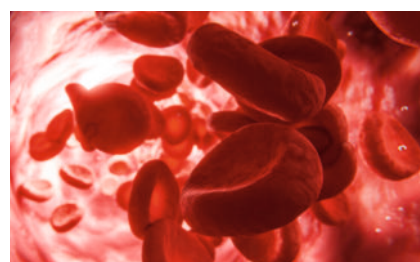


CASE CARD

Veyvondi

Dem von-Willebrand-Syndrom auf der Spur: Seltene genetische Mutation erklärt schwere Menorrhagie

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die häufigste angeborene Störung der Blutgerinnung. Etwa 1 % der Bevölkerung in Deutschland ist betroffen, ca. 0,1 % sind symptomatisch. Der Schweregrad eines vWS ist abhängig vom Erkrankungstyp. Bei vWS-Typ-1 (70–80 %) sind die vWF-Spiegel deutlich erniedrigt, vWS-Typ 2 (ca. 20 %) ist durch einen qualitativen vWF-Defekt gekennzeichnet. Beim sehr seltenen vWS-Typ-3 (<5 %) fehlt der vWF praktisch vollständig. Internationale Leitlinien empfehlen bei vWS-Patient*innen, die unter schweren und wiederholten Blutungen leiden, eine Langzeitprophylaxe [1].



Anamnese und Beschwerdebild

In dieser Kasuistik wird der Fall einer 33-jährigen Patientin beschrieben, die sich im Frühjahr 2019 erstmals aufgrund starker Menstruationsblutung (Hypermenorrhoe) vorstellte. Die Betroffene berichtete zudem über Hämatomneigung, eine verlängerte Wundheilung sowie über einen kürzlich erlittenen Abort mit hohem Blutverlust. Der *ISTH-BAT* Score betrug 6 Punkte. Die Laborparameter unterstützten die Diagnose eines vWS-Typ-1 (► **Tab. 1**). Ein

im Frühjahr 2019 durchgeführter Desmopressin-Test verlief ohne Komplikationen und zeigte einen adäquaten Anstieg der Laborparameter (vWF:Ag). Es fand sich zunächst keine Indikation für eine Substitution mit einem vWF-haltigen Faktorpräparat. Im Sommer 2019 wurde die Patientin schwanger. Vor der Notsectio in der 39. SSW kam es zu schwersten Sturzblutungen und anschließend zu postpartalen, transfusionspflichtigen Nachblutungen. Im Verlauf von 2021 nahm die Hypermenorrhoe zu, es konnte kein adäquates Ansprechen auf Tranexamsäure und Desmopressin verzeichnet werden. Die Patientin berichtete weiter über Hämatomneigung, Eisenmangel und damit verbundener Kraftlosigkeit, Müdigkeit sowie Schwindel. Nach Aktivität auftretende Gelenkschmerzen im Knie, vermutlich aufgrund von Gelenkblutungen, schränkten den Alltag der Betroffenen ein. Insgesamt beschrieb sie ihre Lebensqualität als deutlich reduziert. Aufgrund der Anamnese sowie nach Ausschluss weiterer Gerinnungsstörungen wie z. B. PAI-1-Mangel wurde Ende 2021 eine genetische Untersuchung des vWF veranlasst. Diese offenbarte trotz laborchemisch postuliertem vWS-Typ-1 das Vorliegen eines vWS-Typ-3.

säure und Desmopressin verzeichnet werden. Die Patientin berichtete weiter über Hämatomneigung, Eisenmangel und damit verbundener Kraftlosigkeit, Müdigkeit sowie Schwindel. Nach Aktivität auftretende Gelenkschmerzen im Knie, vermutlich aufgrund von Gelenkblutungen, schränkten den Alltag der Betroffenen ein. Insgesamt beschrieb sie ihre Lebensqualität als deutlich reduziert. Aufgrund der Anamnese sowie nach Ausschluss weiterer Gerinnungsstörungen wie z. B. PAI-1-Mangel wurde Ende 2021 eine genetische Untersuchung des vWF veranlasst. Diese offenbarte trotz laborchemisch postuliertem vWS-Typ-1 das Vorliegen eines vWS-Typ-3.

► **Tab. 1** Laborergebnisse der Patientin im Verlauf/ vor der Prophylaxe.

Tag	FVIIIc (%)	VWF-Antigen (%)	VWF:Act (%)	VWF:CBA (%)	Ratio	Multi-mere
Erstvorstellung (März 2019)	97	47	43	68	0,9	nicht auswertbar
nach Gabe von DDAVP (Mai 2019)	337	175	197	2013	1,1	
am Ende der SS (März 2020)	222	151	172	191	1,2	nd
5 Wochen nach der Geburt (Mai 2020)	111	55	54	77	1,1	nicht auswertbar
März 2021	101	54	43	57		

Laborbefunde

Die Patientin hat eine genetisch seltene Mutation, die mit einem vWD-Typ-3 beschrieben wurde. Jedoch sind die Laborparameter wie VWF:Ag nicht deutlich vermindert, sondern entsprechen eher einem vWD-Typ-1.

Genetische Untersuchung

Die genetische Diagnostik zeigte die Variante c.5170,10C > T. Diese Mutation wurde in der Literatur mehrfach beschrieben, aber es gibt keine übereinstimmende Bewertung hinsichtlich der klinischen Relevanz. Borrás et al. entdeckten diese Mutation bei Patient*innen mit von-Willebrand-Typ-3, in einer weiteren Veröffentlichung konnte jedoch keine sichtbare Auswirkung auf die Spleißstelle gezeigt werden [2, 3]. Aufgrund einer Arbeit von Baroncinio et al. wird diese Variante gemäß International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) und dem Scientific and Standardization Committee (SCC) mit einem vWS-Typ-3 assoziiert [4]. Infolge der seltenen Mutation wurde die Diagnose eines schweren vWS bei dieser Patientin vergleichsweise spät gestellt.

Dem Schweregrad angepasste Therapie

Bei der vorgestellten Patientin liegt zusätzlich eine milde Thrombophilie vor, daher ist ein reines vWF-Konzentrat angezeigt. Die Behandlung mit dem rekombinanten von-Willebrand-Faktor Vonicog alfa zur Blutungsstillung erfolgte ab Ende 2021, zunächst on demand (40–60 IE kg). Dafür wurde bei auftretender Hypermenorrhoe täglich mit 2600 IE substituiert. Aufgrund anhaltender Gelenksbeschwerden nach Aktivität wurde für die Teilnahme am Sport von der Patientin, ebenfalls selbstständig, eine zusätzliche Substitution initiiert. Diese Dosierung lag anfänglich bei 650–1300 IE, wurde im Verlauf aber auf die

adäquate Dosis (ca. 30 IE kg KG, entsprechend 1950 IE) erhöht. Die Patientin wurde in ein Homecare Programm aufgenommen und erhielt aufgrund der Venenverhältnisse auf eigenen Wunsch im Frühsommer 2023 einen Port. Für eine anstehende Operation erhielt die Patientin ebenfalls eine zusätzliche Substitution mit Vonicog alfa (2600 IE prä-, 1300 IE post-OP).

Da die Blutungen – insbesondere die Hypermenorrhoe – trotz mehrfacher Versuche weder mit Tranexamsäure und Desmopressin noch mit der on-demand Behandlung mit dem vWF-Konzentrat adäquat adressiert werden konnten, erschien eine Prophylaxe sinnvoll. Die Patientin wurde daher Ende 2023 auf eine Dauergabe von Vonicog alfa (2 × wöchentlich) umgestellt. Diese Form der Therapie hat sich bei der Betroffenen bis zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung bewährt. Die Patientin schildert weniger Blutungsereignisse sowie eine Besserung der Gelenkschmerzen und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität.

Fazit für die Praxis

Das klinische Erscheinungsbild des vWS variiert, Schweregrad und Symptomatik hängen i. d. R. vom Krankheitssubtyp ab. Zeigt sich jedoch eine auffällige Diskrepanz zwischen Laborwerten und (Blutungs-) Anamnese, kann eine genetische Untersuchung Aufschluss geben und wegweisend für eine dem Schweregrad angepasste Therapie sein. Dieser Fall verdeutlicht darüber hinaus, dass bei von Willebrand-Patient*innen eine regelmäßige Untersuchung der Gelenke, auch im Hinblick auf langfristige Folgeschäden, sinnvoll ist und eine Prophy-

laxe die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig verbessern kann.

Literatur

- [1] Weyand AC, Flood HF. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021; 35: 1085–1101
- [2] Borrás N, Batille J 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: 2005–2014
- [3] Corrales I, Ramirez L et al. The study of the effect of splicing mutations in von Willebrand factor using RNA isolated from patients' platelets and leukocytes. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 679–688
- [4] Baroncinio L, Cozzi C et al. Molecular characterization of a multiethnic group of 21 patients with type 3 von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 536–540

Impressum

CASE • CARD Veyvondi
14. Jahrgang, April 2024

Eine Sonderpublikation unterstützt von
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin.



Kasuistik: Dr. Sonja Alesci
MVZ Gerinnungszentrum Hochtaunus
Zeppelinstrasse 24, 61352 Bad Homburg
Berichterstattung: Katja Faßbach, Dötlingen-Brettorf
Redaktion: Jasmin Emrani, Hamburg
Titelbild: ©merklicht.de/stock.adobe.com

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.

© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany



Druckprodukt mit finanziellem
Klimabeitrag
ClimatePartner.com/12585-2403-1024



Medikamentenhinweis

VEYVONDI 650I. E. /–1300I. E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Wirkstoff: Vonicog alfa. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 650 bzw. 1300 internationale Einheiten (I. E.) Vonicog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml bzw. 10 ml Lösungsmittel enthält VEYVONDI ca. 130I. E./ml Vonicog alfa. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Natriumcitrat, Glycerin, Trehalosedihydrat, Mannitol, Polysorbat 80; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Blutungen oder Blutungen bei Operationen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit Von-Willebrand-Syndrom (VWS), wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder nicht indiziert ist. Veyvondi darf nicht zur Behandlung von Hämophilie A angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile; bekannte allergische Reaktion gegen Maus- oder Hamsterproteine. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen; *Häufig:* Schwindelgefühl, Vertigo, Geschmacksstörung, Tremor, Tachykardie, tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Hitzewallung, Erbrechen, Übelkeit, Pruritus generalisiert, Brustkorbschmerzen, Parästhesie an der Infusionsstelle, Umkehr der T-Welle im Elektrokardiogramm, Herzfrequenz erhöht; *Nicht bekannt:* Anaphylaktische Reaktion, Infusionsbedingte Reaktion (einschließlich Tachykardie, Hitzewallungen, Ausschlag, Dyspnoe, verschwommenes Sehen); Bildung von neutralisierenden Inhibitoren gegen VWF; Überempfindlichkeits- oder schwerwiegende allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Rhinokonjunktivitis, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen), die in manchen Fällen zur Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können. **Verschreibungspflichtig.** Baxalta Innovations GmbH, Österreich. Stand der Information: Juli 2024