

**Vergleich von Vollblut-basierten Methoden und  
Lichttransmissionsaggregometrie zum  
Wirksamkeitsnachweis einer antithrombozytären  
Therapie in einer realen Patientenpopulation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Johannes Paul Klee**

aus Koblenz

2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiko Rühl

2. Gutachter: Prof. Dr. Ivar von Kügelgen

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2026

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	7
1.1	Grundlagen der Hämostase und Thrombozytenaggregation	7
1.1.1	Primäre Hämostase: Ablauf der Thrombozytenaggregation	10
1.1.2	Sekundäre Hämostase: Ablauf der plasmatischen Gerinnung	11
1.1.3	Homöostase zwischen Blutung und Gerinnung	13
1.2	Arterielle Thrombosen und antithrombozytäre Therapie	14
1.2.1	Pathophysiologie arterieller Gefäßverschlüsse	14
1.2.2	Wirkmechanismen und Anwendungen von TZA	14
1.2.2.1	Geschichte, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von ASS	15
1.2.2.2	ADP-Rezeptorantagonisten: Klassifikation, Mechanismus, Anwendung	16
1.2.2.3	DAPT	18
1.3	Thrombozytenfunktionsdiagnostik in der klinischen Praxis	19
1.3.1	Indikationen und klinischer Nutzen	19
1.3.2	Methodische Ansätze und Herausforderungen	20
1.4	Ziel der Arbeit	20
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	22
2.1	Studiendesign und ethische Aspekte	22
2.2	Patientenkollektiv	22
2.2.1	Einschlusskriterien	23
2.2.2	Ausschlusskriterien	23
2.2.3	Studienübersicht	24
2.3	Datenerhebung	25
2.3.1	Erfasste demographische und klinische Daten	25
2.3.2	Erfasste laboranalytische Daten	27
2.4	Thrombozytenfunktionsdiagnostik	28
2.4.1	Präanalytik	28
2.4.2	LTA	28
2.4.3	PFA-Test	30

2.4.4	Impedanzaggregometrie	30
2.5	Datenmanagement und Qualitätssicherung	31
2.6	Statistische Analyse	32
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1	Patientencharakteristika	33
3.2	Ansprechraten auf TZA	35
3.2.1	Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests	35
3.2.2	Ansprechraten auf die antithrombozytäre Therapie	38
3.3	Einfluss von Antikoagulation und Schwangerschaft auf die Ansprechraten	41
3.4	Einfluss des Geschlechts auf die Testergebnisse	43
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
4.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	46
4.2	Vergleich mit der bestehenden Literatur	47
4.3	Stärken und Limitationen	48
4.4	Klinische Implikationen	50
4.5	Perspektiven	51
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute coronary syndrome (akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
ATIII	Antithrombin III
AUC	Area under the curve
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
FV(a)-XIII(a)	Gerinnungsfaktoren, der Suffix „a“ kennzeichnet aktivierte Formen
GP	Glykoprotein
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IQR	Interquartilbereich
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LIS	Laborinformationssystem
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
LTA-AA	Lichttransmissionsaggregometrie - Arachidonsäure
LTA-C	Lichttransmissionsaggregometrie - Kollagen
LTA-E	Lichttransmissionsaggregometrie – Epinephrin
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
PFA	Platelet Function Analyzer

PFA-C/E	Platelet Function Analyzer-Kollagen/Epinephrin
PGE1	Prostaglandin E1
PPP	Platelet-poor plasma (Plättchenarmes Plasma)
PRP	Plättchen-reiches Plasma
STEMI	ST elevation myocardial infarction (ST Hebungsinfarkt)
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
t-PA	tissue-type Plasminogen-Aktivator
TVT	Tiefe Venenthrombose
TXA2	Thromboxan A2
TZA	Thrombozytenaggregationshemmer
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VWF	Von-Willebrand-Faktor
WB	Whole blood (Vollblut)
WBA	Whole blood aggregometry (Vollblutaggregometrie)
WHO	World Health Organisation

## 1. Einleitung

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle in der primären Hämostase und sind maßgeblich an der Entstehung arterieller thrombotischer Ereignisse beteiligt. Zur Prävention und Behandlung solcher Erkrankungen werden Thrombozytenaggregationshemmer (TZA) wie Acetylsalicylsäure (ASS) und P2Y12-Inhibitoren eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Therapien kann durch Thrombozytenfunktionstests überprüft werden, deren klinischer Nutzen und diagnostische Aussagekraft jedoch Gegenstand kontroverser Diskussionen sind.

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die diagnostische Aussagekraft von Vollblut-basierten Thrombozytenfunktionstests im Vergleich zur Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) als Referenzmethode in einer realen Patientenspopulation. Ziel ist es, die Eignung dieser Testverfahren zur Beurteilung der Wirksamkeit antithrombozytärer Therapien zu bewerten.

Um die Bedeutung und Herausforderungen dieser Fragestellung einzuordnen, werden in der nachfolgenden Einleitung zunächst die physiologischen Grundlagen der Hämostase und der Thrombozytenaggregation erläutert. Anschließend wird auf die Pathophysiologie arterieller Thrombosen und die pharmakologischen Mechanismen von TZA eingegangen. Der Fokus liegt dabei auf ASS und P2Y12-Inhibitoren sowie der dualen anti-thrombozytären Therapie (DAPT). Abschließend wird die Rolle der Thrombozytenfunktionsdiagnostik in der klinischen Praxis beleuchtet, um den methodischen Ansatz der Arbeit besser zu verdeutlichen.

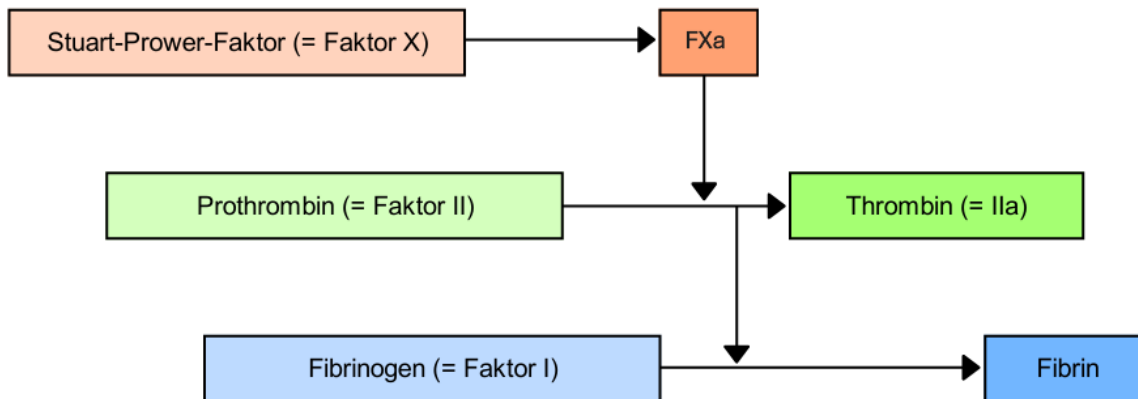
### 1.1 Grundlagen der Hämostase und Thrombozytenaggregation

Die Hämostase, auch als Blutstillung bezeichnet, ist ein komplexer physiologischer Prozess, der die Integrität des Kreislaufsystems nach einer Gefäßverletzung aufrechterhält. Sie umfasst mehrere, eng miteinander verknüpfte Mechanismen, die das Austreten von Blut aus dem Gefäßsystem verhindern. Am Ende dieses Prozesses steht die Bildung eines Thrombus, der die Blutung effektiv stoppt. Der Thrombus besteht in der initialen Phase primär aus Thrombozyten und wird daher als weißer Thrombus

bezeichnet. Dieser Vorgang ist von entscheidender Bedeutung, da bereits geringe Störungen in der Hämostase zu lebensbedrohlichen Blutungen oder, im umgekehrten Fall, zu thrombotischen Komplikationen führen können. Aufgrund der raschen Reaktion auf eine Verletzung wird dieser erste Abschnitt der Blutstillung als primäre Hämostase bezeichnet (Silbernagl et al., 2018).

Die primäre Hämostase beginnt mit der Adhäsion der Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen, das nach einer Gefäßverletzung freigelegt wird. Diese Adhäsion wird maßgeblich durch den Von-Willebrand-Faktor (VWF) vermittelt, der als Brücke zwischen den Thrombozyten und dem Kollagen fungiert. Anschließend erfolgt die Aktivierung der Thrombozyten, die mit einer Formveränderung und der Freisetzung von Granula-Inhalten wie Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Thromboxan A2 (TXA2) einhergeht. Diese Substanzen verstärken die Aktivierung weiterer Thrombozyten in der Umgebung. Der Prozess mündet in der Aggregation, bei der Thrombozyten über den Glykoprotein (GP)IIb/IIIa-Rezeptor durch Fibrinogen vernetzt werden. Das entstandene Thrombozytenaggregat ist jedoch noch instabil und anfällig für mechanische Einflüsse (Hoth und Wischmeyer, 2017).

Damit die Blutstillung dauerhaft gewährleistet ist, folgt auf die primäre Hämostase die sekundäre Hämostase, auch als plasmatische Gerinnung bezeichnet. Dieser Prozess zielt auf die Stabilisierung des Thrombozytenpfropfes durch die Bildung eines Fibringerinnsels, das die Thrombozyten miteinander verbindet und den Thrombus mechanisch stabilisiert. Die zentrale Rolle in diesem Vorgang spielt das Enzym Thrombin, das Fibrinogen in Fibrinfasern umwandelt. Die Bildung von Thrombin erfolgt über eine komplexe Kaskade von Gerinnungsfaktoren, die in einer Reihe von enzymatischen Reaktionen aktiviert werden. Der Faktor X ist dabei ein zentraler Bestandteil, da er die Bildung von Thrombin in Gang setzt (Hoffman und Monroe, 2001; Rassew et al., 2016) (Abbildung 1).



**Abb. 1:** Vom Faktor X zur Fibrinbildung. Der entscheidende Schritt in der Gerinnungskaskade ist die Aktivierung von Prothrombin. Das aktivierte Enzym wandelt Fibrinogen in Fibrin um. FXa, aktivierter Faktor X (modifiziert übernommen aus Rassow et al., 2016)

Die Aktivierung von Faktor X erfolgt sowohl über den intrinsischen als auch den extrinsischen Gerinnungsweg, die beide in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung münden.

Der gesamte Hämostaseprozess unterliegt einer strengen Regulation, um sowohl übermäßige Blutungen als auch unerwünschte Thrombusbildungen in intakten Gefäßen zu verhindern. Endothelzellen spielen hierbei eine wichtige Rolle, da sie sowohl prothrombotische als auch antithrombotische Faktoren freisetzen. Während Moleküle wie VWF die Thrombusbildung fördern, sorgen Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO) für eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation, um die Balance zwischen Blutstillung und Durchblutung zu wahren (Pötzsch und Madlener, 2010).

Die Kombination aus primärer und sekundärer Hämostase gewährleistet einen effektiven und dauerhaften Verschluss der Verletzungsstelle. Der resultierende Thrombus bleibt bestehen, bis durch den natürlichen Wundheilungsprozess neues Gewebe gebildet wird. Anschließend wird der Thrombus durch Fibrinolyse abgebaut, ein Prozess, der ebenfalls streng reguliert ist, um die Wiederherstellung der normalen Gefäßfunktion zu ermöglichen (Hallbach, 2019).

### 1.1.1 Primäre Hämostase: Ablauf der Thrombozytenaggregation

Die Thrombozytenaggregation ist ein zentraler Bestandteil der primären Hämostase und ermöglicht eine schnelle und effektive Blutstillung nach einer Gefäßverletzung. Dieser Prozess ist entscheidend, um den Blutverlust nach einem Endotheldefekt zu minimieren, und verläuft in mehreren, aufeinander abgestimmten Phasen. Die Interaktion zwischen Thrombozyten und dem geschädigten Endothel erfolgt in einer dreistufigen Abfolge: Adhäsion, Aktivierung und Aggregation.

Der erste Schritt ist die Adhäsion der Thrombozyten an die freigelegten subendothelialen Kollagenfasern der verletzten Gefäßwand. Dieser Vorgang wird durch den VWF vermittelt, der sowohl von Endothelzellen als auch von Megakaryozyten gebildet wird. Der VWF dient als Brücke zwischen dem Kollagen und den Thrombozyten, indem er an den GPIIb/IX-Komplex auf der Thrombozytenoberfläche bindet. Neben dem VWF spielen auch die extrazellulären Matrixproteine Fibronektin und Laminin eine Rolle, die ähnlich wie Kollagen bei Gefäßverletzungen freigelegt werden. Sie bieten zusätzliche Bindungsstellen für die Thrombozyten und stabilisieren so deren weitere Adhäsion (Walzog und Fandrey, 2014).

Nach der Adhäsion folgt die Aktivierung der Thrombozyten, die durch verschiedene biochemische Signale ausgelöst wird. Ein zentraler Mechanismus dabei ist die Translokation von Phosphatidylserin von der inneren zur äußeren Membran der Thrombozyten, wodurch eine prokoagulatorische Oberfläche entsteht. Gleichzeitig werden die Granula der Thrombozyten entleert, was als Degranulation bezeichnet wird. Es gibt drei Haupttypen von Granula: die dichten Granula, die  $\alpha$ -Granula und die lysosomalen Granula. Die dichten Granula enthalten Substanzen wie ADP, Serotonin und Calcium, die für die Rekrutierung und Aktivierung weiterer Thrombozyten essenziell sind. Das freigesetzte ADP bindet an P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren auf benachbarten Thrombozyten und verstärkt die Aktivierung in einem Feedback-Mechanismus. Die  $\alpha$ -Granula setzen Proteine wie Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren und VWF frei, die die Thrombozytenaggregation und die Bildung eines stabilen Thrombus unterstützen. Die lysosomalen Granula enthalten Enzyme, die bei der späteren Umstrukturierung des Thrombus eine Rolle spielen. Ein weiteres wichtiges Molekül in der Aktivierungsphase ist TXA<sub>2</sub>, das

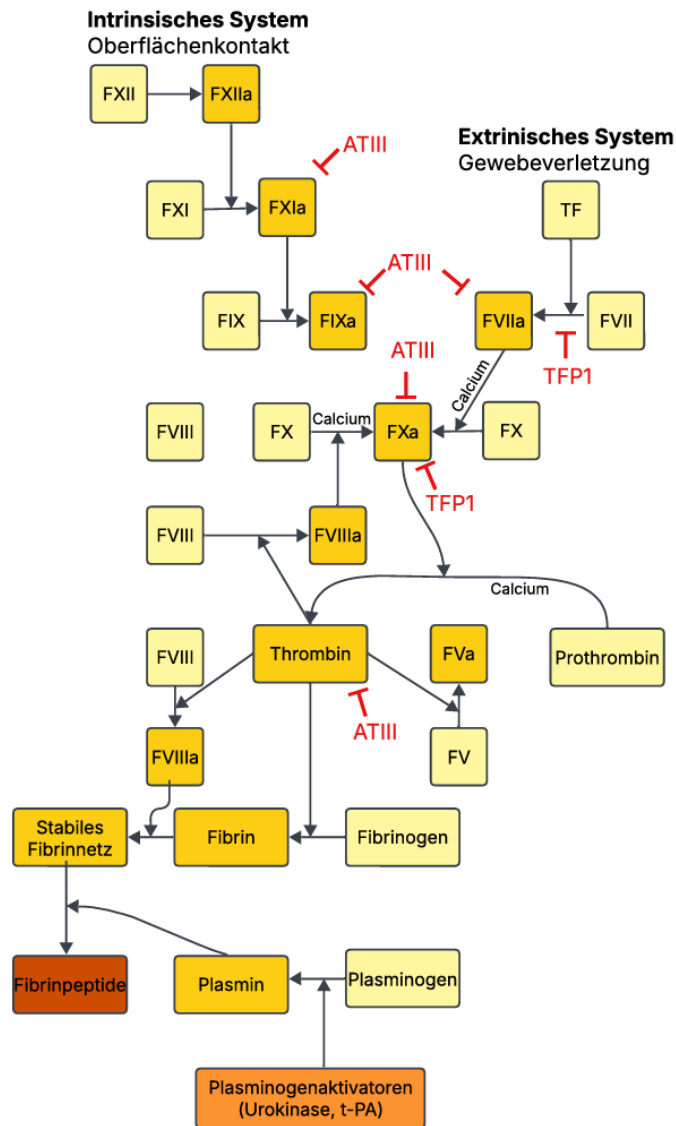
sowohl aus gespeicherten Reserven freigesetzt als auch neu synthetisiert wird. TXA<sub>2</sub> hat eine stark vasokonstriktorische Wirkung und fördert die Thrombozytenaggregation, indem es die Expression von Aktivierungsmarkern auf der Zelloberfläche erhöht (Blair und Flaumenhaft, 2009; Heemskerk et al., 2002; Heijnen und van der Sluijs, 2015)

Die Aktivierung der Thrombozyten führt schließlich zur Konformationsänderung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, auch bekannt als Fibrinogenrezeptor. Dieser Rezeptor ermöglicht die Quervernetzung von Thrombozyten über Fibrinogenbrücken. Durch diese Vernetzung entsteht ein Thrombozytenaggregat, das als weißer Thrombus bezeichnet wird. Dieser Thrombus ist in der Lage, kleinere Verletzungen schnell und effektiv zu verschließen (Horn und Berghold, 2019). Die Thrombozytenaggregation stellt bei kleineren Gefäßläsionen häufig das Ende des Blutstillungsprozesses dar. Bei größeren Verletzungen wird der weiße Thrombus jedoch durch die nachfolgende sekundäre Hämostase stabilisiert, bei der Fibrin die Thrombozytenmatrix verstärkt und so einen dauerhaften Wundverschluss sicherstellt (Rassow et al., 2016).

#### 1.1.2 Sekundäre Hämostase: Ablauf der plasmatischen Gerinnung

Die plasmatische Gerinnung, auch als sekundäre Hämostase bezeichnet, wird durch die Aktivierung des Gerinnungsfaktors VII ausgelöst, sobald dieser mit dem Tissue Factor (TF) in Kontakt kommt. Faktor VII zirkuliert in der Blutbahn in einer geringen Menge (etwa 1 %) in bereits aktivierter Form und kann daher bei einer Gefäßverletzung rasch mit TF interagieren. Der TF wird von Zellen exprimiert, die unter physiologischen Bedingungen keinen direkten Kontakt zum Blut haben, wie beispielsweise Fibroblasten und glatte Muskelzellen. Nach einer Endothelverletzung wird TF freigelegt, wodurch die Bindung von Faktor VII ermöglicht wird (Pötzsch und Madlener, 2010).

In Anwesenheit von Calcium-Ionen und Phospholipiden der Zellmembran bildet der aktivierte Faktor VII (FVIIa) mit TF einen enzymatisch aktiven Komplex. Dieser Komplex ist in der Lage, Faktor X zu FXa zu aktivieren. Dieser bildet zusammen mit Faktor V in Anwesenheit von Calcium an die negativ geladenen Phospholipide der Zellmembran. Dieser Komplex wird als Prothrombinase-Komplex bezeichnet und ist für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin verantwortlich (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Gerinnungskaskade und ihre Regulation. Ausgehend von unterschiedlichen Aktivierungswegen aktivieren sich die Gerinnungsfaktoren (bezeichnet mit F und römischen Ziffern, aktive Formen sind durch dunkleres gelb und/oder den Suffix „a“ gekennzeichnet) kaskadenartig, bis sich ein stabiles Fibrinnetz bildet. Regulatorische Einflüsse sind in roter Schrift gekennzeichnet. ATIII, Antithrombin; TF, Tissue Factor; TFP1, Tissue factor pathway inhibitor; t-PA, tissue-type Plasminogenaktivator. (Modifiziert übernommen aus Rassow et al., 2016.)

Die Aktivierung von Prothrombin stellt den zentralen Katalysator der Gerinnungskaskade dar, da Thrombin eine Vielzahl von Substraten aktiviert, die für die endgültige Bildung eines stabilen Gerinnsels notwendig sind. Thrombin fördert nicht nur die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub>, welches die Thrombozytenaktivierung und Vasokonstriktion verstärkt, sondern initiiert auch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Darüber hinaus aktiviert

Thrombin den Faktor XIII, der die Quervernetzung der Fibrinmoleküle katalysiert und so die Stabilität des Gerinnsels erhöht (Hoffman und Monroe, 2001; Pötzsch und Madlener, 2010). Das Fibrinogen, das in der Leber synthetisiert wird, ist auch ein Akute-Phase-Protein. Bei entzündlichen Prozessen kann die Konzentration von Fibrinogen im Plasma auf das Zehnfache des Normalwertes ansteigen, was die Gerinnungsneigung in diesen pathologischen Zuständen weiter erhöht (Horn und Berghold, 2019).

### 1.1.3 Homöostase zwischen Blutung und Gerinnung

Für den menschlichen Organismus ist es essenziell, dass das Gleichgewicht zwischen Blutung und Blutstillung gewahrt bleibt. Eine Störung dieser Balance führt entweder zu einer verstärkten Blutungsneigung, der sogenannten hämorrhagischen Diathese, oder zu einer gesteigerten Neigung zur Thrombose, bekannt als Thrombophilie (Pötzsch und Madlener, 2010). Blutungen gelten als pathologisch, wenn sie länger andauern als üblich, übermäßig stark ausfallen oder spontan auftreten. In etwa 70% der pathologischen Blutungen spielen Thrombozyten eine Rolle, entweder in Form einer Thrombozytopenie, oder seltener als Thrombozytopathie (Hallbach, 2019). Die übrigen Blutungsneigungen beruhen auf Koagulopathien, die durch einen Mangel an einem oder mehreren plasmatischen Gerinnungsfaktoren bedingt sind. Hierbei wird zwischen angeborenen und erworbenen Formen unterschieden. Die häufigste angeborene Koagulopathie ist das Von-Willebrand-Syndrom, das entweder auf einer Funktionsstörung oder einem Mangel des VWF beruht. Darüber hinaus können Hämophilien auftreten, bei denen spezifische Gerinnungsfaktoren in unzureichender Menge vorliegen. Typische Beispiele sind Hämophilie A mit einem Mangel an Faktor VIII und Hämophilie B, bei der Faktor IX vermindert ist. Erworbene Koagulopathien resultieren häufig aus Lebersynthesestörungen oder einem Vitamin-K-Mangel, der die Synthese mehrerer Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt (Geisslinger et al., 2020). Das Endothel trägt wesentlich zur Gerinnungskontrolle bei, indem es NO und Prostacyclin produziert, die die Thrombozyten in einem inaktiven Zustand halten. Zudem befinden sich auf der Endotheloberfläche CD39-Proteine aus der Gruppe der ADPasen, die das von aktivierten Thrombozyten freigesetzte ADP abbauen. Bei einer Schädigung der Gefäßwand entfällt diese hemmende Wirkung, was zur Aktivierung von Thrombozyten führt (Weitz, 2020).

## 1.2 Arterielle Thrombosen und antithrombozytäre Therapie

### 1.2.1 Pathophysiologie arterieller Gefäßverschlüsse

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen mit 40,2 % die häufigste Todesursache in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen dar. In der Altersgruppe der 40- bis 79-Jährigen liegt die Lebenszeitprävalenz für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei 9,3 %. Trotz kontinuierlicher Verbesserungen in der medizinischen Versorgung starben etwa im Jahr 2011 52.113 Patienten an den Folgen eines Myokardinfarkts (Hinterseer und Knez, 2015). Neben kardiovaskulären Erkrankungen zählen auch zerebrovaskuläre Erkrankungen mit einer Mortalität von 110 pro 100.000 Einwohner zu den häufigsten Todesursachen und belegen in Deutschland den dritten Platz in der Statistik (Klötzsch und Röther, 2020). Schwerwiegende Perfusionsstörungen werden häufig durch Abscheidungsthromben verursacht, die infolge von Endotheldefekten auf dem Boden einer bestehenden Atherosklerose, vorwiegend im arteriellen System, entstehen. Diese Thromben bestehen aus Thrombozyten, Leukozyten, Fibrin und vereinzelt Erythrozyten und werden als weißer Thrombus bezeichnet (Claus et al., 2019). Die häufigste Ursache für die Entstehung solcher Thromben ist die Ruptur atherosklerotischer Plaques, die thrombogenes Material freisetzen und so die Thrombusbildung fördern (Weitz, 2020). Eine wirksame pharmakologische Strategie zur Reduktion des Risikos arterieller Thrombosen ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Antiaggreganzien (Gressner und Arndt, 2019).

### 1.2.2 Wirkmechanismen und Anwendungen von TZA

Das Risiko, durch einen arteriellen Thrombus ein kardiovaskuläres Ereignis oder einen zerebralen Insult zu erleiden beziehungsweise daran zu versterben, kann durch TZA gesenkt werden. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine vorbestehende KHK oder ein bereits erlittener Myokardinfarkt (Hinterseer und Knez, 2015). In der Primärprävention sind Antiaggreganzien wie ASS umstritten. Neuere Studien zeigen bei Patienten mit moderatem Risiko keinen klaren Nutzen hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch eine erhöhte Blutungsgefahr, insbesondere für zerebrale und gastrointestinale Blutungen (Gaziano et al., 2018). TZA lassen sich je nach Wirkmechanismus in verschiedene Stoffgruppen einteilen. Zu den am häufigsten

prophylaktisch eingesetzten TZA gehören ASS als Cyclooxygenase-1 (COX-1)-Inhibitor und Clopidogrel als P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor. Weitere Vertreter sind GPIIb/IIIa-Antagonisten, die vor allem in der Kardiologie bei akutem Koronarsyndrom (ACS) intravenös eingesetzt werden, sowie Phosphodiesterase-Hemmer wie Dipyridamol (Geisslinger et al., 2020).

#### 1.2.2.1 Geschichte, Wirkmechanismus und klinische Anwendung von ASS

ASS ist der weltweit am häufigsten verwendete TZA und wird heute primär zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt, während ihre analgetische Wirkung in den Hintergrund getreten ist (Rathmell und Fields, 2020; Studt, 2012). Bereits im 5. Jahrhundert v. Chr. wurden Extrakte der Weidenrinde als Schmerz- und Fiebermittel verwendet. Der pharmakologisch aktive Bestandteil, Salicin, wurde jedoch erst 1828 von Johann Andreas Buchner isoliert. Salicylsäure, der aktive Metabolit, wurde ab 1874 industriell hergestellt, jedoch durch ihren bitteren Geschmack und gastrointestinale Nebenwirkungen in ihrer Anwendung eingeschränkt. Die Acetylierung zur ASS im Jahr 1855 reduzierte diese Nebenwirkungen deutlich (Gerhardt, 1855). Seit 1977 ist ASS auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der World Health Organization (WHO) (Schwedt, 2019). Die Wirkung von ASS auf die Prostaglandinsynthese und damit ihr antiaggregatorischer Effekt wurde erstmals 1971 beschrieben (Vane, 1971).

Die prophylaktische Dosierung von ASS liegt typischerweise bei 100–300 mg täglich (Siepmann et al., 2016). Studien zeigen, dass bereits 75–81 mg/Tag effektiv in der Prävention ischämischer Ereignisse sind, während höhere Dosierungen das Blutungsrisiko erhöhen, ohne zusätzlichen Nutzen zu bieten (Campbell, 2007). Hinsichtlich zerebrovaskulärer Ereignisse konnten bereits mit 25 mg/Tag signifikante Reduktionen der Mortalität erzielt werden (Weitz et al., 2012).

Der Wirkmechanismus von ASS beruht auf der irreversiblen Hemmung von COX-1 durch Acetylierung des Serinrests an Position 529. Dies blockiert die Synthese von TXA<sub>2</sub> und verhindert die Thrombozytenaktivierung. Aufgrund der irreversiblen Bindung hält die Wirkung über die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten (7–10 Tage) an, wobei der maximale Effekt etwa eine Stunde nach Einnahme erreicht wird (Studt, 2012). In höheren

Dosierungen (>1.000 mg) wird zusätzlich COX-2 gehemmt, was für die zusätzlichen antiinflammatorischen und analgetischen Effekte verantwortlich ist (Weitz, 2020).

ASS wird zur Behandlung akuter Myokardinfarkte, zur Reinfarktprophylaxe und zur Prävention ischämischer Schlaganfälle eingesetzt (Siepmann et al., 2016). Die Therapie wird empfohlen, wenn das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mindestens 1 % pro Jahr oder 10 % innerhalb von 10 Jahren beträgt (Weitz, 2020). Langfristig senkt ASS bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten das Risiko neuer Ereignisse um 25-30 % (Studt, 2012). Bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA) reduziert ASS das Rezidivrisiko in der Frühphase um bis zu 60 % (Hufschmidt et al., 2017). Dennoch treten bei einigen Patienten trotz ASS-Therapie kardiovaskuläre Ereignisse auf. Diese Patienten zeigen laborchemisch keinen oder einen unzureichenden Effekt von ASS auf die Thrombozytenaggregation. Die Prävalenz dieser sogenannten „ASS-Resistenz“ variiert je nach Diagnosemethode zwischen 5 % und 60 % (Studt, 2012). Methodische Unterschiede in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik, die im Abschnitt 1.3 näher behandelt wird, tragen zu dieser Bandbreite bei, wobei Tests wie der PFA-100 (Platelet Function Analyzer, PFA-Test) tendenziell höhere Inzidenzen zeigen als die LTA (Studt 2012). Die Definition der ASS-Resistenz als fehlende Medikamentenwirkung bei der Verhinderung ischämischer Ereignisse, ist jedoch umstritten, da sie so erst retrospektiv nach einem Ereignis diagnostiziert werden kann und nicht alle arteriellen Thrombosen durch COX-1-vermittelte Mechanismen verursacht werden (Weitz, 2020). Eine ASS-Resistenz oder, zwei Synonyme, eine Low- oder Non-Response ist mit einer Odds Ratio von 3,85 für vaskuläre und 3,78 für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert (Hufschmidt et al., 2017). Ursachen für eine ASS-Resistenz sind unregelmäßige Einnahme, die gleichzeitige Einnahme von anderen COX-1-Inhibitoren (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR), Resorptions- oder Verteilungsstörungen, gesteigerte Thrombopoese sowie genetisch bedingte Unterschiede in der Thrombozytenaktivierung (Studt, 2012).

#### 1.2.2.2 ADP-Rezeptorantagonisten: Klassifikation, Mechanismus, Anwendung

Die Gruppe der ADP-Rezeptorantagonisten (P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren) wird basierend auf ihrer chemischen Struktur und pharmakologischen Eigenschaften in Thienopyridine und Nichtthienopyridine unterteilt. Zu den Thienopyridinen zählen Ticlopidin, Clopidogrel und

Prasugrel, die der ersten bis dritten Medikamentengeneration angehören. Allen Thienopyridinen gemein ist die irreversible Hemmung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors sowie ihre hepatische Metabolisierung, da sie als Prodrugs konzipiert sind. Die Umwandlung in den aktiven Metaboliten erfolgt hauptsächlich über das Enzym CYP2C19. Am Beispiel von Clopidogrel entsteht zunächst 2-Oxo-Clopidogrel, gefolgt von einem kurzlebigen Endprodukt, das über seine SH-Gruppe mit dem ADP-Rezeptor reagiert und diesen inaktiviert (Offermanns, 2020). Im Gegensatz dazu steht Ticagrelor als Vertreter der Nichtthienopyridine zur Verfügung. Es wird direkt in aktiver Form verabreicht, ohne als Prodrug metabolisiert zu werden, und hemmt den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor reversibel (Studt, 2012).

ADP, das von aktivierten Thrombozyten freigesetzt wird, bindet an P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren benachbarter Thrombozyten und verstärkt so die Aggregation. Die Inhibition dieses Rezeptors unterbricht diese Aktivierungskaskade. Thienopyridine bewirken dies durch eine irreversible, kovalente Bindung ihrer aktiven Metaboliten an den Rezeptor, was zu einer Hemmung über die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten führt, ähnlich wie bei der Wirkung von ASS. Im Gegensatz dazu binden Nichtthienopyridine wie Ticagrelor reversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, was zu einer schnelleren Wirkung und einem rascheren Abbau führt. Dies hat den Vorteil kürzerer Absetzzeiten vor chirurgischen Eingriffen, birgt jedoch bei unregelmäßiger Einnahme das Risiko eines schnellen Verlusts des antithrombotischen Schutzes (Offermanns, 2020).

Die Indikation für ADP-Rezeptorantagonisten richtet sich nach dem jeweiligen Präparat. Clopidogrel wird bei akutem Koronarsyndrom, nach perkutanen Katheterinterventionen, als lebenslange Alternative bei ASS-Unverträglichkeit sowie zur Prävention arterieller Verschlusskrankheiten wie peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und KHK eingesetzt. Es findet auch Anwendung nach transitorisch ischämischen Attacken (TIA) oder ischämischen Schlaganfällen (Wang et al., 2013). Prasugrel wird primär bei akutem Koronarsyndrom oder vor geplanten perkutanen Katheterinterventionen verabreicht (Sampat und Wadhwa, 2023). Ticagrelor ist ebenfalls zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms und des ST-Hebungs-Myokardinfarkts (STEMI) zugelassen. Zusätzlich wurde die Zulassung für Ticagrelor in einer niedrigeren Dosierung zur langfristigen

Anwendung nach dem ersten Jahr der Therapie erweitert, um Patienten mit erhöhtem atherosklerotischem Risiko weiterhin zu schützen (Bonaca et al., 2015).

Ähnlich wie bei der Therapie mit ASS, kann es auch bei ADP-Rezeptorantagonisten trotz korrekter Einnahme zu einem unzureichenden therapeutischen Ansprechen, was das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herztod, akuten Myokardinfarkt oder Schlaganfall erhöht. Dieses Phänomen der Low- oder Non-Response betrifft insbesondere Clopidogrel, für das Studien eine Non-Response-Rate von etwa 20 % berichten (Sibbing et al., 2010). Ursache hierfür sind häufig genetische Variationen im CYP2C19-Enzym, das für die Aktivierung von Clopidogrel erforderlich ist. Im Gegensatz dazu zeigen Prasugrel und Ticagrelor, die weniger stark von diesem Enzym abhängen, eine geringere Rate an Non-Respondern (Mega et al., 2009).

#### 1.2.2.3 DAPT

Die häufigste Indikation für eine DAPT sind Stentimplantationen. Die Wahl des Stentyps und das individuelle Blutungsrisiko des Patienten sind entscheidende Faktoren für die Dauer der DAPT (Valgimigli et al., 2018). Weitere Indikationen umfassen Bypass-Operationen, nichtvalvuläres Vorhofflimmern sowie das ACS (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2019).

Die Effektivität von ADP-Rezeptorantagonisten hängt vom verwendeten Präparat, dem klinischen Kontext, der Patientenpopulation und individuellen Metabolisierungsprozessen ab. Insbesondere beeinflusst die Aktivität von CYP2C19 die Wirksamkeit von Clopidogrel, während CYP3A4 für den Metabolismus von Ticagrelor eine Rolle spielt. Als Maß für die Effektivität gilt die erfolgreiche Prävention kardiovaskulärer Sekundärereignisse. Für Ticagrelor konnte eine signifikante Reduktion tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden, allerdings verbunden mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen (Bonaca et al., 2015). Die CURE-Studie zeigte, dass die Kombination von ASS und Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu einem signifikant besseren Outcome führte als eine ASS-Monotherapie (Peters et al., 2007).

### 1.3 Thrombozytenfunktionsdiagnostik in der klinischen Praxis

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik hat in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie sowohl bei der Diagnostik von Blutungsstörungen als auch bei der Überwachung antithrombozytärer Therapien eingesetzt wird. Ihre Anwendung erstreckt sich von der Abklärung hämorrhagischer Diathesen über die Identifikation hereditärer Thrombozytenfunktionsstörungen bis hin zur Beurteilung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS und P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (Barthels, 2012). In der klinischen Praxis ist die Interpretation der Testergebnisse jedoch häufig durch methodische Limitationen und die Heterogenität der verfügbaren Testverfahren erschwert.

#### 1.3.1 Indikationen und klinischer Nutzen

Die Indikation zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik ergibt sich aus verschiedenen klinischen Fragestellungen. Bei Patienten mit ungeklärten Blutungsneigungen, wie Hypermenorrhoe, rezidivierender Epistaxis oder postoperativen Blutungskomplikationen, kann die Diagnostik helfen, angeborene oder erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen zu identifizieren. Dazu zählen hereditäre Erkrankungen wie die Glanzmann-Thrombasthenie oder das Bernard-Soulier-Syndrom sowie erworbene Störungen infolge von Grunderkrankungen oder Medikamenten (Althaus et al., 2025; Hoepner et al., 2025).

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Überwachung antithrombozytärer Therapien, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit koronarer Herzkrankheit oder nach perkutanen Koronarinterventionen. Die Bestimmung der Thrombozytenfunktion kann dabei helfen, Therapieversagen zu identifizieren, etwa im Fall von ASS- oder Clopidogrel-Resistenz, und die Therapie entsprechend anzupassen (Cuisset et al., 2009). Der klinische Nutzen dieser Tests ist jedoch umstritten, da bisher kein klarer Konsens über die Interpretation der Testergebnisse und deren Einfluss auf das klinische Management besteht. Während einige Studien den Einsatz der Thrombozytenfunktionsdiagnostik zur Risikostratifizierung von thrombotischen und hämorrhagischen Komplikationen unterstützen, zeigen andere Untersuchungen keine signifikanten Vorteile im klinischen Outcome (Aradi et al., 2014).

### 1.3.2 Methodische Ansätze und Herausforderungen

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik umfasst verschiedene Testverfahren, die sich in Methodik, Sensitivität und klinischer Aussagekraft unterscheiden. Zu den etablierten Methoden gehören die LTA, die als Goldstandard gilt, sowie Vollblut-basierte Verfahren wie die Impedanzaggregometrie und der PFA-Test.

Die LTA misst die Lichtdurchlässigkeit in plättchenreichem Plasma nach Zugabe von Agonisten und bietet detaillierte Informationen über die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Trotz ihrer hohen Aussagekraft ist die LTA technisch anspruchsvoll, zeitaufwendig und erfordert spezialisierte Laborausstattung. Zudem ist sie anfällig für präanalytische Variablen wie Probenhandling und Lagerungsbedingungen, was die Standardisierung erschwert (Michelson, 2011).

Vollblut-basierte Methoden wie die Impedanzaggregometrie und der PFA-100 bieten den Vorteil einer einfacheren Handhabung und kürzeren Durchführungszeiten. Die Impedanzaggregometrie misst die Änderung des elektrischen Widerstands durch Thrombozytenaggregation in Vollblut, während der PFA-100 die Verschlusszeit einer beschichteten Membran unter Flussbedingungen bestimmt. Beide Methoden sind jedoch empfindlich gegenüber hämatologischen Parametern wie Thrombozytenzahl und Hämatokrit, was die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen kann (Paniccia et al., 2015).

Ein zentrales Problem in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik ist die Heterogenität der verfügbaren Testmethoden und das Fehlen standardisierter Referenzwerte. Dies führt zu variierenden Ergebnissen zwischen verschiedenen Laboren und erschwert die Vergleichbarkeit von Studien. Zudem bleibt die klinische Relevanz vieler Testergebnisse umstritten, da bislang kein einheitlicher Konsens darüber besteht, inwieweit Testergebnisse tatsächlich das Risiko für thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen vorhersagen (Hartmann, 2019; Paniccia et al., 2015).

### 1.4 Ziel der Arbeit

Thrombozytenaggregationshemmer sind ein zentraler Bestandteil der Therapie und Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere jener des arteriellen Systems.

Zur Überprüfung, ob die unter antithrombozytärer Therapie angestrebte Hemmung der Thrombozytenfunktion tatsächlich vorliegt, stehen in der klinischen Routine üblicherweise Vollblut-basierte Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Der Großteil der Studien über den Einsatz dieser Tests zum Nachweis einer medikamentösen Thrombozytenhemmung vergleicht entweder ihre Leistungsfähigkeit in kleinen Probanden, Patientenkohorten oder die Anwendung jeweils einzelner Testmethoden im Rahmen klinischer Therapiestudien. Studien, in denen die Anwendung dieser Tests in realen Patientenpopulationen untersucht wird, liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Zentrale Forschungsfrage dieser Arbeit war, ob Vollblut-basierte Testmethoden die pharmakologische Wirksamkeit einer antithrombozytären Therapie unter realen Bedingungen zuverlässig nachweisen können. Um diese Frage zu beantworten, wurde eine große Patientenpopulation unter oraler Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/ oder P2Y12-Inhibitoren retrospektiv analysiert. Bei diesen Patienten war die Wirkung von ASS mit dem PFA-Test und die Wirkung von P2Y12-Inhibitoren mittels Impedanzaggregometrie, zwei Vollblut-basierten Testmethoden, untersucht worden. Gleichzeitig standen als Referenz mittels LTA erhobene Ergebnisse bei allen Patienten zur Verfügung. Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob die vorgenannten Vollblut-basierten Methoden für den Wirksamkeitsnachweis von ASS bzw. P2Y12-Inhibitoren unter realen Bedingungen geeignet sind.

Im Einzelnen wurden zwei Hypothesen untersucht:

- 1) Die Raten an Patienten, bei denen die pharmakologische Wirksamkeit von ASS mit dem PFA-Test bzw. mittels LTA nachgewiesen werden kann, unterscheiden sich nicht.
- 2) Die Raten an Patienten, bei denen die pharmakologische Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren mittels Impedanzaggregometrie bzw. mittels LTA nachgewiesen werden kann, unterscheiden sich nicht.

Um den möglichen Einfluss einer DAPT oder des Geschlechts auf den Wirksamkeitsnachweis der Thrombozytenaggregationshemmer zu untersuchen, erfolgte

zudem eine nach Monotherapie und DAPT bzw. nach Geschlecht kategorisierte Subgruppenanalyse.

## **2. Material und Methoden**

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden Patientendaten ausgewertet, um die Thrombozytenfunktionsdiagnostik unter antithrombozytärer Therapie im klinischen Alltag zu beurteilen. Die Studie wurde am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn durchgeführt und stützt sich auf in der klinischen Routine etablierte hämostaseologische Labormethoden. Im Folgenden wird die dabei durchgeführte Erhebung und Analyse klinischer und laboranalytischer Daten beschrieben.

### **2.1 Studiendesign und ethische Aspekte**

Datengrundlage dieser retrospektiven Studie sind Patientendaten, die im Zeitraum von 2013 bis 2019 in der hämostaseologischen Ambulanz des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn erhoben wurden. Berücksichtigt wurden Patienten, die unter einer medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren standen. Die Datenanalyse erfolgte anonymisiert, um den Schutz personenbezogener Informationen zu gewährleisten. Die Datenerhebung zu wissenschaftlichen Zwecken in der Institutsambulanz wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn geprüft, die diesbezüglich keine Einwände erhoben hat. Datenerhebung und -analyse erfolgten gemäß den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki in ihrer jeweils gültigen Fassung. Da es sich um eine retrospektive Auswertung von bereits erhobenen Daten handelte, war keine erneute Einholung von Einverständniserklärungen der Patienten erforderlich.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Analyse umfasste Patienten, die im Studienzeitraum in der Institutsambulanz betreut wurden. Die Ambulanz ist auf die Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen spezialisiert und betreut regelmäßig

Patienten mit thrombozytären und plasmatischen Hämostasestörungen sowie Thrombophilien. Ein erheblicher Teil der Patienten, die zur Abklärung einer Thrombophilie vorgestellt wird, hat zum Zeitpunkt der Vorstellung bereits thromboembolische Ereignisse im arteriellen oder venösen System erlitten. Viele dieser Patienten stellen sich unter einer bestehenden antithrombozytären oder antikoagulatorischen Therapie in der Institutsambulanz vor. Innerhalb dieser heterogenen Population wurden Patienten ausgewählt, bei denen eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik zur Überprüfung der Wirksamkeit von TZA durchgeführt wurde.

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Für die weitere Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die alle folgenden Kriterien erfüllten:

- Vorliegen einer dokumentierten Therapie mit ASS und/oder P2Y12-Inhibitoren.
- Verfügbarkeit von Ergebnissen der Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels PFA-Test zur Beurteilung der ASS-Wirkung oder Impedanzaggregometrie zur Beurteilung der Wirkung von P2Y12-Inhibitoren.
- Verfügbarkeit von LTA-Ergebnissen als Referenzmethode.
- Dokumentation relevanter demografischer, klinischer und laboranalytischer Daten.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

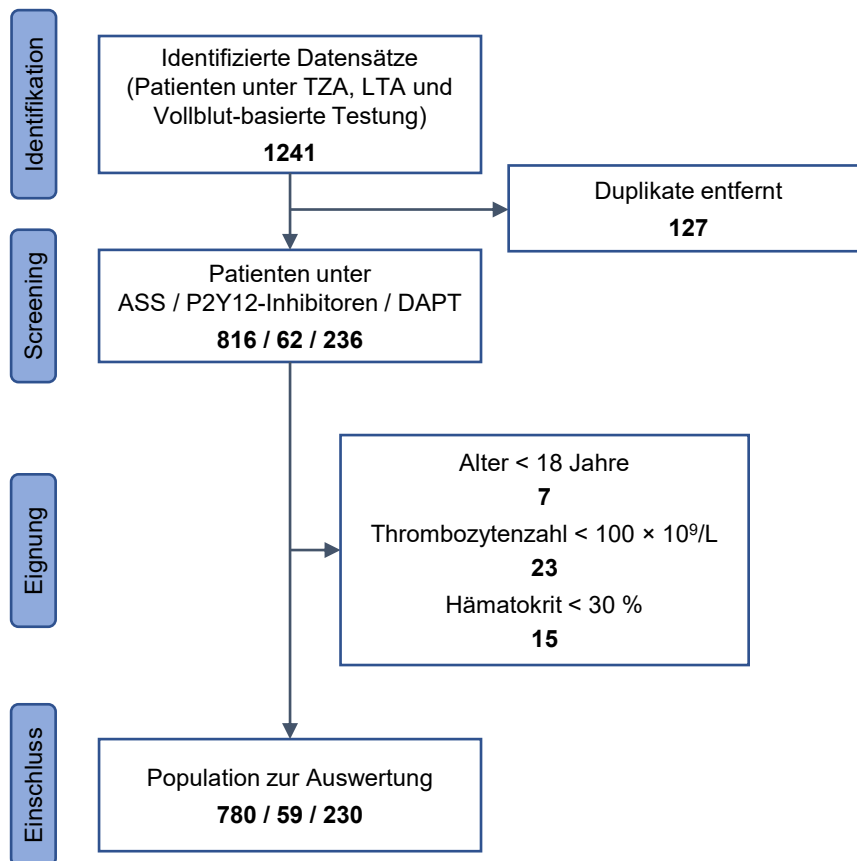
Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Alter unter 18 Jahre oder nicht einwilligungsfähiger Patient
- Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$
- Hämatokrit  $< 30 \%$

Patienten mit einer Thrombozytopenie oder Anämie im o.g. Ausmaß wurden ausgeschlossen, weil bei Unterschreiten dieser Grenzwerte für Thrombozytenzahl oder Hämatokrit nicht mehr von einer validen Beurteilbarkeit des PFA-Tests ausgegangen wurde (Kuiper et al., 2017).

### 2.2.3 Studienübersicht

Der Auswahlprozess der Patienten für die retrospektive Analyse ist in Abbildung 3 als Flussdiagramm dargestellt. Von der initialen Identifikation aller Patienten unter antithrombozytärer Therapie wurden anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien diejenigen Patienten selektiert, die für die endgültige Auswertung berücksichtigt wurden.



**Abb. 3:** Fließschema der Patientenselektion. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die Patientenakten von insgesamt 1.114 Patienten gescreent, die mit Thrombozytenaggregationshemmern (TZA) einnahmen, und bei den die Thrombozytenfunktion mittels Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) und Vollblut-basierten Testverfahren untersucht worden war. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 780 Patienten unter Acetylsalicylsäure (ASS), 59 unter P2Y12-Inhibitoren und 230 unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT) zur statistischen Auswertung.

Insgesamt 1.241 Patienten mit dokumentierter antithrombozytärer Therapie und durchgeführten Thrombozytenfunktionstests für die retrospektive Analyse identifiziert. Im Rahmen der Datenbereinigung wurden 127 Duplikate entfernt, bei denen es sich um Wiederholungsuntersuchungen unter gleicher Medikation handelte. Anschließend erfolgte die stratifizierte Einteilung der Patienten in Abhängigkeit von der eingenommenen Medikation in drei Gruppen: 816 Patienten unter ASS-Monotherapie, 62 Patienten unter Monotherapie mit P2Y12-Inhibitoren und 236 Patienten unter DAPT. Zu den im nächsten Schritt ausgeschlossenen Patienten zählten 7 Patienten unter 18 Jahren, 23 Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/L$  sowie 15 Patienten mit einem Hämatokrit  $< 30 \%$ . Nach Anwendung der Ausschlusskriterien umfasste die finale Studienpopulation 1.069 Patienten, von denen 780 unter ASS-Monotherapie, 59 unter P2Y12-Inhibitoren und 230 unter DAPT standen.

### 2.3. Datenerhebung

Sämtliche für diese Dissertation analysierten Daten stammen aus der Gerinnungsambulanz des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin. Die Erfassung der demographischen Daten der Patienten erfolgte elektronisch anhand des Versichertennachweises. Zum Vorstellungstermin mitgebrachte Vorbefunde wurden in Kopie archiviert. Klinische und anamnestische Informationen wurden durch einen standardisierten Patientenfragebogen sowie ergänzend im ärztlichen Gespräch mittels eines strukturierten Anamnesebogens erhoben. Wesentliche Angaben wurden in den ärztlichen Befundbericht übernommen. Sämtliche dieser Dokumente lagen in Papierform vor und dienten als Grundlage für die retrospektive Datenerfassung und -auswertung. Die laboranalytischen Daten dieser Arbeit basieren auf Blutproben, die im Rahmen der Ambulanzvorstellungen entnommen und im Labor des Instituts untersucht wurden. Sie wurden aus dem Laborinformationssystem (LIS) in eine Excel-Tabelle extrahiert.

#### 2.3.1 Erfasste demographische und klinische Daten

Aus der Patientenakte erfasste demographische und klinische Daten sind in Patientenakte Tabelle 1 zusammengefasst, aus dem LIS erfasste demographische und klinische Daten in Tabelle 2.

**Tab. 1:** Aus der Patientenakte erfasste demografische und klinische Daten. ASS, Acetylsalicylsäure; LAE, Lungenarterienembolie; TBVT, tiefe Beinvenenthrombose; TVT, Tiefe Venenthrombose; TZA, Thrombozytenaggregationshemmer; VKA, Vitamin-K-Antagonisten.

Parameter	Beschreibung	Mögliche Ausprägungen qualitativer Daten
Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Vorstellung	bei Frauen	Ja, nein
Körpergröße	in Zentimetern	-
Gewicht	in Kilogramm	-
Body-Mass-Index	in kg/m <sup>2</sup>	-
Thrombose/n	Art und Lokalisation	Koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, periphere arterielle Thrombose, distale TBVT, proximale TBVT, TVT der oberen Extremität, proximale TBVT mit LAE, distale TBVT mit LAE, isolierte LAE ohne TBVT, Sinusthrombose, retinaler Gefäßverschluss
Zeitpunkt der Thrombose	Monat und Jahr	-
TZA	Welche/s Medikament/e zum Zeitpunkt der Vorstellung eingenommen wurde/n	ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor
Antikoagulanzen	Welche/s Medikament/e zum Zeitpunkt der Vorstellung eingenommen wurde/n	Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran, VKA, Heparin

**Tab. 2:** Aus dem LIS erfasste demografische und klinische Daten

Parameter	Beschreibung	Mögliche Ausprägungen qualitativer Daten
Zeitpunkt der Vorstellung	Datum	-
Geschlecht	-	Männlich, weiblich
Alter	in Jahren	-

### 2.3.2 Erfasste laboranalytische Daten

Die aus dem LIS erfassten Daten sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Methodik der Thrombozytenfunktionsdiagnostik, mit denen diese Daten erhoben wurde, wird in Abschnitt 2.4 näher beschrieben.

**Tab. 3:** Aus dem Laborinformationssystem erfasste laboranalytische Daten. AUC, Area under the curve; LTA, Lichttransmissionsaggregometrie; -AA, -Arachidonsäure; -ADP, Adenosindiphosphat; -C, -Kollagen; -E, Epinephrin; PFA-C/E, - Platelet Function Analyzer -Kollagen/Epinephrin; WBA, Whole blood aggregometry (Impedanzaggregometrie); -ADP/PGE1, ADP/Prostaglandin E1.

Parameter	Einheit	Testprinzip
Thrombozytenzahl	/l	Impedanzmessung und Fluoreszenzdurchflusszytometrie
Hämatokrit	%	Fluoreszenzdurchflusszytometrie
LTA-AA (Maximalaggregation)	%	Lichttransmissionaggregometrie
LTA-ADP (Maximalaggregation)	%	Lichttransmissionaggregometrie
LTA-C (Maximalaggregation)	%	Lichttransmissionaggregometrie
LTA-E (Maximalaggregation)	%	Lichttransmissionaggregometrie
PFA-C/E (Verschlusszeit)	S	PFA-100®
WBA-ADP (AUC)	U	Impedanzaggregometrie (Multiplate®)
WBA-ADP/PGE1 (AUC)	U	Impedanzaggregometrie (Multiplate®)

## 2.4 Thrombozytenfunktionsdiagnostik

In diesem Abschnitt werden die methodischen Abläufe und Untersuchungsverfahren beschrieben, mit denen die in dieser Arbeit retrospektiv ausgewerteten Daten erhoben wurden. Die Durchführung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung unter standardisierten Bedingungen.

### 2.4.1 Präanalytik

Venöse Blutentnahmen erfolgten aus geeigneten Venen, in der Regel aus der Kubitalvene, mit einer 21-Gauge-Butterfly-Kanüle (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Um präanalytische Störfaktoren zu minimieren, wurden die ersten zwei Milliliter des entnommenen Blutes für die Blutbildbestimmung (Vollblutanalysegerät Sysmex XN-1000, Sysmex, Norderstedt, Deutschland) verwendet, die nachfolgenden Proben für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik.

Für die LTA wurden zwei 5-ml-Röhrchen mit 3,2 % gepufferter Natriumcitratlösung (Sarstedt) entnommen, außerdem ein 3,8-ml-Röhrchen mit 3,8 % gepufferter Natriumcitratlösung (Sarstedt) für den PFA-Test sowie ein 1,6-ml-Röhrchen mit Hirudin-Blut (525 Antithrombin-Einheiten/ml, Sarstedt) für die Impedanzaggregometrie.

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die Proben durch vorsichtiges Kippen gemischt, um eine gleichmäßige Verteilung des Antikoagulans zu gewährleisten. Anschließend ruhten sie maximal 30 Minuten bei Raumtemperatur, bevor mit der Analyse begonnen wurde. Für die Multiplate-Impedanzaggregometrie und den PFA-Test war keine weitere Probenverarbeitung erforderlich. Die Gewinnung von Plättchen-reichem Plasma (PRP) für die LTA wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

### 2.4.2 LTA

Die LTA wurde 1962 von Gustav Born entwickelt und gilt seither als Goldstandard in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik (Le Blanc et al., 2020). Ursprünglich wurde sie zur Diagnose hereditärer Thrombozytenfunktionsstörungen konzipiert, findet heute aber auch Anwendung bei der Überprüfung der Wirksamkeit antithrombozytärer Therapien, insbesondere mit ASS oder P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren. Zudem wird die LTA in der Therapie und

Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen sowie zur Abklärung erworbener Thrombozytenfunktionsstörungen, wie beispielsweise durch Autoantikörper gegen GPIIb/IIIa, eingesetzt.

Methodisch basiert die LTA auf der Messung der Lichtdurchlässigkeit von PRP nach Zugabe spezifischer Agonisten. Die Veränderung der Lichttransmission korreliert dabei mit dem Grad der Thrombozytenaggregation. Wesentliche Signalwege, die durch die LTA untersucht werden, umfassen den bzw. die

- Arachidonsäure-Stoffwechsel: Kollagen aktiviert den Arachidonsäureweg, was zur Synthese von TXA<sub>2</sub> führt, der als starker Aggregationsverstärker die Freisetzung von ADP induziert.
- ADP-vermittelte Signaltransduktion: Freigesetztes ADP aktiviert den Phosphatidylinositol-Stoffwechsel, was die Expression des Fibrinogenrezeptors erhöht und somit die Thrombozytenaggregation fördert.
- Ristocetin-induzierte Agglutination: Ristocetin ermöglicht die Untersuchung der GPIb/IX-vermittelten Thrombozytenadhäsion, indem es in Anwesenheit von Von-Willebrand-Faktor eine Agglutination der Thrombozyten induziert (Barthels, 2012).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden LTA-Daten ausgewertet, die mit einem APACT 4S Plus Aggregometer (DiaSys Diagnostic Systems, Flacht, Deutschland) unter Verwendung der folgenden Agonisten erhoben worden waren:

- ADP: Endkonzentration von 5 µmol/l
- Kollagen: 1 µg/ml
- Arachidonsäure: 500 µg/ml
- Epinephrin: 5 µmol/l

Die Thrombozytenzahl im PRP wird vor der Untersuchung auf etwa  $250 \times 10^9/l$  standardisiert. Dies wird durch Anpassung der Zentrifugationsparameter oder durch Verdünnung mit autologem plättchenarmem Plasma (PPP) erreicht. Nach der Einstellung der Thrombozytenkonzentration ruhen die PRP-Proben mindestens eine Stunde und werden dann innerhalb von zwei Stunden analysiert. Für die Messung werden 200 µL

PRP in eine Kunststoffküvette mit Magnetrührer überführt, bei 37 °C für 2–5 Minuten inkubiert und anschließend mit dem jeweiligen Agonisten versetzt. Die Aggregation wird gemäß Herstellerprotokoll für sechs Minuten oder bis zur maximalen Aggregation gemessen. Die maximale prozentuale Aggregation wird durch die Gerätesoftware berechnet, wobei gemäß den institutseigenen Vorgaben eine Aggregation von weniger als 70 % als Hinweis auf eine effektive Thrombozytenfunktionshemmung interpretiert wird.

#### 2.4.3 PFA-Test

Für die Untersuchung der Thrombozytenfunktion mittels PFA-100 (INNOVANCE® Platelet Function Analyzer-100, Siemens, Erlangen, Deutschland) wird citratantikoaguliertes Vollblut mit konstanter Flussrate durch eine mit Kollagen und Epinephrin als zusätzlichem Thrombozytenaktivator beschichtete Kapillare geleitet. Die resultierende Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten führen zum Verschluss der Kapillaröffnung, wobei die Zeit bis zum vollständigen Stillstand des Blutflusses als Verschlusszeit erfasst wird. Vor der Analyse wird die verwendete Einweg-Testkartusche für 15 Minuten auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird die Kartusche in das Messgerät eingesetzt und 800 µl der Probe in die Messkammer überführt. Die Messung wird automatisch gestartet und beendet, sobald der Blutfluss vollständig sistiert. Die Reaktion der Thrombozyten auf die Einnahme von ASS wird anhand der PFA-C/E-Verschlusszeit interpretiert. Eine Verschlusszeit von mehr als 160 s wird gemäß der institutseigenen Referenzbereiche als Hinweis auf eine effektive Thrombozytenfunktionshemmung unter ASS interpretiert.

#### 2.4.4 Impedanzaggregometrie

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels Impedanzaggregometrie wird mit dem Multiplate®-System (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Dieses vollblutbasierte Verfahren misst die Aggregationseigenschaften der Thrombozyten anhand der Veränderung des elektrischen Widerstands in einer Testküvette mit zwei Elektrodenpaaren. Die Methode basiert auf der 1980 von Cardinal und Flower beschriebenen Impedanzmessung und ermöglicht eine detaillierte Analyse der Thrombozytenfunktion sowohl im Routinelabor als auch in der Point-of-Care-Diagnostik

auf Intensivstationen oder im OP-Bereich (Cardinal und Flower, 1980; Harrison und Lordkipanidzé, 2013).

Für die Testung werden 300 µl Hirudin-antikoaguliertes Vollblut in eine Testküvette pipettiert, die 300 µl vorgewärmte Kochsalzlösung (37 °C) enthält. Nach einer dreiminütigen Inkubation werden entweder 20 µl ADP oder 20 µl ADP in Kombination mit 20 µl Prostaglandin E1 (PGE1) als Agonisten zugegeben. Die Thrombozytenaggregation führt zur Anlagerung aktivierter Thrombozyten an die Elektroden, wodurch sich der elektrische Widerstand verändert. Diese Impedanzänderung wird in doppelter Messung erfasst, um die Präzision der Testergebnisse zu gewährleisten. Die Messung wird gemäß Herstellerprotokoll sechs Minuten nach Agonistenzugabe automatisch gestoppt. Die Ergebnisse werden als Fläche unter der Kurve (AUC) dargestellt und von der Gerätesoftware berechnet. Gemäß institutseigenen Referenzwerten gelten als fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit P2Y12-Inhibitoren Werte über 533 U nach Stimulation mit ADP sowie Werte über 310 U nach Stimulation mit ADP-PGE1.

## 2.5 Datenmanagement und Qualitätssicherung

Die Erfassung der Daten erfolgte, wie zuvor beschrieben, aus elektronischen Patientenakten sowie ergänzenden papierbasierten Dokumenten. Alle relevanten Parameter wurden in einer verschlüsselten und passwortgeschützten Datenbank gespeichert, um den Datenschutz und die Integrität der Daten zu gewährleisten. Vor der Analyse wurden sämtliche Datensätze auf Vollständigkeit geprüft. Unvollständige oder fehlerhafte Einträge wurden entweder ausgeschlossen oder durch Abgleich mit den Originaldokumenten korrigiert. Um Doppelzählungen zu vermeiden, wurden Wiederholungsuntersuchungen unter identischer Medikation als Duplikate identifiziert und entfernt.

Zur Sicherstellung der Datenqualität wurden stichprobenartige Plausibilitätsprüfungen durchgeführt, um Übertragungs- oder Dokumentationsfehler zu minimieren. Die laboranalytischen Daten stammten aus dem akkreditierten und nach ISO-Normen zertifizierten hämostaseologischen Labor des Universitätsklinikums Bonn. Präanalytische Faktoren, die die Testergebnisse potenziell beeinflussen könnten, wurden bei der

Interpretation berücksichtigt, wie zuvor beschrieben. Diese Maßnahmen dienten dazu, eine konsistente und verlässliche Grundlage für die retrospektive Datenauswertung zu gewährleisten.

## 2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software XLSTAT (Addinsoft, Boston, USA) durchgeführt. Zur Prüfung der Normalverteilung der Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Hämatokrit und Thrombozytenzahl zwischen der P2Y12-Inhibitor-Kohorte, der DAPT-Kohorte und der ASS-Kohorte erfolgte mittels zweiseitigem Mann-Whitney-Test. Zur Analyse kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Die Raten an Patienten, bei denen die pharmakologische Wirksamkeit einer ASS- oder P2Y12-Inhibitor-Therapie nachgewiesen werden konnte, wurden zwischen den einzelnen Patientenkohorten mit dem zweiseitigen McNemar-Test verglichen. Die Ansprechraten bei Männern und Frauen wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Für die vergleichende Analyse der Thrombozytenfunktionstests wurde bei Gruppenvergleichen mit mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Falls hierbei signifikante Unterschiede festgestellt wurden, erfolgte ein paarweiser Vergleich nach dem Dunn-Verfahren mit Bonferroni-Korrektur. Der Mann-Whitney-Test wurde für den Vergleich zwischen zwei Gruppen, beispielsweise für WBA-ADP und LTA-ADP in der P2Y12-Inhibitor-Gruppe, verwendet. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tab. 4:** Patientenmerkmale. \*Im Vergleich zur ASS-Kohorte. Alter, Body-Mass-Index (BMI), Thrombozytenzahl und Hämatokrit werden als Median (Interquartilsbereich) angegeben und wurden mit dem Mann-Whitney-Test verglichen; der Chi-Quadrat-Test wurde zum Vergleich der Häufigkeiten verwendet. \*\*Einschließlich transitorischer ischämischer Attacken. DAPT, Duale antithrombozytäre Therapie. Die Dosis bei ASS betrug 50-300 mg Gesamtdosis pro Tag, bei Clopidogrel 75 mg 1x pro Tag, bei Prasugrel 5-10 mg 1x pro Tag und bei Ticagrelor 60-90 mg 2x pro Tag

Parameter	ASS	P2Y12 Inhibitoren	p-Wert*	DAPT	p-Wert*
Patienten, n	780	59	-	230	-
davon mit Clopidogrel	-	48	-	170	-
mit Prasugrel	-	6	-	28	-
mit Ticagrelor	-	5	-	32	-
mit begleitender Antikoagulation	194	15	0,920	51	0,403
Geschlecht, männlich / weiblich, n	361 / 419	27 / 32	0,920	143 / 87	<10 <sup>-4</sup>
Alter, Jahre	55 (39-67)	60 (45-69)	0,161	60 (50-71)	1,2 x 10 <sup>-6</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,6 (23,1-29,4)	26,6 (24,1-29,5)	0,133	26,5 (23,9-29,6)	0,154
Thrombozytenzahl, x10 <sup>9</sup> /l	243 (204-291)	257 (231-310)	0,024	249 (208-304)	0,192
Hämatokrit, %	40,8 (38,0-43,5)	41,0 (39,1-44,4)	0,259	40,8 (37,5-42,9)	0,172
Koronare Herzkrank- heit, n (%)	220 (28 %)	22 (37 %)	0,138	113 (49 %)	<10 <sup>-4</sup>
Schlaganfall**, n (%)	337 (43 %)	22 (37 %)	0,454	74 (32 %)	0,004
Periphere arterielle Thrombose, n (%)	61 (8 %)	10 (17 %)	0,015	40 (17 %)	<10 <sup>-4</sup>
Retinale Gefäßver- schlüsse, n (%)	81 (10 %)	5 (8 %)	<10 <sup>-4</sup>	3 (1 %)	<10 <sup>-4</sup>
Schwangerschaft, n (%)	81 (10 %)	0	-	0	-

In die Analyse wurden insgesamt 1.069 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen einer ambulanten Vorstellung zur Überprüfung der Wirksamkeit ihrer antithrombotischen Therapie eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik erhielten. Die Patienten wurden retrospektiv in drei Gruppen eingeteilt, 780 Patienten (73,0 %) nahmen ASS als Monotherapie ein, 59 Patienten (5,5 %) erhielten eine Monotherapie mit einem P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) und 230 Patienten (21,5 %) wurden mit einer DAPT behandelt.

Das mediane Alter und der Interquartilbereich (IQR) in der Studienpopulation betragen 55 (39-67) Jahre in der ASS-Kohorte, 60 (45-69) Jahre in der P2Y12-Kohorte und 60 (50-71) Jahre in der DAPT-Kohorte. Während zwischen den Gruppen unter Monotherapie kein signifikanter Altersunterschied bestand ( $p = 0,161$ ), waren die Patienten in der DAPT-Gruppe signifikant älter als die in der ASS-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Die Geschlechtsverteilung unterschied sich ebenfalls zwischen den Gruppen. In der ASS-Kohorte lag das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 1:1,6 (361 Männer, 419 Frauen), in der P2Y12-Inhibitor-Kohorte bei 1,64 (27 Männer, 32 Frauen) und in der DAPT-Kohorte bei 1,64 zu 1 (143 Männer, 87 Frauen). Während sich die Verteilung zwischen den Kohorten unter Monotherapie nicht signifikant unterschied ( $p = 0,920$ ), war in der DAPT-Gruppe ein höherer Anteil männlicher Patienten zu verzeichnen ( $p < 0,0001$ ).

Die mediane Thrombozytenzahl lag in der Gesamtpopulation zwischen  $243 \times 10^9/l$  und  $257 \times 10^9/l$ . Die Patienten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie wiesen eine signifikant höhere Thrombozytenzahl auf als diejenigen unter ASS ( $p = 0,024$ ), während zwischen den anderen Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden. Das mittlere Körpergewicht und der BMI unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Bezüglich der Grunderkrankungen zeigte sich eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der DAPT-Gruppe. Patienten mit KHK waren in der DAPT-Gruppe signifikant häufiger vertreten als in den Monotherapie-Gruppen ( $p < 0,0001$ ). Ähnlich verhielt es sich mit peripheren arteriellen Thrombosen ( $p < 0,0001$ ), während ischämische Schlaganfälle in der ASS-Gruppe häufiger auftraten als in der DAPT-Gruppe ( $p = 0,0036$ ). Bemerkenswert war der Anteil schwangerer Patientinnen in

der Studienpopulation. In der ASS-Kohorte waren 81 Patientinnen (10,3 % dieser Gruppe; 19,3 % aller weiblichen Patienten dieser Gruppe) zum Zeitpunkt der Untersuchung schwanger. In den anderen beiden Kohorten waren keine Schwangeren eingeschlossen.

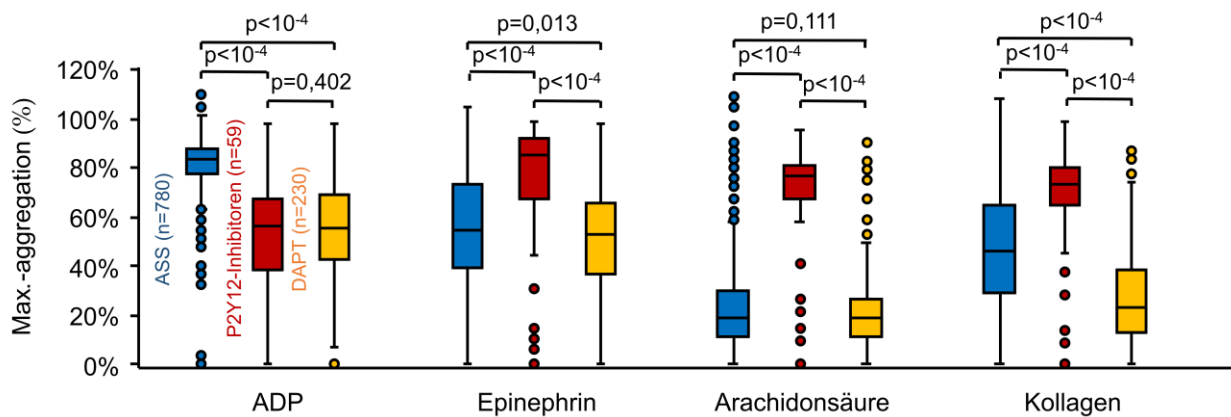
Zusammenfassend zeigt sich eine erwartungsgemäße Verteilung der Patientengruppen entsprechend der klinischen Indikationen für ASS-, P2Y12- und DAPT-Therapie. Die Unterschiede in Alter, Geschlecht und Komorbiditäten spiegeln die bekannten Charakteristika von Patientenkollektiven mit antithrombotischer Therapie wider (Kamran et al., 2021; Massberg und Polzin, 2018). Diese Daten stellen die Grundlage für die weitere Analyse der Thrombozytenfunktionsdiagnostik in den nachfolgenden Abschnitten dar.

### 3.2 Ansprechraten auf TZA

In diesem Abschnitt werden die Messergebnisse der verschiedenen Thrombozytenfunktionstests in den Kohorten mit unterschiedlicher antithrombozytärer Medikation sowie die mit den Tests nachgewiesenen Ansprechraten auf die antithrombozytäre Medikation dargestellt.

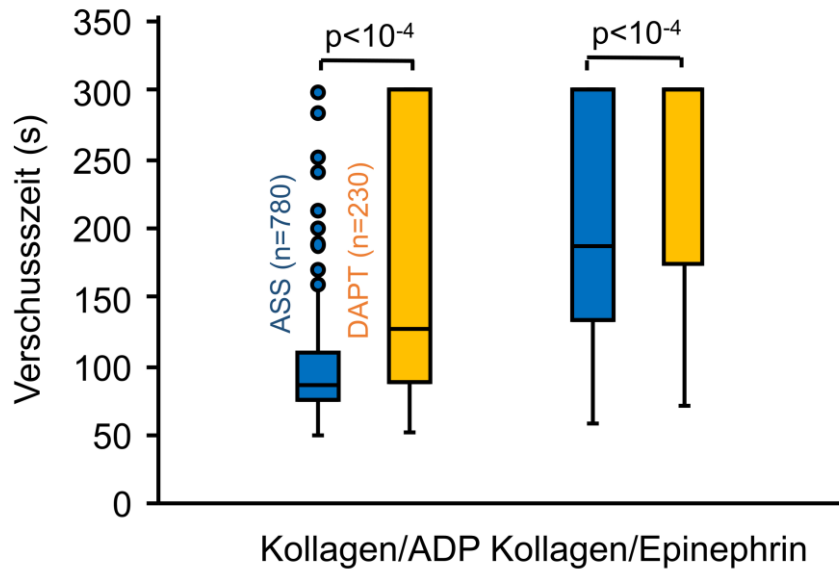
#### 3.2.1 Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests

Die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests für die drei Kohorten mit unterschiedlicher antithrombozytärer Therapie sind im Folgenden dargestellt.



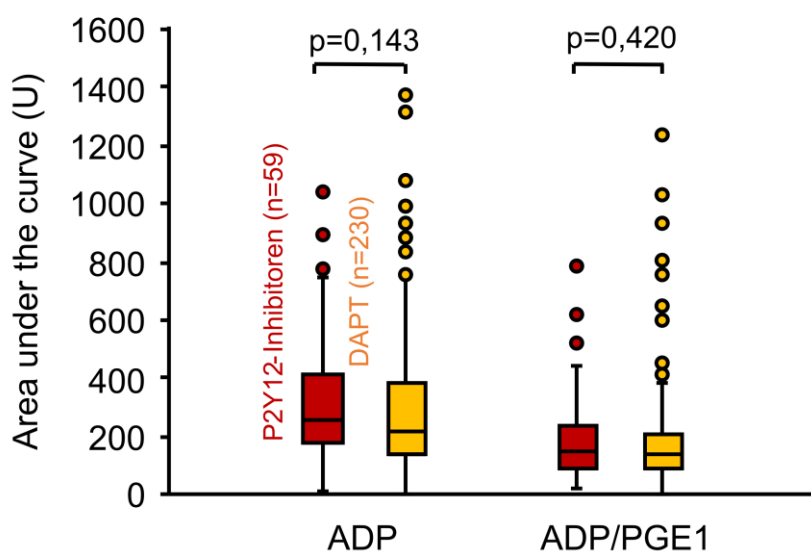
**Abb. 4:** Ergebnisse der LTA. Dargestellt ist die Maximalaggregation nach Stimulation mit ADP, Epinephrin, Arachidonsäure und Kollagen bei Patienten unter Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS, n = 780, blau), P2Y12-Inhibitoren (n = 59, rot) und dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT, n = 230, gelb). Die Boxplots zeigen den Median, den Interquartilbereich (IQR) sowie Whisker bis zum 1,5-fachen des IQR. Ausreißer sind als Punkte dargestellt. Die p-Werte wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und anschließendem paarweisen Vergleich mittels Dunn-Verfahren sowie Bonferroni-Korrektur für drei Vergleiche ermittelt.

Abbildung 4 zeigt die Maximalaggregation der LTA nach Stimulation mit Epinephrin, Adenosindiphosphat, Kollagen und Arachidonsäure. Die Maximalaggregation nach Stimulation mit Epinephrin war in der ASS-Gruppe im Median 54,5 % (IQR: 39,9-73,2 %), während sie in der P2Y12-Inhibitor-Gruppe mit 85,3 % (72,2-91,7 %) signifikant höher war ( $p < 0,0001$ ). In der DAPT-Gruppe betrug die Maximalaggregation 52,7 % (37,0-65,5 %). Die Werte der Maximalaggregation nach Stimulation mit Adenosindiphosphat waren in der Gruppe mit DAPT mit einem Median von 55,5 % (43,1-68,9 %) am stärksten gehemmt. In der P2Y12-Inhibitor-Gruppe lag der Median bei 57,1 % (38,3-67,2 %), während unter ASS-Monotherapie die höchste Maximalaggregation mit 83,1 % (78,0-88,8 %) beobachtet wurde ( $p < 0,0001$ ). Nach Stimulation mit Kollagen zeigte sich eine mediane Maximalaggregation von 46,2 % (29,7-65,0 %) in der ASS-Gruppe, 73,9 % (66,1-79,7 %) unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie und 23,4 % (13,4-38,6 %) unter DAPT ( $p < 0,0001$ ). Die Hemmung nach Stimulation mit Arachidonsäure war in der ASS-Gruppe mit 18,7 % (11,6-30,3 %) signifikant stärker als in der P2Y12-Inhibitor-Gruppe mit 76,8 % (68,9-80,8 %) und in der Gruppe mit DAPT mit 19,0 % (11,7-26,6 %) ( $p < 0,0001$  für Unterschiede zwischen den Gruppen unter ASS- und PSY12-Inhibitor-Therapie,  $p = 0,111$  für den Vergleich zwischen ASS- und DAPT-Gruppe).



**Abb. 5:** Ergebnisse des PFA-Tests. Dargestellt sind die Verschlusszeiten bei Patienten unter Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS, n = 780, blau) und dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT, n = 230, gelb). Die Boxplots zeigen den Median, den Interquartilsbereich (IQR) sowie Whisker bis zum 1,5-fachen des IQR. Ausreißer sind als Punkte dargestellt. Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-Test ermittelt.

Abbildung 5 zeigt die Verschlusszeiten des PFA-Tests mit Kollagen/Epinephrin und Kollagen/Adenosindiphosphat. Nach Stimulation mit Kollagen/Epinephrin betragen die medianen Werte 186,0 s (134,5 - >300,0 s) in der ASS-Gruppe und >300,0 s (174,5 - >300,0 s) unter DAPT ( $p < 0,0001$ ). Nach Stimulation mit Kollagen/Adenosindiphosphat betragen die Werte 87,0 s (75,0-108,3 s) in der ASS-Gruppe und 126,5 Sekunden (89,0 - >300,0 Sekunden) unter DAPT ( $p < 0,0001$ ).



**Abb. 6:** Ergebnisse der Impedanzaggregometrie. Dargestellt ist die Area under the curve nach Stimulation mit Adenosindiphosphat (ADP) und ADP/Prostaglandin E1 (ADP/PGE1) bei Patienten unter Therapie mit P2Y12-Inhibitoren (n = 59, rot) und dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT, n = 230, gelb). Die Boxplots zeigen den Median, den Interquartilsbereich (IQR) sowie Whisker bis zum 1,5-fachen des IQR. Ausreißer sind als Punkte dargestellt. Die p-Werte wurden mittels Mann-Whitney-Test ermittelt.

Abbildung 6 zeigt die AUC der Impedanzaggregometrie nach Stimulation mit ADP und ADP/PGE1. Die höchste AUC nach Stimulation mit ADP wurde unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie mit einem Median von 253,0 U (178,5-412,0 U) gemessen, während in der DAPT-Gruppe der Wert 214,0 U (143,0-384,3 U) betrug (p = 0,143). Nach Stimulation mit ADP/PGE1 lag die AUC unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie bei 150,0 U (90,0-234,0 U) und unter DAPT bei 135,0 U (87,3-206,0 U) (p = 0,420).

### 3.2.2 Ansprechraten auf die antithrombozytäre Therapie

Die Ansprechraten auf die antithrombozytäre Therapie in den drei Gruppen wurden anhand der Thrombozytenfunktionstests bestimmt und sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

In der Kohorte mit ASS-Monotherapie zeigte sich ein heterogenes Ansprechen in den verschiedenen Testverfahren (Tabelle 5). Im PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin wurde bei 486 der 780 Patienten (62,3 %) eine adäquate Hemmung nachgewiesen. Die LTA mit Epinephrin detektierte ein Ansprechen bei 549 Patienten (70,4 %,).

$p = 3,1 \times 10^{-5}$ ), mit Kollagen bei 622 Patienten (79,5 %,  $p < 10^{-6}$ ) und mit Arachidonsäure bei 692 Patienten (88,7 %,  $p < 10^{-6}$ ). Die höchsten Ansprechraten wurden somit mit Arachidonsäure als Agonist beobachtet, während der PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin niedrigere Werte aufwies.

**Tab. 5:** Ansprechraten unter ASS-Monotherapie. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS,  $n = 780$ ) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch den Platelet Function Analyser (PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure. Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der Ansätze der LTA im Vergleich zum PFA-Test und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	p	OR	95 % KI
PFA mit Kollagen/Epinephrin	486 (62,3 %)	-	-	-
LTA mit Epinephrin	549 (70,4 %)	$3,1 \times 10^{-5}$	1,747	1,342 - 2,274
LTA mit Arachidonsäure	692 (88,7 %)	$<10^{-6}$	10,810	6,913 - 16,903
LTA mit Kollagen	622 (79,5 %)	$<10^{-6}$	3,351	2,493 - 4,504

In der P2Y12-Inhibitor-Kohorte zeigte sich ein Ansprechen bei 50 von 59 Patienten (84,7 %) in der Impedanzaggregometrie mit ADP und bei 51 Patienten (86,4 %) mit ADP/PGE1 (Tabelle 6).

**Tab. 6:** Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie ( $n = 59$ ) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch Impedanzaggregometrie mit Adenosindiphosphat (WBA-ADP) und Adenosindiphosphat/Prostaglandin E1 (WBA-ADP/PGE1) sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit ADP. Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der Ansätze der Impedanzaggregometrie im Vergleich zur LTA mit ADP und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	P	OR	95 % KI
WBA-ADP	50 (84,7 %)	0,344	2,333	0,603 – 9,023
WBA-ADP/PGE1	51 (86,4 %)	0,180	3,500	0,727 – 16,849
LTA-ADP	46 (78,0 %)	-	-	-

Die LTA mit ADP detektierte ein Ansprechen bei 46 Patienten (78,0 %). Die Unterschiede zwischen den beiden Testmethoden waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,344$  bzw.  $p = 0,180$ ), was darauf hindeutet, dass die Impedanzaggregometrie und die Lichttransmissionsaggregometrie eine vergleichbare Aussagekraft hinsichtlich der Erkennung der P2Y12-Hemmung besitzen.

**Tab. 7:** Ansprechraten unter DAPT. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT,  $n = 230$ ) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch den Platelet Function Analyzer (PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin und Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure, sowie durch Impedanzaggregometrie und LTA mit Adenosindiphosphat (ADP). Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der Ansätze der LTA im Vergleich zum PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie die Ansätze der Impedanzaggregometrie (WBA-ADP und WBA-ADP/Prostaglandin E1) im Vergleich zur LTA mit ADP und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; PGE1, Prostaglandin E1; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	p	OR	95 % KI
PFA mit Kollagen/Epinephrin	181 (78,7 %)	-	-	-
LTA Epinephrin	188 (81,7 %)	0,298	1,360	0,812 - 2,279
LTA Arachidonsäure	225 (97,8 %)	$<10^{-6}$	15,667	4,876 - 50,335
LTA Kollagen	224 (97,4 %)	$<10^{-6}$	9,600	3,822 - 24,115
LTA ADP	174 (75,7 %)	-	-	-
WBA-ADP	200 (87,0 %)	$1,3 \times 10^{-5}$	6,200	2,411 - 15,945
WBA-ADP/PGE1	200 (87,0 %)	$6,9 \times 10^{-5}$	4,250	1,967 - 9,181

In der DAPT-Gruppe zeigte sich im PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin ein Ansprechen bei 181 der 230 Patienten (78,7 %), während in der LTA mit Epinephrin eine Hemmung der Thrombozytenfunktion bei 188 Patienten (81,7 %) nachgewiesen wurde ( $p = 0,298$ ) (Tabelle 7). Höhere Ansprechraten wurden in der LTA mit Arachidonsäure (225 Patienten, 97,8 %,  $p < 10^{-6}$ ) und Kollagen (224 Patienten, 97,4 %,  $p < 10^{-6}$ ) beobachtet. In der Impedanzaggregometrie mit ADP wurde bei 200 Patienten (87,0 %,  $p = 1,3 \times 10^{-5}$ ) ein Ansprechen detektiert, während die LTA mit ADP eine niedrigere Ansprechrate von 174 Patienten (75,7 %) zeigte. Die Impedanzaggregometrie mit ADP/PGE1 identifizierte eine

Hemmung der Thrombozytenfunktion ebenfalls bei exakt 200 Patienten (87,0 %,  $p = 6,9 \times 10^{-5}$ ).

### 3.3 Einfluss von Antikoagulation und Schwangerschaft auf die Ansprechraten

Um den Einfluss möglicher Störfaktoren auf die Testergebnisse zu minimieren, wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer begleitenden Antikoagulation standen oder schwanger waren. Nach diesem Ausschluss umfasste die Studienpopulation 777 Patienten, darunter 554 mit ASS-Monotherapie, 44 mit P2Y12-Inhibitor-Monotherapie und 179 unter DAPT. Die Ansprechraten in dieser bereinigten Kohorte sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

**Tab. 8:** Ansprechraten unter ASS-Monotherapie nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter Acetylsalicylsäure(ASS)-Monotherapie ( $n = 554$ ) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch den Platelet Function Analyzer(PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure. Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der LTA im Vergleich zum PTA-Test mit Kollagen/Epinephrin und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	p	OR	95 % KI
PFA mit Kollagen/Epinephrin	356 (64,3 %)	-	-	-
LTA mit Epinephrin	391 (70,6 %)	0,0071	1,537	1,130 - 2,091
LTA mit Arachidonsäure	490 (88,4 %)	$<10^{-6}$	10,571	6,111 - 18,287
LTA mit Kollagen	446 (80,5 %)	$<10^{-6}$	3,282	2,293 - 4,697

In der Gruppe mit ASS-Monotherapie zeigte sich weiterhin eine höhere Detektionsrate der Thrombozytenhemmung in der LTA als im PFA-Test (Tabelle 8). Während der PTA-Test mit Kollagen/Epinephrin bei 356 von 554 Patienten (64,3 %) eine Hemmung der Thrombozytenfunktion nachwies, wurden mit der LTA höhere Ansprechraten ermittelt. Nach Stimulation mit Epinephrin wurde eine Hemmung bei 391 Patienten (70,6 %,  $p = 0,0071$ ) detektiert, mit Kollagen bei 446 Patienten (80,5 %,  $p < 10^{-6}$ ) und mit Arachidonsäure bei 490 Patienten (88,4 %,  $p < 10^{-6}$ ).

**Tab. 9:** Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie (n = 44) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch Impedanzaggregometrie mit Adenosindiphosphat (WBA-ADP) und ADP/Prostaglandin E1(WBA-ADP/PGE1) sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit ADP. Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der Ansätze der Impedanzaggregometrie im Vergleich zur LTA mit ADP und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	p	OR	95 % KI
LTA mit ADP	35 (79,5 %)	-	-	-
WBA-ADP	37 (84,1 %)	0,727	1,667	0,398 - 6,974
WBA-ADP/PGE1	38 (86,5 %)	0,543	2,500	0,485 - 12,886

In der P2Y12-Inhibitor-Gruppe wurden vergleichbare Ansprechraten in der Impedanzaggregometrie und der LTA beobachtet (Tabelle 9). In der Impedanzaggregometrie mit ADP wiesen 37 von 44 Patienten (84,1 %) ein Ansprechen auf, während die Kombination mit ADP/PGE1 eine Thrombozytenfunktionshemmung bei 38 Patienten (86,5 %) identifizierte. Die LTA mit ADP zeigte eine leicht niedrigere Ansprechrate von 35 Patienten (79,5 %). Die Unterschiede zwischen den Testmethoden waren statistisch nicht signifikant (p = 0,727 bzw. p = 0,543), was darauf hindeutet, dass die Impedanzaggregometrie und die LTA eine vergleichbare Aussagekraft hinsichtlich der Erkennung der P2Y12-Hemmung besitzen.

In der DAPT-Gruppe wurden die höchsten Ansprechraten nach Stimulation mit Arachidonsäure und Kollagen in der LTA beobachtet (Tabelle 10). Nach Stimulation mit Arachidonsäure wurde eine Thrombozytenfunktionshemmung bei 178 der 179 Patienten (99,4 %) festgestellt, während sie nach Stimulation mit Kollagen bei 176 Patienten (98,3 %) nachweisbar war (jeweils  $p < 10^{-6}$ ). Im PTA-Test mit Kollagen/Epinephrin wurde eine Thrombozytenfunktionshemmung bei 147 Patienten (82,1 %) festgestellt, während die LTA mit Epinephrin bei 153 Patienten (83,3 %, p = 0,749) eine Thrombozytenfunktionshemmung nachwies. In der Impedanzaggregometrie mit ADP wurde eine Hemmung bei 160 Patienten (89,4 %, p =  $3,3 \times 10^{-4}$ ) beobachtet, während die LTA mit ADP eine niedrigere Ansprechrate von 140 Patienten (78,2 %) zeigte. Die

Impedanzaggregometrie mit ADP/PGE1 identifizierte eine Thrombozytenfunktionshemmung bei 158 Patienten (88,3 %,  $p < 10^{-6}$ ).

**Tab. 10:** Ansprechraten unter DAPT nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft. Dargestellt ist der Anteil der Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT,  $n = 230$ ) mit nachweisbarer Thrombozytenhemmung, bestimmt durch den Platelet Function Analyzer(PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin und Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure, sowie durch Impedanzaggregometrie und LTA mit Adenosindiphosphat (ADP). Die p-Werte zeigen die Unterschiede der Ansprechraten (Responder) der Ansätze der LTA im Vergleich zum PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie die Ansätze der Impedanzaggregometrie (WBA-ADP und WBA-ADP/Prostaglandin E1) im Vergleich zur LTA mit ADP und wurden mittels zweiseitigem McNemar-Test berechnet. KI, Konfidenzintervall; PGE1, Prostaglandin E1; OR, Odds Ratio.

Test	Responder, n (%)	p	OR	95 % CI
PFA mit Kollagen/Epinephrin	147 (82,1 %)	-	-	-
LTA mit Epinephrin	153 (83,3 %)	0,749	1,167	0,622 - 2,190
LTA mit Arachidonsäure	178 (99,4 %)	$<10^{-6}$	32,000	4,373 - 234,188
LTA mit Kollagen	176 (98,3 %)	$<10^{-6}$	10,667	3,266 - 34,834
LTA mit ADP	140 (78,2 %)	-	-	-
WBA-ADP	160 (89,4 %)	$3,3 \times 10^{-4}$	5,000	1,9141 - 13,061
WBA-ADP/PGE1	158 (88,3 %)	$<10^{-6}$	10,667	3,266 - 34,834

### 3.4 Einfluss des Geschlechts auf die Testergebnisse

Um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in den Testergebnissen zu untersuchen, wurden die Ansprechraten bei männlichen und weiblichen Patienten getrennt analysiert. Die Gesamtpopulation umfasste 531 männliche und 538 weibliche Patienten bzw. Patientinnen. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

In der Gruppe mit ASS-Monotherapie wurden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Testergebnissen festgestellt. Die medianen Ansprechraten im PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin waren bei Männern mit 61,2 % und bei Frauen mit 63,2 %

nahezu identisch ( $p = 0,560$ ). Auch in der LTA waren die Ansprechraten für Epinephrin (70,4 % bei Männern vs. 70,4 % bei Frauen,  $p = 1$ ), Arachidonsäure (87,0 % vs. 90,2 %,  $p = 0,154$ ) und Kollagen (80,6 % vs. 79,0 %,  $p = 0,578$ ) nicht unterschiedlich (Tabelle 11).

**Tab. 11:** Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter ASS-Monotherapie. Die Kohorte unter Acetylsalicylsäure(ASS)-Monotherapie umfasste 361 männliche und 419 weibliche Patienten. Dargestellt ist der Anteil der männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit nachweisbarer Thrombozytenfunktionshemmung (Responder), bestimmt durch den Platelet Function Analyzer(PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure. Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

Test	Responder (m), n (%)	Responder (w), n (%)	p
PFA mit Kollagen/Epinephrin	221 (61,2 %)	265 (63,2 %)	0,560
LTA mit Epinephrin	254 (70,4 %)	295 (70,4 %)	1
LTA mit Arachidonsäure	314 (87,0 %)	378 (90,2 %)	0,154
LTA mit Kollagen	291 (80,6 %)	331 (79,0 %)	0,578

**Tab. 12:** Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie. Die Kohorte unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie umfasste 27 männliche und 32 weibliche Patienten. Dargestellt ist der Anteil der männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit nachweisbarer Thrombozytenfunktionshemmung (Responder), bestimmt durch Impedanzaggregometrie mit Adenosindiphosphat (WBA-ADP) und ADP/Prostaglandin E1 (WBA-ADP/PGE1) sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit ADP. Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

Test	Responder (m), n (%)	Responder (w), n (%)	p
WBA-ADP	22 (81,5 %)	28 (87,5 %)	0,718
WBA-ADP/PGE1	22 (81,5 %)	29 (90,6 %)	0,308
LTA-ADP	21 (77,8 %)	25 (78,1 %)	0,708

In der P2Y12-Inhibitor-Gruppe zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede (Tabelle 12). In der Impedanzaggregometrie mit ADP wurden 81,5 % der männlichen Patienten und 87,5 % der weiblichen Patienten als Responder klassifiziert ( $p = 0,718$ ). Die Impedanzaggregometrie mit ADP/PGE1 zeigte vergleichbare Ansprechraten (81,5 % vs. 90,6 %,  $p = 0,308$ ). Die LTA mit ADP

identifizierte eine Thrombozytenfunktionshemmung bei 77,8 % der männlichen und 78,1 % der weiblichen Patienten ( $p = 0,708$ ).

**Tab. 13:** Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter DAPT. Die Kohorte unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT) umfasste 143 männliche und 32 weibliche Patienten. Dargestellt ist der Anteil der männlichen (m) und weiblichen (w) Patienten mit nachweisbarer Thrombozytenfunktionshemmung, bestimmt durch den Platelet Function Analyzer (PFA)-Test mit Kollagen/Epinephrin sowie durch Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) mit Epinephrin, Kollagen und Arachidonsäure sowie durch Impedanzaggregometrie mit Adenosindiphosphat (WBA-ADP) bzw. ADP/Prostaglandin E1 (WBA-ADP/PGE1) und LTA mit ADP. Die p-Werte wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

Test	Responder (m), n (%)	Responder (w), n (%)	p
PFA mit Kollagen/Epinephrin	109 (76,2 %)	72 (82,8 %)	0.240
LTA mit Epinephrin	113 (79,0 %)	75 (86,2 %)	0.172
LTA mit Arachidonsäure	139 (97,2 %)	86 (98,9 %)	0.406
LTA mit Kollagen	139 (97,2 %)	85 (97,7 %)	0.842
WBA-ADP	131 (91,6 %)	69 (79,3 %)	0.007
WBA-ADP/PGE1	132 (92,3 %)	68 (78,2 %)	0.002
LTA mit ADP	116 (81,1 %)	58 (66,7 %)	0.013

In der DAPT-Gruppe unterschieden sich die Ansprechraten zwischen den Geschlechtern nur in der Impedanzaggregometrie und der LTA mit ADP (Tabelle 13). Während im PFA-Test mit Kollagen/Epinephrin (76,2 % vs. 82,8 %,  $p = 0,240$ ) sowie in der LTA mit Epinephrin (79,0 % vs. 86,2 %,  $p = 0,172$ ), Arachidonsäure (97,2 % vs. 98,9 %,  $p = 0,406$ ) und Kollagen (97,2 % vs. 97,7 %,  $p = 0,842$ ) keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, waren die Ansprechraten in der Impedanzaggregometrie mit ADP bei männlichen Patienten höher als bei weiblichen (91,6 % vs. 79,3 %,  $p = 0,007$ ). Ein ähnliches Muster zeigte sich in der Impedanzaggregometrie mit ADP/PGE1 (92,3 % vs. 78,2 %,  $p = 0,002$ ) sowie in der LTA mit ADP (81,1 % vs. 66,7 %,  $p = 0,013$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

In dieser Studie wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung der Wirkung antithrombozytärer Therapien miteinander verglichen. LTA wurde als Referenzmethode eingesetzt, während PFA zur Erfassung der Wirkung von ASS und die Impedanzaggregometrie zur Bestimmung der Wirkung von P2Y12-Inhibitoren verwendet wurden. Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen den Testverfahren hinsichtlich der ermittelten Ansprechraten.

Bei Patienten unter Monotherapie mit ASS wies der PFA-Test in 62,3 % der Fälle eine verlängerte Verschlusszeit nach, während mit LTA in mindestens 70,4 % der Fälle eine reduzierte Aggregation festgestellt wurde. Die höchsten Ansprechraten fanden sich nach Stimulation mit Arachidonsäure (88,7 %), während die Werte für Epinephrin (70,4 %) und Kollagen (79,5 %) niedriger, aber signifikant höher als jene des PFA-Tests waren ( $p \leq 3,1 \times 10^{-5}$ ).

Bei Patienten unter Monotherapie mit einem P2Y12-Inhibitor zeigten Impedanzaggregometrie und LTA nicht unterschiedliche Ansprechraten. Die Bestimmung mittels Impedanzaggregometrie ergab bei 84,7–86,4 % der Patienten eine verminderte Aggregation, während in der LTA nach Stimulation mit ADP in 78,0 % der Fälle eine verminderte Aggregation festgestellt wurde. Die Unterschiede zwischen beiden Methoden waren statistisch nicht signifikant ( $p \geq 0,18$ ).

In der DAPT-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine geringere Ansprechrate auf ASS im PFA-Test im Vergleich zur LTA, wie bereits in der Gruppe mit ASS-Monotherapie beobachtet. Für P2Y12-Inhibitoren ergaben sich hingegen vergleichbare Werte in Impedanzaggregometrie und LTA, ähnlich wie in der Gruppe mit P2Y12-Inhibitor-Monotherapie. Zudem wurden in dieser Gruppe geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt. Weibliche Patienten wiesen signifikant geringere Ansprechraten auf P2Y12-Inhibitoren auf als männliche, sowohl in der Impedanzaggregometrie (78,2 % vs. 92,3 %;  $p \leq 0,002$ ) als auch in der LTA mit ADP (66,7 % vs. 81,1 %;  $p = 0,0133$ ). Unter

Monotherapie mit ASS hingegen bestanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p > 0,15$ ).

#### 4.2 Vergleich mit der bestehenden Literatur

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit früheren Arbeiten zur Bewertung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern überein. Die LTA gilt als etablierte Methode zur Messung der Thrombozytenfunktionshemmung, während der PFA-Test eine geringere Ansprechrate auf ASS detektiert. Eine Metaanalyse von Galli et al. (2021) zeigte, dass die LTA eine höhere Sensitivität für die durch ASS vermittelte Hemmung der Thrombozytenfunktion aufweist, während der PFA-Test weniger zuverlässig für die Beurteilung der ASS-Wirkung ist. Dies spiegelt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen wider, in denen insbesondere die LTA mit Arachidonsäure eine hohe Nachweisrate zeigte. Die Rolle dieser Teststrategie wurde auch in früheren Arbeiten betont, darunter die Studie von Gremmel et al. (2018), die sich mit neuen Aspekten der antithrombozytären Therapie befasst.

Für die Beurteilung der P2Y12-Hemmung zeigte sich in dieser Arbeit eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der Impedanzaggregometrie und der LTA. Diese Beobachtung wurde bereits in mehreren Studien dokumentiert, die belegten, dass beide Methoden eine vergleichbare Erfassung der medikamentösen Hemmung ermöglichen. Cuisset et al. (2008) zeigten, dass die mit der Impedanzaggregometrie gemessene Thrombozytenfunktionshemmung nach Einnahme eines P2Y12-Inhibitors eng mit den Ergebnissen der LTA übereinstimmt. Aradi et al. (2014) erweiterten diese Erkenntnisse durch eine Metaanalyse, die bestätigte, dass verschiedene Testverfahren zuverlässige prädiktive Werte für das klinische Ansprechen auf P2Y12-Inhibitoren liefern können. Die hier erhobenen Ergebnisse bestätigen diese Zusammenhänge und belegen die klinische Vergleichbarkeit der Methoden auch in einem großen und heterogenen Patientenkollektiv unter Alltagsbedingungen.

Die in dieser Arbeit beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der P2Y12-Hemmung wurden ebenfalls bereits in früheren Studien beschrieben. So zeigte sich in mehreren Untersuchungen, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere

Restaktivität der Thrombozyten aufweisen, was mit einer verminderten Ansprechrate auf P2Y12-Inhibitoren assoziiert ist. Mayer et al. (2014) zeigten, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Thrombozytenfunktion mit Variationen im Risiko für thrombotische oder hämorrhagische Ereignisse assoziiert sein können. Die Mechanismen hinter diesen Unterschieden sind jedoch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass Unterschiede in der Pharmakokinetik, hormonelle Faktoren sowie eine veränderte Expression des P2Y12-Rezeptors eine Rolle spielen (Mega, et al., 2010). Die hier gewonnenen Ergebnisse liefern zusätzliche Daten zu dieser Fragestellung und zeigen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede auch unter klinischen Routinebedingungen nachweisbar sind.

Der Erkenntnisgewinn dieser Studie liegt in ihrer größer angelegten Analyse unter klinischen Alltagsbedingungen. Während frühere Arbeiten häufig hochspezialisierte Patientengruppen untersuchten, erlaubt diese Studie eine breitere Bewertung der Testmethoden in einer realen Patientenpopulation. Siller-Matula et al. (2013) untersuchten, inwieweit die Anpassung der antithrombozytären Therapie auf Basis von Plättchenfunktionstests das Behandlungsergebnis optimieren kann. Sie verglichen verschiedene Methoden zur Messung der P2Y12-Hemmung und bewerteten deren Nutzen für eine individualisierte Therapieentscheidung. Ihre Analyse basierte jedoch auf kontrollierten Studienbedingungen. Im Gegensatz dazu untersucht die vorliegende Arbeit diese Testverfahren in einer großen und heterogenen Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen und erweitert damit die Evidenz zur praktischen Anwendbarkeit in der klinischen Routine.

Insgesamt bestätigen die hier erhobenen Daten somit bestehende Erkenntnisse und erweitern die Evidenz zur klinischen Anwendung der untersuchten Thrombozytenfunktionstests.

#### 4.3 Stärken und Limitationen

Ein wesentliches Merkmal dieser Studie ist die Analyse einer großen und heterogenen Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen. Während viele frühere Arbeiten zu Plättchenfunktionstests auf hochselektierte Kohorten oder kontrollierte

Studienumgebungen beschränkt waren, ermöglicht die vorliegende Untersuchung eine realitätsnahe Bewertung der Testverfahren. Durch die retrospektive Erfassung von Patienten mit verschiedenen Indikationen für eine antithrombozytäre Therapie konnte die Aussagekraft der Methoden in einem breiten klinischen Kontext untersucht werden.

Ein weiterer Vorteil liegt im direkten Vergleich der Impedanzaggregometrie mit der LTA als etablierter Referenzmethode. Während sich frühere Studien häufig auf einzelne Testverfahren konzentrierten oder unterschiedliche Methoden in getrennten Analysen bewerteten, erlaubt diese Arbeit eine direkte Gegenüberstellung beider Teststrategien innerhalb derselben Patientenkohorte. Dies reduziert methodische Verzerrungen und ermöglicht eine präzisere Beurteilung der diagnostischen Übereinstimmung.

Trotz dieser Stärken sind einige Limitationen zu berücksichtigen. Die Studie wurde als Single-Center-Analyse durchgeführt, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Zentren mit möglicherweise abweichenden Laborbedingungen oder Patientenkollektiven eingeschränkt sein könnte.

Eine weitere Limitation ist, dass kein direkter Vergleich zwischen Impedanzaggregometrie und PFA-Test durchgeführt wurde, obwohl die Impedanzaggregometrie ebenfalls für die Beurteilung der ASS-Response genutzt werden kann (Pedersen et al., 2009). Die vorliegende Untersuchung fokussierte sich auf die Impedanzaggregometrie zur Bestimmung der P2Y12-Hemmung, sodass die diagnostische Aussagekraft dieser Methode zum Nachweis der Thrombozytenfunktionshemmung unter ASS nicht erfasst wurde. Außerdem war die Kohorte unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie relativ klein. Während die Gruppen unter ASS-Monotherapie und DAPT ausreichend groß waren, um robuste Vergleiche zu ermöglichen, war die Anzahl der Patienten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie begrenzt. Dies könnte die Aussagekraft der Subgruppenanalyse reduzieren und erfordert eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse.

Ein weiterer Aspekt betrifft die Testmethodik. Während die LTA als Goldstandard für die Plättchenfunktionsdiagnostik gilt, ist sie technisch anspruchsvoll und nicht für den Routineeinsatz in jeder Laborumgebung geeignet. Die Impedanzaggregometrie bietet

hingegen praktische Vorteile, zeigt jedoch eine stärkere Abhängigkeit von präanalytischen Variablen wie Thrombozytenzahl oder Hämatokrit. Die vorliegenden Daten liefern daher wertvolle Erkenntnisse über die Vergleichbarkeit der Methoden, ersetzen jedoch keine prospektive Validierung in klinischen Entscheidungsszenarien mit entsprechenden Endpunkten.

Zusammenfassend bietet diese Arbeit eine umfassende Analyse der Plättchenfunktionsdiagnostik unter realen klinischen Bedingungen. Die Ergebnisse tragen zur Bewertung der untersuchten Testverfahren bei, müssen jedoch im Kontext der genannten Limitationen interpretiert werden.

#### 4.4 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben direkte Relevanz für die klinische Praxis, insbesondere für die Beurteilung der Wirksamkeit antithrombozytärer Therapien und die Auswahl geeigneter Testverfahren. Der direkte Vergleich zwischen LTA und Impedanzaggregometrie bestätigt die diagnostische Vergleichbarkeit beider Methoden zur Bestimmung der P2Y<sub>12</sub>-Hemmung unter antithrombozytärer Therapie (Cuisset et al., 2009). Diese Beobachtung unterstützt die klinische Anwendung der Impedanzaggregometrie als praktikable Alternative, insbesondere in Umgebungen, in denen der technische Aufwand oder die Verfügbarkeit der LTA limitiert ist.

Die niedrigeren Ansprechraten des PFA-Test auf die durch ASS vermittelte Thrombozytenfunktionshemmung verdeutlichen dessen eingeschränkte Eignung zur Beurteilung der Therapieadhärenz (Galli et al., 2021). Dies ist besonders relevant für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen eine unzureichende Hemmung der Thrombozytenaggregation mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse assoziiert ist. In diesem Kontext bietet die LTA eine höhere Sensitivität und sollte bevorzugt eingesetzt werden, wenn eine sichere Beurteilung der ASS-Wirkung erforderlich ist (Gremmel et al., 2018)

Die in dieser Arbeit beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der P2Y<sub>12</sub>-Hemmung haben potenzielle klinische Implikationen. Studien zeigen, dass Frauen eine

geringere Thrombozytenfunktionshemmung aufweisen als Männer, was möglicherweise durch eine erhöhte Restaktivität der Thrombozyten erklärt werden kann (Mayer et al., 2014). Dies könnte ein Risikofaktor für thrombotische Ereignisse sein und unterstreicht die Notwendigkeit einer differenzierten Beurteilung der Wirksamkeit einer antithrombozytären Therapie bei weiblichen Patienten, insbesondere im Rahmen einer personalisierten Anpassung der Behandlung (Mega et al., 2010).

Die Bedeutung der personalisierten Anpassung antithrombozytärer Therapien wurde bereits in früheren Arbeiten beschrieben. Siller-Matula et al. (2013) untersuchten die Rolle von Thrombozytenfunktionstests zur Optimierung der Therapieentscheidung und identifizierten potenzielle Vorteile einer individualisierten Behandlung, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Die vorliegende Arbeit erweitert diese Erkenntnisse, indem sie die diagnostische Vergleichbarkeit der untersuchten Testverfahren unter Alltagsbedingungen analysiert und damit eine zusätzliche Grundlage für die Bewertung ihres klinischen Nutzens schafft.

Die retrospektive Natur dieser Untersuchung erlaubt zwar keine direkten Therapieempfehlungen, unterstreicht jedoch die Bedeutung einer gezielten Auswahl von Plättchenfunktionstests in der klinischen Routine.

#### 4.5 Perspektiven

Die Ergebnisse dieser Studie liefern wertvolle Erkenntnisse zur diagnostischen Vergleichbarkeit verschiedener Thrombozytenfunktionstests und ihrer klinischen Relevanz in der Überwachung antithrombozytärer Therapien. Basierend auf diesen Befunden ergeben sich mehrere relevante Perspektiven für zukünftige Forschung und klinische Anwendung.

Ein zentraler Aspekt ist die prospektive Validierung der beobachteten Unterschiede zwischen den Testverfahren. Während die vorliegende Arbeit wichtige Erkenntnisse zur diagnostischen Vergleichbarkeit unter Alltagsbedingungen liefert, bleibt offen, inwieweit die unterschiedlichen Ansprechraten in den untersuchten Testverfahren mit klinischen Endpunkten korrelieren. Künftige Studien sollten daher prospektive Designs nutzen, um

den Zusammenhang zwischen Testergebnissen und klinischen Ereignissen wie Thrombosen oder Blutungskomplikationen systematisch zu untersuchen.

Ein weiteres Forschungsfeld ergibt sich aus den beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschieden in der P2Y12-Inhibition. Die vorliegenden Daten zeigen eine geringere Thrombozytenfunktionshemmung bei weiblichen Patienten, doch die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht abschließend geklärt. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob eine differenzierte Therapieanpassung auf Basis geschlechtsspezifischer Unterschiede das Risiko thrombotischer oder hämorrhagischer Ereignisse beeinflussen kann. Darüber hinaus könnte die Rolle der Impedanzaggregometrie in der Beurteilung der ASS-Wirkung weiter untersucht werden. Während diese Methode in der vorliegenden Arbeit primär zur Bestimmung der P2Y12-Hemmung eingesetzt wurde, ist sie auch zur Beurteilung der Thrombozytenfunktionshemmung unter ASS geeignet. Ein direkter Vergleich in einem realen Patientenkollektiv zwischen Impedanzaggregometrie und PFA-Test zur Bestimmung der ASS-Response könnte helfen, die diagnostische Aussagekraft dieser Methoden besser einzuordnen.

Schließlich könnte die Integration von Thrombozytenfunktionstests in personalisierte Therapieansätze weiterentwickelt werden. Während frühere Arbeiten die potenziellen Vorteile einer individualisierten Anpassung der antithrombozytären Therapie auf Basis von Thrombozytenfunktionstests beschrieben haben, bleibt die praktische Umsetzung in der klinischen Routine unklar. Künftige Studien sollten untersuchen, inwieweit die Testverfahren gezielt eingesetzt werden können, um Hochrisikopatienten zu identifizieren und ihre antithrombozytäre Therapie entsprechend anzupassen.

Die vorliegende Arbeit legt somit eine Grundlage für weiterführende Untersuchungen zur Optimierung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik und deren Integration in personalisierte Therapieansätze.

## 5. Zusammenfassung

Vollblut-basierte Methoden zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion werden in der klinischen Routine unter anderem eingesetzt, um die pharmakologische Wirksamkeit antithrombozytärer Medikamente zu untersuchen und, basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung, das Therapieregime gegebenenfalls zu modifizieren. Vorteile gegenüber Methoden wie der Lichttransmissionsaggregometrie, für die aufgereinigte Thrombozyten benötigt werden, sind ihre Durchführbarkeit außerhalb spezialisierter Laboratorien und ihre bessere Standardisierbarkeit. Zu den Vollblut-basierten Untersuchungsmethoden zählen etwa der Platelet-Function-Analyzer-Test und die Impedanzaggregometrie. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob der Platelet-Function-Analyzer-Test für den Wirksamkeitsnachweis von Acetylsalicylsäure (Hypothese 1) und die Impedanzaggregometrie für den Wirksamkeitsnachweis von P2Y12-Antagonisten (Hypothese 2) vergleichbar gut geeignet ist wie die hier als Referenzmethode verwendete Lichttransmissionsaggregometrie.

Hierzu wurden die Untersuchungsergebnisse von 1.069 Patientinnen und Patienten unter antithrombozytärer Medikation retrospektiv analysiert. Das pharmakologische Ansprechen auf Acetylsalicylsäure war in dieser realen Patientenpopulation mit dem Platelet-Function-Analyzer-Test untersucht worden, das auf die oralen P2Y12-Antagonisten Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor mittels Impedanzaggregometrie. Die Studienpopulation wurde nach Kategorisierung in drei Kohorten, Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (n = 780), Monotherapie mit P2Y12-Antagonisten (n = 59) und dualer antithrombozytärer Therapie (n = 230), analysiert. Außerhalb der Referenzbereiche liegende Ergebnisse der Thrombozytenfunktionstests im Sinne einer Thrombozytenfunktionsstörung wurden als Ansprechen auf die antithrombozytäre Medikation gewertet.

Unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure konnten mit dem Platelet-Function-Analyzer-Test ein pharmakologisches Ansprechen bei einer geringeren Rate an Patienten nachgewiesen werden als mit verschiedenen Ansätzen der Lichttransmissionsaggregometrie.

(62,3 % vs.  $\geq 70,4$  %,  $p \leq 3,1 \times 10^{-5}$ ). Die mittels Impedanzaggregometrie und Lichttransmissionsaggregometrie nachgewiesenen Ansprechraten der Monotherapie mit P2Y12-Antagonisten waren hingegen nicht unterschiedlich ( $\leq 86,4$  % vs. 78,0 %,  $p \geq 0,18$ ). Auch in der Kohorte unter dualer antithrombozytärer Therapie zeigte sich eine niedrigere Ansprechrate auf Acetylsalicylsäure im Platelet-Function-Analyzer-Test als in der Lichttransmissionsaggregometrie sowie nicht unterschiedliche Ansprechraten auf P2Y12-Antagonisten in Impedanzaggregometrie und Lichttransmissionsaggregometrie. Unter dualer antithrombozytärer Therapie, nicht aber unter Monotherapie mit P2Y12-Antagonisten zeigten sich zudem niedrigere Ansprechraten bei Frauen als bei Männern in Impedanzaggregometrie ( $\leq 78,2$  % vs.  $\leq 92,3$  %,  $p \leq 0,002$ ) und Lichttransmissionsaggregometrie (66,7 % vs. 81,1 %,  $p = 0,013$ ).

In der Gesamtbeurteilung konnte daher die Hypothese 2 bestätigt werden, die Hypothese 1 hingegen nicht. Der Platelet-Function-Analyzer-Test ist im Vergleich zur Lichttransmissionsaggregometrie weniger zuverlässig bei der Wirksamkeitsbeurteilung einer antithrombozytären Therapie mit Acetylsalicylsäure. Die Impedanzaggregometrie scheint hingegen bei der Beurteilung des Ansprechens auf P2Y12-Antagonisten der Lichttransmissionsaggregometrie nicht unterlegen und entsprechend eine geeignete Methode für den klinischen Routineeinsatz bei dieser Fragestellung zu sein.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vom Faktor X zur Fibrinbildung	9
Abbildung 2: Gerinnungskaskade und ihre Regulation	12
Abbildung 3: Fließschema der Patientenselektion	24
Abbildung 4: Ergebnisse der LTA	36
Abbildung 5: Ergebnisse des PFA-Tests	37
Abbildung 6: Ergebnisse der Impedanzaggregometrie	38

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aus der Patientenakte erfasste demografische und klinische Daten	26
Tabelle 2: Aus dem LIS erfasste demografische und klinische Daten	27
Tabelle 3: Aus dem LIS erfasste laboranalytische Daten	27
Tabelle 4: Patientenmerkmale	33
Tabelle 5: Ansprechraten unter ASS-Monotherapie	39
Tabelle 6: Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie	39
Tabelle 7: Ansprechraten unter DAPT	40
Tabelle 8: Ansprechraten unter ASS-Monotherapie nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft	41
Tabelle 9: Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft	42
Tabelle 10: Ansprechraten unter DAPT nach Ausschluss von Patienten mit Antikoagulation und Schwangerschaft	43
Tabelle 11: Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter ASS-Monotherapie	44
Tabelle 12: Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter P2Y12-Inhibitor-Monotherapie	44
Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Ansprechraten unter DAPT	45

## 8. Literaturverzeichnis

Althaus K, Hoepner G, Zieger B, Prüller F, Pavlova A, Boeckelmann D, Birschmann I, Müller J, Rühl H, Sachs U, Kehrel B, Streif W, Bugert P, Zaninetti C, Cooper N, Schulze H, Knöfler R, Bakchoul T, Jurk K. The Diagnostic Assessment of Platelet Function Defects - Part 2: Update on Platelet Disorders. *Hamostaseologie* 2025; 45: 243-253

Aradi D, Tornyos A, Pintér, Vorobscuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyari B, Hováth IG, Komócsi A. Optimizing P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1061-1070

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2019: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKVHF.pdf) (Zugriffsdatum: 08.02.2025)

Barthels M. Das Gerinnungskompandium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012

Blair P, Flaumenhaft R, 2009. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009; 23: 177-189

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-1800

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018-2024

Cardinal DC, Flower RJ. The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood. *J Pharmacol Methods* 1980; 3: 135-58

Claus J, Fechner C, Zimpfer A, Erbersdobler A. Kurs Allgemeine Pathologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2019

Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Camoin L, Bali L, Lambert M, Juhan-Vague I, Alessi MC, Bonnet JL. Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. *Thromb Res* 2009; 123: 597-603

Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Mouret JP, Bali L, Moro PJ, Lambert M, Alessi MC und Bonnet JL. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 649-653

Galli M, Benenati S, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, D'Amario D, Porto I, Angiolillo DJ. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2021; 397: 1470-1483

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, Howard G, Pearson TA, Rothwell PM, Ruilope LM, Tendera M, Tognoni G; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-1046

Geisslinger G, Gudermann T, Hinz B, Ruth P, Menzel S. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2020

Gerhardt, C On some new compounds of salicyl. *Quarterly Journal of the Chemical Society of London* 1855; 60-62

Gremmel T, Michelson AD, Frelinger III AL, Bhatt DL. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 439-449

Gressner A, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2019

Hallbach, J. Klinische Chemie und Hämatologie. Biomedizinische Analytik für MTLA und Studium. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2019

Harrison P, Lordkipanidzé M. Testing platelet function. Hematol Oncol Clin North Am. 2013; 27: 411-441

Hartmann J. External Quality Assurance of Platelet Function Assays: Results of the College of American Pathologists Proficiency Testing Program. Arch Pathol Lab Med 2019; 143: 914-916

Hinterseer M, Knez A. Koronare Herzkrankheit. In: Baenkler H, Goldschmidt H, Hahn J, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, Möhlig M, Pfeiffer AFH, Schmidt HH, Schmidt M, Spranger J, Witzens-Harig M, Zidek W. Kurzlehrbuch Innere Medizin, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2015: 43-47

Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. Thromb Haemost 2002; 88: 186-193

Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules ... or not? J Thromb Haemost 2014; 13: 2141-2151

Hoepner G, Althaus K, Müller J, Zieger B, Pavlova A, Boeckelmann D, Knöfler R, Bugert P, Kehrel B, Streif W, Birschmann I, Rühl H, Sachs U, Prüller F, Zaninetti C, Schulze H, Cooper N, Jurk K, Bakchoul T. The Diagnostic Assessment of Inherited Platelet Function Defects - Part 1: An Overview of the Diagnostic Approach and Laboratory Methods. Hamostaseologie. 2025; 45: 229-242

Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost 2001; 85: 958-965

Horn F, Berghold S. Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2019

Hoth M, Wischmeyer E. Blut. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E, Hrsg. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2017: 173-198

Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. Neurologie compact. Für Klinik und Praxis. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2017

Kamran H, Jneid H, Kayani WT, Virani SS, Levine GN, Nambi V, Khalid U. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. JAMA 2021; 325: 1545-1555.

Klötzsch C, Röther J. Pathophysiologie. Klassifikation, Epidemiologie und Risikofaktoren. In: Berlit P, Hrsg. Klinische Neurologie. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2020: 823-829

Kuiper GJAJM, Houben R, Wetzels RJH, Verhezen PWM, van Oerle R, Ten Cate H, Henskens YMC, Lancé MD. The use of regression analysis in determining reference intervals for low hematocrit and thrombocyte count in multiple electrode aggregometry and platelet function analyzer 100 testing of platelet function. Platelets 2017; 28: 668-675

Le Blanc J, Mullier F, Vayne C, Lordkipanidzé M. Advances in Platelet Function Testing- Light Transmission Aggregometry and Beyond. J Clin Med 2020; 9: 2636

Massberg S, Polzin A. Update ESC-Leitlinie 2017: Duale Antiplättchentherapie. Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1090-1093

Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, Morath T, Braun S, Hausleiter J, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sibbing D. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. Thromb Haemost 2014; 112: 342-351

Mega JL, Close SL, Viotti SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360: 354-362

Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical

outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010; 304: 1821-1830

Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. Am J Cardiol 2011; 108(3 Suppl): 20A-26A

Offermanns S. Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, Hrsg. Pharmakologie und Toxikologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2020: 469-499

Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. Vasc Health Risk Manag 2015; 11: 133-48

Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL, Mortensen J, Kristensen SD, Hvas AM. Evaluation of aspirin response by Multiplate® whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. Platelets 2009; 20: 415-420

Peters RJ, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. BMJ 2007; 334: 1265-1269

Pötzsch B, Madlener K. Hämostaseologie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. Biochemie. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2016

Rathmell J, Fields, H. Schmerzmedikamente. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, eds. Harrison's Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2020: 80-89

Sampat PJ, Wadhwa R. Prasugrel. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557427/> (Zugriffsdatum: 09.02.2025)

Schwedt G. Einführung in die pharmazeutische Chemie. Berlin/ Heidelberg: Springer Verlag, 2019

Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegherr J, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis

and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 151-159

Siepmann T, Kirch W, Kullak-Ublick GA. *Arzneimitteltherapie. Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016

Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2018

Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, Gouya G, Ruzicka K, Podczeck-Schweighofer A, Christ G. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2018-2023

Studt JD. ADP-Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>)-Antagonisten. In: Barthels M, Hsrg. *Das Gerinnungskompendium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2012: 1018-1023

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 34-78

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-235

Walzog, B, Fandrey J. *Physiologie*. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2014

Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-9

Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e120S-e151S

Weitz J. 2020. Antiaggregatorische, antikoagulatorische und fibrinolytische Medikamente. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, eds. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2020: 1043-1059

## 9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. med. Heiko Rühl durchgeführt. Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte durch ihn in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Sara Reda, kommissarische Leiterin der Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Köln.

Die Erfassung der retrospektiven Daten erfolgte durch mich selbst nach Einarbeitung durch die vorgenannten Personen mit Unterstützung durch Hannah McRae (B.A., PhD Student) und Dr. rer. nat. Nadine Schwarz. Sämtliche Laboranalysen, auf die hier retrospektiv zurückgegriffen wurde, erfolgten am IHT (Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg) im hämostaseologische Labor unter Leitung von Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch und Prof. Dr. rer. biol. Jens Müller.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Heiko Rühl durch mich.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT, um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und im Bedarfsfall nachbearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

## 10. Danksagung

Mein Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Heiko Rühl für die Überlassung und Aufarbeitung des Themas. Er stand während der Anfertigung der Arbeit stets für jegliche Fragen und Anregungen zur Verfügung.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Direktor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, wo diese Arbeit entstanden ist, Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg.

Des Weiteren gilt auch allen anderen Mitarbeitenden des Instituts mein Dank, die mich während das Erhebens der statistischen Daten tatkräftig unterstützt haben. Danke für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft.