



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Diagnostischer Nutzen eines Oligonucleotide-Enzyme-Capture-Assay-basierten Testverfahrens zur Bestimmung von aktiviertem Protein C im septischen Schock

Autor: Katharina Bosch
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. I. Akin

Der septische Schock ist eine komplexe systemische Reaktion des Immunsystems und geht mit Störungen in der Hämostase einher. Maßgeblicher Bestandteil der Pathophysiologie des septischen Schocks ist die unregulierte Aktivierung der Gerinnung. Die endothelial-abhängige Aktivierung von Protein C in aktiviertes Protein C spielt in der physiologischen Limitierung der Gerinnung eine essenzielle Rolle. Bisher gibt es keine etablierte Messmethode für aktiviertes Protein C im klinischen Alltag. In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Nutzen eines *Oligonucleotide-Enzyme-Capture-Assay*-basierten Testverfahrens zur Bestimmung von aktiviertem Protein C bei Patienten im septischen Schock untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass aktiviertes Protein C mit etablierten Gerinnungsparametern korreliert und prognostische Informationen für Patienten im septischen Schock enthält.

Wir führten eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie bei Patienten im septischen Schock durch. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose eines septischen Schocks, definiert nach der Sepsis-2-Leitlinie, die in der Zeit von Mai 2015 bis Oktober 2016 auf der Intensivstation der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim behandelt wurden. Aktiviertes Protein C wurde zu Studienbeginn (Tag 0), nach 24 Stunden (Tag 1), nach 72 Stunden (Tag 3) und nach 144 Stunden (Tag 6) mittels *Oligonucleotide-Enzyme-Capture-Assay* gemessen. Als primären Endpunkt der Studie wurde die Assoziation von aktiviertem Protein C mit der 28-Tage-Mortalität definiert. Sekundäre Endpunkte stellten die Korrelation von aktiviertem Protein C mit etablierten Gerinnungsmarkern, sowie der prädiktive Nutzen von aktiviertem Protein C dar.

Insgesamt konnten 48 Patienten mit septischem Schock in die Studie eingeschlossen werden. Von den eingeschlossenen Patienten verstarben innerhalb des Studienzeitraumes insgesamt 19 (39,6%) Patienten, während 29 (60,4%) der Studienteilnehmer überlebten. Das aktivierte Protein C war zu Studienbeginn in der Gruppe der Verstorbenen signifikant erhöht (Überlebende 0,44 ng/ml vs. Verstorbene 0,95 ng/ml; $p=0,004$) und zeigte als primären Endpunkt eine starke Assoziation mit der 28-Tage-Mortalität. Aktiviertes Protein C über 0,77 ng/ml ging mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Als sekundären Endpunkt konnte eine starke Korrelation von aktiviertem Protein C mit etablierten Gerinnungsparametern wie D-Dimere ($r=0,411$; $p=0,004$), TAT ($r=0,674$; $p<0,001$) und F 1+2 ($r=0,371$; $p=0,010$) nachgewiesen werden. Als weiterer sekundärer Endpunkt konnte das aktivierte Protein C mittels univariater und multivariater logistischer Regression als unabhängiger Prädiktor für die 28-Tage Mortalität analysiert werden.

Zusammenfassend konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass aktiviertes Protein C in der initialen Phase des septischen Schocks in der Gruppe der Verstorbenen signifikant erhöht ist und mit etablierten Gerinnungsparametern korreliert. Dies lässt auf eine initial suffiziente endotheliale Aktivierung durch Thrombin schließen. Des Weiteren sind erhöhte Werte von aktiviertem Protein C zu Beginn der Sepsis unabhängige Prädiktoren für die 28-Tage Mortalität.

Das *Oligonucleotide-Enzyme-Capture-Assay*-basierte Testverfahren stellt für die Messung von APC eine schnelle, hoch sensitive und für den klinischen Alltag gut durchführbare Messmethode dar. Somit könnte aktiviertes Protein C, Patienten im septischen Schock mit erhöhtem Risiko für ein schlechtes Outcome frühzeitig identifizieren und ihnen dadurch eine schnellere Therapieintervention ermöglichen.