

## Messgröße:

Protein S Aktivität

## Beschreibung, 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 (PROS<sub>1</sub>-Gen). Bislang sind mehr als 100 verschiedene Mutationen im PROS<sub>1</sub>-Gen beschrieben, die mit einem Protein-S-Mangel assoziiert sind.

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

Leberfunktionsstörungen, orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, 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 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist die Analytik nicht sinnvoll. Tiefe Werte in der Schwangerschaft sind physiologisch.

## Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

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.

### Probenmaterial:

Citrat-Plasma

### Einflussfaktoren:

Angeboren, Lebererkrankungen, Vitamin-K-Mangel, Gravidität, Akute-Phase-Reaktion, Cumarintherapie: erniedrigte Aktivitäten

### Störfaktoren:

- Eine Gerinnungsaktivierung während der Probengewinnung kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Der Test kann bei Patienten unter Heparin- (bis zu 2 IE/mL) und Dicoumaroltherapie durchgeführt werden. Wird eine ungewöhnlich stark verlängerte Gerinnungszeit festgestellt, empfiehlt sich die Bestätigung der Diagnose durch die Wiederholung der Messung anhand einer weiteren Probe desselben Patienten bzw. durch Heranziehung einer weiteren Methode (z.B. der immunologischen Bestimmung von freiem PS).
- Besondere Sorgfalt ist bei der Interpretation der Ergebnisse von Patienten mit erhöhter FVIII-Aktivität, Antiphospholipidsyndrom oder Faktor V-Leiden (R506Q-Mutation) geboten. In solchen Fällen empfiehlt sich eine eingehende Evaluierung des Befundes unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes und die Bestätigung der Diagnose durch Heranziehung einer weiteren Methode.
- Da PCa durch Aprotinin inhibiert wird, kann die „scheinbare“ PS-Aktivität bei Patienten unter Aprotinintherapie erniedrigt sein. Auch in diesem Falle empfiehlt sich die Bestätigung der Diagnose durch Heranziehung einer weiteren Methode.

### Einheit:

%

Umrechnung: entfällt

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Die Referenzbereiche geschlechtsabhängig.

Für Erwachsene gilt orientierend: 60 – 140 %

Quelle: Packungsbeilage HEMOCLOT Protein S 11-2018C

Referenzbereiche Kinder (Quelle siehe Literatur):

Protein-S-Aktivität (%)	Geschlecht	Alter
29 – 115	unabhängig	30 Tag(e)
33 – 154	unabhängig	5 Monat(e)
52 – 138	unabhängig	11 Monat(e)
60 – 149	unabhängig	5 Jahr(e)
66 – 162	unabhängig	10 Jahr(e)
52 – 147	unabhängig	17 Jahr(e)

### Methode/Messverfahren/Gerät:

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

Akkreditiert: ja

**Kalibration/Rückführbarkeit:** BIOPHEN Plasma Calibrator ist kalibriert gegen SSC/ISTH secondary coagulation Standard 03/228.

### Analysefrequenz:

1-2 x wöchentlich zu Routinezeiten

### Literatur:

- Ziemer A, Tiede A, Barthels M. Protein S. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:608-619.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nowak-Goettl U, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Blood. 2001;97:858-862.
- 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.
- Dahlbäck B. Factor V and protein S as cofactors to activated protein C. Haematologica. 1997;82:91-95.
- 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.
- 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.
- 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.
- Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C, Arcizet J, Giacomello R, De Pooter N. 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. (Kinderreferenzbereich)

### 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.