

Das von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS)

■ ■ ■ Allgemeines

Häufigste Ursache einer hereditären Blutungsneigung bei unauffälligen Werten von Quick, der Thrombozytenzahl und meist auch der aPTT ist das von **Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS)**. Es ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und betrifft beide Geschlechter gleichermaßen, im Gegensatz zur Hämophilie A, die X-chromosomal rezessiv fast nur Männer betrifft. Der von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt die Adhäsion der Thrombozyten an das verletzte Subendothel, schützt aber als Trägerprotein auch bei der **plasmatischen Gerinnung** den Faktor VIII vor einem vorzeitigen Abbau durch aktiviertes Protein C. Der vWF wird im Gefäßendothel und den Thrombozyten gebildet und in multimerer Form in das Plasma abgegeben. Zur Klassifikation eines vWJS dient deshalb die Multimeranalyse. Der vWF stellt den hochmolekularen Anteil von F VIII dar. Dagegen führt ein Mangel des niedermolekularen Anteils (F VIII:c) zur **Hämophilie A**. Der vWF wird durch die Zinkprotease **ADAMTS-13** reguliert, ein Fehlen dieser Protease korreliert mit dem Krankheitsbild der **Thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP)**.

■ ■ ■ Epidemiologie

Bei einer Prävalenz von ca 1:100 ergibt die Familienanamnese (weibliche und männliche Verwandte gleichermaßen betroffen) oft wertvolle Hinweise auf ein vWJS. Schwere Formen finden sich jedoch nur bei etwa 5 % der Erkrankten.

■ ■ ■ Klinik

Die häufigsten **Symptome** bei Patienten mit vWJS sind:

- Rezidivierende Epistaxis
- Generalisierte Hämatomneigung
- Menorrhagie
- Schwere oder verlängerte Peripartalblutungen
- Verlängerte Blutung bei Verletzung
- Gingivablutungen
- Verstärkte Blutung bei chirurgischen Eingriffen

Während sich eine Hämophilie A oder B durch Blutungen nach stumpfen Traumata bemerkbar macht, zeigt das vWJS Blutungskomplikationen nach Gefäßverletzungen wie bei Schnittwunden, Zahnextraktionen und operativen Eingriffen. Zusätzlich finden sich Organeinblutungen (Magen, Darm) und Schleimhautblutungen wie Nasenbluten oder vaginale Blutungen, verstärkt nach Einnahme von **Acetylsalicylsäure (ASS)**. Dagegen sind Gelenk- und Muskeleinblutungen weniger häufig.

Die **Einteilung des vWJS** erfolgt in:

Typ 1	80% aller Fälle, klinisch die leichteste Form
Typ 2	Qualitative Defekte durch Mutationen des vWF
Typ 2 A	Reduzierte vWF-abhängige Thrombozytenadhäsion durch abnorme Multimere und erniedrigte Ratio der Kollagenbindung (vWF:CB) zum von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag)
Typ 2 B	Erhöhte Affinität für Thrombozytenbindung
Typ 2 M	Reduzierte vWF-abhängige Thrombozytenadhäsion mit normalen Multimeren
Typ 2 N	Verminderte FVIII Bindungskapazität
Typ 3	Selten, als schwerste Form, welche auch mit einem deutlichen Abfall der Faktor VIII:c-Aktivität einhergeht, da hierbei der vWF völlig fehlt und sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase betroffen sind.

Klassifikation des von Willebrand-Jürgens-Syndroms.³

■ ■ ■ Diagnostik

Bei den Globaltests macht sich ein vWJS durch eine verlängerte Blutungszeit (nach DUKE oder subaqual nach MARX) bemerkbar. Nur bei gleichzeitigem Mangel des niedermolekularen Anteils von F VIII ist die aPTT verlängert. Bei nachgewiesenem vWJS gelingt eine Typisierung durch die Multimeranalyse des vWF im Westernblot. Weitere Thrombozyten-Funktionstests können nur mit frisch gewonnenem Blut in Speziallaboratorien erfolgen.

Bei einer verlängerten Blutungszeit oder bei Hinweis auf eine Hämophilie sollten bestimmt werden:

- von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag)
- von-Willebrand-Aktivität (vWF:AK)
- Gerinnungsfaktor (F VIII:c)
- Kollagenbindung (vWF:CB)

je nach Ausfall auch die F VIII-Bindung und die vWF-Multimeren.

Präoperativ oder zur Abklärung einer **Blutungsneigung** sollte zusätzlich als Basisdiagnostik bestimmt werden:

- Thromboplastinzeit (Quick-Test)
- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Fibrinogen
- Thrombozytenzahl

■ ■ ■ Bewertung

Eine genaue Typisierung sind für Therapie, Prophylaxe und genetische Beratung beim vWJS unerlässlich. Als **Akutphaseprotein** kann der vWF bei Infekten, rheumatischen und malignen Erkrankungen, bei Schwangeren und Neugeborenen erhöht sein und somit ein angeborenes vWJS überdecken. **Erworbene Formen** finden sich bei Autoimmunerkrankungen durch Antikörper gegen vWF, bei Gammopathien, Lymphomen, sowie unter Valproat-Gabe.

» Fortsetzung auf der Rückseite

Therapie

Substituiert wird mit einem F VIII:c-haltigen vWF-Konzentrat wie Haemate® bis zum Wundverschluss. Bei Typ 1 kann auch eine Therapie mit dem Vasopressin-Analogon DDAVP wie Desmopressin (z. B. Minirin®, Nocurin®, Nocutil® oder Octostim®) oral, parenteral oder als Nasenspray erfolgen, welches vWF aus den Gefäßendothelien freisetzt, sofern noch körpereigene Restaktivitäten vorhanden sind.

Während einer Schwangerschaft besteht beim vWJS in Abhängigkeit vom Typ meist nur eine geringe Gefahr für Mutter und Kind; erst unmittelbar postnatal steigt das Blutungsrisiko durch sinkende F VIII-Aktivitäten. In diesen Fällen kann die Gabe von Faktorenkonzentraten erforderlich werden.

Untersuchung und Material

Parameter	Material
bei Verdacht auf vWJS	
PTT	2 x Citrat-Plasma (gefr.)
F-VIII-Aktivität	1 x EDTA-Blut
vWF-Antigen	
vWF-Aktivität	
vWF-CBA	
Thrombozytenzahl	
bei pathologischem Ausfall	
vWF-Multimeranalyse	s.o.
F-VIII-Bindung	
bei einer Thrombotisch-thrombozytischen Purpura (TTP)	
ADAMTS-13 Diagnostik	1 x Citrat-Plasma (gefr.)

Abrechnung (Labor)

Untersuchung	EBM	GOÄ	1fach	1,15fach	
vWF-Antigen*	32227	20,70 €	3963	27,98 € ¹	32,18 € ¹
vWF-Aktivität*	32217	30,20 €	3956	11,66 € ¹	13,41 € ¹
vWF-CBA*	32217	30,20 €	3963	27,98 € ¹	32,18 € ¹
vWF-Multimere*	32229	75,00 €	2x3763	2x33,22 € ¹	2x38,20 € ¹
F-VIII-Aktivität*	32216	24,30 €	3939	26,81 € ¹	30,83 € ¹
F-VIII-Bindung*	32217	30,20 €	3963	27,98 € ¹	32,18 € ¹
PTT	32112	0,60 €	3946	4,08 €	4,69 €
Thrombozytenzahl	32037	0,25 €	3550	3,50 €	4,02 €

*Versand an Partnerlabor. ¹Preis unter Vorbehalt.

Literatur:

¹Schneppenheim, R.: Von Willebrand-Faktor (VWF), in: Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main, 8. Aufl. 2012, S. 1030-1035.

²Schneppenheim, R./Budde, U.: Von Willebrand Syndrom, in: Bruhn, H./Schambeck, C./Hach-Wunderle, W.: Hämostaseologie für die Praxis, Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007, S. 250-261.

³Sadler J.E./Budde, U. et. al: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease, a report of the Subcommittee of von Willebrand Factor, J. Thromb Haemost 2006, Oct 4(10), S. 2103-2114.