

Messgröße:

Freies Protein S Antigen

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 zirkuliert im humanen Blut mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Tagen.

Protein S liegt im Plasma sowohl als freies, gerinnungsphysiologisch aktives Protein als auch zu ca. 60% in einer inaktiven Form gebunden an das C₄b-Bindungsprotein (C₄bBP). 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 C₄bBP 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 Vitamin-K-Antagonisten, Behandlung mit L-Asparaginase, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, Östrogentherapie, erhöhte Plasmakonzentration an C₄bBP als Akute-Phase-Reaktion sowie erhöhter Verbrauch während einer Sepsis.

Indikation:

- Differentialdiagnostische Abklärung einer Störung im Protein-S-System
- Abschätzung des freien, nicht an C₄bBP gebundenen Protein S

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:

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

Patienten mit nephrotischem Syndrom können erhöhte Protein-S Konzentrationen aufweisen.

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.

Störfaktoren:

Es gelten folgende Grenzen des Herstellers:

Hämolyse		Ikterus			Lipämie	
Index H	≈ Hämoglobin (mg/dl)	Index I ggf. kon./unkonj.	konj. Bilirubin (mg/dl)	unkonj. Bilirubin (mg/dl)	Index L	Intralipid (mg/dl)
73	1300	75	66	66	65	2000

- Es wurde keine signifikante Interferenz durch Cholesterin bis zu einer Konzentration von 625 mg/dL beobachtet.
- Es wurde keine signifikante Interferenz durch Fibrinogen bis zu einer Konzentration von 11 g/L beobachtet.
- Es wurde keine signifikante Interferenz durch Rheumafaktor (RF) bis zu einer Konzentration von 400 IU/mL beobachtet. Dennoch kann nicht garantiert werden, dass alle individuellen Patientenproben frei von jeglicher Interferenz durch Rheumafaktor sind.
- In seltenen Einzelfällen können Interferenzen durch extrem hohe Titer von humanem Anti-Maus-Antikörper (HAMA) auftreten. Diese Einflüsse werden durch ein geeignetes Test-Design minimiert.
- Niedermolekulares Heparin (LMWH): In einem mit LMWH versetzten Normalplasmapool wurde keine signifikante Interferenz bis zu einer Konzentration von 11 IU/mL beobachtet.
- Unfraktioniertes Heparin (UFH): In einem mit UFH versetzten Normalplasmapool wurde keine signifikante Interferenz bis zu einer Konzentration von 8 IU/mL beobachtet.
- Medikamente: In therapeutischen Konzentrationen wurde bei üblichen Medikamenten-Panels keine Störung gefunden.
- Es wurde kein High-Dose-Hook-Effekt bis zu einer Konzentration des freien Proteins S von 600 % beobachtet.

Einheit:

%

Umrechnung: keine

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Die Referenzbereiche sind alters- und geschlechtsabhängig.

Für Erwachsene gilt orientierend (2,5-97,5 Perzentile):

- Männer: 74,6 – 144%
- Frauen: 68,0 – 132%

Quelle: Packungsbeilage Free Protein S, 2020-06, V 3.0

Leistungsverzeichnis freies Protein S Antigen FB-PÄ 6 PSAGF OE

Referenzbereiche Kinder (Quelle siehe Literatur):

Freies Protein S Antigen (%)	Geschlecht	Alter
61 – 108	unabhängig	30 Tag(e)
48 – 127	unabhängig	5 Monat(e)
63 – 139	unabhängig	11 Monat(e)
53 – 135	unabhängig	5 Jahr(e)
62 – 142	unabhängig	10 Jahr(e)
61 – 131	unabhängig	17 Jahr(e)

Methode/Messverfahren/Gerät:

Immunturbidimetrischer Test am Cobas t 711

Kalibration/Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen den internationalen WHO-/NIBSC-Standard standardisiert.

Analysenfrequenz:

i.d. R. 1 -2 x in der Woche zu Routinezeiten.

Literatur:

- Ziemer A, Tiede A, Barthels M. Protein S. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Gerog 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, 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. (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.

