

**Bezeichnung: Protein-S-Aktivität****Synonym:**

Keines

**Handelsname:**

Keiner

**Akkreditiert:**

ja

**Pathophysiologie:**

Protein S, ein Vitamin-K-abhängiges Plasmaprotein, ist der Kofaktor von aktiviertem Protein C (Protein Ca). Es stimuliert die proteolytische Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa durch aktiviertes Protein C und damit dessen gerinnungshemmende Wirkung.

Protein S liegt im Plasma sowohl als freies, gerinnungsphysiologisch aktives Protein als auch zu ca. 60% in einer inaktiven Form gebunden an das C<sub>4</sub>b-Bindungsprotein (C<sub>4</sub>bBP). Eine verringerte Protein-S-Aktivität erhöht das thromboembolische Risiko. Homozygoter Protein-S-Mangel führt bei Neugeborenen, ähnlich wie homozygotem Protein-C-Mangel, zu Purpura fulminans. Zur Abklärung hereditärer oder erworbener Mängel und zur Abgrenzung von einem durch erhöhtes C<sub>4</sub>bBP hervorgerufenen Mangel an Protein-S-Aktivität wird empfohlen, mit immunologischen Methoden freies und gebundenes Protein S zu bestimmen.

Der Protein-S-Mangel wird in 3 Gruppen eingeteilt.

- Typ I: Die Aktivität sowie das gesamte und freie Antigen (Konzentration) sind erniedrigt.
- Typ II: Die Aktivität ist erniedrigt, freies und gesamtes Antigen sind normal.
- Typ III: Die Aktivität sowie das freie Antigen sind reduziert, das gesamte Antigen ist normal.

Die Prävalenz eines angeborenen Protein-S-Mangels in der Normalbevölkerung beträgt ca. 0,03 - 0,13%; bei Patienten mit venösen Thrombosen 5 -15 %.

Bei dem angeborenen Protein-S-Mangel handelt es sich in Analogie zum Protein-C-Mangel um eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, die mit einem deutlich erhöhten Thromboserisiko verbunden ist. Wesentlichste Ursachen des Protein-S-Mangels sind Mutationen im Protein-S-alpha-Gen (PROS1-Gen). Bislang sind mehr als 100 verschiedene Mutationen im PROS1-Gen beschrieben, die mit einem Protein-S-Mangel assoziiert sind.

Ursachen für erworbene, verminderte Protein-S-Aktivitäten sind:

Leberfunktionsstörungen, orale Antikoagulation mit Marcumar, Behandlung mit L-Asparaginase, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Östrogentherapie, erhöhte Plasmakonzentration an C<sub>4</sub>bBP als akute Phase-Reaktion sowie erhöhter Verbrauch während einer Sepsis.

**Indikation:**

- Rezidivierende Thromboembolien und tiefe Venenthrombosen unklarer Ätiologie, besonders bei jüngeren Personen und bei positiver Familienanamnese.
- Differentialdiagnostische Abklärung einer Störung im Gerinnungssystem.

**Während Cumarintherapie ist die Analytik nicht sinnvoll. Tiefe Werte in der Schwangerschaft sind physiologisch.**

**Präanalytik:**

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

In der ZEKCh wird ein Reagenz aus speziell formulierter Aktivkohle zur Entfernung von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK's) wie Dabigatran, Argatroban, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban aus dem zu untersuchenden humanen Citratplasma verwendet.

Hierdurch werden Interferenzen durch DOAK's auf die Protein S Aktivität minimiert.

#### Einflussfaktoren:

- Cumarintherapie: erniedrigte Aktivitäten
- Hirudin und andere direkte Thrombininhibitoren: falsch hohe Aktivitäten
- Das Vorliegen einer Mutation des Faktors V an der Protein Ca Spaltstelle kann zu einer erniedrigten Wiederfindung Protein-S-Aktivität führen.

#### Störfaktoren:

- Antiphospholipid-Antikörper (z.B. Lupus Antikoagulans) können zu erhöhten<sup>6</sup> oder erniedrigten<sup>7</sup> Protein S-Aktivitätstestergebnissen führen.
- Keine Störung bei Heparinaktivitäten bis 3 U/mL (UFH und LMWH).
- Keine Störung bei Faktor VIII-Aktivitäten bis 400 %.
- Keine Interferenzen bei Bilirubin bis 60 mg/dl, Triglyceride bis 3000 mg/dl und Hämoglobin bis 800 mg/dl.

#### Einheit:

% (eines "Normalplasma")

#### Umrechnung:

Entfällt

#### Probenmaterial:

**Citrat-Plasma**, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



#### Referenzbereiche:

Die Referenzbereiche geschlechtsabhängig.

Für Erwachsene gilt orientierend: Männer: 69 – 130%

Frauen: 58 – 114%

Quelle: Firma Dade Behring Hämostase Info Januar 2003

Für Kinder und Neugeborene siehe folgende Literaturen. Die ZEKCh gibt die Ergebnisse nicht altersangepasst aus.

Literatur 6: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1538-7836.2012.04905.x>

Literatur 7: <https://pdfs.semanticscholar.org/36f4/2d6aa83f2cf378691cf63cb7721955c817c5.pdf>

#### Methode/Messverfahren/Gerät:

Clotting - Test. Gerinnungszeitmessung mit turbidimetrischer Detektion am BCS XP.

**Kalibration/Rückführbarkeit:**

Entfällt

**Analysenfrequenz:**

1-2x wöchentlich

**Die Bestimmung erfolgt in der ZEKCh ab dem:**

Entfällt

**Literatur/Quelle der Referenzbereiche**

1. Bergmann F, Kochhan L, Budde U. Die hereditäre Thrombophilie. Hämostaseologie. 1999;19:77-85
  2. Rodger MA, et al. Normal functional protein S activity does not exclude protein S deficiency. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003 Jul – 2004 Aug;33:202-205
  3. Dykes AC, et al. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. Br J Haematol. 2001;113:636-641
  4. Goodwin AJ, et al. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. Arch Pathol Lab Med. 2002;126:1349-1366
  5. Nowak-Goettl U, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Blood. 2001;97:858-862
  6. Appel IM, et al. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. J Thromb Haemost. 2012;10:2254-2263
  7. 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
  8. Franchi F, et al. Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: effect of sex, age and hormonal status. Thromb Res. 2013;132:e152-157
  9. Kemkes-Matthes B. Acquired protein S deficiency. Clin Investig. 1992;70:529-534
  10. Dahlbäck B. Factor V and protein S as cofactors to activated protein C. Haematologica. 1997;82:91-95
  11. Makris M, et al. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. Blood. 2000;95:1935-1941
  12. Vinholt PJ, Nybo M. Protein S and protein C measurements should not be undertaken during vitamin K antagonist therapy. Clin Chem Lab Med. 2013;51:e5-7
  13. Ziemer S, Tiede A, Barthels M. Protein S. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:608-621
-