

## vWF

### Bezeichnung

von Willebrand-Faktor

### Synonym

von Willebrand-Jörgensen-Faktor  
von Willebrand-Antigen

### Handelsname

Keiner

### Pathophysiologie

Die Diagnose des von Willebrand Syndroms (VWS), des wahrscheinlich häufigsten angeborenen Blutungsleidens, erfordert eine Vielzahl von Spezialtesten im Labor. Dazu zählen die Bestimmungen des VWF:Ag (Antigen), des VWF:C (Aktivität); die VWF:CB (Collagenbindungskapazität) und die VWF:Ri (Ristocetinbindungskapazität). Die Häufigkeit schwankt je nach Betrachtungsweise: Ca. 1% der Bevölkerung weisen ein entsprechendes Defizit auf, aber jedoch nur bei unter 1‰ von diesen treten Blutungssymptome (schweres VWS) auf. Der von Willebrand-Faktor ist ein adhäsives Glykoprotein und wird in Megakaryozyten und Endothelzellen synthetisiert und in die Zirkulation freigesetzt bzw. in den Weibel-Palade-Körperchen des Endothels gespeichert und dort durch Verletzung oder Desmopressin (Medikament) freigesetzt. Aktivierte Thrombozyten setzen ebenfalls VWF frei. Das Gen ist am distalen Ende des Chromosoms 12 lokalisiert. Es wird als Prä-pro-VWF-Monomer mit einem Molekulargewicht von 360 kDA synthetisiert, welches intrazellulär zu verschiedenen großen Multimeren mit einer Größe von 500-20.000 kDA polymerisiert. Die großen Multimere sind die größten löslichen Proteine des Menschen. In den Multimeren finden sich daher mehrere Kopien der funktionellen Domänen wie Bindung an FVIII, Bindung an Thrombozyten (GP1b-V-X-Komplex und des erst nach Aktivierung der Thrombozyten auftretende Rezeptor GP2b/3a) sowie der Bindung an Kollagen. Im Blut wird VWF mit einer Halbwertszeit von 5-9 Stunden durch die Metalloproteinase ADAMTS13 (VWF-Cleaving-Protease) schnell abgebaut. ADAMTS13 zerlegt progressiv die Multimere in immer kleinere Multimere; die die Größe der Multimere wird dadurch reguliert. Am effektivsten, besonders in der primären Hämostase, d.h. der Bindung an den Thrombozyten GP-1b, sind die großen Multimere, weshalb ein Verlust der großen Multimere zu bestimmten Formen des VWS führen. Die Bindung an dem FVIII ist hingegen nicht von der Multimergröße abhängig. Über die Plättchenbindung ist der VWF in der primären Hämostase (Blutungszeit) und über die Bindung an FVIII in der sekundären Hämostase (intrinsische System) beteiligt. Vor allen unter Bedingungen mit hohen Scherkräften (arteriell) ist der VWF maßgeblich an der Thrombozytenaggregation beteiligt, hingegen sind bei niedrigen Scherkräften (venös) Fibrin und Fibronectin maßgeblich. Die Bindung des FVIII an VWF reichert den FVIII am Ort der Verletzung an.

Beim VWS werden drei Haupt-Typen (Klassifikation von 1994) unterschieden:

- Typ 1 (mit 70-80 % der häufigste Typ), (Partieller quantitativer Defizit), meist milde Symptome, Schleimhautblutungen.
- Typ 2 (Hauptsächlich funktioneller Defizit), 15-20% der Patienten, häufigere Blutungssymptome schon in der Kindheit. Je nach Typ gestörte primäre und/oder sekundäre Hämostase.
- Typ 3. (Vollständiger quantitativer Defizit, sehr selten: ca. 1% der Patienten mit VWS). Kombination von Schleimhaut- und Gelenkblutungen.

**Typ 1** ist durch eine Verminderung der VWF-Konzentration bei normaler Struktur und Funktionalität gekennzeichnet.

**Beim Typ 3** fehlt der VWF im Plasma weitgehend und damit mehr oder minder FVIII (Pseudohämophilie A)

**Typ 2** weist bei normaler oder leicht verminderter Konzentration strukturelle Defekte und eine abnormale Funktionalität auf. Es werden verschiedene Subtypen beschrieben:

- IIa: Qualitatives und quantitatives Defizit durch Verlust der großen Multimere mit einer Vielzahl von genetischen Defiziten (verminderte Resistenz gegen ADAMTS13).
- IIb: Quantitativer Defizit durch Verlust der großen Multimere mit verstärkter Thrombozytenbindung und dadurch bedingter leichter bis schwerer Thrombozytopenie (schneller Thrombozytenelimination durch die vWF-Bindung)
- IIM: Verminderte Affinität an den Thrombozyten (Bindung an den GPIb-Rezeptor der Thrombozyten, das thrombozytäre Gegenstück wäre die Bernard-Soulier Thrombopathie) mit Verlust kleiner Multimeren,

- IIN: Fehlende Bindung an den FVIII, alle anderen Parameter (Konzentration, Aktivität) sind normal, aber FVIII:C sowie die FVIII-Bindungs Kapazität sind vermindert. *Pseudohämophilie A*

Die Typen 2 kann durch multimere Strukturanalysen des VWF in weitere Subtypen unterschieden werden. Wobei die einzelnen Subtypen 2 noch Untertypen (meist nach dem Ort der Erstbeschreibung benannt) aufweisen.

Neben dem oben beschriebenen angeborenen VWS, können auch erworbene VWF Mängel auftreten, die auf Autoantikörper oder verschiedene Krankheiten, die mit einer verminderten VWF Syntheserate einhergehen, zurückzuführen sind wie:

- Lupus erythematodes (2%).
- Hemmkörper, selten Allokörper substituierte (Patienten des Typ 3)
- B-Zell-Lymphome (48%) (Bindung des VWF an der Zelloberfläche)
- Myeloproliferative Syndrome (15%): Makroglobulinämie Waldenström, Plasmozytom, Polyzythämie, Essentielle Thrombozythämie. (Bindung des VWF an der Zelloberfläche)
- Andere Erkrankungen (9%): Z.B. Hypothyreose.
- Neoplasien (5%): Adenokarzinome, Leberkarzinome, Wilms-Tumor (Nierentumor bei Kindern, sehr niedrige VWFAG-Konzentrationen).
- Aortenstenose (Verbrauch durch Scherstress, 21%).
- Valproat-Therapie (besonders im Kindesalter).
- Hypothyreose (verminderte Synthese)

Verbrauchskoagulopathie, der VWS wird, im Gegensatz zu FVIII, nicht unter Thrombinwirkung verbraucht, so dass ein Quotient VWS/FVIII  $>1$  entsteht. Besonders bei Aortenstenosen gleicht das Bild der erworbenen VWS einem Typ 2a. Im englischen Sprachraum wird der erworbenen VWS als von Willebrand-Syndrom bezeichnet, die vererbten Formen als von Willebrand Disease. Erhöhte VWF-Konzentrationen findet man hingegen bei chronischen oder akuten Entzündungen oder aber bei endothelschädigenden Prozessen unterschiedlicher Genese. Mäuse und Schweine mit Typ 3 VWS machen keine Arteriosklerose.

## Indikation

Die Bestimmungen der verschiedenen VWF-Bestimmungen werden meist in Folge einer verlängerten aPTT und/oder erniedrigtem FVIII:C bzw. Blutungsneigung zum Ausschluss und Klassifizierung eines VWS durchgeführt. Wobei eine normale aPTT (nur bei 60% der VWS positiv) und normale FVIII:C ein VWS nicht ausschließt:

- Ausschluss/Klassifikation eines angeborenen VWS.
- Ausschluss eines erworbenen VWS

Die Untersuchung auf einen VWS schließt immer die Bestimmung der Aktivität des FVIII ein; eine vorhergehende PFA-100 Messung ist sinnvoll; eine Thrombozytenzählung (2B) und aPTT können hilfreich sein und die Diagnostik abrunden. Wegen der verschiedenen Funktionen/Bindungen des VWF Eine globale Aktivität, wie z.B. bei dem FVIII kann nicht bestimmt werden, es werden meist die VWF:RCo und VWF:CB als Aktivitätsmarker genommen, bzw. mit der Aktivität gleichgesetzt.

An der ZEKCh werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- VWF-Antigen (VWF:AG): Erkennung des Type 3, Differenzierung des Typ-1 und -2. Verdacht auf ein VWS
- Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCo): Verdacht auf ein VWS, Therapiekontrolle, Differenzierung des Typ-1 und -2.
- Kollagenbindungsaktivität: Verdacht auf ein VWS, Subtypisierung.

## Präanalytik

### Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Die Proben müssen schnellstmöglich in das Labor gebracht werden.

### Einflussfaktoren:

Der Einfluß von Geschlecht, Alter, Herkunft, Schwangerschaft und Blutgruppe ist nachweisbar aber in Hinblick auf die starke inter- und intraindividuelle Varianz vernachlässigbar. Der einzige wirklich relevante Einflussfaktor ist die akute Phase. In der akuten Phase können ansonsten leicht pathologische Konzentrationen in den Normalbereich fallen.

Außer bei den vWF-Defiziten vom Typ-III lassen Minirin und eine akute Phase-Reaktion die

**Konzentration** des vWF-Faktors ansteigen. Diese führt auch zu einer (Ristocetin)-

Aktivitätssteigerung und damit zu einer Kompensation der Blutungsneigung, der PFA-100 Coll/Epi-Zeit und der vWF-Aktivität und -Konzentration. Es bleiben dann, bei unauffälliger (Ristocetin)-Aktivität und Konzentration, nur die Quotienten FVIII/Ag, vWF-Ristocetin/Ag; CB/vWF und in der Multimeranalyse pathologisch. Eine normale vWF-Aktivität und -Konzentration oder PFA-Col/EPI schließt daher keinen vWF aus; diese Untersuchungen sollten immer ausserhalb einer <http://neo.zik.klinik.uni-ulm.de/?id=247>

akutenPhase Reaktion bestimmt werden, bzw. die aufgeführten Quotienten ermittelt werden.

#### Störfaktoren:

Die im Rahmen des erworbenen VWS auftretenden Auto-Antikörper sind eigentlich als Störfaktoren zu betrachten.

#### Einheit

%

#### Probenmaterial

**Citrat-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



#### Referenzbereiche

Alle Referenzbereiche zeigen bei Neugeborenen (Monnagle) und älteren Personen (Patienten > 70 Jahre um 15%) höhere Werte; Personen mit der Blutgruppe 0 haben niedrigere Werte. Wahrscheinlich besteht eine ethnische Abhängigkeit (subsaharischer Herkunft) zu höheren Werten. Schwangere haben höhere Aktivitäten als Nichtschwangere; Ovulationshemmer erhöhen den VWF nur gering; Frauen haben leicht höhere Werte als Männer. Als akute Phase-Protein besteht eine hohe intraindividuelle Schwankungsbreite, welche besonders bei dem Typ 1 einen leichten Mangel verdecken kann.

Bestimmung	Bereich Blutgruppe 0	Andere Blutgruppen	Einheit
VWF:AG	49 - 142 %, Median: 79 2,5.-97,5.Perzentil	66 % - 183, Median: 121 2,55.-97,5.Perzentil	

Quelle: Packungsbeilage Berichrom von Willebrandt Reagenz Version Mai 2010

VWF:Risto	49-142	66-183	%
VWF:CB	60-130	-	%
RCo/VWF:AG-Quotient		0,7 - 1,3	-
VWF:CB/VWF-Antigen-Quotient		0,7 - 1,3	-
FVIII/VWF:AG		0,7 - 1,3	-

Eine VWF Konzentration von > 240-100% findet man in der Sepsis; auch Patienten mit dem Typ 2 und Blutungsneigung können in der Sepsis Konzentrationen über 200% aufweisen.

VWF-Konzentrationen zwischen 50-240% gelten als Normalbereich und sollten eine ausreichende Blutstillung gewährleisten. Milde Formen des VWS liegen im unteren Normalbereich und können durch Verbrauch unterhalb desselben fallen und dann bluten.

VWF-Konzentration von 30-50% findet man bei ca. 1-2% der Normalbevölkerung, insbesondere der Blutgruppe 0. Milde Formen des VWS können in diesem Bereich liegen und bei Verbrauch bluten.

VWF-Konzentrationen zwischen 5-30% sind meist einem Typ-1 zu zuordnen, ein Typ 2 kann aber auch möglich sein.

VWF-Konzentrationen unterhalb 5% gehören zu einem Typ-3.

Diese Einteilung ist mit Vorsicht zu gebrauchen, so kann bei einem septischer Patient VWF von 240% einen RCo/VWF:AG-Quotient von 0,3 für ein erworbenes VWS sprechen.

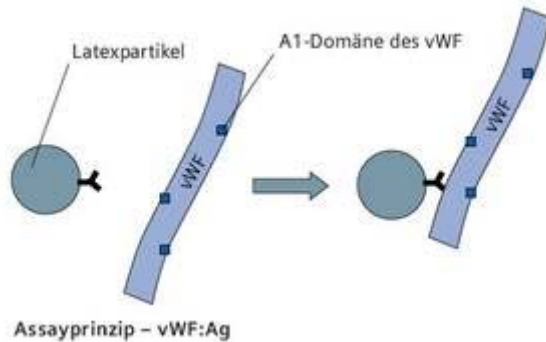
#### Methode/Meßverfahren/Gerät

Immunturbidimetrie am Gerät BCS der Firma Siemens. Mit Reagenz der Firma Siemens.

Durch Mischen der Probe, die das von-Willebrand-Antigen enthält, mit dem Reagenz aggregieren kleine, mit Antikörpern versehene Polystyrol-Partikel. Die spezifischen Antikörper sind durch kovalente Bindungen mit den Partikeln verbunden.

Anschließend wird diese Aggregation turbidimetrisch über die Zunahme der Trübung bestimmt.

Die Trübung verhält sich direkt proportional zum Antigenspiegel in der Probe.<http://neo.zik.klinik.uni-ulm.de/?id=24733&print=>



## Analysenfrequenz

I. d. R. 1 x pro Woche.

Bei Bedarf, nach vorheriger Anmeldung, ist auch eine umgehende Bestimmung möglich. Aus technischen und organisatorischen Gründen muss jedoch vorher eine Rücksprache mit dem Gerinnungstelefon 45699, oder Dr.Langer 45743/45531 oder Dr.Steinbach 67571 erfolgen.

## Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Monagle P., Ignjatovic V., Barnes C., Newall F., Campbell J., Savoia H., Furmedge J.. Reference ranges for hemostatic parameters in children. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Volume 1; Suppl.1 2003 Abstract p0076
2. Stefan Kuhle, M.D., Christoph Male, M.D., M.Sc., and Lesley Mitchell, M.Sc.; Developmental Hemostasis: Pro- and Anticoagulant Systems during Childhood; SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 29, NUMBER 4 2003
3. Barthels Depka; Das Gerinnungskompendium 2002, 487-508
4. Carol Kasper; Von Willebrand Disease; CSL-Behring Foundation.
5. Reinhard Schneppenheim; Von Willebrand-Syndrom (Monographie).
6. Bruhn; Hämostasiologie für die Praxis; Schattauer Verlag 2007; Seite 250-261
7. Täschner et al. The importance of pre-analytical Conditions on the determination of VWF-Parameters.
8. Sadler et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor; Journal of Thrombosis and haemostasis, 4:2103-21114 ,2006.
9. Michiels et al.Laboratory Diagnosis and Molecular Basis of Mild von Willebrand Disease Type 1. Acta Haematologica 2009 85-97.
10. Massimo Franchini. Acquired von Willebrand Syndrome: An Update. American Journal of Hematology 82:368–375 (2007).
11. Gadisseur et al. Laboratory Diagnosis and Molecular classification of von Willebrand Disease . Acta Haematologica 200,9 71-84
12. Sucker et al. Causes, Etiology and Diagnosis of Acquired von Willebrand Disease. A prospective Diagnostic Workup to establish the most effective Therapeutic Strategies. Acta Haematologica 2009, 177-182.
13. Posan et al. Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. Thromb Haemost 2003; 90; 483-490.
14. Sadler. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. Hematology 2009, 106-112.
15. Gill eta l. The effect of AB0 Blood Group on the Diagnosis of von Willebrand Disease. Blood 1987, Vol 69 No.6,1691-1695.
16. DIN 58910
17. Lothar Thomas "Labor und Diagnose" 5.Auflage Seite 859-864
18. QDS, The Quality of Diagnostic Samples, [www.diagnosicsample.com](http://www.diagnosicsample.com), Zugang über [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de) (Daten zur Haltbarkeit der Probenmaterialien)

↑ Nach oben