



kinderblutkrankheiten.de

Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

www.kinderblutkrankheiten.de

Von-Willebrand-Syndrom

Copyright © 2014 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autor: PD Dr. med. Gesche Tallen, Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim, erstellt am 24.04.2014,
Redaktion: Julia Dobke, Freigabe: Prof. Dr. med. Ursula Creutzig, Zuletzt bearbeitet: 24.04.2014

Ein Projekt der



An der





Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Krankheitsbild: Was ist ein von-Willebrand-Syndrom? | 3 |
| 2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein von-Willebrand-Syndrom vor? | 5 |
| 3. Ursachen: Wie entsteht ein von-Willebrand-Syndrom? | 5 |
| 3.1. Vererbung des VWS | 5 |
| 3.1.1. Autosomal-dominant | 6 |
| 3.1.2. Autosomal-rezessiv | 6 |
| 3.2. Genetische Beratung | 6 |
| 3.3. Erworbenes VWS | 6 |
| 4. Krankheitsformen: Welche Typen des von-Willebrand-Syndroms gibt es? | 6 |
| 4.1. Klassifikation des VWS | 7 |
| 4.1.1. VWS Typ 1 | 7 |
| 4.1.2. VWS Typ 2 | 7 |
| 4.1.3. VWS Typ 3 | 7 |
| 5. Krankheitszeichen: Welche Beschwerden haben Patienten mit von- Willebrand-Syndrom? | 7 |
| 6. Diagnose: Wie wird ein von-Willebrand-Syndrom festgestellt? | 8 |
| 6.1. Notfallausweis | 9 |
| 7. Behandlung: Wie werden Patienten mit von-Willebrand-Syndrom behandelt? | 9 |
| 7.1. Allgemeine Informationen zur Behandlung | 9 |
| 7.2. Behandlungsmethoden | 9 |
| 7.2.1. Vasopressin (Desmopressin, DDAVP) | 10 |
| 7.2.2. Ersatz von VWF (Faktor-Substitutionstherapie) | 10 |
| 7.2.2.1. Mögliche Komplikationen bei der Behandlung mit Faktorkonzentraten | 11 |
| 7.2.3. Zusatzbehandlung mit Antifibrinolytika | 11 |
| 7.3. Spezielle Behandlungen | 11 |
| 7.3.1. Patienten mit VWS Typ 1 und Typ 2 | 11 |
| 7.3.2. Patienten mit VWS Typ 3 | 12 |
| 7.3.3. Patienten mit erworbenem VWS | 12 |
| 7.4. Allgemeine Empfehlungen zur Vermeidung von Blutungen im Alltag | 12 |
| 7.4.1. Mitführen eines Notfallausweises | 12 |
| 7.4.2. Sport | 12 |
| 7.4.3. Zahnbehandlungen | 13 |
| 7.4.4. Operationen | 13 |
| 7.4.5. "Verbotene" Medikamente | 13 |
| 7.4.6. Hausapotheke | 14 |
| 8. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit von- Willebrand-Syndrom? | 14 |
| Literatur | 15 |
| Glossar | 16 |



Von-Willebrand-Syndrom

Bei Patienten mit VWS wird ein bestimmtes Eiweiß, der so genannte Von-Willebrand-Faktor (VWF) nicht ausreichend gebildet. Der VWF ist ein an der Gerinnung beteiligter Faktor und für eine normale Blutstillung (*Blutgerinnung*) unbedingt notwendig. Kinder und Jugendliche mit Mangel an VWF leiden deshalb zeitlebens an einem erhöhten Blutungsrisiko.

Der folgende Informationstext richtet sich an Patienten mit von-Willebrand-Syndrom wie an deren Angehörige, Freunde, Lehrer und andere Bezugspersonen sowie an die interessierte Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen und die Möglichkeiten ihrer Behandlung sowie die Probleme und besonderen Bedürfnisse der Patienten besser zu begreifen. Unsere Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Anmerkungen zum Text

Die in diesem Patiententext enthaltenen Informationen sind von den oben genannten Autoren erstellt worden. Diese Autoren sind Spezialisten für Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen. Der Informationstext basiert auf den Erfahrungen der Spezialisten und auf der unten angegebenen Literatur. Der Text wurde durch die oben angegebenen Redakteure zuletzt im Dezember 2013 für dieses Informationsportal bearbeitet und zur Einstellung ins Internet für die Dauer von fünf Jahren freigegeben. Nach Ablauf dieser Frist soll der Text erneut überprüft und aktualisiert werden.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und im Team entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Ihr Kind am ehesten in Frage kommenden Maßnahmen informieren.

1. Krankheitsbild: Was ist ein von-Willebrand-Syndrom?

Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist eine angeborene Störung der Blutstillung (*Blutgerinnung*). Es wird im deutschen Sprachgebrauch von Medizinern oft auch "von-Willebrand-Jürgens-Syndrom" genannt. Die Krankheit wurde 1926 erstmals von Professor Erik Adolf von Willebrand, einem finnischen Arzt für Innere Medizin beschrieben. E. A. von Willebrand untersuchte damals ein Mädchen mit ungewöhnlich starker Blutungsneigung, deren vier Schwestern bereits im Kleinkindalter verbluteten. Die Patientin selbst verstarb mit 14 Jahren an ihrer vierten Regelblutung.

Das VWS wird durch das Fehlen oder eine zu geringe und fehlerhafte Bildung eines wichtigen Eiweißes, des von-Willebrand-Faktors (VWF) verursacht. Der VWF ist für eine normale



Blutgerinnung unverzichtbar (siehe "*Ursachen*"). Er leitet kurz nach einer Verletzung den ersten Schritt der Blutstillung ein. Dabei funktioniert er wie ein Brückenbauer, indem er Blutplättchen an die verletzte Gefäßwand und an andere Blutplättchen anlagert. So wird die Bildung eines Blutgerinnsels gefördert, das die Blutung stoppt. Für den dauerhaften Wundverschluss sind weitere Schritte im Rahmen der Blutstillung erforderlich. Auch bei diesen hilft der VWF: er ist Träger des Gerinnungsfaktors VIII und stabilisiert ihn.

Um eine Blutung zu stoppen, ist eine Verklumpung von Blutplättchen erforderlich. Normalerweise verklumpen Blutplättchen nicht spontan, da ansonsten Gefäßverschlüsse (*Thrombosen, Infarkte*) die Folge wären. Erst im Ernstfall, also bei einer blutigen Verletzung, läuft der Gerinnungsprozess ab. Gerinnungsfaktoren treiben diesen Prozess an. Dies sind bestimmte Eiweiße, die in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben werden. Die Gerinnungsfaktoren sind mit römischen Zahlen versehen wie zum Beispiel: Faktor VIII und Faktor IX. Das Fehlen dieser beiden Gerinnungsfaktoren verursacht die Hämophilie A beziehungsweise B.

Der VWF schützt den Faktor VIII vor vorzeitigem Abbau, damit immer eine ausreichende Menge an Faktor VIII für eine plötzlich aufgetretene Blutung vorhanden ist. Der VWF leitet sofort nach einer Verletzung den ersten Schritt der Blutstillung ein. Dabei funktioniert er wie ein Brückenbauer, indem er Blutplättchen an die verletzte Gefäßwand und an andere Blutplättchen anlagert. So wird die Bildung eines Blutgerinnsels gefördert, das die Blutung stoppt.

Fehlt der VWF oder funktioniert er nicht richtig wie beim VWS, so neigen die Patienten vermehrt dazu, nach einer - wenn auch nur sehr kleinen - Verletzung viel mehr und auch länger als gesunde Gleichaltrige zu bluten. Vielen Betroffenen ist ihre Veranlagung jedoch nicht bewußt. So kann es völlig unerwartet bereits bei kleinen operativen Eingriffen, wie beispielsweise beim Zahnziehen, zu starken Blutungen kommen (siehe *Krankheitszeichen*).

Patienten mit einem VWS leiden an einem erblichen Mangel des VWF und/oder dessen Funktionen und dadurch zeitlebens an einer verminderten Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Sie neigen dazu, nach Verletzungen und auch spontan länger zu bluten als Gesunde.

Unbehandelt können diese Gerinnungsstörungen zu lebensbedrohlichen Komplikationen und dauerhaften Spätschäden führen (siehe "*Krankheitsformen*").

Mehr professionelle Aufklärung über die Erkrankung sowie kontinuierliche Fortschritte im Bereich der Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten haben in den vergangenen Jahren dazu geführt, dass die Prognose der Patienten stark verbessert wurde (siehe "*Diagnose*", "*Behandlung*"). Wenn die Krankheit frühzeitig erkannt und fachgerecht behandelt wird, können viele Komplikationen vermieden werden und die Patienten eine normale Lebenserwartung haben (siehe "*Prognose*"). Eine Voraussetzung ist, dass sie von einem spezialisierten Behandlungsteam betreut werden, welches eng mit Haus- und Kinderärzten zusammenarbeitet. Ebenso entscheidend für einen günstigen Verlauf sind ein umfassendes Wissen und die aktive Mitarbeit seitens der Betroffenen und ihrer Angehörigen.



2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein von-Willebrand-Syndrom vor?

Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste angeborene Erkrankung des *Blutgerinnungssystems*. Nach Schätzungen von Experten leben derzeit in Deutschland etwa 800.000 Menschen mit einem VWS. Das VWS tritt bei Frauen und Männern etwa gleich häufig auf (siehe "*Ursachen*"). Bei etwa 70% der Betroffenen handelt es sich um die leichte Verlaufsform (siehe "*Krankheitsformen*").

Genauere Daten liefert das Deutsche Hämophileregister (DHR) im Paul-Ehrlich Institut Langen. Hier werden alle in Deutschland lebenden Patienten mit Blutgerinnungsstörungen und deren Krankheitsverläufen (darunter auch VWS) pseudonymisiert erfasst. So können genauere Erkenntnisse über die Erkrankung gewonnen und die Behandlungen daraufhin weiter optimiert werden.

3. Ursachen: Wie entsteht ein von-Willebrand-Syndrom?

Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) kommt hauptsächlich als Erbkrankheit vor. Manchmal kann das VWS auch im Laufe des Lebens erworben werden. Weder angeborenes noch erworbenes VWS sind ansteckend.

Erbkrankheiten wie das VWS entstehen durch veränderte Erbanlagen (*Gene*). Beinahe alle unsere körperlichen Eigenschaften werden von den Eltern durch die Weitergabe von Genpaaren auf die Nachkommen vererbt. So zum Beispiel auch die Eigenschaften bestimmte Gerinnungsfaktoren zu bilden, die für eine normale körpereigene Blutstillung (*Blutgerinnung*) unverzichtbar sind. An dem Prozess der normalen Blutstillung sind zahlreiche solcher Gerinnungsfaktoren und auch Gewebefaktoren, wie der von-Willebrand-Faktor (VWF), in einer Art Kettenreaktion beteiligt. Beim VWS liegen auf dem Gen, das die Erbinformation für den VWF enthält, zahlreiche krankhafte Veränderungen (*Mutationen*) vor. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 12. Durch die Mutationen kommt es beim VWS - je nach dem, welcher Erkrankungstyp vorliegt (siehe "*Krankheitsformen*") - dazu, dass entweder zu wenig, kein normal funktionierender oder gar kein VWF gebildet wird. In der Folge neigen die Betroffenen beispielsweise dazu, schon nach kleinen Verletzungen oder auch während operativer Eingriffe vermehrt und auch länger zu bluten als Gesunde (siehe "*Krankheitszeichen*").

3.1. Vererbung des VWS

Es gibt verschiedene Wege, auf denen *genetische* Veränderungen, die zu angeborenen Erkrankungen wie dem VWS führen, vererbt werden. Das VWS kann sowohl *autosomal-dominant* als auch *autosomal-rezessiv* vererbt werden (siehe auch "*Krankheitsformen*").



3.1.1. Autosomal-dominant

bedeutet, dass die Erkrankung bei einem Kind bereits dann auftritt, wenn es die Veränderung auf dem VWF-Gen von nur einem Elternteil geerbt hat. Obwohl es also vom anderen Elternteil auch noch Erbinformation für eine normale Menge an gesundem VWF erhalten hat, kommt die Krankheit zum Ausbruch. Das kranke Erbgut "setzt sich durch". Es ist also "dominant".

3.1.2. Autosomal-rezessiv

bedeutet, dass ein Kind das veränderte VWF-Gen vom Vater und von der Mutter erhalten muss, damit die Krankheit auftritt. Die Eltern sind dabei jeweils so genannte Anlageträger. Das heißt, dass sie nicht an VWS erkrankt sein müssen, jedoch über veränderte Gene verfügen, die sie an ihre Nachkommen weitergeben können.

Teaser-Link zum "Eurogentest"

3.2. Genetische Beratung

Bei jeder Erbkrankheit besteht das Risiko, dass die Erkrankung oder die Anlage dafür an die Nachkommen weitergegeben wird. Wie hoch dieses Risiko ist, hängt vom jeweiligen Vererbungsweg ab (*siehe oben*). Bei den autosomal-dominant vererbten Typen des VWS beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung bei den Nachkommen auftritt, bei jeder Schwangerschaft 50%, beim autosomal-rezessiv vererbten VWS 25%. Daher wird empfohlen:

Alle Erkrankungsträger und erkrankten Patienten mit VWS sollten bei Kinderwunsch eine genetische Beratung in einem spezialisierten Zentrum wahrnehmen. Dort können die Risiken, die sich für das Kind ergeben, bestimmt und besprochen, und ebenso auch die möglichen Maßnahmen für eine komplikationslose Entbindung/Geburt veranlasst werden.

3.3. Erworbenes VWS

Außer durch Vererbung kann ein VWS bei Kindern und Jugendlichen auch in Folge anderer Erkrankungen und Situationen entstehen:

- Herzklappenfehler und Gefäßverengungen
- Fraglich durch Behandlung mit Antiepileptika (Valproat)
- *Myeloproliferatives Syndrom*
- *Krebserkrankungen*
- Erkrankungen des *Immunsystems*

4. Krankheitsformen: Welche Typen des von-Willebrand-Syndroms gibt es?



Erbkrankheiten wie das von-Willebrand-Syndrom (VWS) entstehen durch veränderte Erbanlagen (*Gene*) (siehe "*Ursachen*"). Beim VWS ist das Gen betroffen, das für die Bildung eines bestimmten Eiweißes (von-Willebrand-Faktor, VWF) verantwortlich ist. Der VWF ist für eine normale, das heißt zeitgerechte und erfolgreiche körpereigene Blutstillung unbedingt notwendig.

Je nachdem, ob die krankhaften *genetischen* Veränderungen auf dem Chromosom 12 (siehe "*Ursachen*") zu einem erniedrigten VWF, einer gestörten Funktion oder vollständigem Fehlen des VWF führen, werden folgende drei Typen des VWS unterschieden:

4.1. Klassifikation des VWS

4.1.1. VWS Typ 1

Bei Patienten mit dieser Form ist die Funktion des VWF zwar normal, aber es ist zu wenig VWF vorhanden. Das VWS Typ 1 kommt bei etwa 60-70% der Patienten mit VWS vor. Der Vererbungsgang ist *autosomal-dominant* (siehe "*Ursachen*").

Bei den meisten Patienten verursacht die vermehrte Blutungsneigung nur selten gesundheitliche Probleme. Die Erkrankung wird häufig zufällig im Rahmen von Routine-Blutuntersuchungen (zum Beispiel vor einer Operation) entdeckt.

4.1.2. VWS Typ 2

Beim VWS Typ 2 wird ein fehlerhafter VWF gebildet. Er funktioniert nicht richtig und liegt in den meisten Fällen auch in nicht ausreichender Menge vor. Vom VWS Typ 2 sind etwa 15-30 % der Patienten mit VWS betroffen. Man unterscheidet verschiedene Untergruppen, von denen die meisten *autosomal-dominant*, nur wenige *autosomal-rezessiv* vererbt werden (siehe "*Ursachen*").

Die vermehrte Blutungsneigung ist oft auch bei Familienmitgliedern bekannt und bereits bei kleinen Kindern auffällig, so dass das VWS Typ 2 meist bereits im frühen Kindesalter diagnostiziert wird.

4.1.3. VWS Typ 3

Das VWS Typ 3 ist die schwerste Form. Sie kommt bei weniger als 1% aller Patienten mit VWS vor. Den Betroffenen fehlt der VWF sowohl im Blut als auch in den Blutplättchen. Die Vererbung ist *autosomal-rezessiv* (siehe "*Ursachen*"). Die Eltern haben meist keine auffällige Blutungsneigung.

Die Patienten haben neben den für ein VWS typischen Schleimhautblutungen auch Muskel- und Gelenkblutungen (siehe "*Krankheitszeichen*"), ähnlich wie bei der Bluterkrankheit (*Hämophilie*). Deshalb werden sie schon als kleine Kinder auffällig.

5. Krankheitszeichen: Welche Beschwerden haben Patienten mit von-Willebrand-Syndrom?

Die gesundheitlichen Probleme von Kindern und Jugendlichen mit von-Willebrand-Syndrom (VWS) entstehen durch die verstärkte Blutungsneigung. Diese ist wiederum Folge des vererbten Mangels



an einem bestimmten Eiweißstoff, dem von-Willebrand-Faktor (VWF), der für eine normale körpereigene Blutstillung notwendig ist (siehe "*Ursachen*").

Abhängig davon, welcher Typ des VWS vorliegt (siehe "*Krankheitsformen*"), wird die Erkrankung bereits in der frühen Kindheit oder nur zufällig, zum Beispiel im Rahmen von Routine-Blutuntersuchungen oder bei operativen Eingriffen (beispielsweise Zahnbehandlungen) auffällig.

Typische gesundheitliche Probleme von Patienten mit VWS sind*

* *Die Reihenfolge der Auflistung spiegelt die Häufigkeit der Krankheitszeichen wieder.*

- Neigung zu blauen Flecken (*Hämatome*), auch an ungewöhnlichen Stellen (das heißt: nicht nur an Armen und Beinen), auch nach nur geringen Stößen an anderen Körperstellen
- häufiges und lang anhaltendes Nasenbluten, oft spontan und unabhängig von äußeren Reizen wie Schnupfen
- bei Mädchen starke und lange Regelblutungen
- Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen im Rahmen zahnärztlicher und anderer operativer Eingriffe beziehungsweise medizinischer Maßnahmen wie Blutentnahmen, intramuskuläre Gabe von Medikamenten
- häufiges und starkes Zahnfleischbluten beim Zähneputzen
- Gelenk- und Muskelblutungen (hauptsächlich bei Patienten mit VWS Typ 3, siehe "*Krankheitsformen*")

Neben der Menge und Funktionstüchtigkeit des VWF (siehe "*Ursachen*") können weitere Faktoren die Blutstillung entweder zusätzlich begünstigen oder beeinträchtigen. Dazu gehört beispielsweise der Ort der Verletzung und damit die Möglichkeit schnell einzugreifen (zum Beispiel durch Kompression). Weitere Kriterien sind die Art und Größe der Wundfläche, der Zustand des Gewebes (beispielsweise ob es entzündlich verändert ist oder nicht) sowie die *Blutgruppe* des Patienten, hormonelle Schwankungen und das Alter und Geschlecht. Nicht zu unterschätzende Einflüsse auf den Krankheitsverlauf sind auch das individuelle körperliche Befinden des Patienten, seine emotionale und psychische Situation sowie seine Aufgeklärtheit über die Erkrankung.

6. Diagnose: Wie wird ein von-Willebrand-Syndrom festgestellt?

Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms (VWS) muss gesichert sein, um die richtige Behandlung zu planen. Besteht bei einem Kind beispielsweise aufgrund der Familiengeschichte oder auch wegen einer auffällig vermehrten Blutungsneigung (siehe "*Krankheitszeichen*") der Verdacht auf ein VWS, wird der Arzt viele verschiedene Untersuchungen veranlassen, um einerseits diese Verdachtsdiagnose zu bestätigen und um andererseits den Typ des VWS (siehe "*Krankheitsformen*") zu bestimmen. Dazu gehören insbesondere *Blutuntersuchungen* wie:



- Bestimmung von Menge, Aktivität und Funktionstüchtigkeit verschiedener Gerinnungsfaktoren, vor allem des von-Willebrand-Faktors (VWF) im Blut
- Bestimmung der Blutungszeit
- *molekulargenetische* Methoden, mit denen die defekten Erbanlagen des VWS (siehe "*Ursachen*") nachgewiesen werden

Eine zuverlässige Diagnosestellung des VWS ist komplex und sollte daher durch Spezialisten für Kinderblutkrankheiten erfolgen.

6.1. Notfallausweis

Kinder und Jugendliche mit gesichertem VWS sollten immer einen Notfallausweis bei sich tragen, in dem die genaue Diagnose (Typ 1, 2 oder 3; siehe "*Krankheitsformen*"), und weitere wichtige Informationen über den Patienten (zum Beispiel *Blutgruppe* und ggf. die im Notfall angezeigte Therapie) mitgeteilt werden.

7. Behandlung: Wie werden Patienten mit von-Willebrand-Syndrom behandelt?

Wurde bei Ihrem Kind ein von-Willebrand-Syndrom (VWS) festgestellt, so sollte es in einem spezialisierten Behandlungszentrum betreut werden. Dort findet eine Betreuung durch ein Behandlungsteam statt, das aus Ärzten und anderen Mitarbeitern (wie Kinderkrankenschwestern und -pflegern, Sozialarbeitern, Krankengymnasten, Psychologen) besteht, die alle Erfahrung mit der Erkrankung haben. Regelmäßige Vorstellungen in einem solchen Zentrum sorgen dafür, dass der Krankheitsverlauf sorgfältig überwacht wird. Komplikationen können frühzeitig erkannt und unmittelbar von Spezialisten behandelt werden. Die Patienten und ihre Angehörigen erhalten dort auch fachgerechte Antworten auf ihre Fragen, seien sie zum Umgang mit der Erkrankung im Alltag, zu neuen Behandlungsmethoden und aktuellen Forschungsergebnissen oder sozialrechtlichen und psychosozialen Themen.

7.1. Allgemeine Informationen zur Behandlung

Man unterscheidet beim VWS Behandlungen bei einer *akuten* Blutung und vorbeugende Maßnahmen (beispielsweise vor operativen Eingriffen oder auch als Dauertherapie) (*Prophylaxe*). Die Behandlungen von Patienten mit VWS werden dem Typ des VWS und dem damit verbundenen Blutungsrisiko angepasst (siehe "*Krankheitsformen*");

7.2. Behandlungsmethoden

Folgende Behandlungen mit Medikamenten stehen Patienten mit VWS derzeit zur Verfügung



- a. Erhöhung des körpereigenen von-Willebrand Faktors (VWF) im Blut
- b. Ersatz von VWF
- c. Zusatzbehandlungen.

7.2.1. Vasopressin (Desmopressin, DDAVP)

Vasopressin (DDAVP) ist ein Botenstoff (*Hormon*), der die Konzentration des VWF im Blut steigern kann. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass der VWS-Patient selbst funktionstüchtigen VWF bilden kann. Nur dann können Blutungen, auch solche im Rahmen kleinerer operativer Eingriffe, überhaupt mit DDAVP (MinirinR) behandelt werden. Dieses Ansprechen des VWS auf DDAVP, wird in der Regel vor der Behandlung durch einen Labortest (so genannter DDAVP-Test) geprüft. DDAVP kann über eine Vene oder - allerdings weniger sicher - als Nasenspray gegeben werden.

Eltern sollten wissen:

- DDAVP ist nur für Kinder mit VWS Typ 1 und mit bestimmten Untergruppen vom Typ 2 (siehe "Krankheitsformen") geeignet
- Patienten mit defekter Funktion des VWF (VWS Typ 2-Untergruppen) oder mit fehlendem VWF (VWS Typ 3) eine Behandlung mit DDAVP. Beim VWS Typ 2B kann es nach DDAVP sogar spontan zu einem starken Abfall der Blutplättchen und dadurch zur Vers von Blutungskomplikationen;
- Kleine Kinder, die jünger als drei Jahre alt sind, sowie Kinder mit Anfallsleiden (*Epilepsie*) und Herzerkrankungen sollten nicht mit Vasopressin behandelt werden;
- DDAVP kann nach einer bestimmten Anzahl von Verabreichungen unwirksam werden. Daher muss die individuelle Ansprechbarkeit regelmäßig kontrolliert werden;
- Patienten, die das Medikament im häuslichen Bereich bei Blutungen, wie einer verstärkten Regel- oder bei heftigem anhaltendem Nasenbluten als Nasenspray einsetzen, müssen sich streng an die vom Arzt festgelegten Dosierungen halten Sie sollten also keinesfalls öfter spraysen, als es verordnet wurde oder die Pausen zwischen dem Spraysen verkürzen. Der Grund hierfür ist: Vasopressin beeinflusst den körpereigenen Wasserstoffwechsel so stark, dass es bei unkontrollierter Einnahme des Medikaments zu gefährlichen Entgleisungen des Flüssigkeitshaushalts kommen kann. Deshalb sollte auch bei fachgerechter DDAVP-Anwendung die Flüssigkeitszufuhr für 24 Stunden auf 2/3 des normalen Tagesbedarfs eingeschränkt werden.

7.2.2. Ersatz von VWF (Faktor-Substitutionstherapie)

Seit etwa 50 Jahren gibt es Konzentrate von Gerinnungsfaktoren zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie und VWS. Bei diesen Faktorkonzentraten handelt es sich um Gerinnungsfaktoren



(zum Beispiel Faktor VIII), die zuvor aus menschlichem *Blutplasma* gewonnen wurden. Die aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Konzentrate enthalten in vielen Fällen auch ausreichende Mengen an VWF und stehen daher auch für die Vorbeugung und Therapie des VWS zur Verfügung. Hingegen enthalten gentechnisch hergestellte Faktor VIII-Konzentrate keinen VWF. Sie sind daher für die Behandlung des VWS nicht geeignet. Die Therapie mit Faktorkonzentraten ermöglicht den gezielten Ersatz des VWF. Die Gabe von Faktorkonzentraten wird als *Substitutionstherapie* bezeichnet ("Substitution" stammt aus dem Lateinischen und bedeutet "Ersatz"). Sie ist besonders bei Patienten angezeigt, bei denen die Behandlung mit DDAVP unwirksam oder nicht angezeigt ist. Die Gabe von VWF-Konzentrat erfolgt über eine Vene (*intravenös*). Patienten und Eltern sollten wissen:

Die Faktorbehandlung kann von den Eltern oder Patienten – nach einer entsprechenden Schulung – ohne fremde Hilfe zu Hause durchgeführt werden (Heimselfbehandlung).

Sehr selten entwickeln Patienten mit einem VWS Typ 3 bestimmte Eiweiße (*Antikörper*), die den zugeführten VWF als Fremdling wahrnehmen und daraufhin abwehren. Durch die Antikörperbildung kann die Substitutionsbehandlung (*siehe oben*) unwirksam werden. Zusätzlich kann es zu allergischen Reaktionen und Schädigung der Nieren kommen.

7.2.2.1. Mögliche Komplikationen bei der Behandlung mit Faktorkonzentraten

Die Übertragung von Infektionen (HIV, Hepatitis A/B) durch Faktorkonzentrate treten heute praktisch nicht mehr auf. Andere mögliche Komplikationen wie allergische Reaktionen oder die plötzliche Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose, Thromboembolie), die mit einer Faktorsubstitution einhergehen können, sind insgesamt sehr selten.

7.2.3. Zusatzbehandlung mit Antifibrinolytika

Die Einnahme eines Medikamentes, welches die Auflösung von Gerinnseln hemmt, eines so genannten Antifibrinolytikums (beispielsweise Tranexamsäure), ist manchmal insbesondere bei Blutungen im Schleimhautbereich sinnvoll. Das Medikament kann in Tablettenform eingenommen oder über eine Vene verabreicht werden. Nebenwirkungen werden bei Kindern selten beobachtet. In Abhängigkeit von der Art des Eingriffs und der Lokalisation der Blutung wird ein Antifibrinolytikum oft in Kombination mit Vasopressin oder Faktorkonzentrat (*siehe oben*) eingesetzt.

7.3. Spezielle Behandlungen

7.3.1. Patienten mit VWS Typ 1 und Typ 2

Patienten mit der leichten und häufigsten Form, dem VWS Typ 1, benötigen nur selten Medikamente zur Vorbeugung von Blutungskomplikationen. Wie auch bei den meisten Patienten mit Typ 2 ist bei ihnen eine Bedarfstherapie, zum Beispiel eine örtliche (lokale) Behandlung (Druckverband an der Blutungsstelle), in der Regel ausreichend. Die Verabreichung von blutungsvorbeugenden beziehungsweise blutungsstoppenden Medikamenten wie Vasopressin (nur bei Patienten mit Typ



1 und manchen Unterformen des Typ 2, siehe *oben* und "*Krankheitsformen*") oder Antifibrinolytika kann bei den Betroffenen beispielsweise vor oder während größerer Operationen notwendig sein. Dies gilt auch für Operationen in Körperregionen, in denen eine lokale Behandlung nicht möglich ist, zum Beispiel bei der Entfernung der Gaumenmandeln (Tonsillektomie), größeren Zahnbehandlungen oder Operationen im Bauchraum. Faktorkonzentrate kommen bei Patienten mit VWS Typ 1 gar nicht oder selten, beim Typ 2 gelegentlich bis häufiger zum Einsatz.

7.3.2. Patienten mit VWS Typ 3

Patienten mit einem schweren VWS benötigen oft eine – möglicherweise zeitlich begrenzte - Dauertherapie mit VWF-haltigen Konzentraten. Sie wird insbesondere nach wiederholten Gelenk- und Muskelblutungen in Betracht gezogen.

7.3.3. Patienten mit erworbenem VWS

Bei Patienten mit erworbenem VWS werden akute Blutungen im Allgemeinen zunächst mit Vasopressin behandelt. Bei etwa einem Drittel der Patienten kann dadurch die Blutung gestoppt werden. Die Gabe eines VWF-haltigen Konzentrats ist ebenfalls bei einem Drittel der Betroffenen wirksam, jedoch aus Kostengründen und dem - wenn auch geringen - Risiko der Übertragung von Viruserkrankungen nur Methode der 2. Wahl. Bei einem *immunologischen* Hintergrund des erworbenen VWS (siehe "*Ursachen*") hilft auch die *intravenöse* Gabe von Immunglobulin G (*Immunglobuline*).

7.4. Allgemeine Empfehlungen zur Vermeidung von Blutungen im Alltag

Für ein möglichst komplikationsloses Alltagsleben und eine entsprechend gute Lebensqualität sollten Patienten mit VWS und ihre Angehörigen sowie ihr soziales Umfeld (wie Freunde und Bekannte in Kindergarten, Schule, Ausbildungs- oder Arbeitsplatz) folgende Aspekte beachten:

7.4.1. Mitführen eines Notfallausweises

Kinder und Jugendliche mit gesichertem VWS sollten immer einen Notfallausweis bei sich tragen, in dem die genaue Diagnose (Typ 1, 2 oder 3; siehe "*Krankheitsformen*"), und weitere wichtige Informationen über den Patienten (zum Beispiel *Blutgruppe* und ggf. die im Notfall angezeigte *Therapie*) mitgeteilt werden.

7.4.2. Sport

Dank der modernen Behandlungsmethoden (*siehe oben*) können die meisten VWS-Patienten, auch von der schweren Form Betroffene, heute zahlreiche Sportarten betreiben. Für sie begünstigt Sport insbesondere:

- Vorbeugung von Unfällen durch geschultes Körperbewusstsein/ Koordination
- Stützung und Schutz der Gelenke durch trainierte Muskulatur



- gesteigerte Belastbarkeit im Alltag durch trainiertes Herz-/Kreislaufsystem
- Vorbeugung von Übergewicht, Herz-/Kreislaufkrankungen, Diabetes, Krebs und anderen Erkrankungen
- Erhaltung und Förderung der Beweglichkeit
- Verbesserung von psychischem Wohlbefinden (auch durch die soziale Integration in Gruppen und Vereinen).

Die Eignung der Sportart ist sehr von der Schwere und dem Typ des VWS abhängig. Für Patienten mit einem schweren VWS Typ 3 sollten wie bei der schweren Bluterkrankheit (Hämophilie) Kontaktsportarten und Ballsportarten mit hohem Verletzungsrisiko gemieden werden.

Eltern sollten wissen:

Im Hinblick auf verschiedene Risiken für VWS-Patienten sollten geeignete Sportarten in Absprache mit dem Behandlungsteam ausgesucht werden.

7.4.3. Zahnbehandlungen

Auch bei Patienten mit VWS kann eine gute Zahnpflege vielen Eingriffen vorbeugen. Vor bestimmten Behandlungen in der Mundhöhle (beispielsweise bei Wurzel-, Zahnfleischbehandlungen oder Zahnsteinentfernung) und beim Spritzen eines lokalen Betäubungsmittels sollten sich Zahnarzt und zuständiger Kinderarzt absprechen.

7.4.4. Operationen

Operationen können auch bei Patienten mit VWS nach einer gewissen Vorbehandlung (*siehe oben*) in der Regel komplikationslos durchgeführt werden. Eltern sollten wissen:

Entscheidend ist, dass das VWS bekannt ist. Der Operateur muss rechtzeitig und umfassend durch Kommunikation mit dem zuständigen Kinderarzt informiert sein.

Ein Aufenthalt im Krankenhaus ist sicherer als eine ambulante Operation.

7.4.5. "Verbotene" Medikamente

Wegen ihrer Wirkungen auf die Blutgerinnung sind vor allem blutverdünnenden Medikamente für VWS-Patienten "verboten", die Acetylsalicylsäure enthalten. Daher empfiehlt es sich, vor der



Einnahme/Gabe eines Schmerzmedikamentes immer den Beipackzettel zu studieren, um die Inhaltsstoffe zu erfahren.

7.4.6. Hausapotheke



8. Prognose: Wie sind die Zukunftsaussichten für Patienten mit von-Willebrand-Syndrom?

Dank der modernen Behandlungsmethoden (siehe Behandlung) können Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (VWS) mittlerweile eine Lebensdauer erwarten, die der von Nicht-Betroffenen entspricht. Diese positive Entwicklung hat allerdings auch dazu geführt, dass die Patienten mit VWS nun ein höheres Alter erreichen und entsprechend an zusätzlichen, altersbedingten Problemen wie Herz-Kreislaufkrankungen oder Krebserkrankungen leiden können. So kann es, beispielsweise bei noch unerkanntem oder unzureichend behandeltem Bluthochdruck, vermehrt zu Hirnblutungen kommen. Infolge ihrer verstärkten Blutungsneigung können bei den Patienten Eingriffe wie Herzkatheter-Untersuchungen, die Behandlung mit blutverdünnenden Medikamenten, zum Beispiel nach einem Herzinfarkt, oder eine Chemotherapie nur mit besonderer Überwachung und speziellen Maßnahmen durchgeführt werden. Erste multizentrische Beobachtungsstudien versuchen diese Probleme zu erfassen und daraufhin geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um diese Situation entsprechend zu verbessern.



Literatur

- [1] Barthels M, Alban S, Bergmann F, Ganser A, Studt JD, Tiede A, Ziemer S „Das Gerinnungskompodium“, *Georg Thieme Verlag Stuttgart* 2. Auflage 2012, 9783131317520 isbn
- [2] Mannhalter Ch „Molekularbiologie und Hämostase“, *Hämostaseologie* 2008; 28: 272-288, 0720-9355 issn
- [3] Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats (Hrsg.) „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, *Deutscher Ärzteverlag Köln* 2008, 978-3-7691-1269-6 isbn
- [4] Schneppenheim R, Budde U „Angeborenes und erworbenes von Willebrand-Syndrom“, *Hamostaseologie* 2008;28(5):312-9, 19132162 pubmed
- [5] Schneppenheim R, Budde U „Von Willebrand factor and ADAMTS13 balancing primary haemostasis.“, *Hamostaseologie* 2011;31(4):275-80, 21792464 pubmed
- [6] Claus RA, Bockmeyer CL, Budde U, Kentouche K, Sossdorf M, Hilberg T, Schneppenheim R, Reinhart K, Bauer M, Brunkhorst FM, Lösche W „Variations in the ratio between von Willebrand factor and its cleaving protease during systemic inflammation and association with severity and prognosis of organ failure.“, *Thrombosis and haemostasis* 2009;101(2):239-47, 19190805 pubmed
- [7] Schneppenheim R, Barthels M, Budde U „[Inborn and acquired von Willebrand disease].“, *Hamostaseologie* 2005;25(4):367-75, 16395486 pubmed
- [8] Budde U, Schneppenheim R „Von Willebrand factor and von Willebrand disease.“, *Reviews in clinical and experimental hematology* 2001;5(4):335-68; quiz following 431, 11844133 pubmed



Glossar

| | |
|--------------------|---|
| akut | plötzlich auftretend, schnell verlaufend |
| Antikörper | Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden. |
| autosomal-dominant | Vererbungsform für angeborene Erkrankungen; ein Kind erkrankt, wenn es das bei der jeweiligen Erbkrankheit krankhaft veränderte Gen von einem Elternteil erhält. Die Vererbung erfolgt über Gene auf nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen (Autosomen), d.h. es handelt sich um einen vom Geschlecht unabhängigen Vererbungsweg. Bei einem autosomal-dominanten Erbgang beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung bei den Nachkommen auftritt, bei jeder Schwangerschaft 50%. |
| autosomal-rezessiv | Vererbungsform für angeborene Erkrankungen; die jeweilige Erkrankung tritt nur auf, wenn beide Eltern das betroffene, krankhaft veränderte Gen an ihre Nachkommen weitergeben. Erbt das Kind nur ein verändertes Gen vom Vater oder von der Mutter, erkrankt es nicht, ist selbst aber Überträger für das veränderte Gen und somit für die Erkrankung. Die Vererbung erfolgt über Gene auf nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen (Autosomen), d.h. es handelt sich um einen vom Geschlecht unabhängigen Vererbungsweg. Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung bei den Nachkommen auftritt, bei jeder Schwangerschaft 25%. |
| Blutgerinnung | phasenweises Erstarren des flüssigen Blutes; eine intakte Blutgerinnung ist z.B. wichtig bei der Blutstillung und Wundheilung während bzw. nach Operationen. Der Vorgang der Blutgerinnung ist vom Gleichgewicht vieler verschiedener Faktoren (Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfaktoren) abhängig. Eine herabgesetzte Blutgerinnung führt zu erhöhter Blutungsneigung und/oder verlängerter Blutungszeit (z.B. nach einer Verletzung). Eine erhöhte Blutgerinnung kann z.B. Thrombosen verursachen. |



| | |
|----------------|---|
| Blutgruppe | erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z.B. ABNull-Blutgruppen); |
| Blutplasma | Bestandteil (etwa 60 %) des Blutes; gelblich-weiße Flüssigkeit, die sich v.a. aus Wasser (etwa 90 %), Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und Vitaminen zusammensetzt |
| Epilepsie | Erkrankung, die mit Krampfanfällen einhergeht; sie beruht auf Funktionsstörungen des Gehirns bzw. Entladungsstörungen von Nervenzellen, die durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden können. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit Antiepileptika. Insgesamt werden, je nach Ursache, Elektroenzephalographie-Eigenschaften und klinischem Erscheinungsbild, viele verschiedene Formen von epileptischen Anfällen unterschieden. Sie werden entsprechend unterschiedlich behandelt. |
| Gen | Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt. |
| genetisch | die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt |
| Hämatom | Blutaustritt aus verletzten Blutgefäßen ins Körpergewebe oder eine bestehende Körperhöhle; ein Hämatom kann z.B. durch eine Verletzung von außen oder auch durch einen Tumor verursacht werden. |
| Hormon | Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone). |
| Immunglobuline | Gruppe von Eiweißen (Proteinen), die als Antikörper im Blut und in Gewebeflüssigkeiten für die körpereigene Immunabwehr wichtig sind; sie werden nach Kontakt des Organismus mit einem Antigen von den Lymphozyten und anderen Zellen des Immunsystems gebildet. |



| | |
|--------------------|---|
| immunologisch | Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe |
| Immunsystem | körpereigenes System zur Erhaltung des gesunden Organismus durch Abwehr körperfremder Substanzen und Vernichtung anomaler Körperzellen (z.B. Krebszellen); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z.B. Leukozyten) und Moleküle (z.B. Immunglobuline). |
| Infarkt | Gewebsuntergang (Nekrose) eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge einer Durchblutungsstörung; meist hervorgerufen durch einen akuten Arterienverschluss, der durch ein Blutgerinnsel (Thrombus) oder, seltener, durch einen Gefäßkrampf entsteht |
| intravenös | bedeutet "in eine Vene hinein" oder "in einer Vene"; hier: z.B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion; |
| molekulargenetisch | Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z.B. Nukleinsäuren, Proteine) auf molekularer Ebene betreffend; im Mittelpunkt stehen die Analyse der in den Nukleinsäuren (DNA und RNA) gespeicherten Erbinformation und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation. |
| Mutation | Veränderung des genetischen Materials; sie kann ohne erkennbare äußere Ursache entstehen (so genannte Spontanmutation) oder durch äußere Einflüsse hervorgerufen werden (induzierte Mutation). Zu den äußeren Einflüssen zählen z. B. ionisierende Strahlen oder bestimmte chemische Substanzen (s. auch Mutagene). Sind Körperzellen betroffen, spricht man von einer somatischen Mutation, sind Keimzellen betroffen, von einer generativen Mutation. Somatische Mutationen sind nicht vererbbar, während generative Mutationen zu erblichen Schädigungen des Genträgers führen können. Je nach Ausmaß der Veränderung (einzelne oder mehrere Gene, größere Chromosomenabschnitte oder komplette Chromosomen) unterscheidet man Punkt- und Blockmutationen sowie numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. |



Prophylaxe

Vorbeugung, Verhütung von Krankheiten

Thrombose

Vollständiger oder teilweiser Verschluss von Blutgefäßen (Arterien, Venen) sowie der Herzhöhlen durch Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus, Blutpfropf); führt zur Behinderung des Blutflusses im Gefäß. Teile des Blutgerinnsels können sich lösen und über die Blutbahn weitertransportiert werden. Bleibt der Thrombus in Gefäßengen stecken, kann eine u.U. lebensbedrohliche Embolie die Folge sein.