Messgröße:

Faktor VIII Inhibitor

Beschreibung, 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 FVIII-Konzentrate ein und ist deshalb von großem Interesse. Man unterscheidet zwischen Antikörpern welche durch die Gabe des Fremdantigens bei Hämophilen entstehen (Alloantikörper) und Antikörpern welche bei Patienten ohne vorherige hämatologische Erkrankung als Autoantikörper auftreten.

Gegen Faktor VIII gerichtete Hemmkörper können gebildet werden:

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

Autoantikörper: Treten meist spontan bei älteren Patienten (Gipfel über 60 Jahre) mit einer Prävalenz von 1:1000.000 auf und führen häufig zu lebensgefährlichen Weichteilblutungen. 50% der Patienten findet 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-ϒ Therapie (Hepatitis-C) und verschiedenen anderen Medikamenten wie Penicillinen. Die Antikörper sind häufig hochtitrig, folgen einer Kinetik 2. Grades, d.h sind nicht linear ausverdünnbar, und inaktivieren sofort den Faktor VIII (direkte Hemmkörper) sie sind nicht durch hohe Mengen des FVIII zu „überspielen".

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

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.

Indikation:

- Therapieversagen bei bekannter Hämophilie A.
- Spontane Blutungsneigung bei bis dahin hämostaseologisch unauffälligen Patienten, z. B. post-partum oder post-operativ.
- Pathologische aPTT unklarer Genese.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter Präanalytik/Entnahmesystem auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Probenmaterial:

Citrat-Plasma

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

Die Einsender werden darauf hingewiesen, dass Angaben zur Therapie sowie die Substitution mit Faktorenpräparat/en bzw. Ersatzpräparaten zwingend erforderlich sind.

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst

Einflussfaktoren:

keine

Störfaktoren:

Es gelten folgende Grenzen des Herstellers für Faktor VIII:

Hämolyse		**I**kterus			**L**ipämie	
Index H	≈ Hämoglobin (mg/dl)	**Index I** ggf. kon./ unkonj.	konj. Bilirubin (mg/dl)	unkonj. Bilirubin (mg/dl)	**Index L**	Intralipid (mg/dl
69	260	73	8	35	73	600

Einheit:

Bethesda-Einheiten (BE)

Umrechnung:

keine

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Kleiner 0,5 bzw. 0 BE

Methode/Messverfahren/Gerät:

Bethesda-Methode in Kombination mit dem Faktor VIII Clotting Test am **cobas t** Gerinnungsmessgerät.

Kalibration/Rückführbarkeit:

entfällt

Analysenfrequenz:

Wöchentlich, nur arbeitstäglich. Bei Bedarf auch öfter, nach vorheriger Absprache Gerinnungstelefon 67527, bzw. OÄ Dr. Zhou 67535.

Literatur:

1. Tiede A, Barthels M. Erworbener Mangel einzelner Gerinnungsfaktoren. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompendium. 2nd ed. Stuttgard: Gerog Thieme Verlag; 2013:144-167.
2. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-1801.
3. Sahud MA. Factor VIII inhibitors. Laboratory diagnosis of inhibitors. Semin Thromb Hemost. 2000;26(2):195-203.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia. 2018;24(2):186-197.

Neueinführung ab:

entfällt

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.

Ausgedruckt ist das Dokument eine unkontrollierte Kopie und unterliegt nicht dem nderungsdienst