

Löslicher C5-9 Komplementkomplex

Bezeichnung

sC5-9

Synonym

Löslicher C5-9 Komplement-Komplex
Löslicher MAC
Löslicher Terminale Komplement-Komplex

Handelsname

Keiner

Pathophysiologie

Das Komplementsystem ergänzt (komplementiert) die Komponenten des erworbenen Immunsystems (Zellen und Antikörper) und ist Teil des angeborenen Immunsystems.

Im Gegensatz zu dem erworbenen Immunsystem wirken die Komponenten des angeborenen Immunsystems sofort, ohne Latenzzeit, und sind im Plasma gelöst. Das Komplement wird durch Oberflächen von Mikroorganismen, Parasiten, Zellen und Viren aber auch von inerten Oberflächen (Kunststoffschläuchen) aktiviert und führt zu deren Zerstörung bzw. als Markierung als „Fremd“-antigen.

Eine unkontrollierte Aktivierung durch körpereigenen Oberflächenerfolg im Verlauf vieler Krankheiten (z. B. Glomerulonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und dessen atypische Variante (aHUS), paroxysmale nächtliche Hämaturie (PNH), systemischer Lupus erythematodes, Altersbedingte Macula Oedem (ARMD), Angioneurotisches Syndrom (Quincke-Oedem) und führt zu Gewebsschäden.

Das Komplementsystem hat viele Gemeinsamkeiten mit dem Gerinnungssystem: Es erfolgt eine kaskadenartige Aktivierung von Serinproteasen. Es bestehen mehrere Aktivierungswege mit gemeinsamer Konvergenz auf ein Endprodukt. Es erfolgt eine Regulation über Inhibitoren. Die Komponenten des Komplementsystems sind positive aktive Phase Produkte und werden, zumeist, in der Leber synthetisiert und können verbraucht werden. Die Aktivierung kann überschießend sein. Als Cofaktor werden Kalziumionen gebraucht.

Die Bestandteile des Komplementsystems werden bei einer Temperatur von 60 Grad Celsius inaktiviert.

Je nach Zählung besteht das Komplementsystem aus 25 bis 40 Komponenten mit den Hauptkomponenten C1 bis C9; wobei, im Gegensatz zum Gerinnungssystem, mit „a“ ein enzymatisch inaktives Spaltprodukt und mit „b“ enzymatisch aktives Spaltprodukt bezeichnet wird.

Die drei wichtigsten Komponenten der Komplementkaskade sind:

- C3b und die von C3b abgeleiteten Spaltprodukte C3d, C3dg und C3bi, werden von Komplementrezeptoren (CR1 bis CR4) auf Phagozyten erkannt und führen zu einer beschleunigten Phagozytose der Erreger. C3b ist nicht nur ein eigen wirksames Endprodukt, sondern ist, ähnlich dem Thrombin der Gerinnung, das gemeinsame Produkt der verschiedenen Aktivierungswege.
- Der terminale Komplement-Komplex (TCC) mit den Komponenten C5-C9. Dieser besteht aus den Faktoren C5a bis C9a; mehrere TCC bilden den „Membrane-Attack-Complex“ (MAC). Der MAC fügt in geeigneten Phospholipidoberflächen Löcher ein und führt damit zur Zerstörung der Oberfläche bzw. der dazu gehörigen Zelle/Mikroorganismus.
- C3a und C5a, sie gelten als Anaphylatoxine und setzen Histamin frei was zu einer Vasodilatation führt und sind chemotaktisch, d.h. sie ziehen Granulozyten an.

Die Aktivierung erfolgt über drei Wege:

- Dem **„Klassischen“-Weg** über Antigen-Antikörper-Komplexen mit C1q als Aktivierungsprodukt. Er wird „klassisch“ genannt, da er 1900 von Jules Bordet zuerst beschrieben worden. Er ist die Grundlage der KBR (Komplementbindungs Reaktion).
- Dem **„Lektin“-Weg** mit MBL (Mannose-bindende-Lektin) als Aktivierungsprodukt.
- Dem **„Alternativen“- oder Properdin-Weg** mit C3b als Aktivierungsprodukt. Dieser Weg ist entwicklungsgeschichtlich der älteste und somit der eigentlich „klassische“ Weg. C3a wird durch alle Oberflächen (auch Kunststoff), welche nicht gegen die C3 Bindung geschützt sind, aktiviert. Der „Klassische“ und der „Lektin“-Weg führen über die C3-Konvertase, welche aus C4b und C2a (C4bC2a) besteht, zur Bildung von C3b. Der Alternative Weg bildet direkt C3b und zusätzlich eine C3-Konvertase aus C3bBb.

Der SC5-9 Komplex spiegelt die Generierung des Terminalen Angriffs Komplex durch alle drei Wege des Komplementsystems wieder. Dementsprechend ist es besonders in thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) HUS und a HUS (atypische HUS) erhöht. HUS, aHUS und TTP

(Thrombotisch-thrombopenische Purpura,) zählen zu den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA).

Nach heutigem Kenntnisstand ist für die TTP eine Störung der Zinkprotease ADAMTS13 ausschlaggebend. Die Protease spaltet den Von-Willebrand-Faktor (vWF), welcher essentiell für die Quervernetzung und das Anhaften der Blutplättchen an beschädigte Gefäßwände ist. Der ADAMTS13-Mangel kann infolge einer genetischen Prädisposition und einem zusätzlichen Auslöser (z. B. einer an sich harmlosen Infektion) oder infolge einer Autoimmunreaktion entstehen, bei der der Organismus irrtümlich Abwehrproteine (Antikörper) gegen die Protease bildet. Ab einer Verminderung der ADAMTS13-Aktivität unter 10 % bilden sich Thromben in den kleinsten Gefäßen des Körpers. Diese Thromben bestehen aus großen vWF-Multimeren und aktivierten Blutplättchen. Durch die Gefäßverschlüsse kommt es zur Ischämie der nachgeschalteten Gewebe. Ebenso werden die Erythrozyten durch die Gefäßverschlüsse mechanisch geschädigt.

Während das, vor allen bei Kleinkinder auftretende HUS (hämolytisch-urämische Syndrom, oder Gasser Syndrom bzw-STECHUS), durch Verotoxin/Shiga-Toxin bildende Darmbakterien (Shigelatoxin produzierende Echerischia-Coli (STEC) verursacht werden, ist das aHUS (Moschcowitz-Syndrom) durch eine genetisch bedingte Aktivierung des Komplementsystems verursacht, welche zu einer starken Erhöhung der SC5-9 führt. Das aHUS tritt vermehrt während und nach Knochenmarkstransplantation auf.

Demnach sollte frühzeitig eine Differenzierung zwischen einer TTP, eines Shiga - Toxin - assoziiertem HUS und eines atypischen HUS (aHUS) erfolgen.

Eine Behandlung des aHUS ist durch Eculizumab, einem Antikörper gegen C5, möglich. Eculuzimab bindet an das Komplementprotein C5 und blockiert dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a/b und damit die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9.

Eine Differenzierung zwischen HUS, aHUS und TTP ist mittels der Bestimmung der ADAMS-TS13-Aktivität und SC5-9 möglich.

Ist bei einem thrombotischen Mikroangiopathien Syndrom SC5-9 erhöht, liegt wahrscheinlich ein aHUS vor. Unter Therapie mit Eculuzimab sinkt die Aktivierung des SC5-9 Komplexes, der Therapieerfolg kann daher mittels der Bestimmung von SC5-9 überwacht werden.

Indikation

- Zusammen mit der CH50 Diagnose des aHUS
- Überwachung des Therapieerfolges mit Eculuzimab® (Handelsname Soliris; Hersteller Alexion) ist ein monoklonaler Antikörper, der zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) und des aHUS eingesetzt wird.

Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie. Zur Verhinderung einer Vorzeitigen Aktivierung des Komplementsystems sollte die Probe auf Eiswasser gekühlt in das Labor gebracht werden und sofort gekühlt zentrifugiert werden. Die Zeit zur Bestimmung sollte dann nicht 4 Stunden überschreiten, für eine längere Aufbewahrung muss das Plasma bei -70 Grad eingefroren werden.

Einflussfaktoren

Alle das Komplementsystem aktivierenden Einflüsse.

Störfaktoren

Die folgenden Substanzen wurden mit den angegebenen Konzentrationen getestet. Sie stellen **keine Störung** für diesen SC5b-9 Plus Assay dar:

Substanz	Konzentration
Bilirubin	40 mg/dl
Hämoglobin	500 mg/dl
Triglyceride	3000mg/dl
Lithium-Heparin	14 U/ml
Natrium-Heparin	14 U/ml
C9-Protein	180 mg/l
Albumin	60000 mg/dl
Glukose	1200 mg7dl
Cholesterol	500 mg/dl

Einheit

ng/ml

Probenmaterial

Im Plasma Li-Heparin-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen (4,9ml Gelmonovette):

Im EDTA-Plasma, entnommen mit 2,7 ml Standard-Probenentnahmeröhrchen:



Im EDTA-Plasma, entnommen mit 7,5 ml Standard-Probenentnahmeröhrchen:

Referenzbereiche

127 – 303 ng/ml

Quelle: Broschüre Firma Microvue.

Methode/Meßverfahren/Gerät

MicroVue SC5b-9 Plus Enzym-Immunoassay. Messung am Apollo-Plattenreader.

Analysenfrequenz

Innerhalb von 3 Tagen nach Laboreingang. Nach Rücksprache auch früher.

Die Bestimmung erfolgt in der ZEKCh ab dem:

17.11.2015

Literatur/Quelle der Referenzbereiche

- Michael Kirschfink, Tom E. Mollnes. Modern Complement Analysis, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, Nov. 2003, p. 982–989
- Thomas Labor und Diagnose 2005, 6. Auflage Seite 1123-1137
- Packungsbeilage Microvue Complement SC5b-9 Vers. 2009/01