Genetik, Klinik und Behandlung des von Willebrand-Jürgens-Syndroms

Prof. Dr. Hermann Eichler

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Hämophilie-Zentrum
Universitätsklinikum des Saarlandes

Historie

Erik Adolf von Willebrand
Finnischer Internist
(1870-1949)

?

Rudolf Jürgens
Deutscher Hämatologe
(1898-1961)

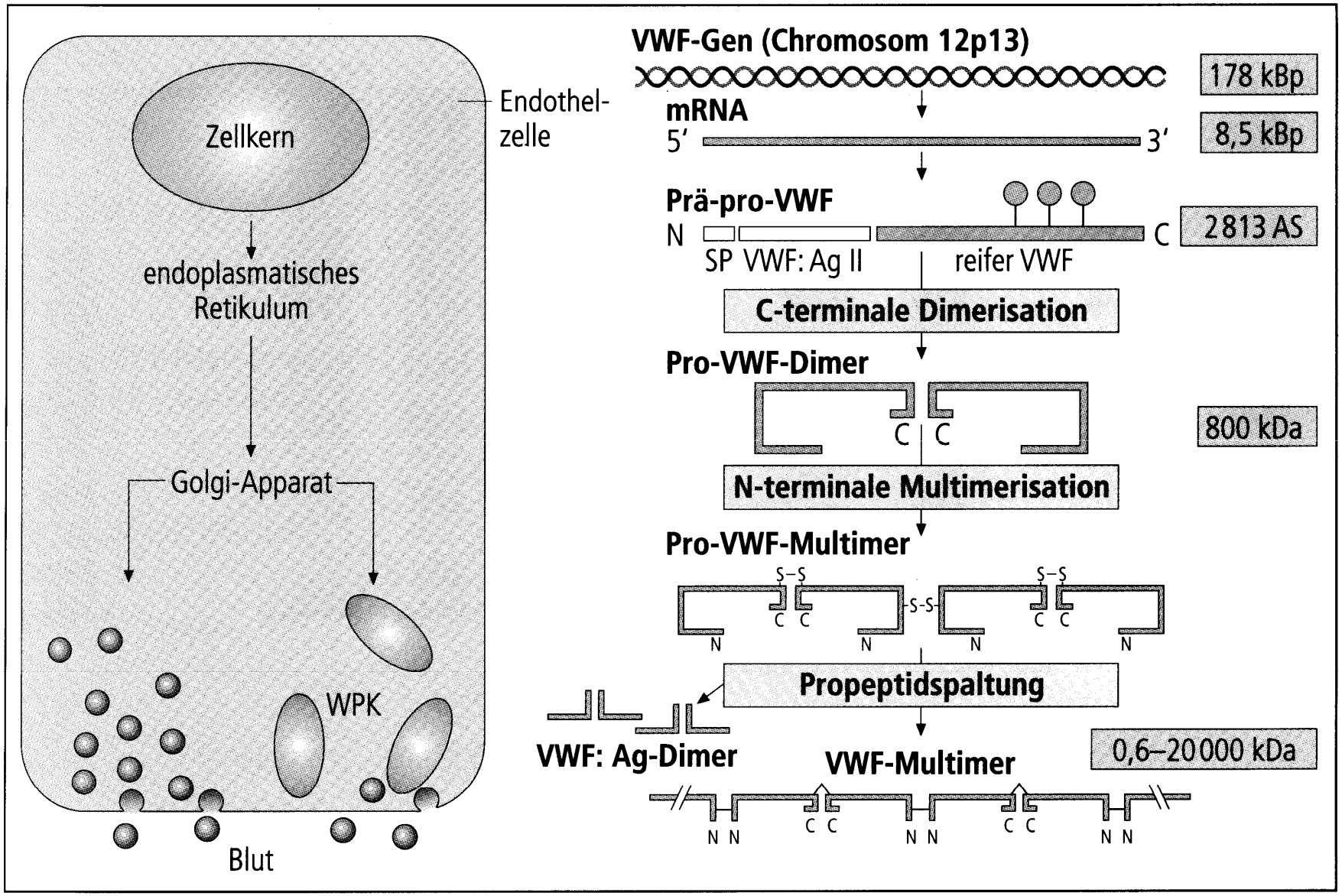
Historie

- 1926 / 1931 Publikationen der Untersuchung einer familären Blutungsneigung auf den Åland Inseln.
- Indexpatientin: 5-jähriges Mädchen namens Hjørdis, neuntes von 12 Kindern.
- 4 Geschwister im Kleinkindesalter an unstillbaren Blutungen verstorben; in Blutsverwandtschaft beider Eltern Blutungsneigung bekannt.
- 23 von 66 Angehörigen zeigten auffällige Blutungsereignisse, mehr Frauen als Männer betroffen.
- von Willebrand vermutete eine bislang unbekannte Form der Hämophilie: “Pseudo-Hämophilie”.
- Hauptsymptom: Verlängerte Blutungszeit.

Von Willebrand Faktor (vWF)

- Gen auf Chromosom 12 lokalisiert.
- Wird ausschließlich in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert, ins Plasma freigesetzt oder in Zellorganellen gespeichert.
- Durch Polymerisierung gleichartiger Monomere entstehen Multimere riesiger Größe (~40.000 kD).
- Größe (und damit Funktion) des vWF physiologisch streng reguliert durch vWF-CP (ADAMTS13).

Biosynthese des vWF in der Endothelzelle

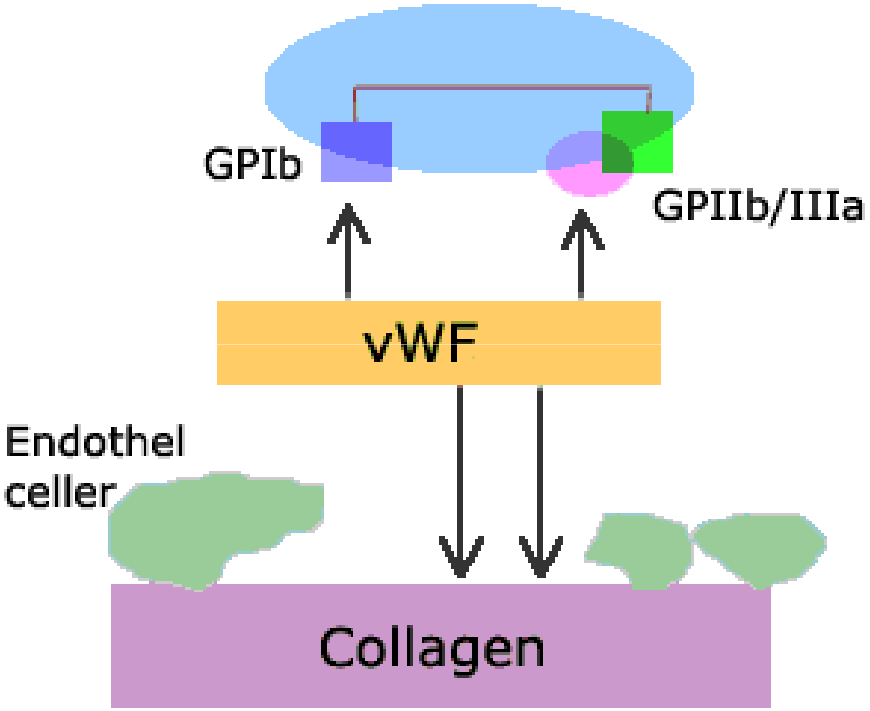


Schneppenheim R, Budde U. in: Hämostaseologie für die Praxis. Eds. Bruhn, Schambeck, Hach-Wunderle. Schattauer 2007

Funktion des vWF

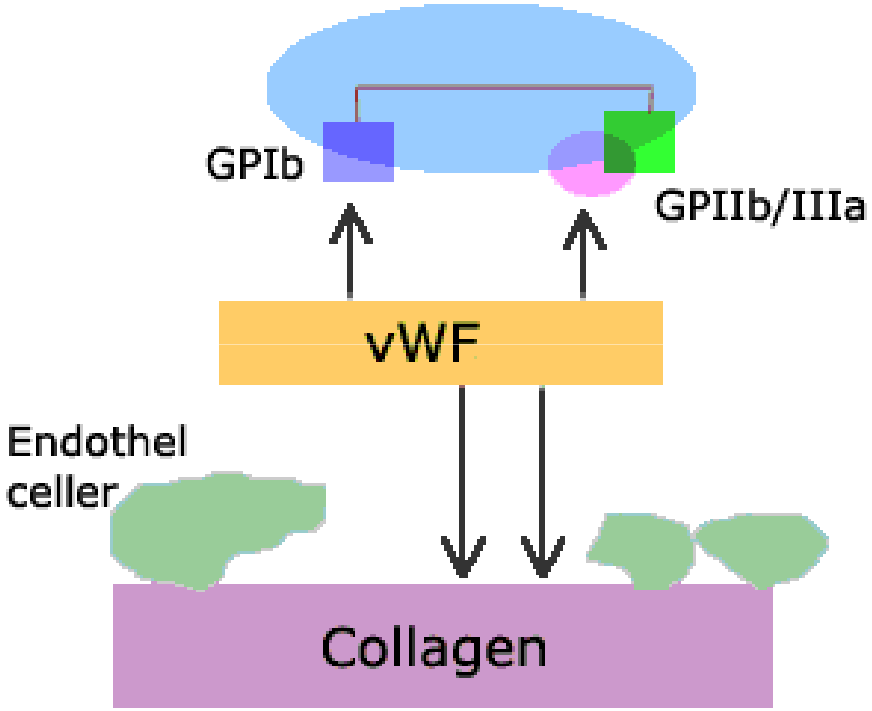
- Kompletter vWF: Mehrere Kopien funktioneller Domänen, Bildungsstellen für lösliche und zelluläre Komponenten: u.a. FVIII, Kollagen, GP-Ib und -IIb/IIIa der Blutplättchen.
- vWF verbindet die verletzte Gefäßwand mit Blutplättchen sowie die Blutplättchen untereinander.
- vWF stabilisiert Faktor VIII, der ohne Bindung an vWF im Plasma sehr schnell abgebaut wird.
- Die primäre Blutstillung gelingt nur bei funktionsfähigem und in ausreichender Menge vorhandenem vWF, insbesondere für Blutstillung im Schleimhautbereich essentiell.

Funktion des vWF

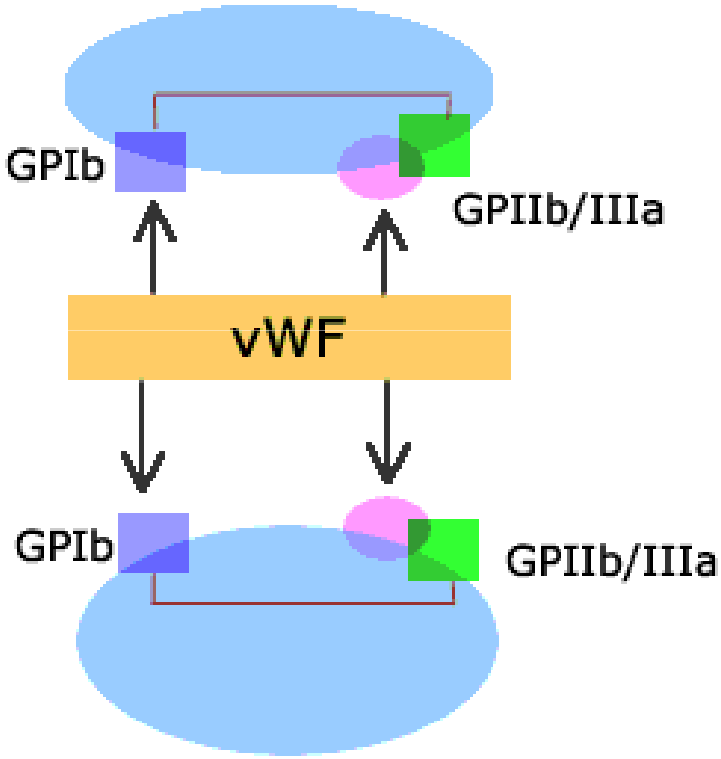


Adhesion

Funktion des vWF



Adhesion



Aggregation

Fallbericht: Defekt des vWF

- 4-jähriges Mädchen mit Spontanblutung aus dem Mund, ohne dass eine Blutungsquelle lokalisiert werden kann. Im Verlauf einer Woche Hämoglobin-Konzentration auf 4,9 g/dl abgefallen. Vorstellung in Gerinnungsambulanz.
- Quick 92%, aPTT 54 s, vWF:Ag <1%, FVIII:C 7%
- Diagnose eine vWB-Syndroms Typ 3.

Einteilung vWB-Syndrom

Typ		Eigenschaften
1		Partieller, quantitativer Verlust an vWF

Sadler EJ. Thromb Haemost 1994

Einteilung vWB-Syndrom

Typ		Eigenschaften
1		Partieller, quantitativer Verlust an vWF
2		Qualitativer Defekt des vWF

Sadler EJ. Thromb Haemost 1994

Einteilung vWB-Syndrom

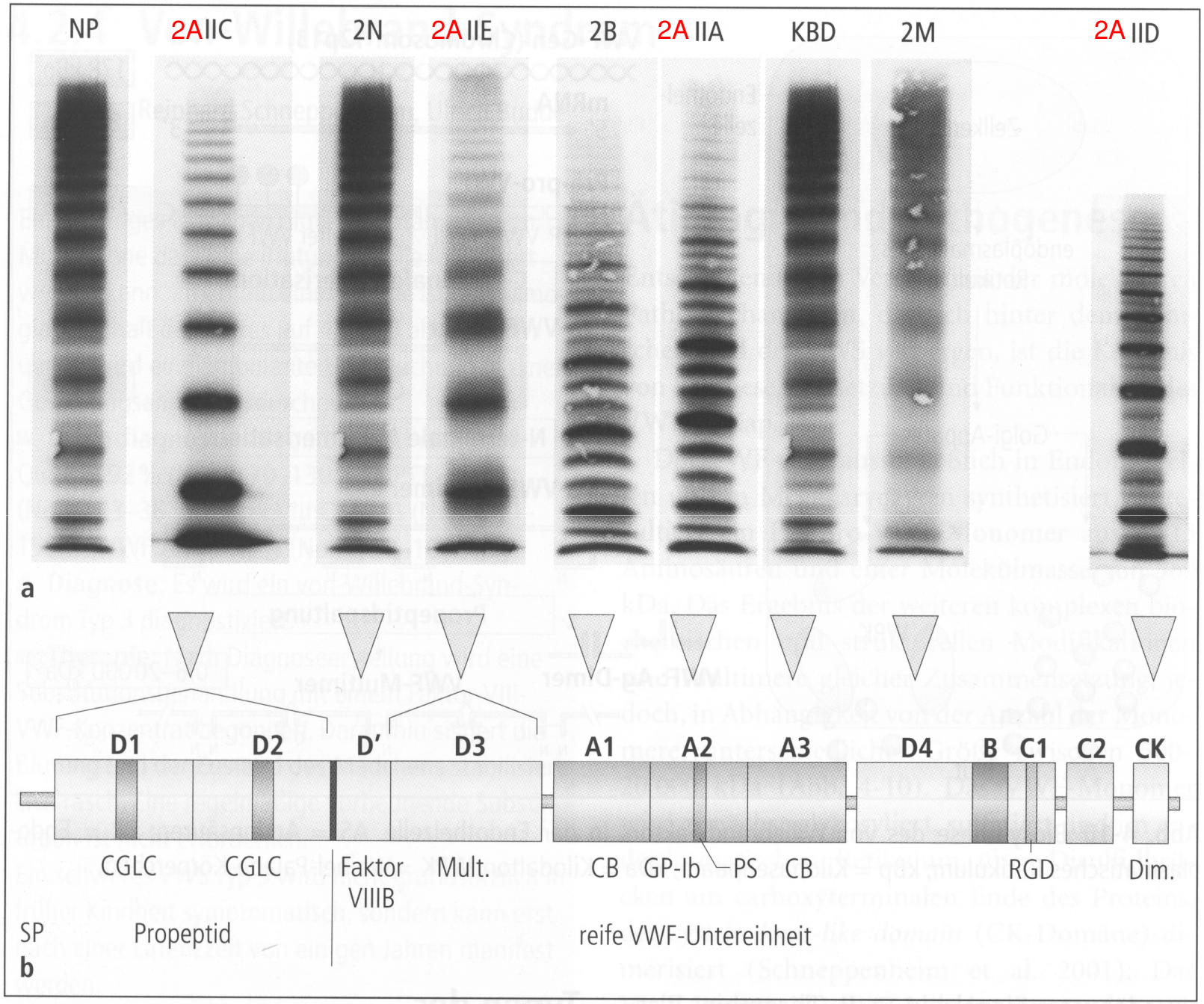
Typ	Subtyp	Eigenschaften
1		Partieller, quantitativer Verlust an vWF
2		Qualitativer Defekt des vWF
	2A	Varianten mit einer defekten Interaktion zwischen vWF / PLT aufgrund des Fehlens der großen Multimere
	2B	Varianten mit einer gesteigerten Interaktion vWF / PLT-GP Ib
	2M	Varianten mit einer defekten Interaktion vWF / PLT trotz Vorhandensein der großen Multimere
	2N	Qualitative Varianten mit einer stark verminderten FVIII- Bindungskapazität

Sadler EJ. Thromb Haemost 1994

Einteilung vWB-Syndrom

Typ	Subtyp	Eigenschaften
1		Partieller, quantitativer Verlust an vWF
2		Qualitativer Defekt des vWF
	2A	Varianten mit einer defekten Interaktion zwischen vWF / PLT aufgrund des Fehlens der großen Multimere
	2B	Varianten mit einer gesteigerten Interaktion vWF / PLT-GP Ib
	2M	Varianten mit einer defekten Interaktion vWF / PLT trotz Vorhandensein der großen Multimere
	2N	Qualitative Varianten mit einer stark verminderten FVIII- Bindungskapazität
3		Völliges Fehlen des vWF

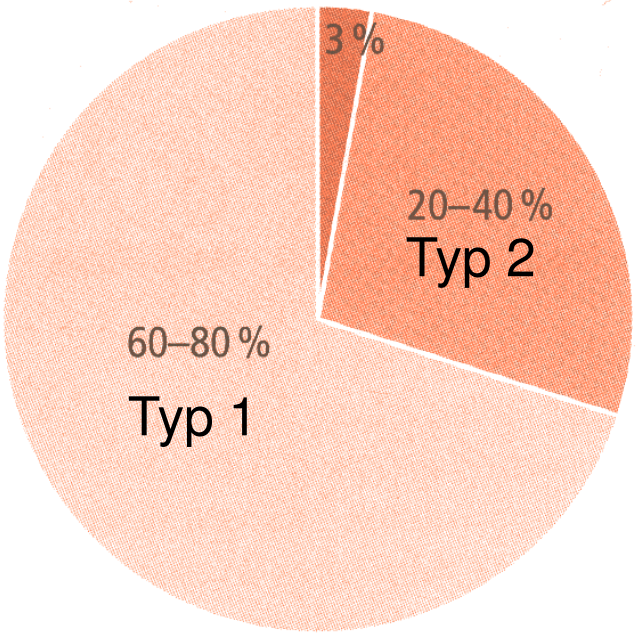
Sadler EJ. Thromb Haemost 1994



Schneppenheim R, Budde U. in: Hämostaseologie für die Praxis.

Häufigkeit des vWF-Syndroms

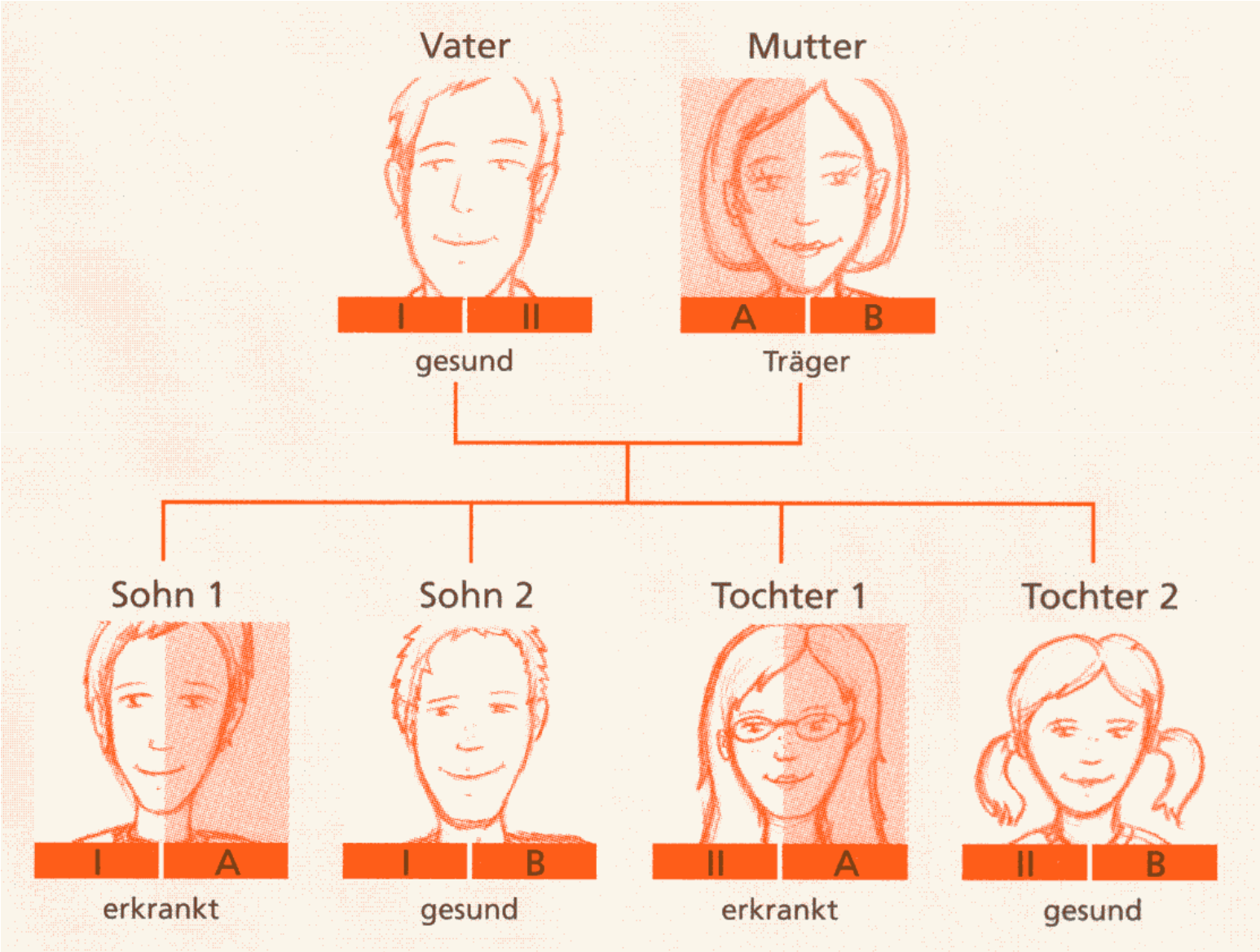
- Häufigste angeborene Blutungsneigung, Männer und Frauen gleichermaßen betroffen.
- Laboranalytisch bei ~1% der Bevölkerung nachweisbar.
- Klinisch auffällige Blutungsneigung: 1 : 3.000-10.000.
- Schwerste Form (Typ 3) sehr selten: 0,5-3 : 1 Mio.



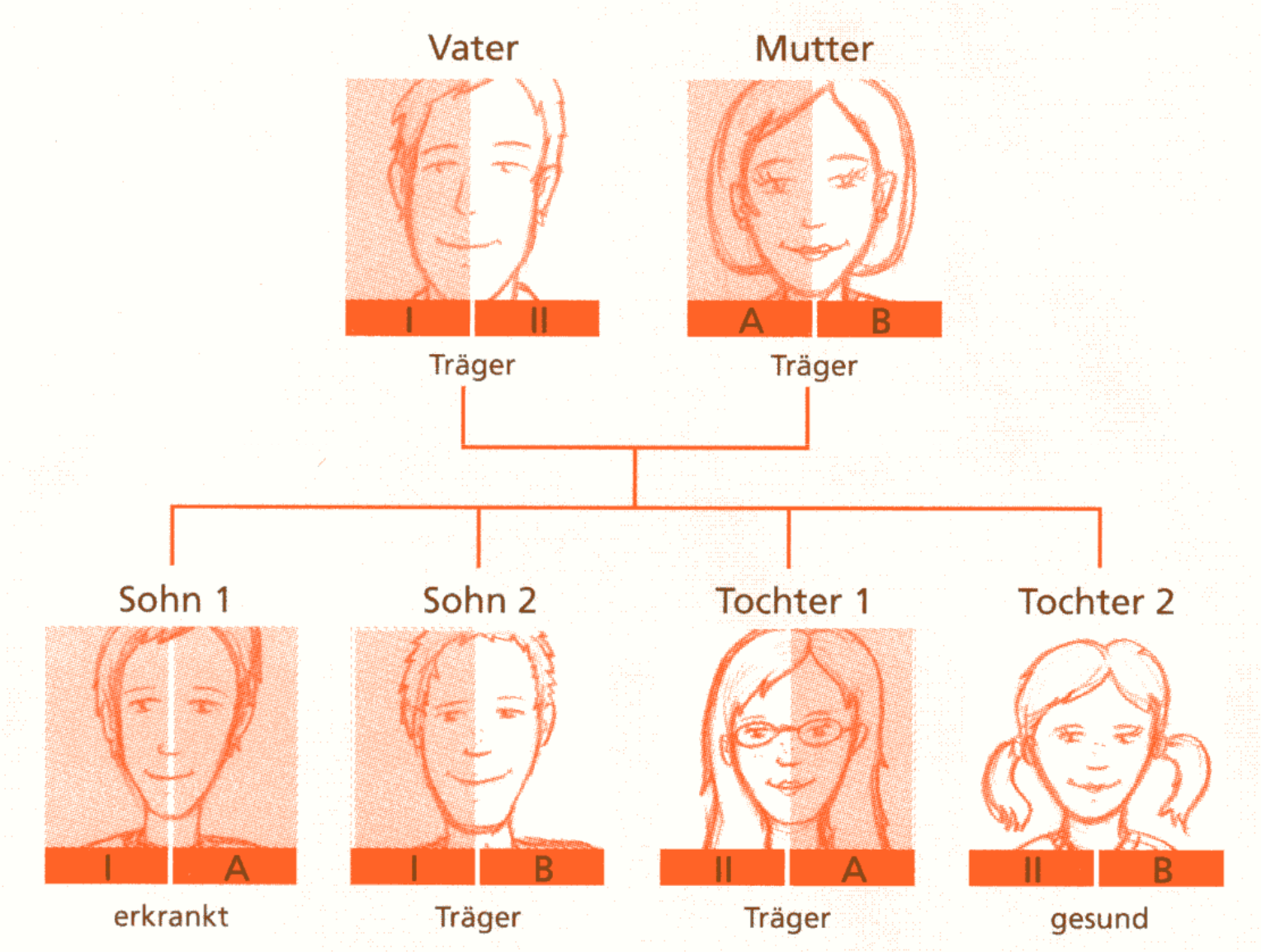
Erbgang und Klinik vWB-Syndrom

Typ	Erbgang	**Klinik** (Restaktvität von FVIII/vWF korreliert nicht unbedingt mit dem Schweregrad der Erkrankung)
1	dominant	Nasenbluten, Hämatome, Scheimhautblutung (z.B. nach TE, Zahnextraktion), verstärkte / verlängerte Regelblutung, posttraumatische Blutung. Untypisch: Petechien, Gelenkblutung, gastrointestinale Blutung.
2	variablel	ähnlich Typ 1
2A	zumeist dominant	
2B	dominant	
2M	dominant	
2N	rezessiv	
3	rezessiv	Schwerste Blutungen wie bei Hämophilie, 50% Gelenk-blutungen, schwerste Regelblutung mit Verblutungs-gefahr.

dominanter Erbgang



rezessiver Erbgang



Labordiagnostik vWB-Syndrom

Typ	Blutungs-zeit	aPTT	FVIII-Aktivität	vWF-Ag	vWF-RCof	RIPA	Multimer-Analyse
1	n - ↑	n - ↑	n - ↓	↓	↓	n	n

Labordiagnostik vWB-Syndrom

Typ	Blutungs-zeit	aPTT	FVIII-Aktivität	vWF-Ag	vWF-RCof	RIPA	Multimer-Analyse
1	n - ↑	n - ↑	n - ↓	↓	↓	n	n
2A	↑	n - ↑	n - ↓	↓	↓↓	↓	große/mittel-große Multimere fehlen
2B	↑	n - ↑	n - ↓	n - ↓	↓ (↓ ↓)	gestei-gert	große Multimere fehlen

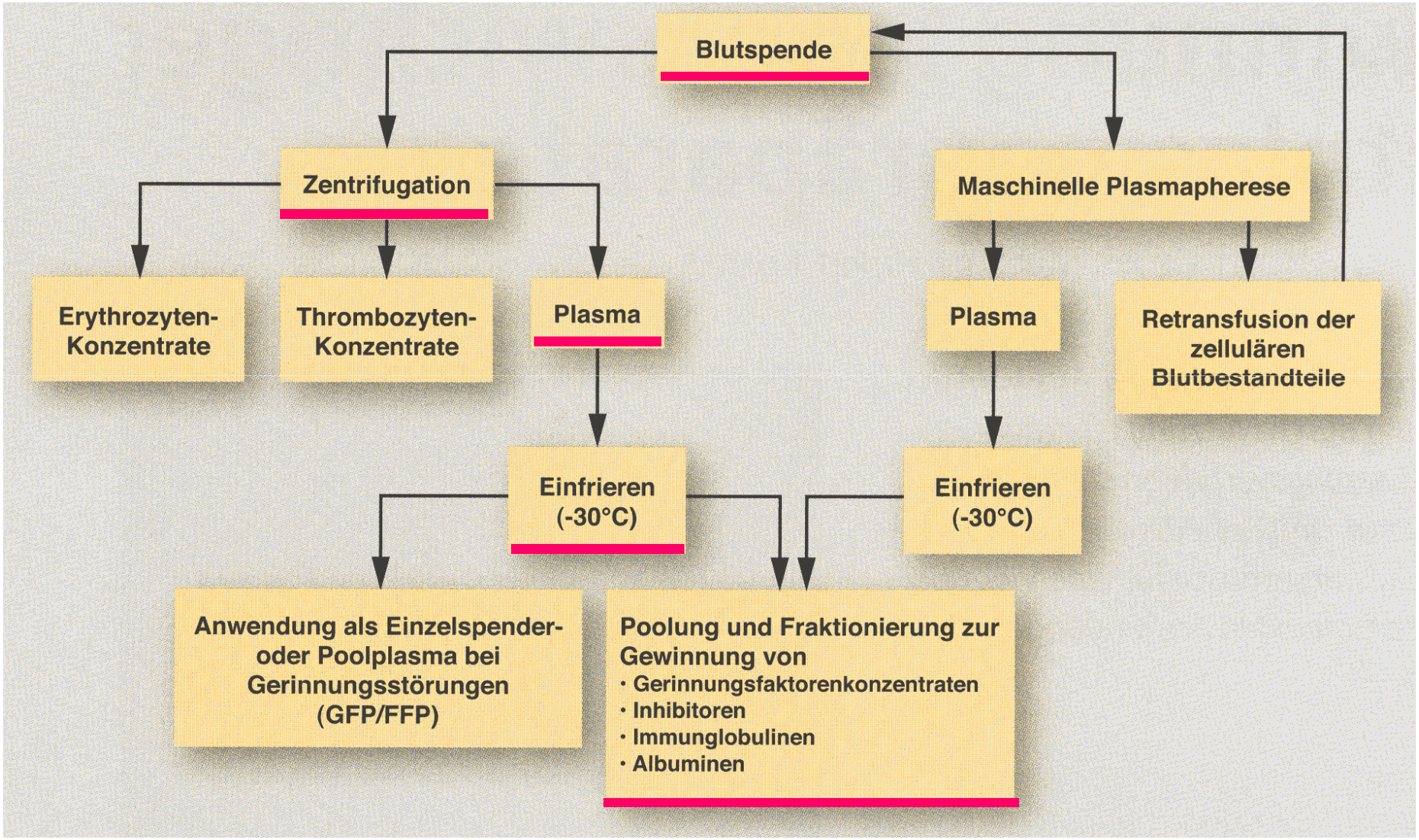
Labordiagnostik vWB-Syndrom

Typ	Blutungs-zeit	aPTT	FVIII-Aktivität	vWF-Ag	vWF-RCof	RIPA	Multimer-Analyse
1	n - ↑	n - ↑	n - ↓	↓	↓	n	n
2A	↑	n - ↑	n - ↓	↓	↓↓	↓	große/mittel-große Multimere fehlen
2B	↑	n - ↑	n - ↓	n - ↓	↓ (↓ ↓)	gestei-gert	große Multimere fehlen
3	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	fehlend	keine Multimere nachweisbar

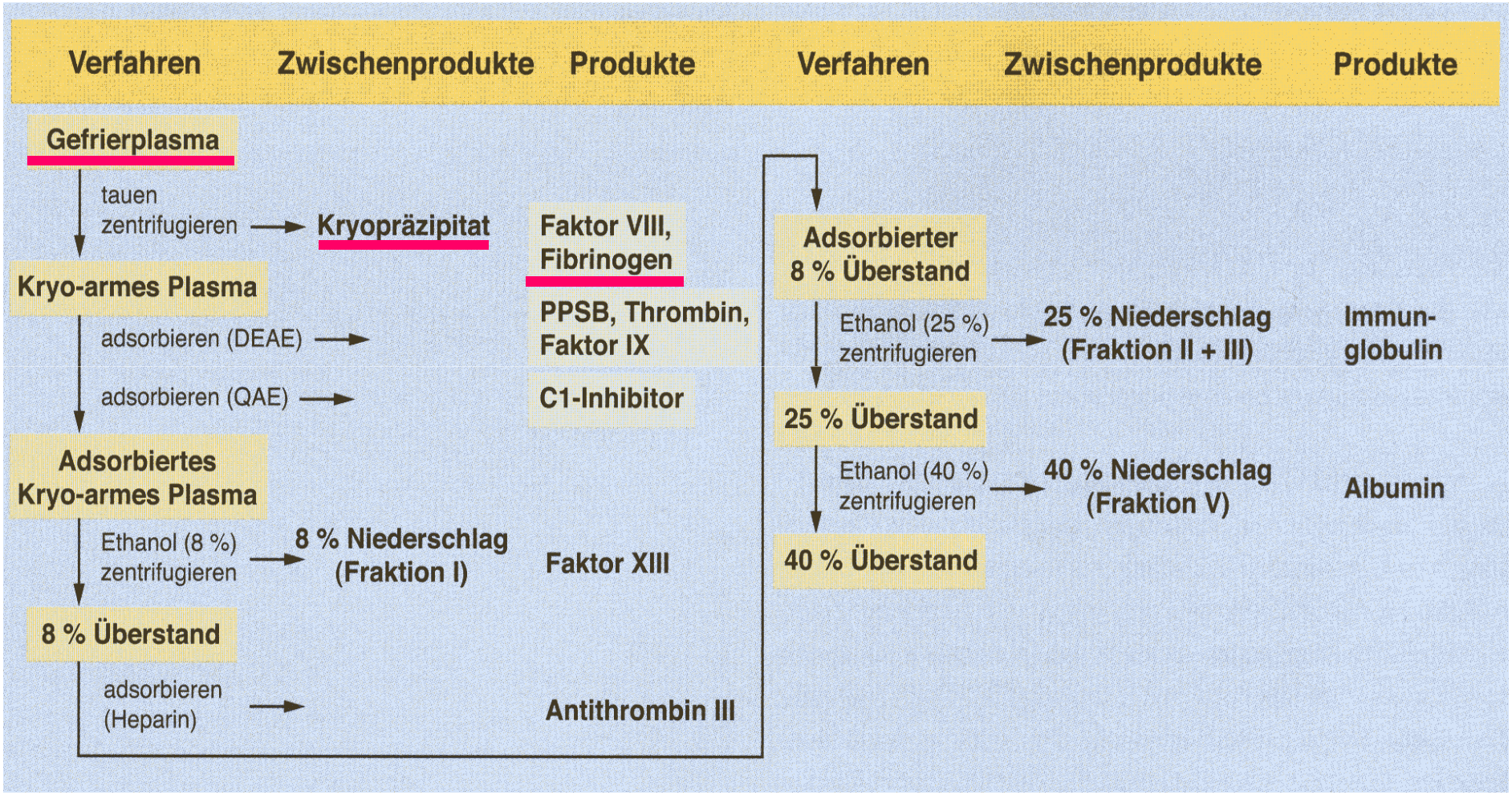
Therapie vWB-Syndrom

Typ	Therapie
1	Desmopressin-Acetat (DDAVP, Minirin®) (vWF-haltige FVIII-Konzentrate)
2	vWF-haltige FVIII-Konzentrate (DDAVP, cave Kontraindikation: Typ 2B)
3	vWF-haltige FVIII-Konzentrate (Thrombozyten-Konzentrate, rFVIIa) DDAVP nicht wirksam rekombinante vWF-Präparate (noch) nicht verfügbar

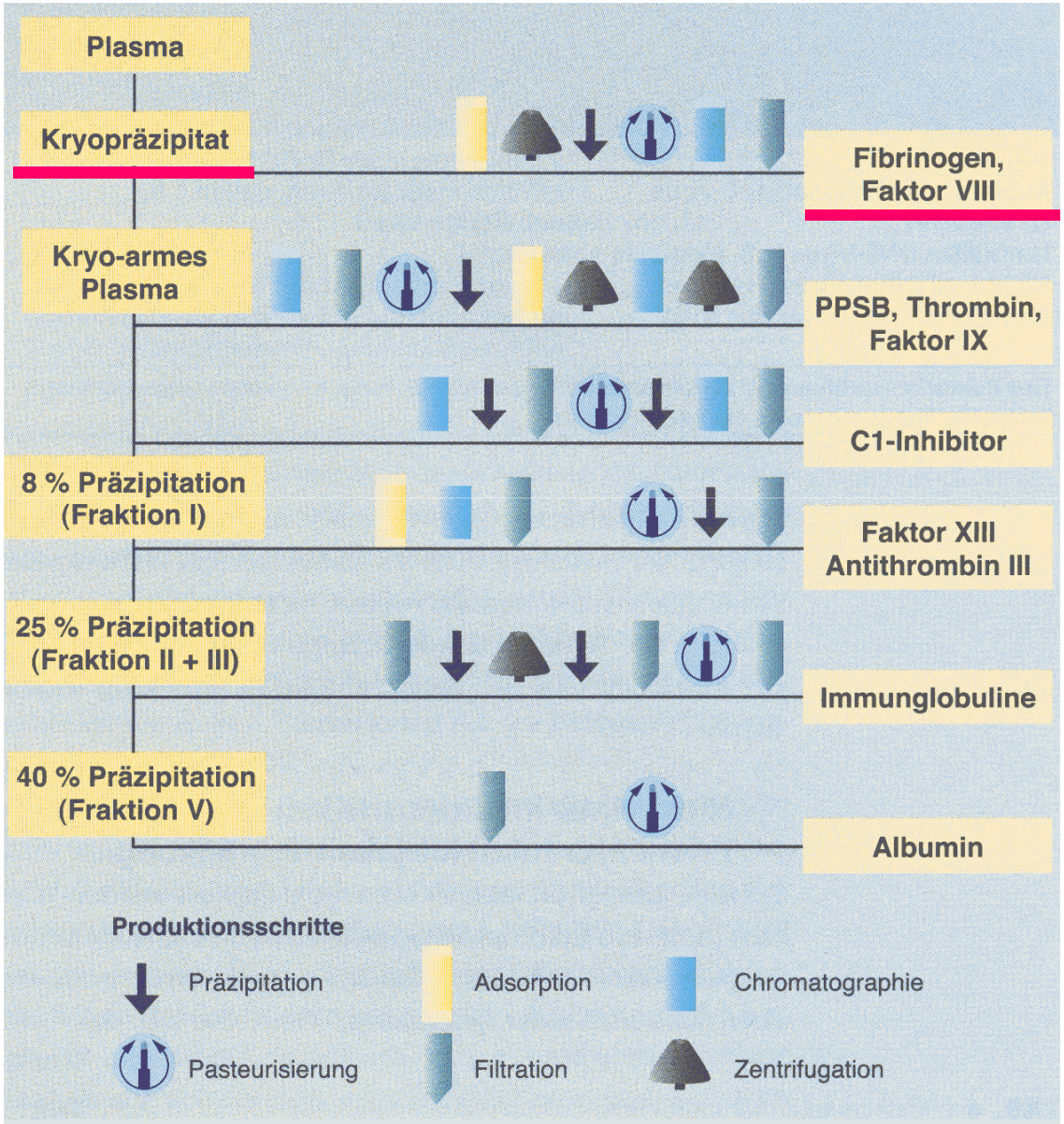
Herstellung von Plasmaderivaten



Plasma-Fraktionierung



Hohe Sicherheit von Plasma-Derivaten



Hohe Sicherheit von Plasma-Derivaten

- **Sicherheitsstufe 1**
  Spenderauswahl
- **Sicherheitsstufe 2**
  Einzelspendentestung (serologisch, NAT)
- **Sicherheitsstufe 3**
  Sperr- und Quarantänelagerung; Look-Back-Verfahren
- **Sicherheitsstufe 4**
  Plasmapool-Testung (serologisch, NAT)
- **Sicherheitstufe 5**
  Virusreduktion (Virus-Inaktivierung, Virus-Entfernung)
- **Sicherheitsstufe 6**
  GMP/Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- **Sicherheitsstufe 7**
  Pharmakovigilanz

Zusammenfassung

- vWB-Syndrom häufigste angeborene Blutungs-neigung mit sehr unterschiedlicher Ausprägung.
- In vielen Fällen über Jahre unentdeckt, häufig erst nach klinischem Blutungsereignis diagnostiziert.
- Diagnosestellung nicht einfach, Abklärung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen.
- effektive und sichere Behandlung auch bei schweren Verlaufsformen möglich.