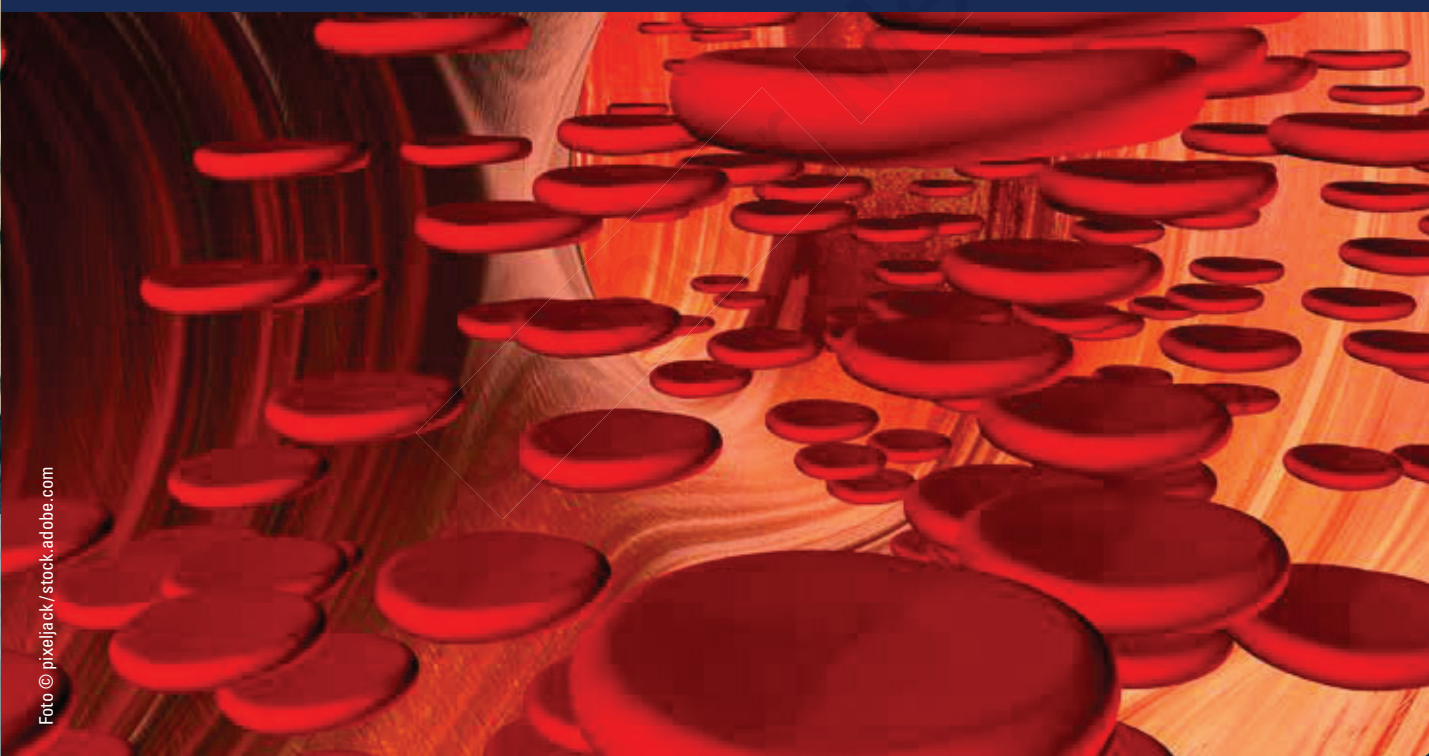




Diagnose und Management des Von-Willebrand-Syndroms

Bei einem virtuellen Austausch von österreichischen Experten wurden die neuen „ASH ISTH NHF WFH 2021 Guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease“ präsentiert und diskutiert.



Leitung und Moderation: **Univ.-Prof.in Dr.in Ingrid Pabinger-Fasching**
Impulsreferate: **Priv.-Doz.in Dr.in Johanna Gebhart, PhD; Assoc. Prof. PD. Dr. Cihan Ay;**
Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, MSc

Im Januar 2021 publizierten ASH (American Society of Hematology), ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), NHF (National Hemophilia Foundation) und WFH (World Federation of Hemophilia) ihre neuen Leitlinien zu Diagnose¹ und Management² des Von-Willebrand-Syndroms (VWS). Die Guidelines wurden am 15.3.2021 einem interessierten Publikum aus 25 österreichischen FachärztInnen nähergebracht.

Unter der Leitung und Moderation von Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingrid Pabinger-Fasching, stellvertretende Leiterin der Klin. Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie sowie Leiterin der Gerinnungsambulanz und der Vienna Bleeding Biobank der Medizinischen Universität Wien, wurden drei Impulsreferate abgehalten und im Anschluss diskutiert.³

Allgemeines

Die Guidelines teilen sich in zwei Abschnitte zu Diagnose bzw. Management des VWS. Ausgearbeitet wurden 11 bzw. 12 Empfehlungen unter Angabe des jeweiligen Evidenzgrades (hoch, mäßig, niedrig, sehr niedrig). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem Mangel an Studien ist die Evidenz insgesamt eher schwach. Es werden zwei Arten von Empfehlungen unterschieden:

- strong recommendations
- conditional recommendations

Zur Diagnostik des Von-Willebrand-Syndroms

Ziele der Guidelines sind die Erstellung evidenzbasierter Empfehlungen für die Diagnose, die Verbesserung der Identifikation Betroffener sowie die Reduktion unnötiger Tests und Verhinderung von Überdiagnostik. Die wichtigsten Empfehlungen hierzu erläuterte Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Johanna Gebhart, PhD, von der Klin. Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien und Co-Leiterin der Vienna Bleeding Biobank.



© Kerstin Kohl

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingrid Pabinger-Fasching, Professorin für Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien und stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie sowie Leiterin der Gerinnungsambulanz am AKH Wien

Die ersten drei Empfehlungen befassen sich damit, **wer und wie** auf das Vorliegen eines VWS untersucht werden sollte. Bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit für die Diagnose einer Blutungsneigung, etwa im nicht spezialisierten niedergelassenen Bereich, wird ein **Bleeding Assessment Tool (BAT)** als Screeningmethode empfohlen (z. B. Vincenza BAT, ISTH BAT).⁴ Nur bei auffälligem Ergebnis sollte eine VWS-Diagnostik erfolgen. Bei höherer Vortestwahrscheinlichkeit (20 %, z. B. in spezialisierten Zentren) kann gleich eine VWS-Diagnostik erfolgen.⁵ Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit (50 %, z. B. Verwandter 1. Grades mit VWS) soll eine VWS-Diagnostik erfolgen.⁶

Zur Messung der vWF-Aktivität (vWF Akt) bevorzugen die Guidelines die Verwendung neuerer Tests wie vWF:GplbM (Innovance®) oder vWF:GplbR (HemosIL®) gegenüber dem älteren vWF:RCo (Ristocetin-Co-Faktor-Aktivi-

tät).⁷ Die Diagnostik sollte in Labors mit entsprechender Expertise durchgeführt werden.

VWS-Typen-Diagnostik:

VWS Typ 1: Bei einem vWF-Spiegel < 0,30 IU/ml (\triangleq 30 % vom Normwert 1,0 IU/ml) und neu nun auch bei Spiegeln von < 0,30–0,50 IU/ml plus Blutungsanamnese soll eine weiterführende Untersuchung erfolgen und soll die Diagnose VWS Typ 1 gestellt werden.⁹ Das bedeutet eine Ausweitung auf eine größere Patientengruppe, liegt der Anteil dieser Patienten an allen Gerinnungspatienten doch über 6 Prozent.¹⁰

VWS Typ 2: Die Guidelines empfehlen bei Patienten mit abnormalem VWS-Screening eine vWF-Aktivität/Antigen Ratio von < 0,7 (statt bisher < 0,5) für die Diagnosestellung VWS Typ 2A, 2B oder 2M.¹¹ Zur Differenzierung der Subtypen wird die Bestimmung der Collagen Binding/Antigen Ratio (vWF:CB/AG) oder eine Multimeranalyse empfohlen.¹² Zur Wahl der Methode machen die Guidelines, wohl auch wegen mangelnder Evidenz zu Sensitivität und Spezifität, keine Angabe. Ein abnormales Ergebnis von Multimeranalyse oder vWF:CB/AG definiert die VWS-Typen 2A oder B. Bei normalem Testergebnis liegt ein VWS Typ 2M vor.

Zur Abgrenzung eines VWS Typ 2B ist laut Guidelines die genetische Untersuchung der low-dose Ristocetin-induced Platelet Agglutination (RIPA) vorzuziehen.¹³ So kann eine bei Typ 2B häufig vorhandene Mutation im Exon 28 gezielt untersucht werden, was jedoch nicht bei allen Patienten gegeben ist. Nach einer negativen genetischen Untersuchung kann eine RIPA zum Ausschluss eines thrombozytären Typs des VWS oder anderer Gerinnungsneigungen bzw. zur Bestätigung eines VWS Typ 2A durchgeführt werden.

Zur Diagnose des 2N empfehlen die Guidelines entweder ein vWF-FVIII Bindungsassay oder eine genetische Untersuchung oder beides.¹⁴ Eine abnorme vWF:FVIII mit nachfolgender positiver genetischer Testung erlaubt die Diagnose VWS Typ 2N. Bei abnormer vWF:FVIII

STRONG RECOMMENDATION = EMPFEHLUNG

Vom Großteil der PatientInnen erwünscht, von wenigen nicht

Sollte vom Großteil der KlinikerInnen befolgt werden

Sollte als Leitlinie und Qualitätskriterium für Entscheidungsträger wirken

Sollte sich in den meisten Fällen durch zusätzliche Forschungsergebnisse nicht ändern

CONDITIONAL RECOMMENDATION = VORSCHLAG

Von der Mehrheit der PatientInnen erwünscht, von vielen aber auch nicht

Individuelle Überlegungen und Entscheidungen erforderlich

Gemeinsame Entscheidungsfindung angeraten

Mehr Daten könnten zur Verstärkung beitragen



© privat

Priv.-Doz. in Dr. in Johanna Gebhart, PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin I an der Medizinischen Universität Wien

sis einer großen Variabilität bzgl. der Behandlung der unterschiedlichen VWS-Typen und eines Mangels an gesicherter Evidenz.

In der Frage, ob Personen mit einer Vorgeschichte schwerer oder häufiger Blutungen routinemäßig eine Prophylaxe mit vWF-Konzentrat oder nur eine Bedarfsbehandlung erhalten sollen, empfehlen die Guidelines, unabhängig vom VWS-Typ, eine regelmäßige Prophylaxe.¹⁵ Wie schwach die zugrundeliegende Evidenzlage ist, zeigt sich daran, dass diese Empfehlung auf einer einzigen randomisiert-kontrollierten Studie mit nur 19 Teilnehmern fußt.¹⁶

Mit dem Einsatz von Desmopressin befasst sich Empfehlung Nummer 2. Vor allem beim VWS Typ 1 mit vWF < 0,30 IU/ml soll vor einer Behandlung eine Desmopressin-Testinfusion erfolgen.¹⁷ Von einem Einsatz von Desmopressin ohne Test wird abgeraten.¹⁸ Empfohlene Dosierung für die Therapie: 0,3 µg/kg KG mit einer maximalen Dosis von 20 µg. vWF-Antigen, vWF-Aktivität und FVIII-Aktivität sollen vor Desmopressingabe sowie 30–60 min und 4 Stunden nach Gabe gemessen werden. Ein positives Ansprechen liegt bei Anstieg der vWF- und FVIII-Werte auf > 0,50 IU/ml vor. Bei VWS Typ 3 und 2B sowie bei Vorliegen einer kardiovaskulären, cerebrovaskulären oder peripheren Gefäßerkrankung und/oder erhöhtem Thromboserisiko ist Desmopressin kontraindiziert. Wegen des Hyponatriämierisikos sollte Desmopressin nicht öfter als an 3 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden, außerdem nicht an Schwangere und Kinder < 2 Jahren. Weiters zeigen viele Patienten mit VWS Typ 2 keine Response auf Desmopressin, und bei größeren operativen Eingriffen ist Desmopressin alleine oft nicht ausreichend.

Für größere Operationen empfehlen die Guidelines vWF- und FVIII-Talspiegel > 0,5 IU/ml für zumindest 3 Tage nach dem Eingriff zu halten.¹⁹ Diese Zielwerte sollen jedoch an den Patienten, die Art der Operation und die Blutungsanamnese angepasst werden.²⁰ Kleinere



© privat

Assoc. Prof. PD. Dr. Cihan Ay, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien sowie Leiter der Hämophilie-Ambulanz am AKH Wien

Eingriffe sollen ebenfalls bei vWF- und FVIII-Werten von > 0,50 IU/ml mit Desmopressin oder Faktor-Konzentrat durchgeführt werden, zusätzlich empfehlen die Guidelines die Gabe von Tranexamsäure.²¹ Patienten mit vWF-Werten > 0,30 IU/ml und mildem Blutungsphänotyp können im Rahmen oberflächlicher operativer Eingriffe mit geringerem Blutungsrisiko Tranexamsäure allein erhalten.²²

Bei schweren Menstruationsblutungen empfehlen die Guidelines eine Hormontherapie oder Tranexamsäure gegenüber Desmopressin²³, vor allem bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch.²⁴ Ein multidisziplinäres Vorgehen von GynäkologInnen und HämatologInnen wird angeraten. Postpartal sollten Frauen mit VWS Typ 1 oder niedrigen vWF-Spiegeln Tranexamsäure erhalten²⁵, und zwar 1000–3000 mg 3 x täglich über 10 bis 14 Tage, bei kontinuierlich größeren Blutverlusten auch länger.

und negativer genetischer Testung bzw. bei normaler vWF:FVIII-B und abnormem FVIII-Spiegel ist v. a. die Differenzialdiagnose Hämophilie A zu bedenken.

Zum Management des Von-Willebrand-Syndroms

Relevantes für erwachsene PatientInnen

Assoc.-Prof. PD Dr. Cihan Ay von der Klin. Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien erläuterte in seinem Vortrag die Guidelines zum Management des VWS. Sie sollen u. a. evidenzbasierte Empfehlungen zum Vorgehen bei kleineren und großen invasiven/operativen Eingriffen liefern und befassen sich mit dem Einsatz von Desmopressin (DDAVP) oder vWF-Konzentrat in der Behandlung bzw. Prophylaxe – dies auf der Ba-

VWS-KLASSIFIZIERUNG (adaptiert nach James PD, 2011)⁸

Typ 1	Partieller quantitativer Defekt des vWF
Typ 1C	Vermehrte Clearance des vWF
Typ 2	Qualitative Veränderungen des vWF
2A	Verminderte Interaktion des vWF mit Thrombozyten, Fehlen großer Multimere
2B	Erhöhte Affinität des vWF zum Glycoprotein IB der Thrombozyten
2M	Verminderte Interaktion des vWF mit Thrombozyten, nicht durch Fehlen großer Multimere verursacht
2N	Verminderte Affinität zum F VIII
Typ 3	Kompletter quantitativer Mangel des vWF

Relevante Aspekte für Kinder

Die neuen Guidelines 2021 zum VWS beziehen sich auf Kinder gleichermaßen wie auf Erwachsene, mangels Studien allerdings mit noch geringerer Evidenz. Mit den Besonderheiten bei Kindern mit Von-Willebrand-Disease (VWD) befasste sich Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, Leiter der Gerinnungsambulanz für Kinder und Jugendliche an der Klin. Abt. für Pädiatrische Kardiologie der Medizinischen Universität Wien.



Bei Neugeborenen und Säuglingen zeigen sich nur selten Blutungen. Auch im Kleinkindalter müssen Hämatome nicht häufiger oder auffälliger sein als bei gesunden Kindern. Häufige Manifestationen des VWD bei Kindern sind Epistaxis (v. a. im Schulalter; im jungen Erwachsenenalter wieder seltener werdend) sowie Blutungen bei kleineren Wunden. Perioperative Blutungen betreffen vor allem HNO-ärztliche (z. B. Tonsillotomie) und zahnärztliche Eingriffe, und schließlich sind Menorrhagien von großer Bedeutung.²⁶

Die klinische Diagnose eines VWD ist aufgrund der wenig definiten Blutungsmanifestationen bei Kleinkindern mit VWD sowie der Häufigkeit von Hämatomen und Epistaxis auch bei gesunden Kindern oft schwierig. Umso wichtiger ist die Familienanamnese, die jedoch nicht immer aussagekräftig ist. Pädiatrische Bleeding Assessment Tools sind der Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ), ISTH-BAT, Patient or parent-administered BAT oder Self-administered Pediatric Bleeding Questionnaire (Self-PBQ).

Labordiagnostisch ist zu beachten, dass der vWF in den ersten Lebensmonaten deutlich erhöht ist (vWF-Antigen nicht selten mehr als 1,5-fach im Vergleich zu Erwachsenen).²⁷ Außerdem wird der vWF-Spiegel durch Infektionen oder Stress (etwa auch bei der Blutabnahme) beeinflusst. Eine Diagnostik ist deshalb meist erst ab dem 1. bis 2. Lebensjahr sinnvoll und sollte durch genetische und Familienuntersuchungen ergänzt werden.

Über die o. g. Therapieempfehlungen hinaus sind bei Kindern mechanische Maßnahmen (wie



© MedUni Wien/Matern

Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, MSc, Leiter der Gerinnungsambulanz für Kinder und Jugendliche an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie an der Medizinischen Universität Wien

z. B. Kompression bei äußeren Blutungen/Nasenbluten) oder der Einsatz von Hämostyptika (v. a. bei kleinen chirurgischen Eingriffen) therapeutisch bedeutsam. Die Responderate auf Desmopressin ist grundsätzlich gut²⁸, wegen der erhöhten Nebenwirkungsrate sollte Desmopressin jedoch nicht an Kinder unter 2 Jahren verabreicht werden. Auf Flüssigkeitsrestriktion (v. a. orales freies Wasser) ist zu achten, größere Operationen erfordern normotone Infusionen und ein postoperatives Na-Monitoring.

Bei Schleimhautblutungen bzw. -operationen und auch bei Menorrhagien²⁹ empfiehlt sich wie bei Erwachsenen Tranexamsäure.

Bezüglich Operationen bei VWD Typ 1 ist eine vWF-Substitution üblich. Studien zeigen jedoch auch gute Ergebnisse für eine Therapie aus Desmopressin und einem Antifibrinolytikum.³⁰ Das Management von Operationen bei Kindern mit VWD Typ 2 oder 3, die ein erhöhtes Blutungsrisiko, Intoleranz oder unzureichende DDAVP-Wirkung aufweisen, besteht in einer vWF-Substitution, Tranexamsäure (lokal und/oder systemisch) sowie chirurgischer Blutstillung, Hämostyptika und Fibrinkleber.

Eine evidenzbasierte Adaption an lokale Gegebenheiten sowie ein regelmäßiges Update sind erklärte Ziele der Guidelines 2021 zum Von-Willebrand-Syndrom.

Diskussion

Kritisch betrachtet wurde in der anschließenden Diskussion die limitierte Aussagekraft der Empfehlungen aufgrund der schwachen Evidenzlage. Weiters enthalten die Guidelines keine Aussage zum Umgang mit Patienten mit normalen vWF-Werten, aber niedriger vWF Akt/Ag Ratio. Dabei handelt es sich um eine relativ große Patientengruppe (5,2 % der Patienten in der Vienna Bleeding Biobank).

Bezüglich Bleeding Assessment Tools ist davon auszugehen, dass die wenigsten niedergelassenen ÄrztInnen mit deren Einsatz vertraut sind. Dies wäre wünschenswert, da BATs v. a. für Nicht-Spezialisten hilfreich sind und eine

THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN BEI VWS IM KINDESALTER

Epistaxis	Zahnextraktion	Menorrhagien bei Adoleszenten
Mechanische Kompression der Nasenflügel (> 5 min)	Einmalige Gabe von DDAVP intranasal* od. i.v.	Kombinierte orale Kontrazeptiva; Levonorgestrel IUD
Tranexamsäure lokal	Tranexamsäure (lokal und/od. oral) für 1–3 Tage	Tranexamsäure
DDAVP intranasal* od. i.v.	Chirurgische Blutstillung, Fibrinkleber	DDAVP intranasal*
Vasokonstriktive Nasensprays	Hämostyptika	vWF-Konzentrat
Hämostyptika; Nasentamponade		Additiv: Eisensubstitution
vWF-Substitution		

* derzeit nicht verfügbar

DOSIS-EMPFEHLUNG FÜR DIE VWF-SUBSTITUTION³¹

	Große Operation/Blutung	Kleine Operation/Blutung
Initialdosis	40–60 vWF:RCo IU/kg	30–60 vWF:RCo IU/kg
Erhaltungsdosis	20–40 IU/kg alle 8–24h	20–40 IU/kg alle 12–24h
Therapieziel	vWF:RCo und FVIII > 0,50 IU/ml für 7–14 Tage	vWF:RCo und FVIII > 0,50 IU/ml für 3–5 Tage



gründliche Blutungsanamnese in vielen Fällen aufwändige Gerinnungsuntersuchungen erspart. Bei Verdacht auf Blutungsneigung sollte ohnehin eine eingehende Diagnostik in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen, da Sensitivität und Spezifität der BATs nur bei sehr niedrigen vWF-Spiegeln < 0,30 IU/ml ausreichend hoch sind.³²

Die Multimeranalyse hat zwar an Bedeutung eingebüßt, spielt aber in der Diagnostik u. a. des VWS Typ 2A oder 2B noch eine große Rolle. Die

genetische Diagnostik gewinnt an Bedeutung, ist jedoch kostenintensiv und z. B. bei VWS Typ 1 nicht sehr hilfreich.

Zur Einschätzung des Blutungsrisikos vor Eingriffen sind nicht nur Plasma-Spiegel, sondern auch Blutungsanamnese und Art des Eingriffs ausschlaggebend. Die Frage, ob Operationen bei Patienten mit VWS Typ 1 ohne vWF-Substitution, nur unter Desmopressin und Antifibrinolytika, durchgeführt werden können, wurde kontroversiell debattiert. Auch die Er-

hebung der vWF-Werte im letzten Schwangerschaftstrimenon (Zielwert: 0,50–1,50 IU/ml) als alleiniges Kriterium wurde im Meeting kritisch gesehen. Einhellig war die Meinung, dass eine Tonsillektomie/Tonsillotomie bei Kindern mit VWS eine strenge Indikationsstellung erfordert.

Klarheit für die klinische Praxis bringt die Neuerung in den VWS-Guidelines 2021, nun auch bei Spiegeln von 0,30–0,50 IU/ml die Diagnose VWS zu stellen.⁹

Bericht: Dr. Claudio Polzer

Literatur

- 1) James PD et al., 2021 Guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5 (1): 290–300.
- 2) Connell NT et al., 2021 Guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5 (1): 301–325.
- 3) Gebhart et al. *Haemophilia* 2018 DOI: 10.1111/hae.13422
- 4) Empfehlung 1 Diagnose-Guidelines 2021.
- 5) (Bedingte) Empfehlung 2 Diagnose-Guidelines 2021.
- 6) Empfehlung 3 Diagnose-Guidelines 2021.
- 7) (Bedingte) Empfehlung 4 Diagnose-Guidelines 2021.
- 8) James PD et al., *Genet Med*. 2011 May; 13 (5): 365–76.
- 9) Empfehlung 6 Diagnose-Guidelines 2021.
- 10) Vienna Bleeding Biobank.
- 11) (Bedingte) Empfehlung 8 Diagnose-Guidelines 2021.
- 12) (Bedingte) Empfehlung 9 Diagnose-Guidelines 2021.

Um einen angenehmen Lesefluss zu gewährleisten, verzichten wir auf das Binnen-I oder auf die gesonderte weibliche und männliche Form bei personenbezogenen Bezeichnungen wie „Arzt“ und „Patient“. Gemeint ist stets sowohl die weibliche als auch die männliche Form. Wir hoffen auf Ihr Verständnis.

- 13) (Bedingte) Empfehlung 10 Diagnose-Guidelines 2021.
- 14) (Bedingte) Empfehlung 11 Diagnose-Guidelines 2021.
- 15) (Bedingte) Empfehlung 1 Management-Guidelines 2021.
- 16) Peyvandi F et al., *Blood Transfus*. 2019; 17 (5): 391–398.
- 17) (Bedingte) Empfehlung 2a Management-Guidelines 2021.
- 18) (Bedingte) Empfehlung 2b Management-Guidelines 2021.
- 19) (Bedingte) Empfehlung 4a Management-Guidelines 2021.
- 20) (Bedingte) Empfehlung 4b Management-Guidelines 2021.
- 21) (Bedingte) Empfehlung 5a Management-Guidelines 2021.
- 22) (Bedingte) Empfehlung 5b Management-Guidelines 2021.
- 23) (Bedingte) Empfehlung 6a Management-Guidelines 2021.
- 24) (Bedingte) Empfehlung 6b Management-Guidelines 2021.

- 25) (Bedingte) Empfehlung 8 Management-Guidelines 2021.
- 26) Biss TT et al., *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (5): 950–6.
- 27) Toulon P et al., *Thromb Haemost* 2016 Jul 4; 116 (1): 9–16.
- 28) Revel-Vilk S et al., *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Nov; 25 (11): 874–9.
- 29) O'Brien SH et al., *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Jun; 32 (3): 305–311.
- 30) O'Brien SH et al., *Semin Thromb Hemost* 2012; 38 (07): 641–644.
- 31) Adaptiert nach Nickols WL et al., *NHLBI VWD guideline. Haemophilia* 2008; 14 (2): 171–232.
- 32) Gebhart et al. *EJIM* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.023>

EXPERTENAUSTAUSCH

Diagnose und Management des Von-Willebrand-Syndroms

Das Expertenmeeting fand mit freundlicher Unterstützung der Fa. CSL Behring statt. Neben der Moderatorin Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingrid Pabinger-Fasching und den Referenten Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Johanna Gebhart, PhD, Assoc.-Prof. PD Dr. Cihan Ay und Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler von der MedUni Wien nahmen folgende Fachärzte am Expertenmeeting teil:

- Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer
- PD Dr. Clemens Feistritzer
- Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl
- OA Dr. Harald Haidl
- Univ.-Prof. Dr. Paul Knöbl
- Dr. Oliver Königsbrügge
- Dr. Daniel Kraemmer
- OA Dr. Andreas Kurringer
- Univ.-Prof. Dr. Paul Alexander Kyrle
- Dr. Dino Mehic
- Univ.-Prof. Dr. Peter Neumeister
- Univ.-Prof. Dr. Peter Quehenberger
- OA Dr. Joachim Retzl
- Dr. Stefan Schleder
- OA Dr. Gerhard Schuster
- Prim. Dr. Rudolf Schwarz
- OA Dr. Michael Sohm
- OA Dr. Roman Stangl
- OA Dr. Katharina Thom
- DGKP Eva Wissmann
- Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer



IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43 (0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Leitung Journale und Redaktionen Medizin:** Gabriele Hollinek. **Redaktion:** Dr. Claudio Polzer. **Layout:** Friedrich Nussbaumer. **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald. **Publishing Editor:** Anna Fenzl, PhD. **Corporate Publishing:** Susanna Hinterberger. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. **Druckerei:** FRIEDRICH Druck & Medien GmbH, 4020 Linz.

Mit freundlicher Unterstützung der CSL Behring GmbH.

CSL Behring
Biotherapies for Life™



**Unser Versprechen: Leben retten
und Lebensqualität verbessern.**

Driven by **Our Promise™**

www.cslobehring.at