

## Messgröße:

von Willebrand-Antigen (vWF Ag\*)

## Beschreibung, Pathophysiologie:

Die Diagnose des von-Willebrand-Syndroms (VWS), des häufigsten angeborenen Blutungsleidens, erfordert eine Vielzahl von Spezialtesten im Labor. Dazu zählen die Bestimmungen des VWF:Ag (Antigen), die VWF:AC (Ristocetinbindungskapazität bzw. GP-1b-Rezeptor-Aktivität), die VWF:CB (Collagenbindungskapazität) und Faktor VIII Aktivität. 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 Endothelzellen und Megakaryozyten 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. Es wird als Prä-pro-VWF-Monomer mit einem Molekulargewicht von 360 kD synthetisiert, welches intrazellulär zu verschiedenen großen Multimeren mit einer Größe von 500-20.000 kD 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 ADAMTS<sub>13</sub> (VWF-Cleaving-Protease) schnell abgebaut. ADAMTS<sub>13</sub> 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 (2a/b) 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 (intrinsisches 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.

Das VWS wird nach International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) in 3 Haupt-Typen (Typ 1-3) unterteilt, der Typ 2 weiter in 4 Subtypen (2A, 2B, 2M, 2N):

**Typ 1** (Partieller quantitativer Defizit) ist mit 70-80% der häufigste Typ, durch eine Verminderung der VWF-Konzentration bei normaler Struktur und Funktionalität gekennzeichnet. 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 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:

- 2A: Qualitatives und quantitatives Defizit durch Verlust der großen Multimere mit einer Vielzahl von genetischen Defiziten (verminderte Resistenz gegen ADAMTS<sub>13</sub>).
- 2B: Quantitatives Defizit durch Verlust der großen Multimere mit verstärkter Thrombozytenbindung und dadurch bedingter leichter bis schwerer Thrombozytopenie (schneller Thrombozytenelimination durch die VWF-Bindung).

Leistungsverzeichnis von Willebrand Faktor Antigen FB-PÄ 6 vWF Ag OE

- 2M: Verminderte Affinität an den Thrombozyten (Bindung an den GPIb-Rezeptor der Thrombozyten, das thrombozytäre Gegenstück wäre die Bernard-Soulier Thrombopathie) mit Verlust kleiner Multimeren,
- 2N: Fehlende Bindung an den FVIII, alle anderen Parameter (Konzentration, Aktivität) sind normal, aber FVIII-Aktivität sowie die FVII-Bindungskapazität sind vermindert.

Die Typen 2 können durch Multimere Strukturanalysen des VWF in weitere Subtypen unterschieden werden (In Deutschland vorzugsweise durch das Labor Prof. Budde).

Neben dem angeborenen VWS, kann ein Mangel von VWF auch mit verschiedenen anderen Krankheiten in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise mit systemischem Lupus erythematöses (SLE), Myelom, Lymphom, kardiovaskuläre Erkrankungen, etc. In diesen Fällen spricht man von einem erworbenem von-Willebrand-Syndrom.

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.

**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 ein VWS schließt immer die Bestimmung der Aktivität des FVIII ein; eine vorhergehende PFA Messung ist sinnvoll; eine Thrombozytenzählung (2B) und aPTT können hilfreich sein und können die Diagnostik abrunden. Wegen der verschiedenen Funktionen/Bindungen des VWF kann eine globale Aktivität, wie z.B. bei dem FVIII nicht bestimmt werden. Es werden meist die VWF:RCo bzw. vWF:AC (GP-1b-Rezeptor-Aktivität) 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
- vWF-Aktivität (VWF:AC=GP-1b-Rezeptor-Aktivität): Verdacht auf ein VWS, Therapiekontrolle, Differenzierung des Typ-1 und -2.
- Kollagenbindungsaktivität (VWF:CB): Verdacht auf ein VWS, Subtypisierung.

	<b>VWS Typ 1</b>	<b>VWS Typ 2</b>		<b>VWS Typ 3</b>	<b>Normal</b>
		<b>2A, 2B, 2M</b>	<b>2N</b>		
VWF Antigen Level	Unter normal	Normal bis erniedrigt	Normal	Stark erniedrigt oder nicht messbar	Normal
VWF Aktivitätslevel	Normal bis erniedrigt	Grenzwertig bis stark erniedrigt	Normal	Stark erniedrigt oder nicht messbar	Normal
VWF Akt/Ag Ratio	> 0.7	< 0.7	> 0.7	N/A	N/A
FVIII Aktivitätslevel	Normal bis erniedrigt	Normal bis erniedrigt	Erniedrigt, Ratio FVIII/VWF Ag < 0.7	Stark erniedrigt	Normal

**Präanalytik:**

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Das Probenentnahmeröhrchen (Monovette) muss vollständig bis zum Eichstrich gefüllt sein.

Die Einsender werden darauf hingewiesen, dass Angaben zur Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen (z.B. Cumarin-Derivate, Heparin low Dose, Heparin high Dose, Lyse) sowie die Substitution mit Faktorenpräparat/en erforderlich sind.

### Probenmaterial:

Citrat-Plasma

### 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.

### Störfaktoren:

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

Keine Störeinflüsse gefunden bis: Triglyceride 1800 mg/dL, Hämoglobin 1000 mg/dL, Bilirubin 60 mg/dL

### Einheit:

%

Umrechnung: keine

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Erwachsene: 50-240%

Quelle: Studt JD. von-Willebrand-Faktor. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Gerog Thieme Verlag; 2012:542-566 (Seite 545).

VWF-Konzentration von 30-50% findet man bei ca. 1-2% der Normalbevölkerung, insbesondere der Blutgruppe o. 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% einer von Willebrand:AC/von Willebrand:AG Quotient von 0,3 für ein erworbenes VWS sprechen.

Referenzbereiche Kinder (Quelle siehe Litaratur):

VWF:Ag (%)	Geschlecht	Alter
46 - 220	unabhängig	30 Tag(e)
36 - 217	unabhängig	5 Monat(e)
48 - 199	unabhängig	11 Monat(e)
41 - 186	unabhängig	5 Jahr(e)
45 - 141	unabhängig	10 Jahr(e)
56 - 123	unabhängig	17 Jahr(e)

### Methode/Messverfahren/Gerät:

Immunturbidimetrischer Test am Cobas t 711

Akkreditiert: ja

**Kalibration/Rückführbarkeit:** Das verwendete Standardhumanplasma ist rückgeführt auf den WHO Standard 07/316.

### Analysenfrequenz:

i.d.R. 1x pro Woche, bei Bedarf und nach Rücksprache täglich

### Literatur:

1. Studt JD. von-Willebrand-Faktor. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:542-566.
2. Sadler JE, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006;4(10):2103-14.
3. Toulon P, et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. Thromb Haemost. 2016;116:9-16. (Kinderreferenzbereich)
4. Michiels JJ, et al. Laboratory diagnosis and molecular basis of mild von Willebrand disease type 1. Acta Haematol. 2009;121(2-3):85-97.
5. Gadisseur A, et al. Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. Acta Haematol. 2009;121(2-3):71-84.
6. Sucker C, 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; 121(2-3):177-82.
7. Posan E, 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: 483-90.
8. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:106-12.
9. Schneppenheim R. (2012) Von Willebrand-Faktor (VWF). In Thomas L (Ed.), Labor und Diagnose (S. 1030 – 1035). Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.

### Neueinführung ab:

24.02.2021

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.