

**Diplomarbeit**

**GIBT ES EINEN ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DER  
THROMBOZYTENFUNKTION UND EINER ERHÖHTEN  
BLUTUNGSNEIGUNG BEI NICHT-KARDIOCHIRURGISCHEN  
PATIENTEN/-INNEN UNTER THIENOPYRIDIN-THERAPIE?**

eingereicht von

**Tobias Niedrist**

geboren am 22. Juni 1987

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der **Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Helfried Metzler**

und

**Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti**

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27. August 2013

Tobias Niedrist

## DANKSAGUNGEN

Diese Diplomarbeit wurde mit tatkräftiger Unterstützung von vielen direkten und indirekten Beteiligten erstellt, welchen ich mich zu tiefem Dank verpflichtet fühle.

Ich möchte mich in erster Linie bei Herrn Prof. **Helfried Metzler** als Koordinator der BIANCA-Studie für sein Vertrauen und die Möglichkeit, in einem Forschungsteam mitarbeitend eine Diplomarbeit zu erstellen, bedanken. Eine sehr gute Betreuung erfuhr ich durch Herrn Dr. **Helmar Bornemann-Cimentì**, der mich geduldigst und mit jederzeitigen Ratschlägen über die gesamte Erstellungsdauer begleitete.

Eine ebenfalls hohe Wertschätzung möchte ich gegenüber Herrn Dr. **Florian Prüller** und Herrn Priv. Doz. Dr. **Reinhard Raggam** vom klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik (KIMCL) ausdrücken, da beide mich initial mit dem Gebiet der Thrombozytenfunktionsdiagnostik in Kontakt gebracht hatten und mir sowohl in praktischer als auch in theoretischer Hinsicht eine fachliche Supervision zukommen ließen.

Diesbezüglich möchte ich auch die Bemühungen von Frau Prof. **Elisabeth Mahla** dankend anerkennen, durch welche ich besonders zu Beginn der Studienmitarbeit eine Sicherstellung des theoretische Basiswissens erhalten habe. Weiters gebührt den **biomedizinischen Analytikern und -innen** des Thrombozytenfunktionslabors sowie des KIMCL selbst großer Dank für ihre Hilfsbereitschaft bei praktischen Problemen besonders während des Nacht- und Wochenenddienstes.

Letzendlich möchte ich mich bei **meinen Eltern** bedanken, die mich in sämtlichen Lebensbelangen unterstützt haben und ohne deren Hilfe das Studium sowie alles damit zusammenhängende nicht möglich gewesen wäre.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>5</b>
<b>EINFÜHRUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>Die Hemmung der Thrombozytenaggregation in der klinischen Praxis</b> .....	<b>6</b>
<b>Die Rolle der Thrombozyten in der Hämostase</b> .....	<b>13</b>
P2Y-Rezeptoren und ADP.....	15
<b>Thienopyridine als Hemmer der Thrombozytenaggregation</b> .....	<b>17</b>
Clopidogrel.....	17
Prasugrel.....	19
<b>Methoden zur Messung der Thrombozytenfunktion</b> .....	<b>20</b>
Die Blutungszeit.....	20
Die Thrombozytenaggregometrie.....	21
Point-of-care-testing in der Diagnostik der Thrombozytenfunktion.....	22
<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>24</b>
<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
Allgemeine Merkmale der Studienpopulation.....	28
Medikation und chirurgische Charakteristika der Studienpopulation.....	29
Bildung der Studiengruppen.....	29
Blutungsparameter und Thrombozytenfunktionsmessung.....	32
<b>DISKUSSION</b> .....	<b>37</b>
Evaluierung der Studienhypothese.....	37
Einflüsse auf Blutungskomplikationen und die Thrombozytenfunktion.....	38
Verifizierung der POCT-Ergebnisse.....	43
<b>KONKLUSION</b> .....	<b>44</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>Anhang – Tabellen</b> .....	<b>50</b>

## Abkürzungen

ACS	akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	area under the curve
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COL	Kollagen
CT	closure time
DAPT	duale Antiplättchentherapie
EA	Elektroden-Aggregometrie
ED	Erhaltungsdosis
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HTPR	high-on-treatment-platelet-reactivity
IVBZ	in-vitro-Blutungszeit
LD	loading dose
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
MEA	multiple Elektroden-Aggregometrie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFA <sup>®</sup>	Platelet Function Analyzer <sup>®</sup>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
POCT	point-of-care-testing
PPP	platelet-poor-plasma
PRP	platelet-rich-plasma
TIA	transitorisch-ischämische Attacke
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	7
Tabelle 2.....	26
Tabelle 3.....	26
Tabelle 4.....	32
Tabelle 5.....	33
Tabelle 6.....	36
Tabelle 7.....	36
Tabelle 8.....	50
Tabelle 9.....	51

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	30
Abbildung 2.....	31
Abbildung 3.....	35
Abbildung 4.....	39
Abbildung 5.....	41
Abbildung 6.....	42

# ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Thienopyridine sind ein unerlässlicher Bestandteil der Prävention und der Therapie von ischämischen Erkrankungen. Mithilfe der Thrombozytenfunktionsdiagnostik kann der Grad der Aggregationshemmung für die optimale Dosierung bestimmt werden. Durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation steigt jedoch auch das Blutungsrisiko, was vor allem im perioperativen Behandlungszeitraum zu einer vitalen Bedrohung der Patienten/-innen führen kann. Da die Anzahl der Personen, die langfristig Thienopyridine einnehmen, zunimmt, muss mit einer durchschnittlichen Erhöhung des intra- und postoperativen Blutungsrisikos bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen gerechnet werden.

**Hypothese:** In dieser Diplomarbeit wird untersucht, ob zwischen der präoperativ bestimmten Thrombozytenfunktion und der nach einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff auftretenden Blutung bei Personen unter Thienopyridin-Therapie ein Zusammenhang besteht.

**Material und Methoden:** Das Personenkollektiv und dessen Daten entstammen einer laufenden klinischen Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Graz. Sämtliche Ergebnisse haben deshalb präliminären Charakter. Als Thrombozytenfunktionmessverfahren werden die multiple Elektroden-Aggregometrie (MEA) und die in-vitro-Blutungszeit (IVBZ) verwendet.

**Ergebnisse:** Es wurden die Daten von 96 Personen analysiert. Die Werte der MEA sind bei den Fällen mit postoperativen Blutungen signifikant reduziert ( $p = 0,034$ ). Die jeweiligen Werte für die IVBZ zeigen hingegen keinen Zusammenhang.

**Diskussion / Konklusion:** Die MEA scheint für eine Abschätzung des postoperativen Blutungsrisikos bei präoperativer Therapie mit Thienopyridinen geeignet zu sein. In Anbetracht der niedrigen Fallzahl, ist eine erneute Untersuchung der Studienhypothese in der finalen und größeren Studienpopulation indiziert.

# SUMMARY

**Introduction:** Thienopyridines play a pivotal role for the prevention and the treatment of ischemic diseases, but their use comes with an increased bleeding risk. In surgery and in postoperative care such caused hemorrhages can be life threatening. Since the number of patients using thienopyridines increases, an increase in post surgery bleedings, especially after non-cardiac surgery can be expected. Platelet function diagnostic devices can quantify the level of platelet inhibition and are used to determine the adequate dosage of thienopyridines.

**Theory:** The aim of this diploma thesis is to evaluate if there is a connection between platelet function values measured before and bleeding complications after non-cardiac surgery.

**Methods:** Data is obtained by an ongoing prospective trial at the Medical University in Graz, therefore the results are preliminary. For the measurement of the platelet function the multiple electrode aggregometry (MEA) and the in-vitro bleeding time (IVBZ) are used.

**Results:** 96 patients were included. Within the values of the MEA a significant decrease ( $p = 0,034$ ) can be found in patients with post surgery bleeding. The values of the IVBZ don't show a corresponding correlation.

**Discussion / Conclusion:** It seems that the MEA can be used for estimating post surgery bleedings in patients taking thienopyridines. This result is based on a low number of patients, which means that further investigation on this topic in larger populations is indicated.

# EINFÜHRUNG

## Die Hemmung der Thrombozytenaggregation in der klinischen Praxis

Die Wirkstoffgruppe der Thienopyridine bildet heutzutage einen Grundpfeiler der medikamentösen Therapie von arteriellen Durchblutungsstörungen und den daraus folgenden ischämischen Erkrankungen. In mehreren klinischen Studien mit großen Patientenzahlen (siehe *Tabelle 1*) wurde die Wirkung der Thienopyridine untersucht. Dabei hat sich in den letzten 20 Jahren vor allem der Wirkstoff Clopidogrel als fester Bestandteil von Thrombozytenaggregations-hemmenden Therapieregimes etabliert.

Bereits im Jahr 1996 wurde erkannt, dass Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) eine gleichwertige Inhibition der Thrombozytenfunktion bei nahezu identem Nebenwirkungsprofil bewirkt. Bei Personen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sank das relative Risiko, ein neurokardiovaskuläres Akutereignis zu erleiden, sogar um etwa 24 %. [1] Daher wurde Clopidogrel als Therapie der ersten Wahl bei bestehender Intoleranz oder Unwirksamkeit von ASS eingesetzt. In späteren Studien kam man zu dem Schluss, dass Clopidogrel als Zusatz zu ASS in der kurz- und mittelfristigen Therapie des akuten Koronarsyndroms (ACS) zu einer höheren Überlebensrate führt. Je nach Datenquelle konnten durch diese sogenannte „duale Anti-Plättchen-Therapie“ (DAPT) zwischen 1 und 7 % der sekundären Myokardinfarkte oder Schlaganfälle verhindert werden. [2], [3], [4] Auch bei der Durchführung von angiographischen Eingriffen hat sich in der postinterventionellen Nachsorgezeit eine Verminderung der Reinfarktrate gezeigt, wenn additiv zu ASS Clopidogrel verabreicht wurde. Nach der Implantation einer künstlichen Gefäßstütze (Stent) wird abhängig vom Stenttyp die DAPT für einen Zeitraum zwischen vier Wochen (unbeschichteter Stent) bis zu 12 Monaten (beschichteter Stent) empfohlen. Im

Gegensatz dazu sollte eine DAPT nach einer angiographischen Intervention ohne Implantat die Dauer von 4 Wochen nicht überschreiten. [5]

Studie (Jahr)	Personen (Medikation)	Endpunkt 1*	Endpunkt 2**
<b>CAPRIE [1]</b> (1996)	9586 (ASS)	795 (8,3 %)	890 (9,3 %)
	9599 (Clopidogrel)	713 (7,4 %)	890 (9,3 %)
<b>CHARISMA [6]</b> (2006)	7801 (ASS, Placebo)	318 (4,1 %)	249 (3,2 %)
	7802 (ASS, Clopidogrel)	278 (3,6 %)	346 (4,4 %)
<b>CLARITY [2]</b> (2005)	1739 (Placebo)	363 (20,9 %)	40 (2,3 %)
	1752 (Clopidogrel)	236 (13,4 %)	48 (2,7 %)
<b>COMMIT [3]</b> (2005)	22891 (Placebo)	2310 (10,1 %)	125 (0,5 %)
	22961 (Clopidogrel)	2121 (9,2 %)	134 (0,6 %)
<b>CURE [4]</b> (2001)	6303 (Placebo)	1696 (26,9 %)	317 (5,0 %)
	6259 (Clopidogrel)	1384 (22,1 %)	533 (8,5 %)
<b>MATCH [7]</b> (2004)	3781 (Placebo, Clopidogrel)	562 (14,9 %)	110 (2,9 %)
	3759 (ASS, Clopidogrel)	527 (14,0 %)	289 (7,7 %)
<b>OASIS [8]</b> (2010)	8639 (ASS niedrigdosiert)	417 (4,8 %)	110 (1,3 %)
	8624 (ASS hochdosiert)	381 (4,4 %)	128 (1,5 %)
	8703 (Clopidogrel)	435 (5,0 %)	99 (1,1 %)
	8506 (Clopidogrel doppelt)	363 (4,3 %)	139 (1,6 %)
<b>PLATO [9]</b> (2009)	9291 (Clopidogrel)	1014 (11,7 %)	929 (11,2 %)
	9333 (Ticagrelor)	864 (9,8 %)	961 (11,6 %)
<b>TRILOGY [10]</b> (2012)	4663 (Clopidogrel)	648 (13,9 %)	77 (1,7 %)
	4663 (Prasugrel)	621 (13,3 %)	97 (2,1 %)
<b>TRITON-TIMI [11]</b> (2007)	6716 (Clopidogrel)	781 (11,6 %)	231 (3,4 %)
	6741 (Prasugrel)	643 (9,5 %)	303 (4,5 %)

*Tabelle 1:* Studien zur klinischen Effektivität der Thienopyridine in der Kardiologie und Kardiochirurgie

\* Endpunkt 1: Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall

\*\* Endpunkt 2: Blutung

**NB:** Die in dieser Tabelle angeführten Endpunkte spiegeln nicht zwangsläufig die exakten bzw. zahlenmäßig vollständigen Endpunkte der jeweiligen Studien wieder. Sie sind Teildaten der angeführten Arbeiten und dienen der Untermauerung der in der Diplomarbeit getätigten Aussagen.

Im Laufe der Jahre offenbarte sich allerdings zunehmend der Umstand, dass Clopidogrel bei einem beträchtlichen Teil der damit behandelten Personen keine Wirkung erzielte. Über die Gründe dieser "Clopidogrel-Resistenz" gibt es noch immer keinen einheitlichen Konsens. Man begann, nach Alternativen zur Blutplättchenhemmung zu forschen. Im Jahre 2009 wurde Prasugrel in den Markt eingeführt. Durch veränderte pharmakokinetische Eigenschaften (siehe Seite 19) sind die Wirkstärke und -effizienz deutlich höher als jene von Clopidogrel. In einer Studie mit insgesamt 13457 Teilnehmern und -innen, die sich im Rahmen eines ACS koronarinterventionellen Eingriffen unterzogen, wurde dies eindrücklich nachgewiesen. Bei den Personen, welche mit Prasugrel behandelt wurden, waren die Raten der Todesfälle im Vergleich zur mit Clopidogrel therapierten Studiengruppe um mehr als 2 % reduziert. [11] Auch die Häufigkeit von Thrombosen der Gefäßstents halbierte sich innerhalb dieser Patientenpopulation. Wegen der signifikant besseren Hemmung der Thrombozytenaggregation wird Prasugrel in kardiologischen und -chirurgischen Zentren zunehmend Clopidogrel vorgezogen. Dies betrifft jedoch vorwiegend Patienten und -innen, bei denen eine interventionelle Gefäßaufdehnung oder Schienung durchgeführt wurde. Bei Personen, die Prasugrel im Rahmen einer reinen konservativen Therapie erhalten, konnte man in einer kürzlich veröffentlichten Studie keine der oben genannten Vorteile beobachten. [10]

Bedingt durch ihren Wirkmechanismus verursachen Thienopyridine gehäuft spontane Blutungen bzw. verlängerte und/oder verstärkte Blutungen aus Wunden. Diese bilden zusammen mit gastrointestinalen Beschwerden, welche mitunter auch durch Blutungen verursacht werden, das Nebenwirkungsspektrum bei einem Großteil der behandelten Personen. Es wurde nachgewiesen, dass bei der DAPT das Auftreten von hämorrhagischen Ereignissen höher ist, als bei Monotherapien mit ASS oder Clopidogrel. [7] Clopidogrel verursacht im direkten Vergleich mit ASS je nach Datenquelle zwischen 0,1 und 3,5 % mehr Spontanblutungen. [2], [3], [4] Weitere Nebenwirkungen werden seltener bei individuellen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Interaktionen mit anderen Wirkstoffen beobachtet. Prasugrel seinerseits erhöht die Wahrscheinlichkeit sowie die

Schwere von Blutungen um etwa 1,1 % gegenüber Clopidogrel. [11] Auch hier gleicht sich das Auftreten der Ereignisse in Abhängigkeit der zuvor durchgeführten Interventionen an. Analog zu einem unveränderten Risikoprofil bezüglich ischämischer Folgeereignisse wurden bei Fällen ohne vorangegangene angiologische Intervention ebenfalls eine ähnliche Frequenz von Blutungen bei Clopidogrel und Prasugrel festgestellt. [10]

Die erhöhte Blutungsneigung spielt bei Patienten/-innen, an denen chirurgische Eingriffe durchgeführt werden, eine gewichtige Rolle. In einer Metanalyse, wo neben den oben genannten Datenquellen auch Studien mit kleineren Fallzahlen inkludiert wurden, korrelierte das Auftreten von postinterventionellen Blutungen signifikant mit der Gabe von Clopidogrel. [12] Nach Operationen zur Anlage eines Koronararterienbypasses (CABG) ist der Blutverlust während sowie das Risiko für Blutungskomplikationen nach dem Eingriff erhöht, wenn Clopidogrel noch innerhalb fünf Tage vor der Operation eingenommen wird. Diese Aussage stammt aus mehreren in einer Literaturstudie analysierten Beobachtungsstudien. [13]

Während für die kardiochirurgische Intensivmedizin bereits eine relativ fundierte Datenansammlung bezüglich der hämorrhagischen Komplikationen der Thienopyridine existiert, ist diese Fragestellung für die nicht-kardiochirurgischen Fachdisziplinen noch ungenügend untersucht worden. Die wenigen Publikationen zu dieser Thematik behandeln niedrige Fallzahlen und kommen daher zu widersprüchlichen Ergebnissen. So kommt es bei gefäßchirurgischen Bypass-Implantationen in periphere Arterien zu einer geringgradigen Erhöhung der postoperativen Blutungsrate bei Personen unter DAPT. Diese ist statistisch jedoch nicht signifikant. [14] Bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen wurde gezeigt, dass die späte Absetzung von Clopidogrel innerhalb von sieben Tagen vor dem Eingriff mit einer Häufung von Blutungen in der Nachbetreuungsphase vergesellschaftet ist. [15] In orthopädischen oder urologischen Disziplinen hingegen war ein derartiger Zusammenhang nicht ersichtlich. [16], [17] In der Augenheilkunde wurden bei Glaskörperentfernungen ebenfalls keine Blutungskomplikationen durch Clopidogrel festgestellt. [18]

Diese Unschlüssigkeiten innerhalb der Fachliteratur erklären auch den

gegenwärtigen Konsens, wonach die Einhaltung der Absetzungszeiten nach Möglichkeit empfohlen wird. Die Dauer der Absetzung ist in den Leitlinien der "Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimations- und Intensivmedizin" (ÖGAR) für Clopidogrel sowie für Prasugrel auf sieben Tage festgelegt. Die Gesamtzahl der Thrombozyten erreicht nach dieser Zeitspanne wieder ihre volle aggregatorische Funktion. Müssen an unter Thienopyridin-Therapie stehenden Menschen nicht-kardiochirurgische Eingriffe durchgeführt werden und ist die Einhaltung der präoperativen Absetzungsdauer nicht möglich, könnte es durch eine vorhandene Restwirkung der Medikation zu peri- und postoperativen Blutungskomplikationen kommen. [19] Daher steht über diesen Empfehlungen die Notwendigkeit, dass das behandelnde ärztliche Personal präoperativ das zu erwartende Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung nach den jeweiligen zeitlichen und technischen Möglichkeiten beurteilen soll.

Im klinischen Alltag ergeben sich mit dem fristgerechten Absetzen von Thienopyridinen für nicht-kardiochirurgische Eingriffe jedoch zwei fundamentale Problembereiche. Zum Einen sind bestimmte Operationen von akutem Charakter, die Patienten/-innen präsentieren sich dabei zumeist aus einer Notlage heraus unmittelbar vor der chirurgischen Behandlung im Krankenhaus. Dabei bleibt keine Zeit, die bestehenden medikamentösen Wirkungen gründlich zu untersuchen bzw. eine Alternativtherapie zu etablieren. Ein weiteres Dilemma stellt die Tatsache dar, dass mit früh- bzw. rechtzeitigem Absetzen von Clopidogrel oder Prasugrel unweigerlich das Risiko für thrombotisch-ischämische Komplikationen steigt. [20] Daher ist auch bei geplanten Operationen ohne akuten Dringlichkeitsdruck eine sorgfältige Evaluierung der präoperativen Thrombozytenfunktion notwendig, woran sich mehrere medizinische Fachdisziplinen beteiligen. Dabei entscheidet die Qualität des fachärztlichen Zusammenspiels darüber, ob die Balance zwischen Blutung und Thrombose gehalten wird. So stehen für die Innere Medizin vorwiegend die Vermeidung von thrombotischen Verschlüssen von Stents oder Gefäßen mit kritischen atherosklerotischen Veränderungen im Vordergrund. In der Chirurgie ist die Minimierung des intra- und postoperativen Blutverlustes die oberste Prämisse. Zwischen diesen Polen liegt das Fachgebiet der Anästhesiologie, welche die Patienten/-innen für Operationen vorbereitet, während

den Eingriffen die Vitalfunktionen aufrecht erhält und die postoperative intensivmedizinische Betreuung stellt. Jede dieser fachärztlichen Disziplinen muss eine präoperative Risikoevaluierung durchführen, bei welcher auch das Blutungsrisiko abgeschätzt wird. Abhängig von den präoperativen Untersuchungsergebnissen, dem Zeitfenster sowie auch den individuellen Fähigkeiten der beteiligten Ärzte/-innen wird über die Durchführung eines Eingriffes entschieden.

Die analytische Grundlage hierfür kommt aus dem Bereich der medizinisch-chemischen Labordiagnostik, die bereits seit mehreren Jahrzehnten unter anderem an der Erfassung der thrombozytären Physiologie arbeitet. Damit ist es nunmehr möglich, den Einfluss von verschiedenen Wirkstoffen auf das Thrombozytenaggregationsverhalten und des -ausmaßes individuell zu charakterisieren. Mittels dieser Messmethoden kann unter anderem auch festgestellt werden, ob bei einem Menschen die Therapie mit Thienopyridinen wirkt. Dies ermöglicht einen frühzeitigen Wechsel der Medikation und verhindert somit eventuelle ischämische Akutereignisse aufgrund der fehlenden Aggregationshemmung. Die Vielfalt der entwickelten Methoden und Geräte zur Evaluierung der Thrombozytenfunktion umfasst auch Messungen, welche in weniger als 30 Minuten Ergebnisse präsentieren. [21]

In Anbetracht dieser labormedizinischen Möglichkeiten zur Evaluierung der thrombozytären Aggregation wäre es möglich, deren diagnostischen Nutzen auf die Fachgebiete der Anästhesiologie und Chirurgie auszudehnen. Unter der Annahme, dass bei einer beeinträchtigten Thrombozytenfunktion mit einer unzureichenden Blutungsstillung zu rechnen ist, wäre eine Schlussfolgerung von den Messergebnissen auf hämorrhagische Komplikationen theoretisch denkbar. Würde eine solche Korrelation bestehen, wäre sie ein wesentlicher beeinflussender Faktor der peri- und postoperativen Behandlung. Die Hypothese, nach welcher Blutungen bei Personen unter Thienopyridin-Therapie mittels labormedizinischen Verfahren zur Thrombozytenfunktionsmessung prädiziert werden können, wurde bereits in einigen Studien überprüft. Bei 100 Patienten/-innen unter dualer Antiplättchentherapie fand man heraus, dass eine Verlängerung

der intravitalen Blutungszeit und eine Verminderung der Thrombozytenaggregation signifikant mit jenen Fällen assoziiert ist, bei welchen es zu Spontanblutungen kam. [22] Auch bei kardiointerventionellen und -chirurgischen Eingriffen gibt es bereits erste Hinweise, dass die unterschiedlichen Testverfahren dazu geeignet sein könnten, intra- und postoperativ auftretende Blutungen mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit schon präoperativ zu identifizieren. [23]

Da kardioneurovaskuläre ischämische Erkrankungen weltweit zu den häufigsten Todesursachen zählen, ist mit einer zunehmend erhöhten Anzahl an Personen zu rechnen, welche sich unter Thienopyridin-Therapie stehend nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen. Die Bestimmung der Thrombozytenfunktion könnte hierbei als wichtiges Instrument zur Bestimmung des postoperativen Blutungsrisikos fungieren.

## Die Rolle der Thrombozyten in der Hämostase

Der vollständige physiologische Verschluss von Gefäßläsionen ist ein komplexes Zusammenspiel von zellulären und plasmatischen Komponenten. Die ursprüngliche Konzeption der Hämostase zentrierte sich auf das Wirken der plasmatischen Gerinnungsfaktoren, während die Thrombozyten lediglich mechanische "Bauteile" darstellten. Heute liegt eine veränderte Betrachtungsweise vor, nach welcher die Thrombozyten sowie das subendotheliale Gewebe in den Mittelpunkt gerückt werden und davon ausgehend die plasmatischen Vorgänge gesteuert werden. [24] Hierbei spielen die verschiedenen thrombozytären Oberflächenrezeptoren in allen hämostatischen Phasen eine maßgebliche Rolle. Ausgangspunkt der Hämostase ist das Vorliegen einer Diskontinuität im vaskulären Endothelgewebe, was den Kontakt von subendotheliale Kollagen mit dem Blutstrom ermöglicht. Sowohl das Kollagen selbst als auch die dort eingelagerten von-Willebrand-Proteine ermöglichen durch die Verbindung mit thrombozytären Glykoproteinrezeptoren die initiale Adhäsion der Blutplättchen an den Endotheldefekt. Simultan dazu wird dadurch auch die Aktivierung der Thrombozyten eingeleitet, was in der Aggregation weiterer Plättchen mündet. [25] Neben dem Kollagen und den von-Willebrand-Proteinen kommt durch den Wegfall der "Endothelbarriere" auch das Gewebethromboplastin mit dem Blutkreislauf in Kontakt. Dieses sich auch auf den Thrombozyten selbst befindende Oberflächenprotein setzt die Blutgerinnung in Gang.

Die drei Stadien der zellulären Thrombusformation folgen nicht dieser singulären zeitlichen Abfolge, sondern werden mitunter bereits vor der eigentlichen Adhäsion initiiert. Der zentrale Motor für die Anlagerung der Blutplättchen aneinander ist die intrathrombozytäre Konzentration von Kalziumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Normalerweise in den Zellorganellen gespeichert, werden sie durch Oberflächenrezeptoren-vermittelte Signale in das Zytoplasma ausgeschüttet. Sie fördern die weitere Rezeptor-Aktivierung, zusätzlich zu den Vorkommen der intrazellulären Speichern gelangen weitere  $\text{Ca}^{2+}$  durch transmembranäre Ionenkanäle vom Extrazellulärraum in die Thrombozyten. Sie ermöglichen schlussendlich die morphologische Veränderung

der Thrombozyten und die Freisetzung von thromboaktiven Substanzen aus den thrombozytären Granula. [26] Letztere binden an verschiedene Oberflächenrezeptoren in der äußeren thrombozytären Zellmembran und fördern die weitere Aggregation.

Nachfolgend wird eine Auswahl der zahlreichen Substanzen und deren Wirkungen angeführt. [24], [25], [26], [27]

- Arachidonsäure (ARA) bewirkt über die Prostaglandine  $H_2$  und  $G_2$  sowie die Zyklooxygenase 1 die intrathrombozytäre Bildung von Thromboxan  $A_2$  (siehe unten).
- Kollagen (COL) ermöglicht neben der Adhäsion (siehe *Seite 13*) auch die Synthese von ARA.
- Prostaglandin  $E_1$  ( $PGE_1$ ) erhöht die intrathrombozytäre Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), was in weiterer Folge eine Phosphorylierung von des Vasodilatator-stimulierten Proteins (siehe unten) nach sich zieht.
- Prostaglandin  $I_2$  ( $PGI_2$ ) hemmt die Aneinanderlagerung der Blutplättchen am stärksten von allen bekannten Substanzen.
- Thrombin bindet an verschiedene Typen von Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR) und erhöht die intrathrombozytäre  $Ca^{2+}$ -Konzentration. Hierfür wird Thrombin die höchste Potenz zugerechnet.
- Thromboxan  $A_2$  ( $TXA_2$ ) bewirkt ebenfalls eine vermehrte Ausschüttung der thrombozytären  $Ca^{2+}$ -Speicher. Es wirkt funktionell gegenteilig zum  $PGI_2$ .
- Vasodilatator-stimuliertes Protein (VASP) hemmt in seiner phosphorylierten Form (VASP-P) für die Aggregation notwendige Glykoproteinrezeptoren.

## P2Y-Rezeptoren und ADP

Die im Rahmen der Aktivierung in Gang gesetzte Exozytose der thrombozytären Granula bewirkt die Sekretion ihrer Inhalte, welche die weitere Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten fördern. Unter den bei der Degranulation sekretierten Stoffen befindet sich Adenosindiphosphat (ADP), das sich an die Rezeptoren P2Y<sub>1</sub> und P2Y<sub>12</sub> an der Thrombozytenoberfläche bindet. Pro Blutplättchen wird die Anzahl dieser Rezeptoren auf 150 (P2Y<sub>1</sub>) und 500 (P2Y<sub>12</sub>) geschätzt. [26] Nach Aktivierung dieser Rezeptoren wird eine weitere intrazelluläre Erhöhung der Ca<sup>2+</sup>-Konzentration induziert, wodurch eine Aktivierung des Glykoproteins IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) bewirkt wird. [28] GP IIb/IIIa fungiert als Oberflächenrezeptor für Fibrinogen, welches als Bindungsglied zwischen den GP IIb/IIIa zweier verschiedener Thrombozyten für die primäre Aggregation sorgt. Neben diesem gemeinsamen Effekt, beeinflusst der ADP-P2Y-Rezeptor-Mechanismus auch weitere Vorgänge im aktivierten Blutplättchen. So wird über den P2Y<sub>1</sub>-Rezeptor das sogenannte "Rho-Protein" aktiviert, was morphologisch zur Ausbildung von Pseudopodien führt. Dadurch wird eine bessere Vernetzung der Thrombozyten ermöglicht. Die Aktivierung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors fördert dagegen die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) und verhindert somit eine Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>). [27]

Aus molekularbiologischer Sicht handelt es sich beim P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Nachdem der Kontakt mit ADP an der extrazellulären Seite des Rezeptors hergestellt wurde, kommt es zur Veränderungen der Rezeptorstruktur. Diese wiederum verursacht eine Dissoziation der Untereinheiten des inhibitorischen G-Proteins (G<sub>i</sub>) am intrazellulären Rezeptorende. Die Alpha-Untereinheit (G<sub>α</sub>) sorgt im weiteren Verlauf über eine Hemmung der Adenylylcyclase (AC) zur Blockade der intrathrombozytären Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dadurch wird die Phosphorylierung des Vasodilatator-stimulierten Phosphoproteins verhindert, welche die Inhibition des GP IIb/IIIa erwirken würde. Das Konglomerat der Beta- und Gamma-Untereinheiten (G<sub>βγ</sub>) aktiviert hingegen

die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), was zur Aktivierung weiterer Proteine führt, die eine verstärkte Degranulation, TXA<sub>2</sub>-Bildung und ebenfalls eine Aktivierung des GP IIb/IIIa verursachen. [27], [29], [30]

## Thienopyridine als Hemmer der Thrombozytenaggregation

Zur Wirkstoffgruppe der Thienopyridine zählen die Wirkstoffe Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin. Über die Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors an der Thrombozytenoberfläche wird die ADP-getriggerte weitere Aktivierung (siehe Seite 15) der Zelle gehemmt und somit letztendlich die thrombozytäre Aggregation unterbunden. Die gemeinsame chemische Basisstruktur der Thienopyridine basiert auf einem hydrierten Pyridin-Ring (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N) der mit einem Thiophenring (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>S) annelliert ist. Ihre Wirkung entfalten die Thienopyridine erst nach der hepatischen Metabolisation durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP-Enzyme). Über Disulfidbrücken wird dann die irreversible Bindung zwischen den Metaboliten und dem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor hergestellt. [31]

Ticlopidin, das erste hergestellte Thienopyridin, wird in der humanmedizinischen Routine nicht mehr verwendet, da es im Vergleich zu Clopidogrel und Prasugrel ein breiteres Nebenwirkungsspektrum aufweist. [32]

### Clopidogrel

Das sich am längsten im klinischen Einsatz befindende Thienopyridin ist Clopidogrel. Die gesteigerte Effektivität gegenüber ASS ist hinreichend dokumentiert, auch das Nebenwirkungsprofil ist im Vergleich zum Vorgänger Ticlopidin deutlich kleiner. Es wurde jedoch auch beobachtet, dass die Thrombozytenaggregation nach Clopidogrel-Gabe nicht bei allen behandelten Menschen bestand. Bei rund einem Drittel der behandelten Personen wird mit keiner Wirkung gerechnet. Dieses "Nicht-Ansprechen" der Patienten/-innen auf den Wirkstoff wird labormedizinisch als eine hohe Thrombozytenreaktivität, die der Therapie trotzt, ("high on treatment platelet reactivity", HTPR) beurteilt. Für diese Personengruppen ist das Risiko, einen akuten Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, erhöht. [33]

Es wurden zahlreiche Theorien für die Unwirksamkeit von Clopidogrel bei bestimmten Personen erstellt. In einer Literaturstudie aus dem Jahr 2012 wurden die bisher erwiesenen Faktoren zusammengefasst, welche die Pharmakokinetik von Clopidogrel negativ beeinflussen. [34] Interessant hierbei ist die Tatsache, dass ein Hauptteil der Fälle von unzureichender Clopidogrel-Wirkungen nach wie vor durch die fehlende Einnahme durch die Patienten und -innen verursacht wird. Lag eine "echte" HTPR vor, wurden in 12 % der Personen vor allem genetische Polymorphismen des CYP-Enzym-Subtyps 2C19 nachgewiesen. [35] Weiters gibt es Hinweise auf eine reduzierte Wirkung von Clopidogrel bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten/-innen, wobei innerhalb der Erkrankungen nicht-Insulinpflichtiger Diabetes am stärksten mit HTPR assoziiert wird. [36] Als reversible Ursachen der HTPR gelten die bekannten Interaktionen von Clopidogrel mit anderen Wirkstoffen, welche den Metabolismus beeinträchtigen (Protonenpumpenhemmer, Statine, Kalziumkanal-Blocker). Es gibt allerdings noch keine Anhaltspunkte für die konkrete klinische Auswirkung auf die Thienopyridin-Wirkung. [27], [33] Bereits vor diesen ätiologischen Erkenntnissen wurde über die Thrombozytenfunktionsdiagnostik als Möglichkeit zur Identifikation von HTPR diskutiert. Dabei besonders von Relevanz ist die Etablierung von praktischen und schnell durchführbaren Messungen im alltäglichen Krankenhausbetrieb (siehe *Seite 22*).

Nach einer hohen erstmaligen Dosis ("loading dose", LD) wird zum Erhalt der Wirkung täglich eine reduzierte Dosis (Erhaltungsdosis, ED) eingenommen, in welcher nur ein Viertel der Menge der LD enthalten ist. Standardmäßig beträgt die LD von Clopidogrel 300 mg, die ED enthält dementsprechend 75 mg des Wirkstoffes. Liegt eine HTPR vor, werden in Einzelfällen mit Rücksicht auf das Blutungsrisiko die Dosen verdoppelt (LD von 600 mg, ED von 150 mg). [36] Damit kann in einigen Fällen die HTPR überwunden werden. Es verbleibt trotzdem eine Restpopulation, in welcher keine Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel erreicht werden kann. Vor koronarinterventionellen Eingriffen wird eine Wirkstoffanreicherung mit einer einfachen oder doppelten LD empfohlen. [5]

## Prasugrel

Prasugrel ist das dritte und jüngste Thienopyridin, es wurde nach der Jahrtausendwende entwickelt. Obwohl mit Clopidogrel bis dato gute Fortschritte in der Behandlung von kardiovaskulären ischämischen Erkrankungen erzielt wurden, galten diese lediglich für rund 70 % der betroffenen Menschen. Die hierfür verantwortlichen pharmakokinetischen und -dynamischen Defizite wurden mit der Entwicklung von Prasugrel weitestgehend eliminiert. Neben einer schnelleren intestinalen Resorption und einer Reduktion des Anteils an inaktiven Metaboliten zeichnete sich das neue Thienopyridin auch durch eine wesentlich höhere pharmakogenetische Stabilität aus. Letzteres wird durch die Involvierung von CYP-Enzymen erreicht, die anders als jene bei Clopidogrel weniger genetische Polymorphismen aufzeigen. [Quelle]

In der bisher größten Vergleichsstudie von Clopidogrel und Prasugrel konnten bei Patienten-/innen, welche mit Prasugrel behandelt wurden, etwa zwei Prozent weniger kardiovaskuläre Tode oder nicht-tödliche Ereignisse beobachtet werden. Die höhere Potenz von Prasugrel zeigt sich allerdings auch bei den Personen mit Blutungskomplikationen. In der selben Studie wurde eine Erhöhung der Blutungsrate um über ein Prozent festgestellt. Insbesondere die Intensität der Blutungen war im Verhältnis zu Clopidogrel gesteigert. [11] Auch in nachfolgenden Untersuchungen wurden die hämorrhagischen Nebenwirkungen von Prasugrel hervorgehoben. Gleichzeitig ist jedoch das Auftreten einer HTPR stark reduziert, sie wird nur noch in etwa drei bis sechs Prozent der Fälle beschrieben. [37], [38], [39]

Die Dosierung von Prasugrel beträgt 60 mg (LD) bzw. 10 mg (ED). Mit diesen Mengen wird eine höhere Effektivität erreicht als mit der doppelten Standarddosierung von Clopidogrel. [40] Die Anwendung von Prasugrel im hospitalen Bereich wird zunehmend zur Routine. Besonders in der Kardiochirurgie wird die hohe antiaggregative Wirksamkeit geschätzt, zumal der Kosten-Nutzen-Aspekt zu deren Seite hin verschoben ist. Als Routinemedikation in der konservativen Primär- und Sekundärprävention von kardioneurovaskulären Ereignissen wird Prasugrel noch mit Bedacht eingesetzt.

## Methoden zur Messung der Thrombozytenfunktion

Die Blutungsstillung kann schematisch als die Summe des Wirkens plasmatischer und zellulärer Komponenten dargestellt werden. In Analogie dazu werden in der Pharmakologie die hämostaseologischen Wirkstoffe dahingehend unterschieden, auf welche der beiden Systeme sie einwirken. Die Wirkstoffgruppe der Thienopyridine bewirkt beispielsweise durch die Hemmung thrombozytärer Rezeptoren eine Blockade der Vorgänge im zellulären Teil der Hämostase. In den letzten 20 Jahren hat man jedoch vermehrt die Erkenntnis erlangt, dass die Unterteilung in plasmatische und zelluläre Blutstillung nicht den realen Abläufen beim Verschluss einer Endothellücke entspricht (siehe Seite 13). Dieses Umdenken wurde durch labormedizinische Untersuchungen maßgeblich initiiert und beeinflusst. Ausschlaggebend dafür war die Tatsache, dass die herkömmlichen Verfahren der Gerinnungsdiagnostik an nahezu Thrombozyten-freiem Plasma (PPP) durchgeführt wurden, wodurch keine vollständige Beurteilung der Gerinnung erfolgen konnte. Zur Detektion thrombozytärer Defekte oder zur Beurteilung der Wirksamkeit von Thrombozytenfunktionshemmern wurde in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts mit der Entwicklung von Messverfahren für die Thrombozytenfunktion begonnen.

### Die Blutungszeit

Noch bevor es chemisch-maschinelle Methoden zur Bewertung der plasmatischen Blutgerinnung gab, wurde bei Verdacht auf Störungen der Hämostase die Blutungszeit (BZ) als klinisch-diagnostischer Parameter verwendet. Prinzipiell wird hierbei die Zeit bis zum Blutungsstopp aus einer von der untersuchenden Person zugefügten kutanen Stich- oder Schnittwunde gemessen. [41] Eine Verlängerung dieser Zeit wurde als Störung der zellulären Blutstillung interpretiert. Diese Methode ist einfach in ihrer Durchführung und setzt keine aufwendigen labortechnischen Infrastrukturen voraus. Da die BZ von einer Vielzahl an variablen

Faktoren (Schnitt-/Stichtechnik, Umgebungstemperatur, intravasaler Druck, Thrombozytenzahl) abhängig ist, gestaltete sich die Standardisierung der Untersuchung als praktisch unumsetzbar.

## **Die Thrombozytenaggregometrie**

Als Parameter für die ersten Untersuchungen der Thrombozytenfunktion wurde die Aggregation von Thrombozyten in Thrombozyten-reichem Plasma (PRP) verwendet. Unter Hinzugabe verschiedener Plättchen-aktivierender Reagenzien wird das Aggregationsverhalten beobachtet.

Gustav Victor Rudolf Born verwendete 1962 photometrische Methoden zur Quantifizierung des Aggregationsgrades. [42] Das mit einem Reagenz versetzte PRP befindet sich während der gesamten Messung unter Bestrahlung mit Licht. Der Strahlengang erfolgt durch die Probe, an der gegenüberliegenden Seite der Messkammer befindet sich ein Detektor. Je nach Aggregationsausmaß unterscheidet sich die Anzahl der detektierten Lichtstrahlen. Kommt es im Probenbehälter zur Plättchenthrombusbildung, können mehrere Lichtstrahlen das Plasma ungebrochen bzw. -gestreut passieren. Die optische Dichte wird bei einer Wellenlänge von 600 Nanometern kontinuierlich in Form einer Kurve über den gesamten zeitlichen Verlauf der Messung dargestellt. Anhand der Kurvenamplitude und -form sowie der Fläche unterhalb der Kurve (area under the curve, AUC) können Aussagen über das thrombozytäre Aggregationsverhalten unter dem Einfluss des verwendeten Reagenz getätigt werden.

Nach der Born'schen Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) wurde im Jahr 1979 die Elektroden-Aggregometrie (EA) als Variante der aggregometrischen Thrombozytenfunktionsmessung vorgestellt. [43] Bei dieser Methode werden Elektroden im PRP angebracht, an welchen eine elektrische Spannung von 100 mV angelegt wird. Kommt es zur vermehrten Anlagerung von Thrombozyten an die Elektroden, steigt der Ohm'sche Widerstand. Je höher dieser ist, desto stärker ist die Aggregation.

## **Point-of-care-testing in der Diagnostik der Thrombozytenfunktion**

Wie auch in anderen Bereichen der medizinisch-chemischen Labordiagnostik bestehen in der Hämostaseologie Bestrebungen, den klinischen Abteilungen Geräte bzw. Messmethoden zur Verfügung zu stellen, welche platzsparend und einfach in ihrer Bedienung sind. Primärer Hintergrund dieses Gedankens ist die Möglichkeit zum schnelleren Erhalt der benötigten Laborparameter in Akutfällen, ohne auf lange Transportzeiten der Proben ins Labor oder speziell geschultes Personal zur Durchführung der Messung angewiesen sein zu müssen. Diese mobilere und auf ein breiteres Anwenderspektrum fokussierte Disziplin der Labormedizin nennt sich "Point-of-care-testing" (POCT). Die Messung soll zeitlich und räumlich nahe dem/der Patienten/-in erfolgen. Ein Beispiel für ein bereits etabliertes POC-Testsystem sind Geräte, welche die chromatografische Blutgasanalyse ermöglichen und heutzutage zur Standardausstattung einer intensivmedizinischen Abteilung gehören. Für die Bestimmung der Thrombozytenfunktion gibt es ebenfalls bereits einige Geräte, welche den Kriterien des POCT-Prinzips gerecht werden. Zwei davon sind die Geräte PFA® und Multiplate®.

In den 90ern wurde mit dem "Platelet Function Analyzer" (Gerät: PFA®; Hersteller: Siemens Healthcare Diagnostics) ein Gerät vorgestellt, welches die Blutungszeit unabhängig von externen Faktoren bestimmen konnte. Technisch wurde dies über spezielle Messkartuschen realisiert, in welche ein definiertes Volumen von venös abgenommenem Vollblut pipettiert wird. Das Blut muss unter vom Gerät erzeugten hohen Scherkräften eine Öffnung in einer Membran passieren. Diese Membran ist je nach Kartusche mit einem unterschiedlichen Reagenz beschichtet, die ersten beiden Beschichtungsvarianten bestanden aus Kollagen mit jeweils Epinephrin oder ADP als Rezeptoragonisten. Die Zeit bis zum thrombozytären Verschluss der Membranöffnung wird als "Verschlusszeit" (CT) in Sekunden angegeben und wird bis zu einem Maximum von 300 Sekunden gemessen.

Aufgrund des damaligen Wissensstandes über die P2-Rezeptoren ging man davon aus, dass bei der Medikation mit Clopidogrel die IVBZ in der mit ADP

versetzten Kartusche verlängert sei. Diese Annahme konnte jedoch nicht bestätigt werden. [44] Die anfängliche Theorie, wonach die Zugabe eines P2Y<sub>1</sub>-Antagonisten zur Probe eine Verlängerung der CT bei bestehender Clopidogrel-Wirkung bewirken könnte, wurde nicht weiter verfolgt. [45] Es wurde damit allerdings der Verdacht bestätigt, dass ADP als einziger diagnostischer Agonist zu unspezifisch ist, da es nicht nur an die P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren bindet. Wenig später wurde eine neue Messkartusche (INNOVANCE® PFA-P2Y\*) eingeführt, welche medikamentös bedingte Blockaden des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors durch eine Verlängerung der CT identifizieren kann. Neben ADP ist die Membran zusätzlich mit PGE<sub>1</sub> und Kalziumchlorid beschichtet. [46]

Die LTA gilt seit ihrer Einführung als die aussagekräftigste Methode zur Thrombozytenfunktionsmessung. Der visuelle und numerische Informationsgehalt der Messkurven erlaubt konkrete Aussagen über die Wirkung und die Sinnhaftigkeit einer Plättchen-hemmenden Therapie bei einem Individuum. Die hohe Verlässlichkeit und der diagnostische Wert der LTA verlangen jedoch nach einem/-r erfahrenen Anwender/-in und einer zeitlich aufwändigen Probenbearbeitung. Es gibt für die LTA keine Standardisierung der Messwerte bzw. der Referenzbereiche, da die Konzentrationsspannweite der verwendeten Reagenzien relativ groß ist (0,5 bis 20 µmol/l). Dies führt dazu, dass die gewählte Konzentration für dasselbe Reagenz in den einzelnen Laboratorien variiert, was konsekutiv zu unterschiedlichen Referenzwerten führt. [47] Weiters nimmt die Durchführungsdauer der LTA bei einem einmaligen Testdurchgang zwischen 50 und 70 Minuten nach Erhalt der Blutprobe in Anspruch.

Während beim PFA® wie zuvor beschrieben die IVBZ als Parameter gemessen wird, basieren die Ergebnisse beim Multiplate® (Hersteller: Roche Diagnostics) auf der EA. Im Unterschied zum herkömmlichen Impedanz-Verfahren werden bis zu fünf Proben, von denen jede mit einem unterschiedlichen Reagenz versetzt werden kann, simultan vermessen. Daher wird das Verfahren auch als "multiple EA" (MEA) bezeichnet. Die Messung und deren Vorbereitung kann nach Erhalt der Blutprobe in einer Arbeitszeit zwischen 10 und 15 Minuten erfolgen.

# MATERIAL UND METHODEN

Bei dieser Diplomarbeit handelt sich um eine präliminäre Datenanalyse im Rahmen einer laufenden prospektiven Beobachtungsstudie ("BIANCA"; Studienidentifikationsnummer: NCT01606865 [48]) der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Graz, die einen potentiellen Zusammenhang zwischen dem Grad der medikamentösen Hemmung der Thrombozytenaggregation und dem Auftreten postoperativer Blutungen bei erwachsenen Menschen untersucht. Die Patienten und -innen in dieser Studie zeichnen sich durch die präoperative Einnahme von Thienopyridinen (Clopidogrel oder Prasugrel) oder von Ticagrelor aus. Ein weiteres Aufnahmekriterium bildet die Durchführung eines operativen Eingriffes nicht-kardiochirurgischer Art, wobei hier auch Akutoperationen miteinbezogen werden.

Im Rahmen der von der Ethikkommission bewilligten BIANCA-Studie werden Patienten und -innen, welche unter Thienopyridin-Therapie stehen und in nicht-kardiochirurgischen Disziplinen (Allgemeine Chirurgie, Gefäßchirurgie, Orthopädische Chirurgie, Plastische Chirurgie und chirurgische Eingriffe in den Gebieten der Gynäkologie, HNO, Urologie) untersucht. Das Studiendesign sieht vor, dass die präoperative Absetzung der Thienopyridine nicht früher als sieben Tage vor dem Eingriff erfolgt, die Anzahl der Tage seit der Absetzung wird protokolliert. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch das ärztliche Personal der Anästhesiologie, welche die Einschlusskriterien überprüfen, die Einverständniserklärung der Patienten einholen und unmittelbar vor Operationsbeginn die Blutabnahme für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik durchführen. (Ausschlusskriterien). Präoperativ erfolgt zudem eine Beurteilung des individuellen Operationsrisikos nach Vorgaben der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA). [49] Die labormedizinische Probenanalyse beginnt innerhalb von 60 Minuten nach Abnahme. Die Geräte, Reagenzien und das analytische Personal werden in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische

Labordiagnostik zur Verfügung gestellt. In der postoperativen Behandlung werden die Studienteilnehmer und -innen vom anästhesiologischen Fachpersonal hinsichtlich Blutungskomplikationen überwacht. Weitere dafür relevante Faktoren (wie die labormedizinischen Blut- und Gerinnungsparameter, Anzahl der perioperativ verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) werden für die Nachbearbeitung ebenfalls dokumentiert.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen eventuellen Zusammenhang zwischen der präoperativ mittels POCT-Geräten gemessenen Thrombozytenfunktion und der Rate an postoperativen Blutungsereignissen darzustellen. Sollte eine Korrelation bestehen, wird weiters untersucht, ob sich Häufungen oder Abschnitte in den Messbereichen zeigen, die eine prädiktive Aussage über postoperative Blutungen ermöglichen würden.

Die präliminäre Analyse in dieser Arbeit behandelt eine Teilmenge der finalen „BIANCA“-Studienpopulation. Die Aufnahmekriterien umfassen primär die präoperative Medikation mit Thienopyridinen und die ebenfalls präoperative Durchführung der Thrombozytenfunktionsmessung mittels LTA, MEA und der Messung der in-vitro-Blutungszeit (IVBZ). Sekundär erfasst werden auch bestimmte präexistierende Erkrankungen (Erkrankungen des metabolischen Syndroms, kardioneurovaskuläre Ereignisse), die Art und die Dauer der Eingriffe sowie einige Narkose- und Blutungs-relevante Laborparameter (Erythrozyten-, Thrombozytenzahl, Hämoglobin-Gehalt, Hämatokrit-Wert). Die Einteilung des Body-Mass-Index' erfolgt nach den Klassifikationskriterien der WHO. [50]

Die Gesamtpopulation wird anschließend in zwei Gruppen aufgeteilt: In Gruppe A werden sämtliche Studienteilnehmer-/innen aufgenommen, bei denen postoperativ keine Blutungen festgestellt wurden. In Gruppe B werden jene Personen inkludiert, bei denen es in der postoperativen Nachsorge zu Blutungsereignissen gekommen ist. Die dabei verwendete Blutungsklassifikation (siehe *Tabelle 2*) orientiert sich an den TIMI-Blutungskriterien. [11]

Blutung	Nachweis	Hb-Reduktion (g/dl)	Hkt-Reduktion (%)
minor	sichtbar	3 - 5	9 - 15
major	sichtbar	> 5	> 15
intrakraniell	Bildgebung	-	-
sonstige	sichtbar	< 3	< 9

Tabelle 2: Blutungsklassifikation der BIANCA-Studie

Als Thrombozytenfunktionsparameter werden die mit den POCT-Geräten Multiplate® (MEA) und PFA-100® (IVBZ) ermittelten Ergebnisse verwendet. Bei letzterem kommt die Testkartusche "Innovance® P2Y\*" zum Einsatz. Zur Verifizierung ihrer Aussagekraft und der Identifikation von Fehlmessungen wird die LTA (Gerät: The Model 700 Aggregometer; Hersteller: Chronolog®) herangezogen. Zusätzlich werden die ebenfalls mit der LTA (Kollagen als Reagenz) ermittelten ASS-Wirkungen miterfasst, um eventuelle durch ASS provozierte Blutungen erkennen zu können. Eine Gesamtübersicht der verwendeten Probenmaterialien, Reagenzien und der jeweiligen Referenzbereiche ist in *Tabelle 3* dargestellt.

Prinzip	Gerät	Reagenz(ien)	Konzentration	Parameter	Einheit	Referenzbereich
LTA	Chronolog®	ADP	5 µmol/l	max. Agg.	%	≥ 46
LTA	Chronolog®	ADP	5 µmol/l	AUC	U	≥ 250
LTA	Chronolog®	COL	1 µmol/l	max. Agg.	U	≥ 50
MEA	Multiplate®	ADP	5 µmol/l	AUC	U	≥ 44
IVBZ	PFA-100®	Innovance® P2Y	standardisiert	CT	s	≤ 106

Tabelle 3: Thrombozytenfunktionsdiagnostik - Geräte, Reagenzien, Konzentrationen und Referenzwerte

Für die Referenzbereiche in *Tabelle 3* existieren keine allgemein gültigen internationalen Empfehlungen. Während für die maximale Aggregation unter 5 µmol ADP in der Fachliteratur die untere Grenze des Normalbereiches mit 46 % angegeben wird, bestehen für die restlichen Messgrößen der LTA und der MEA keine ausreichend evaluierten Vorgaben. [47], [51] Die für diese Diplomarbeit verwendeten Referenzbereiche basieren auf den Empfehlungen des Thrombozytenfunktionslabors des Universitätsklinikums Graz. Einzig die

Verschlusszeitangaben für die IVBZ wurden aus dem Handbuch der Innovance®-P2Y-Kartusche übernommen.

Die Antikoagulation der Blutproben wird mit Natriumcitrat (LTA, IVBZ) oder Hirudin (MEA) ermöglicht.

Die statistische Aufbereitung der Daten erfolgt in Abhängigkeit des Verteilungsmusters, zur mathematischen Auswertung werden die Programme LibreOffice Calc (Version 4) und IBM SPSS Statistics (Version 20) verwendet. Mit dem Test nach Shapiro-Wilks werden Skalarvariablen auf eine eventuelle Normalverteilung überprüft. Zur Berechnung der Signifikanz zwischen Skalarvariablen und einer Nominalvariablen werden je nach Verteilungsmuster der t-Test (Normalverteilung) oder der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Nominalvariablen werden miteinander in Kreuztabellen verglichen.

# ERGEBNISSE

Die präliminäre Studienpopulation besteht aus 96 Personen, welche im Zeitraum von Oktober 2010 bis November 2012 in die „BIANCA“-Studie aufgenommen wurden. Die Populationsmerkmale und deren Verteilungen in den Studiengruppen sind in *Tabelle 8* aufgeführt, die Ergebnisse der Thrombozytenfunktionsmessungen wurden gesondert in *Tabelle 9* zusammengefasst.

## **Allgemeine Merkmale der Studienpopulation**

Das Geschlechtsverhältnis von männlichen zu weiblichen Studienteilnehmern beträgt 1,46 : 1. Das Durchschnittsalter liegt bei beiden Geschlechtern über dem 70. Lebensjahrzehnt, weibliche Patienten sind im Schnitt 1,5 Jahre älter als männliche. Der Body-Mass-Index (BMI) der Frauen liegt ebenfalls geringfügig über jenem der Männer. Nach der WHO-Einteilung des BMI sind 28,2 % der Patientinnen (gegenüber 12,3 % der männlichen Teilnehmer) als adipös zu klassifizieren, während der BMI von 43,9 % der Männer (gegenüber 25,6 % der Frauen) im präadipösen Bereich lokalisiert ist. Bei 12 % (11 Personen) des gesamten Personenkollektivs kann ein metabolisches Syndrom (Adipositas, Diabetes mellitus und arterieller Bluthochdruck) festgestellt werden. Hiervon sind in den Geschlechtsgruppen mehr als doppelt so viele Frauen (18 %) als Männer (7 %) anteilig. Bei den präexistenten Erkrankungen scheinen Männer in der Studienpopulation häufiger von Bluthochdruck und Myokardinfarkten betroffen zu sein, für beide dieser Variablen ist die relative Häufigkeit im Vergleich zu den weiblichen Probanden um 20 bzw. 19,8 % gesteigert. Diabetes kommt bei den Frauen in der Studienpopulation marginal häufiger vor, am höchsten ist die Differenz mit 7 % bei an nicht-Insulin-pflichtigen Diabetes erkrankten Personen.

## **Medikation und chirurgische Charakteristika der Studienpopulation**

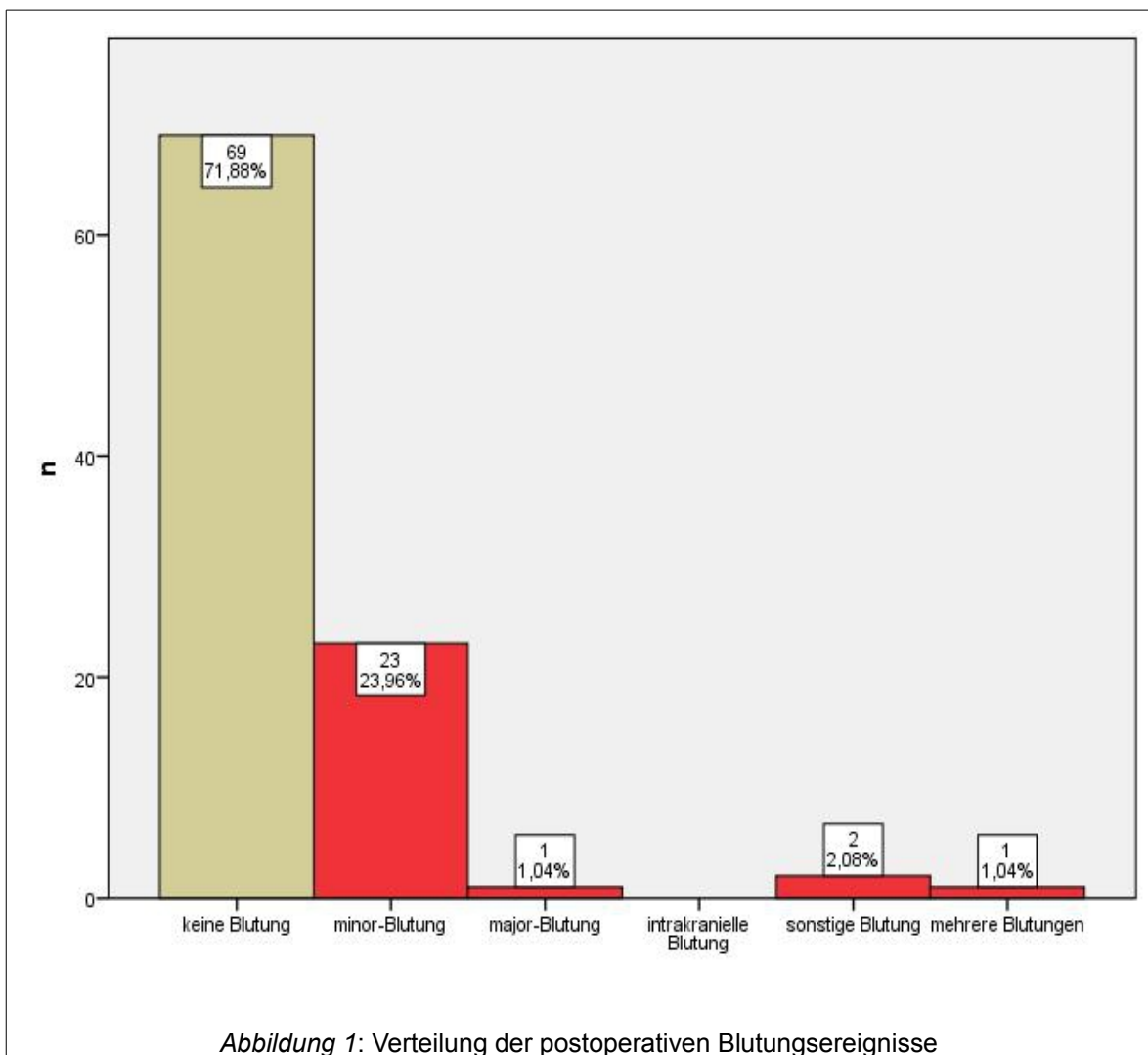
Bis auf eine Person, welche präoperativ mit Prasugrel therapiert wurde, kam für die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung das Thienopyridin Clopidogel zum Einsatz. Alle Patienten/-innen befanden sich bereits vor der klinischen Aufnahme unter Thienopyridin-Therapie, daher entsprachen die täglichen Arzneimittelmengen den jeweiligen Erhaltungsdosen. Mehr als ein Drittel der Population nahm zusätzlich ASS ein. Die präoperative Absetzung der Thienopyridine erfolgte in über 60 % der Fälle am Tag vor dem Eingriff, bei 15 Personen (15,6 %) geschah dies am Tag der Operation. Die maximal empfohlene Absetzungsdauer von sieben Tagen wurde bei keinem Fall in Anspruch genommen.

Die meisten Eingriffe wurden von Gefäßchirurgen/-innen durchgeführt, lediglich 20 Eingriffe entfallen auf die Disziplinen Allgemein Chirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie. Nach der Klassifikation des Operationsrisikos waren sämtliche hoch-riskanten Operationen (29 %) gefäßchirurgische Eingriffe, als wenig riskante Operation wurde nur ein allgemein chirurgischer Fall eingestuft. Die Dauer der Eingriffe sowie die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes sind bei Eingriffen mit hohem Risiko signifikant verlängert ( $p = 0,000$  bzw.  $p = 0,015$ ). Im Durchschnitt dauerten derartige Operationen 50 Minuten länger als solche, die mit einer mittleren Risikostufe bewertet wurden.

## **Bildung der Studiengruppen**

Die gesamte Studienpopulation wird in zwei Gruppen aufgeteilt, welche sich im Kriterium des Auftretens einer Blutung während des klinischen Aufenthaltes nach der Operation unterscheiden. Postoperativ kam es bei 27 Personen (Studiengruppe B; 28,1 % der gesamten Population) zu 29 Blutungsereignissen, wobei „minor“-Blutungen mit über 80 % dominierend auftraten. In einem Fall kam es zu einer „major“-Blutung, bei einer weiteren Person trat eine „minor“-Blutung

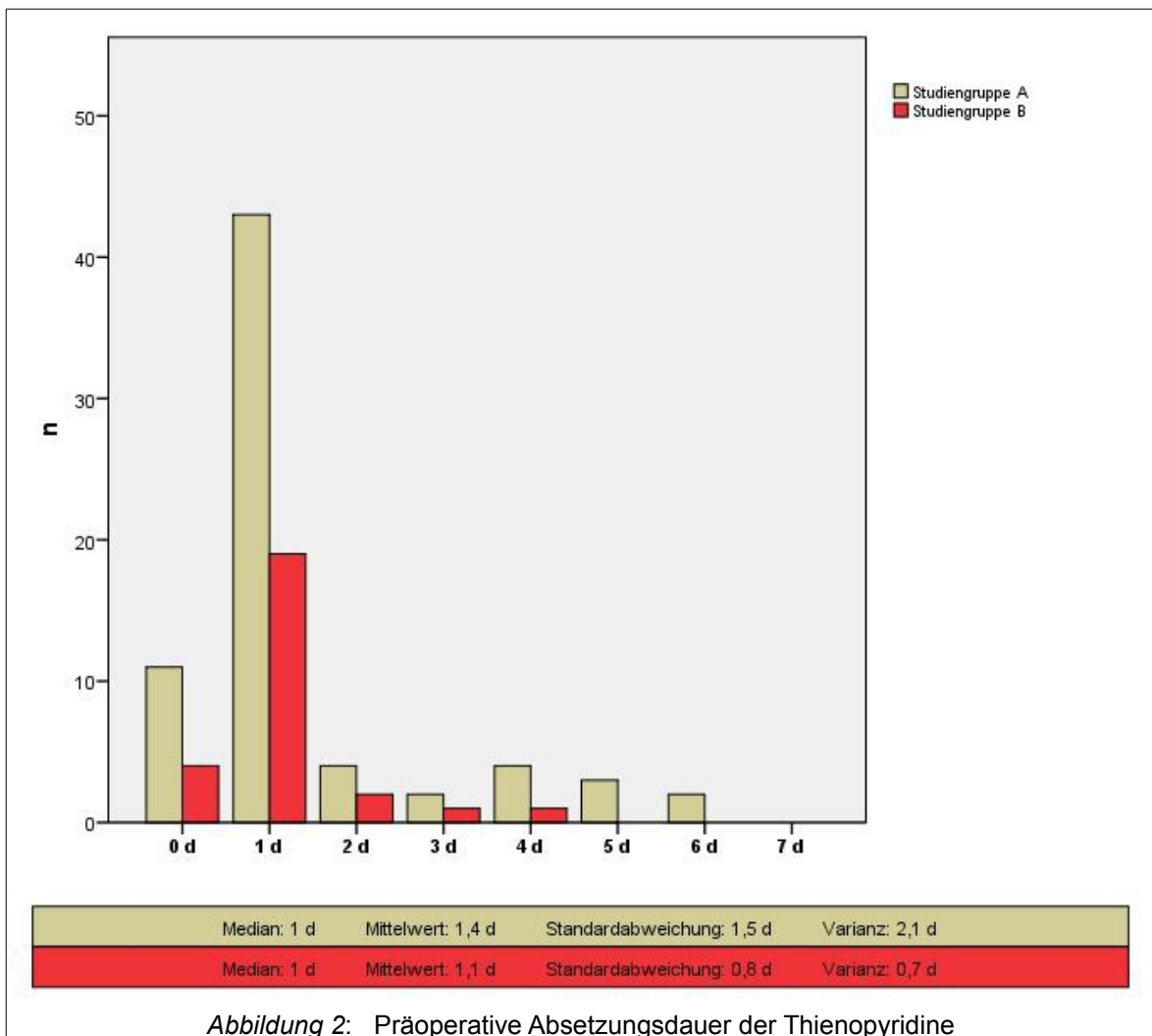
zusammen mit einer intrakraniellen und einer nicht-klassifizierbaren Blutung auf. Zur besseren praktischen Reproduzierbarkeit wird die Anzahl der Personen und nicht jene der Blutungen verwendet. Die Studiengruppe A umfasst 69 Personen (71,9 %), bei welchen während der anästhesiologischen Nachbetreuung keine Blutungen beobachtet wurden. *Abbildung 1* bietet einen Überblick über die quali- und quantitative Verteilung der Blutungsereignisse in der Gesamtpopulation und der Studiengruppe B.



Personen mit postoperativen Blutungsereignissen sind durchschnittlich rund zwei Jahre älter und haben einen um etwa 1,5 kg/m<sup>2</sup> reduzierten BMI als Personen der Gruppe A. Mit dem Mann-Whitney-U-Test lässt sich eine Tendenz erkennen, dass die Verteilung des BMI über den Studiengruppen ungleich ist (p = 0,051). Der

Altersunterschied hingegen ist eindeutig nicht signifikant ( $p = 0,622$ ). In Gruppe B lässt sich weiters eine um ca. 20 % gesteigerte Anzahl an Personen vorfinden, welche nicht an Diabetes mellitus erkrankt sind.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht in der Einnahme von ASS. Während 42 % der Personen in Gruppe A präoperativ ASS zusätzlich zu Clopidogrel einnahmen, ergänzen in Gruppe B fünf Personen (18,5 %) ihre Thienopyridin-Therapien mit dem NSAR. Die präoperative Absetzung des Thienopyridins erfolgte in Gruppe A innerhalb von sechs Tagen, in Gruppe B innerhalb von vier Tagen (siehe *Abbildung 2*). Auf beiden Seiten beträgt die Häufung am ersten präoperativen Tag mehr als 60 %, die Verteilung der Absetzungszeiten zwischen den Studiengruppen ist nicht signifikant ungleich ( $p = 0,573$ ).



In beiden Gruppen wurden ähnlich viele allgemein- und gefäßchirurgische Eingriffe durchgeführt, nur die Operationen der Fachdisziplin Orthopädie fanden bis auf einen Eingriff alle in Gruppe A statt. In Gruppe B ist die Anzahl der Hochrisiko-Operationen um etwa 10 % höher als in Gruppe A, wo es sich bei den Operationen mittleren Risikos umgekehrt verhält. Die Dauer der Eingriffe sowie des postoperativen Spitalaufenthaltes stehen mit keiner der beiden Gruppen in einem Zusammenhang.

### Blutungsparameter und Thrombozytenfunktionsmessung

Postoperativ kam es in beiden Studiengruppen zur Reduktion der Blutwerte für erythro- und thrombozytären Zellzahlen sowie der Hämoglobin-Konzentration und des Hämatokrits. In Gruppe B sind die Differenzen zwischen prä- und postoperativen Blutwerten (siehe *Abbildung 4*) im Vergleich zu Gruppe A nahezu verdoppelt (Thrombozytenzahl) bis verdreifacht (Erythrozytenzahl, Hämoglobin-Konzentration, Hämatokrit).

	Erythrozyten	Thrombozyten	Hämoglobin	Hämatokrit
<b>Studiengruppe A</b>				
Mittelwert	0,5 x 10 <sup>6</sup> /µl	34,7 x 10 <sup>3</sup> /µl	3,9 g/dl	1,3 %
Standardabweichung	0,4 x 10 <sup>6</sup> /µl	43,6 x 10 <sup>3</sup> /µl	1,1 g/dl	3,1 %
<b>Studiengruppe B</b>				
Mittelwert	1,2 x 10 <sup>6</sup> /µl	63,6 x 10 <sup>3</sup> /µl	3,7 g/dl	10,9 %
Standardabweichung	0,3 x 10 <sup>6</sup> /µl	42,8 x 10 <sup>3</sup> /µl	0,9 g/dl	2,6 %
<b>p</b>				
t-Test		<b>0,001</b>		
Mann-Whitney-U-Test	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

*Tabelle 4:* Differenzen der Blutungs-relevanten Laborparameter in den Studiengruppen

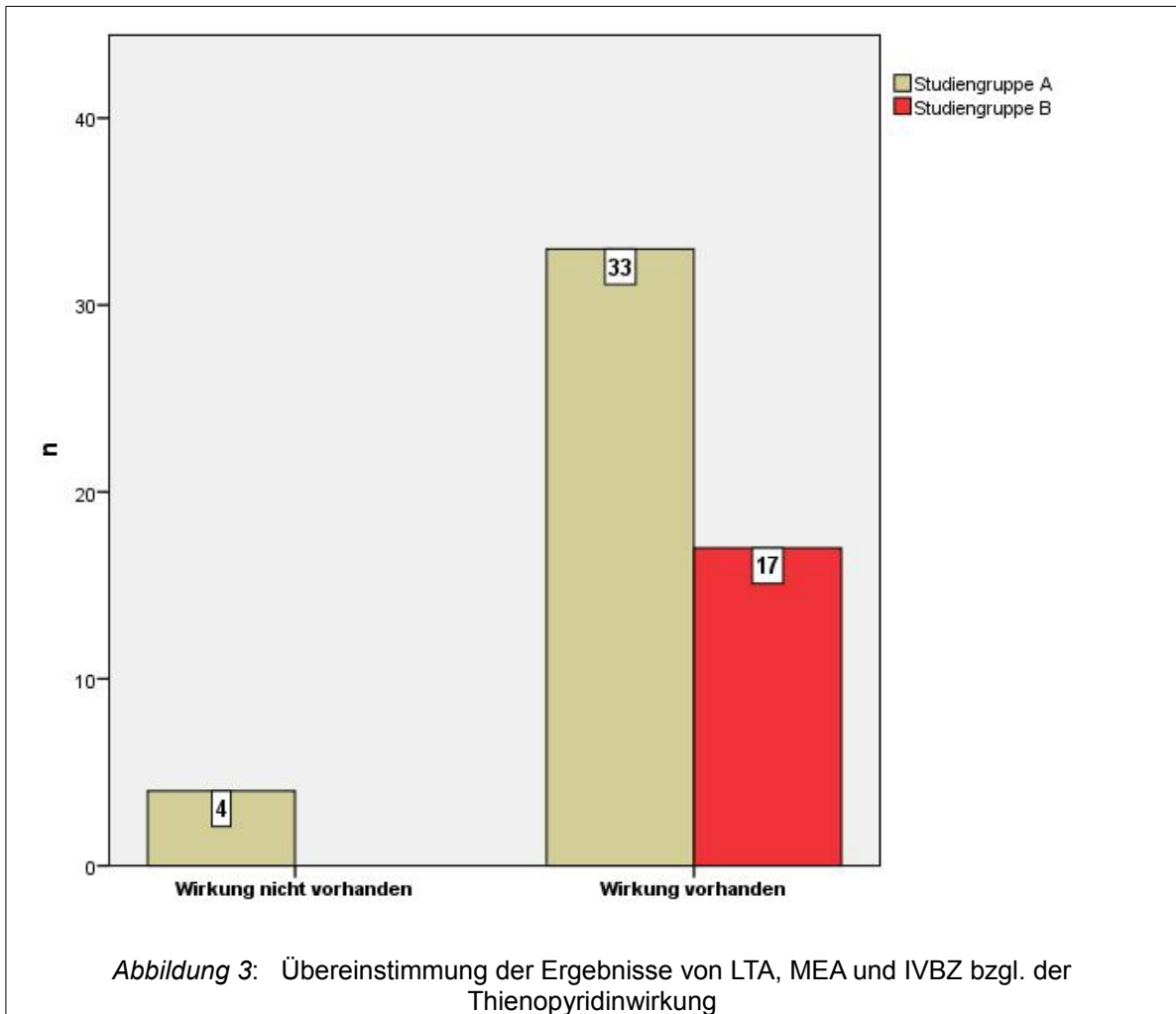
Die Thrombozytenfunktionsergebnisse der POCT-Methoden bescheinigen der Gesamtpopulation jeweils eine deutlich vorhandene Wirkung des Thienopyridins. Diese Werte spiegeln sich auch in den Studiengruppen wieder, wobei die Durchschnittswerte der Parameter in Gruppe B stets eine stärkere Thienopyridin-Wirkung implizieren. Lediglich die mit der LTA gemessenen Werte der AUC attestieren der Gruppe A keine Wirkung des Clopidogrels. In *Tabelle 5* sind die Abweichungen der einzelnen Parameter vom Durchschnittswert der Gesamtpopulation dargestellt. Während die IVBZ eine sehr kleine Abweichungsspanne aufweist, scheinen die Flächen unter den mit der MEA und der LTA erstellten Aggregationskurven eine klarere Differenzierung der Studiengruppen zu erlauben. Die Werte der AUC der MEA liegen zwischen jenen der AUC und der maximalen Aggregation der LTA. Bildet man aus den Beträgen der Abweichungen von Gruppe A und B die jeweiligen Quotienten, liegt der erhaltene Wert für die Messergebnisse der LTA und der MEA im Bereich von 0,38. Die IVBZ weicht als einziger Parameter mit einem Quotienten von 0,28 ab.

	Studiengruppe A	Studiengruppe B	p
<b>LTA (ADP) – max. Agg. (%)</b>			
Median	34	29	
Mittelwert	43,5	32,7	
Standardabweichung	27,2	24,1	
			0,083
<b>LTA (ADP) – AUC (U)</b>			
Median	248,8	74,6	
Mittelwert	304,1	199,7	
Standardabweichung	278,7	238,0	
			<b>0,039</b>
<b>MEA (ADP) – AUC (U)</b>			
Median	22	16	
Mittelwert	27,2	19,3	
Standardabweichung	18,1	15,1	
			<b>0,034</b>
<b>IVBZ – CT (s)</b>			
Median	230	300	
Mittelwert	204,3	224,1	
Standardabweichung	96,4	97,0	
			0,443

*Tabelle 5:* Verteilungen der Thrombozytenfunktionsparameter in den Studiengruppen

Die Verteilung der Thrombozytenfunktionsparameter zwischen den beiden Gruppen ist im Mann-Whitney-U-Test signifikant ungleich für die AUC der LTA ( $p = 0,039$ ) und der MEA ( $0,034$ ). Die mit der LTA gemessenen Werte für die maximale Aggregation unter Einfluss von ADP zeigen mit einem p-Wert von  $0,083$  eine tendenziell signifikante ungleiche Verteilung. Die Werte der IVBZ scheinen in beiden Gruppen gleichmäßig verteilt zu sein.

Bei der Überprüfung der individuellen (Rest-)Wirkung der Thienopyridine nach den jeweiligen Referenzbereichen zeigt sich eine bestimmte Variabilität zwischen den einzelnen Testverfahren. In der Gesamtpopulation stimmen die Ergebnisse der MEA in 71 % der Fälle mit jenen der LTA überein. Für die IVBZ beträgt dieser Wert 69 %. Innerhalb der Studiengruppe A zeigen sich mit 67 und 68 % ähnliche Werte und Verhältnisse. In der Gruppe B zeigt sich für die MEA eine Übereinstimmung von 81 %, während die IVBZ 70 % der Werte mit der LTA gemein hat. In 50 Fällen (siehe *Abbildung 3*) zeigen alle drei Testverfahren eine vorhandene Thienopyridin-Wirkung an. Bei 4 Personen, welche alle der Gruppe A angehörig sind, liegt einstimmig keine Wirkung mehr vor.



Ausgehend von der Annahme, dass die LTA als Goldstandard eine sichere Unterscheidung zwischen vorhandener und nicht vorhandener Clopidogrel- und Prasugrelwirkung erlaubt, dienen deren Ergebnisse als Gradmesser für die Fehleranfälligkeit der POC-Testverfahren. Die Sensitivität beschreibt hierbei die Fähigkeit der MEA und der IVBZ, eine durch die LTA bestimmte vorhandene Thienopyridin-Wirkung als solche zu erkennen. Die Spezifität bezieht sich hingegen auf die Fähigkeit, nicht vorhandene Thienopyridinwirkungen zu identifizieren. Die diesbezüglichen prozentualen Werte sind in *Tabelle 6* zusammengefasst.

	gesamte Studienpopulation	Studiengruppe A	Studiengruppe B
<b>Sensitivität (%)</b>			
<b>MEA</b>	93	92	95
<b>IVBZ</b>	87	90	81
<b>Spezifität (%)</b>			
<b>MEA</b>	31	31	33
<b>IVBZ</b>	37	38	33

*Tabelle 6:* Sensitivität und Spezifität von MEA und IVBZ gemessen an den Ergebnissen der LTA (max. Agg.)

Bei den Patienten/-innen der Studiengruppe B, welche zusätzlich ASS eingenommen haben, gibt es einen deutlichen Unterschied ( $p = 0,004$  im Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Thrombozytenfunktionsparametern für Kollagen (siehe *Tabelle 7*). Die Werte für die Thienopyridin-Parameter zeigen bei beiden Medikationsarten eine deutliche Wirkung von Clopidogrel bzw. Prasugrel. Es scheint, dass die Werte der LTA für ADP sowie der IVBZ bei Personen mit dualer Antiplättchentherapie eine stärkere Thienopyridin-Wirkung suggerieren. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant.

	Thienopyridin-Monotherapie	DAPT
<b>LTA (COL) – max. Agg. (%)</b>	63,14	16,8
<b>LTA (ADP) – max. Agg. (%)</b>	34,45	25,2
<b>LTA (ADP) – AUC (U)</b>	208,91	159,32
<b>MEA (ADP) – AUC (U)</b>	18,68	21,8
<b>IVBZ - CT (s)</b>	207,18	298,8

*Tabelle 7:* Thrombozytenfunktionswerte der Studiengruppe B in Abhängigkeit der Einnahme von ASS

# DISKUSSION

## Evaluierung der Studienhypothese

Beim Großteil der Population wird mit einem oder mehreren Testverfahren eine vorhandene Thrombozytenaggregationshemmung zum Zeitpunkt unmittelbar vor dem operativen Eingriff gemäß den üblichen Referenzbereichen bestätigt. Da die präoperative Absetzung der Thienopyridine in 80 % der Fälle innerhalb von 24 Stunden vor den Eingriffen, überraschen diese Ergebnisse nicht.

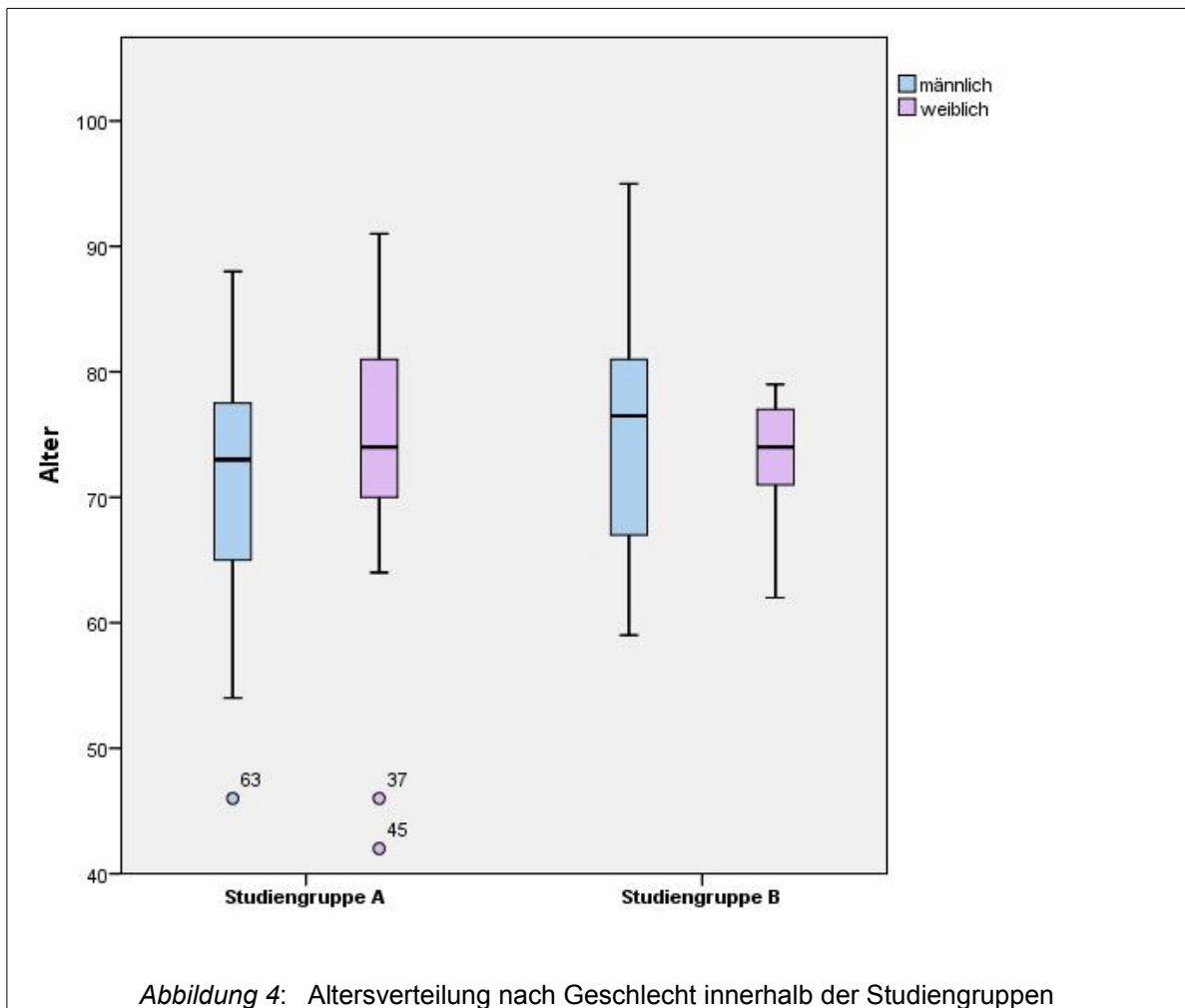
Für die Werte der MEA liegt ein ungleiches Verteilungsmuster in den Studiengruppen vor. Der Durchschnittswert für die unter ADP-Einfluss ermittelte AUC liegt in der Studiengruppe B in der unteren Hälfte der unter des Referenzbereiches liegenden Spanne von null bis 44 U. Von allen Personen mit einer AUC, die einen kleineren Wert als 22 U besitzt, befindet sich ein Drittel in der Studiengruppe B. Dies würde bedeuten, dass in Relation zu den tatsächlichen Gruppengrößen eine Häufung dieser MEA-Messwerte um über 10 % in Studiengruppe B vorliegt.

Die Gruppenwerte der CT der IVBZ unterscheiden sich von allen Thrombozytenfunktionsparametern am wenigsten. Grund dafür ist möglicherweise der mit 300 Sekunden nach oben limitierte Messbereich. Eine verlängerte Messungsdauer könnte eventuell einen deutlicheren Unterschied zeigen und darüber hinaus die Präzisierung oder eine Verschiebung des Referenzbereiches möglich machen.

## Einflüsse auf Blutungskomplikationen und die Thrombozytenfunktion

Das Geschlechterverhältnis in Gruppe B zeigt auf, dass männliche Personen doppelt so häufig von postoperativen Blutungen betroffen sind. Die Ursache dieser Dominanz liegt vermutlich in der epidemiologischen Geschlechtsbevorzugung der Erkrankungen, die eine Therapie mit Thienopyridinen notwendig machen. Wie auch in der vorliegenden Studienpopulation zu sehen ist (siehe *Tabelle 7*), treten Myokardinfarkte und neurovaskuläre ischämische Erkrankungen bevorzugt bei Männern auf. [52] Dies wiederum bedeutet einen vermehrten therapeutischen Einsatz von Thienopyridinen bei Menschen männlichen Geschlechts.

In den vorliegenden Daten liegt per Definition ( $p < 0,05$ ) kein Zusammenhang zwischen hämorrhagischen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen und dem Alter eines Menschen unter Thienopyridin-Therapie vor. Es gibt bisher auch keine Untersuchungen, welche sich konkret dieser Fragestellung widmen. In einer Studie mit über 12000 Teilnehmern und -innen zeigte sich eine stärkere Wirkung bei Menschen im Alter über 75 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 60 kg. [11] Eine effizientere Hemmung der Thrombozytenaggregation würde bedeuten, dass diese Menschen einem höheren Risiko für postoperative Blutungen ausgesetzt sind. Da sich die hier behandelten Studienteilnehmer und -innen vornehmlich im Senium (siehe *Abbildung 4*) befinden, ist die Erstellung eines Altersvergleiches aufgrund des engen Wertebereiches nicht zielführend. Es soll an dieser Stelle trotzdem bemerkt werden, dass in der Studiengruppe A fünf Personen (3 % der Gruppe) jünger als 60 Jahre sind, während in Gruppe B lediglich ein Fall (entspricht 0,3 % der Gruppe) diesem Bereich zugeordnet werden kann.

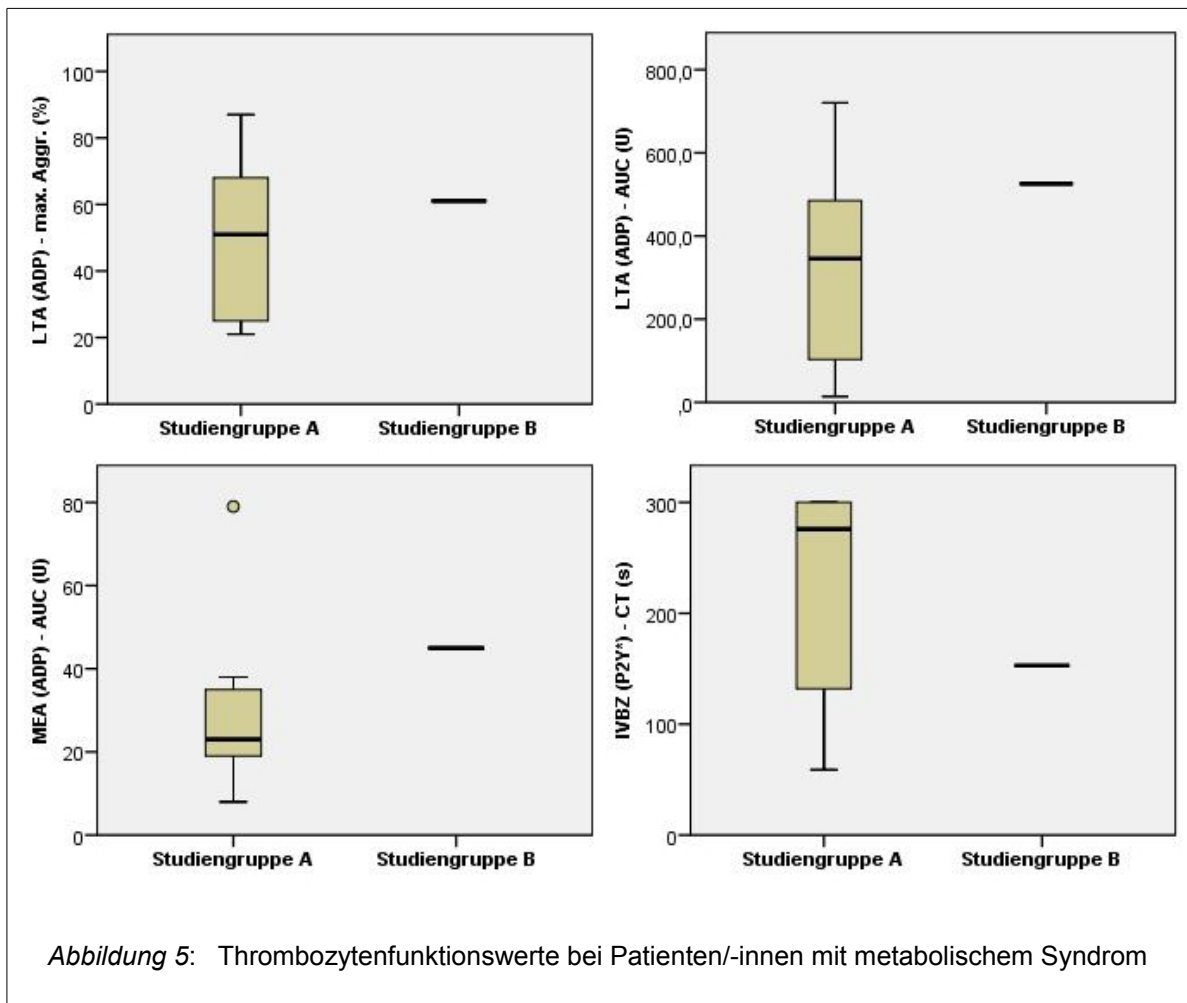


Dass bei Personen mit einem erhöhten BMI trendmäßig weniger Blutungen auftraten, weist auf eine unterdurchschnittliche Wirkung des Clopidogrels bzw. auf das Vorliegen von HTPR hin. Argumentativ würde eine veränderte Pharmakokinetik bei Menschen mit überdurchschnittlich erhöhter Körpermasse durchaus plausibel erscheinen und das vergleichsweise seltenere Auftreten von postoperativen Blutungen erklären. Der etwaige Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Wirkungsgrad von Thienopyridinen ist allerdings umstritten. In einigen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass bei übergewichtigen Personen die Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel geringer ist. [53], [54] In einem Personenkollektiv von 157 Personen unter laufender Clopidogrel-Monotherapie war die mit der LTA erfasste maximale Aggregation (unter Zugabe von 5  $\mu\text{mol}$  ADP) bei Patienten/-innen mit einem BMI oberhalb von 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  signifikant erhöht. [55] In einer weiteren Studie, im Rahmen welcher

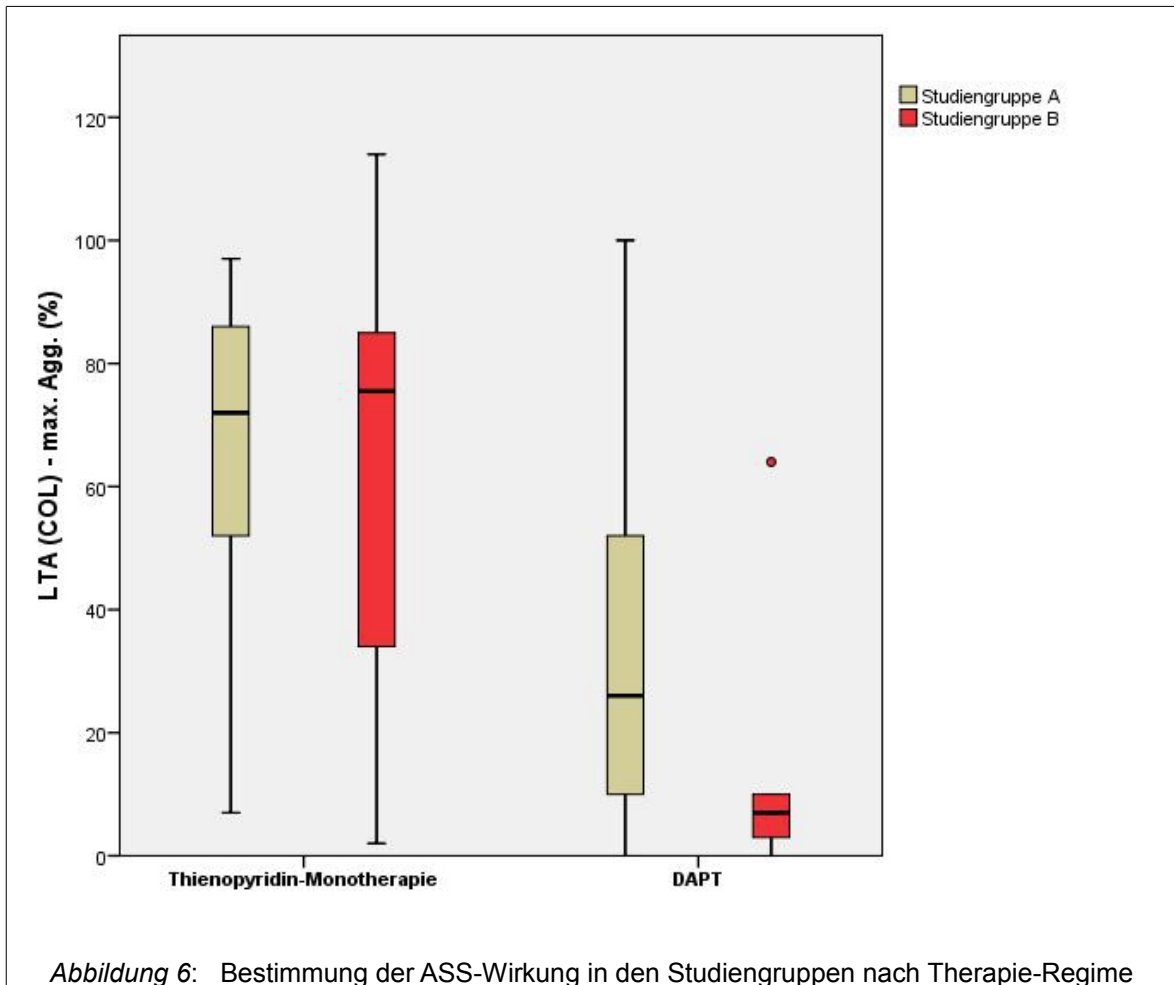
dezidiert diese Fragestellung untersucht wurde, war kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der mittels LTA (5  $\mu$ mol ADP) gemessenen Thrombozytenfunktion nach der Gabe von 600 mg Clopidogrel ersichtlich. [56] Die Fallzahl dieser Untersuchung ist etwas größer (251 Studienteilnehmer/-innen), was ein Kriterium für eine bessere statistische Aussagekraft wäre. Den eingeschlossenen Personen wurden jedoch innerhalb von 24 bis sechs Stunden vor der Messung jeweils hohe Dosen von Clopidogrel (600 mg) und ASS (325 mg) verabreicht, was die Vergleichbarkeit mit der vorher genannten Studie stark einschränkt, da deren Ergebnisse aus einer Population mit einer etablierten Clopidogrel-Therapie mit der Erhaltungsdosis von 75 mg sowie ohne den Einfluss von ASS stammen.

Fast 75 % der Probanden/-innen in der Studiengruppe B sind nicht an Diabetes mellitus (DM) erkrankt. Die Reduktion der Thienopyridin-Wirkung durch eine pathologische Hyperglykämie wurde bereits mehrfach gezeigt. [57], [6] Klinisch ist die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines letalen kardioischämischen Ereignisses unter Clopidogrel-Therapie für die Betroffenen im Vergleich zu nicht an DM erkrankten Personen erhöht. [58] Ist die Effizienz der medikamentösen Thrombozytenaggregationshemmung durch die Krankheit negativ beeinflusst, würde die somit qualitativ bessere Thrombozytenfunktion die geringere postoperative Blutungsrate bei den etwa 25 % der Fälle in Gruppe B erklären.

Es befindet sich nur eine Person mit metabolischem Syndrom in der Studiengruppe B. Die dazugehörigen Thrombozytenfunktionswerte sind uneinheitlich in- und außerhalb der jeweiligen Referenzbereiche verteilt (siehe *Abbildung 5*). Hier stehen lediglich die mit der LTA erhobenen Parameter miteinander in Korrelation.



Thienopyridine können synergistisch mit ASS zu Blutungen führen, da die Thrombozytenaggregation stärker als bei den jeweiligen Monotherapien gehemmt ist. [4] Dieser Umstand könnte zu falschen Mutmaßungen über die hämorrhagische Potenz der Thienopyridine führen. Wie die LTA-Werte für Kollagen in Gruppe B zeigen, ist bei vier von den fünf mit ASS therapierten Personen eine deutliche ASS-Wirkung vorhanden (für die Wertebereiche siehe *Abbildung 6*). Die Intensität der Blutungsereignisse wurde bei diesen Patienten/-innen offenbar nicht verstärkt, bei allen fünf Fällen kam es nicht zu major- oder intrakraniellen Blutungen. Da die LTA-Werte für ADP ebenfalls stark reduziert sind, kann man ASS als alleinige Ursache für die Blutungsereignisse bei den betroffenen Personen vorerst ausschließen.



Die geringe Anzahl an orthopädischen Eingriffen in der Studiengruppe B stimmt mit den derzeitigen Publikationen überein, wonach derartige Operationen unter laufender Clopidogrel-Therapie keine Erhöhung von postoperativen Blutungen mit sich bringen. [59] Die Dauer der postoperativen Behandlung im Krankenhaus steigt wie die Dauer des Eingriffes selbst mit der chirurgischen Risikoklassifikation an. Da diese das Ausmaß der postoperativen Komplikationsrate berücksichtigt, könnte postuliert werden, dass die dazu gehörenden hämorrhagischen Ereignisse eine ursächliche Rolle spielen. Wie jedoch gezeigt wurde, konnte kein diesbezüglicher Hinweis auf eine Verlängerung der Aufenthaltsdauer in der Gruppe B erbracht werden.

Die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Werten der Gruppen für den Hämatokrit und den Hämoglobin-Gehalt erklären sich dadurch, dass eben

diese Parameter vornehmlich für die Bestimmung eines postoperativen Blutungsereignisses und damit auch für die Hauptmerkmale der hier behandelten Gruppen selbst genutzt wurden. Die postoperativen Erhöhungen der erythro- und thrombozytären Zellzahlen dürften der Transfusion der jeweiligen Zellen während der Eingriffe geschuldet sein.

# KONKLUSION

Die Untersuchung der Ausgangshypothese an der vorliegenden präliminären Studienpopulation ist in ihrer Aussagekraft durch die geringe Anzahl der Teilnehmer-/innen limitiert. Sie lässt zwar die Aussage zu, dass Clopidogrel eher selten zu postoperativen Blutungen führt, welche in ihrer Intensität auch beherrschbar sind. Für die konkrete Evaluierung einer Korrelation zwischen diesen Blutungen und der Thrombozytenfunktionsdiagnostik reicht die zu geringe Anzahl an Personen jedoch nicht aus.

Anhand der Ergebnisse ist die Behauptung legitim, dass sich die MEA als POC-Verfahren zur potentiellen präoperativen Prädiktion von postoperativen Blutungen in der hier vorgestellten Studienpopulation eignen könnte. Für die IVBZ konnten keine Anzeichen für ein solches Potential gefunden werden. Diese Aussagen werden allerdings durch die sehr niedrige Fallzahl, deren limitierte Repräsentanz durch die ebenfalls geringe Häufigkeit an Blutungsereignissen noch mehr verschärft wird, stark relativiert. Angesichts der Tatsache, dass mit der MEA zudem vermehrt falsch positive Werte ermittelt wurden, bleibt die LTA nach wie vor das Messverfahren der ersten Wahl zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion unter Einfluss von Thienopyridinen und deren potentielle Auswirkungen.

Interessante Konsekutivuntersuchungen würden die Einflüsse des BMI, von Diabetes mellitus sowie der Absetzungsdauer innerhalb von sieben präoperativen Tagen auf das Auftreten von Blutungsereignissen und die Thrombozytenfunktionsmessung darstellen. Auch hier wäre die Überprüfung dieser Hypothesen in einer größeren Studienpopulation ist angezeigt.

Möchte man in der hier untersuchten Studienpopulation ein präoperativ beurteilbares Blutungsrisikoprofil anhand der Thrombozytenfunktionsdiagnostik erstellen wollen, würde man bereits an der Festlegung des Wertebereiches scheitern. Obwohl die Durchschnittswerte der Thrombozytenfunktionsmessungen

der Studiengruppe B eine stärkere Thienopyridin-Wirkung als der Gruppe A attestieren, befinden sie sich in beiden Gruppen außerhalb des Referenzbereiches. Für eine Staffelung der jeweiligen Bereiche lassen sich bei den zahlenmäßig kleinen Studiengruppen keine Häufungen feststellen.

Einen klinisch wichtigen Anhaltspunkt zur Abschätzung von Thienopyridin-assoziierten postoperativen Blutungen scheint jedoch das Krankheitsbild des metabolischen Syndroms bzw. dessen zugrundeliegenden Erkrankungen darzustellen. Das Verhältnis von Patienten/-innen in der Studiengruppe A zu jenen in der Studiengruppe B beträgt 10 zu eins. Obwohl letzterer Einzelfall keineswegs statistisch repräsentativ ist, kann aus dem deutlich ungleichen Verhältnis auf eine mangelhafte Thienopyridin-Wirkung bei den betroffenen Personen geschlossen werden. Dieser Umstand würde eine wichtige Ergänzung zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik darstellen, zumal die Thrombozytenfunktionswerte bei dieser speziellen Menschengruppe inhomogen verteilt sind.

## Literaturverzeichnis

- 1 Gent M. et al.. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; 348:1329-1339
- 2 Sabatine M. S., Braunwald E. et al.. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352:1179-1189
- 3 Chen Z. M. et al.. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 366:1607-1621
- 4 Yusuf S. et al.. Effects Of Clopidogrel In Addition To Aspirin In Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:494-502
- 5 Gawaz M., Geisler T.. Update orale Plättchenhemmer - Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe* 2012; 3:195-209
- 6 Bhatt D. L., Topol E. J. et al.. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:1706-1717
- 7 Diener H. C. et al.. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004; 364:331-337
- 8 Mehta S. R., Yusuf. S. et al.. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *The Lancet* 2010; 376:1233-1243
- 9 Wallentin L., Harrington R. A. et al.. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361:1046-1057
- 10 Roe M. T. et al.. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367:1297-1309
- 11 Wiviott S. D., Braunwald E., Antman E. M. et al.. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357:2001-2015
- 12 Montalescot G. et al.. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Medical Association* 2012; 308:2507-2516
- 13 Biancari F., Airaksinen K. E., Lip G. Y.. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 143:665-675
- 14 J. J. F. Belch et al.. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *Journal of Vascular Surgery* 2010; 25:825-833
- 15 Divino C. M.. Cessation of Clopidogrel Before Major Abdominal Procedures. *The Archives of Surgery* 2011; 146:334-339
- 16 Nwachuku I. C.. Clopidogrel: is a surgical delay necessary in fractured neck of femur?. *Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2011; 93:310-313

- 17 Eberli D. et al.. Urological Surgery and Antiplatelet Drugs After Cardiac and Cerebrovascular Accidents. *The Journal of Urology* 2009; 183:2128-2136
- 18 Mahmoud T. H., Brown J. S.. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011; 31:1983-1987
- 19 [www.oegari.at](http://www.oegari.at)
- 20 Albaladejo P. et al.. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011; 97:1566-1572
- 21 Wolf Z. et al.. Stellenwert der Thrombozytenfunktionsdiagnostik. *Der Internist* 2010; 51:1095-1108
- 22 Altman R. et al.. Bleeding tendency in dual antiplatelet therapy with aspirin/clopidogrel: rescue of the template bleeding time in a single-center prospective study. *Thrombosis Journal* 2012; 10:3:
- 23 Storey R. F. et al.. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thrombosis and Haemostasis* 2013; 109:817-824
- 24 Hoffman M., Monroe D. M.. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis* 2001; 85:958-965
- 25 Thomas L.. *Labor und Diagnose* 2007
- 26 Pötsch B., Meinrad P.. *Hämostaseologie* 2010
- 27 Angiolillo D. J., Ferreiro J. L.. Platelet Adenosine Diphosphate P2Y12 Receptor Antagonism: Benefits and Limitations of Current Treatment Strategies and Future Directions. *Revista Española de Cardiología* 2010; 63:60-76
- 28 Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H. J. et al.. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *Global status report on noncommunicable diseases* 2010; 303:754-762
- 29 Kahner B. N., Shankar H., Murugappan S., Prasad G. L., Kunapuli S. P.. Nucleotide receptor signaling in platelets. *Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4:2317-2326
- 30 Badimon J. J., Ibanez B., Vilahur G.. Pharmacology of thienopyridines: rationale for dual pathway inhibition. *European Heart Journal* 2006; 8:G3-G9
- 31 Jacobson K. A., Deflorian F., Mishra S., Costanzi S.. Pharmacology of the platelet purinergic receptors. *Purinergic Signaling* 2011; 7:305-324
- 32 Quinn M. J., Fitzgerald D. J.. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation* 1999; 100:1667-1672
- 33 Gurbel P. A. et al.. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56:919-933
- 34 Linden M. D. et al.. High Platelet Reactivity and Antiplatelet Therapy Resistance. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2012; 38:200-212
- 35 Shuldiner A. R., Gurbel P. A. et al.. Association of Cytochrome P450 2C19 Genotype With the Antiplatelet Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy. *Journal of the American Medical Association* 2009; 302:849-858
- 36 Angiolillo D. J.. Antiplatelet Therapy in Diabetes: Efficacy and Limitations of Current Treatment Strategies and Future Directions. *Diabetes Care* 2008; 32:531-540
- 37 Bonello L. et al.. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *Journal of Thrombosis*

and Haemostasis 2012; 10:1999-2005

- 38 Montalescot G. et al.. Prasugrel Monitoring and Bleeding in Real World Patients. The American Journal of Cardiology 2013; :38-44
- 39 Cuisset T. et al.. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 Genetic Variants on Platelet Response to Clopidogrel and Prasugrel Maintenance Dose and Relation to Bleeding Complications. The American Journal of Cardiology 2013; :985-990
- 40 Angiolillo D. J.. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. European Heart Journal 2011; 32:838-846
- 41 Mielke C. H. et al.. The Standardized Normal Ivy Bleeding Time and Its Prolongation by Aspirin. Blood 1969; 34:204-215
- 42 Born G. V. R.. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962; 194:927-929
- 43 Cardinal D. C., Flowers R. J.. The 'Electronic platelet aggregometer'. British Journal of Pharmacology 1979; 66:138
- 44 Mallett S. et al.. Quantifying the Effect of Antiplatelet Therapy - A Comparison of the Platelet Function Analyzer (PFA-100®) and Modified Thromboelastography (mTEG®) with Light Transmission Platelet Aggregometry. Anesthesiology 2006; 105:676-683
- 45 Harrison P., Pidcock M.. Can the PFA-100 be modified to detect P2Y12 inhibition?. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4:1424-1426
- 46 Linnemann et al.. Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100® system using the new test cartridge INNOVANCE® PFA P2Y. Annals of Hematology 2010; 89:597-605
- 47 Janssen P. W. A., Berg J. M.. Platelet Function Testing and Tailored Antiplatelet Therapy. Journal of Cardiovascular Translational Research 2013; 6:316-328
- 48 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- 49 Fleisher L. A., Beckman J. A., Brown K. A., Calkins H., Chaikof E. L., Fleischmann K. E., Freeman W. K., Froehlich J. B., Kasper E. K., Kersten J. R., Riegel B., Robb J. F.. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta-blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009; 120:e169-e276
- 50 [www.who.int](http://www.who.int)
- 51 Gurbel P. A. et al.. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. Platelets 2008; 19:595-604
- 52 The American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2012 Update : A Report From the American Heart Association. Circulation 2012; 125:
- 53 Montalescot G. et al.. Slow Response to Clopidogrel Predicts Low Response. Journal of the American College of Cardiology 2010; 55:815-822
- 54 Alexander M. J. et al.. Body weight: a risk factor for subtherapeutic antithrombotic therapy in neurovascular stenting. Journal of Neurointerventional Surgery 2011; 3:177-181
- 55 Feher G. et al.. Clopidogrel resistance: Role of body mass and concomitant medications. International Journal of Cardiology 2007; 120:188-192

- 56 Waksman R. et al.. Relation of Body Mass Index to On-Treatment (Clopidogrel . The American Journal of Cardiology ; 108:766-771
- 57 Angiolillo D. J. et al.. Platelet Function Profiles in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease on Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment. Diabetes 2005; 54:2430-2435
- 58 Andersson C. et al.. Association of Clopidogrel Treatment With Risk of Mortality and Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction in Patients With and Without Diabetes. Journal of the American Medical Association 2012; 308:882-889
- 59 Dineen P.F., Curtin R. J., Harty J. A.. A review of the use of common antiplatelet agents in orthopaedic practice. The Journal of Bone and Joint Surgery 2010; 92-B:1186-1191

## Anhang – Tabellen

	Gesamtpopulation	Gruppe A	Gruppe B	SD± (p)
<b>Personenanzahl</b>	96	69	27	
<b>männlich</b>	57 (59,4 %)	39 (56,5 %)	18 (66,7 %)	
<b>weiblich</b>	39 (40,6 %)	30 (43,5 %)	9 (33,3 %)	
<b>Alter<sup>m</sup> (a)</b>	72,89	72,35	74,26	9,46 (0,622)
<b>BMI<sup>m</sup> (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,49	26,98	25,26	4,33 (0,051)
<b>Präadipositas</b>	35 (36,5 %)	27 (39,1 %)	8 (29,6 %)	
<b>Adipositas</b>	18 (18,8 %)	14 (20,3 %)	4 (14,8 %)	
<b>Hypertonus</b>	83 (86,5 %)	62 (89,9 %)	21 (77,8 %)	
<b>Diabetes mellitus 1</b>	14 (14,6 %)	11 (15,9 %)	3 (11,1 %)	
<b>Diabetes mellitus 2</b>	25 (26,0 %)	21 (30,4 %)	4 (14,8 %)	
<b>Myokardinfarkt</b>	42 (43,8 %)	32 (46,4 %)	10 (37,0 %)	
<b>TIA / Schlaganfall</b>	44 (45,8 %)	31 (44,9 %)	13 (48,2 %)	
<b>ASS</b>	34 (35,4 %)	29 (42 %)	5 (18,5 %)	
<b>Clopidogrel</b>	95 (99 %)	69 (100 %)	26 (96,3 %)	
<b>Prasugrel</b>	1 (1 %)	0	1 (3,7 %)	
<b>Absetzungsdauer<sup>m</sup></b>				
<b>0 d</b>	15 (15,6 %)	11 (15,9 %)	4 (14,8 %)	
<b>1 d</b>	62 (64,6 %)	43 (62,3 %)	19 (70,4 %)	
<b>2 d</b>	6 (6,2 %)	4 (5,8 %)	2 (7,4 %)	
<b>3 d</b>	3 (3,1 %)	2 (2,9 %)	1 (3,7 %)	
<b>4 d</b>	5 (5,2 %)	4 (5,8 %)	1 (3,7 %)	
<b>5 d</b>	3 (3,1 %)	3 (4,3 %)	0	
<b>6 d</b>	2 (2,1 %)	2 (2,9 %)	0	
<b>7 d</b>	0	0	0	
<b>chir. Fachdisziplin</b>				
<b>Allgemeinchirurgie</b>	9 (9,4 %)	5 (7,2 %)	4 (14,8 %)	
<b>Gefäßchirurgie</b>	76 (79,2 %)	54 (78,3 %)	22 (81,5 %)	
<b>orthop. Chirurgie</b>	11 (11,5 %)	10 (14,5 %)	1 (3,7 %)	
<b>Risiko-Klassifikation</b>				
<b>niedrig</b>	1 (1 %)	1 (1,4 %)	0	
<b>mittel</b>	67 (69,8 %)	50 (72,5 %)	17 (63 %)	
<b>hoch</b>	29,2 (%)	18 (26,1 %)	10 (37 %)	
<b>Eingriffsdauer<sup>m</sup> (min)</b>	94,2	93,6	95,8	45,54 (0,864)
<b>Aufenthalt postop. (d)</b>	7,58			7,3 (0,427)
<b>Ery<sup>m</sup> präop. (x 10<sup>6</sup>/µl)</b>	4,3	4,22	4,52	0,54 (0,012)
<b>Ery<sup>m</sup> postop. (x 10<sup>6</sup>/µl)</b>	3,6	3,77	3,33	0,51 (0,000)
<b>Plt<sup>m</sup> präop (x 10<sup>3</sup>/µl)</b>	259,5	261,97	253,22	90,41 (0,964)
<b>Plt<sup>m</sup> postop. ( x 10<sup>3</sup>/µl)</b>	216,7	227,3	189,63	77,89 (0,03)
<b>Hkt<sup>m</sup> präop. (%)</b>	38,2	37,12	40,89	4,77 (0,000)
<b>Hkt<sup>m</sup> postop. (%)</b>	32,3	33,26	29,94	4,49 (0,001)
<b>Hb<sup>m</sup> präop. (g/dl)</b>	12,8	12,42	13,79	1,67 (0,000)
<b>Hb<sup>m</sup> postop. (g/dl)</b>	10,8	11,1	10,07	1,55 (0,005)

Tabelle 8: Merkmale der Studienpopulation und der -gruppen (SD± = Standardabweichung)

	<b>Gesamtpopulation</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>SD± (p)</b>
<b>LTA</b>				
<b>ADP (%)</b>	40,5	43,5	32,7	26,66 (0,083)
<b>ADP (AUC)</b>	274,8	304,1	199,7	270,78 (0,039)
<b>COL (%)</b>	53,4	53	54,6	32,23 (0,819)
<b>MEA</b>				
<b>ADP (AUC)</b>	25	27,2	19,3	17,6 (0,034)
<b>IVBZ (P2Y)</b>	209,9	204,3	224,1	96,51 (0,443)

*Tabelle 9:* Ergebnisse der Thrombozytenfunktionsmessungen (SD± = Standardabweichung)