

Johannes Herzog

Dr. med.

## **Der Nutzen serieller Bestimmungen von Presepsin, Midregionalem-pro Ardenomedullin und Amino-terminal-pro Brain Natriuretic Peptide zur Risikostratifizierung kritisch kranker, invasiv beatmeter, internistischer Patienten**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

Die individuelle Prognosestellung für kritisch kranke intensivmedizinische Patienten ist bis heute trotz wachsender diagnostischer, therapeutischer sowie prognostischer Möglichkeiten eine unzureichend gelöste Aufgabe. Risikoscores, welche im klinischen Alltag häufig zur Einschätzung der Prognose herangezogen werden, sind hierfür ursprünglich nicht evaluiert und ermöglichen trotz Weiterentwicklung keine befriedigende Risikobewertung. Andererseits wurden in den letzten Jahren Biomarker identifiziert, anhand derer sich die Prognose für einzelne Krankheitsbilder valide abschätzen lässt. Beispielhaft seien hier die Empfehlung zur Bestimmung von NT-proBNP bei Herzinsuffizienz sowie die feste Verankerung von Troponinen in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms genannt. Weitere Vorteile ergeben sich durch die breite und schnelle Verfügbarkeit von Biomarkerbestimmungen sowie deren Untersucherunabhängigkeit und die Kosteneffektivität.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einem nicht selektierten, internistischen Kollektiv kritisch kranker Patienten zu untersuchen: Erstens, ob eine Korrelation von MR-proADM, Presepsin und NT-proBNP mit der Krankenhausmortalität besteht; zweitens, wie groß die prognostische Aussagekraft der einzelnen Marker ist; drittens ob, eine Kombination aus Biomarker und APACHE II Score die Testgüte verbessert sowie viertens, zu welchem Zeitpunkt eine Abnahme der Marker die beste Testgüte erbringt.

In einem Zeitraum von sieben Monaten wurden konsekutiv 120 beatmungspflichtige Patienten, welche auf der kardiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Heidelberg behandelt wurden, eingeschlossen. Haupteinschlusskriterium war eine länger als 24 Stunden andauernde invasive Beatmung. Es erfolgten Bestimmungen der drei Biomarker zu vier klinisch definierten Zeitpunkten. Dies waren Intubation, Weaningbeginn, Extubation sowie Entlassung von der Intensivstation. Der APACHE II Score wurde bei Aufnahme erhoben.

Krankenhausmortalität zeigt eine starke Korrelation mit allen drei Biomarkern. Höhere Plasmaspiegel von Verstorbenen gegenüber Überlebenden spiegeln dies wieder. Der APACHE II Score zeigt diesbezüglich kein signifikantes Ergebnis.

ROC-Analysen weisen die Fähigkeit aller drei Biomarker zur Risikostratifizierung bezüglich Mortalität nach. MR-proADM zeigt eine maximale AUC von 0,78 (0,614-0,899;  $p=0,026$ ; Zeitpunkt 4), Presepsin eine maximale AUC von 0,714 (0,575-0,829;  $p=0,01$ ; Zeitpunkt 2) und NT-proBNP eine maximale AUC von 0,811 (0,681-0,904;  $p < 0,0001$ ; Zeitpunkt 2). Die ROC-Analysen zeigen keinen Nachteil gegenüber dem APACHE II Score (AUC: 0,626 [0,533-0,712];  $p=0,025$ ). Im Gegenteil lieferte NT-proBNP signifikant bessere Ergebnisse als der Risikoscore.

Eine Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit des APACHE II Scores in Kombination mit den einzelnen Biomarkern kann nicht gezeigt werden.

Für MR-proADM wird die beste Testgüte bezüglich Krankenhausmortalität bei Entlassung von der Intensivstation erzielt. Presepsin und NT-proBNP zeigen die beste Testleistung bei Weaningbeginn, also nach erfolgter intensivmedizinischer Stabilisierung.

Zusammenfassend beweisen alle drei Biomarker das Potential zur Risikostratifizierung von unselektierten invasiv beatmeten, kritisch kranken Patienten. Eine Risikostratifizierung ist mittels APACHE II Score in solchen Kollektiven nur unzureichend möglich. Ein Modell bestehend aus APACHE II Score und einem der Biomarker bietet keinen zusätzlichen Vorteil. Die Bestimmung von Presepsin und NT-proBNP bei Weaningbeginn sowie die Bestimmung von MR-proADM bei Entlassung von der Intensivstation stellen die Zeitpunkte mit der besten Testgüte dar.

Die Ergebnisse implizieren, dass die Abnahme von Presepsin und NT-proBNP nach erfolgter intensivmedizinischer Stabilisierung (Weaningbeginn) in Kombination mit einer Bestimmung von MR-proADM bei Entlassung von der Intensivstation neue differentialtherapeutische Optionen eröffnet. Dies verdankt sich der exakten Kenntnis des Mortalitätsrisikos zu jedem Zeitpunkt des Behandlungsverlaufs. Inwieweit eine Kombination von mehreren Biomarkern oder die Kombination mit anderen Risikoscores die Performance verbessern, sollte neben der Prüfung, ob die Ergebnisse auch auf nicht internistische Kollektive übertragbar sind, im Fokus zukünftiger Forschungsarbeiten stehen.

