

Faktor-IX-Aktivität

Bezeichnung

Gerinnungsfaktor IX-Aktivität.

Synonym

F9, Christmas-Faktor (Publikation in der Weihnachtsausgabe 1952 des BMJ; sowie namensgebender Patient.); Antihämophiles-Globulin-B.

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Der angeborene Mangel an Faktor IX führt zur Hämophilie-B. Die Faktor-IX Bildung wird von einem Gen auf dem X-Chromosom (Xq27) codiert. Daraus ergibt sich, dass genetisch bedingte Defizite/Defekte der Bildung des FIX hauptsächlich Männer (1:30.000 Knabengeburt; 1:20 zur Hämophilie-A) betreffen, bei Frauen ist zwar eine homozygote Konstellation denkbar, aber selten. Frauen mit einem heterozygoten Defekt im Gen des FIX sind somit Konduktorinnen. 60% des FIX liegen extravaskulär.

Faktor IX wird in der Leber Vitamin-K abhängig synthetisiert, die im Plasma nachweisbare Aktivität wird daher von der Lebersyntheseleistung und Cumarinderivaten beeinflusst. Eine eventuelle Blutungsneigung tritt bei Aktivitäten unter 50% auf. Faktor IXa verbraucht sich nicht während der Gerinnung.

Faktor IX ist das Proenzym der Serinprotease Faktor IX a, welche zusammen mit FVIIIa, Phospholipiden und Calcium die „Tenase“ bilden und Faktor X aktiviert. Faktor IXa aktiviert selber FVII und wird seinerseits durch den Komplex FVIIa/Tissuefactor bzw. FXIa aktiviert. FIXa wird durch Antithrombin inaktiviert.

Neben der Synthesestörung auf Grund einer Leberfunktionsstörung, Asparaginase- oder Cumarintherapie kann ein FIX-Mangel auch durch eine Umsatzstörung auftreten. In erster Linie bei der Verdünnungs-koagulopathie (massiver Blutverlust); zusammen mit einem Faktor X-Mangel, bei der Sarkoidose, und durch Hemmkörper (Inhibitoren).

Inhibitoren treten als Alloantikörper nach Substitutionstherapie bei Hämophilie-B (3% der Patienten) und als Autoantikörper (spontan oder post partum) auf.

Die FIX Aktivität ist bei Rauchern und bei Hypertriglyceridämien leicht erhöht.

Die Bestimmung des Faktors IX erfolgt mit den klassischen Gerinnungstesten, die auf der PTT basieren und mit FIX-Mangelplasma. Eine Bestimmung mit chromogenem Substrat ist gleichfalls möglich. Faktor IX ist immunologisch nachweisbar als Faktor-IX-Antigen, im Gegensatz zur Hämophilie-A ist die Bestimmung von „Crossreacting Material“ klinisch nicht relevant.

Eigenschaften des Faktor IX	Proenzym der Serinprotease Faktor IX a, welche zusammen mit FVIIIa Phospholipiden und Calcium die „Tenase“ bilden und Faktor X aktiviert. Aktiviert auch FVII. Vitamin-K abhängiges Glykopeptid; β -Globulin.
-----------------------------	---

Molekulargewicht	MW 55000 D.
------------------	-------------

Plasmakonzentration	3-5 mg/l, bzw. 70%- 120%, bzw. 0,7-1,2 E/ml.
---------------------	--

Halbwertszeit und	18-30h.
-------------------	---------

Syntheseort	Leberzelle.
-------------	-------------

Indikation

Bestimmung in erster Linie zur Abklärung angeborener Blutungsleiden (Hämophilie A/B, Willebrand-Syndrom).

Bestimmung zur Überwachung der Faktor-IX-Substitutionstherapie der Hämophilie-B.

Hemmkörper-Hämophilie: Hemmkörper welche gegen Faktor VIII oder Faktor IX gerichtet sind, inaktivieren diese Faktoren und ergeben somit niedrigere Faktorenaktivitäten. Nur mit Hilfe spezifischer Hemmkörper-Tests kann dann zwischen echter Faktorenverminderung und Hemmkörperereffekt unterschieden werden. Letzteres erfordert dann eine weitere Differenzierung zwischen dem echten Faktor IX-Inhibitor und den Lupusinhibitoren.

Ausschluss eines Faktor-IX-Mangel nach Massivtransfusion von Konservenblut.

Im Verlauf einer Sarkoidose.

Ursachen der Verminderung der FIX-Aktivität:

Angeborene Ursachen/Erkrankungen:

- Hämophilie B, bei Konduktorinnen, hier zumeist im subnormalen Bereich,

- Erworbene Ursachen (selten)

Synthesestörungen:

- Leberinsuffizienz, Asparaginase- oder Cumarintherapie

Umsatzstörungen:

- Verdünnungskoagulopathie, wobei eine Aktivität von 50% meist ausreichend ist.
- Sarkoidose

Inhibitoren:

Gegen Faktor IX gerichtete Hemmkörper können gebildet werden.

Als Alloantikörper: Nach Faktor-IX-Substitution bei Hämophilie-B, Inzidenz: 3% bei Patienten mit Hämophilie B. (Alloantikörper);

Als Autoantikörper bei Autoimmunkrankheiten.

Ursachen der Erhöhung der FIX-Aktivität

- Hypertriglyceridämie (leichte Erhöhung).
- Rauchen (leichte Erhöhung).
- Cortisongabe.
- Ovulationshemmer und Schwangerschaft erhöhen leicht die FIX-Aktivität
- Stress bei der Blutabnahme

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.

Störfaktoren:

Besonders eine zu lange Stauung kann zu einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität führen und ist in der Praxis wohl der häufigste Grund für eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität. Die Abnahme sollte daher möglichst atraumatisch durch einen Geübten erfolgen.

Therapeutische Dosen von Hirudin oder anderen direkten Thrombin-Inhibitoren (Pradaxa/Dabigatran) führen zu einer fälschlich erniedrigten Faktoren-Aktivität.

Spezifische Inhibitoren gegen Faktor IX können ebenfalls die tatsächliche Faktor IX-Aktivität verändern.

Lupus Antikoagulans kann bei der Bestimmung die tatsächliche Faktor IX-Aktivität verändern.

Stress bei der Blutabnahme.

Marcumar-, Asparaginasetherapie

Einheit

%

Probenmaterial

Citrat-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche

Für eine ausreichenden Hämostase sollte die FIX-Aktivität über 50% liegen.

Erwachsene:

Normalpersonen: 70 - 120%

Hoher intraindividuellem Schwankungsbereich, leicht alters- und geschlechtsabhängig. (leicht erhöht in der Menopause, Schwangerschaft und durch Ovulationshemmer; leichter Anstieg im Alter).

Neugeborene: 15 - 91%

Richtwerte/Klassifikation bei Hämophilie-B:

- Faktor IX-Aktivitäten über 120% kommen selten vor und führen nicht zu einer erhöhten Thromboseneigung.
- Aktivitäten zwischen 70% und 120% entsprechen dem Normbereich.
- Aktivitäten zwischen 50% und 70% können ein Hinweis auf einen angeborenen, heterozygoten Mangel sein und führen in der Regel nicht zu einer Blutungsneigung.
- Aktivitäten zwischen 25% und 50% entsprechen, wenn angeboren, einer Subhämophilie-B; die Hämostase ist meist ausreichend, bei Operationen kann, je nach Ausprägung und Größe der Operation, eine Substitution nötig sein. Bei Neugeborenen ist dieser Bereich noch physiologisch.
- Aktivitäten zwischen 15% und 25% gelten als therapeutischer Bereich bei Cumarintherapie.
- Aktivitäten zwischen 5% entsprechen, wenn angeboren, einer milden Hämophilie-B und gehen meist nur mit milden Spontanblutungen einher. Bei Operationen ist eine Substitution nötig.
- Aktivitäten zwischen 1% bis 5% entsprechen, wenn angeboren, einer mittelschweren Hämophilie-B.
- Aktivitäten unter 1% entsprechen, wenn angeboren, einer schweren Hämophilie-B. Bei der mittelschweren und schweren Hämophilie-B kommt es zu Spontanblutungen (in Gelenke) welche eine Substitution benötigen können.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Clotting Test am Gerät BCS der Firma Siemens. Mit Mangelplasma und aPTT-Reagenz (Pathromptin-SL) der Firma Siemens

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.,1 Christoph Male, M.D., M.Sc.,2 and Lesley Mitchell, M.Sc.; Developmental Hemostasis: Pro- and Anticoagulant Systems during Childhood; SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 29, NUMBER 4 2003
3. ROSEMARY BIGGS; CHRISTMAS DISEASE A CONDITION PREVIOUSLY MISTAKEN FOR HAEMOPHILIA; BMJ DEC. 27, 1952, 1378
4. David Gailani; Activation of Factor IX by Factor Xia; Trends in cardiovascular medicine; Vol. 10, No. 5, 2000
5. Emily L. Howard; Factor IXa Inhibitors as Novel Anticoagulants; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:722-727
6. Barthels Depka; Das Gerinnungskompodium 2002, 443-452
7. DIN 58910Lothar Thomas "Labor und Diagnose" 5.Auflage Seite 849-852
8. Empfehlungen des "American College of Chest Physicians" Chest 1995: 114: 339-764.
9. QDS, The Quality of Diagnostic Samples, www.diagnosicsample.com, Zugang über www.dgkl.de (Daten zur Haltbarkeit der Probenmaterialien)