

Inhaltsverzeichnis

Geschichte	10
Klinische Symptome und Genetik	14
2.1. Klinische Symptome der von Willebrand-Erkrankung (VWE)	14
2.2. Klinische Genetik der VWE.	16
Von Willebrand-Faktor (VWF)	20
3.1. Biosynthese	20
3.2. Struktur-Funktionsbeziehungen.	22
3.3. Molekulare Genetik	24
3.4. Stellung im Hämostasesystem.	27
3.4.1. Primäre Hämostase.	27
3.4.2. Sekundäre Hämostase.	30
Pathogenese und Klassifikation der VWE	32
4.1. Einführung	32
4.2. Kritische Betrachtung der derzeitigen Klassifikation	33
4.2.1. Pathogenese der von Willebrand-Erkrankung	34
Diagnostik	40
5.1. Hämostaseologische Diagnostik.	40
5.1.1. Untersuchungsgang.	40
5.1.2. Orientierende Untersuchungen	41
5.1.2.1. Blutungszeit.	41
5.1.2.2. Filtermethoden mit hohem Scherstress	42
5.1.2.3. Adhäsion/Retention	42
5.1.2.4. Thrombozytenzahl	42
5.1.2.5. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	42
5.1.3. Erweiterte Diagnostik	43
5.1.3.1. Bestimmung des FVIII/VWF-Komplexes.	43
5.1.3.2. Faktor VIII (FVIII)	43
5.1.3.3. VWF-Antigen (VWF:Ag)	43
5.1.3.4. Bindung des VWF an Thrombozyten	43
5.1.3.5. Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCO)	43
5.1.4. Spezielle Diagnostik	44
5.1.4.1. Kollagen-Bindungsaktivität (VWF:CB)	44
5.1.4.2. GPIb-Bindungsaktivität (VWF:GPIb)	45
5.1.4.3. Ristocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (RIPA).	45
5.1.4.4. Rekombinanter GPIb α -Assay mit Ristocetin	46
5.1.4.5. Bothrocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (BIPA).	46
5.1.4.6. Bindungsstudien mit isolierten Thrombozyten	46
5.1.4.7. VWF in Thrombozyten	46
5.1.4.8. VW:Ag II (Propeptid)	47
5.1.4.9. Qualitative Veränderungen des VWF	47
5.1.4.9.1. VWF-Multimere	47
5.1.4.9.2. VWF-Fragmente	48
5.1.4.9.3. FVIII-Bindungsaktivität des VWF (VWF:FVIIIIB)	48
5.1.5. Diagnose bei Neugeborenen und Kleinkindern.	49

5.1.6.	Diagnose in der Schwangerschaft	50
5.2.	Molekulargenetische Diagnostik	50
5.3.	Phänotyp-Genotyp-Korrelation	51
5.3.1.	Defekte der Dimerisierung	51
5.3.2.	Defekte der Multimerisierung	51
5.3.3.	Verstärkte Proteolyse	52
5.3.4.	Erhöhte Affinität zu GPIb	52
5.3.5.	FVIII-Bindungsdefekt	53
5.3.6.	Weitere Varianten	53

Das erworbene von Willebrand-Syndrom

56

6.1.	Pathomechanismen	56
6.2.	Kardiovaskuläre Erkrankungen	57
6.3.	Häufigkeit des erworbenen VWS bei kardiovaskulären Erkrankungen in Abhängigkeit von der Grundkrankheit	58
6.3.1.	Angeborene Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems	58
6.3.2.	Erworbene Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems	58
6.3.3.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Endokarditis	59
6.3.4.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Arteriosklerose, pulmonaler Hypertension oder Aortenstenose im Verlauf einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien	60
6.4.	Myeloproliferative Erkrankungen mit Thrombozythämie	60
6.5.	Lymphoproliferative Erkrankungen	61
6.5.1.	Nicht maligne Formen (MGUS)	62
6.5.2.	Maligne Formen	62
6.6.	Erkrankungen der Leber	63
6.7.	Tumoren	64
6.8.	Erkrankungen der Niere	64
6.9.	Virusinfektionen	64
6.10.	Hämolytisch-urämisches Syndrom	64
6.11.	Immunologische Erkrankungen	64
6.12.	Spontane und postoperative Blutungen	65
6.13.	Myelodysplastisches Syndrom	65
6.14.	Valproat	65
6.15.	Erworbenes von Willebrand-Syndrom bei Schwangerschaft	66

Therapie der von Willebrand-Erkrankung und des erworbenen von Willebrand-Syndroms

68

7.1.	DDAVP (Minirin®)	70
7.2.	Plasmakonzentrate	71
7.3.	Therapie des erworbenen VWS	72

VWF als prothrombotischer Faktor

78

8.1.	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	78
8.1.1.	Klinische Diagnostik	79
8.1.2.	Labordiagnostik	79
8.1.2.1.	Aktivitäts-Assays für ADAMTS13	79
8.1.2.2.	ADAMTS13-Antigen-Bestimmung	81

8.1.3.	Therapie	81
8.1.3.1.	Hereditäre TTP – Upshaw-Schulman-Syndrom.....	81
8.1.3.2.	Erworbene (Autoimmun) TTP	81
8.1.3.3.	Weitere Therapien.....	82
8.1.4.	TTP-ähnliche Krankheitsbilder	82
8.1.4.1.	Medikamentös induzierte TTP	82
8.1.4.2.	COVID-19-induzierte schwere thrombotische Ereignisse.....	83
8.2.	Prothrombotische genetische Varianten des VWF.....	83
	Literatur	86
	Index	94