einer Dosierung von 0.3 µg/kg über 45 min als Kurzinfusion (max. Dosierung 24 µg). Die Wirksamkeit sollte immer vor geplanten Operationen im Rahmen eines DDAVP-Tests ermittelt werden, der VWF Werte bis zu 4h nach Infusionsende bestimmt, um eine ausreichende Wirksamkeit abschätzen zu können. Es sollte immer in Kombination mit einem Antifibrinolytikum verabreicht werden. Kontraindikationen für

TAB. 2 Der ISTH-BAT zur Erhebung des «bleeding score» beim VWS							
Symptom	minus 1	0	1	2	3	4	Punkte
Epistaxis		<5	>5 x / >10 min	Konsultation	Tamponade Kauterisation Antifibrinolytika	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	
Hämatome		keine/ < 1cm	> 1 cm ohne Trauma	Konsultation			
Nachblutung kleine Wunden		keine/ < 5 min	> 5 min	Konsultation	Chirurgische Revision	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	
enorale Blutung		keine	> 1	Konsultation	Chirurgische Revision Antifibrinolytika	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	
GI Blutung		keine	bei Ulkus Hämorrhoiden	spontan	Chirurgische Revision Antifibrinolytika DDAVP / Transfusion		
Zahnextraktion	2 Extraktionen keine Blutung	keine/ 1 Extr. ohne Blutung	Blutung <25% der Extr.	Blutung >25% der Extr. Keine Therapie	Naht/ Tamponade	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	
Operation	keine Blutung bei 2 OP	keine/ 1 OP ohne Blutung	Blutung <25% der OP	Blutung >25% der OP Keine Therapie	Chirurgische Revision Antifibrinolytika	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	
Hyper- menorrhoe		keine	Konsultation	Antifibrinolytika Pille	Antifibrinolytika Curettagage Eisen	Substitution VWF DDAVP / Transfusion Hysterektomie	
postpartale Nachblutung	keine Blutung bei 2 Geburten	keine Geburt 1 ohne Blutung	Konsultation	Antifibrinolytika Curettagage Eisen	Substitution VWF DDAVP / Transfusion	Hysterektomie	
Muskel- hämatom		nie	nach Trauma keine Therapie	spontan ohne Therapie	Substitution VWF DDAVP	chirurg. Intervention Transfusion	
Gelenkblutung		nie	nach Trauma keine Therapie	spontan ohne Therapie	Substitution VWF DDAVP	chirurg. Intervention Transfusion	
ZNS Blutung		nie	nie	nie	Suburalthämatom Intervention	intrazerebral Intervention	

DDAVP: Koronare Herzerkrankung, Epilepsie, schwere Niereninsuffizienz, Hyponatriämie, Alter > 65 Jahre oder schwere Migräne. Am Tag der Verabreichung Flüssigkeitsrestriktion auf 1 l. DDAVP kann auch s.c. oder intranasal verabreicht werden.

Nach mehrfacher Anwendung kommt es zur Tachyphylaxie mit Wirkungseinschränkung.

DDAVP ist mit wenigen Ausnahmen bei den meisten Formen des Typ 1 wirksam. Beim Typ 2 wird ein qualitativ defektes Molekül erhöht, was aber durchaus für kleine chirurgische Eingriffe ausreichend ist.

4. Bei grösseren operativen Eingriffen oder verminderter Wirksamkeit von DDAVP sollte ein plasmatisches VWF Präparat verabreicht werden. In der Schweiz stehen folgende VWF/ FVIII Präparate zur Verfügung:
Haemate P® (Ratio VWF:FVIII 2.4:1), Wilate® (VWF:FVIII 1:1), Willfact® (VWF:FVIII 1:0.1). 1 Einheit plasmatischer VWF/ kg hebt den VWF um 2% an.

Ein recombinantes Präparat ist in Entwicklung. Für kleinere chirurgische Eingriffe sollte ein VWF fkt. > 50%, für grössere operative Eingriffe >100% erzielt werden. VWF >200% sollte vermieden werden.

- Es kann eine Thromboseprophylaxe nach Standard verabreicht werden.
- Frauen mit Hypermenorrhoe profitieren oft von einer hormonellen Antikonzeption oder Tranexamsäure an den starken Tagen der Menstruation bzw. DDAVP intranasal.
Das erworbene VWS tritt hauptsächlich bei monoklonalen Gammopathien, Aortenstenosen, Myeloproliferativen Neoplasien, insbesondere bei der Essentiellen Thrombozythämie, Lymphoproliferativen Erkrankungen oder selten soliden Tumoren auf.

Dr. med. Inga Hegemann

Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
inga.hegemann@usz.ch

Take-Home Message

- Der VWF ist essentiell für die primäre Hämostase, das VWS ist die häufigste hereditäre Blutungsneigung
- Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Frauen haben mehr Provokationsfaktoren, insbesondere eine ausgeprägte, nicht durch lokale Faktoren erklärbare Hypermenorrhoe ist abklärungsbedürftig
- Es sollte ein konsequenter Abklärungsalgorithmus erfolgen
- Die Therapie des VWS umfasst das Meiden thrombozytenfunktionshemmender Medikamente und Verabreichung von Tranexamsäure, DDAVP und plasmatischen VWF Präparaten

Interessenskonflikt: Die Autorin erhielt Honorare als Beraterin und Sprecherin für CSL Behring und Octapharma.

Empfohlene Lektüre:

- Leebeek F W G, Eikenboom J C J „Von Willebrand’s disease“, NEJM 2016;375:2067-80
- Paddock M, Chapin J „Bleeding diathesis: approach to the patient who bleeds or has abnormal coagulation“, Prim Care Clin Office Pract 2016;43:637-650

Weitere Literatur bei der Verfasserin