onkopedia

onkopedia leitlinien

von Willebrand Erkrankung

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung **2**

2 Grundlagen **2**

2.1 Definition und Basisinformation 2

2.2 Epidemiologie 2

2.2.1 Verteilung der Von Willebrand-Typen 2

2.2.1.1 Typ 1 VWE 2

2.2.1.2 Typ 2 VWE 2

2.2.1.3 Typ 3 VWE 2

2.2.2 Genetische Prävalenz 2

2.3 Pathogenese 2

3 Vorbeugung und Früherkennung: **2**

4 Klinisches Bild **2**

4.1 Blutungssymptome 2

4.1.1 Hämarthros 2

4.1.2 Angiodysplasie 2

4.1.3 Eisenmangel(anämie) 2

4.1.4 Habituelle Aborte 2

4.2 allgemeine Morbidität 2

4.3 Prognose 2

5 Diagnose **2**

5.1 Diagnose-Kriterien 2

5.1.1 Einleitung und Zusammenfassung 2

5.1.2 Einfluss Alter 2

5.1.3 Einfluss Blutgruppe 2

5.1.4 Einfluss Subtypen 2

5.1.5 Zusammenfassung 2

5.2 Diagnostik im Detail 2

5.2.1 Screening mit einem standardisierten Anamnesefragebogen (BAT) 2

5.2.2 Weiterführende von Willebrand spezifische Labormethoden 2

5.2.3 Multimeren-Analyse 2

5.2.4 Spezialteste zur Ergänzung (VWF:CBA und VWF:pp) 2

5.2.5 Teste zur Differenzierung der VWE Typ 2 2

5.2.5.1 Erläuterung Diagnose Typ 2B 2

5.2.5.2 Erläuterung Diagnose Typ 2N 2

5.2.6 Diagnose eines von Willebrand Typ 1 Vicenza und Typ 1C 2

5.2.7 Platelet-function analyzer 100/200 (PFA) 2

5.2.8 Genetische Untersuchungen 2

5.2.9 Zusammenfassung der Diagnostik 2
5.3 Welche Fallstricke gibt es bei der Diagnose zu beachten 3
5.3.1 Präanalytik 3
5.3.2 grenzwertige Befunde* 3
5.4 Klassifikation 3
5.4.1 Differenzialdiagnose 3
6 Therapie 3
6.1 Therapiestruktur 3
6.2 Übersicht der therapeutischen Optionen 3
6.3 Vorstellung der Therapieoptionen 3
6.3.1 Lokale Blutstillende Mittel Hämostatika 3
6.3.2 Tranexamsäure 3
6.3.3 Minirin (Desmopressin, DDAVP) 3
6.3.4 von Willebrand Faktor Konzentrate 3
6.3.5 Zusammenfassung: Haemate® 3
6.3.6 Zusammenfassung zu Voncento® 3
6.3.7 Zusammenfassung zu Wilate® 3
6.3.8 Zusammenfassung zu Willfact® (LFB) 3
6.3.9 Zusammenfassung zu Vonicog alfa (Veyvondi®) 3
6.3.10 Allgemeines zur Prophylaxe 3
6.3.11 Homecare Service 3
6.3.12 Therapie von Notfällen 3
6.4 spezielle Patientengruppen 3
6.4.1 Kinder und Jugendliche 3
6.4.2 Frauen 3
6.4.2.1 Hormone 3
6.4.3 Pat. mit Hemmkörper gegen VWF 3
6.5 Besondere Situationen 3
6.5.1 Operative Eingriffe 3
6.6 Management während Schwangerschaft und Geburt 3
6.6.1 Schwangerschaft 3
6.6.2 Peri- und postpartales Management 3
6.6.2.1 Einleitung 3
6.6.2.2 Peripartale Empfehlungen /Geburtshilfliche Maßnahmen: 3
6.6.2.3 Postpartales Management 3
6.7 Schmerzmittel 3
6.8 Alte Pat., Komorbiditäten, Komedikation 3
6.8.1 Grundlagen/Einleitung 3
6.8.2 Komorbiditäten 3
6.8.3 Gelenkschäden (Hämarthrosis und Arthropathie) 3

6.8.4 kardiovaskuläre und thrombotische Erkrankung sowie Vorhof-flimmern ... 3
6.9 Lebensqualität und Fatigue/Depression ... 4
6.10 Sport ... 4
6.11 Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden ... 4
6.12 Innovative Therapieformen, die nicht zugelassen sind ... 4
6.12.1 Emicizumab ... 4
6.12.2 Gentherapie ... 4
6.12.3 weitere Medikamente VGA039 und BT200 (Rondoraptivon Pegol) ... 4
7 Rehabilitation ... 4
7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland) ... 4
7.2 Belastungsgrenzen. ... 4
7.3 Besonderheiten bei Kindern, die eine Faktorengabe brauchen ... 4
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge ... 4
9 Literatur ... 4
10 Aktive klinische Studien ... 4
13 Zulassungsstatus ... 4
14 Links ... 4
15 Anschriften der Verfasser ... 4
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 4

von Willebrand Erkrankung

Stand: Dezember 2025

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Rosa Sonja Alesci, Bernhard Gerber, Susan Halimeh, Wolf Hassenpflug, Bettina Kemkes-Matthes, Manuela Krause, Beate Krammer-Steiner, Oliver Königsbrügge, Wolfgang Miesbach

1 Zusammenfassung

Die von Willebrand Erkrankung (VWE) ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, die vor allem durch mukokutane Blutungen gekennzeichnet ist. Sie beruht auf einem quantitativen oder qualitativen Mangel an von Willebrand Faktor (VWF). Die Diagnostik einer VWE ist aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sehr anspruchsvoll. Spezialisierte Laboruntersuchungen und der Einfluss verschiedener physiologischer Prozesse auf den von-Willebrand-Faktor sind weitere Herausforderungen in der Diagnosestellung. Zugelassene therapeutische Optionen umfassen aktuell DDAVP, VWF-Konzentrate sowie adjuvante Therapien wie Antifibrinolytika.

Bei der Beurteilung und Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit VWE ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Entscheidungsfindung einschließlich einer individualisierten Versorgung unerlässlich.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Im Jahr 1926 veröffentlichte der finnische Arzt Erik von Willebrand eine Beschreibung einer neuen Blutungserkrankung, die er bei einer Familie auf den Åland Inseln in der Ostsee beobachtete [1]. Der Indexfall war eine junge Frau, die zum Zeitpunkt ihrer vierten Menstruation verblutete; viele andere Familienmitglieder litten ebenfalls unter übermäßigen Blutungen. In dem ursprünglichen Bericht wurde die Krankheit als "Pseudohämophilie" bezeichnet; später wurde sie jedoch als von Willebrand-Erkrankung (VWE) bekannt. Die VWE wird durch einen Mangel oder eine Störung des multimeren Glykoproteins von Willebrand-Faktor (VWF) verursacht, das wichtige hämostatische Funktionen erfüllt, u.a. die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an Endothelverletzungen, und als Trägerprotein (Chaperon) für FVIII, der ohne Bindung an VWF eine verkürzte Halbwertzeit aufweist [2, 3].

Das Gen des VWF ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 (12p13.2-13.3) lokalisiert mit einer Größe von ca. 178 KBp und besteht aus 52 Exons. Das primäre VWF-Translationsprodukt ist ein 2.813 Aminosäuren großes Prä-Pro-Peptid. Der VWF erfährt eine sekundäre Modifikation und Polymerisierung zu sogenannten Multimeren. Die besonders großen Multimere sind in der primären Hämostase funktionell am aktivsten. Die FVIII-Bindung wird von kleineren Multimeren gewährleistet. Der VWF wird ausschließlich in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert, in das Plasma freigesetzt oder in Zellorganellen gespeichert.

Die Halbwertszeit des VWF in der Zirkulation wird mit 12-18 h angegeben [4].

Es existieren verschiedene Typen der VWE.

Tabelle 1: Einteilung der von Willebrand-Typen

Typ	Beschreibung	Funktionelle Auswirkungen
1	Quantitative Verminderung von VWF bei gleichbleibenden Verhältnissen zwischen VWF/Ag, VWF/Act und FVIII	VWF ist funktionstüchtig, aber in reduzierter Menge vorhanden. Meist milder Verlauf.
1C	Erhöhte Clearance des VWF/Ag erhöhte VWF:pp im Vergleich zu VWF/Ag	Meist milder Verlauf, DDAVP-Test (Kapitel 6.3.3) sinnvoll
2A	Verminderte plättchenabhängige VWF-Aktivität mit Verlust von hochmolekularen Multimeren	Gestörte Thrombozytenadhäsion durch Fehlen der größten, effektivsten Multimere.
2M	Verminderte plättchenabhängige VWF-Aktivität bei erhaltenem Multimermuster	VWF kann Thrombozyten nicht effizient binden, trotz normaler Multimerstruktur
2N	Verminderte Bindung von FVIII	Ähnelt klinisch einer milden Hämophilie A, da Faktor VIII schnell abgebaut wird.
2B	Erhöhte Bindung des VWF an GPIba, führt oft zu Thrombozytopenie und zum Verlust von Multimeren mit hohem Molekulargewicht	Übermäßige Bindung an Thrombozyten → mögliche Thrombozytopenie (niedrige Thrombozytenzahl).
3	Fehlen oder nahezu Fehlen von VWF	Schwere Form mit stark gestörter Blutstillung, spontanen Blutungen und deutlichen Symptome.

Legende:
VWF: von Willebrand Faktor, VWF/Ag: von Willebrand Faktor Antigen, VWF/Act: von Willebrand Faktor Aktivität, GPIba: Glykoprotein Iba; pp: Propeptid [5].

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz ist einer großen Schwankungsbreite unterlegen und ist auf verschiedene Kriterien in der Diagnostik der VWE zurückzuführen. Dies umfasst die Komplexität der Diagnose, die Variabilität der Blutungssymptome, das Vorhandensein externer Variablen (Blutgruppen, physiologische Faktoren wie körperliche Aktivität, Schilddrüsenhormone, Östrogene und Alter) einschließlich der unzureichenden Kenntnis über das Krankheitsbild der VWE [6- 8].

2.2.1 Verteilung der Von Willebrand-Typen

Die VWE Typ 1 ist die häufigste Form, gefolgt von VWE Typ 2 und dem am wenigsten verbreiteten Typ 3. Die Verteilung der VWE-Typen beträgt (geschätzt in den meisten Studien/Registern) 60–70 % Typ 1, 20–30 % Typ 2 und 5–10 % Typ 3 [9- 12].

2.2.1.1 Typ 1 VWE

Die Typ 1 VWE ist die häufigste hereditäre Blutungsneigung und betrifft schätzungsweise 0,1-1 % der Allgemeinbevölkerung [13] oder 0,01% geschätzt [14]. Diese großen Unterschiede in der Prävalenz der VWE Typ 1 sind bedingt durch die schwierige diagnostische Abgrenzung zwischen niedrigem Normalbereich des VWF und einer definitiven Diagnose einer VWE.

2.2.1.2 Typ 2 VWE

Die Verteilung der verschiedenen VWE Typ 2 Pat. wurde in einer großen italienischen Studie an 321 Pat. mit 35 % 2M, 31 % 2A, 26 % 2B und 8 % 2N angegeben [15].

2.2.1.3 Typ 3 VWE

Die Prävalenz von VWE-Typ 3 ist sehr niedrig und liegt zwischen 0,1 und 5,3 pro Million in der Bevölkerung [16]. Diese Rate ist länderspezifisch und wird auch durch die Rate der Blutsverwandtschaft (rezessiver Erbgang) beeinflusst.

Beispielsweise wurde eine höhere Prävalenz in skandinavischen Ländern (2,4–3,12 pro Million) [17], und die höchste Prävalenz bei arabischen Personen beobachtet (5,3 pro Million) [18].

2.2.2 Genetische Prävalenz

In einer genetischen epidemiologischen bevölkerungsbasierten Studie an 141456 Individuen wurde die weltweite Prävalenz auf 74 pro 1.000 Menschen für Typ 1, 3/1.000 für 2A, 3/1.000 für 2B, 6/1.000 für 2M, 0,31/1.000 für 2N und 0,7/1.000 für Typ 3 angegeben [19].

Die genetische Prävalenz ist höher als erwartet, was darauf hindeutet, dass die VWE unterdiagnostiziert ist oder dass der Blutungsphänotyp durch unbekannte Faktoren abgeschwächt wird [8].

Diagnosealter: Das Manifestationsalter variiert, wobei ein früherer Beginn mit einem schwereren VWF-Mangel einhergeht [20].

Die gemeldete Prävalenz war bei Frauen höher als bei Männern ($p < 0{,}01$), wobei die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen eigentlich etwa gleich häufig sein sollte [21].

Tabelle 2: Zusammenfassung der von Willebrand Typen*

Typ	Mechanismus	Vererbung	Genetischer Defekt	Kommentar
1	Partielle quantitative VWF-Minderung	Autosomal-dominant	Missense-Mutation (85–90 %), Null-Allele (10–15 %), variable Penetranz	Umfasst VWF-Varianten, die eine schnelle VWF-Clearance verursachen (z. B. VWF Vicenza), und erfordert ein Funktions-Antigen-Verhältnis > 0,6.
2A	Verminderte VWF-abhängige Thrombozytenadhäsion durch Mangel an hochmolekularen VWF-Multimeren	Autosomal-dominant und –rezessiv	Missense-Mutationen, hauptsächlich in den Domänen D3, A2 und CK; Missense-Mutationen im Propeptid; Exons 5, 28 und 52	Es gibt einige Kontroversen hinsichtlich der Klassifizierung von VWF-Varianten, die mit einer geringfügigen Verringerung der HMW-Multimere einhergehen.
2B	Erhöhte Affinität des VWF zu Thrombozyten-GPIb	Autosomal-dominant	Missense-Mutationen in der A1-Domäne; Exon 28	Der Phänotyp ist variabel, und es wurden einige Fälle mit normalem VWF-Multimer und normaler Thrombozytenzahl beschrieben.
2M	Verminderte VWF-abhängige Thrombozytenadhäsion ohne selektiven Mangel an hochmolekularen Multimeren	Autosomal-dominant	Missense-Mutationen in der A1-Domäne; Exons 28, 45	Kann auch Fälle mit isoliertem Defekt der VWF-Kollagen-Bindung umfassen.
2N	Verminderte Bindungsaffinität des VWF zu FVIII	Autosomal – rezessiv	Missense-Mutation in der D und D3 Domäne, Exon 5, 10, 18	Von leichter Hämophilie A zu unterscheiden
3	Fehlen des VWF	Autosomal – rezessiv	Häufig Null-Allele	Entspricht <3 IU/dL in den meisten Assays

Legende:
VWF: von Willebrand Faktor, GPIb: Glycoprotein Ib
**Adaptiert nach [22]*

2.3 Pathogenese

Diese Leitlinie beschreibt die angeborene Form der Von Willebrand-Erkrankung. Es gibt noch eine erworbene Form- *siehe Onkopedia Leitlinie erworbene Hämophilie und Von Willebrand Erkrankung.*

Die VWE vom Typ 1 ist die häufigste Form der VWE und zeichnet sich durch niedrige VWF-Plasmaspiegel bei normaler VWF-Struktur und -Funktion aus und wird häufig autosomal-dominant vererbt [23]. Diese Pat. werden auf der Grundlage der VWF-Plasmaspiegeln in einen Low-VWF-Phänotyp (0,3-0,5 U/mL) und die Typ 1 VWE (0,03-0,3 U/mL) unterteilt [5], obwohl diese Grenz-

werte seit langem umstritten sind [24]. In der Tat wird in den kürzlich überarbeiteten Leitlinien zur Diagnose von VWE vorgeschlagen, Pat. mit verminderten VWF-Werten zwischen 0,3-0,5 U/mL und Blutungen als Pat. mit VWE Typ 1 zu bezeichnen, um den Zugang zur Behandlung nicht zu erschweren [25].

3 Vorbeugung und Früherkennung:

Die von Willebrand- Erkrankung ist eine angeborene Blutungsneigung [26]. Bei bekannter VWE in der Familie ist eine frühe Diagnostik der Familienangehörigen möglich. Diese Diagnostik kann unabhängig von einer Blutungssymptomatik erfolgen. Eine entsprechende Aufklärung sollte bei Pat. mit VWE in den hämostaseologischen Zentren erfolgen, um potentielle betroffene Familienangehörigen zu evaluieren und einer möglichen Therapie zuzuführen.

Eine Früherkennung durch Familienuntersuchung [27] sowie Abklärung einer VWE bei auffälligen Symptomen wie Hypermenorrhoe, Eisenmangel, postoperativen Blutungen wird von dem Leitlinienteam favorisiert. Dazu stehen Hilfsmittel wie der ISTH-BAT (bleeding Assessment Tool) zur Verfügung [28].

Eine Forschungsgruppe konnte die Nützlichkeit des ISTH-BAT als diagnostisches Hilfsmittel bei Jugendlichen mit schwerer Menstruationsblutung darlegen. Aufgrund seiner standardisierten Anwendung und der Evidenz für seine prädiktive Aussagekraft wäre es wünschenswert, den ISTH-BAT routinemäßig in der klinischen Praxis einzusetzen, um die frühzeitige Identifikation von Blutungsstörungen in dieser Altersgruppe zu fördern [29].

Um die Awareness für dieses Krankheitsbild zu verbessern, werden u. a. social-Media – Formate und Patientenorganisationen (z.B. IGH, DHG, ÖHG, SHG) genutzt [30].

Die aktuellen Bemühungen zur Awareness-Steigerung scheinen sich stärker auf medizinische Fachkräfte und Patientenorganisationen zu konzentrieren als auf flächendeckende Screening-Programme. Ein Projekt zur Förderung der emotionalen und sozialen Stärken von Mädchen und Jungen hat es sich unter der Leitung von PD Dr. Susan Halimeh und Dirk Heinrich zur Aufgabe gemacht, Jugendliche in ihren emotionalen und sozialen Stärken zu fördern und dieses an den Themen verstärkte Menstruation und Pubertät deutlich zu machen. Ein sekundärer Endpunkt des Projektes ist die Früherkennung von Blutungsneigungen wie der VWE.

Dieses Projekt wird vom Land Nordrhein-Westfalen (Startchancen-Programm) gefördert und wird im Auftrag der Deutschen Bluthilfe e.V. durchgeführt (Startchancen-Programm – BMFTR; https://deutschebluthilfe.com/).

Zudem gibt es Bestrebungen, mit Hilfe von Algorithmen für maschinelles Lernen Diagnosetools zu entwickeln bzw. mit den Algorithmen die Diagnostik zu verbessern. Ziel ist es, Pat. mit möglicherweise nicht diagnostizierter symptomatischer VWE zu identifizieren. Die Autoren schlussfolgern, dass jedoch noch weitere externe Validierung unter Verwendung anderer VWE-Diagnose-Datenbanken erforderlich sind [31].

4 Klinisches Bild

4.1 Blutungssymptome

Typische Blutungssymptome sind vor allem mukokutane Blutungen sowie Blutungen in Risikosituationen. Im Folgenden aufgeführt sind seltene Lokalisationen und schwere Blutungen, da jeder Pat. unterschiedliche Symptome aufweisen kann.

- Blutungen der Schleimhäute von Mund und Nase

- verstärkte Blutungen und Hämatomneigung bei kleinen Traumata
- schwere Menstruationsblutungen (Hypermenorrhoe)
- Blutungen nach Zahneingriffen, Zahnfleischbluten
- verstärkte Hämatomneigung, mit und ohne Trauma
- Blutungen nach der Geburt und nach Operationen
- Verlängerte Nachblutung nach Verletzung
- urogenitale Blutungen
- Gelenkblutungen insbesondere bei Typ 3, aber auch schweren Formen von Typ 1 und 2
- Gastrointestinale Blutungen
- selten innere Blutungen, z.B. intrazerebrale Blutung bei 0,1–0,5 %, bei VWE Typ 3 am häufigsten [32].
- selten treten auch petechiale Blutungen und Blutungen an ungewöhnlichen Stellen auf, z. B. Auge [33].

Die Blutungszeichen variieren zwischen Pat., innerhalb einer Familie und können auch bei den Pat. im Laufe des Lebens variieren [34, 35].

4.1.1 Hämarthros

Die Gelenkblutung (Hämarthros) tritt insbesondere bei der schweren Form der VWE wie beim Typ 3 auf. Diese Blutungen sind seltener sind als bei Hämophilie, können aber auch zu einer hämophilen Arthropathie führen. Ein Hämarthros wird bei der VWE-Typ-1- und Typ-2 sehr selten beobachtet, kann allerdings posttraumatisch auftreten [36, 37].

In Analogie zur schweren Hämophilie kann bei Pat. mit einer schweren Form eines VWE mit spontanen Blutungsereignissen eine prophylaktische Behandlung sinnvoll sein. Eine Empfehlung für eine Prophylaxe ist die Substitution mit einem VWF/VWF-VIII- Konzentrat in einer Dosierung von 40 – 60 IU 2- 3 /Woche intravenös [10].

4.1.2 Angiodysplasie

Pat. mit einer VWE haben ein erhöhtes Risiko für Angiodysplasien. Der Zusammenhang zwischen Angiodysplasie und gastrointestinalen-Blutungen (GI) bei Pat. mit VWE wurde erstmals 1976 von Ramsey et al. beschrieben [38].

Eine Erklärung für das Auftreten von Angiodysplasien kann der Einfluss des VWF auf die Angiogenese sein. Ein Mangel an funktionsfähigem VWF kann zu einer Dysregulation der Angiogenese mit verstärkter Bildung von weitlumigen und dünnwandigen Gefäßen führen, da die Gefäßstabilisierung und Gefäßreifung zugunsten von Proliferation und Migration zurückgefahren wird [39- 42].

Im Magen-Darm-Trakt treten Angiodysplasien am häufigsten im Appendix und im aufsteigenden Colon auf, wurde aber auch im gesamten Magen-Darm-Trakt gefunden und sind durch ein fragiles Gefäßnetz gekennzeichnet [43, 44].

Die Inzidenz von Angiodysplasien variiert je nach VWE-Subtyp. Angiodysplasien wurden bei 2 % der Pat. mit VWE Typ 2 und bei 4,5 % der Pat. mit VWE-Typ 3 festgestellt [45].

Eine Angiodysplasie kann mit einer Anämie aber auch mit einer vital bedrohenden (transfusionspflichtigen) gastrointestinalen Blutung verbunden sein [46- 49]. Obwohl gastrointestinale Blutungen durch Angiodysplasien auch in der Allgemeinbevölkerung auftreten, sind sie selten

(Prävalenz 0,092 – 0,83 %) und die Läsionen sind in der Regel klein und weisen ein geringes Blutungsrisiko auf [50, 51].

In einer retrospektiven Studie an VWE- Pat. mit okkulten oder angiodysplastischen Blutungen im VWE-Prophylaxenetzwerk wurde eine Angiodysplasie nur bei einem Drittel der Pat. als Ursache für gastrointestinale Blutungen bestätigt [52].

Die Therapie von Angiodysplasien ist oft schwierig aufgrund der multiplen Blutungsquellen, die sich einer chirurgischen oder endoskopischen Behandlung entziehen und ist gekennzeichnet durch eine hohe Rezidivrate. Die Therapie umfasst neben endoskopischen und chirurgischen Interventionen die Substitution mit VWF und VWF/Faktor-VIII-Konzentraten und Therapieversuche mit u.a. Statinen, Tamoxifen, Thalidomid und *VEGF*-Inhibitoren im akuten Fall. Auch eine Prophylaxe ist für die Pat. sinnvoll [40, 53].

Rezidivierende Blutungsereignisse durch Angiodysplasien können bei VWE-Pat. zu einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität führen.

4.1.3 Eisenmangel(anämie)

Die Eisenmangelanämie bzw. ein Eisenmangel kann ein erster Hinweis sein auf eine VWE. Allgemeinsymptome der Anämie wie Erschöpfung, Müdigkeit, Schwindel bis hin zu depressiven Störungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, können auftreten. Bei Frauen und Mädchen mit VWE kann ein Eisenmangel/Eisenmangelanämie durch eine Menorrhagie verursacht sein.

Bei Pat. mit VWE wird eine regelmäßige Kontrolle des Hämoglobins empfohlen, ggfs. wird eine bedarfsorientierte orale oder intravenöse Eisenbehandlung eingeleitet [54- 57].

4.1.4 Habituelle Aborte

Die Abortrate bei Patientinnen mit VWE wird mit 7 % bis 25 % angegeben basierend auf retrospektiven Studien oder Datenbanken.

In einer aktuell publizierten Studie wurde die Aborthäufigkeit bei Frauen mit VWE im Vergleich zu Frauen mit einem ähnlichen mukokutanen Blutungsphänotyp („bleeding disorder of unknown cause“- Non-VWE) und mit Kontrollpersonen ohne Blutungsstörung evaluiert.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen und zum Normalkollektiv (Odds ratio 0.94) bei insgesamt 1.193 untersuchten Schwangerschaftsverläufen. In > 90 % der Teilnehmerinnen wurde mindestens eine Lebendgeburt und in 95 % der Patientinnen mit VWE und non-VWE – mindestens eine Lebendgeburt dokumentiert.

Zuletzt konnte in einer vergleichenden Studie gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer VWE (mit Werten von VWF-Ag und VWF-Act< 50%) im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Abortrisiko haben. Zudem konnte eine deutsche Gruppe zeigen, dass sich keine Unterschiede im Outcome zwischen Patientinnen mit und ohne VWE nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen zeigte [58, 59].

4.2 allgemeine Morbidität

Ein weiteres unterschätztes Thema bei Pat. mit VWE ist die Morbidität. Bei Personen mit VWE gab es 2,0-mal (SD 1,5-2,5) so viele stationäre Krankenhausaufenthalte wie bei Kontrollpersonen. Die häufigsten Ursachen für Krankenhausaufenthalte waren gastrointestinale (GI) Blutungen (n = 232 als Primärdiagnose), Menorrhagie (n = 198) und Epistaxis (n = 192). Auch ambulante Arztbesuche pro Jahr waren bei Personen mit VWE doppelt so häufig. Ein Auszug aus dem

skandinavischen Register mit 105 Pat. zeigte folgende Aufteilung: VWE-Typ 3, 52,4 %; Typ 2A, 22,9 %; Typ 1, 12,4 % und andere Typen, 3,9 %) [60].

Die **Lebensqualität** der Betroffenen ist durch die Blutungen deutlich eingeschränkt (siehe Kapitel 6.9 Lebensqualität).

4.3 Prognose

Pat. mit VWE haben eine Lebenswartung, die mit der von gesunden Personen vergleichbar ist.

Eine Heilung der hereditären Form der Erkrankung ist nicht möglich. Zu den erworbenen Formen siehe Onkopedia Leitlinie Erworbene Hämophilie und VWE *(Leitlinie wird in Kürze veröffentlicht).*

Eine Gentherapie steht derzeit nicht zur Verfügung.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

5.1.1 Einleitung und Zusammenfassung

Die Diagnosestellung der von-Willebrand-Erkrankung ist komplex und mit verschiedenen diagnostischen Hürden verbunden, da die Pat. eine breite Palette an Symptomen und Schweregraden bieten. Eine detaillierte Anamnese inklusive Familienanamnese ist deshalb wichtig. Eine Besonderheit bei der Diagnosestellung ist die Variabilität der von-Willebrand-Faktor-Werte aufgrund von Akute Phase Reaktionen wie Stress, körperliche Belastung, Infektionen, Schwangerschaft sowie akuten Erkrankungen aber auch durch das Alter und die Blutgruppe. Aber auch Nikotinabusus und Luftverschmutzung haben einen Einfluss [61].

Die Abklärung einer VWE sollte durchgeführt werden, wenn sich die Pat. in einem „Grundzustand der Gesundheit“ befinden. Wiederholungsmessungen sind deshalb häufig sinnvoll.

Zusammenfassend umfasst die Diagnostik [62, 63]:

1. Bleeding-Assessment-Tools (standardisierte Fragebögen zur
2. Blutungsanamnese),
3. Labortests (einschließlich diagnoserelevanter Grenzwerte)
4. Spezialdiagnostik zur Diagnose von Subtyp
5. genetische Testung

5.1.2 Einfluss Alter

Die VWF-Parameter können mit zunehmendem Alter ansteigen, sodass es zur Normalisierung der VWF- Werte kommen kann [24]. In einem Studienkollektiv (n= 617), medianes Alter 28 Jahre und mittlerer Beobachtungszeitraum von 16 Jahren wurde gezeigt, dass der VWF und Faktor VIII ab einem Alter von 20 Jahren diskret und ab einem Alter von 40 Jahren linear anstieg. Beim Typ 2 vWE wurde lediglich ein Anstieg von Faktor VIII beobachtet, während beim Typ 1 vWE und „low vW level“ Pat. ein Anstieg sowohl von vW Aktivität als auch von Faktor VIII dokumentiert wurden.

Die Autoren beobachteten insgesamt einen durchschnittlichen Anstieg des VWF um 22 IE/dl über einen Zeitraum von 10 Jahren, begleitet von einem Anstieg des VWF-Propeptids (VWFpp), des VWF:Ag um 6,9 % über 10 Jahre und des FVIII [64- 66].

5.1.3 Einfluss Blutgruppe

Die VWF:Ag-Spiegel bei Personen mit der Blutgruppe O werden um 25-30 % niedriger gemessen als bei Personen mit den Blutgruppen A, B und AB. Personen mit der Blutgruppe O sind bei VWE-Pat. überrepräsentiert (77 % aller VWE-Pat.), obwohl sie nur 45 % der europäischen und amerikanischen Gesamtbevölkerung ausmachen. Neben *ABO* wurden weitere modifizierende Gene identifiziert, darunter *CLEC4M, STXBP5* und *STAB2*. Varianten in den Genen für die sinusoidalen Endothelrezeptoren „C-type lectin domain family 4 member M“ (CLEC4M), „Stabilin-2“ stehen bei gesunden Personen in Verbindung mit den Plasmaspiegeln von VWF und/oder FVIII. Die Fähigkeit dieser Rezeptoren, den VWF-FVIII-Komplex zu binden, zu internalisieren und aus dem Blutkreislauf zu entfernen [67- 69]. Blutgruppen ABO- adjustierte Referenzbereiche werden entsprechend der Leitlinien 2021 zur Diagnostik der VWE nicht für erforderlich gehalten [70].

5.1.4 Einfluss Subtypen

Auch das Vorhanden der verschiedenen VWE-Subtypen (z. B. Typ 1, Typ 2 mit den Untertypen 2A, 2B, 2M, 2N, und Typ 3), die durch unterschiedliche Tests identifiziert werden müssen, macht die Diagnostik komplex, teuer und aufwändig (z. B. Multimer-Analysen oder Gentests).

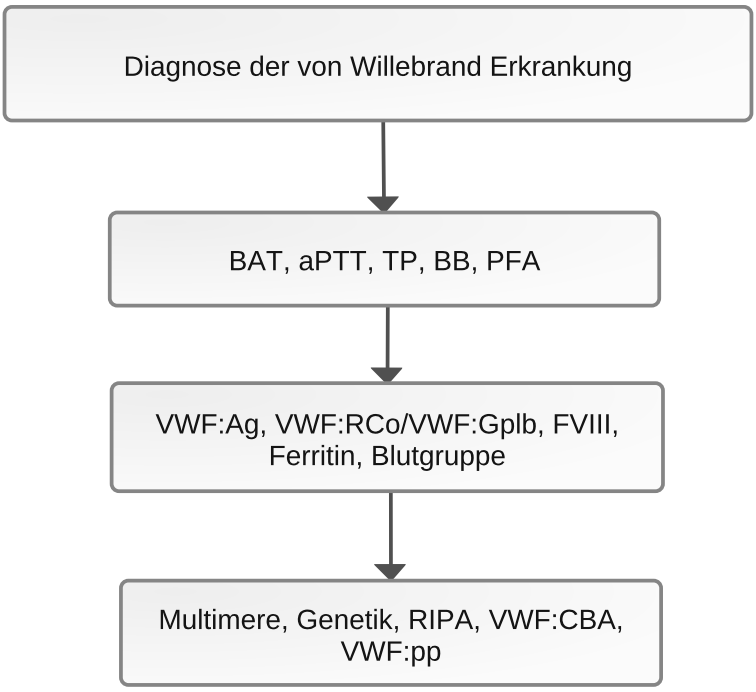
Zudem ist es weiterhin nicht geklärt, wie man mit Pat. umgehen soll, die im Alltag eine Blutungsneigung haben und sich im Grenzbereich zwischen 50-70 % befinden [71, 72]. Siehe Kapitel 5.3 Diagnostik.

5.1.5 Zusammenfassung

Die Diagnose der von-Willebrand-Erkrankung erfordert eine Kombination aus detaillierter Anamnese inklusive Familienanamnese, einer Kombination und ggf. Wiederholung von spezialisierten Labortests und einer differenzierten Interpretation der Ergebnisse. Die Prothrombinzeit (Quick, PT) und die partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sind keine zuverlässigen Tests für das Screening zur Diagnose der VWE. Obwohl die aPTT bei bestimmten VWE-Typen, wie Typ 3 oder Typ 2N (als Proxy für den Grad der Faktor-VIII-Aktivität), verlängert sein kann, wird sie traditionell nicht als Screening-Test für die VWE verwendet, da sie in den meisten Fällen normal ist [73].

Im Folgenden sehen Sie in Abbildung 1 ein deutlich vereinfachtes Diagnoseschema. Die weiteren Erläuterungen folgen im Kapitel 5.2.

Abbildung 1: vereinfachtes Diagnoseschema der VWE



Legende:
BAT: bleeding assessment tool, VWF:Ag: von Willebrand Faktor Antigen, VWF:Rco: von Willebrand Faktor Ristocetin, Gplb: Glycoprotein I b, BB Blutbild, PFA: Platelet function analyzer
TP: Thromboplastinzeit, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; pp: propeptid; CBA: Collagen Bindung-Assay

5.2 Diagnostik im Detail

5.2.1 Screening mit einem standardisierten Anamnesefragebogen (BAT)

Für die erste Screening-Untersuchung bei Verdacht auf VWE wird die Verwendung eines validierten Blutungsbewertungsinstruments (ISTH-BAT) empfohlen [30]. BATs können hilfreich sein, um den Schweregrad von Blutungen zu dokumentieren und in Kombination mit Labortesten bei der Erstdiagnostik eingesetzt zu werden. Ein standardisierter Anamnesebogen hat sich als genauer gegenüber einer individuellen Befragung durch einzelne Behandler erwiesen. Anzumerken ist, dass die Wirksamkeit von BAT bei der Gruppe der erwachsenen Frauen am genauesten ist. Bei Pat. mit hoher VWE-Wahrscheinlichkeit (z. B. bei betroffenen Verwandten ersten Grades) sollte die Entscheidung für spezifische Tests nicht allein auf einem BAT basieren [28].

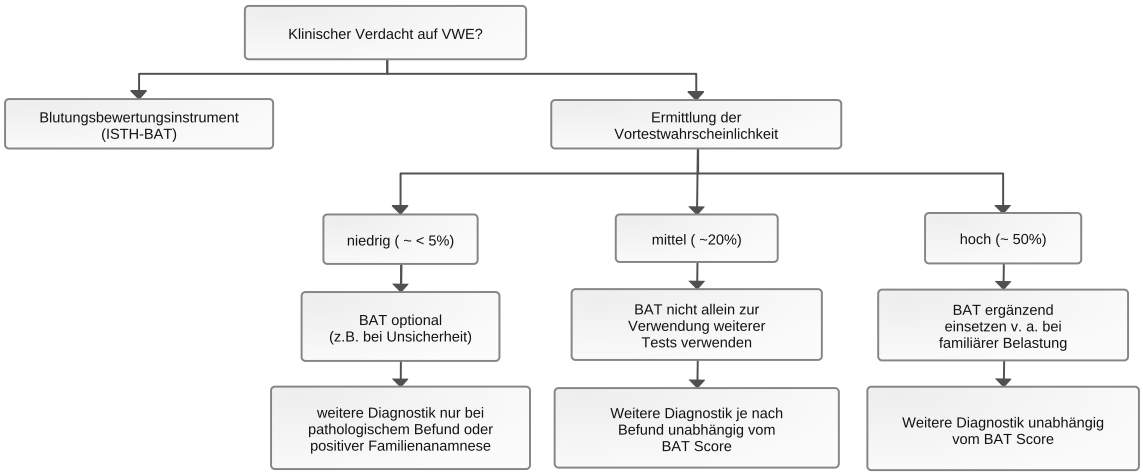
Es existieren praktische Vorschläge zum Nutzen des BAT [74]:

A: Einsatz des BAT bei mittlerer VWE-Wahrscheinlichkeit: Für Pat. mit mittlerer Wahrscheinlichkeit einer VWE (etwa 20 %, oft mit auffälliger Blutungsanamnese oder abnormalen Anfangstests) sollte das BAT allein nicht entscheiden, ob weitere Tests notwendig sind.

B: BAT bei hoher VWE-Wahrscheinlichkeit: Zielgruppe: Pat. mit hoher VWE-Vortestwahrscheinlichkeit (etwa 50 %), oft aufgrund einer familiären Belastung, unabhängig von eigenen Blutungssymptomen oder anfänglichen Labortests.

Im Folgenden ist ein Entscheidungsbaum der Diagnostik mit Erläuterungen dargestellt (Abbildung 2), angepasst an die WFH/ISTH-Leitlinie [62], sowie einem weiteren Vorschlag aus 2021 [63].

Abbildung 2: Einsatz des ISTH-Bleeding-Scores



Legende:
Adaptiert nach [75]

5.2.2 Weiterführende von Willebrand spezifische Labormethoden

Bei Verdacht auf eine VWE sollten spezifische Tests wie das VWF-Antigen (VWF-Ag), die plättchenabhängige VWF-Aktivität (z. B. VWF:GPIb) und die Faktor-VIII-Aktivität (FVIIIc) durchgeführt werden, optimal zusammen mit der aPTT und der PFA-Messung (siehe Kapitel 5.2.3). Für die Bestimmung der von Willebrand-Parameter stehen verschiedenen Reagenzien von verschiedenen Firmen zur Verfügung.

Nach Bestimmung dieser Parameter wird in den meisten Laboren automatisch die Ratio VWF:Act / wVF:Ag bestimmt.

Beträgt die Ratio VWF:Act / wVF:Ag < 0,7 betragen, ergeben sich Hinweise auf eine VWE Typ 2.

5.2.3 Multimeren-Analyse

Die Domäne der Multimerenanalyse liegt insbesondere in der Differenzierung der verschiedenen VWE: Typ 2. Dies ist wichtig, da die gesicherte Diagnose von Pat. mit den Typen 2A, 2B oder 2M für die Prognose und die Beratung der Pat. und ihrer Familien essenziell ist. Die Analyse wird mittels Elektrophorese durchgeführt [76, 77].

5.2.4 Spezialteste zur Ergänzung (VWF:CBA und VWF:pp)

Weitere Messmethoden sind die von-Willebrand-Faktor-Kollagenbindungsaktivität (VWF: CBA) und das VWF:Propeptid (VWF:pp).

Erläuterung: Durch die VWF:CBA wird die Funktionalität des von-Willebrand-Faktors (VWF) beurteilt, indem die Fähigkeit von VWF, an subendotheliales Kollagen zu binden, getestet wird. Die Untersuchung erfolgt häufig durch eine Enzym-gekoppelte Immunosorbent-Assay-Methode (ELISA) oder Chemilumiscence [78, 79].

Der VWF: CBA-Test ist hilfreich bei der Unterscheidung zwischen verschiedenen Typen der VWE. Die ISTH-Leitlinien empfehlen entweder die VWF-Multimer-Analyse oder das Verhältnis von VWF:CBA/VWF:Ag zur Diagnose von Typ-2-VWE bei Pat., bei denen der Verdacht auf Typ 2A, 2B oder 2M besteht [62, 80].

Die von Willebrand-Propeptid Messung (VWF: pp) wurde ursprünglich zur Diagnose der VWE Typ 1 C eingesetzt. Das Propeptid entsteht während der Synthese des von-Willebrand-Faktors (VWF)

im Weibel-Palade Körperchen und wird in gleicher Menge wie der VWF in den Blutkreislauf freigesetzt [81]. Aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zum VWF ermöglicht das Verhältnis von VWFpp zu VWF:Ag (VWF:Ag) wichtige Einblicke in die Synthese, Sekretion und den Abbau des VWF.

Ein erhöhter Abbau des VWF aus dem Blut zeigt sich durch ein hohes VWFpp/VWF:Ag-Verhältnis.

Ein normales VWFpp/VWF:Ag-Verhältnis, aber niedrige absolute Werte deuten auf eine reduzierte Synthese des VWF hin [82]. Dieser Test ist also nützlich zur Bestimmung der VWE Typ 1C. Leider ist der Test nicht überall verfügbar [83]. Alternativ kann/sollte ein DDAVP-Test durchgeführt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Im DDAVP-Test sinken bei VWE 1C die nach einer Stunde erhöhten VWF-Spiegel nach 4 Stunden bereits wieder ab (siehe Kapitel 6.3.3) [62].

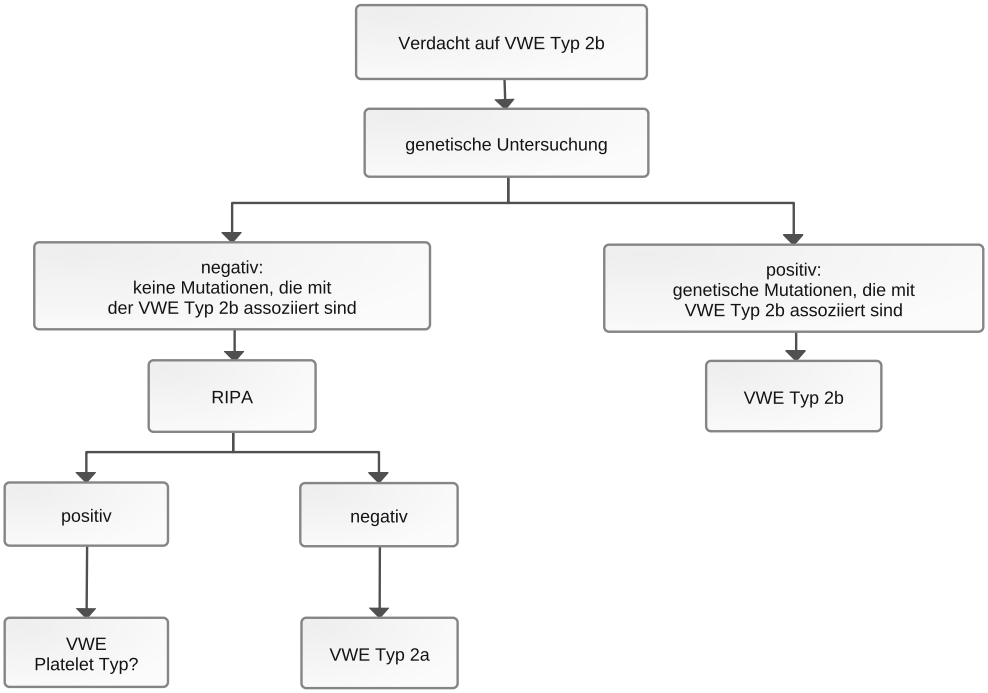
5.2.5 Teste zur Differenzierung der VWE Typ 2

Sollte die Multimerenanalyse nicht durchgeführt werden können, unklar sein oder ist eine weitere Diagnosesicherung gewünscht, können weitere detaillierte Untersuchungen durchgeführt werden. Im Vordergrund steht die schwierige Diagnostik von VWE Typ 2 B und VWE Typ 2 N. Besonders schwierig ist die Diagnostik der Subtypen VWE Typ 2 B (RIPA) und Typ 2 N (VWF:FVIIIB. Im Folgenden Erläuterungen und Vorschläge zur Stufendiagnostik (Abbildung 3).

5.2.5.1 Erläuterung Diagnose Typ 2B

Die Ristocetin-induzierte Thrombozytenagglutination (RIPA) stellt einen In-vitro-Test zur Untersuchung der Funktion und Interaktion des VWF mit dem GPIbα-V-IX-Komplex der Thrombozyten dar. Der Test wird mit plättchenreichem Plasma (PRP) durchgeführt und misst die Agglutination bei verschiedenen Ristocetin-Konzentrationen [84, 85]. Eine niedrige Ristocetin-Konzentration (0,5 mg/ml) kann den Typ 2B (VWE 2B) vom Thrombozyten-Typ (PT) unterscheiden. Bei dieser Konzentration kommt es zu einer Agglutination der Thrombozyten, die bei Normalpersonen nicht ausgelöst wird [86].

Abbildung 3: Abklärung VWE Typ 2B

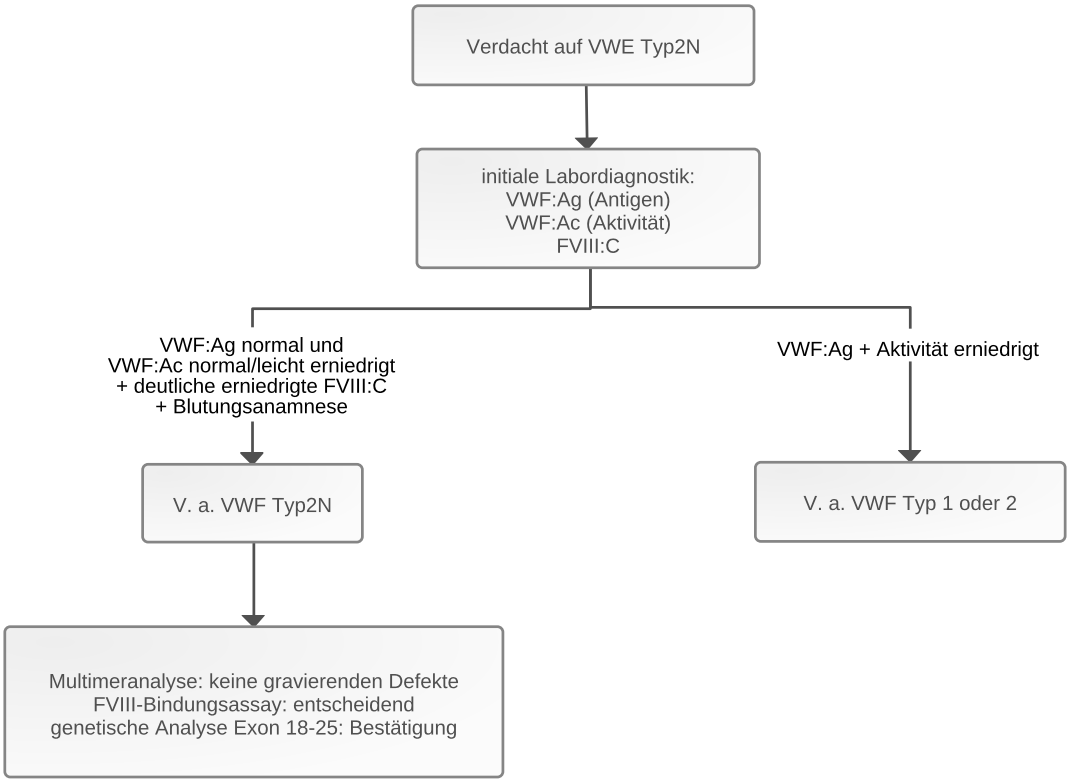


Legende:
VWF:Act Von Willebrand Faktor Activität, VWF:Ag: von Willebrand Faktor Antigen

5.2.5.2 Erläuterung Diagnose Typ 2N

Der FVIIIC-Bindungstest, auch bekannt als FVIII-Bindungsassay (VWF:FVIIIB), misst die Fähigkeit des VWF den FVIII zu binden. Dies ist eine essenzielle Funktion des VWF, da er FVIII vor Abbau schützt und dessen Freisetzung am Ort einer Verletzung unterstützt. Dieser Test wird insbesondere verwendet, um die VWE 2N zu diagnostizieren, die durch eine reduzierte FVIII-Bindungskapazität des VWF gekennzeichnet ist und im Einzelfall schwierig von der milden Hämophilie zu unterscheiden ist. Dieser Test ist insbesondere hilfreich, wenn eine genetische Untersuchung nicht zur Verfügung steht und die Pat. ähnliche Symptome wie bei einer Hämophilie A aufweisen. Ein verminderter Wert im Verhältnis von VWF-Antigen (VWF:Ag) zu FVIII-Bindungsaktivität (<0,7) deutet auf einen Defekt in der FVIII-Bindung hin, der typisch für VWE 2N ist.

Abbildung 4: Abklärung VWE Typ 2N



Legende:
VWF:Act Von Willebrand Faktor Activität, VWF:Ag: von Willebrand Faktor Antigen

5.2.6 Diagnose eines von Willebrand Typ 1 Vicenza und Typ 1C

Die von Willebrand Erkrankung Typ 1C und der von Willebrand Typ Vicenza sind nicht dasselbe, auch wenn sie einige Gemeinsamkeiten aufweisen. Sie werden beide durch niedrige von-Willebrand-Faktor (VWF)-Spiegel charakterisiert, aber sie unterscheiden sich in Ursache und Mechanismus.

Bei der VWE 1C handelt es sich um eine Subkategorie von Typ-1-VWE, die durch eine erhöhte Clearance von VWF aus dem Blutkreislauf gekennzeichnet ist. Das bedeutet, dass der VWF normal produziert wird, aber instabil ist und dadurch schneller als üblich gebaut wird. Er ist gekennzeichnet durch bestimmte bekannte Mutationen (siehe Kapitel 5.2.8). Die Pat. haben typischerweise niedrige VWF-Spiegel, eine reduzierte Halbwertszeit von VWF (kann durch den DDAVP-Test detektiert werden (Kapitel 6.3.3) und aufgrund der hohen VWF:pp/ag ratio), sowie eine Blutungsneigung.

Der Von-Willebrand-Typ Vicenza ist durch sehr niedrige VWF-Spiegel (<10 IU/dl) und eine außergewöhnlich kurze Halbwertszeit des zirkulierenden VWF charakterisiert ist. Er ist typischerweise mit der Mutation *R1205H* im VWF-Gen assoziiert. Diese Mutation bewirkt, dass der VWF ungewöhnlich schnell aus dem Blut entfernt wird. Die Blutungsneigung kann stark variieren. Der Typ Vicenza wurde zuerst in der Region Vicenza in Italien beschrieben, ist aber nicht ausschließlich auf diese Region begrenzt. Das Multimerenmuster zeigt ultra-large multimers.

VWE Vicenza wird oft als Sonderfall innerhalb der Typ 1 Erkrankungen angesehen, mit Überschneidungen zu Typ 1C (erhöhte Clearance) [87- 89].

5.2.7 Platelet-function analyzer 100/200 (PFA)

Die PFA-100/200 simuliert die Bedingungen eines verletzten Endothels unter Flussbedingungen und erfasst damit u.a. die Funktion des VWF. Dabei wird die Verschlusszeit (Closure Time, CT) gemessen. Ein Vorteil der Methode liegt in der schnellen Durchführbarkeit. PFA ist allein nicht zur Diagnose der VWE geeignet [90- 92].

5.2.8 Genetische Untersuchungen

Genetische Analysen bekommen einen immer höheren Stellenwert in der Diagnostik der VWE. Analog dem Vorschlag der britischen Guidelines können genetische Untersuchungen dann durchgeführt werden, wenn bei Pat. eine verminderte VWF-Aktivität (durch einen beliebigen Aktivitätstest) oder VWF-Gehalt vorliegen: Antigen <30 IU/dL bei zwei Gelegenheiten und bei denen VWF-Werte zwischen 30 und 50 IU/dL detektiert werden, wenn keine anderen Ursachen für den Blutungsphänotyp festgestellt wurden [93].

Analog den Leitlinien der WFH ISTH (James et al.) sollten Gentests zur Diagnostik der VWE Typ 2B gegenüber dem RIPA bevorzugt werden.

Auch zur Bestimmung des Typ 2N werden Genteste, sofern verfügbar, empfohlen. Alternativ der FVIII-Bindungstest.

Auch zur Unterscheidung zwischen einer angeborenen oder erworbenen Form kann die genetische Untersuchung hilfreich sein [94]. In der Diagnostik von der VWE Typ 3 und Typ 1C sowie Typ Vicenza ist die genetische Untersuchung ebenfalls hilfreich [95].

Es sind bereits viele Mutationen bekannt. Die meisten Mutationen, die VWE Typ 1 verursachen, sind Missense-Mutationen (etwa 70 %), gefolgt von Spleißstellenmutationen (ca. 9 %), Transkriptionsmutationen (8 %), kleinen Deletionen (6 %), Nonsense-Mutationen (5 %) sowie kleinen Insertions- oder Duplikationsmutationen (2 %). Typ 2 VWE lässt sich genetisch relativ einfach erklären, da Mutationen in spezifischen Bereichen des VWF-Proteins zu Defekten in dessen Funktion führen. Typ 3 VWS stellt die schwerste Form dar: Betroffene produzieren aufgrund von Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für Null-Allele im VWF-Gen praktisch keinen von-Willebrand-Faktor (VWF). Zudem wurde nachgewiesen, dass Kopienzahlvarianten (CNVs) alle Subtypen von VWE verursachen können [96- 98].

In den letzten Jahren wird zunehmend klar, dass ein umfassenderes genetisches Verständnis von VWE auch eine Analyse außerhalb des VWF-Gens erfordert. Dies zeigt sich daran, dass nicht alle Pat. mit niedrigem VWF oder Typ 1 VWS charakteristische Mutationen im VWF-Gen aufweisen, was die genetische Komplexität dieser Erkrankung verdeutlicht. Im Detail konnten bei etwa 35 % der Pat. mit VWE Typ 1 bislang keine wahrscheinliche ursächliche Variante im VWF-Gen identifiziert werden und nur 41% der Familien mit VWE Typ 1 weisen eine Kopplung zum VWF-Locus auf [99].

Ähnliches gilt für Typ 3 VWE: In einer Studie wurden bei etwa 15 % der Typ 3 Pat. keine Nullmutationen im VWF-Gen nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass auch andere Gene eine Rolle bei der Erkrankung spielen könnten. In den nächsten Jahren wird eine Zunahme der genetischen Untersuchungen erwartet [100- 104].

Das Autorenteam ist der Meinung, dass sich in den nächsten Jahren die Empfehlungen anpassen werden. Als geeignete Methode stellt sich die Next-Generation Sequencing Methode dar (NGS).

Diese Methode ermöglicht eine genauere und schnellere Diagnostik, kann Varianten identifizieren, die mit dem älteren Test nicht erfasst werden, und bietet die Möglichkeit, die Diagnose zu

einem späteren Zeitpunkt zu aktualisieren oder zu erweitern, wenn neue Erkenntnisse vorliegen [95, 105].

Allgemein gilt, dass vor der Abklärung einer Person zu einer genetischen Untersuchung eine Einwilligungserklärung eingeholt werden muss, die auch Informationen über mögliche Zufallsbefunde enthält. Nicht alle Ärzte dürfen alle genetische Untersuchungen anordnen. Es gelten die jeweiligen Bestimmungen der Länder.

5.2.9 Zusammenfassung der Diagnostik

Tabelle 3: Kurzversion der Typisierung

	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 2M	Typ 2N	Typ 3	Vicenza	Typ 1C
aPTT	N (↑)	N (↑)	N (↑)	N (↑)	↑	↑	↑	N (↑)
FVIIIc	N (↓)	N (↓)	N (↓)	N (↓)	↓	↓↓	↓	N (↓)
VWF:Ag	↓	↓	N (↓)	N (↓)	N (↓)	<10 %	N (↓)	N (↓)
VWF Act (z. B. VWF:GpIb	↓	↓	↓	N (↓)	N (↓)	↓↓	↓	↓
Ratio Act/Ag	1	<0.7	<0.7	<0.7	<0.7	nd	meist 1	meist 1
RIPA (0.9 mg/ ml Ristocetin)	N (↓)	N (↓)	↑	N (↓)	n	nd	n	N (↓)
Multimere	Alle Banden	Verminderung von hochmolekularen Banden	Verminderung von hochmolekularen Banden	Normal /hochmolekulare	alle	nd	teilweise Verminderung von hochmolekularen	Alle Banden
VWF:pp	n	n	n	n	n	nd	↓	n
Ratio zu pp/Ag	n	n	n	n	n	nd	↓	n
VWF:FVIII	n		n	n	↓	n	n	n

Legende:
N normal, hochmolekulare oder alle Banden (Feld Multimere)
↓ : vermindert, ↑ : erhöht, nd: nicht relevant
VWF: PP: von Willebrand Faktor propeptid, RIPA: Ristocetin induzierte Agglutination, GpIb: Glycoprotein Ib, Act/Ag: Ratio von Willebrand Faktor Aktivität zu Antigen

5.3 Welche Fallstricke gibt es bei der Diagnose zu beachten

5.3.1 Präanalytik

Wichtig ist die Beachtung der präanalytischen Bedingungen, hierzu gibt es aktuelle Empfehlungen.

Vollblutproben für Gerinnungstests sollten während des Transports und der Lagerung vor der Verarbeitung bei einer Umgebungstemperatur von 18–25°C aufbewahrt werden. Eine Kühlung ist zu vermeiden.

Die Zeitspanne zwischen der Probenentnahme und der Untersuchung (bzw. dem Einfrieren) von Citratplasma für VWE-Tests sollte einen Zeitraum von zwölf Stunden nicht überschreiten.

Vor der Stellung einer Diagnose von VWE/AVWE wird empfohlen, dass Ergebnisse, die von den Normwerten abweichen, in einem Fachzentrum bestätigt werden, das über Erfahrung mit der Durchführung der Tests und der Interpretation der Ergebnisse verfügt. Zudem sollten die Proben zur Kontrolle der Präanalytik vor Ort entnommen werden [93].

5.3.2 grenzwertige Befunde*

**siehe auch Kapitel* 5.1.4 *Subtypen*

- 0,3–0,50 IU/mL sowie 0,5–0,7 IU/mL sind diagnostisch anspruchsvoll.
- Gemäß WFH-Leitlinie: Bei klinisch relevanten Blutungen Schwellenwert < 0,50 IU/mL; liegt die untere Normgrenze des lokalen Labors darunter, sind dessen Referenzwerte anzuwenden.
- Pat. mit 0,5–0,7 IU/mL werden derzeit **nicht** als VWE klassifiziert, erfordern jedoch eine sorgfältige Blutungsanamnese und ggf. Kontrollmessungen, insbesondere im höheren Lebensalter [62].

In einer deutschen Kohorte von Pat. mit Verdacht auf eine VWE wurden 47 Pat. mit einer leichten VWF-Reduktion am unteren Ende des Normalbereichs (50-70 IU/dL) untersucht, um mehr Einblick in diese spezielle Kohorte, die nicht den offiziellen Diagnosekriterien einer VWE entspricht, zu gewinnen. Bemerkenswerterweise trugen etwa 70 % (33 von 47) dieser Pat. VWE-assoziierte VWF-Varianten. Die meisten der in dieser Gruppe identifizierten VWF-Varianten waren auch bei den sicher diagnostizierten
VWE Typ 1 Pat. vorhanden [106].

5.4 Klassifikation

Die Klassifikation der VWE erfolgt nach Typisierung (Multimerzusammensetzung) und klinischem Schweregrad der Blutungen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 3).

5.4.1 Differenzialdiagnose

Wenn die Von-Willebrand-Diagnose gesichert ist, gibt es nur wenige Differentialdiagnosen.

Die Thrombozytopenie bei VWE Typ 2 b kann manchmal zur falschen Diagnose einer isolierten Thrombozytopenie führen [12].

Ein Typ 2N kann schwierig von einer moderaten Hämophilie A zu unterscheiden sein. Hier sind der FVIIIc-Bindungstest bzw. die Genanalytik hilfreich und zielführend [107].

Am wichtigsten ist es daher, überhaupt bei Pat. mit einer Blutungsneigung an die Von Willebrand-Erkrankung zu denken und diese abzuklären.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die Behandlung hat unterschiedliche Mechanismen, die je nach Typ und Schweregrad der Erkrankung variieren können:

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

Eine detaillierte Vorstellung der Medikation erfolgt in Kapitel 6.2.

Man unterscheidet prinzipiell bei den VWE folgende Behandlungsszenarien [108, 109]:

- Behandlungen bei einer akuten Blutung (on demand)
- vorbeugenden Maßnahmen beispielsweise vor operativen Eingriffen (Kurzzeit-Prophylaxe)
- Dauertherapie mit regelmäßigen Faktorinfusionen (Langzeit-Prophylaxe). Eine Prophylaxe wird bei VWE definiert als die mindestens einmal wöchentliche Gabe von Faktor, um die Schwere von Blutungen zu verhindern oder zu verringern. Zur Definition gehört auch, dass mindestens 45 Wochen pro Jahr dieses Schema beibehalten wird.

Bei der Entscheidung zur Behandlung müssen zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden:

- die klinische Blutungsneigung,
- die von Willebrand-Faktor-Spiegel,
- Gelenkschäden,
- bisheriger Krankheitsverlauf und Blutungsanamnese,
- Therapienebenwirkungen,
- Konsequenzen für Ausbildung und Beruf (Berufsunfähigkeit vermeiden),
- Alter der Pat., Nebenerkrankungen, Begleitmedikation (insbes. Antikoagulanzien),
- Zugang zu ambulanter und stationärer fachärztlicher Versorgung,
- Erfahrung des betreuenden Arztes / der Klinik in der Therapie der VWE
- Pat.-präferenz, Gesundheitskompetenz, psychosoziale Situation,
- bei Kindern und Jugendlichen stärkerer Bewegungsdrang, deshalb besondere Berücksichtigung des Verletzungsrisikos in Kindergarten, Schule, Freizeitaktivitäten.

Shared Decision Making (SDM) fördert die Patientenbeteiligung an der Behandlung und stärkt durch aktives Mitgestalten das Vertrauen und die Adhärenz zu Therapieempfehlungen [74, 109].

6.2 Übersicht der therapeutischen Optionen

Als Basistherapie insbesondere von Schleimhautblutungen gilt die antifibrinolytische Therapie. In Deutschland ist derzeit nur Tranexamsäure zugelassen. Das Medikament kann oral, iv, als Nasensalbe oder Mundspüllösung eingesetzt werden.

Ferner sind auch für kleine Verletzungen topische Hilfsmittel sinnvoll.

Desmopressin (DDAVP): Dieses Medikament kann insbesondere bei Typ 1 VWE, aber auch 2A, 2M und 2N eingesetzt werden, um die Freisetzung von VWF und Faktor VIII aus den körpereigenen Speichern des Endothels zu stimulieren.

VWF-Konzentrate: Diese werden verwendet, um den Mangel an VWF zu ersetzen, insbesondere bei schwereren Formen der VWE oder wenn Desmopressin nicht wirksam oder kontraindiziert ist. Die Konzentrate stehen in plasmatischer Form sowie rekombinanter Form zur Verfügung und enthalten einen unterschiedlichen Anteil an FVIIIc. Es gibt auch FVIII-arme oder FVIII-freie Präparate.

Kombinationstherapien: In einigen Fällen, wie beispielsweise bei Pat. mit Inhibitoren, kann eine Kombination aus verschiedenen Therapien erforderlich sein, um eine effektive Blutungskontrolle zu erreichen.

6.3 Vorstellung der Therapieoptionen

siehe auch Zulassungsstatus

6.3.1 Lokale Blutstillende Mittel Hämostatika

Es stehen auch lokale blutstillende Mittel zur Verfügung, die den Alltag von VWE- Pat. unterstützen können.

Lokale Hämostatika werden direkt auf eine Wunde aufgetragen, um die Blutung zu stoppen. Ihr Prinzip beruht auf der Förderung der Blutgerinnung oder der mechanischen Versiegelung der Wunde. Hier sind die Hauptprinzipien mit Beispielen [110- 112]:

1. Aktivierung der Blutgerinnung durch chemische Substanzen oder Förderung der Thrombozytenaggregation z.B. Thrombin-basierte Mittel (z. B. Thrombin-JMI®, ein Fibrinkleber)
2. ferner gibt es bioaktive Mittel, die die Zellaktivierung fördern. Z. n. Chitosan-basierte Produkte (z. B. Celox®): Fördern die Thrombozytenaktivierung und wirken antibakteriell.
3. Kaolin-haltige Produkte (z. B. QuikClot®): Aktivieren den intrinsischen Gerinnungsweg
4. Mechanische Abdichtung der Wunde:
    - Gaze oder Schwämme aus Cellulose (z. B. Surgicel®): Sie werden in die Wunde eingelegt, nehmen Blut auf und fördern durch Quellung die Hämostase.
    - Gelatine-Schwämme (z. B. Gelfoam®): Sie wirken als physikalische Barriere und absorbieren Blut. Weiter im Handel befindlich sind TABOTAMP-Nu-Knit (resorbierbare Cellulose) [113].

Wichtig zu wissen ist, dass diese Produkte zur lokalen Blutstillung auch rezeptpflichtig sind.

6.3.2 Tranexamsäure

Tranexamsäure (Cyklokapron®, ein Inhibitor der Fibrinolyse) kann unterstützend bei Schleimhautblutungen bei allen VWE Typen angewandt werden. Es steht als Ampulle zur intravenösen Anwendung (nicht intramuskulär) und in Tablettenform sowie als Gel (Nasensalbe) zur Verfügung [114, 115].

Die empfohlene Dosierung beträgt:

- Tabletten: 3 x 1-2 Tabletten à 500 mg pro Tag.
- Ampullen à 500 oder 1000 mg: 3 x 1 langsame i.v. Injektion einer Ampulle / pro Tag
  Anders ausgedrückt 3x25 mg/kg.

Bei Zahnextraktionen ist eine Mundspülung mit Tranexamsäure zu empfehlen (1 Ampulle auf 1/2 Glas Wasser 3 Minuten im Mund spülen und dann ausspucken).

Bei Kindern sollte Tranexamsäure erst ab einem Alter von 1 Jahr in einer reduzierten Dosis von 20mg/kg/Tag angewandt werden. Bei urogenitalen Blutungen sollte es wegen der eventuellen Entstehung von Blutgerinnseln im Harntrakt nicht verabreicht werden [116, 117].

Weiterhin sind bei Niereninsuffizienz Dosisanpassungen sinnvoll, siehe Zulassungsstatus.

6.3.3 Minirin (Desmopressin, DDAVP)

Bei Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, kurz DDAVP) handelt es sich um ein synthetisch erzeugtes Protein. Es ähnelt dem körpereigenen Hormon Vasopressin (auch Antidiuretisches Hormon oder kurz ADH genannt) sehr stark. Durch die Gabe von DDAVP wird der VWF aus den körpereigenen Endothel-Speichern freigesetzt.

Bei milden Formen der VWE insbesondere VWE Typ 1 kann DDAVP eingesetzt werden, um die verfügbare Menge an Von-Willebrand-Faktor (VWF) im Blut zu erhöhen. Man erwartet einen 2–3-fachen Anstieg der VWF-Parameter. Dies ist hauptsächlich bei VWE- Typ 1 oder einigen VWE Typ 2 der Fall. Eine gewisse Restaktivität muss vorhanden sein. Da aber nicht alle Pat. (z. B. VWE Typ 1C) auf DDAVP ansprechen, sollte einmal ein DDAVP-Test durchgeführt werden.

- Test muss im Ausgangszustand der Gesundheit durchgeführt werden.
- VWF-Antigen, VWF-Aktivität und Faktor-VIII-Spiegel werden im Ausgangszustand sowie 1 und 4 Stunden nach der Infusion gemessen.
- Ansprechdefinition: Eine mindestens zweifache Erhöhung der VWF-Antigen- und Aktivitätsspiegel und ein VWF-Spiegel (Antigen oder Aktivität) sowie Faktor-VIII-Spiegel über 0,50 Internationale Einheiten/ml.
- Bei diesem Test sollten die Pat. auch auf die Trinkmengenbeschränkung an dem Tag von 1-1.5 l informiert werden.

Zu beachten ist, dass Desmopressin durch seine antidiuretische Wirkung eine Hyponatriämie mit allen Folgeschäden wie Flush, Krampfanfälle verursachen kann.

Die Kontraindikationen und Nebenwirkungen ergeben sich aus der Wirkweise. Es ist insbesondere für kleine Kinder unter 5 Jahre und ältere Menschen ab 65 nicht geeignet. Weitere Kontraindikationen sind Koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen, bekannte Krampfanfälle, bekannte Allergie gegen Inhaltsstoffe, Migräne, Vorliegen einer TTP, sowie Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten (siehe Zulassungsstatus).

Bei Pat. mit VWE Typ 2B liegt häufig eine Kontraindikation gegen die Miniringabe wegen der Gefahr des Auftretens einer Thrombozytopenie vor.

Desmopressin (z. B. Minirin ®, Desmopressin-Acetat Nasenspray, Octostim®) kann subkutan, intranasal oder intravenös angewandt werden- je nach Verfügbarkeit und Zulassungsstatus. Eine gängige Dosierung ist 0,3µg/kg/KG in einer Infusion in 100ml NaCl über 30 Minuten. Der maximale Effekt im VWF-Anstieg tritt nach 30 bis 60 Minuten auf und ist etwa 6 Stunden lang nachweisbar. Octostim ist derzeit kommerziell nicht erhältlich, stattdessen kann das Desmopressin-Acetat Nasenspray angewendet werden. Die Dosierung des derzeitigen Nasensprays (Desmopressin-Acetat Spray) beträgt 2x1 Hub ab 12 Jahre= 300 µg, 1 x1 Hub (Alter 4-12) entspricht 150µg.

Die subkutane Gabe ist zugelassen. Die Dosis für die subkutane Verabreichung beträgt 0,3µg/kg/KG, und die maximale Wirkung tritt nach 60-90 Minuten ein. Es wird berichtet, dass es in Bezug auf Nebenwirkungen wie Gesichtsrötung, erhöhte Herzfrequenz und verminderten Blutdruck besser verträglich ist sei.

Beim Nasenspray besteht Verwechslungsgefahr mit dem Spray für Diabetes insipidus, welches ca. 10-fach höher konzentriert ist.

Empfohlen wird die Gabe über maximal 3 Tage; dann kann eine Tachyphylaxie auftreten. Es sollte bei repetitiver Gabe eine Kontrolle des Natriums-Spiegels erfolgen. Bei Operationen mit verlängertem Bedarf einer Blutungskontrolle solle eine Faktorkonzentrat Gabe geplant werden. Ebenso ist vorher zu eruieren, ob die Trinkmengenbeschränkung und Natriumkontrolle auch durchgeführt werden kann.

Zum Einsatz in der Schwangerschaft gibt es wenig Daten. Es existiert keine randomisierte Studie [118- 122].

6.3.4 von Willebrand Faktor Konzentrate

Tabelle 4: Übersicht der von Willebrand Faktor Konzentrate

Handelsname	Haemate/Von-cento®	Wilate®	Willfact®	Veyvondi®
Hersteller	CSL Behring	Octapharma	LFB Biomedicaments	Takeda
Wirkstoff	Humaner VWF & FVIII (2,4:1)	Humaner VWF & FVIII (1:1)	Humaner VWF (FVIII ≤10%)	Rekombinanter VWF (Vonicog alfa)
FVIII-Gehalt	250–1000 IE FVIII / 600–2400 IE VWF	500/1000 IE pro 500/1000 VWF/FVIII	≤10 IE FVIII pro 100 IE VWF	<0,01 IE FVIII pro IE VWF
Multimerenstruktur	Enthält große Multi-mere	Enthält große Multi-mere	Enthält große Multi-mere	Enthält große Multi-mere
Dosierungsempfehlung	20–40 IE/kg FVIII und 40–80 IE/kg VWF	20–50 IE/kg FVIII und 50–80 IE/kg VWF (bei Typ 3	40–80 IE/kg VWF; ggf. zusätzlich FVIII	40–80 IE/kg VWF; ggf. zusätzlich FVIII
Halbwertszeit (FVIII)	12–14 Stunden	11,2–11,8 Stunden	8-14 Stunden	18-23 Stunden
Virusinaktivierung	Pasteurisierung (60°C/ 10 h)/Trockenhitze (V)	Solvent/Detergent, Trockenhitze (100°C/ 120 min)	Solvent/Detergent, Nanofiltration, Tro-ckenhitze (80°C/72 h)	Solvent/Detergent, Nanofiltration
Zulassung für VWE	Ja	Ja	Ja	Ja (ab 18 Jahren)
Besonderheiten	Höherer VWF-Anteil	Gleiches Verhältnis von VWF zu FVIII	Reines VWF-Konzen-trat mit Resten von FVIII	Rekombinantes Präpa-rat ohne FVIII

Legende:
IE Internationale Einheiten VWF von Willebrand Faktor
VWE von Willebrand Erkrankung, FVIII Faktor VIII
Eine Umrechnung der geforderten Packungsgrößen nach Gehalt ist nicht erforderlich, da:
- Die Präparate sind bereits in standardisierten Packungsgrößen verfügbar
- Die Dosierung erfolgt direkt nach dem entsprechenden Wirkstoffgehalt (FVIII oder VWF)
- Die Fachinformationen geben klare Dosierungsempfehlungen basierend auf dem jeweiligen Gehalt
Adaptiert siehe Fachinformationen und Zulassungsstatus

6.3.5 Zusammenfassung: Haemate®

Haemate® ist zur Behandlung der Von-Willebrand-Erkrankung als auch der Hämophilie A zugelassen sowohl zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder Blutungen während Operationen, wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) allein nicht wirksam oder kontraindiziert ist.Es enthält Von-Willebrand-Faktor (VWF) und Faktor VIII (FVIII) aus humanem Plasma [123-125]. Es ist für Kinder und Erwachsene zugelassen, wobei keine Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Haemate P® zur Prophylaxe bei Kindern vorliegen.

Die Verabreichung erfolgt intravenös mit einer empfohlenen Geschwindigkeit von maximal 4 ml/min.

Im Allgemeinen hebt 1 I.E./kg VWF:RCo den Plasmaspiegel des VWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %) an. Es sollten VWF:RCo Spiegel von >0,6 I.E./ml (60%) und FVIII:C Spiegel von >0,4 I.E./ml (40%) angestrebt werden.

Üblicherweise werden 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20 – 40 I.E. FVIII:C/ kg Körpergewicht empfohlen, um eine Blutstillung zu erhalten. Auch 100 IE /kg sind möglich.

6.3.6 Zusammenfassung zu Voncento®

Voncento® ist sowohl zur Behandlung der Von-Willebrand-Erkrankung als auch der Hämophilie A zugelassen sowohl zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen und Blutungen während Ope-

rationen in allen Altersklassen zugelassen und enthält Von-Willebrand-Faktor (VWF) und Faktor VIII (FVIII) aus humanem Plasma. Weitere Informationen siehe Zulassungsstatus.

Die Verabreichung erfolgt intravenös mit einer empfohlenen Geschwindigkeit von maximal 4 ml/min.

Im Allgemeinen hebt 1 I.E./kg VWF:RCo den Plasmaspiegel des VWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %) an. Es sollten VWF:RCo Spiegel von >0,6 I.E./ml (60%) und FVIII:C Spiegel von >0,4 I.E./ml (40%) angestrebt werden.

Üblicherweise werden 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20 – 40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um eine Blutstillung zu erhalten. Auch 100 IE /kg sind möglich.

6.3.7 Zusammenfassung zu Wilate®

Wilate® ist ein humanes Kombinationspräparat aus Von-Willebrand-Faktor (VWF) und Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Es wird zur Behandlung der Von-Willebrand-Erkrankung sowie zur Behandlung von Hämophilie A eingesetzt. Indikationen umfassen die akute Kontrolle von Blutungen, perioperative Blutungskontrolle und die prophylaktische Reduktion von Blutungsepisoden. Wilate® ist für die Anwendung bei Kindern sowie Erwachsenen zugelassen. Wilate ist zur Vorbeugung und Behandlung von Blutungen oder Behandlung von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom (VWS), wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) allein unwirksam oder kontraindiziert ist. Zur Anwendung von Wilate bei Kindern unter 6 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor.

Das Medikament besteht aus VWF und FVIII im Verhältnis 1:1. Es wird aus humanem Plasma gewonnen und liegt als lyophilisiertes Pulver zur Herstellung einer intravenösen Lösung vor. Die Darreichungsform erleichtert eine präzise Dosierung, insbesondere bei prophylaktischen Behandlungsregimen [54].

Das Medikament kann Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich allergischer Reaktionen, auslösen.

Zur Prävention von Blutungen im Rahmen von Operationen sollte die Gabe von Wilate® 1 – 2 Stunden vor dem Eingriff erfolgen. Es sollten VWF:RCo-Plasmaspiegel von ≥ 60 I.E./dl (≥ 60 %) und FVIII:C-Plasmaspiegel von ≥ 40 I.E./dl (≥ 40 %) erreicht werden. Wiederholung nach 12 Stunden sind möglich. Die Dosierung kann nachfolgender Formel berechnet werden.

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht(kg) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 I.E./kg

Generell erhöht eine Einheit VWF:RCo und FVIII:C/kg KG die Aktivität um 1,5 – 2 I.E./dl des jeweiligen Proteins. Normalerweise werden ca.20 – 50 I.E. Wilate®/kg KG gegeben, um eine ausreichende Hämostase zu erreichen. Dies erhöht den VWF:RCo und FVIII:C im Pat. um ca. 30 – 100 %.Als Initialdosis können 50 – 80 I.E. Wilate®/kg KG nötig sein [54, 126].

6.3.8 Zusammenfassung zu Willfact® (LFB)

Willfact® enthält ausschließlich den humanen von-Willebrand-Faktor (pd-VWF). Es dient der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Pat. mit von-Willebrand-Erkrankung (vWE), einschließlich des Typs 3, bei dem die Pat. einen kompletten Mangel an VWF aufweisen.

Die Verabreichung erfolgt intravenös mit einer empfohlenen Geschwindigkeit von maximal 4 ml/min. Es ist für alle Altersklassen zugelassen.

Generell führt 1 I.E./kg von-Willebrand-Faktor zu einem Anstieg des zirkulierenden Spiegels von VWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %).

Es sollten Spiegel von VWF:RCo von> 0,6 I.E./ml (60 %) und FVIII:C von> 0,4 I.E./ml (40 %) erreicht werden. Dies bedeutet, dass je nach Größe des Eingriffs und der individuellen Restaktivität ein Faktor VIIIC Präparat hinzugegen werden sollte. Alternativ kann auch schon mit der Substitution 12-24 Stunden vor dem Eingriff gestartet werden. Die Dosierung beträgt hier 820 IE kg KG [127- 131].

6.3.9 Zusammenfassung zu Vonicog alfa (Veyvondi®)

Es handelt sich um gentechnisch hergestellten von Willebrand-Faktor (rVWF) ohne FVIII [129].

Es dient zur Prophylaxe sowie Behandlung von Blutungen als auch Blutungen bei Operationen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit Von-Willebrand-Erkrankung (VWE), wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) allein nicht wirksam oder nicht indiziert ist. rVWF ist eine Therapieoption, die auf rekombinantem von-Willebrand-Faktor basiert und speziell zur Behandlung und Prophylaxe bei VWE entwickelt wurde.

VEYVONDI darf nicht zur Behandlung von Hämophilie A angewendet werden.

Die Dosis on demand z. B. präoperativ beträgt 40 bis 60 I.E./kg VEYVONDI, um die endogenen FVIII-Werte auf den Zielwert von mindestens 0,4 I.E./ml für kleine Eingriffe und 0,8 I.E./ml für große Eingriffe sicherzustellen.

VEYVONDI sollte zur Kontrolle der Blutung zusammen mit rekombinantem Faktor VIII verabreicht werden, wenn die FVIII:C-Werte< 40 % oder unbekannt sind. Die rFVIII-Dosis sollte anhand des Unterschieds zwischen dem FVIII:C-Basisspiegels des Pat. und dem gewünschten FVIII:C-Spitzenwert berechnet werden, um, basierend auf dem ungefähren durchschnittlichen Recovery von 0,02 (I.E./ml) /(I.E./kg), einen ausreichenden Plasmaspiegel von FVIII:C zu erreichen. Es sollte die vollständige Dosis VEYVONDI verabreicht werden und anschließend innerhalb von 10 Minuten der rFVIII.

6.3.10 Allgemeines zur Prophylaxe

Die Standardbehandlung der Pat. erfolgt mit Faktorkonzentraten. Bei der Dosierung dieser Konzentrate ist zu berücksichtigen, dass der Gehalt von VWF und FVIII in den Produkten unterschiedlich ist.

Die Langzeitprophylaxe, die bei der Hämophilie zum Standard geworden ist, ist bei der VWE nicht sehr verbreitet. Neuere Daten deuten jedoch darauf hin, dass eine beträchtliche Anzahl von VWE-Pat. von einer prophylaktischen Behandlung mit VWF-haltigen Konzentraten profitieren könnte. Beispielsweise zeigten 35 schwedische VWE-Pat., die eine Prophylaxe benötigten (hauptsächlich wegen Nasen-/Mund und Gelenkblutungen), eine signifikante Gesamtreduktion der Blutungsepisoden, und bei Kindern, die mit der Prophylaxe vor dem 5. Lebensjahr behandelt wurden, entwickelten sich keine Arthropathien. Studien zur VWE-Prophylaxe sind dringend erforderlich, um evidenzbasierte Leitlinien für diesen Ansatz zu entwickeln. Das VWE-Prophylaxenetzwerk hat daher die internationale VWS-Prophylaxe Studie initiiert [132].

Alle Faktorenkonzentrate unterliegen einer strengen Dokumentationspflicht, um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten. Jede Charge muss in der Patientenakte dokumentiert werden. Das Paul-Ehrlich-Institut führt in Zusammenarbeit mit den Patientenverbänden (Interessengemeinschaft Hämophiler e. V., kurz IGH und der Deutschen Hämophiliegesellschaft, kurz DHG) und der medizinischen Fachgesellschaft GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.) das Deutsche Hämophilieregister (DHR) seit 2008. Dort sollen in einer jährlichen Meldung

die Pat., die eine Faktorengabe anonym entweder einzeln oder als Sammelmeldung gespeichert werden Meldung nach § 21 Abs. 1a TFG. Es ist sinnvoll, dass die Pat. selbst auch ihre Substitutionen und Blutungen dokumentieren. Dazu stehen sowohl Substitutionskalender in Papierform als auch elektronische zur Verfügung.

Die Indikation zur Prophylaxe mit von-Willebrand-Faktor (VWF)-Konzentraten wird für Pat. mit einer Anamnese von schweren und häufigen Blutungen gestellt. Besonders geeignet ist sie für Pat. mit Typ-3-VWE oder schweren Formen von Typ-1 und Typ-2A, bei denen spontane Blutungen oder gastrointestinale Blutungen auftreten. Neben gastrointestinalen Blutungen sind auch Einblutungen in die Gelenke, aber auch schwere Epistaxis oder Hypermenorrhoe sowie eine Antikoagulation als Begleitmedikation häufige Gründe. Man unterscheidet zwischen einer langfristigen Prophylaxe und einer kurzfristigen (intermittierenden Prophylaxe). Beide Formen können das Risiko von Blutungen signifikant reduzieren und die Lebensqualität verbessern [129].

Alle Faktorenpräparate haben eine Zulassung für die Prophylaxe.

Eine Standarddosierung beträgt 20–40 IU/kg Körpergewicht und wird zwei- bis dreimal wöchentlich intravenös verabreicht werden. Die genaue Dosis und Frequenz können individuell angepasst werden, basierend auf dem Blutungsprofil des Pat..

Die Pat. sollten analog den Pat. mit Hämophilie regelmäßig überwacht werden. Eine kontinuierliche Kommunikation mit dem Behandlerteam gewährleistet eine optimale Anpassung der Therapie an sich ändernde Bedürfnisse des Pat..

Ein Therapietagebuch (Papier, App), in dem die Infusionen und mögliche Blutungen dokumentiert werden, erleichtert die Anpassung der Therapie.

Auch die Überprüfung des VWF-Spiegels und die Wirksamkeit der Prophylaxe sind in regelmäßigen Abständen zwischen 3 und 6 Monaten ratsam.

Als Begleitmaßnahmen hat sich die Schulung der Pat. und ihrer Familienangehörigen zur korrekten Durchführung von Infusionen und die Förderung eines gesunden Lebensstiles sowie adäquater Mundhygiene zur Reduktion von oralen Blutungen als sinnvoll erwiesen.

Pat. können nach entsprechender Schulung ihre Infusionen selbst zu Hause durchführen, was die Adhärenz an das Prophylaxeschema erhöht.

Zu beachten ist, dass vor chirurgischen Eingriffen oder bei traumatischen Ereignissen die Dosis vorübergehend angepasst werden sollte, um das Blutungsrisiko zu minimieren [10, 54, 133].

Tabelle 5: Zusammenfassende Tabelle der Therapieoptionen (adaptiert nach [74])

Basistherapie: Topische Behandlung Tranexamsäure		
Subtyp	**Diagnose**	**Behandlung**
1 (häufigster Typ)	Milde bis moderate quantitative Abnahme des VWF. VWF-Spiegel (quantitatives Antigen oder Aktivität) unter 0,30 Internationale Einheiten/ml unabhängig von der Blutungsgeschichte oder unter 0,50 Internationale Einheiten/ml mit vorheriger Blutungsgeschichte. Funktioneller Defekt ist proportional zum quantitativen Defizit.	VWF-Konzentrate oder Desmopressin, wenn eine frühere Desmopressin-Testung* außerhalb der Schwangerschaft eine Wirksamkeit zeigte. Bei unbekannter Desmopressin-Ansprechhistorie mit VWF-Konzentraten behandeln (Die meisten Pat. mit Werten über 0,30 Internationale Einheiten/ml sprechen auf Desmopressin an.Bei unbekannter Desmopressin-Ansprechhistorie mit VWF-Konzentraten behandeln (Die meisten Pat. mit Werten über 0,30 Internationale Einheiten/ml sprechen auf Desmopressin an.
2A	Hauptsächlich funktionelle Anomalie mit einem Defizit an hochmolekularen Multimeren. Ratio VWF-Aktivität/VWF-Antigen von unter 0,7 und niedriges Verhältnis von VWF-CBA/ VWF-Antigen, was hauptsächlich auf einen funktionellen Defekt hinweist.	Meistens werden VWF-Konzentrate benötigt. Einige Pat. können auf Desmopressin ansprechen (erfordert eine vorherige positive Desmopressin-Testung).
2B	Ratio VWF-Aktivität/VWF-Antigen von unter 0,7 Multimeranalyse (Defizit großer Multimere) Thrombozytopenie vorhanden. Diagnose mit gezielter genetischer Testung bestätigen.	Desmopressin kontraindiziert, da es die Thrombozytopenie verschlimmern kann. Mit VWF-Konzentraten behandeln. Ggf. Thrombozytenkonzentrat
2M	Ratio VWF-Aktivität/VWF-Antigen von unter 0,7. Pathologische Interaktion zwischen VWF und Thrombozyten Glykoprotein-Ib-IX-V.	Die meisten Fälle erfordern VWF-Konzentrate. Einige Pat. können auf Desmopressin ansprechen (erfordert eine vorherige positive Desmopressin-Testung).
2N	Ratio VWF-Aktivität/VWF-Antigen von unter 0,7. Eingeschränkte VWF-Bindung an Faktor VIII, was zu niedrigen Faktor-VIII-Spiegeln führt.	Die meisten Fälle VWF-Konzentrate. Einige Pat. können auf Desmopressin ansprechen (erfordert eine vorherige positive Desmopressin-Testung).
3	Schwere quantitative Abnahme des VWF.	VWF-Konzentrate.

Legende:
Abkürzungen: Ag: Antigen; VWF: Von Willebrand Faktor; VWF:CBA: von Willebrand Faktor Collagen Bindungsaktivität

6.3.11 Homecare Service

In den letzten Jahren hat sich zunehmend ein Homecare Service für die Pat. etabliert.

Verschiedene Anbieter (z. B. Apotheken) bieten Unterstützung für Menschen mit von Willebrand-Erkrankung und anderen Gerinnungsstörungen an. Zu den Gründen, einen Homecare Service in Anspruch zu nehmen, gehören u. a. problematische Venenverhältnisse, Angst vor Nadeln, der emotionale Umgang mit der Erkrankung, die Organisation von Faktorpräparaten. Das Unterstützungsprogramm richtet sich an Menschen aller Altersgruppen. Das Team der Homecare Services sind meist Gesundheits- und Krankenpfleger:innen, die die Pat. auch zur Prophylaxe schulen und telefonische Unterstützung anbieten. Dadurch wird die Adhärenz der Pat. deutlich erhöht. Meist sind die Angebote noch durch ein Erinnerungsmanagement oder auch Hilfestellung bei der Dokumentation ergänzt. Eine Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärztinnen ist selbstverständlich.

Wir möchten an dieser Stelle nochmal betonen, dass eine multidisziplinäre Betreuung mit enger Zusammenarbeit zwischen Hämostaseologen, Gynäkologen und anderen Fachleuten entscheidend ist, um eine umfassende Betreuung zu gewährleisten [10, 34][133- 135].

6.3.12 Therapie von Notfällen

Pat. mit VWE sollten für den Notfall geschult sein und einen Notfallausweis besitzen.

Zudem sollte den Pat. bekannt sein, ob Sie DDAVP erhalten können und welches Faktorpräparat bereits eingesetzt wurde. Auch selbstwirksame Methoden wie Kälte und Druckverband sollten den Pat. bekannt sein. Im Einzelfall ist es sicherlich schwierig, den Zeitpunkt einer ärztlichen

Vorstellung einzuschätzen. Wichtig ist - unserer Meinung nach - dass den Pat. das Angebot einer Rückfrage gemacht wird und er sich bewusst ist, dass eine ärztliche Rücksprache möglich ist.

Durch die Komplexität der von Willebrand-Erkrankung passen auch nicht alle Therapien zu allen Pat.. Dies unterstreicht nochmal die Bedeutung eines individuellen Notfallausweises.

Es gibt verschiedene Arten von Notfällen, die zu Hause auftreten und nicht durch ein Trauma verursacht werden. Hier ist sicherlich in der Wahrnehmung von Pat. noch Aufholbedarf, da bei Notfall meist an einen Unfall gedacht wird und nicht an schwer zu stoppende Blutungen. Im Folgenden ein (wahrscheinlich nicht vollständiger praktischer Überblick).

Notfall Epistaxis: Zunächst sollten die Pat. sich aufrecht hinsetzen und den Kopf leicht nach vorn und nicht nach hinten neigen, dabei ruhig durch den Mund atmen. Die weichen Nasenflügel sollten für 5-10 Minuten gedrückt gehalten werden. Zusätzlich ist ein kühler Umschlag auf den Nacken oder Stirn sinnvoll [136].

Es ist wichtig, dass die Pat. wissen, wann Sie weitere Maßnahmen ergreifen müssen: (1) wenn die Blutung nach 15–20 Minuten Druck nicht stoppt, (2) wenn die Blutung sehr stark ist oder bei (3) Symptomen wie Schwindel , Schwäche oder Herzklopfen.

Dann steht die Blutstillung mit Faktorenkonzentrate im Vordergrund. Desmopressin dauert zu lange, ebenso Tranexamsäure und Nasenspray und Salbe ist nicht wirksam genug

Als Therapie kommt die Substitution mit einem VWF_Faktorenkonzentrat in Frage: Die Dosierung der verschiedenen Faktorenpräparate richtet sich nach der Zulassung (siehe Kapitel 6 Therapie und Zulassungsstatus).

Notfall Hypermenorrhoe: Trotz Einnahme der Basismedikation wie Tranexamsäure oder bereits erfolgter Hormoneinnahme kommt es immer wieder zu unstillbaren, Hb-Relevanten Blutungen [57].

Notfall obere gastronistestinale Blutung: Weiterhin ist die obere gastrointestinale Blutung Z. n. durch Angiodysplasien (siehe Kapitel 4.1.3), die sich auch mit Bauchschmerzen oder unspezifischen Symptomen bemerkbar machen kann, ein Notfall- insbesondere, wenn die Pat. noch nicht diagnostiziert sind. Auch hier ist eine Umstellung auf eine Prophylaxe sinnvoll [137].

6.4 spezielle Patientengruppen

6.4.1 Kinder und Jugendliche

Die Besonderheit bei Kindern und Jugendlichen liegt darin, dass DDAVP etc. kritisch zu sehen ist und nicht alle Medikamente zugelassen sind. Die Informationen sind in den jeweiligen Kapiteln inkludiert.

6.4.2 Frauen

Eine Umfrage unter Gynäkologen zeigte, dass das Bewusstsein für Blutungsneigungen, einschließlich VWE, als Ursache für Hypermenorrhoe bei Gynäkologen gering ist [138].

Wenn möglich sollten multidisziplinären medizinische Einrichtung, in denen Gynäkologen und Hämatologen/Hämostaseologen gemeinsam Patientinnen untersuchen, um die Behandlung starker Menstruationsblutungen bei Patientinnen mit Blutungsneigungen zu erleichtern [74].

Frauen mit bekannten Blutungsstörungen und starken Monatsblutungen sollten sich einer gynäkologischen Standarduntersuchung unterziehen, die für Frauen mit starken Monatsblutungen in der Allgemeinbevölkerung empfohlen wird, um häufige Unterleibserkrankungen wie Myome und Polypen auszuschließen, insbesondere solche, die auf eine Erstbehandlung nicht ansprechen [139].

Immer noch werden Frauen mit vererbten Blutungsneigungen wie die VWE häufiger wegen Blutungen überwiesen, haben eine längere diagnostische Verzögerung und benötigen häufig eine Behandlung aufgrund geschlechtsspezifischer Blutungen [140].

Es ist wichtig zu erwähnen, dass insbesondere die Hypermenorrhoe mit allen Folgeerscheinungen (Eisenmangel, Schwindel, sozialer Rückzug etc.) eine höhere Awareness bekommt.

Basistherapie der Hypermenorrhoe ist die Tranexamsäure, welche in der Dosierung 3x500 mg bis 3x1g für ca. 4-5 Tage eingenommen werden kann.

6.4.2.1 Hormone

Die internationalen Leitlinien [74] haben 2021 Empfehlung zur Behandlung der schweren Menstruationsblutung (Hypermenorrhoe) bei VWE ausgesprochen. Zunächst Tranexamsäure, wenn möglich DDAVP oder die Gabe von Faktorenkonzentraten. Leider basieren diese Empfehlungen auf geringer Daten- bzw. Studienlage. Entscheidungen über die Verwendung eines Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinsystems sollten analog der Leitlinie im Rahmen einer multidisziplinären Entscheidungsfindung (z. B. durch Gynäkologen, Hämatologen und Pat.) getroffen werden.

Anzumerken ist, dass die meisten hormonellen Kontrazeptiva nicht offiziell zur Behandlung einer Blutungsneigung zugelassen sind, sondern primär zur Empfängnisverhütung.

Eine Ausnahme ist das Präparat Qlaira®, eine Kombinationspille mit Estradiolvalerat und Dienogest. Diese ist in Deutschland zur Behandlung nicht organbedingter Menorrhagie zugelassen [141].

Für einige Patientinnen kann die Hormontherapie Vorteile bieten, wie die Behandlung von Menstruationsbeschwerden und Symptomen im Zusammenhang mit Endometriose und dem polyzystischen Ovarialsyndrom.

Bei Patientinnen mit hohem Risiko für Endometriumhyperplasie/Malignome, wie Frauen über 35 Jahren und Frauen mit polyzystischen Ovarien, hohem Body-Mass-Index und Begleiterkrankungen wie Diabetes und Bluthochdruck, ist jedoch Vorsicht hinsichtlich der Nebenwirkungen der Hormontherapie geboten.

Die Datenlage zur Behandlung mit Hormonen bei VWE ist gering: Es existieren zwei vergleichende Studien: eine randomisierte klinische Studie, in der Tranexamsäure mit Desmopressin verglichen wurde [142] und eine Beobachtungsstudie, in der Hormontherapie mit Desmopressin verglichen wurde [143].

Darüber hinaus fanden die Kolleginnen und Kollegen fünf Fallstudien über ein Levonorgestrel freisetzendes Intrauterinsystem [144- 148].

Eine nicht für VWE spezifische allgemeine Metaanalyse zur Hypermenorrhoe aus dem Jahre 2020 [149] konnte zeigen, dass die Levonogestrel-freisetzende Hormonspirale LNG-IUS die schwere Menstruationsblutung verbessern kann. Allerdings ist der Effekt ähnlich der einer Endometriumablation. Die Autoren sind sich zusammenfassend nicht sicher, ob die Ergebnisse besser oder schlechter verglichen mit denen einer Hysterektomie ist und weisen darauf hin,

dass die LNG-IUS wahrscheinlich ähnliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie andere medizinische Therapien hat.

Zusammenfassend gibt es nur eine Beobachtungsstudie, die sich mit der Hormongabe bei Patientinnen mit VWE befasst, keine prospektive Studie sowie kein Register.

Wir halten es deshalb für sinnvoll, die mittlerweile „automatisierte“ Empfehlung der Hormongabe, um die Blutung zu vermindern oder zu stoppen, zu überdenken.

Als nächsten Schritt, wird – sofern möglich- die Gabe von DDAVP empfohlen. Dies kann auch in Kombination sinnvoll sein. Zu beachten ist jedoch die Trinkmengenbeschränkung, die besonders in Sommer für die betroffenen Frauen eine Herausforderung sein kann und dann selbst wieder zu Hypotonie führen kann.

Die Möglichkeit einer Kurzzeit (intermittierenden) Prophylaxe während der Menstruationsblutung mit einem Faktorenpräparat sollte deshalb allen Frauen, die es benötigen, angeboten werden.

Ein weiterer unmeet need sind ältere Frauen mit VWE. Die Behandlung der Hypermenorrhoe wird häufig mit jungen Frauen assoziiert. Jedoch haben gerade Frauen in der beginnenden Menopause (erneut) starke Blutungen. Es existiert jedoch wenig awareness zu dem Thema.

Wir halten eine Erweiterung der Datenlage zu diesem Thema für essenziell.

Auch die Geburt und die Frage der möglichen Anästhesie sowie Blutungen in der Gravidität sind Themen, die durch die Komplexität einen besonderen Stellenwert besitzen (siehe Kapitel 6.6).

Die von Willebrand-Parameter steigen meist (vor allem bei den milden Formen) während der Gravidität an und können jedoch postpartal wieder abfallen. Dies ist sowohl den Patientinnen als auch dem betreuenden Umfeld wie Geburtshelfer, Hebammen etc. schwierig zu vermitteln. Leider wird den Patientinnen dadurch in manchen Kliniken entweder die Geburt an sich aber auch die PDA etc. verwehrt [150]. Auch die Kontrolle nach Geburt ist nicht immer sichergestellt, da meistens in der Folge das postpartale Blutungsrisiko unterschätzt wird und erschwerend noch unterschiedlich hoch ist. Der Zeitpunkt, wann die Vor-Schwangerschaftswerte wieder erreicht sind, wird mit 3 Wochen angegeben. Die Patientinnen und auch Wochenbetthebamme sollten diese Informationen erhalten [151].

Auch hier ist mehr Forschung bzw. Registerdaten sinnvoll.

Eine detaillierte Aufklärung der Patientinnen, aber auch der Familie, Material für Hebammen und Geburtshelfer, ein Brief mit Erläuterungen zur Geburt sind wichtige Maßnahmen, um dem Vorzubeugen. Die Klinik sollte das Faktorpräparat bereitstellen. Ein Notfallausweis allein ist nicht ausreichend. Ein multidisziplinäres Team aus Experten für Geburtshilfe, mütterlich-fetale Medizin, Hämostaseologie, Anästhesiologie sollte zur Verfügung stehen.

6.4.3 Pat. mit Hemmkörper gegen VWF

Wichtig ist unserem Gremium, dass auch bei Pat. mit VWE Hemmkörper auftreten können.

Der Typ-3-Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) ist durch das vollständige Fehlen von Von-Willebrand-Faktor (VWF) gekennzeichnet und führt zu einem schweren Blutungsphänotyp. Die Standardbehandlung besteht in einer Ersatztherapie mit VWF-haltigen Produkten. Ein zentrales Problem bei der Therapie ist, dass das Immunsystem gegen den verabreichten VWF Anti-VWF-Antikörper bilden kann. Diese Antikörper können entweder neutralisierend wirken, indem sie die Funktion des VWF blockieren, oder nicht neutralisierend sein, was dennoch die Wirksamkeit der

Therapie beeinträchtigen oder sogar zu schweren allergischen Reaktionen wie Anaphylaxie führen kann.

- 18 % der getesteten 49 Pat. mit Typ-3-VWE hatten Anti-VWF-Antikörper (Hemmkörper).
- Von diesen Antikörpern waren 67 % neutralisierend und 33 % nicht neutralisierend.
- Die Antikörper richteten sich gegen verschiedene VWF-Bindungspartner wie Faktor VIII, Kollagen III, Kollagen IV und Thrombozytenglykoprotein Ibα (GPIbα).
- 89 % der identifizierten Antikörper gehörten zur IgG-Klasse, insbesondere den Subklassen IgG1 und IgG4.

Diese wichtigen Erkenntnisse wurden im Rahmen des Zimmerman Programms gewonnen und sollten den Behandlern bewusst sein. Es gibt die Möglichkeit, die Antikörper mit ELISA zu bestimmen [152].

Eine neuere Studie untersuchte ebenfalls das Auftreten von Anti-VWF-Antikörpern. Diese wurden bei 8,4% der Probanden mit Typ 3 VWE gefunden, während neutralisierende VWF-Inhibitoren bei 6% gefunden wurden, hauptsächlich bei Probanden, die homozygot für VWF-Null-Allele waren [153, 154].

6.5 Besondere Situationen

6.5.1 Operative Eingriffe

Man unterscheidet prinzipiell zwischen kleineren und größeren operativen Eingriffen, also solche mit hohem und niedrigem Blutungsrisiko.

Eine Übersichtsarbeit gibt Anhaltspunkte zur Einteilung [155]:

Tabelle 6: Operative Eingriffe

	Allgemeine Chirurgie	Orthopädie	andere
Major	• otomie	Osteotomie	Zahn (mehr als 2)
	• ektomie	Arthrodese	
		Gelenkersatz	
		Osteosynthesis	
	Pseudotumor	Arthroskopie	
		Amputation	
Minor	ZVK Anlage	RSO*	Katarakt
	Magen-Darm Spiegelung etc.		1-2 Zähne

Legende:
ZVK: zentraler Venenkatheter RSO Radiosynoviorthese

Während es bei der Hämophilie gute Daten zum Blutungsrisiko gibt, existieren bei der VWE nur wenige Daten. Die Tabelle ist deshalb als Anhaltspunkt zu verstehen, angelehnt an die Empfehlungen für Pat. mit Hämophilie.

Für major Eingriffe gilt, dass sowohl FVIII- als auch VWF-Aktivitätswerte von ≥0,50 IU/ml für mindestens 3 Tage postoperativ angestrebt werden sollten. Die jeweiligen Zielwerte sollten je nach Pat., Art des Eingriffs und Blutungsanamnese sowie Verfügbarkeit von VWF- und FVIII-Tests individuell festgelegt werden.

Die Dauer der Behandlung kann je nach Art der Operation variieren. Das gibt den Behandlern einerseits Therapiefreiheit, unterstreicht jedoch die Bedeutung der Von Willebrand-Erkrankung als komplexem Krankheitsbild.

Es existiert eine interessante Metaanalyse zu der Fragestellung der optimalen postoperativen VWF:Ag /FVIIIc-Spiegel [156].

Auch hier gilt, dass angesichts der geringen Evidenz als Grundlage für Therapieentscheidungen ein Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung für individualisierte Therapiepläne von großer Bedeutung ist.

Eine weitere Publikation untersuchte die Zielwerte für operative Eingriffe. Es zeigte sich eine mittlere FVIII-Aktivität von 1,344 IU/ml (134%) und eine mittlere VWF-Aktivität von 0,924 IU/ml (92%). Darunter war die hämostatische Wirksamkeit in 92 % der Fälle ausgezeichnet, in 4 % der Fälle gut und in 4 % der Fälle schlecht. Es gab keine postoperativen Blutungskomplikationen, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse oder thrombotische Ereignisse. In einer anderen Studie wurde ein mittlerer FVIII-Spiegel von 1,15 IU/ml (IQR, 0,97-1,34 IU/ml) und ein mittlerer VWF-Spiegel von 0,85 IU/ml (IQR, 0,67-1,03 IU/ml) bei einer hämostatischen Wirksamkeit von 100 % und ohne thrombotische Ereignisse berichtet. Diese Fallserien widerspiegeln wahrscheinlich die Gewohnheit vieler Behandler, die VWF:Ag sowie FVIIIC-Spiegel in den Normbereich zu bringen [157, 158].

Es gibt wenig Daten zu den Blutungsrisiken bei Impfungen, insbesondere im Vergleich zu Pat. mit Hämophilie. Prinzipiell können alle Impfungen durchgeführt werden und die Standardimpfungen sind sehr sinnvoll. Das Blutungsrisiko ist auch bei i.m. Applikation nicht als hoch einzuschätzen. Vor der Impfung kann eine prophylaktische Gabe von Von-Willebrand-Faktor/Konzentrat oder Desmopressin (bei milden Formen) bzw. Tranexamsäure helfen, das Blutungsrisiko zu reduzieren- insbesondere bei Blutungen in der Anamnese und/ oder einer Restaktivität unter 10%.

Anzumerken ist noch, dass die meisten Impfungen auch subkutan zugelassen sind (siehe RKI-Homepage)

Allgemeine Maßnahmen wie ein Druckverband nach der Injektion sind sinnvoll [159, 160].

6.6 Management während Schwangerschaft und Geburt

6.6.1 Schwangerschaft

Es sollte eine individuelle Risikobewertung durchgeführt werden, bei der die Diagnose und die Vorgeschichte der Patientin berücksichtigt werden. Regelmäßige Kontrolle der VWF- und FVIII-Spiegel sind sinnvoll, im dritten Trimester jedoch unbedingt empfohlen.

VWE Typ 1: Bei vielen Frauen steigen die VWF-Aktivitätswerte im dritten Trimester auf normale Werte an. Dennoch bleibt das Blutungsrisiko insbesondere bei niedrigen Ausgangswerten (<30 %) bestehen.

VWE Typ 2: Die VWF-Spiegel können normal erscheinen, doch der Faktor ist funktionsgestört. Daher ist häufig eine Faktor Gabe erforderlich.

VWE-Typ 3: Frauen mit diesem Subtyp zeigen keinen Anstieg des VWF während der Schwangerschaft und haben ein besonders hohes Risiko für Blutungskomplikationen.

Die Betreuung von Frauen mit VWE während der Schwangerschaft und Geburt erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfern und Hämatologen. Ziel ist es, Blutungskomplikationen zu verhindern, ohne unnötige Eingriffe zu riskieren. Die Faktortherapie

sollte frühzeitig geplant werden, um sowohl die Sicherheit der Mutter als auch des Kindes zu gewährleisten. Dabei sind sowohl das Risiko einer postpartalen Blutung (PPH) bei der Mutter als auch potenzielle Blutungen beim Neugeborenen zu berücksichtigen. Als therapeutische Maßnahmen kommen die Faktorgabe, Antifibrinolytika (z. B. Tranexamsäure) sowie Thrombozytentransfusionen in Frage. Empfohlen bei Thrombozytenwerten <50 × 10^9/L, insbesondere bei VWE Typ 2B [161].

6.6.2 Peri- und postpartales Management

6.6.2.1 Einleitung

Bei den Patientinnen mit Von Willebrand-Erkrankung besteht die Gefahr einer PPH (postpartalen Hämorrhagie).

Bei der primären PPH besteht per definitionem ein Blutverlust von mehr als 500 ml innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt.

Von einer sekundären PPH spricht man, wenn die Blutung zwischen 24 Stunden und 6 Wochen nach der Geburt auftritt [162- 164].

6.6.2.2 Peripartale Empfehlungen /Geburtshilfliche Maßnahmen:

Es besteht zunächst keine Präferenz für einen Geburtsmodus. Eine Sectio gilt nicht als Routineverfahren, wird aber durchgeführt, wenn medizinisch erforderlich. Eine adäquate Faktorersatztherapie sollte gewährleistet sein.

Bei Frauen mit VWE, bei denen eine neuraxiale Anästhesie z. B. PDA während der Wehen sinnvoll ist, galt ein VWF-Aktivitätswert über 0,50 (bis 1,50 IE/ml) als ausreichend. Frühere Arbeitsgruppen empfahlen, zur Ermöglichung einer neuraxialen Anästhesie einen Zielwert von ≥ 0,50 IE/mL anzustreben, anstelle des zuvor geforderten Aktivitätsniveaus von > 1,50 IE/mL. Diese Absenkung basierte auf der Annahme, dass bereits moderate Aktivitätswerte in diesem Bereich ein ausreichendes hämostatisches Sicherheitsniveau gewährleisten [74].

In einer Single Centre Studie wurden höhere Zielwerte für VWF und FVIII:C zum Zeitpunkt der Entbindung angestrebt, um das Risiko von Blutungskomplikationen zu reduzieren. Ziel dieser Studie war es, die geburtshilflichen Ergebnisse von schwangeren Personen mit VWE unter diesem Behandlungsprotokoll zu untersuchen, Dafür wurden zwischen 2015 und 2023 47 Einlingsgeburten bei 41 Patientinnen, die zu 46 Lebendgeburten und einem fetalen Tod führten, eingeschlossen. Eine frühe PPH trat bei 12,8 % (6/47) der Entbindungen auf. Zwei Patientinnen benötigten Bluttransfusionen. Eine Patientin erlitt eine schwere Blutung, die eine ungeplante Hysterektomie und eine Verlegung auf die Intensivstation erforderlich machte.

Es traten keine thrombotischen Ereignisse auf. Das gezielte Anstreben höherer Spitzenwerte von VWF und FVIII:C (≥100 U/dL) im Plasma scheint wirksam zu sein, um das Risiko von geburtsbedingten Blutungskomplikationen bei Patientinnen mit VWE zu verringern. Dennoch bleibt die Rate der frühen PPH im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weiterhin unbefriedigend hoch. Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Optimierungen in der Betreuung [165].

Eine weitere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass trotz der angestrebten Zielwerte von ≥100 IU/dL für den Von-Willebrand-Faktor (VWF) und Faktor VIII:C (FVIII:C) zum Zeitpunkt der Entbindung die Rate an PPH bei Patientinnen mit Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) weiterhin erhöht bleibt, selbst bei prophylaktischer Faktor-Ersatztherapie [166].

Die frühere Empfehlung konzentrierte sich auf die Ergebnisse des Anästhesieverfahrens selbst und nicht auf die Auswirkungen der VWF-Spiegel auf die Postpartale Blutung, bei der in einigen Situationen VWF-Aktivitätswerte von >1,50 U/dl empfohlen werden können.

Die VWF-Aktivitätswerte sollten bei >0,50 U/dl gehalten werden, solange die Epiduralanästhesie besteht und für mindestens 6 Stunden nach der Entfernung.

Die Patientinnen sollten auch auf ein Thromboserisiko nach der Entbindung untersucht werden, und bei Bedarf sollte eine Prophylaxe (z. B. Kompressionsstrümpfe oder niedermolekulares Heparin) durchgeführt werden [167- 170].

6.6.2.3 Postpartales Management

Erfreulicherweise existieren bereits einige Handlungsempfehlungen.

Sollten die von Willebrand-Parameter unter den gewünschten Bereich von 50% fallen, wird nach einer vaginalen Geburt eine 3- bis 5-tägige Substitution empfohlen, nach einer Sectio eine Verlängerung auf 5 bis 7 Tage. Optimal unter Kontrolle der Von Willebrand-Parameter.

Nach der Geburt fallen die VWF- und FVIII-Werte schnell ab, wodurch das Risiko für sekundäre PPH steigt. Dies sollte entsprechend den Kollegen sowie Patientinnen und ihren Familien bewusst sein.

Der Einsatz von niedermolekularem Heparin wird empfohlen, um thrombotische Komplikationen zu vermeiden.

Patientinnen, die zu stillen beabsichtigen, sollten über die Sicherheit von Tranexamsäure während der Stillzeit in Verbindung mit ihren Vorteilen bei der Blutungsreduktion aufgeklärt

Tranexamsäure kann eingesetzt werden, um Blutungen im Wochenbett bei Frauen mit VWE zu reduzieren. Insbesondere sekundäre postpartale Blutungen können effektiv reduziert werden. Die Studienlage weist jedoch auf unsichere Effekte bei primären PPH und anderen wie schwere Blutungen. Es zeigte sich eine Tendenz zur Risikoreduktion von PPH und bei schweren Blutungen (RR = 0,25; 95 %-KI: 0,04–1,75/ RR = 0,36; 95 %-KI: 0,05–2,59). Das Risiko von vaginalen Hämatomen konnte nur möglicherweise reduziert werden RR = 0,34; 95 %-KI: 0,02–6,39) [171].

Dies gilt sowohl für Patientinnen mit VWE Typ 1, kann aber auch potenziell bei VWE Typ 2 (und 3) gegeben werden. Die Dosierung der oralen Einnahme beträgt 25 mg/kg (ca. 1000–1300 mg)

Eine kürzlich erschienen Studie zeigte eindrückliche Daten der Wirksamkeit von Tranexamsäure bezogen auf sekundäre PPH, Hb-Abfall und Notwendigkeit weiterer Medikation. Allerdings gilt diese Studie nicht nur für Patientinnen mit VWE. Die Autoren schlussfolgern, dass eine prophylaktische Gabe von Tranexamsäure zur Geburt für alle Frauen eine Option wäre [172].

Mit diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, weitere Studien bzw. Registerdaten zu diesem Thema für die Patientinnen zu sammeln [173].

Es existieren keine prospektiven oder vergleichende Studien und die Empfehlung für die Patientinnen mit VWE sind angelehnt an die Empfehlungen der Frauen mit Hämophilie.

6.7 Schmerzmittel

Die Frage geeigneter Schmerzmittel für Pat. mit VWE ist eine häufige Fragestellung in der Praxis. Allgemein gilt, Schmerzmittel, die die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen oder die Blutgerinnung hemmen, möglichst zu vermeiden. Pat. mit schwereren Formen (Typ 3 oder schwere Typ-2-Formen) benötigen oft engmaschige Überwachung und oder Substitution

Als geeignete Schmerzmittel werden zunächst Acetaminophen (Paracetamol) angesehen, welches keine Interaktion mit der Hämostase aufweist und besonders geeignet für leichte bis moderate Schmerzen (z. B. Kopfschmerzen, Zahnschmerzen) ist. Ein weiteres Medikament ohne gerinnungshemmende Eigenschaften ist Metamizol (Novaminsulfon). Dies kann auch bei stärkeren Schmerzen eingesetzt werden. Jedoch ist das potenzielle Risiko für Agranulozytose zu beachten.

Für starke Schmerzen (z. B. postoperativ oder chronische Schmerzen) stehen auch Opioide (z. B. Tramadol, Morphin) zur Verfügung. Diese sollten aufgrund der Nebenwirkungen und der Abhängigkeitsgefahr nicht ohne ärztliche Aufsicht eingenommen werden.

Als nicht empfohlenes Schmerzmittel gilt insbesondere Acetylsalicylsäure. Sollte der Einsatz aufgrund einer Begleiterkrankung notwendig sein: siehe Kapitel 6.8.4.

Bei den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR, z. B. Ibuprofen®, Diclofenac®) gilt zu beachten, dass sie die Thrombozytenfunktion hemmen und dadurch das Blutungsrisiko steigern können. Jedoch scheint /ist das Blutungsrisiko unter Ibuprofen nicht so hoch wie unter ASS, da es keine irreversible Hemmung der Thrombozytenaggregation auslöst.

Auswertungen konnten zudem zeigen, dass ein gemäßigter Einsatz von Ibuprofen nicht zu einem klinisch relevanten Blutungsrisiko führt. Zu beachten ist, dass sich diese Auswirkungen nicht auf Pat. mit VWE beziehen. Dazu liegen keine Daten vor, obwohl in der Praxis durchaus Ibuprofen in niedriger Dosis ohne Blutungskomplikationen eingesetzt wird [174, 175].

Für Pat. stehen insbesondere bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) mit den selektiven COX-2-inhibitoren (wie Celecoxib®) Alternativen zur Verfügung.

Insgesamt sollten Schmerzmittel in der niedrigsten effektiven Dosis und der kürzest möglichen Dauer eingesetzt werden und möglichst mit den behandelnden Ärzten abgestimmt sein [176, 177].

6.8 Alte Pat., Komorbiditäten, Komedikation

6.8.1 Grundlagen/Einleitung

Bei den Pat. mit VWE ist die Lebenserwartung annähernd der Normalbevölkerung entsprechend und deshalb können Begleiterkrankungen auftreten, die Einfluss auf die Therapieentscheidung und das Blutungsrisiko haben [178].

Es stellt sich insbesondere die Frage, ob bei Pat. mit VWE und kardiovaskulären Erkrankungen, die eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien benötigen, eine solche Behandlung durchgeführt werden sollte (siehe Kapitel 6.8.4).

Zu erwähnen ist, dass eine VWE nicht vor dem Auftreten von Thrombosen und endothelialer Dysfunktion als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen schützt [179]. Zudem ändert sich im Alter auch nochmal die Blutungsneigung. (siehe Kapitel 5.2 Diagnostik)

6.8.2 Komorbiditäten

Prinzipiell können Pat. verschiedene die Therapie beeinflussend Komorbiditäten erleiden. Die im Folgenden vorgestellten Erkrankung bedürfen der Überprüfung, ob eine Prophylaxe sinnvoll ist.

6.8.3 Gelenkschäden (Hämarthrosis und Arthropathie)

Der Hauptgrund, warum Pat. mit VWE eine Prophylaxe starten, sind Gelenkblutungen (40%) [180].

Pat. mit phänotypisch schwerer VWE haben ein erhöhtes Risiko, eine Arthropathie zu entwickeln, insbesondere nach Gelenkblutungen. Gelenkblutungen werden bei etwa 50 % der Pat. mit VWE-Typ 3 und bei 5-10 % der Pat. mit mittelschweren bis schweren Formen von VWE Typ 1 und Typ 2 beobachtet. Umfassende Daten zur Prävalenz und zum Schweregrad der Arthropathie sind jedoch nur begrenzt verfügbar [181, 182].

Retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass Gelenkblutungen einen negativen Einfluss auf die Gelenkgesundheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben [183]. Eine niederländische Fall-Kontroll-Studie hat die Inzidenz und den Schweregrad von Arthropathien bei VWE-Pat. untersucht die soziale Teilhabe bei VWE-Pat. mit und ohne klinisch manifeste Gelenkblutungen.

Der Hemophilia Joint Health Score (HJHS) wurde entwickelt und validiert, um Arthropathien bei Kindern zu erfassen [184].

Er wird auch zur Gelenkbeurteilung bei Von Willebrand Pat. im klinischen Alltag benutzt.

Es zeigte sich, dass 40% der VWE-Pat. mit einer dokumentierten Anamnese von behandelten Gelenkblutungen bei der körperlichen Untersuchung eine Arthropathie (HJHS ≥10) aufweisen, während 25% radiologische Anzeichen einer Arthropathie in Sprunggelenk, Knien oder Ellbogen (PS >3) zeigen. Im Gegensatz dazu war die Prävalenz der Arthropathie bei VWE-Pat. ohne Gelenkblutungen in der Anamnese signifikant niedriger - 10% mit HJHS ≥10 und 4% mit PS >3.

Die Arthropathie war stark assoziiert mit klinisch signifikanten Gelenkschmerzen, eingeschränkter sozialer Teilhabe und größeren funktionellen Einschränkungen. Prädiktoren für die Entwicklung einer Arthropathie bei VWE Pat. waren ein Faktor VIII-Spiegel (FVIII) von <10 IU/dl und die kumulative Anzahl von Gelenkblutungen. Die Arthropathie bei diesen Pat. korreliert mit erheblichen funktionellen Einschränkungen, eingeschränkter sozialer Teilhabe und häufigen Gelenkschmerzen, was die langfristigen Auswirkungen von Gelenkblutungen bei VWE unterstreicht [185].

Wir empfehlen deshalb das routinemäßige Screening (HJHS, Sonographie oder radiologisch) bei Pat. mit einer Restaktivität von unter 30 IU/dl unabhängig vom Schwergrad sowie bei allen Pat. mit bekannten Gelenkschmerzen jedweder Art [186, 187].

Bei Pat. mit einer stattgehabten Gelenkblutung sollte eine Prophylaxe in Erwägung gezogen werden (siehe Kapitel 4.1.1 und Kapitel 6.3.10).

Weitere Studien sind sinnvoll.

6.8.4 kardiovaskuläre und thrombotische Erkrankung sowie Vorhofflimmern

Es gibt keine vergleichende Studie zur Frage, unter welchen Gesichtspunkten eine Antikoagulantien ohne deutlich verstärkte Blutungsgefahr durchführbar ist.

Eine Überprüfung der Literatur zeigte 2 Fallserien, über die in 3 Quellen berichtet wurde [188-190].

Die Pat. sollten über die Risiken und den Nutzen von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien aufgeklärt werden, um eine gemeinsame Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Bei Pat. mit einem schweren Blutungsphänotyp (z. B. schwere VWE vom Typ 1, Typ 2 oder Typ 3) kann eine Prophylaxe mit VWF-Konzentrat erforderlich sein, um Blutungen während einer Thrombozytenaggregationshemmer- oder Antikoagulanzientherapie zu verhindern.

Eine DDAVP-Therapie ist generell kontraindiziert bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, zerebro-vaskuläre Erkrankungen und periphere Gefäßerkrankungen) und/oder erhöhtem Thromboserisiko.

Bei den 26 Pat. mit VWE in der Serie (Literatur siehe oben) gab es 1 schwerwiegendes Blutungsereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte, Transfusionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und starke Menstruationsblutungen wurden nicht berichtet.

Das Leitliniengremium des ISTH/WFH berichteten über ihre Erfahrungen mit 65 Pat. mit VWE, denen eine Thrombozytenaggregationshemmer- oder Antikoagulanzientherapie für kardiovaskuläre Erkrankungen empfohlen wurde. Bei den 56 Pat., die diese Therapie erhielten, und bei den 9 Pat., die keine Therapie erhielten, obwohl sie empfohlen wurde, waren die mittlere Sterblichkeit, thrombotische Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte und Blutungen in beiden Gruppen gering, und die meisten Pat. hatten nach Angaben ihrer Ärzte eine akzeptable gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusammenfassend verringern unter - Berücksichtigung der Evidenz- sowohl Thrombozytenaggregationshemmer als auch Antikoagulantien das Risiko für thromboembolische Komplikationen.

In Anbetracht des potenziell großen Nutzens dieser Therapien, der in großen Studien zu Herz-Kreislauf- Erkrankungen bei Pat. ohne VWE festgestellt wurde, sollte die Therapie den Pat. mit VWE nicht vorenthalten werden.

Analog den Leitlinien der WFH/ISTH sollten Maßnahmen in Betracht gezogen werden, die die Dauer der erforderlichen Thrombozytenaggregationshemmer- oder Antikoagulanzien-Therapie begrenzen (z. B. nicht- medikamentenbeschichtete Stents). Bei Pat. mit einem schweren Blutungsphänotyp kann eine Prophylaxe mit VWF- Konzentrat oder die Gabe von Tranexamsäure erforderlich sein, um Blutungen zu minimieren. Ein individueller Behandlungsplan (z. B. Verabreichung von VWF-Konzentrat zur Prophylaxe) sollte entwickelt werden.

Mittlerweile gibt es jedoch Drug-eluting STENTS der zweiten Generation, die aufgrund der kurzen einmonatigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Pat. mit Blutungsrisiko kompatibel sind- sie wurden daher kürzlich als erste Wahl für Hämophilie-Pat. vorgeschlagen. Dieses Vorgehen scheint auch für Pat. mit VWE sinnvoll [191].

Die Entscheidungen zur kardiologischen Therapie bzw. Intervention sollten unter Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos durch die vWE getroffen werden. Daher ist eine interdisziplinäre Diskussion mit den Kardiologen wichtig [192].

Neben der Frage der Dauerantikoagulation aufgrund von Vorhofflimmern oder ähnlichem gibt es auch Therapieempfehlungen zu Koronarangiographie und Katheterablationen. Diese scheinen nach der Substitution mit VW- Faktor bei Pat. mit VWE und HA sicher und durchführbar zu sein. Die Dosis entspricht den Operationen der kleinen operativen Eingriffe. Die Empfehlungen richten sich in etwa nach denen der Pat. mit Hämophilie [193, 194].

6.9 Lebensqualität und Fatigue/Depression

Mehrere Studien zeigten, dass Depressionen und Angstzustände auch bei Pat. mit VWE auftreten. Es konnte zudem gezeigt werden, dass ein Mangel an sozialer Unterstützung und die Häu-

figkeit der Blutungen wichtige Faktoren im Zusammenhang mit Depressionen und Angstzuständen in diesen Kohorten ist [195- 197].

Lange Zeit wurde der mentalen Gesundheit der VWE-Pat. keine Beachtung geschenkt. Ein Screening für psychische Gesundheit ist auch bei Pat. mit VWE zur gesamtheitlichen klinischen Beurteilung sinnvoll [198].

Zur Fatigue gibt es keine Daten.

6.10 Sport

Aktuell gibt es keine prospektive Studie. Eine Fragebogenauswertung bzw. Registerdaten zeigte allgemein, dass Pat. mit Von Willebrand-Erkrankung Sport machen und teilweise Blutungsprobleme haben. Eine Handlungsempfehlung lässt sich daraus nicht ableiten [199].

Die Empfehlungen, die online nachzulesen sind, richten sich meist nach den Empfehlungen der Hämophilie. Zusammenfassend sollen Sportarten mit hohem Verletzungs- und dadurch erhöhtem Blutungsrisiko vermieden werden. Dies wird der Komplexität der VWE sowie den Pat. mit verminderten von Willebrand-Faktor in der Grauzone, aber auch mit bestehenden Einblutungen, jedoch nicht gerecht. Eine allgemeingültige Empfehlung für alle Typen der VWE kann nicht ausgesprochen werden.

6.11 Alternative und komplementäre Behandlungsmethoden

Nach unserem Wissen gibt es keine Studie und keine ausreichende Datenlage die explizit komplementärmedizinischen Arzneimittel bei Pat. mit VWE untersucht.

Ein im Alltag häufig eingesetztes Präparat aus der Komplementärmedizin ist Agnus castus. Dieses hat seinen Stellenwert in der Behandlung des prämenstruellen Syndroms. In verschiedenen Studien scheint es einen positiven Effekt zu haben und keine Nebenwirkungen [200, 201].

Die Gattung Arnica L. (Asteraceae) umfasst mehrjährige Kräuter, die in der Nordhalbkugel heimisch sind. Sie besitzt verschiedene biologische Aktivitäten wie antioxidative, entzündungshemmende, antibakterielle, antimykotische und antitumorale Wirkungen. Arnika-Formulierungen werden hauptsächlich zur Schmerzbehandlung eingesetzt. In einem systematischen Review wurden Studien zusammengefasst, die sich mit der Anwendung von Arnica-Produkten bei Schmerzen und Entzündungssymptomen aufgrund von Sportverletzungen und chirurgischen Eingriffen befassen [202]. Es scheint positive Effekte auf die Wundheilung und Schmerzen zu haben.

Auch kalte Umschläge haben einen positiven Effekt durch Vasokonstriktion. Sie sind jedoch bei schweren Blutungen oder tieferliegenden Gefäßen nicht ausreichend wirksam.

Die Anwendung von Kälte ist unterstützend [203].

6.12 Innovative Therapieformen, die nicht zugelassen sind

Die neueren Therapieansätze für die Behandlung der von-Willebrand-Erkrankung (VWE) bringen einige innovative Medikamente und Behandlungsmöglichkeiten hervor [55].

6.12.1 Emicizumab

Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, der zur Behandlung von Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper entwickelt wurde. Emicizumab bildet eine Brücke zwischen den aktivierten

Faktoren IX und X und ersetzt so die Funktion von FVIII. Emicizumab ist für die VWE nicht zugelassen.

Bei VWE-Pat., insbesondere bei Typ 3, wurde die Off-Label-Anwendung von Emicizumab erfolgreich getestet [204]. Insbesondere für Pat. mit Hemmkörpern stellt das Medikament deshalb eine gute Alternative dar. Fallberichte zeigen eine erhebliche Verbesserung der Hämostase bei Pat., die auf andere Behandlungen nicht ansprachen. Die subkutane Verabreichung machen Emicizumab zudem für Pat. attraktiver, die eine weniger aufwändige Behandlung zur Prophylaxe bevorzugen [205].

Im Gegensatz zur intravenösen Prophylaxe, bei der mehrere Infusionen von Gerinnungsfaktorkonzentrat pro Woche verabreicht werden, wird Emicizumab wöchentlich, zweiwöchentlich oder monatlich subkutan (SC) verabreicht, was den Aufwand erheblich verringert [204][206- 208].

Diese Fallberichte umfassen die erfolgreiche Behandlung von Hämarthrosen bei Männern und Frauen sowie eine erhebliche Verbesserung der Hämoglobin-Monovolumenkonzentration bei einem 11-jährigen Mädchen mit VWE-Typ 3, Anämie und hypovolämischem Schock. Sie hatte weder auf eine Hormontherapie, Kryopräzipitat noch auf Tranexamsäure angesprochen. Nach der Zugabe von niedrig dosiertem Emicizumab (3 mg/kg SC, einmal im Monat) traten keine weiteren Menorrhagien oder Blutungen mehr auf [208]. Darüber hinaus zeigen aktuelle In-vitro-Untersuchungen eine Verbesserung der Thrombusbildung unter Scherung bei allen VWE-Typen, wodurch sich der klinische Einsatz möglicherweise über den VWE-Typ 3 hinaus erweitern lässt [209].

6.12.2 Gentherapie

Es existieren bereits präklinische Gentransferstudien für den von-Willebrand-Faktor (VWF). Aber es gibt keine laufenden klinischen Studien, die sich speziell auf diese Therapieform für VWE konzentrieren [210- 215].

6.12.3 weitere Medikamente VGA039 und BT200 (Rondoraptivon Pegol)

Derzeit werden noch Studien in unterschiedlichen Phasen zu VGA039 (ein monoklonaler Antikörper, der gegen das humane Protein S gerichtet ist und dessen Cofaktoraktivität für den Tissue factor inhibitor α und das aktivierte Protein C hemmt) sowie BT200 (Rondoraptivon Pegol) durchgeführt. BT200 ist ein pegyliertes Aptamer, dass gezielt an die A1-Domäne des VWF bindet und die Clearance von VWF und FVIII verlangsamt, wodurch ihre Konzentrationen im Blut ansteigen [216- 220].

Weiteres siehe Kapitel 10 klinische Studien und im Zulassungsstatus.

7 Rehabilitation

7.1 Sozialrecht (gilt nur für die Bundesrepublik Deutschland)

Die Einschätzung des Grades der Behinderung (GdB) gem. Sozialgesetzbuch Neun (SGB IX – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen) richtet sich nach den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen (VMG) Teil B. Darin gibt es keine spezifischen Vorgaben für Pat. mit von Willebrand-Erkrankung. Diese gehört zu Nr. 16.10 Hämophilie; Hämophilie und entsprechende plasmatische Blutungskrankheiten (je nach Blutungsneigung).

Nach Nr. 16.10 der VMG sind folgende Grade der Behinderungen vorgesehen, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Grade der Behinderung

Blutungsneigung	GdB
ohne wesentliche Auswirkungen	10
mäßige Auswirkungen	20-40
Starke Auswirkungen (starke Blutungen bereits bei leichten Traumata)	50-70
ständige klinisch manifeste Blutungsneigung (Spontanblutungen, Gefahr lebensbedrohlicher Blutungen)	80-100

Nach Auffassung der Rechtsprechung ist für die Einschätzung allein die tatsächliche Blutungsneigung ausschlaggebend und nicht die abstrakte Möglichkeit, dass es in der Zukunft zu starken Blutungen kommen könnte.

7.2 Belastungsgrenzen.

Die sogenannte Belastungsgrenze legt einen jährlichen Maximalwert für Zuzahlungen fest. Ab diesem Wert entfallen Zuzahlungen. Für chronisch Kranke gibt es eine niedrige Belastungsgrenze von 1% des Familieneinkommens.

7.3 Besonderheiten bei Kindern, die eine Faktorengabe brauchen

Erzieherinnen und Erzieher sind nicht verpflichtet, Gerinnungsfaktoren intravenös zu verabreichen. Es gibt kein spezifisches Gesetz, das die Verweigerung der intravenösen Medikamentengabe durch Erzieherinnen und Erzieher regelt, aber durch die allgemeine rechtliche Struktur (Arbeitsrecht, Berufsrecht, Aufsichtspflicht) ist klar definiert, dass Erzieherinnen und Erzieher dazu nicht verpflichtet sind. Sollte das Kind zu jung sein, um es selbst applizieren, ist es sinnvoll eine Notdosis im Kindergarten/Schule zu lagern, so dass im Notfall Angehörige oder der Notarzt die Faktorengabe durchführen können.

In KITA und Schule unterliegen alle Kinder aufgrund ihrer Minderjährigkeit einer Aufsichtspflicht des Personals. (§ 832 BGB). Kinder mit VWE sind hier weder eine Ausnahme noch sind besondere Anforderungen wichtig.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nach Expertenmeinung wird den Pat. empfohlen, sich regelmäßig im behandelnden Zentrum vorzustellen. Bei dem Besuch können offene Fragen wie Schmerzmittel, Stärke der Hypermenorrhoe, Epistaxis Erhebung der Behandlungszufriedenheit, Talspiegel, etc. geklärt werden. Zudem sollte die immer die Indikation zu einer Prophylaxe evaluiert werden. Wichtig ist, dass aufgrund der bekannten Schwankungen der Von Willebrand-Parameter eine Kontrolle vor einem geplanten operativen Eingriff stattfindet- sofern möglich. Bei elektiven Eingriffen geschieht dies optimalerweise 2-3 Wochen vorab.

Aber auch Frauen im Wochenbett sollten sich vorstellen, insbesondere bei starken Blutungen. Die gängige Praxis in D, A, CH ist so, dass sich die Pat. mit milden Verläufen regelhaft einmal jährlich, die mit schweren Verläufen alle 3-6 Monate vorstellen.

9 Literatur

1. von Willebrand E. A.: Hereditaer pseudohemofili [Hereditäre Pseudohemophilie]. Finska Läkaresällskapets Handlingar, 1926. Vol. 68: p. 87–112.

2. Weiss, Sussman,Hoyer, Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor. Studies on posttransfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand's disease. J Clin Invest, 1977. 60(2): p. 390-404. DOI:10.1172/jci108788
3. Bowman, Hopman, Rapson, et al., The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. J Thromb Haemost, 2010. 8(1): p. 213-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2009.03661.x
4. Schneppenheim R, Hämophilie und von Willebrand-Syndrom Diagnostik und Therapie in Hämostaseologie für die Praxis. 2012, Bruhn A. ISBN:9783794565887
5. Colonne, Reardon, Curnow, et al., Why is Misdiagnosis of von Willebrand Disease Still Prevalent and How Can We Overcome It? A Focus on Clinical Considerations and Recommendations. J Blood Med, 2021. 12: p. 755-768. DOI:10.2147/jbm.S266791
6. Swami,Kaur, von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. Clin Appl Thromb Hemost, 2017. 23(8): p. 900-910. DOI:10.1177/1076029616675969
7. Miesbach, Halimeh, Platokouki, et al., An open-label, multi-centre, post-marketing study to assess the efficacy and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate in patients with von Willebrand disease. Haemophilia, 2024. 30(1): p. 236-240. DOI:10.1111/hae.14868
8. Seidizadeh, Eikenboom, Denis, et al., von Willebrand disease. Nat Rev Dis Primers, 2024. 10(1): p. 51. DOI:10.1038/s41572-024-00536-8
9. Borràs, Batlle, Pérez-Rodríguez, et al., Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. Haematologica, 2017. 102(12): p. 2005-2014. DOI:10.3324/haematol.2017.168765
10. Miesbach,Berntorp, Translating the success of prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease. Thromb Res, 2021. 199: p. 67-74. DOI:10.1016/j.thromres.2020.12.030
11. Heijdra, Cnossen,Leebeek, Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. Drugs, 2017. 77(14): p. 1531-1547. DOI:10.1007/s40265-017-0793-2
12. Veyradier, Boisseau, Fressinaud, et al., A Laboratory Phenotype/Genotype Correlation of 1167 French Patients From 670 Families With von Willebrand Disease: A New Epidemiologic Picture. Medicine (Baltimore), 2016. 95(11): p. e3038. DOI:10.1097/md.0000000000003038
13. Rodeghiero, Castaman,Dini, Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood, 1987. 69(2): p. 454-9. PMID:3492222
14. Sadler, Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. Blood, 2003. 101(6): p. 2089-93. DOI:10.1182/blood-2002-09-2892
15. Seidizadeh, Baronciani, Pagliari, et al., Phenotypic and genetic characterizations of the Milan cohort of von Willebrand disease type 2. Blood Adv, 2022. 6(13): p. 4031-4040. DOI:10.1182/bloodadvances.2022007216
16. Rodeghiero,Castaman, von Willebrand Disease: Epidemiology, in Textbook of Hemophilia. 2014. p. 362-369. DOI:10.1002/9781118398258.ch49
17. Mannucci, Bloom, Larrieu, et al., Atherosclerosis and von Willebrand factor. I. Prevalence of severe von Willebrand's disease in western Europe and Israel. Br J Haematol, 1984. 57(1): p. 163-9. DOI:10.1111/j.1365-2141.1984.tb02876.x
18. Berliner, Seligsohn, Zivelin, et al., A relatively high frequency of severe (type III) von Willebrand's disease in Israel. Br J Haematol, 1986. 62(3): p. 535-43. DOI:10.1111/j.1365-2141.1986.tb02966.x

19. Seidizadeh, Cairo, Baronciani, et al., Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. NPJ Genom Med, 2023. 8(1): p. 31. DOI:10.1038/s41525-023-00375-8

20. Dupervil, Abe, O'Brien, et al., Characteristics, complications, and sites of bleeding among infants and toddlers less than 2 years of age with VWD. Blood Adv, 2021. 5(8): p. 2079-2086. DOI:10.1182/bloodadvances.2020004141

21. (WFH), WFH 2024 Annual Report. 2024. https://wfh.org/about-wfh/#wfh-annual-report-2024/1/

22. Laffan, Sathar,Johnsen, von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. Haemophilia, 2021. 27 Suppl 3: p. 66-74. DOI:10.1111/hae.14050

23. Sharma,Haberichter, New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2019. 2019(1): p. 596-600. DOI:10.1182/hematology.2019000064

24. Alavi, Yousef Abdualla, Brown, et al., Aging Is Associated With Organ-Specific Alterations in the Level and Expression Pattern of von Willebrand Factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023. 43(11): p. 2183-2196. DOI:10.1161/atvbaha.123.319255

25. Favaloro,Pasalic, Laboratory diagnosis of von Willebrand disease in the age of the new guidelines: considerations based on geography and resources. Res Pract Thromb Haemost, 2023. 7(5): p. 102143. DOI:10.1016/j.rpth.2023.102143

26. Regling,Sidonio, Factor VIII stimulants and other novel therapies for the treatment of von Willebrand disease: what's new on the horizon? Expert Opin Pharmacother, 2024. 25(11): p. 1427-1438. DOI:10.1080/14656566.2024.2391526

27. Federici, Clinical and laboratory diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014. 2014(1): p. 524-30. DOI:10.1182/asheducation-2014.1.524

28. Pathare, Al Omrani, Al Hajri, et al., Bleeding score in Type 1 von Willebrand disease patients using the ISTH-BAT questionnaire. Int J Lab Hematol, 2018. 40(2): p. 175-180. DOI:10.1111/ijlh.12761

29. Jain, Zhang, Acosta, et al., Prospective evaluation of ISTH-BAT as a predictor of bleeding disorder in adolescents presenting with heavy menstrual bleeding in a multidisciplinary hematology clinic. J Thromb Haemost, 2020. 18(10): p. 2542-2550. DOI:10.1111/jth.14997

30. Deforest, Grabell, Albert, et al., Generation and optimization of the self-administered bleeding assessment tool and its validation as a screening test for von Willebrand disease. Haemophilia, 2015. 21(5): p. e384-8. DOI:10.1111/hae.12747

31. Sidonio, Lu, Hale, et al., Early diagnosis of persons with von Willebrand disease using a machine learning algorithm and real-world data. Expert Rev Hematol, 2024. 17(6): p. 261-268. DOI:10.1080/17474086.2024.2354925

32. Lu, Oladapo, Wu, et al., Economic burden of major bleeding events in commercially insured patients with von Willebrand disease based on claims data from the United States. J Manag Care Spec Pharm, 2021. 27(2): p. 175-185. DOI:10.18553/jmcp.2020.20327

33. Du, Bergamasco, Moride, et al., Von Willebrand Disease Epidemiology, Burden of Illness and Management: A Systematic Review. J Blood Med, 2023. 14: p. 189-208. DOI:10.2147/jbm.S389241

34. Peyvandi, Castaman, Gresele, et al., A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited

von Willebrand disease. Blood Transfus, 2019. 17(5): p. 391-398. DOI:10.2450/2019.0183-18

35. Leebeek,Eikenboom, Von Willebrand's Disease. N Engl J Med, 2016. 375(21): p. 2067-2080. DOI:10.1056/NEJMra1601561
36. Berntorp,Shapiro, Modern haemophilia care. Lancet, 2012. 379(9824): p. 1447-56. DOI:10.1016/s0140-6736(11)61139-2
37. Castaman, How I treat von Willebrand disease. Thromb Res, 2020. 196: p. 618-625. DOI:10.1016/j.thromres.2020.07.051
38. Ramsay, Buist, Macleod, et al., Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. Lancet, 1976. 2(7980): p. 275-8. DOI:10.1016/s0140-6736(76)90729-7
39. Lehner, Die Rolle des Von-Willebrand-Faktors bei der Angiogenese: Jenseits der Hämostase. Trillium Diagnostik, 2023. 4/2023. DOI:10.47184/td.2023.04.09
40. Chornenki, Shanjer,James, Vascular abnormalities in patients with von Willebrand disease: A scoping review. J Thromb Haemost, 2021. 19(9): p. 2151-2160. DOI:10.1111/jth.15410
41. Randi, Smith,Castaman, von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood, 2018. 132(2): p. 132-140. DOI:10.1182/blood-2018-01-769018
42. Starke, Ferraro, Paschalaki, et al., Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. Blood, 2011. 117(3): p. 1071-80. DOI:10.1182/blood-2010-01-264507
43. Franchini,Mannucci, Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. Thromb Haemost, 2014. 112(3): p. 427-31. DOI:10.1160/th13-11-0952
44. Boley, Sammartano, Adams, et al., On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. Gastroenterology, 1977. 72(4 Pt 1): p. 650-60. PMID:30422504
45. Fressinaud,Meyer, International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. Thromb Haemost, 1993. 70(3): p. 546. PMID:30422504
46. Castaman, Federici, Tosetto, et al., Different bleeding risk in type 2A and 2M von Willebrand disease: a 2-year prospective study in 107 patients. J Thromb Haemost, 2012. 10(4): p. 632-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04661.x
47. Makris, Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Thromb Res, 2006. 118 Suppl 1: p. S13-7. DOI:10.1016/j.thromres.2006.01.022
48. Warkentin, Moore, Anand, et al., Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. Transfus Med Rev, 2003. 17(4): p. 272-86. DOI:10.1016/s0887-7963(03)00037-3
49. Zanon, Vianello, Casonato, et al., Early transfusion of factor VIII/von Willebrand factor concentrates seems to be effective in the treatment of gastrointestinal bleeding in patients with von Willebrand type III disease. Haemophilia, 2001. 7(5): p. 500-3. DOI:10.1046/j.1365-2516.2001.00543.x
50. Foutch, Rex,Lieberman, Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. Am J Gastroenterol, 1995. 90(4): p. 564-7. PMID:30422504
51. Bermont, Abu-Freha, Cohen, et al., Epidemiology and risk factors for angiodysplasias of the upper and lower gastrointestinal tract: A large population-based study. Dig Liver Dis, 2025. 57(1): p. 220-224. DOI:10.1016/j.dld.2024.07.037
52. Makris, Federici, Mannucci, et al., The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Haemophilia, 2015. 21(3): p. 338-342. DOI:10.1111/hae.12571

53. Crossette-Thambiah, Randi,Laffan, von Willebrand disease and angiodysplasia: a wider view of pathogenesis in pursuit of therapy. Haematologica, 2025. 110(3): p. 588-595. DOI:10.3324/haematol.2024.285244

54. Sidonio, Boban, Dubey, et al., von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) prophylaxis in children and adults with von Willebrand disease. Blood Adv, 2024. 8(6): p. 1405-1414. DOI:10.1182/bloodadvances.2023011742

55. Casari, Leung,James, New and emerging therapies for women, girls, and people with the potential to menstruate with VWD. Blood Adv, 2023. 7(24): p. 7501-7505. DOI:10.1182/bloodadvances.2023010716

56. Eladly,Miesbach, Von Willebrand Disease-Specific Aspects in Women. Hamostaseologie, 2022. 42(5): p. 330-336. DOI:10.1055/a-1891-9976

57. Turan, Gomez,Kadir, Review of interventions and effectiveness for heavy menstrual bleeding in women with moderate and severe von Willebrand disease. Haemophilia, 2024. 30(5): p. 1177-1184. DOI:10.1111/hae.15078

58. Skeith, James, Kouides, et al., Pregnancy loss in individuals with von Willebrand disease and unspecified mucocutaneous bleeding disorders: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost, 2025. 23(2): p. 429-439. DOI:10.1016/j.jtha.2024.09.037

59. Haack, Dasenbrook, Steiner, et al., Reproductive outcome after fertility treatment in women with von Willebrand disease: a retrospective cohort study. Fertility and Sterility, 2025. 123(5): p. 902-904. DOI:10.1016/j.fertnstert.2024.11.020

60. Holm, Carlsson, Lövdahl, et al., Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia, 2018. 24(4): p. 628-633. DOI:10.1111/hae.13473

61. Al-Awadhi, AlFadhli, Mustafa, et al., Effects of cigarette smoking on hematological parameters and von Willebrand factor functional activity levels in asymptomatic male and female Arab smokers. Med Princ Pract, 2008. 17(2): p. 149-53. DOI:10.1159/000112970

62. James, Connell, Ameer, et al., ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv, 2021. 5(1): p. 280-300. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003265

63. DiGiandomenico, Christopherson, Haberichter, et al., Laboratory variability in the diagnosis of type 2 VWD variants. J Thromb Haemost, 2021. 19(1): p. 131-138. DOI:10.1111/jth.15129

64. Atiq, Meijer, Eikenboom, et al., Comorbidities associated with higher von Willebrand factor (VWF) levels may explain the age-related increase of VWF in von Willebrand disease. Br J Haematol, 2018. 182(1): p. 93-105. DOI:10.1111/bjh.15277

65. Biguzzi, Siboni, le Cessie, et al., Increasing levels of von Willebrand factor and factor VIII with age in patients affected by von Willebrand disease. J Thromb Haemost, 2021. 19(1): p. 96-106. DOI:10.1111/jth.15116

66. Atiq, Blok, van Kwawegen, et al., Type 1 VWD classification revisited: novel insights from combined analysis of the LoVIC and WiN studies. Blood, 2024. 143(14): p. 1414-1424. DOI:10.1182/blood.2023022457

67. Swystun, Lai, Notley, et al., The endothelial cell receptor stabilin-2 regulates VWF-FVIII complex half-life and immunogenicity. J Clin Invest, 2018. 128(9): p. 4057-4073. DOI:10.1172/jci96400

68. Swystun, Notley, Georgescu, et al., The endothelial lectin clearance receptor CLEC4M binds and internalizes factor VIII in a VWF-dependent and independent manner. J Thromb Haemost, 2019. 17(4): p. 681-694. DOI:10.1111/jth.14404

69. Zhu, Yamakuchi, Ture, et al., Syntaxin-binding protein STXBP5 inhibits endothelial exocytosis and promotes platelet secretion. J Clin Invest, 2014. 124(10): p. 4503-16. DOI:10.1172/jci71245

70. Sadler, Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009. 10.1182/asheducation-2009.1.106: p. 106-12. DOI:10.1182/asheducation-2009.1.106

71. Bykowska,Ceglarek, Clinical significance of slightly reduced von Willebrand factor activity. Pol Arch Intern Med, 2020. 130(3): p. 225-231. DOI:10.20452/pamw.15162

72. O'Donnell,Baker, Low von Willebrand Disease: A Bleeding Disorder of Unknown Cause? Hamostaseologie, 2023. 43(1): p. 44-51. DOI:10.1055/a-1980-8198

73. Tosetto, Castaman, Plug, et al., Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. J Thromb Haemost, 2011. 9(6): p. 1143-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04265.x

74. Connell, Flood, Brignardello-Petersen, et al., ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv, 2021. 5(1): p. 301-325. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003264

75. Bodó, Eikenboom, Montgomery, et al., Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2015. 13(7): p. 1345-50. DOI:10.1111/jth.12964

76. Saadalla, Seheult, Pruthi, et al., Von Willebrand Factor Multimer Analysis and Classification: A Comprehensive Review and Updates. Semin Thromb Hemost, 2023. 49(6): p. 580-591. DOI:10.1055/s-0042-1757183

77. Pérez-Rodríguez, Batlle, Corrales, et al., Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: Lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. PLoS One, 2018. 13(6): p. e0197876. DOI:10.1371/journal.pone.0197876

78. Popov, Zhukov, Ruden, et al., Performance and clinical utility of a commercial von Willebrand factor collagen binding assay for laboratory diagnosis of von Willebrand disease. Clin Chem, 2006. 52(10): p. 1965-7. DOI:10.1373/clinchem.2006.070730

79. Jousselme, Jourdy, Rugeri, et al., Comparison of an automated chemiluminescent assay to a manual ELISA assay for determination of von Willebrand Factor collagen binding activity on VWD plasma patients previously diagnosed through molecular analysis of VWF. Int J Lab Hematol, 2018. 40(1): p. 77-83. DOI:10.1111/ijlh.12743

80. Abdulrehman, Ziemba, Hsu, et al., Diagnosis of von Willebrand disease: An assessment of the quality of testing in North American laboratories. Haemophilia, 2021. 27(6): p. e713-e720. DOI:10.1111/hae.14397

81. Sztukowska, Gallinaro, Cattini, et al., Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicenza von Willebrand disease. Br J Haematol, 2008. 143(1): p. 107-14. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07311.x

82. Stufano, Boscarino, Bucciarelli, et al., Evaluation of the Utility of von Willebrand Factor Propeptide in the Differential Diagnosis of von Willebrand Disease and Acquired von Willebrand Syndrome. Semin Thromb Hemost, 2019. 45(1): p. 36-42. DOI:10.1055/s-0038-1660481

83. Haberichter, Castaman, Budde, et al., Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). Blood, 2008. 111(10): p. 4979-85. DOI:10.1182/blood-2007-09-110940

84. Frontroth,Favaloro, Ristocetin-Induced Platelet Aggregation (RIPA) and RIPA Mixing Studies. Methods Mol Biol, 2017. 1646: p. 473-494. DOI:10.1007/978-1-4939-7196-1_35

85. Castaman,Federici, Type 2B von Willebrand Disease: A Matter of Plasma Plus Platelet Abnormality. Semin Thromb Hemost, 2016. 42(5): p. 478-82. DOI:10.1055/s-0036-1579638

86. Othman, Kaur, Favaloro, et al., Platelet type von Willebrand disease and registry report: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2016. 14(2): p. 411-4. DOI:10.1111/jth.13204

87. Casonato, Pontara, Sartorello, et al., Identifying type Vicenza von Willebrand disease. J Lab Clin Med, 2006. 147(2): p. 96-102. DOI:10.1016/j.lab.2005.10.002

88. Casonato, Galletta, Galvanin, et al., Von Willebrand disease type Vicenza: In search of a classification for the archetype of reduced von Willebrand factor survival. EJHaem, 2021. 2(3): p. 340-348. DOI:10.1002/jha2.196

89. Atiq, Rawley, O'Sullivan, et al., R1205H (Vicenza) causes conformational changes in the von Willebrand factor D'D3 domains and enhances von Willebrand factor binding to clearance receptors LRP1 and SR-AI. J Thromb Haemost, 2024. 22(10): p. 2752-2760. DOI:10.1016/j.jtha.2024.06.023

90. Gomez, Anderson, Baker, et al., Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol, 2021. 195(1): p. 46-72. DOI:10.1111/bjh.17690

91. Favaloro, Clinical utility of closure times using the platelet function analyzer-100/200. Am J Hematol, 2017. 92(4): p. 398-404. DOI:10.1002/ajh.24620

92. Favaloro, Clinical utility of the PFA-100. Semin Thromb Hemost, 2008. 34(8): p. 709-33. DOI:10.1055/s-0029-1145254

93. Platton, Baker, Bowyer, et al., Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: A joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology. Br J Haematol, 2024. 204(5): p. 1714-1731. DOI:10.1111/bjh.19385

94. James, Leebeek, Casari, et al., Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond. Haemophilia, 2024. 30 Suppl 3: p. 103-111. DOI:10.1111/hae.14970

95. Seidizadeh, Baronciani, Lillicrap, et al., Application of genetic testing for the diagnosis of von Willebrand disease. J Thromb Haemost, 2024. 22(8): p. 2115-2128. DOI:10.1016/j.jtha.2024.05.006

96. Goodeve, The genetic basis of von Willebrand disease. Blood Rev, 2010. 24(3): p. 123-34. DOI:10.1016/j.blre.2010.03.003

97. Daidone, Gallinaro, Grazia Cattini, et al., An apparently silent nucleotide substitution (c.7056C>T) in the von Willebrand factor gene is responsible for type 1 von Willebrand disease. Haematologica, 2011. 96(6): p. 881-7. DOI:10.3324/haematol.2010.036848

98. Cartwright, Webster, de Jong, et al., Characterization of large in-frame von Willebrand factor deletions highlights differing pathogenic mechanisms. Blood Adv, 2020. 4(13): p. 2979-2990. DOI:10.1182/bloodadvances.2018027813

99. Sadler, Castaman,O'Donnell, von Willebrand disease and von Willebrand factor. Haemophilia, 2022. 28 Suppl 4(Suppl 4): p. 11-17. DOI:10.1111/hae.14547

100. James, Paterson, Notley, et al., Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study. J Thromb Haemost, 2006. 4(4): p. 783-92. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01860.x

101. Lavin, Aguila, Schneppenheim, et al., Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood, 2017. 130(21): p. 2344-2353. DOI:10.1182/blood-2017-05-786699

102. Cumming, Grundy, Keeney, et al., An investigation of the von Willebrand factor genotype in UK patients diagnosed to have type 1 von Willebrand disease. Thromb Haemost, 2006. 96(5): p. 630-41. PMID:30422504

103. Bowman, Tuttle, Notley, et al., The genetics of Canadian type 3 von Willebrand disease: further evidence for co-dominant inheritance of mutant alleles. J Thromb Haemost, 2013. 11(3): p. 512-20. DOI:10.1111/jth.12130

104. Baronciani, Peake, Schneppenheim, et al., Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. Blood Adv, 2021. 5(15): p. 2987-3001. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003397

105. Aly,Sabri, Next generation sequencing (NGS): a golden tool in forensic toolkit. Arch Med Sadowej Kryminol, 2015. 65(4): p. 260-71. DOI:10.5114/amsik.2015.61029

106. Krahforst, Yadegari, Pavlova, et al., Unravelling the spectrum of von Willebrand factor variants in quantitative von Willebrand disease: results from a German cohort study. J Thromb Haemost, 2024. 22(11): p. 3010-3034. DOI:10.1016/j.jtha.2024.06.026

107. Seidizadeh, Peyvandi,Mannucci, Von Willebrand disease type 2N: An update. J Thromb Haemost, 2021. 19(4): p. 909-916. DOI:10.1111/jth.15247

108. Hermans, Noone, Benson, et al., Hemophilia treatment in 2021: Choosing the"optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. Blood Rev, 2022. 52: p. 100890. DOI:10.1016/j.blre.2021.100890

109. Abou-Ismail, James, Flood, et al., Beyond the guidelines: how we approach challenging scenarios in the diagnosis and management of von Willebrand disease. J Thromb Haemost, 2023. 21(2): p. 204-214. DOI:10.1016/j.jtha.2022.11.042

110. Sorushanova, Delgado, Wu, et al., The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. Adv Mater, 2019. 31(1): p. e1801651. DOI:10.1002/adma.201801651

111. House, Kim, Tseng, et al., Evaluating the safety and efficacy of a novel polysaccharide hemostatic system during surgery: A multicenter multispecialty prospective randomized controlled trial. Surg Open Sci, 2024. 19: p. 205-211. DOI:10.1016/j.sopen.2024.04.009

112. Spotnitz,Burks, Hemostats, sealants, and adhesives III: a new update as well as cost and regulatory considerations for components of the surgical toolbox. Transfusion, 2012. 52(10): p. 2243-55. DOI:10.1111/j.1537-2995.2012.03707.x

113. Slezak, Keibl, Labahn, et al., A Comparative Efficacy Evaluation of Recombinant Topical Thrombin (RECOTHROM(®)) With A Gelatin Sponge Carrier Versus Topical Oxidized Regenerated Cellulose (TABOTAMP(®)/SURGICEL(®)) In A Porcine Liver Bleeding Model. J Invest Surg, 2021. 34(8): p. 862-868. DOI:10.1080/08941939.2019.1705444

114. Eghbali, Melikof, Taherahmadi, et al., Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. Haemophilia, 2016. 22(5): p. e423-6. DOI:10.1111/hae.13051

115. Al-Huniti, Marshall, Rusk, et al., Use of crushed tranexamic acid tablets in water for paediatric patients with bleeding disorders. Haemophilia, 2024. 30(3): p. 648-657. DOI:10.1111/hae.14996

116. Chauncey,Patel, Tranexamic Acid, in StatPearls. 2025, StatPearls Publishing. PMID:30422504

117. Franchini, Focosi,Mannucci, Tranexamic Acid: An Evergreen Hemostatic Agent. Semin Thromb Hemost, 2024. 50(5): p. 733-738. DOI:10.1055/s-0044-1779632

118. Weyand,Flood, Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. Hematol Oncol Clin North Am, 2021. 35(6): p. 1085-1101. DOI:10.1016/j.hoc.2021.07.004

119. Kalot, Husainat, Abughanimeh, et al., Laboratory assays of VWF activity and use of desmopressin trials in the diagnosis of VWD: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv, 2022. 6(12): p. 3735-3745. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005431

120. Beltran, Jaramillo, Vallejo, et al., Desmopressin as a Treatment in Patients With Von Willebrand Disease: A Systematic Review. Cureus, 2023. 15(8): p. e44310. DOI:10.7759/cureus.44310

121. Trigg, Stergiotou, Peitsidis, et al., A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. Haemophilia, 2012. 18(1): p. 25-33. DOI:10.1111/j.1365-2516.2011.02573.x

122. Karanth, Barua, Kanagasabai, et al., Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 2(2): p. Cd009824. DOI:10.1002/14651858.CD009824.pub4

123. Rugeri, Thomas, Schirner, et al., A Systematic Review of Efficacy and Safety of Plasma-Derived von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrate (Voncento) in von Willebrand Disease. Thromb Haemost, 2024. 124(9): p. 828-841. DOI:10.1055/a-2253-9701

124. de Jager, Bukkems, Heijdra, et al., One piece of the puzzle: Population pharmacokinetics of FVIII during perioperative Haemate P(®) /Humate P(®) treatment in von Willebrand disease patients. J Thromb Haemost, 2020. 18(2): p. 295-305. DOI:10.1111/jth.14652

125. Ahn, Chang, Jung, et al., Characterization of the von Willebrand factor/factor VIII complex produced by a novel purification process. Arch Pharm Res, 2020. 43(7): p. 714-723. DOI:10.1007/s12272-020-01245-y

126. Boban, Dubey, Vilchevska, et al., Efficacy of Wilate Prophylaxis in Reducing Nosebleeds in Patients with Severe VWD - A Post-hoc Analysis of the WIL-31 Study. Clin Appl Thromb Hemost, 2024. 30: p. 10760296241306755. DOI:10.1177/10760296241306755

127. Rugeri, Benoit, Desage, et al., Effectiveness of individualized management using WILFACTIN® in patients with von Willebrand disease during surgical procedures: A single-center study. Thromb Res, 2022. 220: p. 88-90. DOI:10.1016/j.thromres.2022.09.028

128. Gouider, Klukowska, Maes, et al., Efficacy and safety of von Willebrand factor concentrate almost devoid of factor VIII (Wilfactin(®)) in paediatric patients under 6 years of age with severe von Willebrand disease. Blood Transfus, 2023. 21(1): p. 83-92. DOI:10.2450/2022.0329-21

129. Leebeek, Peyvandi, Escobar, et al., Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. Blood, 2022. 140(2): p. 89-98. DOI:10.1182/blood.2021014810

130. Hancock,Escobar, An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. Expert Rev Hematol, 2023. 16(3): p. 157-161. DOI:10.1080/17474086.2023.2184339

131. Peyvandi, Mamaev, Wang, et al., Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost, 2019. 17(1): p. 52-62. DOI:10.1111/jth.14313

132. Berntorp,Abshire, The von Willebrand disease prophylaxis network (vWD PN): exploring a treatment concept. Thromb Res, 2006. 118 Suppl 1: p. S19-22. DOI:10.1016/j.thromres.2006.01.016

133. Berntorp, Prophylaxis in von Willebrand disease. Haemophilia, 2008. 14 Suppl 5: p. 47-53. DOI:10.1111/j.1365-2516.2008.01851.x

134. Abshire, Cox-Gill, Kempton, et al., Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. J Thromb Haemost, 2015. 13(9): p. 1585-9. DOI:10.1111/jth.12995

135. Holm, Abshire, Bowen, et al., Changes in bleeding patterns in von Willebrand disease after institution of long-term replacement therapy: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015. 26(4): p. 383-8. DOI:10.1097/mbc.0000000000000257

136. Jörg Lindemann, Formstörungen der inneren und / oder äußeren Nase (mit funktioneller und/oder relevanter ästhetischer Beeinträchtigung) in S2k Leitlinie. 2022, AWMF. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-070

137. Ocran, Chornenki, Bowman, et al., Gastrointestinal bleeding in von Willebrand patients: special diagnostic and management considerations. Expert Rev Hematol, 2023. 16(8): p. 575-584. DOI:10.1080/17474086.2023.2221846

138. Schmiedl,Castaman, Awareness of von Willebrand disease among gynecologists: Investigating the referral of women with heavy menstrual bleeding to hematologists. Int J Gynaecol Obstet, 2024. 167(1): p. 453-455. DOI:10.1002/ijgo.15546

139. Perez Botero, von Willebrand disease and heavy menstrual bleeding: when and how to test. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2024. 2024(1): p. 376-381. DOI:10.1182/hematology.2024000563

140. Atiq, Saes, Punt, et al., Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. EClinicalMedicine, 2021. 32: p. 100726. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100726

141. Gisy, Drospirenon-Pille: Thromboserisiko und Blutungsmuster unter der Lupe. Gynäkologie und Geburtshilfe, 2022. 3/2022. DOI:10.1007/s15013-022-4395-z

142. Kouides, Byams, Philipp, et al., Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. Br J Haematol, 2009. 145(2): p. 212-20. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07610.x

143. Amesse, Pfaff-Amesse, Leonardi, et al., Oral contraceptives and DDAVP nasal spray: patterns of use in managing vWD-associated menorrhagia: a single-institution study. J Pediatr Hematol Oncol, 2005. 27(7): p. 357-63. DOI:10.1097/01.mph.0000173175.95152.95

144. Rimmer, Jamieson,James, Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. Haemophilia, 2013. 19(6): p. 933-8. DOI:10.1111/hae.12184

145. Adeyemi-Fowode, Santos, Dietrich, et al., Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device Use in Female Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2017. 30(4): p. 479-483. DOI:10.1016/j.jpag.2016.04.001

146. Chi, Huq,Kadir, Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. Contraception, 2011. 83(3): p. 242-7. DOI:10.1016/j.contraception.2010.07.010

147. Kingman, Kadir, Lee, et al., The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. Bjog, 2004. 111(12): p. 1425-8. DOI:10.1111/j.1471-0528.2004.00305.x

148. Lukes, Reardon,Arepally, Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. Fertil Steril, 2008. 90(3): p. 673-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1315

149. Bofill Rodriguez, Lethaby,Jordan, Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev, 2020. 6(6): p. Cd002126. DOI:10.1002/14651858.CD002126.pub4

150. James,Jamison, Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. J Thromb Haemost, 2007. 5(6): p. 1165-9. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02563.x

151. James, Konkle, Kouides, et al., Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. Haemophilia, 2015. 21(1): p. 81-7. DOI:10.1111/hae.12568

152. Perry, Christopherson, Agostini, et al., Prevalence and characterization of anti-VWF antibodies in a population of patients with type 3 VWD. Blood Adv, 2024. 8(19): p. 5051-5061. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013095

153. Pagliari, Budde, Baronciani, et al., von Willebrand factor neutralizing and non-neutralizing alloantibodies in 213 subjects with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. J Thromb Haemost, 2023. 21(4): p. 787-799. DOI:10.1016/j.jtha.2023.01.001

154. Bergamaschini, Mannucci, Federici, et al., Posttransfusion anaphylactic reactions in a patient with severe von Willebrand disease: role of complement and alloantibodies to von Willebrand factor. J Lab Clin Med, 1995. 125(3): p. 348-55. PMID:7897302

155. Solimeno, Escobar, Krassova, et al., Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. Clin Appl Thromb Hemost, 2018. 24(4): p. 549-559. DOI:10.1177/1076029617715117

156. Brignardello-Petersen, El Alayli, Husainat, et al., Surgical management of patients with von Willebrand disease: summary of 2 systematic reviews of the literature. Blood Adv, 2022. 6(1): p. 121-128. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005666

157. Khair, Batty, Riat, et al., Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia, 2015. 21(1): p. e44-50. DOI:10.1111/hae.12497

158. Dunkley, Baker, Pidcock, et al., Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multi-centre study. Haemophilia, 2010. 16(4): p. 615-24. DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02206.x

159. Andersson, Brange, Astermark, et al., Low bleeding rates after intramuscular Covid-19 vaccination in patients with haemophilia and von Willebrand disease: Outcome data from the Swedish haemophilia registry. Haemophilia, 2024. 30(5): p. 1217-1220. DOI:10.1111/hae.15063

160. Tiede, Leise, Horneff, et al., Safety of intramuscular COVID-19 vaccination in patients with haemophilia. Haemophilia, 2022. 28(5): p. 687-693. DOI:10.1111/hae.14586

161. Miljic, Noureldin, Lavin, et al., Challenges in the management of women with type 2B von Willebrand disease during pregnancy and the postpartum period: evidence from literature and data from an international registry and physicians' survey-communication from the Scientific and Standardization Committees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost, 2023. 21(1): p. 154-163. DOI:10.1016/j.jtha.2022.10.019

162. Bláha,Bartošová, Epidemiology and definition of PPH worldwide. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2022. 36(3-4): p. 325-339. DOI:10.1016/j.bpa.2022.11.001

163. James, More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. Thromb Res, 2007. 120 Suppl 1: p. S17-20. DOI:10.1016/j.thromres.2007.03.012

164. Majluf-Cruz, Anguiano-Robledo, Calzada-Mendoza, et al., von Willebrand Disease and other hereditary haemostatic factor deficiencies in women with a history of postpartum haemorrhage. Haemophilia, 2020. 26(1): p. 97-105. DOI:10.1111/hae.13900

165. Lim, Rodgers, Branch, et al., Targeting a higher plasma VWF level at time of delivery in pregnant individuals with von Willebrand disease: Outcomes at a single-institution cohort study. Haemophilia, 2024. 30(2): p. 470-477. DOI:10.1111/hae.14953

166. Govorov, Löfgren, Chaireti, et al., Correction: Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease - A Retrospective Observational Study. PLoS One, 2017. 12(2): p. e0172185. DOI:10.1371/journal.pone.0172185

167. Kadir, Economides, Braithwaite, et al., The obstetric experience of carriers of haemophilia. Br J Obstet Gynaecol, 1997. 104(7): p. 803-10. DOI:10.1111/j.1471-0528.1997.tb12024.x

168. Kadir, Lee, Sabin, et al., Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105(3): p. 314-21. DOI:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10093.x

169. Chi, Lee, England, et al., Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. Thromb Haemost, 2009. 101(6): p. 1104-11. PMID:19492155

170. Chi, Lee, Shiltagh, et al., Pregnancy in carriers of haemophilia. Haemophilia, 2008. 14(1): p. 56-64. DOI:10.1111/j.1365-2516.2007.01561.x

171. Hawke, Grabell, Sim, et al., Obstetric bleeding among women with inherited bleeding disorders: a retrospective study. Haemophilia, 2016. 22(6): p. 906-911. DOI:10.1111/hae.13067

172. Al Naimi, Ma, Pearl, et al., Prophylactic tranexamic acid for reducing blood loss in pregnant females undergoing cesarean section: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res, 2024. 50(9): p. 1439-1458. DOI:10.1111/jog.16036

173. Brenner, Shakur-Still, Chaudhri, et al., Tranexamic acid by the intramuscular or intravenous route for the prevention of postpartum haemorrhage in women at increased risk: a randomised placebo-controlled trial (I'M WOMAN). Trials, 2023. 24(1): p. 782. DOI:10.1186/s13063-023-07687-1

174. Losorelli, Scheffler, Qian, et al., Post-Tonsillectomy Ibuprofen: Is There a Dose-Dependent Bleeding Risk? Laryngoscope, 2022. 132(7): p. 1473-1481. DOI:10.1002/lary.29876

175. Stokes, Swanson, Schubart, et al., Postoperative Bleeding Associated with Ibuprofen Use after Tonsillectomy: A Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. 161(5): p. 734-741. DOI:10.1177/0194599819852328

176. Santoro, Rago, Biondo, et al., Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin alphaIIbbeta3 in Glanzmann Thromboasthenia patients. Haemophilia, 2010. 16(5): p. 805-12. DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02230.x

177. Castaman, Goodeve,Eikenboom, Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Haematologica, 2013. 98(5): p. 667-74. DOI:10.3324/haematol.2012.077263

178. Seaman, Von Willebrand Disease in Older Patients: A Retrospective Electronic Health Record Review. Clin Appl Thromb Hemost, 2022. 28: p. 10760296221146740. DOI:10.1177/10760296221146740

179. Noone, Schubert, Fichtlscherer, et al., Endothelial Function in Patients With Von Willebrand Disease. Clin Appl Thromb Hemost, 2021. 27: p. 1076029620984546. DOI:10.1177/1076029620984546

180. Berntorp,Abshire, The von Willebrand disease prophylaxis network: exploring a treatment concept. J Thromb Haemost, 2006. 4(11): p. 2511-2. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02179.x

181. Jansen, Roosendaal,Lafeber, Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. Br J Haematol, 2008. 143(5): p. 632-40. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07386.x

182. van Galen, Mauser-Bunschoten,Leebeek, Hemophilic arthropathy in patients with von Willebrand disease. Blood Rev, 2012. 26(6): p. 261-6. DOI:10.1016/j.blre.2012.09.002

183. van Galen, Sanders, Vojinovic, et al., Joint bleeds in von Willebrand disease patients have significant impact on quality of life and joint integrity: a cross-sectional study. Haemophilia, 2015. 21(3): p. e185-e192. DOI:10.1111/hae.12670

184. St-Louis, Abad, Funk, et al., The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. Res Pract Thromb Haemost, 2022. 6(2): p. e12690. DOI:10.1002/rth2.12690

185. van Galen, de Kleijn, Foppen, et al., Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease: a nested case-control study. Haematologica, 2017. 102(9): p. 1486-1493. DOI:10.3324/haematol.2017.168617

186. van Galen, Timmer, de Kleijn, et al., Joint assessment in von Willebrand disease. Validation of the Haemophilia Joint Health score and Haemophilia Activities List. Thromb Haemost, 2017. 117(8): p. 1465-1470. DOI:10.1160/th16-12-0967

187. van Leeuwen, Foppen, de Jong, et al., Ultrasound in addition to clinical assessment of acute musculoskeletal complaints in bleeding disorders: impact on patient management. Res Pract Thromb Haemost, 2024. 8(2): p. 102372. DOI:10.1016/j.rpth.2024.102372

188. Alesci, Krekeler, Seifried, et al., Do patients with haemophilia and von Willebrand disease with arterial hypertension have bleeding complications: a German single centre cohort. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012. 23(4): p. 320-3. DOI:10.1097/MBC.0b013e328352cafc

189. Alesci, Krekeler, Seifried, et al., Platelet inhibition and bleeding complications in patients with haemophilia/von Willebrand's disease and coronary artery disease. Haemophilia, 2012. 18(5): p. e364-5. DOI:10.1111/j.1365-2516.2012.02898.x

190. Piel-Julian, Thiercelin-Legrand, Moulis, et al., Antithrombotic therapy management in patients with inherited bleeding disorders and coronary artery disease: A single-centre experience. Haemophilia, 2020. 26(2): p. e34-e37. DOI:10.1111/hae.13904

191. Shapiro, Benson, Evans, et al., Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. Br J Haematol, 2022. 197(4): p. 397-406. DOI:10.1111/bjh.18085

192. Atar, Vandenbriele, Agewall, et al., Management of patients with congenital bleeding disorders and cardiac indications for antithrombotic therapy. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2025. 11(3): p. 275-289. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaf006

193. Feher, Saguner, Kirstein, et al., Safety and Feasibility of Catheter Ablation Procedures in Patients with Bleeding Disorders. J Clin Med, 2022. 11(23). DOI:10.3390/jcm11236956

194. Schutgens, Jimenez-Yuste, Escobar, et al., Antithrombotic Treatment in Patients With Hemophilia: an EHA-ISTH-EAHAD-ESO Clinical Practice Guidance. Hemasphere, 2023. 7(6): p. e900. DOI:10.1097/hs9.0000000000000900

195. Roberts, Kulkarni, Kouides, et al., Depression and anxiety in persons with Von Willebrand disease. Haemophilia, 2023. 29(2): p. 545-554. DOI:10.1111/hae.14725

196. Tran, Waller, Mack, et al., Mental health in persons with von Willebrand disease in the United States - a large national database study. J Thromb Haemost, 2024. 22(6): p. 1583-1590. DOI:10.1016/j.jtha.2024.02.015

197. Castaman, Katsarou, Jansen, et al., Clinical, economic, and health-related quality of life burden associated with von Willebrand disease in adults and children: Systematic and targeted literature reviews. Haemophilia, 2023. 29(2): p. 411-422. DOI:10.1111/hae.14655

198. van Hoorn, Willems, Al Arashi, et al., Psychometrics of patient-reported outcomes measurement information system in von Willebrand disease, inherited platelet function disorders, and rare bleeding disorders. Res Pract Thromb Haemost, 2024. 8(4): p. 102474. DOI:10.1016/j.rpth.2024.102474

199. Atiq, Mauser-Bunschoten, Eikenboom, et al., Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. Haemophilia, 2019. 25(1): p. 101-108. DOI:10.1111/hae.13629

200. Herrera, Al Adib, Rodríguez, et al., Effects of the PREMEN-CALM® in the Management of the Premenstrual Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. J Diet Suppl, 2024. 21(4): p. 495-511. DOI:10.1080/19390211.2023.2301398

201. Höller, Steindl, Abramov-Sommariva, et al., Use of Vitex agnus-castus in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. Arch Gynecol Obstet, 2024. 309(5): p. 2089-2098. DOI:10.1007/s00404-023-07363-4

202. Toma, Marrelli, Puticiu, et al., Effects of Arnica Phytotherapeutic and Homeopathic Formulations on Traumatic Injuries and Inflammatory Conditions: A Systematic Review. Plants (Basel), 2024. 13(21). DOI:10.3390/plants13213112

203. Liang, Ding, Wang, et al., Cryotherapy for Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. Orthop Surg, 2024. 16(12): p. 2897-2915. DOI:10.1111/os.14266

204. Weyand, Flood, Shavit, et al., Efficacy of emicizumab in a pediatric patient with type 3 von Willebrand disease and alloantibodies. Blood Adv, 2019. 3(18): p. 2748-2750. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000656

205. Pergantou, Xafaki, Adamtziki, et al., The challenging management of a child with type 3 von Willebrand disease and antibodies to von Willebrand factor. Haemophilia, 2012. 18(3): p. e66-7. DOI:10.1111/j.1365-2516.2012.02799.x

206. Cefalo, Ronco, Di Felice, et al., Effectiveness of emicizumab in preventing life-threatening bleeding complications in type 3 von Willebrand disease with inhibitors: A paediatric report. Haemophilia, 2021. 27(4): p. e495-e497. DOI:10.1111/hae.14209

207. Barg, Avishai, Budnik, et al., The potential role of emicizumab prophylaxis in severe von Willebrand disease. Blood Cells Mol Dis, 2021. 87: p. 102530. DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102530

208. Shanmukhaiah, Jijina, Kannan, et al., Efficacy of emicizumab in von Willebrand disease (VWD) patients with and without alloantibodies to von Willebrand factor (VWF): Report of two cases and review of literature. Haemophilia, 2022. 28(2): p. 286-291. DOI:10.1111/hae.14491

209. Yaoi, Shida, Ogiwara, et al., Emicizumab enhances thrombus formation in vitro under high shear flow conditions in whole blood from patients with type 1 and type 3 von Willebrand disease. Haemophilia, 2022. 28(5): p. 694-701. DOI:10.1111/hae.14581

210. Samelson-Jones,Arruda, Protein-Engineered Coagulation Factors for Hemophilia Gene Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev, 2019. 12: p. 184-201. DOI:10.1016/j.omtm.2018.12.007

211. De Meyer, Vandeputte, Pareyn, et al., Restoration of plasma von Willebrand factor deficiency is sufficient to correct thrombus formation after gene therapy for severe von Willebrand disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. 28(9): p. 1621-6. DOI:10.1161/atvbaha.108.168369

212. Portier, Vanhoorelbeke, Verhenne, et al., High and long-term von Willebrand factor expression after Sleeping Beauty transposon-mediated gene therapy in a mouse model of severe von Willebrand disease. J Thromb Haemost, 2018. 16(3): p. 592-604. DOI:10.1111/jth.13938

213. Marx, Lenting, Adler, et al., Correction of bleeding symptoms in von Willebrand factor-deficient mice by liver-expressed von Willebrand factor mutants. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. 28(3): p. 419-24. DOI:10.1161/atvbaha.107.159442

214. De Meyer, Vanhoorelbeke, Chuah, et al., Phenotypic correction of von Willebrand disease type 3 blood-derived endothelial cells with lentiviral vectors expressing von Willebrand factor. Blood, 2006. 107(12): p. 4728-36. DOI:10.1182/blood-2005-09-3605

215. Arruda, Weber,Samelson-Jones, Gene Therapy for Inherited Bleeding Disorders. Semin Thromb Hemost, 2021. 47(2): p. 161-173. DOI:10.1055/s-0041-1722862

216. Leong, Byun, Kim, et al., Pre-Clinical Characterization of VGA039, an Anti-Protein S Monoclonal Antibody Being Developed As a Universal Hemostatic Agent for Various Bleeding Disorders. Blood, 2022. 140(Supplement 1): p. 1666-1667. DOI:10.1182/blood-2022-170245

217. Chion, Aguila, Fazavana, et al., OC 08.4 Aptamer BT200 Prolongs VWF Half-Life by Blocking Interaction with Macrophage Scavenger Receptor LRP1. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 2023.

218. Chion, Byrne, Atiq, et al., The aptamer BT200 blocks interaction of K1405-K1408 in the VWF-A1 domain with macrophage LRP1. Blood, 2024. 144(13): p. 1445-1456. DOI:10.1182/blood.2024024055

219. Kovacevic, Grafeneder, Schörgenhofer, et al., The von Willebrand factor A-1 domain binding aptamer BT200 elevates plasma levels of von Willebrand factor and factor VIII: a first-in-human trial. Haematologica, 2022. 107(9): p. 2121-2132. DOI:10.3324/haematol.2021.279948

220. Schutgens, Aptamers Targeting Von Willebrand Factor: What and Why? Hemasphere, 2023. 7(2): p. e830. DOI:10.1097/hs9.0000000000000830

10 Aktive klinische Studien

- Efficacy, PK, Immunogenicity and Safety of Wilate in Severe Von Willebrand Disease VWE) Patients <6 Years of Age ClinicalTrials.gov ID NCT04953884, EudraCT Number: 2020-004344-28
- A Study of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) With or Without ADVATE in Children With Severe Von Willebrand Disease (VWE), NCT02932618, EudraCT Number: 2016-001477-33
- A Phase 2a Multiple Dose “Basket Design” Study Of The Safety, Tolerability, And Pharmacologic Activity Of BT200 In Patients With Hereditary Bleeding Disorders, EudraCT Number: 2020-003807-32
- Efficacy and Safety of BT200 (rondoraptivon pegol) in Patients with Type 2B von Willebrand disease, EudraCT Number: 2023-000044-34
- An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease, EudraCT Number: 2013-003305-25

- VIP-Studie (Phase 4, wilate®, national USA, NCT04146376)
  Titel: Von Willebrand Factor in Pregnancy (VIP) Study

13 Zulassungsstatus

- von Willebrand Erkrankung- Zulassungsstatus

14 Links

- **Berufsverband Deutscher Hämostaseologen**
  https://bddh.org/
  Kontakt: info@bddh.org
- **Das Netzwerk von Willebrand**
  https://www.netzwerk-von-willebrand.de
- **Deutsche Bluthilfe**
  https://deutschebluthilfe.com/
  Kontakt: mail@deutschebluthilfe.com
- **Deutsche Hämophiliegesellschaft DHG**
  www.dhg.de
  Kontakt: dhg@dhg.de, +49 40 / 672 29 70
- **Interessengemeinschaft Hämophiler IGH**
  www.igh.de
  Kontakt: mail@igh.info, +49 747222648
- **Österreichische Hämophiliegesellschaft**
  https://bluter.at
  Kontakt: +43 664 18 69 804, office@bluter.at
- **Paul-Ehrlich Institut/ Deutsches Hämophilieregister**
  www.pai.de
  Kontakt: +49 6103 77 0, pei@pei.de
- **Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft**
  https://shg.ch
  Kontakt: +41 (0)79 789 38 38, administration@shg.ch
- **Welt-Hämophiliegesellschaft**
  https://wfh.org
  Kontakt: +1 514-875-7944, wfh@wfh.org

15 Anschriften der Verfasser

Dr. Rosa Sonja Alesci
IMD Gerinnungszentrum Hochtaunus
Zeppelinstr. 24
61352 Bad Homburg
s.alesci@gerinnungszentrum-hochtaunus.de

Prof. Dr. med. Bernhard Gerber
Ente Ospedaliero Cantonale (EOC)
Centro Emofilia Ticino
Via Athos Gallino 12
CH-6500 Bellinzona
bernhard.gerber@eoc.ch

Dr. med. Susan Halimeh
Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinderheilkunde III
Hufelandstr. 55
45122 Essen
susan.Halimeh@uk-essen.de

Dr. Wolf Hassenpflug
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg
hassenpflug@uke.de

Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes
Bioscientia MVZ Labor Mittelhessen GmbH
Rudolf-Diesel-Str. 4
35394 Gießen
Bettina.Kemkes-Matthes@innere.med.uni-giessen.de

PD Dr. med. univ. PhD Dr. Oliver Königsbrügge
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-6020 Wien
oliver.koenigsbruegge@meduniwien.ac.at

Dr. med. Beate Krammer-Steiner
Klinikum Südstadt Rostock
Klinik für Innere Medizin III
Südring 81
18059 Rostock
beate.krammer-steiner@kliniksued-rostock.de

Dr. med. Manuela Krause
DKD Helios Klinik Wiesbaden GmbH
Hämostaseologie
Aukammallee 33
65191 Wiesbaden
Manuela.Krause@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. Wolfgang Miesbach
Goethe Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik 2
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main
Wolfgang.Miesbach@unimedizin-ffm.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.