

# Der Morbus von Willebrand

Dr. R. Kobelt, 2006

## Ursachen

Mangel oder gestörte Funktion des von Willebrand-Faktors aufgrund einer Veränderung (Mutation) im Gen, das für die Bildung dieses Faktors verantwortlich ist.

Das Gen liegt nicht auf einem Geschlechts-Chromosom sondern auf dem 12. Chromosom, die Krankheit befällt daher beide Geschlechter gleich häufig. Die Vererbung erfolgt normalerweise dominant (d.h. ein erkrankter Elternteil kann die Krankheit an 50% der Nachkommen weitergeben), aber mit variabler Penetranz (nicht jede Person mit dem defekten Gen wird auch gleichermassen erkranken). Die Typen 3 und einzelne 2er werden rezessiv vererbt (beide Eltern sind Träger, 25% der Nachkommen erkranken, wenn sie von beiden Eltern das defekte Gen geerbt haben).

## Der vW-Faktor und seine biologische Funktionen

Grosses Eiweiss, das aus vielen Tausend identischen Bausteinen zusammengesetzt ist. Es zirkuliert im Blut, kommt aber auch in den Blutplättchen und in den Wänden der Blutgefässe vor.

Es erfüllt zwei Hauptfunktionen:

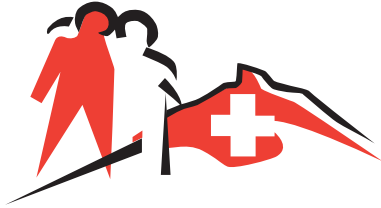
- ▶ Es «tastet» die Gefässwände auf Defekte ab und haftet sich dort an, wo ein solcher gefunden worden ist. An dieser Stelle werden dann zirkulierende Blutplättchen eingefangen und dazu aktiviert, ihre Funktionen bei der Blutgerinnung, also dem provisorischen Verschluss dieser Verletzung, auszuüben.
- ▶ Der vWF transportiert den Faktor VIII im Blut und schützt ihn so vor der allzu raschen Zerstörung.

## Grundsymptome des Morbus von Willebrand

- ▶ Blutungen vom «Schleimhauttyp» (bedingt v.a. durch die verminderte Funktion des vWF): Nasenbluten, verstärkte Periodenblutungen, Magen-Darm-Blutungen usw.
- ▶ Blutungen vom «Hämophilie»-Typ (bedingt v.a. durch die Verminderung des Faktor VIII-Spiegels): Gelenks- und Muskelblutungen usw.

## Einteilung

- ▶ **Typ 1:** Verminderte Produktion von normalem vWF. Dieser Typ stellt wohl die häufigsten Blutgerinnungsstörung dar, von der bis ein Prozent aller Menschen befallen ist und der nicht selten auch bei Hämophilen als zusätzliches Problem auftreten kann.
- ▶ **Typ 2:** Störungen der Funktion des vWF.
- ▶ **Typ 3:** Mehr oder weniger vollständiges Fehlen des vWF.



### MvW Typ 1

Ursache dieser häufigsten (70%) Variante können verschiedene Mutationen im vWF-Gen sein.

Symptome: Blutung aus Nase, Mund und anderen Schleimhäuten, bei Frauen insbesondere oft verstärkte Periodenblutungen, gehäufte blaue Flecken, Nachblutungen nach Verletzungen und Operationen.

Laboruntersuchungen sind oft recht schwierig zu interpretieren, da sich normale und krankhafte Befunde überschneiden und die Spiegel unter verschiedenen Belastungen stark schwanken können. Die Messungen müssen oft mehrmals gemacht werden. Der Spiegel des vWF ist abhängig von der Blutgruppe, Personen mit BG 0 haben im Schnitt 25% tiefere Werte! Bestimmt werden u.a. ganzes Blutbild, aPTT, Quick, vWF:RiCo (Funktion des vWF) und vWF:Ag (Vorhandensein des Eiweisses), Blutgruppe, FVIII, ev. Blutungszeit.

Die Diagnose eines MwW Typ 1 beruht auf der Kombination von Symptomen beim Patienten + Laborbefunde + Familienvorgeschichte.

### MwW Typ 2

Der normale vWF verfügt über Bindungsstellen für

- ▶ freigelegtes Gewebe von Blutgefässen (ws. zwei verschiedene kurz- und langfristige Bindungsstellen)
- ▶ Blutplättchen
- ▶ Faktor VIII
- ▶ die Verknüpfung der vW-Einzelteile untereinander

Veränderungen der einen oder anderen dieser Stellen führen zu einer Erkrankung dieses Typs, wo sich üblicherweise eine Diskrepanz findet zwischen der Funktion (RiCo) und der Eiweissmessung (Ag).

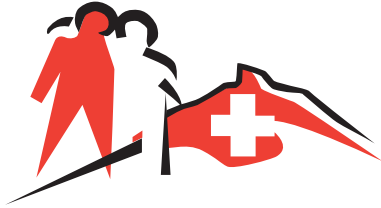
### MwW Typ 2A

Häufigste Variante des Typs. Es fehlen die grossen Multimere, d.h. die Verbände aus vielen vWF-Bausteinen. Entsprechend stark verminderte Funktion und typische Elektrophoresebilder (Darstellung der Multimere). Da die langen Ketten fehlen, können Blutplättchen kaum gebunden werden, was die Blutungsneigung erklärt. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant (ein erkrankter Elternteil kann die Krankheit an 50% der Nachkommen beider Geschlechter weitergeben).

### MwW Typ 2B

Übermässige Bindung der grossen Multimere an die Blutplättchen (also hier eine verstärkte Funktion des vWF!), die damit beide aus der Zirkulation verschwinden; im Blut verbleiben die kleineren Multimere mit geringerer Funktion. Es kann gelegentlich zu einer verminderten Zahl an Blutplättchen kommen (bei Stress, Infekten, Schwangerschaft oder nach Octostim®, DDAVP, ehemals Minirin®). Oft recht starke Blutungsneigung im Gegensatz zu den relativ wenig verminderten Laborwerte.

Im Labor ähnlich den Typen 1 und 2A, typisch ist eine übermässige Empfindlichkeit in der RIPA (Ristocetin-induzierte Plättchen-Aggregation) mit der die erhöhte Bindungsfähigkeit gemessen werden kann (die ansonsten nur bei einer ganz seltenen Plättchenkrankheit zu finden ist). Typisch sind auch die gelegentlich tiefen Blutplättchenzahlen.



### **MwW Typ 2M (=Multimere)**

Die Multimere sind vorhanden, die Bindung an die Blutplättchen oder das Bindegewebe ist aber vermindert.  
Im Labor ähnliche Befunde wie bei Typ 2A, aber normale Multimerverteilung.

### **MwW Typ 2N (= Normandie, Herkunft der ersten, bekannten Patienten)**

Der vWF liegt in normalen Multimeren vor und funktioniert anderweitig normal. Er kann aber den FVIII nicht binden, der daher im Blut rasch abgebaut wird und in zu geringer Menge vorliegt, teilweise unter 10%. Betroffene können daher für leichte Hämophilie A gehalten werden.

Die Vererbung geschieht autosomal rezessiv (beide Eltern sind Träger, 25% der Nachkommen erkranken, da sie von beiden Eltern das defekte Gen erben).

Labormessungen durch Bestimmung der FVIII-Bindungskapazität. Mit der weiteren Verbreitung des erforderlichen Testes werden sicher weitere Personen diagnostiziert, ev. einzelne, die bisher als leichte Hämophilie oder Überträgerinnen einer Hämophilie gehalten worden sind. Das Stellen der korrekten Diagnose ist wichtig wegen der unterschiedlichen Vererbung und für die Therapie.

### **MwW Typ 3**

Mehr oder weniger vollständiges Fehlen des vWF mit entsprechender Verminderung des FVIII im Blut.

Es bestehen eine gleichzeitige Störung der Plättchenadhäsion («Ankleben an Verletzungen») mit Schleimhautblutungen und der plasmatischen Blutgerinnung mit hämophilieartigen Blutungen.

Im Labor vWF:Ag und vWF:RiCo stark vermindert, ebenso der FVIII, keine Multimere nachweisbar.

Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv, die Eltern können, aber müssen nicht selber Symptome eines MwW Typ 1 aufweisen. In der Familie kommen also verschiedene Typen der Krankheit vor!

### **Die Behandlung des MwW**

Je nach Schweregrad verschieden. Meist genügt eine Behandlung nach Bedarf, bei einem Typ 3 kann auch zeitweise eine Dauertherapie nötig werden.

Es gelten dieselben Grundregeln wie bei Hämophilen: Verbot verschiedener Schmerzmittel, Behandlungsregeln. Schleimhaut- und andere Blutungen erfordern ebenfalls dieselben Grundmassnahmen wie bei Hämophilen.

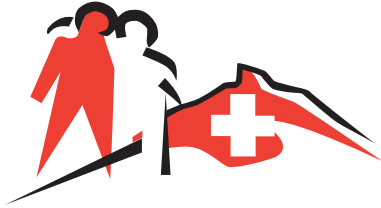
#### ▶ **DDAVP (Octostim®)**

Geeignet für die leichten Formen (v.a. Typ 1 und gelegentlich einzelne 2er). Die Wirksamkeit muss vorgängig nachgewiesen werden und verliert sich vorübergehend nach einer Behandlung.

Beim Typ 2B führt das Medikament meist zu einem Abfall der Blutplättchen und ist daher normalerweise nicht geeignet.

Die Nebenwirkungen verhindern den ambulanten Einsatz bei Kindern unter 5 Jahren. Es darf nach der Verabreichung erst wieder Flüssigkeit zu sich genommen werden, wenn die Nierenfunktion wieder einsetzt.

Das Mittel muss zusammen mit Tranexamsäure (Anvitoff® oder Cyklokapron®) eingenommen werden.



▶ **Gerinnungspräparate**

Es gilt gleichzeitig die verlängerte Blutungszeit (vW-Faktor) als auch den Mangel an FVIII zu korrigieren.

Historisch: FFP (frisch gefrorenes Plasma) oder Kryopräzipitat.

Aktuell: Etwas unbefriedigende Situation! Oft genügen v.a. FVIII-haltige Produkte, für andere Blutungen sind Produkte, die den vWF enthalten erforderlich. Leider leidet dieses Eiweiss unter den verschiedenen Herstellungs-Schritten mehr oder weniger stark, so dass in keinem der erhältlichen Präparate die Multimerverteilung ganz normal ist. Daher wird die Blutungszeit meist nicht ganz normalisiert.

Ein neues, rekombinantes vWF-Produkt ist in Vorbereitung, es wird seine Wirksamkeit noch unter Beweis stellen müssen. Es kann den FVIII nicht unmittelbar anheben und muss anfänglich eventuell mit einem FVIII-Präparat kombiniert werden.

In speziellen Situationen kann eine Kombination von Gerinnungspräparaten mit DDAVP oder Plättchenkonzentraten (enthalten vWF in den Plättchen!) erforderlich werden.

Die Messung der Wirksamkeit einer Substitutionstherapie beim Patienten und besonders eines Produktes sind noch nicht abschliessend geklärt, da die Wirksamkeit mit keinem der bisher bestimmten Werte alleine parallel geht.