

Bezeichnung

Protein-S-Antigen freies

Synonym

Handelsname

Keiner

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. (Literatur 1 und 9)
Protein S liegt im Plasma sowohl als freies, gerinnungsphysiologisch aktives Protein als auch zu ca. 40% in einer inaktiven Form gebunden an das C4b-Bindungsprotein (C4bBP) vor (Literatur 2 und 4) Eine verringerte Protein S-Aktivität erhöht das thromboembolische Risiko. Ein homozygoter Protein S-Mangel führt bei Neugeborenen, ähnlich wie beim homozygoten Protein C-Mangel, zu Purpura fulminans. Zur Abklärung hereditärer oder erworbener Mängel und zur Abgrenzung von einem durch erhöhtes C4bBP hervorgerufenen Mangel an Protein S-Aktivität wird empfohlen, mit immunologischen Methoden freies und gebundenes Protein S zu bestimmen. (Literatur 2)
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 Gesamt-Antigen ist normal (C4B-Bindungsprotein ist erhöht. (Literatur 5)

Die Prävalenz in der Normalbevölkerung beträgt ca. 0,03 - 0,13% (Literatur 3); bei Patienten mit Thrombosen 5 -15 % (Literatur 1).

Bei dem kongenitalen 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 (Literatur 5 und 10).

Ursachen für erworbene, verminderte Protein S-Aktivitäten sind:

- Leberfunktionsstörungen (Synthesestörung), orale Antikoagulation, Behandlung mit L-Asparaginase, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Östrogen Therapie, erhöhte Plasmakonzentration an C4bBP als akute Phase-Reaktion sowie erhöhter Verbrauch während einer Sepsis. (Literatur 8).

Indikation

- Rezidivierende Thromboembolien und tiefe Venenthrombosen unklarer Ätiologie, besonders bei jüngeren Personen und bei positiver Familienanamnese.
- Differentialdiagnostische Abklärung einer Störung im Gerinnungssystem.
- Bestimmung der Konzentration des Protein S als Eingangsbestimmung zur Feststellung und Klassifizierung eines Protein S Mangels im Rahmen der Thrombophiliediagnostik. (Literatur 2,4,5, 8, 10)

Während einer 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.

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

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

Angeboren, Lebererkrankungen, Vitamin-K-Mangel, Gravidität (um bis zu 50% erniedrigt), Akute-Phase-Reaktion, Cumarintherapie: erniedrigte Aktivitäten.

C4bBP ist ein Akute-Phase-Protein, bei akuten Entzündungsreaktionen steigt seine Produktion und somit seine Bindungsfähigkeit an, die Konzentration des freien Protein-S sinkt. Ebenso ist die Konzentration des C4bBP bei Schwangerschaft und hormonellen Antikontrazeptiva erhöht. Durch Heparintherapie wird die Bindung des Protein-S am C4bBP erniedrigt, die Konzentration steigt.

Die Ergebnisse werden durch Konzentrationen an Heparin (unfraktionierte oder niedermolekulare Heparine) bis zu 1,5 U/ml, Bilirubin bis zu 18 mg/dl, Hämoglobin bis zu 200 mg/dl, Lipiden bis zu 1280 mg/dl, Thrombozyten bis zu 10^9 /L und Rheumafaktor bis zu 60 IU/ml nicht beeinflusst. Hämolytische und trübe (zB. Ikterische/lipämische) Proben sollten nicht analysiert werden.

Einheit

% (Eines "Normalplasma")

Probenmaterial

Citrat-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Nur für Neu- und Frühgeborene:



oder

0,5 ml oder 1 ml

Bitte beachten Sie:

Aus den 0,5 ml Gefäßen können maximal 2 Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt werden; aus den 1 ml Gefäßen maximal 4 Gerinnungsuntersuchungen. Es können keine Doppelbestimmungen oder Wiederholungen durchgeführt werden. Die Gefäße müssen bis zum Eichstrich gefüllt sein.

Referenzbereiche

Die Referenzbereiche sind alters- und geschlechtsabhängig.

Ab dem 07.05.2014:

- Männer : 68 - 139%
- Frauen 60 - 114%

Bis zum 07.05.2014:

Für Erwachsene gilt orientierend:

- Männer: 68-158%
- Frauen: 54-108 %

Für Kinder existieren keine validen Referenzbereiche.

Weiter differenzierte Referenzbereiche finden sich in dem Artikel:

Franchi F, Biguzzi E, Martinelli I, Bucciarelli P, Palmucci C, D'Agostino S, Peyvandi F.; Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S: Effect of sex, age and hormonal status.; *Thromb Res.* 2013 Aug; 132(2):e152-7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.07.003. Epub 2013 Aug 6.

Methode/Meßverfahren/Gerät

Ab dem 07.05.2014.

Protein-S-Antigen Innovance der Firma Siemens auf dem Gerät BCS-XP der Firma Siemens.

Bis zum 07.05.2014:

Latex – Immunoassay am BCS.

Analysenfrequenz

I. d. R. 14-tägig

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

1. Bergmann F, Kochhan L, Budde U: Die hereditäre Thrombophilie. *Hämostaseologie* 1999; 19: 77-85
2. Marc A. Rodger, Marc Carrier, Muriel Gervais, Gail Rock. Normal Functional Protein S Activity Does Not Exclude Protein S Deficiency. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/04; 33: 202–205
3. ANNE C. DYKES, ISOBEL D.WALKER, ALEX D. Mc MAHON, S. I. A. M. ISLAM, AND R. C. TAIT. 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. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers. *British Journal of Haematology*, 2001, 113, 636–641
4. Andrew J. Goodwin, BA; Frits R. Rosendaal, MD; Kandice Kottke-Marchant, MD, PhD; Edwin G. Bovill, MD. A Review of the Technical, Diagnostic, and Epidemiologic Considerations for Protein S Assays. *Arch Pathol Lab Med—Vol 126*, November 2002 P.1349
5. Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, Lind B, Mannhalter C, Pabinger I, Reitsma PH, Formstone C, Cooper DN, Saito H, Suzuki K, Bernardi F, Aiach M. Scientific

and Standardization Committee Communication Protein S Deficiency: A Database of Mutations - FIRST UPDATE. Posted on ISTH Website 27 October, 2000

6. Ulrike Nowak-Goettl, Ralf Junker, Wolfhart Kreuz, Arnold von Eckardstein, Andrea Kosch, Natascha Nohe, Rosemarie Schobess, and Silke Ehrenforth, for the Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. BLOOD, 15 FEBRUARY 2001 z VOLUME 97, NUMBER 4.P 858.
7. 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
8. B. Kemkes-Matthes. Acquired protein S deficiency. Clin Investig (1992) 70:529-534.
9. BJÖRN DAHLBÄCK. FACTOR V AND PROTEIN S AS COFACTORS TO ACTIVATED PROTEIN C. Haematologica 1997; 82:91-95
10. Michael Makris, Michael Leach, Nick J. Beauchamp, Martina E. Daly, Peter C. Cooper, Kingsley K. Hampton, Pauline Bayliss, Ian R. Peake, George J. Miller, and F. Eric Preston. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. BLOOD, 15 MARCH 2000 x VOLUME 95, NUMBER 6
11. DIN 58910
12. L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005