

BE-Einheiten

Bezeichnung

Faktor-VIII-Inhibitoren-Aktivität gegen humanen oder porcinen F-VIII.

Synonym

Keine

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Erworbene Gerinnungsinhibitoren (Hemmkörper) hemmen die Aktivität von Gerinnungsfaktoren. Es handelt sich hierbei meist um polyklonale IgG-Antikörper gegen den spezifischen Gerinnungsfaktor. Ihre Inzidenz ist generell gering, am häufigsten treten diese Hemmkörper gegen Faktoren welche substituiert werden auf, so vor allen dem Faktor-VIII, aber auch, seltener, gegen den Faktor IX. Das Auftreten von Hemmkörpern schränkt den Effekt der verabreichten Faktor-VIII-Konzentrate ein und ist deshalb von großem Interesse. Man unterscheidet zwischen Antikörpern welche durch die Gabe des Fremdartigens bei Hämophilen entstehen (Alloantikörper) und Antikörpern welche bei Patienten ohne vorherige hämatologische Erkrankung als Autoantikörper auftreten.

Gegen Faktor VIII gerichtete Hemmkörper können gebildet werden:

- Als Alloantikörper: Nach Faktor-VIII-Substitution bei Hämophilie A, Inzidenz: 6-13% bei Patienten mit Hämophilie A. (Alloantikörper);
- Als Autoantikörper bei Autoimmunerkrankungen, nach Medikamenteneinnahme (Penicillin, Sulfonamide, Furadantin, Phenylbutazon);
- Post Partum, meist nach dem ersten Kind, aber auch nach späteren Entbindungen. Nach Rückbildung des Hemmkörpers kam es nach erneuten Schwangerschaften zu keiner neuen Bildung. Bei monoklonalen Gammopathien und Lymphoproliferativen Erkrankungen;
- Spontan, vorzugsweise bei älteren Menschen;
- in der Inkubationsphase einer Hepatitis B.
- Nach Interferon-" Therapie (Behandlung der Hepatitis-C)

Alloantikörper: Treten bei substituierten Patienten auf, für den Faktor VIII ist die Prävalenz 7-20%. Die Häufigkeit hängt von genetischen Faktoren (völliges Fehlen des Faktor-VIII oder nur funktionell defektes Molekül) und vom Faktor-VIII-Präparat ab (Reinigungsverfahren, gentechnologisches Produkt). Die Antikörper sind meist niedrigtitrig, folgen einer Kinetik 1. Grades, d.h. linear der Verdünnungsstufe (ausverdünbar) und inaktivieren den Faktor-VIII meist verzögert nach 1-2 Stunden (progressive Hemmkörper). Sie führen meist zu den hämophilietypischen Gelenksblutungen und können sich, besonders niedrigtitrige Ak, spontan zurückbilden. Die Antikörper können durch eine ausreichend hohe Gabe des Faktor-VIII „überspielt“ werden.

Autoantikörper: Treten meist spontan bei älteren Patienten (Gipfel über 60 Jahre) mit einer Prävalenz von 1:1000.000 auf. Führen häufig zu lebensgefährlichen Weichteilblutungen. Bei 50% der Patienten finden sich keine auslösende Ursache (spontan) bei den restlichen Patienten findet sich die Antikörper im Rahmen einer Autoimmunerkrankung, post partum (spontane Rückbildung etwa 100%), nach Interferon-Therapie (Hepatitis-C) und verschiedenen anderen Medikamenten wie Penicillinen. Die Antikörper sind häufig hochtitrig, folgen einer Kinetik 2. Grades, d.h sind nicht linear ausverdünbar, und inaktivieren sofort den Faktor VIII (direkte Hemmkörper) sie sind nicht durch hohe Mengen des Faktor-VIII zu „überspielen“. Abzugrenzen sind hiervon die Lupusinhibitoren.

Ihre Aktivität ist phospholipidabhängig, sie führen nicht zu Blutungen, wohl aber zu einer aPTT-Verlängerung. Differentialdiagnostisch ist hier die DVV-Ratio wegweisend.

Für Antikörper gegen den Faktor IX gilt im Prinzip das Gleiche wie für den Faktor-VIII, mit der Ausnahme dass es bei Alloantikörpern gegen den Faktor-IX häufig zu einem anaphylaktischen Schock kommt und häufig direkte Hemmkörper vorliegen.

Gegen den vWF können ebenfalls spontane Antikörper auftreten (erworbenes vWS), bzw. als Alloantikörper beim vWS Typ 3. Für die Autoantikörper ist das Vorliegen einer normalen oder leicht erniedrigten Konzentration des vWS bei stark eingeschränkter Funktion (Ristocetin oder CB) mit entsprechend veränderten Quotienten richtungsweisend.

Prinzipiell können sich Autoantikörper gegen jeden Gerinnungsfaktor, inklusive Fibrin, entwickeln, diese sind jedoch sehr selten.

Generell wird zwischen „Low-Responder“ (< 5BE) und „High-Responder“ (>5BE) unterschieden(im

angelsächsischen Bereich liegt der Cutoff bei 10BE). Low-Responder zeigen meist niedrige Titer auf, welche sich spontan zurückbilden können. Die Hemmung der Faktor-VIII-Aktivität durch den Inhibitor kann durch eine ausreichende Gabe des Konzentrats ohne weitere Immunstimulation überspielt/ausgeglichen werden, was bei High-Respondern nicht der Fall ist. High Responder steigern auch die Immunantwort bei weiterer Gabe von Faktor-VIII-Konzentrat und können dann Titer bis zu >1000 BE erreichen. Low-Responder können einer Immuntoleranz zugeführt werden, High-Responder nicht und brauchen eventuell FEIBA oder FVII zur Blutstillung.

Unter der Annahme dass porciner F-VIII wie menschlicher Faktor-VIII wirkt (86% Homologie), aber nicht zwingend kreuzreagiert, kann bei Patienten mit Antikörpern gegen (humanen) F-VIII therapeutisch, alternativ zu F-VII oder FEIBA, rekombinanter porciner F-VIII (Obizur) gegeben werden. Dabei muss sichergestellt werden, dass vor Therapiebeginn eine möglichst niedrige Antikörperaktivität gegen porcinen F-VIII vorliegt (z.B. <0,8BE). Bei > 20 BE ist der Nutzen einer Therapie mit porcinem F-VIII nicht gewährleistet.

Die Bestimmung erfolgt identisch wie beim "humanen" Assay, jedoch mit porcinem F-VIII als Substrat.

Unter der Behandlung mit porcinem F-VIII können Antikörper gegen den porcinen F-VIII neu auftreten und diesen inaktivieren; eine Bestimmung in regelmäßigen Abständen von Antikörpern gegen porcinen F-VIII ist daher unter der Behandlung mit porcinen F-VIII indiziert.

Indikation

- Therapieversagen bei bekannter Hämophilie A oder B
- Klassifizierung vor einer Desensibilisierungstherapie
- Spontane Blutungsneigung bei bis dahin hämostaseologisch unauffälligen Patienten, z.B. postpartum oder postoperativ
- Pathologische aPTT unklarer Genese

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:

Keine

Einheit

Bethesda-Einheiten (BE)

Probenmaterial

Citrat-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Referenzbereiche

Kleiner 0,5 bzw. 0 BE

Methode/Meßverfahren/Gerät

Clotting Test am Gerät BCS der Firma Siemens. Mit Mangelplasma und aPTT-Reagenz (Pathromptin-SL) der Firma Siemens. Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays.

Analysenfrequenz

Der Assay ist sehr aufwendig und kann daher nur nach Voranmeldung und während der Regelarbeitszeit durchgeführt werden.

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

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Barthels Depka; Das Gerinnungskompodium 2002, 149-173

2. Massimo Franchini; Drug induced ant-factor-VIII antibodies: A systematic review; Med Sci Monit. 2007; 13(4); RA56-61
3. Massimo Franchini; Acquired Hemophilia A: A concisereview; American Journal of Hematology 80: 55-63 (2005)
4. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Hematologica; 2009; 94(4); 566-575.
5. M. Sahud. Laboratory Diagnosis of Inhibitors. Seminars in thrombosis and Hemostasis. 2000: 26(2); 195-203.
6. Verbruggen. The Nijmegen Modification of the Bethesda-Assay for Factor VIII:C Inhibitors: Improved Specificity and Reliability. Thrombosis and Haemostasis; 73(2); 247-251; 1995.
7. Lothar Thomas "Labor und Diagnose" 5. Auflage, 889-896
8. QDS, The Quality of Diagnostic Samples, www.diagnosticsample.com, Zugang über www.dgkl.de (Daten zur Haltbarkeit der Probenmaterialien)

[↑ Nach oben](#)

© 2017 Universitätsklinikum Ulm