Messgröße:

APCR (activated Protein C Resistance)

Beschreibung, Pathophysiologie:

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APCR) ist definiert als eine fehlende Verlängerung der Gerinnungszeiten in Gerinnungstests nach In-vitro-Zusatz von aktiviertem Protein C. Sie ist der häufigste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie. Aktiviertes Protein C (APC) ist ein zentraler Inhibitor im Gerinnungssystem, indem es die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa reduziert. Die Resistenz des Gerinnungsfaktors V gegenüber einer Inaktivierung durch APC führt zu einem gesteigerten Thromboserisiko. Die Ursache hierfür ist in 95% aller Fälle eine Punktmutation im Codon 506 des Gerinnungsfaktors V, die Faktor-V-Leiden-Mutation. Eine weitere, seltene Mutation im Faktor-V-Gen, der Faktor-V-Cambridge, vermittelt ebenfalls eine APCR.

Bei positiver/pathologischer APCR und unauffälliger Faktor-V-Leiden-Mutation ist an eine Faktor-V-Cambridge-Mutation zu denken. Bei Patienten nach KMT oder Lebertransplantation ist das Vorliegen einer Differenz von Phänotyp und Genotyp möglich.

Bei einer APCR von <1,0, einer heterozygoten Faktor-V-Leiden Mutation und einer erniedrigten Faktor-V-Aktivität, liegt ein pseudohomozygotes Faktor-V-Leiden vor.

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14532 (Lit. 5)

Indikation:

- Anamnese mit venösen und/oder arteriellen Thromboembolien vor dem 40. Lebensjahr
- Familiäre, insbesondere jugendliche Thromboseneigung
- Wiederholte venöse Thromboembolien
- Thrombosen mit ungewöhnlicher Lokalisation
- Thrombosen in der Schwangerschaft, im Wochenbett oder bei Einnahme von Ovulationshemmern

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 mit gerinnungshemmenden Substanzen (z.B. Cumarin-Derivate, Heparin low Dose, Heparin high Dose, Lyse) erforderlich sind.

Einverständniserklärung (Formular auf Homepage)

Die Zentrale Einrichtung Klinische Chemie fordert vom Einsender eine Einverständniserklärung für die molekulargenetische Analytik gemäß dem Gendiagnostikgesetz vom 2009. Die Analytik wird nur durchgeführt, wenn eine Einverständniserklärung vorliegt.

Falls keine Einverständniserklärung vorliegt, wird der Einsender über einen Textbaustein informiert, dass keine Analytik erfolgen kann:

„Gemäß Gendiagnostikgesetz darf eine Mutationsanalytik erst nach Vorliegen einer Einverständniserklärung durchgeführt werden." (nähere Informationen siehe Homepage der ZE Klin. Chemie)."

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

Hinweise des Einsenders, z.B. zur Lagerung der DNA-Proben und über das Ergebnis der Mutationsanalytik werden berücksichtigt. Die getroffenen Maßnahmen werden vom zuständigen MA im jeweiligen Auftrag dokumentiert.

Einflussfaktoren:

Die APCR erfasst alle bekannten Mutationen im Gen des Faktor V welche zu einer APC-Resistenz führen. Neben dem Faktor-V-Leiden auch das Faktor-V-Cambridge (Prävalenz unter 0,001%) und anderer, bisher nicht beschriebene Mutationen. Die Honkong-Mutation des Faktor-V führt nicht zu einer APC-Resistenz und wird nicht erfasst. Der Polymorphismus HR2 (12,5% der Patienten mit FV-Leiden) des Faktor-V-Gens.führt zu einer verminderten Konzentration des aktiven FV und somit zu einer pathologischen APC. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines HR2-Polymorphismus und eines heterozygoten FV-Leidens kann die APCR-Bestimmung im Sinne einer homozygoten FV-Leiden Mutationen zeigen (Literatur 5 und 6).

Störfaktoren:

Es gelten folgende Grenzen des Herstellers:

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
75	1300	22	19,8	52,8	22	600

- Experimentelle Studien haben gezeigt, dass direkte Thrombininhibitoren (z. B. Argatroban oder Dabigatran) die unterscheidende Testleistung beeinflussen, wohingegen Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin), UFH oder LMWH (bis zu 2 IU/mL), Pentasaccharide (bis zu 2 µg/mL) und direkte FXa-Inhibitoren (z. B. Rivaroxaban) keinen Einfluss auf die unterscheidende Testleistung aufweisen. Aprotinin und Protamin haben, abhängig vom Patientengenotyp, unterschiedliche Interferenzmuster in Bezug auf die unterscheidende Testleistung gezeigt.
- Es wird daher empfohlen, eine Blutprobenentnahme nach der Gabe von Aprotinin, Protamin oder direkten Thrombininhibitoren um 24 Stunden hinauszuzögern, wenn ein APC Resistance Test durchgeführt werden soll oder die FVL-Mutation mit PCR als Ausweichverfahren zu bestimmen.
- Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Protein-C-Mangel und ATIIIMangel von bis zu 100 % sowie ein Überschuss an FVIII, FX, Protein C und S von bis zum Fünffachen der Normalwerte keinen Einfluss auf den Quotienten oder die Sensitivität des Tests haben.
- Störungen des Tests durch Lupus-Antikoagulanz-Antikörper sind nicht nachgewiesen. Dennoch verringern verschiedene Mangel- und Überschusszustände die unterscheidende Testleistung:
  - Geringe Konzentrationen von FI (< 50 %), FII (< 75 %), FV (< 75 %), FVIII (< 75 %), FX (< 25 %), Protein S (< 50 %) und TFPI (< 100 %) könnten sich störend auf die Testergebnisse auswirken.
  - Hohe Konzentrationen von FI (> 200 %), FII (> 100 %), FV (> 100 %), TFPI (> 100 %) und ATIII (> 200 %) könnten sich störend auf die Testergebnisse auswirken.

Einheit:

Ratio

Umrechnung: keine

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Quelle: Packungsbeilage **APC Resistance 2020-02_V2**

Typische Verhältnisbereiche für PCR-Genotyp-Patientenplasmaproben auf **cobas t** Gerinnungsmessgerät

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

Genotyp R506Q	n	Verhältnisbereich (min./max.)
negativ	221	> 2.6
heterozygot	42	1.3 - 1.7
homozygot	7	1,0

Für Erwachsene gilt orientierend: >2,1

Interner Cut-off für weiterführende Diagnostik (PCR Faktor-V-Leiden): 2,5

Methode/Messverfahren/Gerät:

Clotting - Test. Gerinnungszeitmessung mit turbidimetrischer Detektion am Cobas t 711

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: entfällt

Analysenfrequenz:

1-2x wöchentlich

Literatur:

1. Nicolaes GA, Dahlbäck B. Factor V and thrombotic disease: description of a janus-faced protein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:530-538.
2. Salomon O, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism prevalence and risk assessment. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:511-518.
3. Barthels M, Bergmann F, Czwalinna A. Faktor V und Faktor-V-Genmutaionen. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompendium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012:450-461.
4. Maryamchik E, et al. Rivaroxaban causes missed diagnosis of protein S deficiency but not of activated protein C resistance (Factor V Leiden). Arch Pathol Lab Med. 2018;142:70-74.
5. Moore GW, Van Cott EM, Cutler JA, Mitchell MJ, Adcock DM; subcommittee on plasma coagulation inhibitors. Recommendations for clinical laboratory testing of activated protein C resistance; communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2019;17:1555-1561.
6. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. Am J Hematol. 2016;91:46-49.

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.

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