

---

Aus dem Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Auswirkung von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor auf die Endothelfunktion  
und die Thrombozyten-abhängige Thrombinbildung bei Patienten mit koronarer  
Stentimplantation

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michel Maslak geb. Dohse  
aus Kiel

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 14.06.2023

## Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	5
II	Abbildungsverzeichnis	6
III	Tabellenverzeichnis	7
IV	Formelverzeichnis	8
1.	Einleitung/Ziel der Arbeit	9
2.	Literaturdiskussion	11
2.1	Pathophysiologischer Hintergrund	11
2.2	Thrombozyten und Hämostase	15
2.3	ADP-Rezeptor P2Y <sub>12</sub> -Antagonisten	19
2.4	Assessment	24
3.	Material und Methoden	29
3.1	Studieninfrastruktur	29
3.2	Unerwünschte Ereignisse	34
3.3	Studienablauf und Rekrutierung	36
3.4	Visitenübersicht	38
3.5	Klinisch-chemische Blutuntersuchungen	39
3.6	Messung der Flow-mediated Dilatation (FMD)	40
3.7	Messung Calibrated automated Thrombogram (CAT)	42
3.8	Klinische Datenevaluation	45
3.9	Statistische Auswertung	46
4.	Ergebnisse	47
4.1	Studienpopulation	47
4.2	Auswertungspopulation	48
4.3	Unerwünschte Ereignisse	48
4.4	Auswertung des primären Endpunktes	51
4.5	Auswertung CAT	56
5.	Diskussion	66

---

5.1	Verträglichkeit der Studienmedikation	67
5.2	Einfluss von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor auf die FMD	68
5.3	Einfluss von Prasugrel, Ticagrelor und Clopidogrel auf die Thrombozyten-abhängige Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT)	71
6.	Zusammenfassung	76
7.	Literaturverzeichnis	78
	Anhang	93
	Tabellarischer Lebenslauf	183

## I Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACS	Acute coronary syndrome / Akutes Koronarsyndrom
ADP	Adenosindiphosphat
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event/unerwünschtes Ereignis
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
CAT	Calibrated automated thrombogram
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
DAPT	Duale Plättchenhemmung
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarising factor
ENT1	Equilibrativer Nukleosid Transporter Typ 1
ETP	Endogenes Thrombin Potential
eCRF	Elektronisches Case Report Form
eNOS	Endotheliale-NO-Synthase
FMD	Flow-mediated Dilatation
GCP	Good clinical Practice
GP	Glycoprotein
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum für klinische Studien
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low-density Lipoproteine
L-FMC	Low-flow mediated constriction
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myokardinfarkt
PCI	Percutane Koronarintervention
PFP	Plättchenfreies Plasma
PPP	Plättchenarmes/platelet-poor Plasma
PRP	Plättchenreiches/platelet-rich Plasma
PT	Prothrombinzeitmessung
SAE	Severe adverse events
STEMI	ST-Elevation Myokardinfarkt

---

TG	Thrombingenerierung
TGA	Thrombin-generation assays
TF	Tissue Faktor
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vWF	Von-Willebrand-Faktor
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization

## II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Bildung von NO, modifiziert nach (109)

Abb. 2: Übersicht primäre Hämostase, aus (110)

Abb. 3: Thrombin-Molekül, aus (1)

Abb. 4: Überblick über die Aktivierungsmechanismen von Thrombozyten, aus (2)

Abb. 5: P2-Rezeptoren und die Wirkweise von Clopidogrel, aus (3)

Abb. 6: Metabolisierung von Clopidogrel zum wirksamen Thiolderivat, aus (4)

Abb. 7: Metabolismus von Prasugrel, aus (5)

Abb. 8: Metabolismus von Ticagrelor, aus (5)

Abb. 9: Typisches Thrombogramm mit relevanten Parametern, aus (6)

Abb. 10: Studienablauf vor Interimsanalyse

Abb. 11: Studienablauf nach Interimsanalyse

Abb. 12: Diameter der linken A. radialis vor und nach Blutstauung

Abb. 13: Darstellung der Kurven in der Thrombinoscope-Software

Abb. 14: Graphische Darstellung der FMD-Mittelwerte zwischen den Medikamenten über den gesamten Studienzeitraum

Abb. 15: Graphische Übersicht der FMD-Mittelwerte in % zwischen den Studienmedikamenten vor der Interimsanalyse

Abb. 16: Graphische Übersicht der FMD-Mittelwerte in % zwischen den Studienmedikamenten nach der Interimsanalyse

Abb. 17: Vergleich der Behandlungsgruppen: FMD-Mittelwerte an Tag 1 nach Stentimplantation minus dem Ausgangswert, dargestellt für Patienten mit NSTEMI und für Patienten mit instabiler Angina pectoris

Abb. 18: Boxplots ETP im PFP für Prasugrel

Abb. 19: Boxplots ETP im PFP für Clopidogrel

Abb. 20: Boxplots Peak im PRP für Ticagrelor

Abb. 21: Boxplots Time-to-Peak im PRP für Clopidogrel

Abb. 22: Boxplots Time-to-Peak im PRP für Prasugrel

Abb. 23: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Clopidogrel

Abb. 24: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Prasugrel

Abb. 25: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Ticagrelor

Abb. 26: Boxplots Time-to-Peak in PRP/Thrombin für Prasugrel

Abb. 27: Time-to-Peak in PRP/Thrombin für Ticagrelor

Abb. 28: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter Peak im PFP-Ansatz zum Zeitpunkt der follow-up Visite

Abb. 29: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im PRP-Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5

Abb. 30: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im Thrombin Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5

Abb. 31: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im PFP-Ansatz/ Werte Visite 5 – Ausgangswert

### **III Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren und demographische Parameter in den Behandlungsgruppen

Tabelle 2: SAE-Verteilung auf Organklassen

Tabelle 3: Übersicht der Adverse Events

Tabelle 4: Übersicht der Serious Adverse Events

Tabelle 5: Übersicht über die Werte des primären Endpunktes (FMD) in %

Tabelle 6: statischer Vergleich der Gruppen bzgl. des primären Endpunktes: Vergleich FMD zwischen den Gruppen über den gesamten Studienzeitraum

Tabelle 7: Übersicht über die Werte des primären Endpunktes (FMD) in % aufgeteilt in Interims- und Post-Interimsgruppe

---

Tabelle 8: Auswertung des Gruppenvergleichs für den primären Endpunkt (FMD in %), Unterteilung in Zeitraum vor Interimsanalyse (prä interim) und nach Interimsanalyse (post interim)

## IV Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der FMD

Formel 2: Berechnung des BMI

Der Anteil der Dissertation mit Bezug auf die Endothelfunktionsmessung ist Teil einer nicht-selbstverfassten, bereits vorliegenden Publikation:

Boris Schnorbus, Andreas Daiber, Kerstin Jurk, Silke Warnke, Jochem Koenig, Karl J Lackner, Thomas Münzel, Tommaso Gori, Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 33, 1 September 2020, Pages 3144–3152, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz917>



## 1. Einleitung und Ziel der Arbeit

Im Falle eines Akuten Koronarsyndroms werden seit Jahrzehnten einer Perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stenteinlage nachfolgend antithrombotische Medikamente eingesetzt, um eine In-Stent Thrombose und/oder Restenose zu verhindern. So soll ein erneuter Myokardinfarkt mit möglicher Todesfolge verhindert werden. Ein Ansatzpunkt hierzu ist der auf Thrombozyten exprimierte Adenosindiphosphat-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>, welcher durch das seit Jahrzehnten bekannte, weit verbreitete Thienopyridin Clopidogrel selektiv blockiert werden kann. Es stehen mit Prasugrel und Ticagrelor seit einigen Jahren neue antiaggregatorische Medikamente zur Verfügung, welche ebenfalls den ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub> blockieren.

Durch eine PCI wird eine lokale Schädigung der Gefäßwand verursacht, wodurch eine systemische Entzündungsreaktion mit erhöhtem oxidativem Stress ausgelöst wird. Dadurch kann eine endotheliale Dysfunktion ausgelöst oder verstärkt werden. Hierunter versteht man die Unfähigkeit der innersten Gefäßschicht, seine vielfältigen regulativen Aufgaben wahrzunehmen, was zu einem vasokonstriktiven und prokoagulatorischen Milieu führt. Diese vaskuläre Dysfunktion lässt sich mittels der Flow-mediated Dilatation (FMD)-Methode quantitativ bestimmen. Eine Möglichkeit, um einen prokoagulatorischen Zustand zu erfassen, bietet die von Hemker et al. beschriebene automatische Erstellung von Thrombogrammen (CAT – calibrated automated thrombogram), bei denen die Menge an gebildetem Thrombin, einem der wichtigsten Faktoren der Blutgerinnung, während des Gerinnungsprozesses gemessen wird.

Unklar ist in diesem Zusammenhang bislang die Rolle der Thrombozyten. Es wird vermutet, dass die Thrombozyten, welche mittlerweile als im Zentrum der primären und sekundären Hämostase stehend angesehen werden, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der genannten, bedrohlichen Komplikationen einnehmen. Hierzu passt die Erkenntnis, dass Thrombozytenaggregationshemmer wie Clopidogrel als Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt die Mortalität senken. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Clopidogrel oder durch Inhibitoren des von Thrombozyten exprimierten Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung die endotheliale Funktion verbessert wurde.

Zwar konnte für den Beginn der Behandlung mit Clopidogrel eine Verbesserung der endothelialen Funktion nachgewiesen werden, aber dieser Effekt hielt nicht langfristig an. Zudem besteht für Clopidogrel eine pharmakodynamische

Wirkvariabilität aufgrund von Loss-of-Function-Allellen, sowie ein hohes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten.

Der Einfluss der neuen Antiaggregantien auf Endothelfunktion, Inflammation und oxidativen Stress wurde bis dato noch nicht untersucht. Zudem wurden Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht mit den oben genannten Methoden im Rahmen einer klinischen Studie gegeneinander getestet.

In der EST-Studie (Endothelium, Stenting and antiplatelet Therapy - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor study) wurden 136 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, welche einen Drug-Eluting-Stent erhalten haben, über einen Zeitraum von vier Wochen mit einem der drei antiaggregatorischen Medikamente behandelt. Die EST-Studie war eine prospektive, monozentrische, randomisierte klinische Prüfung der Phase IV im Parallelgruppendesign.

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, den Einfluss von Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel auf die FMD und auf die Thrombozyten-abhängige Thrombingenerierung in vitro mittels CAT-Methode zu untersuchen.

Die Nullhypothesen dieser Arbeit lauteten:

*Bei Patienten mit einem akutem Koronarsyndrom, welche einen Stent erhalten haben, führt die Behandlung mit Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel zu*

- *keiner Änderung der FMD*
- *keiner Änderung der Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT)*

---

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1 Pathophysiologischer Hintergrund**

#### **2.1.1 Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bilden die Haupttodesursache in Europa (7). Obwohl die Mortalitätsraten in den letzten Jahrzehnten rückläufig sind, ist die Koronare Herzerkrankung (KHK) mit ihren klinischen Manifestationen (Stabile Angina pectoris, Herzinfarkt) für über ein Drittel aller weltweiten Todesfälle bei Individuen über 35 Jahre verantwortlich (8).

Die KHK ist assoziiert mit zum Großteil modifizierbaren Risikofaktoren wie Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Arterieller Hypertonie, genetischer Disposition, Alter und Geschlecht.

Eine koronare Herzkrankheit beschreibt einen Zustand bei dem es wiederkehrend zu einer inadäquaten Blut- und Sauerstoffversorgung des Myokards kommt. Der häufigste Grund hierfür sind über einen längeren Zeitraum entstandene atherosklerotische Verengungen einer oder mehrerer epikardialer Koronararterien, was bei erhöhtem Sauerstoffbedarf zu einer regionalen myokardialen Ischämie führen kann. So kann es im Falle einer stabilen KHK bei körperlicher Belastung oder psychischer Aufregung zur klinischen Manifestation der Ischämie in Form von pectanginösen Beschwerden kommen. Bei der abrupten Entwicklung einer schweren Ischämie, wie sie bei einem totalen oder subtotalen koronaren Verschluss vorkommt, zeigt sich das Bild eines akuten Koronarsyndroms, bei dem je nach elektrokardiographischen und laborchemischen Befunden zwischen instabiler Angina pectoris, NSTEMI (Non-ST-Elevation Myokardinfarkt) und STEMI (ST-Elevation Myokardinfarkt) unterschieden wird. Ursache des Gefäßverschlusses ist zumeist ein Gefäßthrombus aufgrund eines rupturierten atherosklerotischen Plaques oder einer Gefäßerosion. In der Folge besteht die Notwendigkeit einer Revaskularisation, welche zumeist mittels perkutaner Koronarintervention mit Implantation eines Stents oder bei Nichtverfügbarkeit mittels medikamentöser Thrombolyse (und anschließender Stentimplantation) versucht wird. Eine der wichtigsten Therapiestrategien des akuten Koronarsyndrom nach der Revaskularisation ist die duale Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung weiterer atherothrombotischer Ereignisse wie einer In-Stent-Thrombose oder In-Stent-

Restenose. Dazu wird aktuell zumeist Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) kombiniert.

### **2.1.2 Atherosklerose und endotheliale Dysfunktion**

Atherosklerose beschreibt einen pathologischen Prozess, der Krankheiten an den koronaren, cerebralen und peripheren Arterien verursacht (9). Historisch wurde Atherosklerose als eine Ansammlung von Cholesterin und Thromben an und in der arteriellen Gefäßwand gesehen (10). 1858 erkannte Rudolf Virchow zusätzlich eine aktive entzündliche Gewebereaktion, welche bereits in frühen Lebensjahren auftreten kann und in verschiedenen Schweregraden voranschreiten kann. Obwohl die Atherosklerose eine der meiststudierten Krankheitsentitäten darstellt, gibt es keinen Konsens bezüglich einer umfassenden Hypothese zur Pathogenese. Aktuell wird die Atherosklerose als ein Zusammenspiel von erhöhtem oxidativem Stress, Entzündungsprozessen, einer fehlgeleiteten Immunantwort, Lipidablagerungen und genetischer Prädisposition gesehen (11)(12). Die Ursache der ursprünglichen Läsion der endothelialen Gefäßschicht, welche atherosklerotische Prozesse initiiert, ist nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass Low-density Lipoproteine (LDL) und ihre oxidierte Form (OxLDL) in der arteriellen Intima akkumulieren und eine spezifische Immunabwehr auslösen, was eine Kaskade von Ereignissen auslöst, welche in der Bildung atherosklerotischer Läsionen endet. Diese Ansammlung von Lipiden wird „fatty streak“ genannt (13). Andere Faktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Rauchen und Hyperhomocysteinämie, welche zu einer Schädigung von Endothelzellen führen können und damit eine Endotheliale Dysfunktion - als einen frühen Schritt der Atherosklerose - auslösen können, wurden zusätzlich beschrieben (14)(15). All diese Faktoren, im Zusammenspiel mit Ernährungsweise (16) und Umweltfaktoren (17), beeinflussen direkt oder indirekt die Konversion von LDL zu OxLDL, einem entscheidenden Prozess in der Atherogenese. Endothelzellen und glatte Muskelzellen der Gefäßwand reagieren auf OxLDL und produzieren Interleukine und Cytokine, wodurch selektiv Monocyten in die Gefäßintima einwandern und zu Makrophagen differenzieren. Dort internalisieren sie oxLDL und werden zu Schaumzellen, einem Typikum für atherosklerotische Läsionen. Multiple Chemokine und Wachstumsfaktoren, produziert vom aktivierten Endothel, und Makrophagen wirken folglich auf glatte Muskelzellen der Media ein und induzieren deren Proliferation und Einwanderung in die Intima. Dort synthetisieren diese Komponenten

extrazellulärer Matrix und tragen damit bei zur Bildung eines fibromuskulären Plaques. Fortschreitender struktureller Umbau führt zur Bildung einer bindegewebigen Kappe. Diese umhüllt einen lipidreichen, nekrotischen Kern, welcher vor allem aus abgestorbenen Schaumzellen und weiteren Zellbestandteilen besteht, begleitet von verschiedenartiger Ausprägung umgewandelter Matrix und Calcifizierung.

Die endotheliale Dysfunktion nimmt eine zentrale Rolle sowohl in der Atherogenese, als auch in der Entwicklung vaskulärer Thrombosen und myokardialer Ischämien ein. Das Endothel ist nicht nur eine einfache Barriere zwischen Gefäßlumen und -wand, sondern vielmehr eine Einzelzellschicht, welche auf physikalische und chemische Signale durch Produktion von multiplen autokrinen und parakrinen vasoaktiven Faktoren reagieren kann. Diese Faktoren regulieren die zelluläre Adhäsion, die Aufrechterhaltung der Hämostase, die vaskuläre Permeabilität, die Proliferation glatter Muskelzellen, die vaskuläre Inflammation und die Vaskulo- und Angiogenese (18)(19). Zudem wird der optimale Gefäßtonus aufrechterhalten durch Kontrolle von Vasokonstriktion und -dilatation, wodurch eine adäquate Endorganperfusion gewährleistet wird (20). Der Gefäßtonus ist abhängig von endothelial produzierten Vasodilantien, wie Stickstoffmonoxid, Prostacyclin, hyperpolarisierender Faktor EDHF (endothelium-derived hyperpolarising factor) und C-Typ natriuretisches Peptid. Demgegenüber stehen vasokonstriktive Faktoren wie Endothelin-1 und Thromboxan. Somit kann das intakte Endothel auf verschiedene Stimuli wie Scherstress, transmuralen Druck oder auch Temperaturänderungen, mentalen Stress und Medikamente reagieren. Stickstoffmonoxid (NO) ist hierbei der bedeutendste Faktor. 1980 in seiner Funktion erstmals beschrieben (21), hat NO zahlreiche Funktionen. Generiert wird NO aus der Aminosäure L-Arginin unter anderem von einer konstitutiv in den Endothelzellen ausgebildeten endothelialen-NO-Synthase (eNOS). Es liegt gasförmig vor und kann so Zellmembranen penetrieren und in die nähere Umgebung diffundieren. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit löst es seine Effekte lokal und vorübergehend aus. Hauptsächlich wirkt NO auf die intrazelluläre, lösliche Guanylatcyclase, wodurch zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) gebildet wird, was in glatten Muskelzellen zu einer Relaxation und damit zur vaskulären Dilatation führt (22).

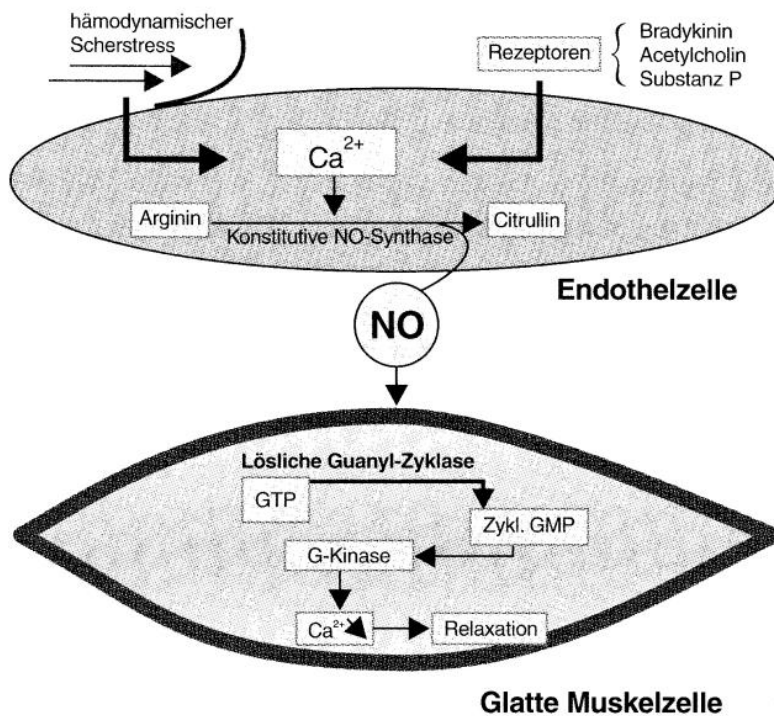


Abb. 1: Bildung von NO, modifiziert nach (109)

Zusätzlich zu seinen vasorelaxierenden Eigenschaften ist NO in der Lage inflammatorische Prozesse, zelluläre Proliferation und prothrombotische Prozesse zu inhibieren, indem es verschiedenartige Proteine s-nitrosyliert und damit in ihrer biologischen Aktivität hemmt (23). Unter normalen physiologischen Bedingungen wird die eNOS hauptsächlich durch laminaren Scherstress aktiviert. Zusätzlich kann sie durch verschiedene Signalmoleküle wie Bradykinin, Adenosin, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), Serotonin und Acetylcholin stimuliert werden (24).

Endotheliale Dysfunktion wurde ursprünglich als Terminus für Abnormalitäten in der Produktion oder der Bioverfügbarkeit von NO und damit verbundenen Veränderungen in der Reaktivität von Gefäßen benutzt. Erweitern lässt sich der Begriff auf alle maladaptiven Veränderungen des funktionellen Phänotyps der endothelialen Zellen, welche mit der Unfähigkeit des Endothels, seine vielfältigen regulativen Aufgaben wahrzunehmen, einhergehen (25).

Endotheliale Dysfunktion entsteht auf dem Boden der meisten genannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes (26), Alter (27), arterielle Hypertonie (28) und Hyperlipidämie (28). Die Pathogenese ist ein Zusammenspiel verschiedener komplexer Mechanismen, bei denen oxidativer Stress im Mittelpunkt steht. Erhöhte intrazelluläre Superoxid Anionen führen zu NO Inaktivierung, Bildung von Peroxinitrit,

Hemmung der Prostacyclinbildung und Stimulation der Endothelinbildung (29). All diese Faktoren zusammen führen zu einem vasokonstriktiven und prokoagulatorischem Milieu. Dies bedeutet, dass die endotheliale Dysfunktion nicht nur einen frühen Entwicklungsschritt der Atherosklerose darstellt, sondern selbst auch in späteren Stadien zur Progression atherosklerotischer Läsionen beitragen kann. Die endotheliale Dysfunktion kann zudem ausgelöst/verstärkt werden durch systemische und lokale Schädigungen der Gefäße wie Inflammation oder im Falle des koronaren Stentings einer mechanischen Schädigung (30)(31).

## **2.2 Thrombozyten und Hämostase**

### **2.2.1 Primäre Hämostase**

Thrombozyten sind diskoid-geformte Zellen, die von ihren Vorläuferzellen im Knochenmark, den Megakaryozyten, abgespalten werden. Sie werden unter dem Einfluss vom Thrombopoetin freigesetzt und zirkulieren für 7 bis 10 Tage im Blut (32). Thrombozyten enthalten keine DNA, aber mRNA, mit der sie limitiert Proteine synthetisieren können. Sie enthalten eine erhebliche Menge an präformierten Molekülen in ihren Granula, welche bei Aktivierung entleert werden können. Unter Ruhebedingungen werden vom Endothel NO und Prostacyclin freigesetzt, welche die Thrombozytenaktivierung und –aggregation hemmen. Wenn durch Gefäßverletzung oder Plaqueruptur die endotheliale Barriere aufgehoben ist, adherieren die Blutplättchen an freiliegende subendotheliale Komponenten. Wenn im Blutfluss hoher Scherstress vorherrscht, bilden Multimere des zirkulierenden von-Willebrand-Faktors (vWF) eine Verbindung zwischen Kollagen und thrombozytärem Glykoprotein GPIb/IV/IX Komplex. Zudem kann Kollagen direkt an thrombozytären GPIa/IIa und GPVI-Rezeptoren binden. Die Bindung an den GPVI-Rezeptor sowie andere Mediatoren wie ADP, Serotonin und Thrombin, induzieren eine Aktivierung der Plättchen. Dabei kommt es zu einer Formveränderung und Pseudopodienbildung der Thrombozyten, was zur besseren Abdeckung der Wundfläche führt und die Bildung eines Thrombus begünstigt. Weiterhin kommt es zur Entleerung prothrombotischer Faktoren aus den thrombozytären Granula wie ADP und Serotonin. ThromboxanA<sub>2</sub> wird im Zytosol über die Zyklooxygenase-1 (COX-1) generiert und per Diffusion extrazellulär freigesetzt. ADP kommt bei der Aktivierung umliegender Blutplättchen eine Schlüsselrolle zu: Durch Bindung an den P2Y<sub>1</sub> Rezeptor wird Gq-vermittelt die

intrazelluläre Calciummobilisierung, der Formwandel und die reversible Plättchenaggregation induziert (33). Über Bindung an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor wird Gi-vermittelt eine verstärkte Granulasekretion induziert und die irreversible Plättchenaggregation unterstützt (34). Somit spielt ADP mit seinen Rezeptoren eine wichtige Rolle in einem Amplifikationsprozess (35). Letztlich kommt es zur Aktivierung des GpIb/IIIa Rezeptors, durch welchen sich verschiedene Thrombozyten mittels Fibrinogen oder vWF miteinander verbinden und damit aggregieren. Dadurch werden weitere Thrombozyten rekrutiert und es entsteht ein Netz aus verbundenen Thrombozyten, welches zunächst den Ort der Gefäßverletzung abdichtet und auch als „weißer Thrombus“ bezeichnet wird. Damit ist die primäre Hämostase abgeschlossen.

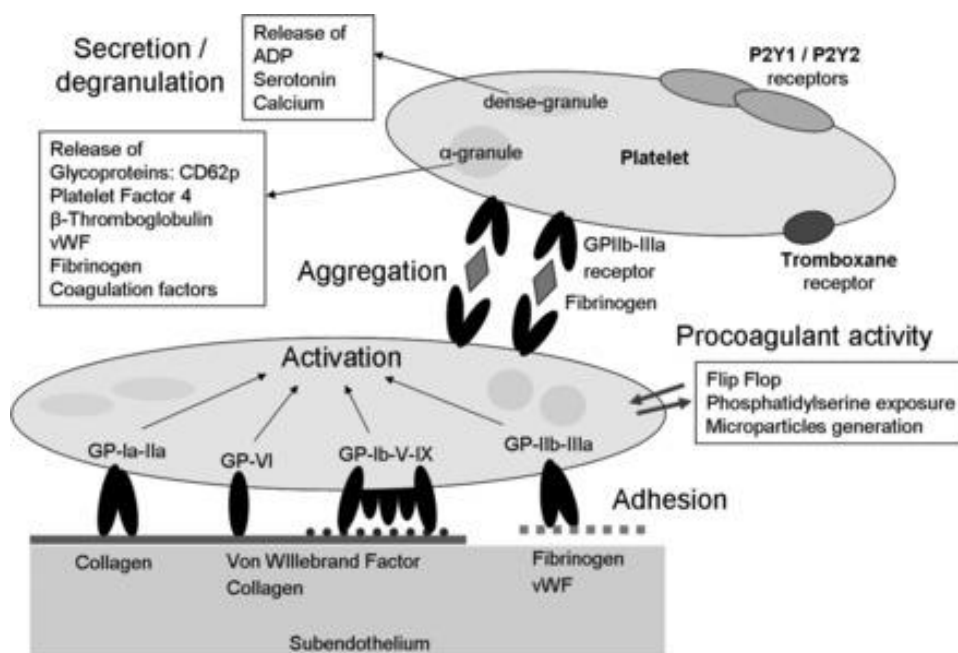


Abb. 2: Übersicht primäre Hämostase, aus (110)

## 2.2.2 Sekundäre Hämostase

Der beschriebene Prozess allein reicht nicht, um einen stabilen Thrombus zu bilden. Es läuft parallel, vermittelt durch die Gerinnungsfaktoren des Blutes, eine Reaktion ab, die zur Stabilisierung des entstehenden Thrombus mittels Bildung von Fibrinfäden führt. Klassischerweise wurde die sekundäre Hämostase unterteilt in einen intrinsischen und extrinsischen Anteil mit einer gemeinsamen Endstrecke. Diese Einteilung ist zwar hilfreich in der Interpretation der Blutgerinnungstest aPTT und PT, bildet aber nur unzusammenhängend die physiologischen Vorgänge ab. Es hat sich daher das zellbasierte Modell der Gerinnung etabliert (36), welches die Gerinnung nicht in Kaskaden einteilt, sondern in drei überlappende Stadien: Initiation,



Amplifikation und Propagation. Bei einer Gefäßverletzung wird subendothelialer Tissue Faktor (TF) frei, wodurch Faktor VII aktiviert wird. Der Komplex aus TF/VIIa, auch als extrinsische Tenase bezeichnet, aktiviert am Ort der Verletzung in der subendothelialen Matrix dann die Faktoren IX und X zu IXa und Xa und initiiert damit die sekundäre Hämostase. Durch den Faktor Xa werden nun geringe Mengen Thrombin gebildet, welche aber nicht ausreichen, um relevante Mengen an Fibrin zu bilden. Das Thrombin gelangt zu den Thrombozyten, wodurch diese aktiviert werden. Zudem werden dort die Faktoren XI, VIII und V aktiviert. Hierdurch wird der Amplifikationsprozess gestartet. Als ein Beispiel der Wechselwirkungen von primärer und sekundärer Hämostase sei erwähnt, dass Thrombin den Faktor VIII aktiviert, welcher daraufhin den im nicht-aktiven Zustand gebundenen vWF freigibt, welcher dann die Thrombozytenadhäsion fördert. Durch die thrombininduzierte Aktivierung der genannten Faktoren wird letztlich auf den Thrombozyten die intrinsische Tenase, bestehend aus Faktor IX und VIII, aktiviert, welche um ein vielfaches potenter Faktor X aktivieren kann als die extrinsische Tenase (37). Faktor Xa bildet dann zusammen mit dem durch Thrombin aktivierten Faktor Va einen Komplex, wodurch große Mengen an Thrombin gebildet werden. Man spricht im Zusammenhang dieses Propagationsprozesses auch vom „Thrombin-Burst“. Das auf der Thrombozytenoberfläche gebildete Thrombin ist nun in der Lage Fibrinogen zu Fibrin zu spalten. Die entstandenen Fibrinmoleküle lagern sich anschließend zu Fibrinsträngen zusammen, welche durch Faktor XIII, der ebenfalls durch Thrombin aktiviert wird, stabilisiert werden. In dem nun vernetzten Thrombus verfangen sich zunehmend Erythrozyten, weshalb er auch als „roter Thrombus“ bezeichnet wird.

### **2.2.3 Thrombin**

Thrombin wurde 1872 von Alexander Schmidt unter den Namen „Fibrinferment“ erstmals beschrieben als ein Enzym, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt (38). Es handelt sich um eine durch  $\text{Na}^+$  aktivierbare, allosterische Serinprotease der Chymotrypsinfamilie. Das Gen für Prothrombin befindet sich auf dem Chromosom 11 (11p11-q12) (39). Gebildet in der Leber, handelt es sich bei Thrombin um zwei mittels einer kovalenten Disulfidbrücke miteinander verbundene Polypeptidketten, mit einer kürzeren A-Kette und einer längeren B-Kette, welche den Eingang zu dem aktiven Zentrum bildet und alle bekannten aktiven Epitope beinhaltet (40).

Aufgrund seiner allosterischen Regulation durch  $\text{Na}^+$  wurde lange Zeit von einem Modell ausgegangen, bei dem Thrombin in zwei Konformationen vorliegen kann: einer

antikoagulatorischen („slow-state“) und einer prokoagulatorischen („fast-state“) Konformation. Dieses Modell wurde zuletzt zugunsten eines dynamischeren Modells verlassen, da sich zeigte, dass es nicht nur einen „slow-state“ gibt, sondern eine Vielzahl von Konformitäten, welche zudem jeweils unter dem Einfluss von gebundenen Liganden stehen und sich in unterschiedlichem Maße auf die Koagulabilität auswirken (41).

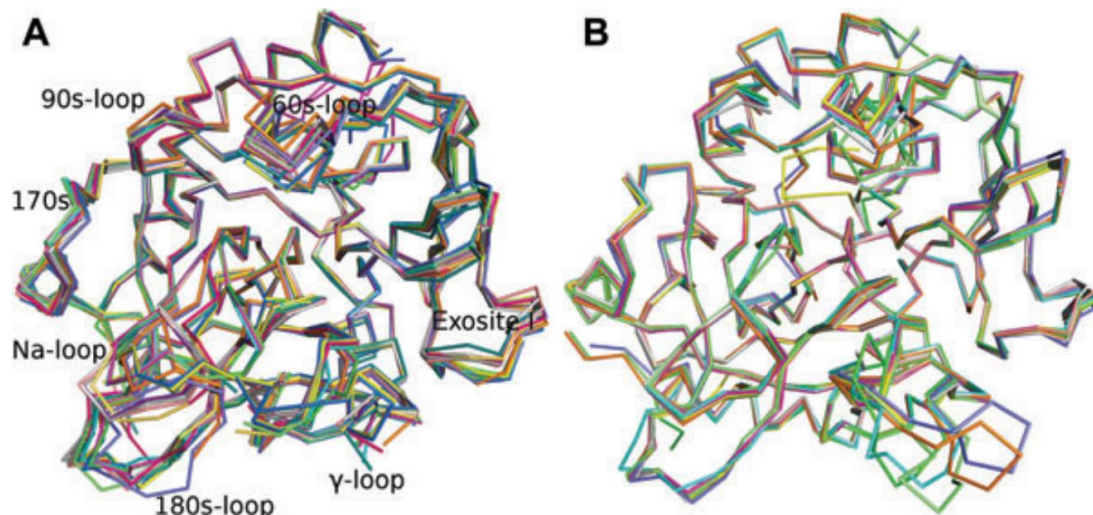


Abb. 3: Thrombin-Molekül, aus (1)

Legende: A = slow-state, B = fast-state

Die Bildung von Thrombin aus seinem Vorläufermolekül Prothrombin (Faktor II) bildet den zentralen Schritt der Blutgerinnung. Seine Aktivität ist streng reguliert um einerseits bei Bedarf eine schnelle Blutgerinnung zu ermöglichen und andererseits unkontrollierte Thrombosen zu verhindern (42). Thrombin interagiert mit multiplen Substraten und Kofaktoren und ist damit sowohl an pro- als auch antikoagulatorischen Prozessen beteiligt.

Seine antikoagulatorische Eigenschaft übt es dahingehend aus, als es an einem intakten Endothel an Thrombomodulin bindet, wodurch Protein C aktiviert wird. Protein C seinerseits inaktiviert zusammen mit seinem Kofaktor Protein S die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa (33), zwei essentielle Kofaktoren für die Faktoren X und IX, so dass letztlich die Thrombingenerierung vermindert wird.

Thrombin übt noch weitere Funktionen aus: Es hat eine zentrale Rolle in Entzündungsreaktionen und hat unterstützende Funktionen in Bereichen wie der embryonalen Gefäßentwicklung, der Angiogenese, der Neurodegeneration/Neuroprotektion sowie bei Reparaturprozessen von Gewebe nach

Traumata (43). Weiterhin ist Thrombin in der Lage eine Reihe an proatherogenen und plaquedestabilisierenden Effekten auszulösen: So fördert es die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen der Gefäßwände und es ist in der Lage Leukozyten anzulocken. Weiterhin ist Thrombin in der Lage Proteolyse und Apoptose zu induzieren (44)(45).

### 2.3 ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten

Einer perkutanen Koronarintervention mit Stenteinlage nachfolgend ist eine Sekundärprophylaxe arterieller Thrombosen indiziert. Hierzu wird je nach Risikostratifizierung und Stenttyp der COX1-Inhibitor ASS mit einem ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten in unterschiedlichen Regimen kombiniert, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren antiaggregatorischen Medikamenten (46).

Die in der EST-Studie verabreichten Medikamente haben als pharmakodynamisches Ziel den ADP P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor hat eine Schlüsselrolle in der Amplifikation der Plättchenaktivierung (35).

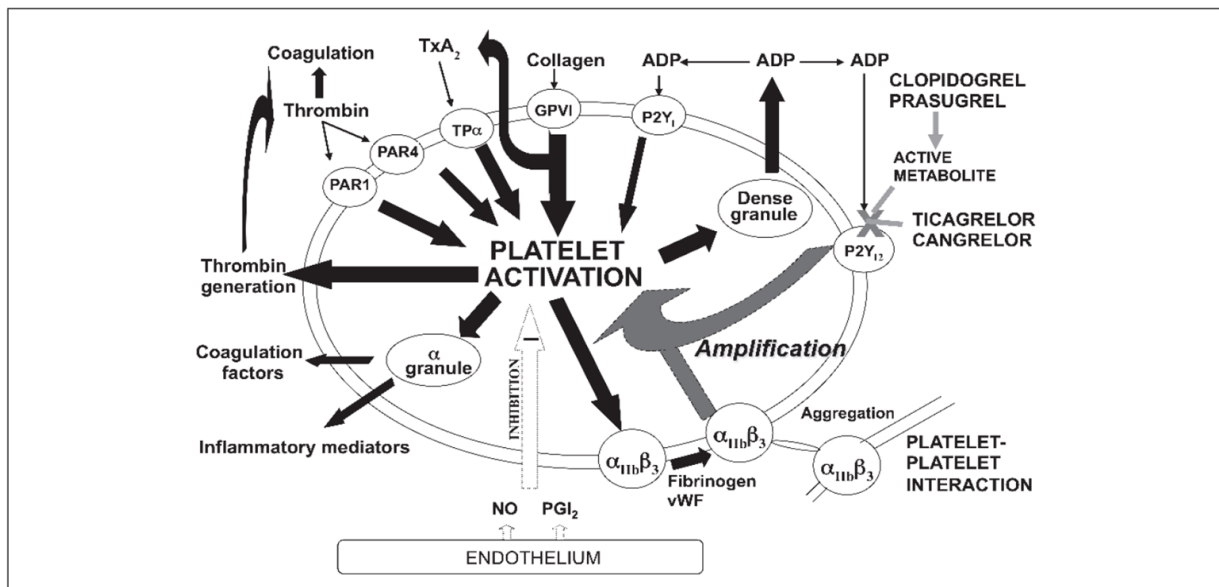


Abb. 4: Überblick über die Aktivierungsmechanismen von Thrombozyten, aus (2)

Wenngleich es Medikamente, die den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor blockieren, bereits seit den 1970er Jahren gibt (47), wurde der Rezeptor auf molekularer Ebene erstmals 2001 von Hollopeter et al beschrieben (34). Es handelt sich um einen transmembranösen G-Protein-gekoppelten Rezeptor mit ADP als hauptsächlichen Agonisten und Adenosintriphosphat (ATP) und weiteren Triphosphaten als Antagonisten. Seine wichtige Rolle in der primären Hämostase zeigt sich unter anderen in Studien mit P2Y<sub>12</sub>-

knock-out-Mäusen, welche eine markant erhöhte Blutungszeit aufwiesen oder Patienten mit kongenitalem P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor Mangel, welche schwere Hämorrhagien entwickelten (48). Die Aktivierung des G<sub>α<sub>12</sub></sub>-Anteils des Rezeptors bewirkt eine Inhibition der intrazellulären Adenylatcyclase. In der Folge kommt es zu einer PI3Kb Aktivierung, welche die wichtigste Rolle im Amplifikationsprozess im Rahmen der Thrombozytenaktivierung innehat (49). Somit wirken diese Medikamente hochpotent antiaggregatorisch.

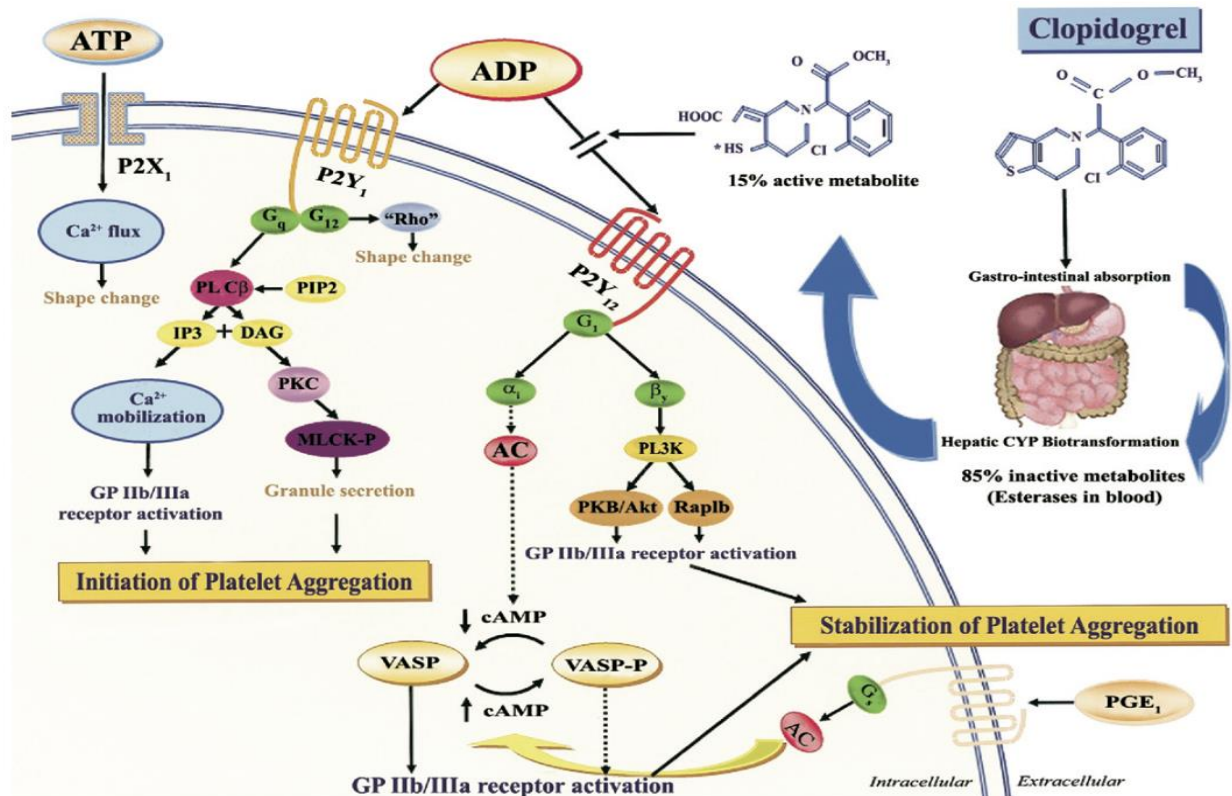


Abb. 5: P2-Rezeptoren und die Wirkweise von Clopidogrel, aus (3)

### 2.3.1 Antiinflammatorisches Potential

Zusätzlich kommt es als Folge einer geringeren Aktivierung der Thrombozyten zu einer verminderten Mediatorausschüttung aus den thrombozytären Granula. Da ein Teil dieser Mediatoren, wie zum Beispiel sCD40L, PF4 und RANTES, auch proinflammatorischer Natur sind, wird den ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten auf diesem Wege eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben (50) (51). Zudem bewirkt eine Antagonisierung des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors indirekt eine Hemmung der Freisetzung von PSGL-1 und P-Selectin, welche eine Schlüsselrolle in der Verbindung von Thrombozyten und Leukozyten haben (52). Die Bindungen amplifizieren die Vorgänge in beiden Zelltypen, so dass zum Beispiel von Leukozyten vermehrt

proinflammatorische Mediatoren wie IL-1, IL-6 oder TNF-alpha ausgeschüttet werden (53). Eine zusätzliche Erklärung für die antiinflammatorischen Wirkung könnte in der Antagonisierung von P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren liegen, welche ebenfalls auf dendritischen Zellen, vaskulären glatten Muskelzellen und Makrophagen exprimiert sind (54).

Zu den P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten zählen zum einen die Thienopyridine Clopidogrel und Prasugrel und zum anderen das Cyclopentyltriazolopyrimidin Ticagrelor. Im Rahmen der Prophylaxe arterieller Thrombosen nach einer Herzkatheteruntersuchung mit Stenteinlage wird heutzutage bevorzugt auf eine duale Plättchenhemmung gesetzt. Dabei werden die Thromboxan- und die ADP-induzierte Plättchenaktivierung gehemmt. Thromboxaninhibition wird durch die irreversible Antagonisierung der COX-1 mittels ASS erreicht und die ADP-induzierte Aktivierung über die im Folgenden beschriebenen P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten.

### 2.3.2 Thienopyridine: Clopidogrel

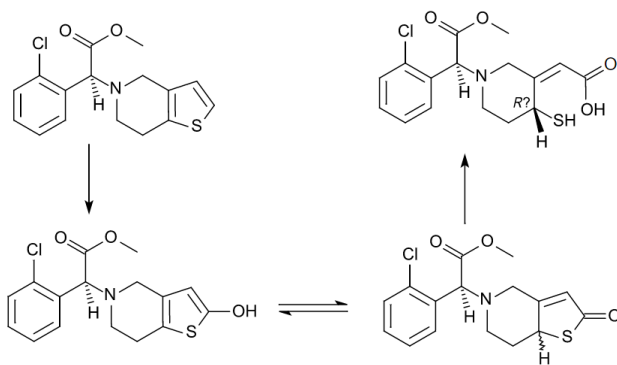


Abb. 6: Metabolisierung von Clopidogrel zum wirksamen Thiolderivat, aus (4)

Die Thienopyridine wurden ursprünglich als antiinflammatorische Medikamente entwickelt. Ihre Eigenschaft der Thrombozytenhemmung wurde erst später entdeckt (47). Ticlopidin stellte die erste Generation der Thienopyridine dar und konnte sich in den 1980er Jahren in klinischen Studien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen etablieren (55). Allerdings wies es zum Teil schwere hämatologische Nebenwirkungen auf. Clopidogrel, ein Thienopyridin der zweiten Generation, stellt die Weiterentwicklung des ersten Thienopyridins Ticlopidin dar. Es wurde 1998 erstmals am europäischen Markt zugelassen. Im Gegensatz zu seinem Vorgänger wies es eine bessere Verträglichkeit auf und fand damit weite Verbreitung in der Therapie vaskulär-ischämischer Erkrankungen, besonders beim akuten Koronarsyndrom (56). Clopidogrel ist ein oral einzunehmendes Prodrug, welches zunächst hepatisch unter

dem Einfluss von Cytochrom P450-Enzymen in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt werden muss (57). Dies kann zu einem verzögerten Wirkungseintritt führen, daher wird initial eine Aufsättigungsdosis (Loadingdose) gegeben um einen optimalen (d.h. schnelleren) plättchenhemmenden Effekt zu erzielen (57). Der aktive Metabolit bindet schließlich irreversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor und entfaltet so seine antiaggregatorische Wirkung.

Clopidogrel wurde initial mit ASS in der CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in patients with risk of ischaemic events) verglichen, in der sich Clopidogrel im Hinblick auf Reduktion von ischämischen Ereignissen bei stattgehabtem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder symptomatischer pAVK überlegen zeigte (58). In der CURE-Studie (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) zeigte sich, dass die Kombination von Clopidogrel mit ASS in Form einer dualen Plättchenhemmung (DAPT) zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität und Inzidenz von Schlaganfällen bei Patienten mit NSTEMI führte (59). Der Vorteil einer DAPT zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit STEMI in der CLARITY-TIMI Studie (60), sowie einer Studie, bei der eine DAPT nachfolgend einer elektiven Koronarangiographie mit Stentversorgung administriert wurde (61). Obwohl die Effizienz von Clopidogrel gut belegt ist, zeigte sich eine pharmakodynamische Wirkungsvariabilität unter verschiedenen Bedingungen aufgrund von Loss-of-Function CYP2C19 Allelen, Interaktionen mit anderen Medikamenten oder anderen klinischen Faktoren (62). So genannte „High on treatment platelet reactivity“ als Maß für die prothrombotische Eigenschaft des Blutes unter Therapie mit Clopidogrel ist assoziiert mit erhöhten unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (63).

### **2.3.3 Thienopyridine: Prasugrel**

2009 wurde mit Prasugrel ein Thienopyridin der dritten Generation zugelassen. Es ist ebenfalls ein oral einzunehmendes Prodrug, welches als irreversibler Inhibitor des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors fungiert. Es zeichnet sich allerdings durch eine höhere Effizienz und einen schnelleren Wirkungseintritt aus. Dies wurde durch eine Veränderung des Moleküls und damit einhergehend eine veränderte hepatische Metabolisierung erreicht, was zu einer erhöhten Generierung von aktiven Metaboliten im Vergleich zu Clopidogrel führt (64). In einer großen klinischen Studie (TRITON-TIMI 38) zeigte sich gegenüber Clopidogrel eine Reduktion von ischämischen Ereignissen um 19 % und insbesondere eine um 52 % erniedrigte Rate an Stentthrombosen (65). Im Gegenzug kam es allerdings zu einer um 32 % erhöhten Rate an großen Blutungsereignissen. In

der ACCOAST-Studie wurde untersucht, ob eine frühere Therapieeinleitung mit Prasugrel vor Beginn einer PCI bei Patienten mit NSTEMI von Vorteil ist (halbe loading Dose von 30mg vor und 30mg nach der PCI). Dies konnte nicht gezeigt werden, hingegen zeigten sich eine erhöhte Rate von Blutungskomplikationen (66). Dies führte zu einem Rote-Hand-Brief und zu einer entsprechenden Empfehlung in der Fachinformation. Somit darf die Loadingdosis von Prasugrel erst nach einer Katheterintervention gegeben werden. Um dieser Empfehlung Rechnung zu tragen, musste das Behandlungsregime der EST-Studie nach der Interimsanalyse entsprechend geändert werden.

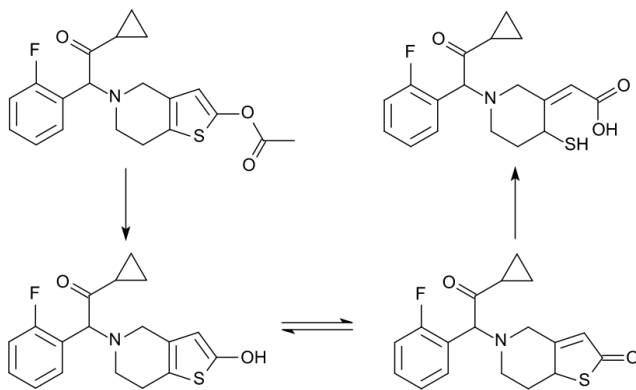


Abb. 7: Metabolismus von Prasugrel, aus (120)

### 2.3.4 Cyclopentyltriazolopyrimidine: Ticagrelor

Ticagrelor gehört zur Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine. Es ist ein oral einzunehmendes Medikament, welches als reversibler Antagonist P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors wirkt und zudem einen inhibitorischen Effekt auf den Equilibrativen Nukleosid Transporter Typ 1 (ENT1) hat, was zu einer verminderten Adenosinwiederaufnahme führt. Dies führt zu einer erhöhten extrazellulären Adenosinkonzentration, was pleiotrope vorteilhafte Effekte auf die Gefäße mit sich bringt (67). In der PLATO-Studie zeigte sich im Vergleich mit Clopidogrel eine Reduktion in Bezug auf Myokardinfarkte und andere vaskuläre Ereignisse. Zudem zeigte sich eine erniedrigte kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität, welche bei Prasugrel in der TRITON-TIMI-38 Studie nicht gesehen wurde. Hingegen zeigten sich für Ticagrelor charakteristische Nebenwirkungen in Form von Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen (Bradykardie). Beide Nebenwirkungen sind meist nur passager, können jedoch auch zum Abbruch der Therapie mit Ticagrelor führen. Die Blutungsrate war, wie im Falle von Prasugrel,

gegenüber Clopidogrel ebenfalls erhöht. In einer weiteren Studie (PEGASUS TRITON 54) wurde untersucht, ob es von Vorteil ist, eine DAPT mit Ticagrelor länger als für den bisher empfohlenen Zeitraum von 12 Monaten fortzuführen (dann mit 2x 60mg/d statt 2x 90mg/d). Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei erhöhtem Blutungsrisiko. In der GLOBAL-LEADERS Studie wurde Ticagrelor in Kombination mit Acetylsalicylsäure zum einen post-PCI und über 23 Monate als Monotherapie versus der Standardtherapie (12 Monate DAPT + 12 Monate ASS Monotherapie) getestet. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Mortalität, das Auftreten ischämischer Ereignisse und auf Blutungskomplikationen (68).

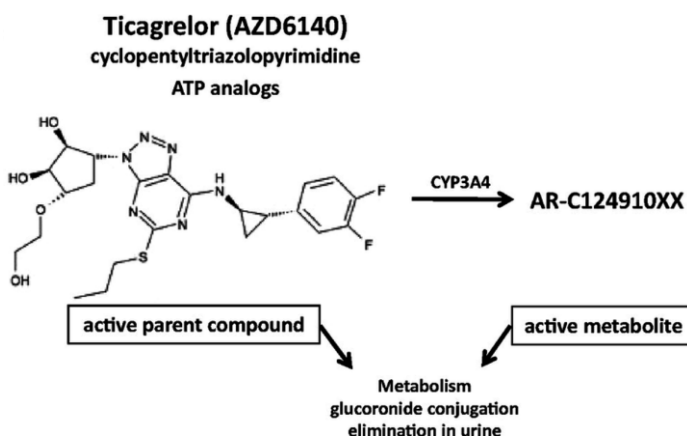


Abb. 8: Metabolismus von Ticagrelor, aus (5)

## 2.4 Assessment

### 2.4.1 Evaluation der arteriellen Gefäßfunktion im Kontext einer perkutanen Koronarintervention

Das Endothel bildet als innerste Schicht aller Blutgefäße ein großes parakrines Organ, welches verschiedene Faktoren zur Regulation des Gefäßtonus, des Zellwachstums, der Leukozyten-Thrombozyten-Interaktion und der Thrombogenität sezerniert. Damit hat es eine zentrale Rolle in der Hämostase der Gefäße. Endotheliale Dysfunktion meint die Unfähigkeit des Endothels, adäquat auf verschiedene Stimuli zu reagieren. Dies äußert sich zum Beispiel in der Unfähigkeit der Gefäße bei erhöhtem Scherstress zu dilatieren. Einer gestörten endothelialen Funktion wurde eine zentrale Rolle in der Entwicklung der Atherosklerose und verschiedener kardiovaskulärer Krankheiten zugeschrieben (69).



In den frühen 1990er Jahren entwickelten Celermajer et al. die Untersuchungsmethode der Fluss-abhängigen Dilatation der arteriellen Gefäße im Bereich der Brachialarterie (70). Im Verlauf wurde die Technik dahingehend verändert, dass die Endothelfunktionsmessung auch am Unterarm über der Radialisarterie durchgeführt werden kann, was statistisch zu gleichwertigen Ergebnissen führt und dabei eine einfachere Durchführbarkeit verspricht (71). Ergänzt wurde das Konzept der FMD von Gori et al. 2008 durch die Einführung der L-FMC (low-flow mediated constriction). Während es bei maximalem Scherstress physiologisch zu einer flussabhängigen Dilatation der Gefäße kommt (FMD), kommt es bei erniedrigtem Fluss zu einer Konstriktion der Gefäße (L-FMC) (72). Durch die L-FMC lässt sich eine komplementäre Information erhalten, die die Ergebnisse der FMD-Messungen sinnvoll ergänzt und unterstützen kann (73).

Die Messung der FMD ist heutzutage in der klinischen Forschung, nicht aber der klinischen Praxis, etabliert aufgrund der Tatsache, dass sie nicht-invasiv durchzuführen ist (74). Allerdings ist zu konstatieren, dass valide Ergebnisse von der Expertise der Untersucher abhängen und eine hohe Reliabilität mehrere Wiederholungsmessungen erfordert. Ferner ist der Peak-Diameter als Antwort auf eine reaktive Hyperämie, nur sehr kurz. So könne Fehlmessungen auftreten. Zudem besteht eine Abhängigkeit der Gefäßdilatation vom Scherstress, welcher interindividuell variieren kann (121). Ferner wird eine spezielle Auswertungssoftware benötigt, welcher in der klinischen Routine zumeist nicht zur Verfügung steht.

Im Laufe der Zeit konnte gezeigt werden, dass die peripher gemessene FMD mit der Evaluation der endothelialen Funktion der Koronararterien mittels Acetylcholintest korreliert (75). Für die FMD konnte eine Korrelation zu Ausmaß und Schwere von koronarer Atherosklerose gezeigt werden (76). Zudem lassen sich durch die Messung vielfältige prognostische Informationen im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen erhalten, die dem der invasiven Messung gleichwertig sind (77). Weiterhin zeigte sich, dass es nach einer Koronarintervention zu einer beeinträchtigten Endothelfunktion kommt, und dass das Ausmaß dieser Dysfunktion als Maß für individuelle Langzeitergebnis anzusehen ist (78)(79)(80).

#### **2.4.2 Thrombozytenfunktionstests: Messung der Thrombingenerierung**

Da Thrombin eine zentrale Rolle in der Hämostase innehat, gab es schon früh Bestrebungen eine zuverlässige und einfach durchführbare Methode zu entwickeln, welche die Menge des gebildeten Thrombins im zeitlichen Ablauf der Blutgerinnung darstellt.

Traditionelle Testverfahren, wie die Prothrombinzeitmessung (PT) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) messen die Zeit bis zur Bildung eines fibrinreichen Thrombus, wodurch sich eine Aussage über die Gerinnbarkeit des Blutes ergibt (87). Daraus ergeben sich Informationen über grobe Störungen der Gerinnung, zum Beispiel bei ausgeprägtem Mangel von Gerinnungsfaktoren (87). Allerdings sind sie nicht sensitiv für leichte hämostatische Störungen, zum Beispiel im Rahmen von Lebererkrankungen oder bei leichteren Ausprägungen von Hämophilien. Zudem wird eine erhöhte Koagulabilität meist nicht dargestellt, welche ein erhöhtes Thromboserisiko mit sich bringt. Was fehlt sind detaillierte Informationen über den gesamten Verlauf von Gerinnungsprozessen, wie zum Beispiel der Menge an gebildetem Thrombin während der Koagulation. Die traditionellen Testverfahren bilden im Gegensatz zu den Thrombingenerierungstests nur den Verlauf der Initiationsphase und damit unter 2 % des gebildeten Thrombins ab (88).

Thrombingenerierungstest (TGA = Thrombin generation assays) sind bereits Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelt worden (89) und stellten sich als valide und umfassende Funktionstest der Blutgerinnung heraus. Allerdings wurden sie lange Zeit weder in Forschung noch in der klinischen Praxis angewandt, da die konventionelle „subsampling Methode“ sehr arbeitsaufwändig war und ausreichend qualifiziertes Laborpersonal benötigte. Hierbei wurden während des Gerinnungsprozesses in kurzen Intervallen kleine Proben entnommen (subsamples), in welchen dann die Thrombinkonzentration gemessen wurde. 1993 wurde von Hemker et al. die automatisierte Messung eingeführt, welche auf einer optischen Dichtemessung im plättchenarmen Plasma (= platelet-poor-plasma (PPP)) basierte (90). Dabei wurden chromogene Thrombinsubstrate benutzt, welche langsam konvertieren und nicht zu fest an Thrombin binden. Hierdurch wird der Gerinnungsprozess nicht gestört. Nachteil der Methode war, dass sie zunächst nicht für Messungen im plättchenreichen Plasma (= platelet-rich-plasma (PRP)) geeignet war.

Hemker et al. entwickelten die Methode weiter, indem sie mittels eines fluoreszierenden Substrates erreichten, dass mehrere Proben zum gleichen Zeitpunkt automatisiert gemessen werden können (Calibrated automated Thrombogramm = CAT) (90) (91). Dabei wird das zu testende Plasma (PRP oder PPP) in die

Ausbuchtung einer Testplatte gegeben und anschließend werden die Reagenzien Tissue-Factor (TF), Phospholipide, fluoreszierendes Substrat, Calciumchlorid hinzugeben. Das fluoreszierende Signal wird von einer speziellen Computersoftware (Thrombinoscope, BV Netherlands) aufgezeichnet und mittels Vergleichs zu einer standardisierten Thrombinaktivität wird ein Thrombogramm erstellt und die relevanten Parameter berechnet.

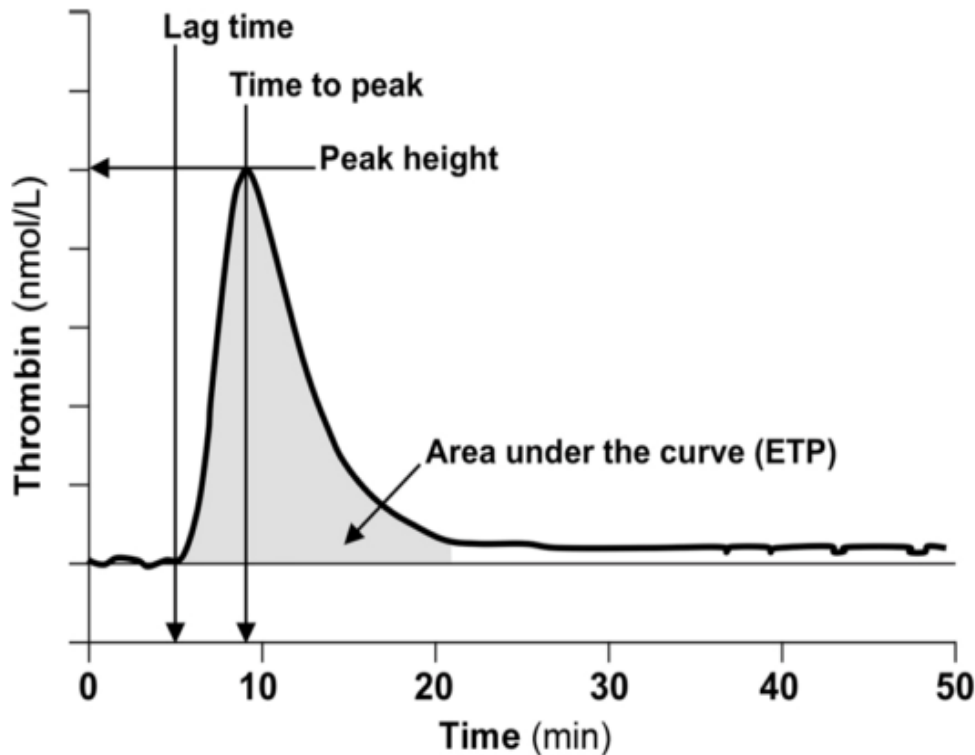


Abb. 9: Typisches Thrombogramm mit relevanten Parametern, aus (6)

Die Lagtime (Verzögerungszeit) beschreibt die Zeit in der die ersten, quantitativ geringen Mengen Thrombin gebildet werden und ist äquivalent zur Blutungszeit bei höherer Sensitivität (6). Der Peak zeigt den Zeitpunkt an, an dem die maximale Menge Thrombin gebildet wird. Die „Time-to-Peak“ meint die Zeit von Start bis zum Peak und beschreibt die Geschwindigkeit der Thrombingenerierung. Das ETP (endogenes Thrombin Potential) beschreibt die Fläche unterhalb der Kurve und repräsentiert die Summe der enzymatischen Aktivität von Thrombin einer Plasmaprobe über die Zeit (92).

Basierend auf diesen Erkenntnissen lässt sich anmerken, dass TGA das Potential haben im klinischen Bereich zur Diagnostik von Erkrankungen des hämostatischen Systems eine größere Rolle einzunehmen. Einschränkend ist hierbei die Tatsache,

dass es noch keine anerkannte Standardisierung des Testprinzips gibt (106), wenngleich diesbezüglich schon Versuche unternommen wurden (107).

Mittels der CAT-Methode können Aussagen über die Koagulabilität und damit über Blutungs- und Thrombosegefährdung getroffen werden. Zudem ist das Messverfahren sensibel gegenüber allen antithrombotischen Medikamenten.

---

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studieninfrastruktur**

##### **3.1.1 Studiendesign**

Die klinische Prüfung EST ist eine monozentrische, randomisierte, für den Untersucher verblindete Phase IV Studie im Parallelgruppen-Design.

Die drei Behandlungsgruppen waren:

Gruppe 1: Loading dose 600 mg Clopidogrel, Erhaltungsdosis 75 mg 1x tgl.

Gruppe 2: Loading dose 60 mg Prasugrel, Erhaltungsdosis 10 mg 1x tgl.

Gruppe 3: Loading dose 180 mg Ticagrelor, Erhaltungsdosis 2x 90 mg tgl.

Der Behandlungszeitraum betrug 4 Wochen. Nach Studienabschluss erfolgte die Entblindung und die entsprechende Weiterbehandlung über die nächsten 11 Monate.

##### **3.1.2 Studienpopulation**

Hauptdiagnose:

Patienten mit V.a./bestehender koronare(r) Herzkrankheit, instabiler AP und NSTEMI mit Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung. Rekrutiert aus der Chest-Pain-Unit oder über die Aufnahmekoordination des Zentrums für Kardiologie – Kardiologie I der Universitätsmedizin Mainz.

##### **3.1.3 Randomisierungskriterien**

Patienten mit Vorliegen aller Einschlusskriterien bzw. Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien wurden auf eine der drei Behandlungsarme randomisiert.

##### **3.1.4 Einschlusskriterien:**

- Frauen und Männer zwischen 18 und 75 Jahren
- Eine mit einem Drug-eluting Stent (DES) behandelbare Koronarstenose
- Der Prüfungsteilnehmer ist in der Lage, Art, Umfang und individuelle Konsequenzen der klinischen Prüfung zu verstehen

- 
- Unterschriebene und eigenhändig datierte Einwilligungserklärung liegt vor, bevor irgendeine prüfungsspezifische Maßnahme durchgeführt wird
  - Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

### **3.1.5 Ausschlusskriterien:**

- Patienten mit folgenden Laborparametern: CRP > 5-facher Wert der oberen Normwertgrenze vor der Stentimplantation, AST und ALT 3 > -facher Wert der oberen Normwertgrenze, Serum-Kalium > 5,5 mmol/l, Serum-Kreatinin  $\geq 1,8$  mg/dl bei Frauen und  $\geq 2,0$ mg/dl bei Männern
- Patienten, deren Langzeittherapie mit Nitraten vor der Endothelfunktionsmessung nicht abgebrochen werden kann
- Patienten mit infektiösen oder entzündlichen Krankheiten
- Patienten mit schweren Erkrankungen, die lebensverkürzend sind
- Patienten mit Akutem Koronarsyndrom, die innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn eine Stentimplantation hatten
- Bekannte Herzinsuffizienz (LV-EF  $\leq 40$  %, NYHA III-IV)
- PCI oder koronarer Bypass in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn, anhaltende Behandlung mit einem der Studienmedikamente vor Studienbeginn
- Schlaganfall
- Nierenfunktionsstörung
- Änderungen in der Behandlung mit  $\beta$ -Blockern, Statinen oder ACE-Hemmern sowie Angiotensin-Rezeptorblockern in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn
- Schwangerschaft und Stillen, unzureichende Verhütung
- Körpergewicht < 60 kg
- Aktive Blutungen

- Patienten mit bekannter Allergie gegen Inhaltsstoffe der Prüfmedikation oder ähnlicher Substanzen
- Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten drei Monate vor dem Screening
- Patienten, die vom Prüfarzt als unzuverlässig und nicht in der Lage, sich an die im Prüfplan vorgesehenen Maßnahmen zu halten, angesehen werden oder nicht in der Lage sind, die Einwilligungserklärung zu unterschreiben
- Patienten mit einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt
- Therapie mit CYP3A4-Medikation (z.B. Ketoconazole, Proteaseinhibitoren, Makrolid Antibiotika)
- Therapie mit Antikoagulantien (z. B. Phenprocoumone, Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban)

### 3.1.6 Prüfpräparate

Die in der EST-Studie eingesetzten Prüfpräparate sind Clopidogrel ratiopharm<sup>®</sup> (Clopidogrel), Efixent<sup>®</sup> (Prasugrel) und Brilique<sup>®</sup> (Ticagrelor). Bei allen drei Präparaten handelt es sich um ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten. Im Anhang befinden sich Auszüge aus den Fachinformationen der Medikamente zum Zeitpunkt der Studie. Hier sind insbesondere Hinweise über potenzielle Nebenwirkungen beschrieben.

Dosierungsangaben:

Pharmakon	Loading dose	Dauerbehandlung
		Morgens
Clopidogrel	600 mg (8 Tabletten á 75 mg)	75 mg (1 Tablette)

Prasugrel	60 mg (6 Tabletten á 10mg and 2 Tabletten placebo)	10 mg (1 Tablette)
Ticagrelor	180 mg (2 Tabletten á 90 mg and 6 Tabletten placebo)	2x 90mg (2 Tabletten)

### 3.1.7 Randomisierung und Verblindung

Die Randomisierung in einem 1:1:1 Verhältnis wurde vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Studien (IZKS) vorgenommen. Die Randomisierungslisten wurden beim IZKS aufbewahrt. Eine Kopie dieser Liste wurde der Apotheke der Universitätsmedizin zur Verfügung gestellt. Auf Basis dieser Liste wurde die Studienmedikation vorbereitet und verpackt. Zudem erhielt der Prüfer einen Satz Notfallbriefumschläge, die im Falle eines Notfalls zur Identifizierung der Studienmedikation geöffnet werden konnten (Entblindung).

### 3.1.8 Probandenzahl und Abschätzung des Stichprobenumfangs

Grundlage zur Abschätzung des Stichprobenumfangs war der primäre Endpunkt, die flussabhängige Dilatation (flow mediated dilatation= FMD). Es wurde eine Teststärke von 90 % und ein  $\alpha$ -Fehler von 0.05 festgelegt. Die Standardabweichung zwischen den Gruppen wurde mit 3 % angegeben, und der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen mit 2,6 %. Unter Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von 30 % wurde mit maximal 72 Probanden pro Behandlungsgruppe und einer Interimsanalyse nach 18 eingeschlossenen Probanden pro Gruppe geplant.

### 3.1.9 Ausschluss aus der Studie

Folgende Gründe führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Wunsch des Patienten
- Bedarf an gemäß Protokoll nicht erlaubter Medikation



- 
- Entscheidung des Prüfarztes im Sinne eines Wohlergehens des Patienten
  - Abbruch einer Studienmedikation-bedingten SAE, Tod
  - Mangelnde Compliance des Patienten
  - Schwangerschaft
  - Implantation eines Drug-Eluting Stents war nicht möglich
  - Analyse der Endothelfunktion war nicht möglich

### **3.1.10 Ethische Aspekte und Compliance mit den ICH-GCP-Richtlinien**

GCP- Richtlinien:

Die Studie wurde nach den Regeln der Good- Clinical- Practice durchgeführt. Des Weiteren wurde die Studie nach gesetzlichen Vorgaben des Arzneimittelgesetzes (AMG, 6. Abschnitt § 40- 42) und des Bundesdatenschutzgesetzes durchgeführt.

### **3.1.11 Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Jeder Proband musste schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären. Hierbei erhielt der Patient ein Exemplar, ein weiteres wurde in die Patientenakte abgeheftet. Vor der Einwilligung wurde der Proband ausführlich vom Studienleiter bzw. seinem Vertreter über Hintergründe, Ablauf, Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt. Hierbei wurde dem Probanden auch mitgeteilt, dass ein Widerruf der Einwilligung jederzeit möglich ist und ohne Nachteile für den Probanden ist. Der Proband erklärt sich dabei ebenfalls bereit, dass seine erhobenen Daten als nicht personenbezogenen Daten an Dritte (Behörden, IZKS) weitergegeben werden können.

### **3.1.12 Dokumentation**

Die Erfassung der Studiendaten erfolgte mittels selbst erstellter Dokumentationsformulare. Für jeden Patienten wurde eine Akte angelegt. Erfasst wurden neben den demographischen Daten auch die Medikation und die

Befundanamnese. Ein geschriebenes und befundetes EKG und die Ausdrücke der Laborwerte wurden ebenfalls zu der Patientenakte beigefügt.

Zeitnah zur schriftlichen Dokumentation wurden alle studienrelevanten Daten in eine elektronische Case Report Form (eCRF) mittels Remote Data Entry (RDE) eingegeben. Sowohl die Betreuung des eCRF als auch die statistische Auswertung erfolgte durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Studien (IZKS) in Mainz.

### **3.1.13 Probandenversicherung**

Wie bei klinischen Studien vorgeschrieben, wurde für diese Studie eine Probandenversicherung abgeschlossen:

Versicherer: HDI-Gerling Versicherung AG

Versicherungsnr.: 5701030703010

Der Patient erhielt für die Teilnahme keine finanzielle Entschädigung.

### **3.1.14 Informationsbrief**

Jeder Studienteilnehmer erhielt nach Einschluss in die Studie einen Informationsbrief (siehe Anhang) mit allen relevanten Informationen zur Studie.

### **3.1.15 Datenmanagement**

Die während der Visite erhobenen Daten wurden direkt in die erstellten Formulare eingetragen. Zeitnahe wurden die Daten aus den Formularen in die elektronischen Case Report Forms (eCRF) erfasst. Die Erstellung und Betreuung der eCRF oblag dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Studien (IZKS) in Mainz.

### **3.1.16 Qualitätssicherung**

Das IZKS übernahm das Datenmonitoring der Studie. Es fanden regelmäßig Monitoringtermine statt, in denen u.a. Quelldaten und eCRF- Einträge überprüft wurden.

## **3.2 Unerwünschte Ereignisse**

### **3.2.1 Definition unerwünschter Ereignisse**

Für ein unerwünschtes Ereignis (AE= adverse event) wurde die Definition der GCP herangezogen. Danach handelt es sich hierbei um ein unerwartetes Auftreten von medizinischen Symptomen oder Parametern, die den Patienten beeinträchtigen - unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gab. Ein AE kann beispielsweise ein neues Symptom, eine neue Diagnose, ein Unfall, Veränderungen der Laborparameter oder eine Verschlechterung des bestehenden Krankheitszustandes innerhalb der Studie sein. Unerwünschte Ereignisse wurden in nicht schwere und schwere unerwünschte Ereignisse eingeteilt.

### **3.2.2 Erfassung von unerwünschten Ereignissen**

Die Studienteilnehmer wurden eingehend über das mögliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen aufgeklärt. Hinsichtlich des Auftretens konnten sich die Studienteilnehmer jederzeit telefonisch melden. Des Weiteren wurde jedem Studienteilnehmer ein Patiententagebuch ausgehändigt, in dem möglichen unerwünschten Ereignisse eingetragen werden konnten. Falls ein unerwünschtes Ereignis eintrat, wurde diesbezüglich die Schwere und ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. Alle AE`s wurden sowohl in der Patientenakte, als auch im eCRF dokumentiert und bewertet. Schwere unerwartete Ereignisse (SAE) mussten in das eCRF und ein Faxformular eingetragen und dem IZKS innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden.

### **3.2.3 Schwere unerwünschte Ereignisse**

Als schweres unerwünschtes Ereignis (SAE= serious adverse event) wurde ein Ereignis klassifiziert, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- eine stationäre Behandlung erforderlich machte,
- eine dauerhafte Beeinträchtigung der Gesundheit bewirkte,
- eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler bewirkte.

### **3.2.4 Unerwartete unerwünschte Ereignisse**

Alle bisher nicht beschriebenen Reaktionen auf die Studienmedikation wurden als unerwartet und unerwünscht betrachtet.

### **3.2.5 Beziehung zur Studienmedikation**

Die Beziehung zur Studienmedikation musste bei allen AE`s und SAE`s vorgenommen werden. Dabei wurde klinisch, unter Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen entschieden. Alle AE`s und SAE`s wurden dabei in folgende Schweregrade eingeteilt:

- Gering Kurzzeitiges Ereignis, welches für den Patienten tolerierbar war und zu keiner Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten führte.
- Mäßig Ein Ereignis, welches zur Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten führte.
- Schwer Ein Ereignis, welches zu einer deutlichen Beeinträchtigung und des Befindens und der Verhinderung der normalen Aktivität führte.

Der Studienkoordinator hatte darüber zu entscheiden, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Korrelation zwischen Studienmedikation und dem Auftreten eines AE bzw. SAE bestand. Dabei wurde eine Einteilung in sicher, vermutlich, möglich, unwahrscheinlich, ohne Bezug, unbekannt und nicht abschätzbar vorgenommen.

### **3.2.6 Konsequenzen beim unerwünschten Ereignis**

Der Studienkoordinator musste beim Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses über die Konsequenzen entscheiden. Hierbei wurde gewählt zwischen:

- Keine Behandlung erforderlich
- Behandlung erforderlich
- Hospitalisation
- Patientenausschluss
- näher zu spezifizierende andere Behandlung

### **3.2.7 Ereignisausgang**

Der Studienkoordinator war verpflichtet, den Ausgang jedes Ereignisses zu dokumentieren. Dabei wurde gewählt zwischen wiederhergestellt, verbessert oder anhaltend.

## **3.3 Studienablauf und Rekrutierung**

Zu Beginn der Studie gab es sieben Visitertermine (Endpoints, siehe Grafik) im Zeitraum von vier Wochen.

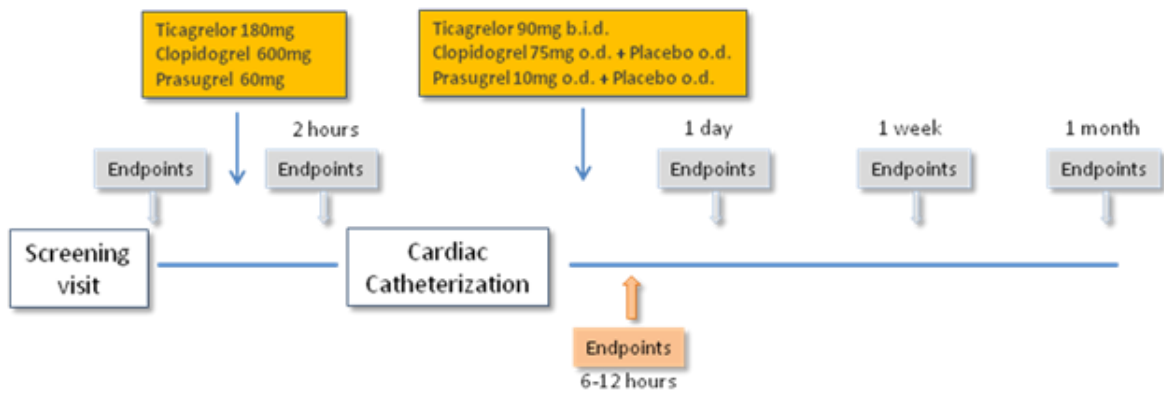


Abb. 10: Studienablauf vor Interimsanalyse

Dieser Ablauf musste nach der Interimsanalyse verändert werden aufgrund eines "Rote-Hand-Briefes" zu Prasugrel vom November 2013 (108). In der ACCOAST-Studie zeigte sich, dass bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, die einen Teil der Prasugrel-Dosis vier Stunden vor einer diagnostischen Koronarangiographie erhielten, ein erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen besteht (66). Es wurde empfohlen, die gesamte Prasugrel-Dosis erst am Zeitpunkt einer Koronarangiographie zu verabreichen, und nicht bereits vorher. Deshalb erfolgte in der EST-Studie die Randomisierung und erste Gabe der Studienmedikation (loading dose) erst unmittelbar nach der Stentimplantation. Diese Änderung wurde in einem Amendment des Studienprotokolls umgesetzt.

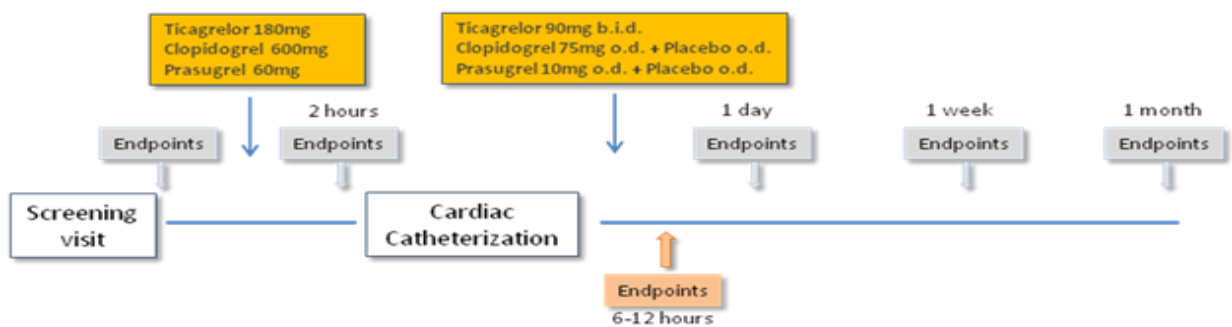


Abb. 11: Studienablauf nach Interimsanalyse

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus dem Aufnahmemanagement des Zentrums für Kardiologie – Kardiologie I und aus der Chest-Pain-Unit der Universitätsmedizin Mainz. Bei vermuteter koronarer Herzerkrankung mit typischer Symptomatik und hämodynamischer Stabilität, einer instabilen AP oder einem

NSTEMI wurden die potenziellen Probanden von einem Studienarzt angesprochen und ausführlich über die Studieninhalte aufgeklärt. Zudem wurden sie auf das Vorliegen aller Einschlusskriterien bzw. das Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien hin befragt bzw. untersucht.

### 3.4 Visitenübersicht

Bei vorliegender Einwilligungserklärung folgten die verschiedenen Visiten:

Screening Visite (Baseline):

- Körperliche Untersuchung, medizinische Vorgeschichte
- Vitalzeichenkontrolle: Blutdruck/Puls/Körpertemperatur
- Blutentnahme: Labor I (CK, Troponin I, Nierenfunktion) und Labor II (Thrombozytenfunktion, sowie Blutproben zur späteren Messung von kardiovaskulären Markern nach Zentrifugation und einfrieren)
- Messung der Endothelfunktion + Messung der reaktiven Hyperämie
- Bei Frauen Schwangerschaftstest
- Messung von Körpergewicht und Größe und die Bestimmung des Body mass Index (BMI)

Visite 1: Randomisation (Zuteilung zur Behandlungsgruppe)

Visite 2: (entfällt nach Interimsanalyse):

- Messung der Endothelfunktion + Reaktiver Hyperämie
- Blutentnahme
- Messung der Vitalzeichen (Blutdruck, Temperatur, Puls)
- Gabe der Loading dose

direkt anschließend:

- Durchführung der Herzkatheteruntersuchung
- Falls kein Stent implantiert wird: Ende der Studie  
Falls ein Stent implantiert wird: Aushändigung und Einnahme der Studienmedikation nach der PCI (nach der Interimsanalyse)

Visite 3: (6-12 Stunden nach Stentimplantation)

- Blutentnahme
- Dokumentation AEs

Visite 4: (1 Tag nach Stentimplantation)

- Blutentnahme
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie (siehe 1.)
- Dokumentation AEs

Visite 5: (7 Tage nach Stentimplantation)

- Blutentnahme (Labor II)
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie
- Dokumentation AEs

Follow up: (28 Tage nach Stentimplantation, Studienende)

- Blutentnahme (Labor II)
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie
- Körperliche Untersuchung
- Dokumentation AEs

### **3.5 Klinisch-chemische Blutuntersuchungen**

Es wurden zu verschiedenen Zeitpunkt Blut abgenommen (siehe 3.4):

Labor I:

- S- Monovette® 9mL (Serum), Produkt-Nr.: SAR021388 , Sarstedt
  - Lipidstatus (LDL, HDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride)
  - Ferritin
- S- Monovette® 7,5mL (Li-Heparin), Produkt-Nr.: SAR011604, Sarstedt
  - Elektrolyte
  - Kreatinin
  - Harnstoff

- Harnsäure
- Transaminasen (GOT, GPT)
- $\gamma$ GT
- Bilirubin (direkt, indirekt)
- hs- CRP
- Nüchternglucose
- S- Monovette® 2,6mL (Kalium- EDTA), Produkt-Nr.: SAR041901 , Sarstedt
  - Kleines Blutbild

Labor II:

Thrombozytenfunktionstests:

S-Monovette® 8,2mL (Citrat), Produkt-Nr.: SAR011606, Sarstedt

- LTA, CAT, FACS

S-Monovette® 1.6mL (Hirudin), Produkt-Nr.: SAR041959

- Multiplate

ELISA-Messungen:

- S- Monovette® 9mL (Serum), Produkt-Nr.: SAR021388 , Sarstedt
- S- Monovette® 7,5mL (Kalium- EDTA), Produkt-Nr.: SAR011605001, Sarstedt
- S- Monovette® 7,5mL (Li-Heparin), Produkt-Nr.: SAR011604, Sarstedt
- S- Monovette® 7,5mL (Li-Heparin), Produkt-Nr.: SAR011604, Sarstedt

Alle Röhrchen wurden bei 3000 rpm zentrifugiert und in Aliquots von 1 mL in Reaktionsgefäße gefüllt. Die Reaktionsgefäße wurden mit der Randomisierungsnummer, der Visite und dem Probenmaterial (Citrat, Lithium-Heparin, EDTA, Serum) beschriftet und bei  $-28^{\circ}\text{C}$  im Gefrierschrank gelagert.

### **3.6 Messung der Flow-mediated Dilatation (FMD)**

#### **3.6.1 Geräte/Materialien**

- GE vivid 7 Ultraschall-Gerät
- 14 MHz matrix Linearschallkopf
- Untersuchungsliege
- Blutdruckmanschette SC5 (6 x 83 cm) (Hokanson, Bellevue, WA, USA)



- 
- Sphygmomanometer (Welch Allyn, USA)
  - Automatisches Blutdruckmessgerät Boso medicus uno (Bosch und Sohn GmbH, DE)
  - Semiautomatisches Konturenerkennungsprogramm:
  - Cardiovascular Suite – FMD Studio, Version 3.1 (Quipu srl, Pisa/Italy)

### **3.6.2 Untersuchungsablauf**

Die Messung der arteriellen Gefäßfunktion fand in einem abgedunkelten Raum mit einer Raumtemperatur von 22- 24°C statt. Vor Untersuchungsbeginn wurde eine Ruhephase von mindestens 10 Minuten eingehalten, bei der die Patienten ruhig und bequem auf der Untersuchungsliege lagen. Es durfte zwei Stunden vor der Untersuchung nicht geraucht werden, keine koffeinhaltigen Getränke zu sich genommen werden und bis mind. 8 Stunden vor der Untersuchung kein Alkohol getrunken werden. Weiterhin durften bis zu 4 Stunden vor der Messung keine größeren Mengen Obst gegessen bzw. vitaminhaltigen Tabletten eingenommen werden. In den letzten 12 Stunden vor der Untersuchung durfte keine fettreiche Mahlzeit zu sich genommen werden und keine Nitrate oder Calciumantagonisten eingenommen werden. Nach einer 10- minütigen Ruhephase fand der Untersuchungsablauf wie folgt statt:

- Anlegen der Blutdruckmanschette am unbekleideten linken Unterarm unmittelbar proximal des Handgelenks.
- Eingabe der Patientendaten in die Software des Ultraschallgerätes
- Aufsuchen der A. radialis mittels Schallkopf. Hierbei wurde möglichst die Arterie auf der gesamten Länge dargestellt. Es wurde besonders darauf geachtet, dass die Intima und die Media klar dargestellt wurden und „Landmarks“ (charakteristische Gefäßabgänge, intramuskuläre Gefäßstrukturen) dargestellt werden konnten
- Einstellung des PW- Dopplers im Gefäßlumen
- Start der Messung in der Cardio-Suite, von nun an kontinuierliche automatische Messung des Gefäßdurchmessers
- Messung in Ruhe für 30 Sekunde zur Ermittlung des Basisdurchmessers

- Aufblasen der Blutdruckmanschette auf Werte > 200 mmHg (mindestens 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck des Patienten) für 4,5 Minuten, danach Ablassen der Luft aus der Manschette und eine weitere Messung über 5 Minuten

### 3.6.3 Auswertung

Die Auswertung des FMD- Wertes in % erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{FMD} = \frac{\text{Diameter post [mm]} - \text{Diameter prä [mm]}}{\text{Diameter prä [mm]}} \times 100$$

Legende:

Diameter prä: Durchmesser der A. radialis vor Blutstau

Diameter post: Durchmesser der A. brachialis nach Stauung

Formel 1: Berechnung der FMD

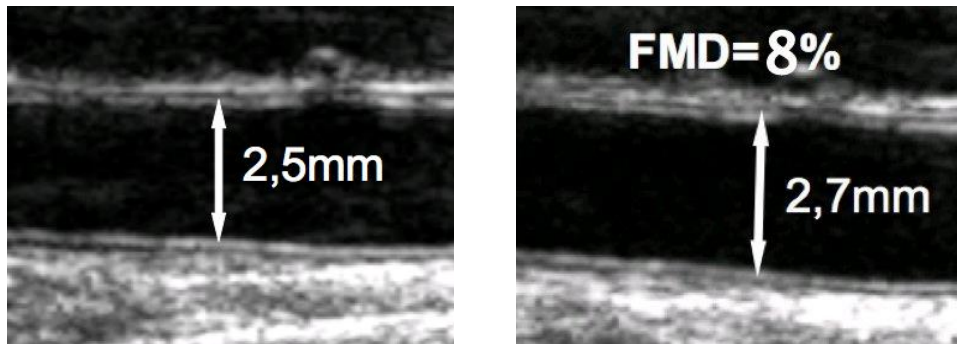


Abb. 12: Diameter der linken A. radialis vor und nach Blutstauung

## 3.7 Messung Calibrated automated Thrombogram (CAT)

### 3.7.1 Material

Geräte und Bezugsquellen:

- Thermo Scientific™ Fluoroskan Ascent™ FL Fluorometer und Luminometer für Mikrotiterplatten
- Thrombinoscope Software
- Wasserbad zur Inkubation der Reagenzien auf 37 °C
- Hämatologie-System KX-21N (Sysmex Deutschland, Norderstedt, Deutschland)

Reagenzien, Verbrauchsmaterial und Bezugsquellen:

- U-Boden 96-well Platte (Greiner, cat# 650161)
- Destilliertes steriles Wasser
- Pipetten
- FACS-Röhrchen
- Thrombinoscope-Reagenzien (PPP- and PRP-Reagent, Thrombin Calibrator, FluCa-Buffer and FluCa-Substrate by STAGO®)
- Platelet-poor plasma, platelet-rich plasma

### **3.7.2 Methode**

Fluorogene Bestimmung der Thrombingenerierung nach der CAT-Methode:

Nach Zugabe einer Tissue-Faktor-haltigen Reagenz oder direkter Zugabe von Thrombin (122), sowie einer Rekalzifizierung der Plasmaprobe wird mittels der CAT-Methode nach Hemker die Hydrolyserate eines fluorogenen Substrates (Z-GlyGly-Arg-Aminomethylcumarin) überwacht. Der Substratumsatz wird dabei durch eine Fluoreszenzmessung mittels eines Fluorometers ermittelt und spiegelt die Menge des gebildeten Thrombins in der Probe wider. Durch die gleichzeitige Messung eines Thrombin Kalibrators lassen sich verschiedene Störfaktoren wie der Innere Filtereffekt, der Substratverbrauch, das Altern der Lampe und der Filter, sowie die Farbe des Plasmas minimieren.

#### **3.7.2.1 Probengewinnung und Aufbereitung**

Für die Messung der Thrombingenerierung wurde plättchenreiches- und plättchenfreies Plasma (PFP) verwendet. Daher erfolgte nach der Blutentnahme die Zentrifugierung der mit Citrat versetzten Vollblutröhrchen bei 200 x g für 10 Minuten, um plättchenreiches Plasma (PRP) zu erhalten. Der Plasmaüberstand wurde in ein geeignetes Gefäß abpipettiert und es wurde im Sysmex die Thrombozytenkonzentration gemessen. Dann wurden die restlichen Vollblutröhrchen bei 2000 x g zentrifugiert, wodurch sich ein plättchenarmes Plasma (PPP) absetzte, welches in 1,5ml Eppendorf Gefäße zu je 1000 µl überführt wurde. Diese Gefäße wurden dann noch einmal bei 30.000 x g zentrifugiert, wodurch schließlich plättchenfreies Plasma (PFP) erzeugt wurde. Bei bekannter Konzentration des PRP

konnte nun durch Zugabe einer berechneten Menge von PFP ein Plasma mit einer Konzentration von 150.000/  $\mu\text{l}$  erstellt werden.

### 3.7.2.2 Pipettierschema und Reagenzien

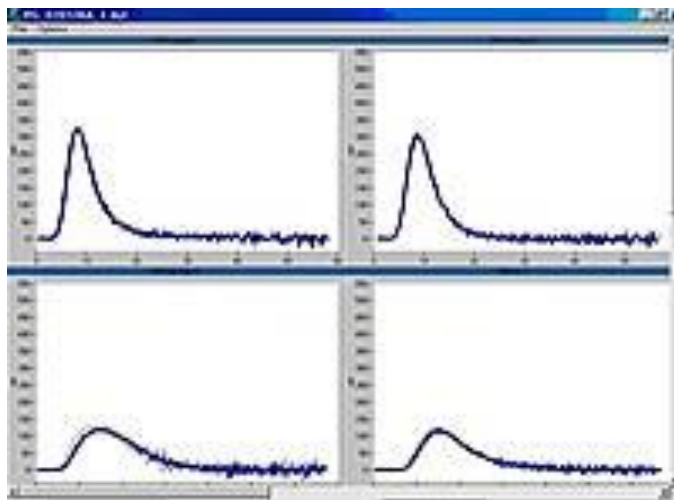
- 3x ( 20 $\mu\text{l}$  Calibrator + PFP )
- 3x ( 80  $\mu\text{l}$  PFP + 20  $\mu\text{l}$  PFP-Reagenz )
- 3x ( 80  $\mu\text{l}$  PRP/PFP (150,000/ $\mu\text{l}$ ) + 20 $\mu\text{l}$  PRP-Reagenz )
- 3x ( 80  $\mu\text{l}$  PRP/PFP (150,000/ $\mu\text{l}$ ) + 20 $\mu\text{l}$  Thrombin 0,05 U/ml finale Konzentration in 120  $\mu\text{l}$  Ansatz )
- 3x ( 80  $\mu\text{l}$  PRP/PFP (150,000/ $\mu\text{l}$ ) + 20 $\mu\text{l}$  Thrombin 0,1 U/ml finale Konzentration in 120  $\mu\text{l}$  Ansatz )

Um die Thrombingenerierung zu starten, wurden entweder Thrombin- oder Tissue Faktor (TF) enthaltene Reagenzien verwendet. Das PFP-Reagenz enthielt zusätzlich noch Phospholipide. Die Reagenzien befanden sich in einem lyophilisierten Zustand und wurden durch die Zugabe von 1 ml Aqua Dest gelöst. Der Thrombin Calibrator lag ebenfalls in lyophilisierter Form vor, wurde ebenfalls in 1 ml destillierten Wasser gelöst. Das gebrauchsfertige fluorogene Substrat („FluCa“) wurde in einem Verhältnis von 40 „Fluo-Substrate“ zu 1 „Fluo-Buffer“ hergestellt und schließlich in einem Wasserbad bei 37 Grad erwärmt.

### 3.7.2.3 Testdurchführung

Vor jeder Messung wurden mit Hilfe der Thrombinoscope Software die Mess- und Thrombin Calibrator-Wells auf der 96-Well-Mikrotiterplatte definiert. Nach Zugabe der Startreagenzien wurde die Platte in das Fluorometer gegeben und in der Software die Messung gestartet. Zunächst wurde die Platte für 10 Minuten bei 37 Grad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden 20  $\mu\text{l}$  des gebrauchsfertigen fluorogenen Substrates in jedes der befüllten Wells gegeben, so dass ein Gesamtvolumen von 120  $\mu\text{l}$  pro Well erreicht wurde. Die Signaldetektion erfolgte mit dem Fluorocan Ascent™ Fluorometer bei einer Exzitationswellenlänge von 390 nm und einer

Emissionswellenlänge von 460 nm. Das Messintervall lag bei 20 Sekunden. Die Gesamtdauer der Messung betrug 60 Minuten. Nach Beendigung der Messung wurden die Messdaten von der Thrombinoscope Software verarbeitet. Es erfolgte eine Korrektur der Daten der Mess-Wellen anhand des parallel gemessenen Thrombin Calibrators und die Kalkulation der TG-Kurve mit den Parametern: Latenzzeit, Thrombinpeak, endogenes Thrombinpotential (ETP), Zeit bis zum Peak und Reaktionsdauer. Die Rohdaten jeder Messung wurden in eine Excel-Arbeitsmappe exportiert.



**Messungen im PPP**

**Messungen im PRP**

Abb. 13: Darstellung der Kurven in der Thrombinoscope-Software

### 3.8 Klinische Datenevaluation

#### 3.8.1 Anamnese

Jeder Patient wurde während der Screening- Visite nach Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, stattgefundenen Operationen und kardiovaskulären Risiken (Hypertonie, Rauchen, Familienanamnese, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie) befragt. Als positive Familienanamnese wurde ein kardiovaskuläres Ereignis bei Verwandten ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr bei Frauen und vor dem 55. Lebensjahr bei Männern gewertet. Bei positiver Raucheranamnese (aktuell oder ehemals) wurde die Menge in Packyears (py) angegeben.

#### 3.8.2 Körperliche Untersuchung

---

Die Patienten wurden sowohl bei Studieneinschluss als auch bei Studienabschluss eingehend körperlich untersucht. Bei jedem Patienten wurden die Größe und das Gewicht vor und nach der Studie bestimmt.

### **3.9 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung des primären Endpunktes wurde vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Dabei wurde für die Tage 1,7 und 28 nach Stentimplantation ein lineares gemischtes Modell angewandt, bei dem die drei Behandlungsgruppen untereinander zu verschiedenen Zeitpunkten unter dem Aspekt einer unstrukturierten Kovarianzstruktur miteinander verglichen werden konnten.

Letzlich wurde eine modifizierte Intention-to-treat Analyse durchgeführt, bei der alle Patienten berücksichtigt wurden, die in der PCI wenigstens einen Stent erhalten haben und welche wenigstens eine FMD-Messung hatten. In der Primäranalyse wurden die FMD-Werte von Prasugrel und Ticagrelor separat vs Clopidogrel getestet (bei einem korrigierten  $\alpha$  Fehler von 0,05 nach Bonferroni-Adjustierung).

Die Auswertung des Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT) wurde vom Doktoranden mit Betreuung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik durchgeführt. Dabei wurde unter der Annahme einer unverbundenen Studienpopulation mehrere t-Tests durchgeführt.

Es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen, die p-Werte haben explorativen Charakter. Als Software diente SPSS Version 28.0.0 von IBM.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Anzahl eingeschlossener Patienten:

In der EST-Studie wurden 125 Patienten im Zeitraum vom 20.09.2012 bis zum 14.12.2014 gescreent und 90 davon in die Studie eingeschlossen. Das Alter der Patienten lag zwischen 39 und 75 Jahren.

Die Interimsanalyse wurde nach einer Randomisation von 30 Patienten pro Gruppe durchgeführt. Dabei hatten 57/90 Patienten einen Stent erhalten und 56 waren für den primären Endpunkt evaluierbar. Aufgrund der Interimsanalyse wurde ein weiterer Umfang von 18 eingeschlossenen Patienten pro Gruppe geplant. Die Rekrutierung wurde nach 36 weiteren Patienten gestoppt. Die finale Analyse wurde basierend auf 90 eingeschlossenen Patienten durchgeführt (Clopidogrel 31/Prasugrel 27/ Ticagrelor 32).

49 Patienten hatten einen NSTEMI, 41 Patienten eine instabile Angina Pectoris.

Behandlungsgleichheit:

Die Verteilung der Patienten in beiden Gruppen waren in den Häufigkeitsverteilungen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, demographischen Parametern und kardiovaskulärer Begleitmedikationen vergleichbar.

Im Folgenden ist die Verteilung der kardiovaskulären Risiken und der medikamentösen Vortherapie in den drei Behandlungsarmen zu entnehmen:

	Behandlungsgruppen					
	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD
Alter	31	62.2±10.3	27	60.6±7.8	33	60.5±9.0
NSTEMI (n,%)	18(58%)		14(52%)		17(52%)	
BMI	31	27.7±4.0	27	28.1±3.1	33	29.2±4.3
Cholesterin [mg/dl]	31	198±45	23	208±62	28	223±53
HDL-Cholesterin [mg/dl]	30	45±11	23	45±10	28	45±12
LDL-Cholesterin [mg/dl]	30	119±34	23	125±43.8	28	143±42
Triglyceride [mg/dl]	30	161±71	23	235±179	28	193±140
Creatinin [mg/dl]	31	1.0±0.2	27	0.9±0.2	33	0.9±0.1
Hämoglobin [g/dl]	31	15.2±1.4	27	15.1±1.3	33	14.8±1.1

	Behandlungsgruppen					
	Clopidogrel		Prasugrel		Ticagrelor	
	N	MW±SD	N	MW±SD	N	MW±SD
Kreatinin nach Stent [mg/dl]	29	0.9±0.2	27	0.9±0.2	33	0.9±0.2
Blutdruck, systolisch, mmHg	31	137±16	27	136±19	33	141±22
diastolisch, mmHg	31	81±9	27	82±13	33	83±13
Komorbiditäten						
Diabetes Mellitus Typ II	5(16%)		5(19%)		12(36%)	
Hypercholesterinämie	15(48%)		18(67%)		18(55%)	
Bluthochdruck	13(42%)		14(52%)		19(58%)	

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren und demographischer Parameter in den Behandlungsgruppen. MW= Mittelwert. SD= Standardabweichung.

## 4.2 Auswertungspopulation

Dem Studienprotokoll nach wurde die Datenanalyse den primären Endpunkt betreffend gemäß einer modifizierten Intention-to-treat (ITT) Population durchgeführt, die alle Patienten beinhaltet, die einen Stent bekommen haben und bei denen zumindest eine FMD-Messung durchgeführt wurde.

Dies trifft auf 90 Patienten zu, welche wie folgt auf die zwei Studienhälften aufgeteilt waren:

- 56 interim Patienten mit Stent (C/P/T= 20 /15/21)
- 34 post-interim Patienten mit Stent (C/P/T= 11/12/11)

Für die CAT-Messungen standen Daten von 78 randomisierten Patienten zur Verfügung (12 fehlende Patientendaten aus logistischen und labortechnischen Gründen). Die Aufteilung auf die Behandlungsgruppen war wie folgt: Clopidogrel 27-, Prasugrel 25- und Ticagrelor 26 Patienten.

## 4.3 Unerwünschte Ereignisse

Alle 125 Patienten, welche zumindest eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekamen (dazu zählen die 90 eingeschlossenen Patienten und 35 Patienten, die zwar die Studienmedikation als Loading dose erhielten, jedoch in der anschließenden



Koronarangiographie keinen Stent benötigten) wurden in der Sicherheitsanalyse berücksichtigt.

Es wurden bei 34 Patienten insgesamt 37 unerwünschte Ereignisse registriert. Dabei entfielen auf den Clopidogrel-Arm 12-, auf den Prasugrel-Arm 8- und auf den Ticagrelor-Arm 17 Ereignisse.

Eine Übersicht über die Adverse Events (AE) und die Serious Adverse Event (SAE) bieten die folgenden Tabellen.

16 (43.2%) aller AE wurden als mild eingestuft, 15 (40.5%) als mäßig and 6 (16.2%) als schwer.

2 (33.3%, 0.05 pro Patient) der 6 SAE ereigneten sich in der Clopidogrel Gruppe und vier (66.7%, 0.1 pro Patient) in der Ticagrelor Gruppe.

12 (32.4%, 0.1 pro Patient) AE wurden als SAE eingeschätzt folgend der Definition im Studienprotokoll. Bei keiner der SAE wurde ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen. 4 der 12 SAE entfielen auf die Clopidogrel-Gruppe, 1 SAE ereignete sich in der Prasugrel Gruppe und 7 SAE ereigneten sich in der Ticagrelor Gruppe. Hervorzuheben ist, dass es in der Ticagrelor-Gruppe einen Todesfall gab. Der Autopsie nach starb der Patient an einer koronaren Stentthrombose mit konsekutivem Myokardinfarkt und und einer Perikardtamponade. Ein ursächlicher Zusammenhang wurde als unwahrscheinlich beschrieben. Vermutet wurde eine Nicht-Einnahme der Studienmedikation. Die Kruke ließ sich jedoch nicht auffinden. Die SAE wurde dem System der SOC (system organ classes) zugeordnet. Die SOC mit den meisten SAEs (5) waren kardiale Störungen.

Organklassen (SOC)	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Total
Herzerkrankungen	1	0	4	5
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1	0	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	1	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1	0	0	1
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1	0	0	1
Erkrankungen des Nervensystems	1	0	0	1
Gefäßerkrankungen	0	0	1	1
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0	0	1	1

Tabelle 2: SAE Verteilung auf Organklassen

Zusammenfassend ereigneten sich nur 0,3 AE pro Patient. Zudem 0,1 SAE pro Patient. Es wurde keine SAR (serious adverse drug reaction) dokumentiert. Die meisten SAE wurden in der Ticagrelor-Gruppe gesehen (0,2 pro Patient vs 0,1 pro Patient Clopidogrel, 0,02 pro Patient Prasugrel). Es gab eine ADR (adverse drug reaction) in der Ticagrelorgruppe.

#### 4.3.1 Adverse Events (AE)

ID	Gruppe	Stent	AE-Beschreibung	D R O P O U T	S E V
28	C	1	grippaler Infekt	N	1
42	C	1	grippaler Infekt	N	1
49	C	1	arterielle Hypertonie	N	0
72	C	1	geplante Koronarangiographie	N	0
79	C	1	periinterventionelle Angina	N	1
83	C	1	LVEF 40%	N	1
101	C	1	periinterventionell kleine Perforation bei der Rekanalisation	N	0
114	C	1	Fieberhafter Infekt unklarer Genese	N	0
25	P	.	dem Patienten wurde die falsche Kruke gereicht, daher bekam er statt 6 Tabletten, 28 Tabletten	Y	0
69	P	1	retroperitoneales Hämatom	N	0
80	P	1	thorakales Aortenaneurysma	N	0
87	P	1	LVEF 20%	N	1
90	P	1	Schwindel unklarer Genese	N	0
92	P	1	Leistenblutung periprozedural	N	1
102	P	1	LVEF <40% nach Randomisation	N	1
61	T	1	Unwohlsein und innere Unruhe	N	0
76	T	1	geplante Koronarangiographie	N	0
86	T	1	Hyperurikämie	N	0
93	T	1	postinterventioneller Sinusarrest	N	1
99	T	1	Nachblutung nach Abnahme des Druckverbandes	N	0
99	T	1	Verschluss der Arteria radialis	N	1
100	T	1	Nachblutung nach Abnahme des TR Bandes	N	0
109	T	1	Dyspnoe nach Einnahme der Studienmedikation	Y	1
122	T	1	grippaler Infekt	N	0
124	T	1	Allergische Reaktion nach Kontrastmittelgabe	N	1

Legende: Dropout=Ausschluss aus der Studie,  
SEV=Severity=Schwere (Unterteilung in Gering (0), Mäßig (1), Schwer (2), siehe 3.7.5)

Tabelle 3: Übersicht der Adverse Events

### 4.3.2 Serious Adverse Events (SAE)

ID	Gruppe	Stent	SAE-Beschreibung	DR OP OU T	SE V
15	C	1	Instabile AP	N	1
56	C	0	cerebrale Ischämie	Y	2
114	C	1	Stentthrombose	Y	2
125	C	1	geplante PCI des RCA Bypassverschlusses	N	1
19	P	1	unklarer Schwindel	N	0
7	T	1	äthyltoxische Pankreatitis	Y	2
<b>39</b>	<b>T</b>	<b>1</b>	<b>Koronarthrombose nach Stentimplantation</b>	<b>Y</b>	<b>2</b>
45	T	1	akutes Koronarsyndrom	N	2
76	T	1	Pulslose elektrische Aktivität	N	2
93	T	1	PCI der verbliebenen RCA Stenose	N	0
104	T	1	Akutes Coronarsyndrom	N	1
104	T	1	hypertensive Entgleisung	N	1

Legende: Dropout=Ausschluss aus der Studie,  
SEV=Severity=Schwere (Unterteilung in Gering (0), Mäßig (1), Schwer (2), siehe 3.7.5)  
C: Clopidogrel, T=Ticagrelor, P=Prasugrel  
Farbig/rot markiert = gestorben

Tabelle 4: Übersicht der Serious Adverse Events

## 4.4 Auswertung des primären Endpunktes

Bei der Auswertung des primären Endpunktes (FMD=flow-mediated Dilatation in %) wurden für die jeweilige Behandlungsgruppe Mittelwerte der Messungen an Tag 1, 6 und 28 nach Stentimplantation gebildet. Daraufhin wurden die Gruppen separat gegeneinander getestet. Hierbei zeigte sich Prasugrel gegenüber Clopidogrel (mittlerer Unterschied 2.13, 95% Konfidenzintervall (CI) 0.68-3.58, p=0.0047) und

gegenüber Ticagrelor (mittlerer Unterschied 1.57, 95% CI 0.31-2.83 p=0.0155) statistisch signifikant überlegen (siehe Tabelle 6). Der Unterschied zwischen Ticagrelor und Clopidogrel war nicht statistisch signifikant (mittlerer Unterschied 0.55%, 95% CI -0.73-1.82, p=0.39).

Zudem ist zu sehen, dass die FMD einen Tag nach PCI in der Ticagrelor-Gruppe (delta: -3.5%, P<0.001) und der Clopidogrel-Gruppe (delta -3.8%, P=0.008) signifikant gesunken ist, nicht signifikant hingegen in der Prasugrel-Gruppe (delta: -0.7%, P=0.734).

Messzeitpunkt:	Behandlungsgruppe					
	Clopidogrel (n=31)		Prasugrel (n=27)		Ticagrelor (n=33)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Screening	4.40	0.69	4.29	0.74	3.81	0,64
2 Stunden nach Loading Dose	5.91	0.62	5.33	0.70	6.37	0,67
1 Tag nach Stentimplantation	2.34	0.60	4.56	0.64	2.89	0,71
6 Tage Stentimplantation	3.19	0.65	4.99	0.67	3.07	0,62
28 Tage nach Stentimplantation	2.78	0.63	5.11	0.67	3.98	0,68
Mittelwert Tag 1,6,28	2.77	0,63	4.89	0.66	3,31	0,65

Tabelle 5: Übersicht über die Werte des primären Endpunktes (FMD) in % über den gesamten Studienzeitraum

Legende: MW = Mittelwert, SD = Standard deviation = Standardabweichung

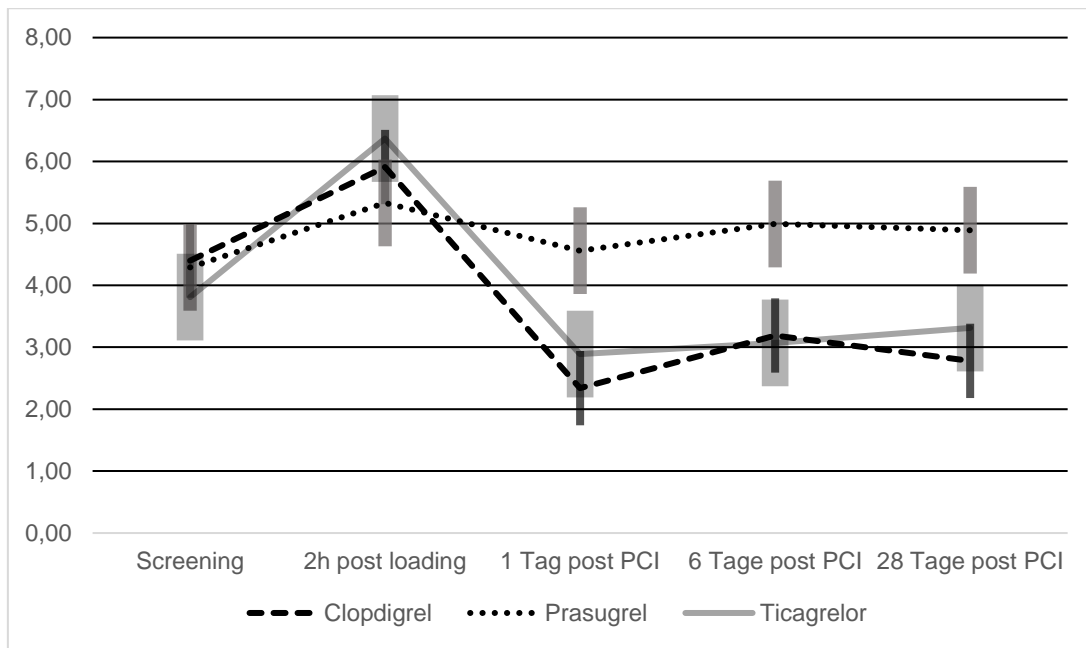


Abb. 14: Graphische Darstellung der FMD Mittelwerte zwischen den Medikamenten über den gesamten Studienzeitraum

Prasugrel vs Clopidogrel	Prasugrel vs Ticagrelor	Ticagrelor vs Clopidogrel
2.13 (CI 0.68 to 3.58) P=0.0047	1.57 (CI 0.31 to 2.83) P=0.016	0.55 (CI -0.73 to 1.82) P=0.39

Tabelle 6: statischer Vergleich der Gruppen bzgl. des primären Endpunktes: Vergleich FMD zwischen den Gruppen über den gesamten Studienzeitraum  
Legende CI = 95% Konfidenzintervall

Zudem lässt sich aus der Studie ersehen, dass die zeitliche Gabe der Medikation einen Effekt auf die Endothelfunktionsmessung hat:

Unterschieden zwischen den zwei Studienanteilen, zeigte sich ein deutlicher Effekt vor allem im Vergleich der Gruppen vor der Interimsanalyse (siehe Tabelle 7). Nach der Interimsanalyse verliert sich der statistische Unterschied zwischen den Gruppen.

So konnte im ersten Studienabschnitt gezeigt werden, dass sich die FMD in allen Gruppen zwei Stunden nach der loading dose verbesserte, wenn auch nicht signifikant (deltas: 1.5% für clopidogrel, 1.9% für prasugrel, 0.8% für ticagrelor, P=0.727).

Ferner war Prasugrel – als es noch als loading dose vor der PCI gegeben wurde – bezüglich des primären Endpunktes gegenüber Clopidogrel (P=0.0002) und

(Ticagrelor (P=0.0036) noch deutlich überlegen – dieser Effekt war in der zweiten Studiehälfte (nach der Interimsanalyse) nicht mehr nachweisbar (vs Clopidogrel P=0.9979 und vs Ticagrelor P=0.5031).

Messzeitpunkt	Interim Patienten						Post interim Patienten				
	Clopidogrel (n=20)		Prasugrel (n=15)		Ticagrelor (n=21)		Clopidogrel (n=11)		Prasugrel (n=12)		Ticagrelor (n=12)
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW
Screening	4.40	0.86	3.99	0.99	4.87	0.83	4.41	1.15	4.66	1.10	1.95
2 Stunden nach Loading Dose	5.86	0.65	5.71	0.75	6.73	0.64	.	.	.	.	.
1 Tag nach Stentimplantation	1.48	0.74	5.23	0.85	2.84	0.72	3.90	1.00	3.73	0.95	3.04
6 Tage Stentimplantation	3.09	0.78	6.75	0.87	3.09	0.75	3.39	1.06	2.80	0.97	2.96
28 Tage nach Stentimplantation	2.34	0.77	5.73	0.89	4.59	0.80	3.62	1.09	4.34	1.00	2.89

Tabelle 7: Übersicht über die Werte des primären Endpunktes (FMD) in % aufgeteilt in Interims- und Post-Interimsgruppe

Gruppen-vergleich	Effekt-schätzer	SD	95% Konfidenzintervall	
P vs C prä interim	3.61	0.90	1.81	5.40
P vs C post interim	-0.00	1.11	-2.22	2.21
P vs C : post vs. prä	-3.61	1.42	-6.46	-0.76
T vs C prä interim	1.21	0.79	-0.37	2.79
T vs C post interim	-0.67	1.08	-2.83	1.49
T vs C : post vs. prä	-1.88	1.34	-4.55	0.79
P vs T prä interim	2.38	0.78	0.81	3.94
P vs T post interim	0.65	0.97	-1.28	2.59
P vs T : post vs. prä	-1.73	1.24	-4.22	0.76

Legende: P=Prasugrelgruppe C=Clopidogrelgruppe T=Ticagrelorgruppe, SD = Standard deviation = Standardabweichung,

Tabelle 8: Auswertung des Gruppenvergleichs für den primären Endpunkt (FMD in %), Unterteilung in Zeitraum vor Interimsanalyse (prä interim) und nach Interimsanalyse (post interim)

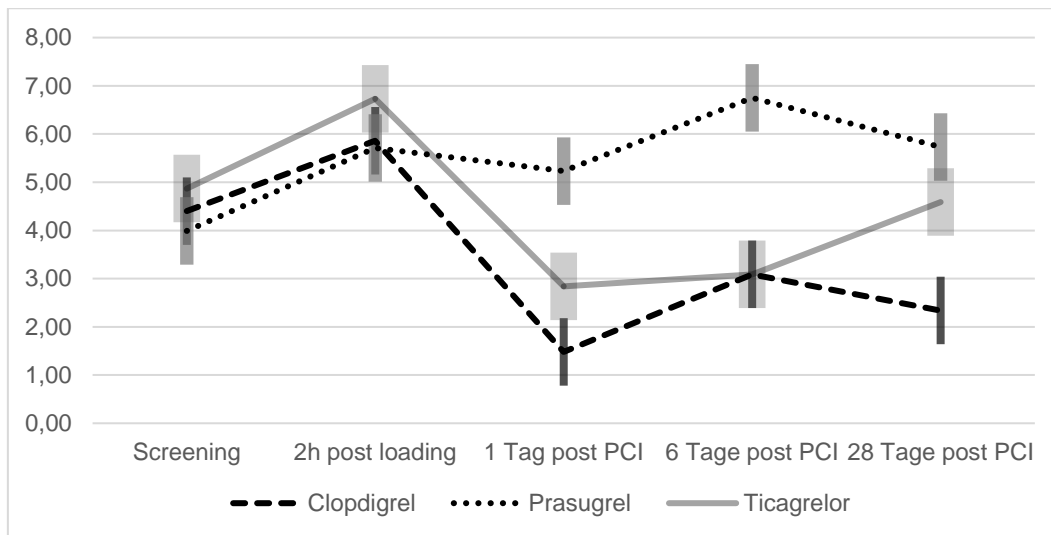


Abb. 15: Graphische Übersicht der FMD Mittelwerte in % zwischen den Studienmedikamenten vor der Interimsanalyse

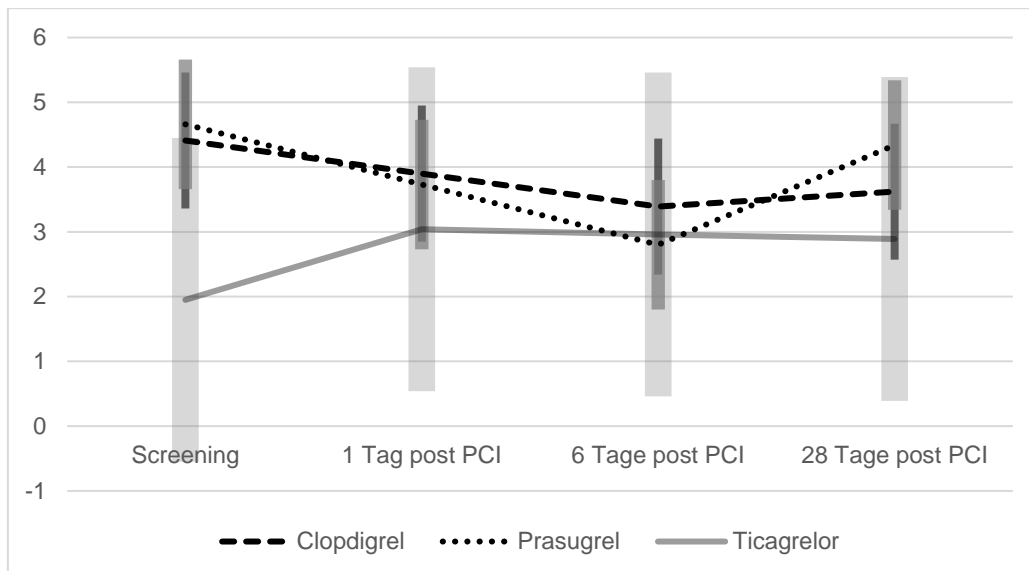


Abb. 16: Graphische Übersicht der FMD Mittelwerte in % zwischen den Studienmedikamenten nach der Interimsanalyse

Zudem zeigte sich der beschriebene Unterschied deutlich bei Patienten mit NSTEMI  $P=0.0013$ , während hingegen bei instabiler Angina pectoris kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen war  $P=0.56$  (siehe Abb. 14).

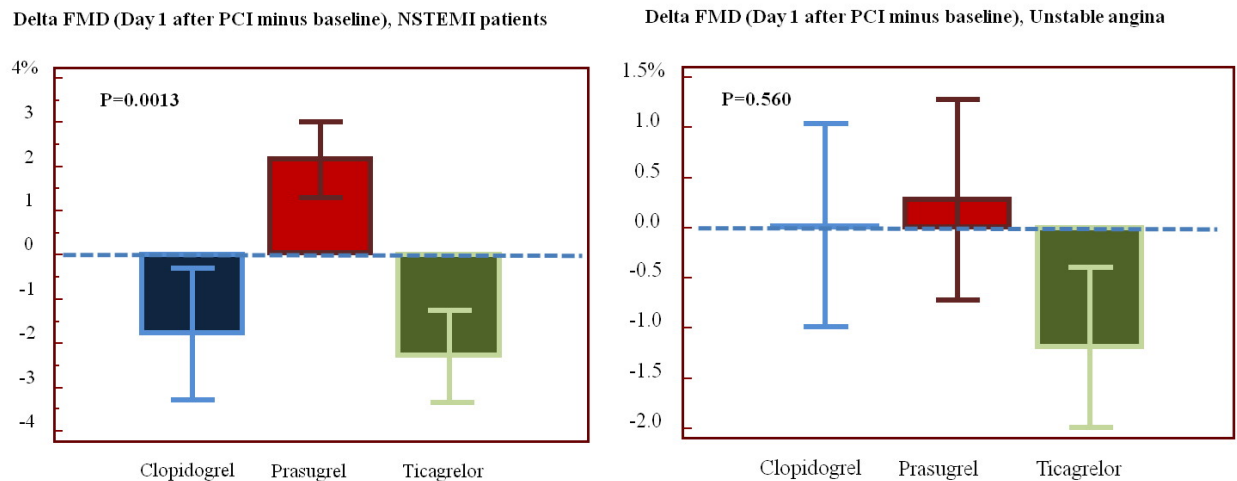


Abb. 17: Vergleich der Behandlungsgruppen: FMD Mittelwerte an Tag 1 nach Stentimplantation minus dem Ausgangswert, dargestellt für Patienten mit NSTEMI und für Patienten mit Instabiler Angina pectoris

#### 4.5 Auswertung CAT

Die Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT) erfolgte zu drei verschiedenen Zeitpunkten: zur Screening Visite, zur Visite an Tag 7 post PCI (laut Studienprotokoll *Visite 5*) und an Tag 28 post PCI (laut Studienprotokoll *Follow-up Visite*). Insgesamt wurden 78 Patienten hierzu eingeschlossen: In der Clopidogrelgruppe befanden sich 27 Probanden, in der Prasugrelgruppe 25 Probanden und in der Ticagrelorgruppe 26 Probanden.

Die Auswertung der Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT) wurde vom Doktoranden mit Betreuung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Dabei wurden unter der Annahme einer unverbundenen Studienpopulation mehrere t-Tests durchgeführt. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen, die p-Werte haben explorativen Charakter.

Insgesamt steht ein sehr großer Datensatz zur Verfügung. Die Auswertung beschränkt sich zur Vereinfachung auf die Parameter Time-to-Peak, Peak, ETP gesamt und Lagtime. Diese wurden in verschiedenen Reagenzien gemessen; die Auswertung umfasst die Ansätze im PFP (platelet-free plasma), PRP (platelet-rich plasma) und PRP/Thrombin 0,1 U/ml.



---

#### 4.5.1 Statistische Auswertung innerhalb der Medikamentengruppen

Zunächst erfolgt eine statistische Auswertung innerhalb der Medikamentengruppen. Hierbei wird jeweils der Zeitpunkt der Screening Visite (entspricht in den Graphiken BE1) mit den beiden Zeitpunkten Follow-up Visite (entspricht in den Graphiken BE5) und Visite 5 (entspricht in den Graphiken BE4) verglichen.

Für Clopidogrel zeigt sich ein niedrigeres ETP in der Follow-up Visite im Vergleich zur Screening Visite (nur im TF-PFP Ansatz) (siehe Abb. 19). Zudem ist im PRP-Ansatz mit TF als Trigger eine längere Time-to-Peak in der Visite 5 im Vergleich zur Screening Visite zu sehen (siehe Abb. 21). Im PRP/Thrombin Ansatz findet sich eine deutliche Abnahme des Peaks in den Zeitpunkten Follow-up- und Visite 5 im Vergleich zur Screening Visite (siehe Abb.23).

Bei Ticagrelor ist im TF/PRP Ansatz eine deutliche Abnahme des Peaks zu sehen; sowohl zur Visite 5 als auch zur follow-up Visite im Vergleich zur Screening Visite (siehe Abb.20). Im PRP/Thrombin Ansatz ist dieser Effekt nur für die Visite 5 nachvollziehbar (siehe Abb. 25). Ferner ist hier die Time-to-Peak zu den Zeitpunkten der Visite 5, als auch der Follow-up Visite im Vergleich zur Screening Visite deutlich länger (siehe Abb. 27).

Bei Prasugrel ist im TF-PFP Ansatz ein erhöhtes ETP zum Zeitpunkt der Visite 5 im Vergleich zur Screening Visite zu sehen (siehe Abb. 18). Im TF-PRP Ansatz ist eine für die Visite 5 im Vergleich zur Screening Visite erhöhte Time-to-Peak zu messen (siehe Abb.22). Im PRP/Thrombin Ansatz findet sich dieser Effekt der verlängerten Time-to-Peak für die Visite 5 ebenso wieder (siehe Abb. 26). Ferner ist in diesem Ansatz eine deutliche Abnahme des Peaks für beide Folgevisiten zu verzeichnen (siehe Abb.24). Das Ausmaß dieser Abnahme ist im Vergleich zu den anderen Medikationsgruppen am ausgeprägtesten.

Zusammenfassend zeigt sich im PFP-Ansatz mit TF als Triggersubstanz eine Abnahme des ETP bei Clopidogrel und Zunahme des ETP bei Prasugrel zwischen Ausgangs- und Folgevisite.

Im PRP-Ansatz mit TF als Triggersubstanz zeigen sich – wenngleich nicht für alle Medikamente und alle Parameter – zum Teil erwartbare Unterschiede (Abnahme Peak als Maß für erniedrigte Maximal-Thrombingenerierung und Zunahme der Time-to-Peak).

Bei Einsatz von Thrombin 0,1 U/ml als Triggerfaktor sind die Unterschiede am ausgeprägtesten.

### Graphische Darstellung der Unterschiede

Erläuterung:

Die Delta-Werte zeigen den quantitativen Unterschied der Mittelwerte an. In den Boxplots sind die Medianwerte gekennzeichnet.

### Messungen PFP

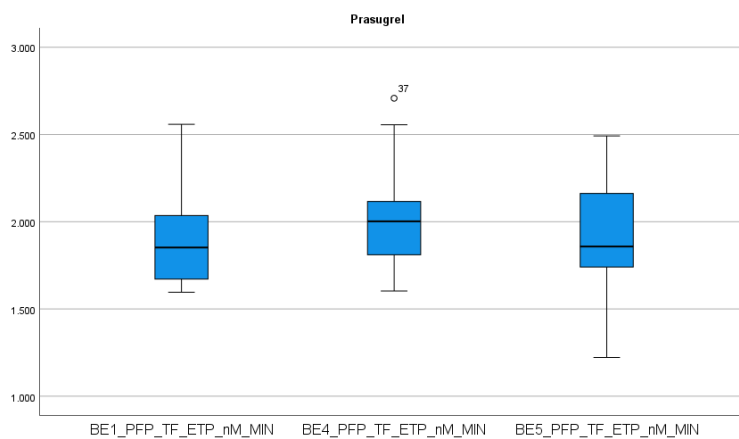


Abb. 18: Boxplots ETP im PFP für Prasugrel

BE1\_PFP\_TF\_ETP\_nM\_MIN < BE4\_PFP\_TF\_ETP\_nM\_MIN,  
(delta -103,75682, p = 0,029)

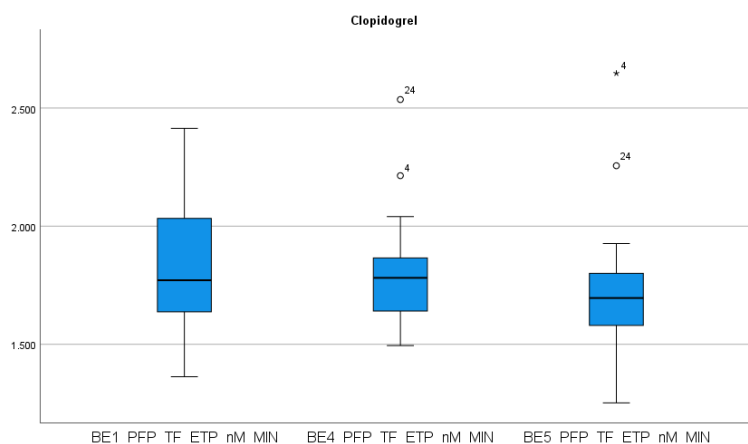


Abb. 19: Boxplots ETP im PFP für Clopidogrel

---

BE1\_PFP\_TF\_ETP\_nM\_MIN > BE5\_PFP\_TF\_ETP\_nM\_MIN  
(delta 158,35667, p = 0,007)

---

### Messungen PRP/TF

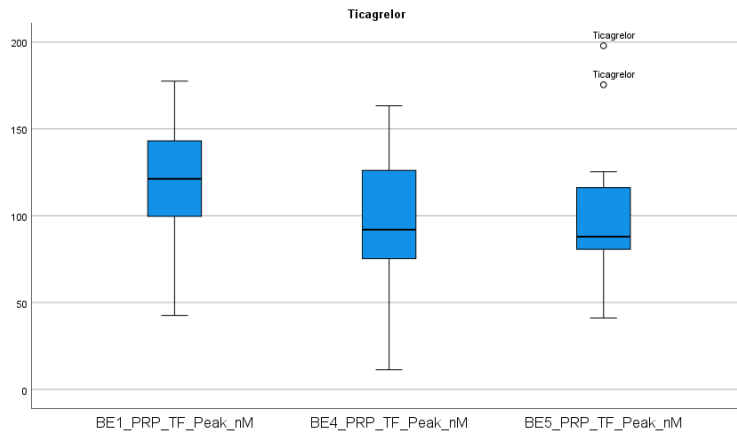


Abb. 20: Boxplots Peak im PRP für Ticagrelor

BE1\_PRP\_TF\_Peak\_nM > BE4\_PRP\_TF\_Peak\_nM,  
(delta 15,82952, p = 0,012)  
BE1\_PRP\_TF\_Peak\_nM > BE5\_PRP\_TF\_Peak\_nM,  
(delta 18,44400, p = 0,01)

---

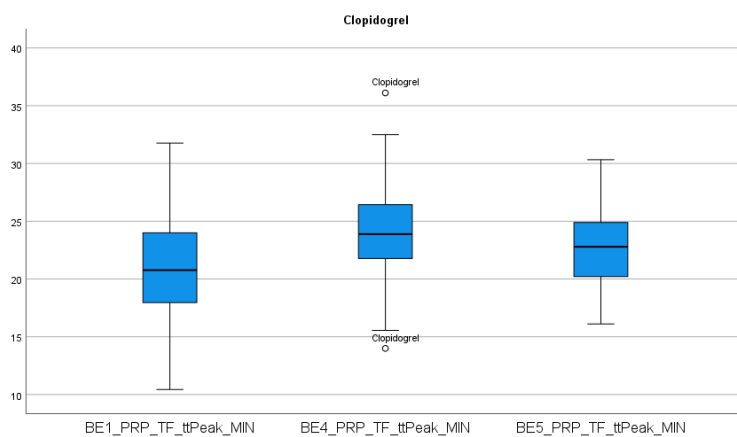


Abb. 21: Boxplots Time-to-Peak im PRP für Clopidogrel

BE1\_PRP\_TF\_ttPeak\_MIN < BE4\_PRP\_TF\_ttPeak\_MIN  
(delta -2,94087, p = 0,013)

---

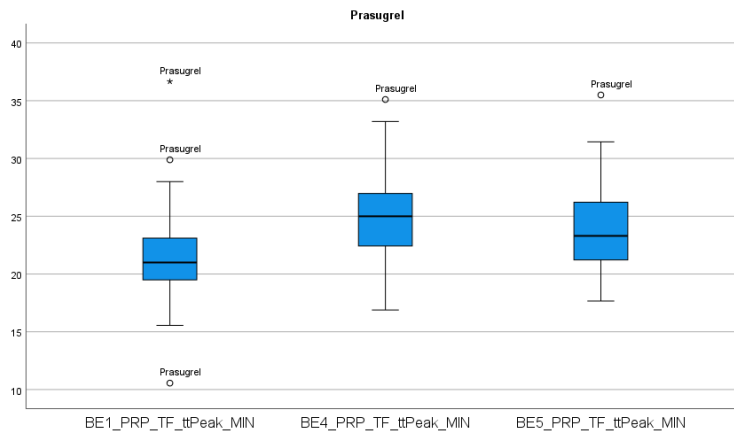


Abb. 22: Boxplots Time-to-Peak im PRP für Prasugrel

BE1\_PRP\_TF\_ttPeak\_MIN < BE4\_PRP\_TF\_ttPeak\_MIN  
(delta -2,61136, p = 0,03)

### Messungen PRP/Thrombin 0,1 U/ml

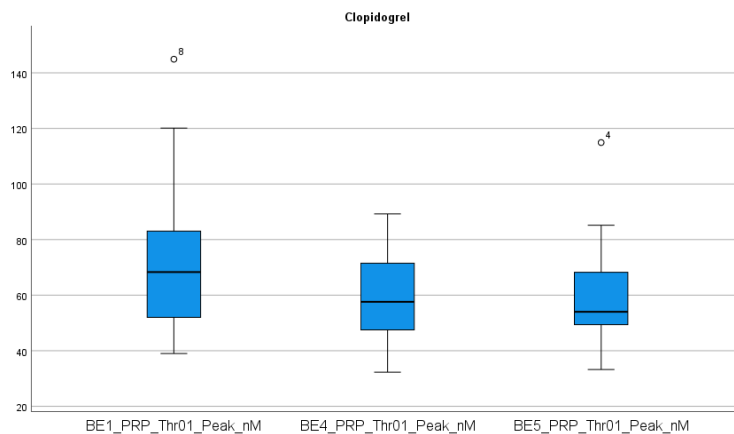


Abb. 23: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Clopidogrel

BE1\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM > BE4\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM,  
(delta 13,55905, p = 0,043)

BE1\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM > BE5\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM,  
(delta 12,84583, p = 0,037)

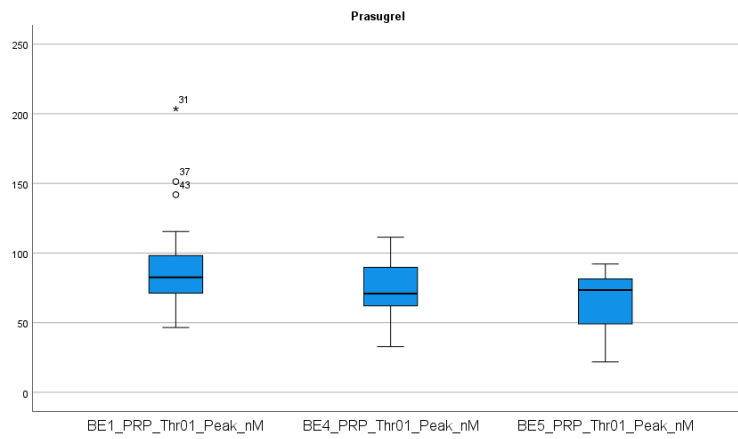


Abb. 24: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Prasugrel

BE1\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM > BE4\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM,  
(delta 20,16905,  $p = 0,007$ )

BE1\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM > BE5\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM,  
(delta 28,51667,  $p = 0,001$ )

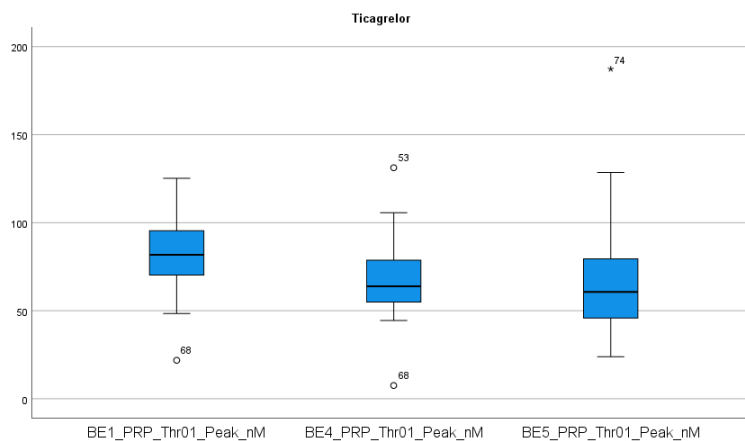


Abb. 25: Boxplots Peak in PRP/Thrombin für Ticagrelor

BE1\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM > BE4\_PRP\_Thr01\_Peak\_nM,  
(delta 12,09095,  $p = 0,023$ )

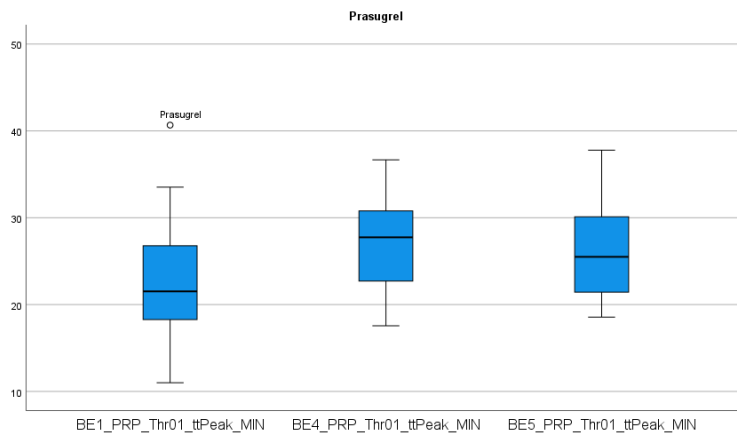


Abb. 26: Boxplots Time-to-Peak in PRP/Thrombin für Prasugrel

BE1\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN < BE4\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN,  
(delta -4,25429, p = 0,014)

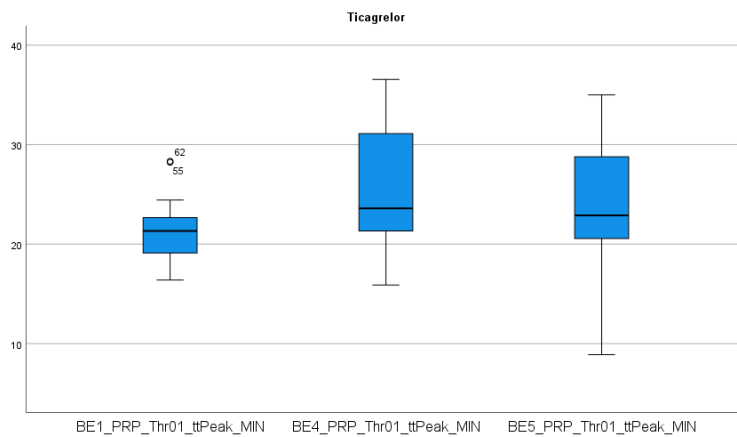


Abb. 27: Time-to-Peak in PRP/Thrombin für Ticagrelor

BE1\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN < BE4\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN,  
(delta -4,14000, p = 0,015)

BE1\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN < BE5\_PRP\_Thr01\_ttPeak\_MIN,  
(delta -3,43300, p = 0,042)

#### 4.5.2 Statistische Auswertung zwischen den Medikamentengruppen

Zu den drei verschiedenen Zeitpunkten wurden die drei Medikamentengruppen jeweils miteinander verglichen.

Im direkten statistischen Vergleich der Medikamentengruppen gibt es nur geringe statistische Auffälligkeiten:

So sind für den Parameter Peak im TF-PFP Ansatz für Prasugrel höhere Werte zu messen gegenüber Clopidogrel für den Zeitpunkt der follow-Up Visite ( $p = 0,025$ , delta -37,9).

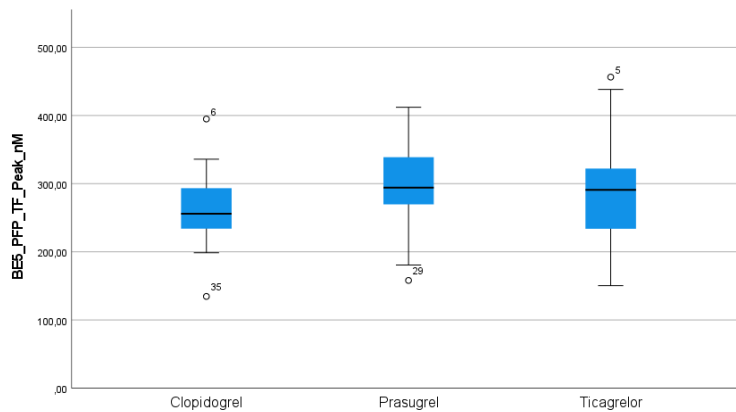


Abb. 28: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter Peak im PFP Ansatz zum Zeitpunkt der follow-up Visite

Ferner findet sich für Prasugrel gegenüber Ticagrelor ein höheres ETP im PRP/TF Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5 ( $p = 0,041$ , delta 253,64).

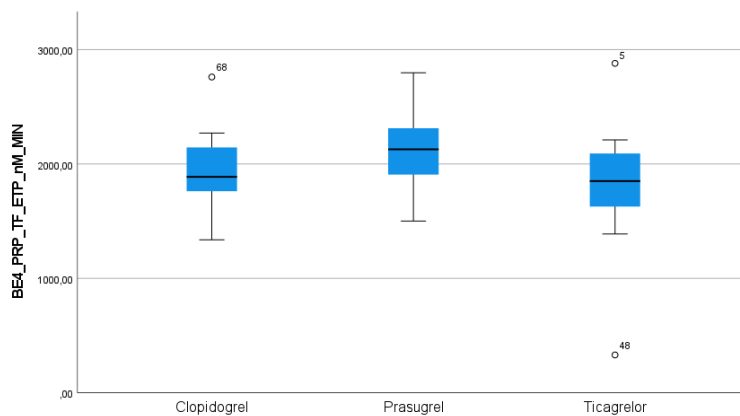


Abb. 29: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im PRP/TF Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5

Zudem ist für Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel ein höheres ETP im Thrombin 0,1 U/ml Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5 zu messen ( $P = 0,018$ , delta -201,75).

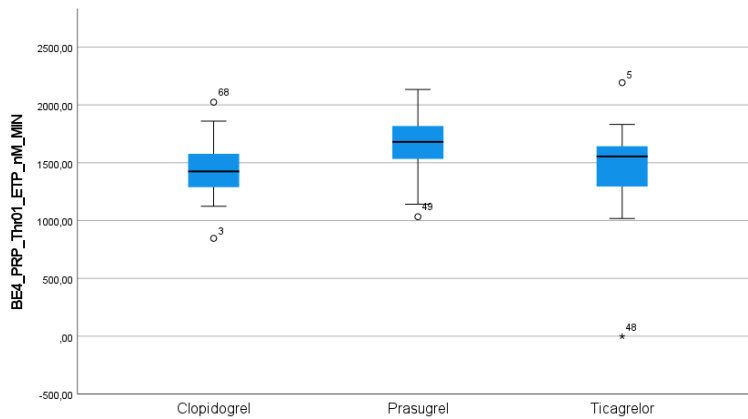


Abb. 30: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im PRP/Thrombin Ansatz zum Zeitpunkt der Visite 5

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass jeweils für Clopidogrel und Ticagrelor im Vergleich zu Prasugrel im PRP-Ansatz eine statistisch auffällige Erniedrigung des ETP als Parameter für eine geringere Thrombingerierung zu messen ist. Dieser Effekt verliert sich mit der Folgevisite am Tag 28 post PCI.

In einem weiteren Ansatz wurde verglichen, ob es zwischen den Medikamentengruppen einen statistisch auffälligen Unterschied zum Zeitpunkt der Visite 5 und der Follow-up Visite im Vergleich zur Screening Visite gab.

Hierzu wurden die Variablen wie folgend zusammengelegt:

STAND BE4 = Wert Visite 5 (7 Tage post PCI) – Wert Screening Visite

STAND BE5 = Werte Follow-up Visite (28 Tage post PCI) – Wert Screening Visite

Hier wurden lediglich für die Variable „STAND\_BE4\_PFP\_TF\_ETP\_nM\_MIN“ für Prasugrel gegenüber Clopidogrel höhere Werte für die Visite 5 nachgewiesen ( $p=0,047$ ,  $\text{delta} = 145,66045$ ).

Demnach zeigte sich für Clopidogrel ein diskreter Rückgang des ETP zwischen Screening Visite und Visite 5, während es für Prasugrel in diesem Zeitraum zu einem Anstieg der Werte kam.



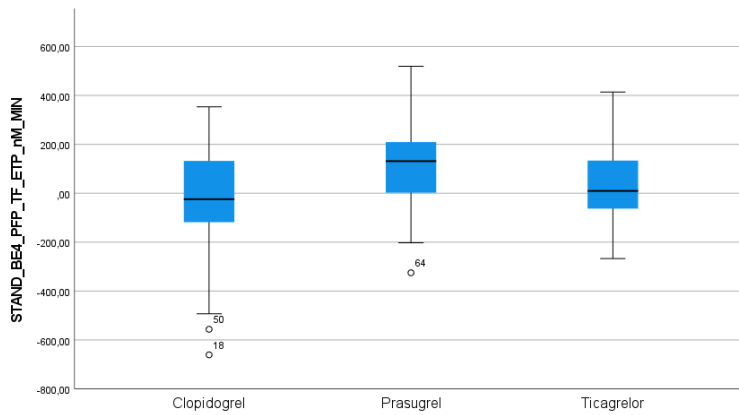


Abb. 31: Vergleich der Behandlungsgruppen für den Parameter ETP im PFP Ansatz / Werte Visite 5 – Ausgangswert

Wenngleich es nur geringe statistische Auffälligkeiten in dieser Auswertung gab, so lohnt doch ein genauere Blick in die Daten. Für Prasugrel wurden für den Parameter Peak in der Screening Visite im Vergleich zu Ticagrelor und Prasugrel deutlich höhere Ausgangswerte gemessen. Umso sinnvoller ist es daher, die Differenzwerte zwischen den Visiten genauer zu betrachten (siehe Anhang -> Auswertung CAT STAND Messungen). Es fällt auf, dass für Prasugrel im PRP/TF Ansatz und im PRP/Thrombin 0,1 U/ml Ansatz für den Parameter Peak durchgehend niedrigere Differenzwerte für beide Folgevisiten im Vergleich zu Ticagrelor und Clopidogrel zu messen sind. Zwischen Ticagrelor und Clopidogrel gibt es derlei keine Überlegenheitstendenz. Ferner sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass wie in Abbildung 24 zu sehen, der absolute Rückgang des Peaks zwischen den Visiten für Prasugrel am ausgeprägtesten ist.

Für den Parameter Time-to-Peak zeigt Prasugrel in den überwiegenden Messungen eine Verlängerung an im Vergleich zu der Vergleichsmedikation. Allerdings: zum Zeitpunkt der Screening Visite sind hier für alle drei Gruppen ähnliche Ausgangswerte zu messen und in der statistischen Untersuchung ergeben sich für die Differenzwerte keine Auffälligkeiten. So kann lediglich eine Tendenz konstatiert werden, dass die Prasugrelgruppe eine verlängerte Time-to-Peak als Marker für eine geringere Geschwindigkeit der Thrombingenerierung aufweist.

Die Betrachtung der Parameter Lagtime und ETP ergibt im PRP/TF Ansatz und im PRP/Thrombin Ansatz für die verschiedenen Zeitpunkte der Differenzwerte keine auffälligen Tendenzen.

## 5. Diskussion

Die antithrombotische Therapie ist nach erfolgter Revaskularisation im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms essenziell, da sie eine In-Stent-Restenose oder –thrombose verhindern kann. Diese Komplikationen nach PCI sind zwar selten, aber aufgrund einhergehender hoher Mortalität sehr gefürchtet. Mit Clopidogrel steht schon seit längerem ein potenter Thrombozytenaggregationshemmer zur Verfügung, der in Kombination mit ASS zu einer deutlichen Senkung der Mortalität nach akutem Koronarsyndrom führt. Ebenfalls konnte für Clopidogrel ein positiver Einfluss auf eine bestehende endotheliale Dysfunktion gezeigt werden. Dieser Effekt war allerdings nicht von Dauer. Zudem gibt es für Clopidogrel aufgrund von weit verbreiteten Loss-of-Function-Allelen eine hohe Wirkungsfluktuation. Interessant ist es daher die Aufmerksamkeit auf die vor einigen Jahren neu eingeführten Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel und Ticagrelor zu lenken: Prasugrel stellt eine Weiterentwicklung von Clopidogrel dar; Ticagrelor bindet zwar ebenfalls an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor, hat aber auch Auswirkungen auf den Adenosinhaushalt, indem es am ENT-1-Rezeptor bindet. Beide Medikamente zeigten sich in vorherigen Studien Clopidogrel gegenüber überlegen: Prasugrel in Bezug auf ischämische Ereignisse und vor allem In-Stent-Thrombosen und Ticagrelor auch in Bezug auf die Gesamtmortalität - beide allerdings einhergehend mit einer höheren Blutungsrate. Weitestgehend unerforscht ist zum Zeitpunkt des Studienbeginns der Einfluss von Prasugrel und Ticagrelor auf die Endothelfunktion – insbesondere im direkten Vergleich zu Clopidogrel.

In der EST-Studie wurde als primärer Endpunkt ebendieser Einfluss auf die Endothelfunktion untersucht; es wurde die Flow-mediated Dilatation gemessen.

Hierbei wird die Fähigkeit von Blutgefäßen gemessen, nach hohem Scherstress zu dilatieren. Zudem (nicht Teil dieser Arbeit) wurde der Einfluss der Medikamente auf die Endothelfunktion bei niedrigem Blutfluss untersucht (L-FMC). Hierbei wurde die maximale Konstriktion der Gefäße ermittelt.

Es konnte für den primären Endpunkt gezeigt werden, dass Patienten, die über einen Zeitraum von vier Wochen Prasugrel einnahmen, eine bessere Endothelfunktion hatten als Patienten die Clopidogrel einnahmen. Ebenfalls zeigte sich die Prasugrel-Gruppe gegenüber der Ticagrelor-Gruppe statistisch signifikant überlegen. Ticagrelor hingegen war Clopidogrel gegenüber nicht statistisch signifikant überlegen.

Ferner beinhalten diese Arbeit und die Studie einen laborchemisch-experimentellen Teil. Es wurden verschiedene Thrombozytenfunktionstests durchgeführt, von denen die „Calibrated-automated-Thrombogramm“-Messung (CAT) ein Teil dieser Arbeit ist. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem in plättchenfreiem oder -reichem Plasma nach Zugabe von Triggersubstanzen die Hämostasereaktion abläuft und die dabei gebildete Thrombinmenge quantitativ erfasst werden kann. Somit lässt sich eine Aussage über die Koagulabilität der Patientenblutprobe ermitteln. Diese Untersuchung erfolgte zu verschiedenen Zeitpunkten (vor PCI, 7 Tage nach PCI und 28 Tage nach PCI).

Es konnte gezeigt werden, dass die Gabe von ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten zu einer Erniedrigung der Thrombingenerierung führt, wenngleich dieser Effekt nicht konsistent für alle TG-Marker zu messen war.

Im Vergleich zwischen den Medikamenten zeigt sich für Prasugrel der ausgeprägteste Rückgang für den Parameter Peak (als sensitivster Parameter für die Thrombingenerierung) zwischen den Visiten. Zudem sind für Prasugrel im Vergleich zu Ticagrelor und Clopidogrel stets niedrigere Differenzwerte zwischen Ausgangs- und Folgevisite zu messen. Allerdings: Im direkten statistischen Vergleich zwischen den Medikamenten lässt sich keine Überlegenheit feststellen.

Ferner wurde für Clopidogrel und Ticagrelor im Vergleich zu Prasugrel bei der Messung im plättchenreichen Plasma jeweils eine statistisch signifikante Erniedrigung des ETP als Parameter für eine geringere Thrombingenerierung gemessen. Dieser Effekt ist am Tag 7 post PCI zu sehen und verliert sich mit der Folgevisite am Tag 28 post PCI.

## **5.1 Verträglichkeit der Studienmedikation**

Die Medikation wurde im Allgemeinen gut vertragen. Es wurden insgesamt 37 unerwünschte Ereignisse (adverse events = AE) beschrieben, wobei in der Ticagrelorgruppe die meisten auftraten. Die meisten unerwünschten Ereignisse wurden für die Organklasse der Herzerkrankungen gesehen.

Für Ticagrelor wurde eine AE als adverse drug reaction (ADR) beschrieben: Hier trat nach Medikamenteneinnahme Dyspnoe auf. Diese typische Nebenwirkung wird in der Fachinformation mit einer Häufigkeit von 1:100 bis 1:10 angegeben. Es erfolgte ein vorzeitiger Studienabbruch. Ein weiterer Studienabbruch erfolgte nach

Verabreichung einer falschen Medikationskrücke, so dass eine Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe ohne Entblindung nicht sicher gewährleistet war.

Es wurden insgesamt 12 SAE beschrieben. Es wurde auch hierbei kein Bezug zur Einnahme einer Studienmedikation gesehen. Aufgrund von SAE kam es bei vier Patienten zum vorzeitigen Studienabbruch.

Zu erwähnen ist, dass es in der Ticagrelorgruppe einen Todesfall gab. Hier kam es zu einer In-Stent-Thrombose mit konsekutivem Myokardinfarkt. Früh-Stentthrombosen werden in der Literatur mit einer Inzidenz von 0,5 – 1,5% angegeben (111). Ein Kausalzusammenhang mit dem Medikament ist unwahrscheinlich.

Alle berichteten Nebenwirkungen wurden entweder nicht als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet oder waren in der Liste möglicher Nebenwirkungen im Beipackzettel bzw. in der Fachinformation beschrieben. Die Fachinformationen stehen im Anhang zur Einsicht.

## **5.2 Einfluss von Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor auf die FMD**

In der EST-Studie wurde der Einfluss der ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor im Hinblick auf die Endothelfunktion (gemessen mittels Flow-mediated Dilatation Methode) untersucht.

Es zeigte sich nur für Prasugrel eine Verbesserung der FMD zwischen den Primär- und den Follow-up-Visiten. Durch die PCI mit Stenting wurde eine statistisch signifikante Verschlechterung der FMD sowohl in der Clopidogrel-, als auch in der Ticagrelor-Gruppe gesehen. Für Prasugrel zeigte sich dieser Effekt nicht. Im Follow-up zeigte sich Prasugrel dann im statistischen Vergleich gegenüber Ticagrelor und Clopidogrel überlegen. Allerdings war dieser Effekt nur ausgeprägt im ersten Studienabschnitt zu beobachten, als Prasugrel noch vor der PCI verabreicht wurde.

Aufgrund eines Rote-Hand-Briefes (mit Hinweis auf eine erhöhte Blutungsneigung bei Gabe pre-PCI) musste die Studie im zweiten Abschnitt angepasst werden, so dass es keine FMD-Messungen mehr pre-PCI nach Loading dose gab.

Nimmt man die zwei Studienabschnitte zusammen, wurde der oben beschriebene Effekt von Prasugrel gesehen. Betrachtet man den zweiten Teil losgelöst, so konnte der Effekt nicht mehr dargestellt werden.

Ticagrelor zeigte sich im statistischen Vergleich nicht gegenüber Clopidogrel überlegen.

In vorherigen Studien konnte bereits ein Effekt von ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten auf die Endothelfunktion nachgewiesen werden: So konnte für Clopidogrel gezeigt werden, dass eine Loading dose zu einer kurzfristigen Verbesserung der Endothelfunktion führt (81), wobei dieser Effekt nicht von nachhaltiger Dauer ist (82).

Dieser Effekt konnte in der EST-Studie im ersten Studienabschnitt reproduziert werden; im zweiten Abschnitt ließ sich aufgrund der fehlenden Visite nach Änderung des Protokolls diesbezüglich keine Aussage treffen.

Für Ticagrelor konnte in einer nicht-randomisierten Studie bei Patienten mit ACS eine verbesserte Endothelfunktion (gemessen mit der EndoPAT-Methode) im Vergleich zu Clopidogrel und Prasugrel gezeigt werden (83). In einer Studie von Rudolph et al. wurde für Prasugrel (nicht aber für Clopidogrel) eine Verbesserung der FMD drei Monate nach PCI bei instabiler Pectoris gezeigt (84). In der HIGH-TECH-Studie wurden alle drei ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten in Bezug auf FMD (gemessen mittels Pulsamplitudenmonometrie) nach ACS verglichen: Zwischen den Studienarmen ergab sich kein signifikanter Unterschied (116). Hingegen zeigte sich in einer Studie mit NSTEMI-Patienten, welche an Diabetes mellitus Typ 2 litten, eine Verbesserung der FMD (gemessen an der A. brachialis) in der Ticagrelorgruppe gegenüber Prasugrel (85). Ticagrelor zeigte sich auch in einer Studie von Torngren et al. gegenüber Prasugrel und Clopidogrel überlegen (gemessen mittels peripherer Tonometrie) (86).

Die Studienlage ist demnach nicht immer kongruent mit den Ergebnissen der EST-Studie. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Messverfahren zur Bestimmung der Endothelfunktion zum Teil variierten.

Differenziert man die Ergebnisse der EST-Studie noch weiter zwischen den Subgruppen, stellt sich heraus, dass der beschriebene Überlegenheitseffekt von Prasugrel vor allem in der Gruppe der NSTEMI-Patienten auftrat; in der Gruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris konnte er nicht gezeigt werden.

Es stellt sich die Frage, welcher der untersuchten ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten in Bezug auf klinische Endpunkte überlegen ist. Für Ticagrelor und Prasugrel konnte für verschiedene Parameter eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel gezeigt werden. Im direkten Vergleich zwischen Ticagrelor und Prasugrel bei Patienten post-PCI konnte in einer Vergleichsstudie aus 2017 für die Endpunkte Myokardinfarkt, In-Stent-Thrombose und Mortalität kein Unterschied zwischen den Gruppen gesehen werden (118). In einer weiteren großen Vergleichsstudie aus dem Jahr 2021 wurde ebenso kein Unterschied zwischen Ticagrelor und Prasugrel in Bezug auf Mortalität und ischämische Ereignisse gesehen (119).

In einer Studie aus Deutschland aus dem Jahr 2020 (ISAR-REACT-5) wurde ein anderes Bild dargestellt (117). Hier wurden Ticagrelor und Prasugrel im Rahmen einer großen Multicenterstudie bei Patienten mit ACS im Hinblick auf die Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutungsereignisse verglichen. Dabei zeigte sich Prasugrel in einer 1-Jahres-Follow-Up-Visite gegenüber Ticagrelor überlegen bezüglich eines gemeinsamen Endpunktes für Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (26 % Risikoreduktion). Vor allem kam es zu deutlich weniger Myokardinfarkten und In-Stent-Thrombosen in der Prasugrelgruppe, so dass ein potenterer antithrombotischer Effekt für Prasugrel postuliert werden kann.

Diese Ergebnisse ähneln denen der EST-Studie. Der zugrunde liegende Effekt dieser Ergebnisse lässt sich nur mutmaßen:

So könnte dieser in der Reversibilität von Ticagrelor am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor – im Gegensatz zur irreversiblen, und dadurch möglicherweise potenteren Bindung von Prasugrel an eben jenem Rezeptor – liegen. Zudem muss Ticagrelor zweimal täglich eingenommen werden – hier könnte die Medikationscompliance eingeschränkt sein.

Diese könnte zudem aufgrund des ausgeprägteren Nebenwirkungsspektrums vermindert sein. In der EST-Studie wurden die meisten Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignisse ebenso in der Ticagrelorgruppe dargestellt. Ein Proband musste aufgrund von Ticagrelor-induzierter Dyspnoe die Medikation wechseln. Zudem sind Medikamenteninteraktionen möglich. Für Clopidogrel wurde im Verlauf nach Markteinführung ein Loss-of-funktion-Allel identifiziert; für die Ticagrelor und Prasugrel ist diesbezüglich (noch?) nichts bekannt.

Eine mögliche Erklärung bieten aber auch die weiteren Ergebnisse der EST-Studie: Eine verbesserte Gefäßfunktion und ein ausgeprägter antiinflammatorischer Effekt von Prasugrel (nicht Teil dieser Arbeit: erniedrigte Level von IL-6 als inflammatorischer

Biomarker) könnten die Erkenntnisse der ISAR-REACT-5-Studie zumindest teilweise erklären.

Allerdings sind hier die Limitationen der EST-Studie und die damit eingeschränkten Aussagen zu bedenken: Der Effekt war nur nach Loadingdosis pre-PCI zu sehen. Zudem wurde die Studie aufgrund langsamen Recruitments nach 4 Jahren vorzeitig abgebrochen, so dass eine relativ kleine Patientenfallzahl zu konstatieren ist – vor allem zu klein für die Auswertung von Subgruppen. Zudem gab es keine Doppelverblindung und keine Adjustierung der P-Werte für multiples Testen.

Die Nullhypothese der vorliegenden Arbeit...

„Bei Patienten mit einem Akutem Koronarsyndrom, welche einen Stent erhalten haben, führt die Behandlung mit Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel zu keiner Änderung der Flow-mediated Dilatation (FMD)“

...kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse abgelehnt werden. Für Prasugrel wurde eine Verbesserung der FMD zwischen Primär- und den Follow-up-Visiten gesehen. Für Clopidogrel und Ticagrelor wurde eine Verschlechterung der FMD gesehen.

### **5.3 Einfluss von Prasugrel, Ticagrelor und Clopidogrel auf die Thrombozyten-abhängige Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT)**

Es gibt zunehmende Evidenz, dass die Kapazität des Blutes Thrombin zu generieren als verlässlicher Marker in hämostatischen und thrombotischen Krankheiten anzusehen ist: Hohe Thrombingenerierung zeigt einen prothrombotischen Zustand (91) an, sei es aufgrund eines Mangels an antithrombotischen Faktoren (Antithrombin, Protein C/S) oder eines Überwiegens prothrombotischer Faktoren (Prothrombin, APC-Resistenz, Fibrinogen gamma) (93). Bei Patienten, die an Hämophilien leiden, ist die Thrombingenerierung erniedrigt (94), lässt sich aber durch Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren wieder normalisieren. Die Rolle der plasmatischen Thrombingenerierung konnte für venöse Krankheiten besser gezeigt werden als für arterielle Krankheiten. Hohe Level von TG (ETP und Peak) sind zwar assoziiert mit einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle, allerdings konnte bis dato keine eindeutige Korrelation zwischen erhöhter TG und KHK gezeigt werden (95)(96).

Dennoch gibt es Hinweise, die vermuten lassen, dass Thrombin auch im Falle arterieller Thrombosen eine Rolle spielt (97)(98)(99). Zudem konnte gezeigt werden,

dass erhöhte Mengen an Faktor II, VII und VIII mit dem Auftreten eines Myokardinfarktes korrelieren (100)(101).

Ferner zeigte sich in einer Studie bei Patienten mit stabiler KHK ein unauffälliges Thrombogramm, während in einer Vergleichskohorte bei Patienten mit kürzlich zurückliegendem Myokardinfarkt ein erhöhter Peak und ein erhöhter Velocity-Index, als Hinweis auf erhöhte Thrombingenerierung im Plasma, gemessen wurde(112).

Berücksichtigt man die Erkenntnis, dass Blutplättchen mittlerweile als „im Zentrum der primären und sekundären Hämostase“ (33) stehend angesehen werden, erscheint es logisch, dass eine Antagonisierung thrombozytärer Rezeptoren eine erniedrigte TG nach sich zieht. Denn thrombozytenvermittelt wird der Amplifikationsprozess der Hämostase und damit der Thrombinburst ausgelöst.

So konnte für Abciximab (102), Aspirin (103) und Clopidogrel (104)(115) eine Inhibition der TG in PRP nachgewiesen werden. Wie zu erwarten, zeigte sich kein Effekt der Medikation auf Messungen im PPP (114).

Allerdings ist dieser Effekt nicht immer so ausgeprägt und einheitlich zu messen:

Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von ASS bzw. ASS in Kombination mit Clopidogrel auf die TG gesunder Menschen (gemessen im PRP).

Die Latenzzeit/Lagtime und die Zeit bis zum Peak waren deutlich verlängert. Der Peak und das ETP waren hingegen weniger beeinträchtigt. Die Kombination beider Plättchenaggregationshemmer führte indes zu einer stärkeren Inhibierung der TG-Parameter als die Monotherapie (105).

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen es unter DAPT zu einem Blutungsereignis gekommen ist, niedrigere Level von ETP und Peak und eine längere Lagtime gemessen wurden – im PPP (113). Hier scheint das Thrombogramm entweder bei Patienten eine überdurchschnittlich ausgeprägte Wirkung der ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten bis hin zur Blutungsneigung zu zeigen, oder es demaskiert eine von der DAPT unabhängig bestehende Blutungsneigung, welche unter der Therapie dann verstärkt und klinisch sichtbar wird.

Zusammenfassend lässt sich aus der Studienlage entnehmen: ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten bewirken überwiegend eine Abnahme der Thrombingenerierung gemessen mittels CAT. Dieser Effekt findet sich im plättchenreichem Plasma – nicht hingegen im plättchenarmen oder plättchenfreien Plasma. Allerdings ist die Studienlage für Krankheiten im arteriellen Gefäßsystem quantitativ überschaubar.



Und: In der EST-Studie wurden die ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel erstmalig direkt gegeneinander getestet.

Hier zeigte einzig Prasugrel eine Verbesserung der Endothelfunktion (gemessen mittels FMD-Methode) zwischen Primär- und den Follow-up-Visiten. Für Clopidogrel und Ticagrelor wurde eine Verschlechterung der FMD gesehen. Ferner wurde für Prasugrel eine stärkere Inhibition der Plättchenaggregation im Multiplate/ADP beobachtet (nicht Teil dieser Arbeit).

Die in der EST-Studie dargestellten Effekte sind nicht immer kongruent mit der oben genannten Studienlage.

In der Auswertung innerhalb der Medikamentengruppe wurde mehrere Auffälligkeiten gesehen: So zeigte sich für Clopidogrel im PFP ein deutlicher Rückgang des ETP im Vergleich zwischen Screening-Visite und Follow-up-Visite. Insgesamt fällt aber für alle Medikamente auf, dass im PFP kein eindeutiger Trend zu sehen ist. Hier zeigen sich für die ETP-Messung zwei gegensätzliche Ergebnisse (Abnahme des ETP bei Clopidogrel und Zunahme des ETP für Prasugrel im TF/PFP).

Bei der Aktivierung der Hämostasereaktion mittels Tissue Faktor im PRP-Ansatz wurde für Ticagrelor eine Abnahme des Peaks in beiden Folgevisiten gesehen, für Clopidogrel und Prasugrel lediglich eine erhöhte Time-to-Peak in der ersten Folgevisite. Nicht statistisch auffällig waren Vergleiche für die ETP-Auswertung.

In den oben genannten Studien zeigte sich eine verminderte Thrombingenerierung zumeist auch in der Abnahme des ETP.

Wird die Hämostasereaktion mittels Tissue Faktor getriggert, ist der Einfluss der Blutplättchenaktivierung als geringer anzusehen; andere Faktoren dominieren. Dies spiegelt sich in den Thrombogrammen wider: Der Peak ist im PFP am höchsten, gefolgt vom PRP/TF-Ansatz. Der ausgeprägteste Effekt ist nach Hinzunahme von ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten ist im PRP-Ansatz mit Thrombin als Triggersubstanz zu sehen.

Hier wurde für alle drei Medikamente eine Abnahme des Peaks in einer oder beiden Folgevisiten gemessen. Zudem wurde für Ticagrelor und Prasugrel eine verlängerte Time-to-Peak in einer oder beiden Folgevisiten gemessen.

Für Prasugrel wurden für den Parameter Peak in der Screening Visite im Vergleich zu Ticagrelor und Prasugrel deutlich höhere Ausgangswerte gemessen. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Medikamentengabe erfolgte, könnte es sich hierbei um einen Zufallseffekt aufgrund geringer Probandenzahl handeln.

Für Prasugrel ist der Rückgang des Peaks im Vergleich zur Ausgangsvisite am ausgeprägtesten. Zudem fällt in der Sichtung der Daten auf, dass der Rückgang des Peaks unter Medikationseinfluss bei Prasugrel immer höher ist als bei Ticagrelor und Clopidogrel – sowohl im PRP/TF als auch im PRP/Thrombin Ansatz. Wenngleich in der statistischen Auswertung zwischen den Medikamenten keine Auffälligkeiten bestehen, so ist hier doch eine deutliche Tendenz ersichtlich. Weiterhin fällt auf, dass in der Prasugrelgruppe überwiegend eine verlängerte Time-to-Peak im Vergleich zu sehen ist; allerdings sind auch hier keine statistischen Unterschiede zu konstatieren.

In der Auswertung zwischen den Medikamentengruppen zeigen sich insgesamt wenige statistische Auffälligkeiten:

Clopidogrel zeigt im Vergleich zu Prasugrel einen niedrigeren Peak im PFP-Ansatz in der Follow-up Visite. Als weiterer Unterschied im PFP-Ansatz konnte für Clopidogrel gegenüber Prasugrel ein niedrigeres ETP für den Zeitpunkt der Visite 5 im Vergleich zur Screening Visite gemessen werden.

Im TF/PRP Ansatz wurde für Ticagrelor ein niedrigeres ETP im Vergleich zu Prasugrel gemessen (zum Zeitpunkt der Visite 5). Gegenüber Clopidogrel ergaben sich keine statistischen Unterschiede. Zudem wurde im PRP/Thrombin-Ansatz für Clopidogrel ein niedrigeres ETP im Vergleich zu Prasugrel gemessen. Allerdings ist dieser Effekt nur für den Zeitpunkt der Visite 5 zu sehen, zur Follow-up-Visite verliert sich der Effekt.

Das ETP wird allgemein als Maß für die Thrombingerierung gesehen, da hierbei die quantitativ über den gesamten Untersuchungszeitraum gebildete Menge an Thrombin abgebildet wird. Erfasst wird die Fläche unter der Kurve im Thrombogramm. Allerdings wäre nach dieser Logik für Prasugrel, welches den deutlichsten Rückgang des Peaks (als sensitivster Parameter der Thrombingerierung) zeigt, auch als Korrelat ein niedriges ETP zu erwarten. Da dies nicht zu sehen ist, lässt sich mutmaßen, dass Prasugrel über pleiotrope Effekte einen Einfluss auf die Terminierungsphase ausübt, so dass sich ein langes und langsames Auslaufen der Thrombogrammkurve in einem – relativ gesehen – höherem ETP widerspiegelt. Alternativ könnte die dargestellten Effekte auch als statistischer Fehler aufgrund einer niedrigen

Probandenzahl begründet sein. Letzlich wären Folgestudien interessant, um die Ergebnisse besser einordnen zu können.

Zusammenfassend lässt der direkte statistische Vergleich zwischen den Medikamentengruppen keine eindeutige Überlegenheit einer Medikationsgruppe sehen. Im PFP-Ansatz zeigt Clopidogrel gegenüber Prasugrel Hinweise auf eine niedrigere Thrombingenerierung. Da der Einfluss von ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten im PFP/PPP in vorherigen Studien nicht zu zeigen war und sich logisch auch nicht erschließt, fällt eine Interpretation dieser Ergebnisse schwer und bedarf weiterer Studien, um einen Zufallsbefund auszuschließen.

Für Prasugrel ist zwar im statistischen Vergleich kein Überlegenheitseffekt darzustellen, es gibt jedoch in den Daten eine deutliche Tendenz für eine stärkere Erniedrigung der Thrombingenerierung. Sollte sich dies in Folgestudien bestätigen, würde der Effekt mit den Ergebnissen der FMD-Messungen korrelieren.

Allgemein wird Prasugrel ein stärkerer Inhibitionseffekt zugeschrieben. In der TRITON-TIMI-38-Studie zeigte Prasugrel gegenüber Clopidogrel eine Reduktion ischämischer Ereignisse und eine deutliche geringere Rate an Stentthrombosen. Eine erniedrigte kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität wurde hingegen nicht dargestellt.

In der oben genannten ISAR-REACT-5-Studie und EST-Studie (siehe oben) zeigt sich Prasugrel als effektivster ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonist. Dies spiegelt sich - zumindest in der Tendenz - auch in den CAT-Messungen wider.

Die Nullhypothese der vorliegenden Arbeit...

„Bei Patienten mit einem Akuten Koronarsyndrom, welche einen Stent erhalten haben, führt die Behandlung mit Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel zu keiner Änderung der Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT)“

...kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse abgelehnt werden. Es wurden unterschiedliche Auswirkungen der ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten auf die Thrombingenerierung mittels CAT dargestellt: Als überwiegender Effekt konnte eine Verminderung der Thrombingenerierung dargestellt werden, wenngleich nicht für alle Parameter und zudem in unterschiedlicher Ausprägung zwischen den Medikamentengruppen.

## 6. Zusammenfassung

Einer perkutanen Koronarintervention mit Stenteinlage nachfolgend werden ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten in Kombination mit Acetylsalicylsäure verabreicht zur Verhinderung einer Restenose oder In-Stent-Thrombose. Hierzu steht mit Clopidogrel schon länger ein potenter ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonist zur Verfügung, welcher allerdings aufgrund von Loss-of-function-Allelen einer Wirkungsfluktuation unterliegt. Mit Prasugrel und Ticagrelor gibt es neuere ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten, die in Studien eine bessere Wirkung zeigten.

Bei der EST-Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, für den Untersucher verblindete Phase IV Studie im Parallelgruppen-Design. Es wurden 90 Patienten eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden erstmalig die Medikamente Ticagrelor, Prasugrel und Clopidogrel miteinander verglichen in Bezug auf die Endothel- und Thrombozytenfunktion, sowie deren Einfluss auf systemische Entzündungszeichen und oxidativen Stress. Teil der vorliegenden Arbeit sind die Endothelfunktionsmessung an der Arteria radialis mittels Flow-mediated-Dilatation-Methode (FMD), zudem die Thrombozyten-abhängige Thrombinbildung in vitro mittels quantitativer Thrombinmessung (Calibrated automated Thrombogram = CAT-Methode). Die zu untersuchende Nullhypothese der Studie lautet, dass es unter Behandlung mit genannten ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten zu keiner Veränderung der FMD und der Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT) kommt. Diese kann verworfen werden.

Für alle drei Gruppen konnte bei Medikationsgabe vor geplanter Koronarintervention eine Verbesserung der FMD gezeigt werden. Im Vergleich mit Ticagrelor und Clopidogrel wurde für Prasugrel eine im Verlauf (nach PCI) verbesserte Endothelfunktion gemessen. Dieser Effekt trat vor allem in der Subgruppe der NSTEMI-Patienten auf - zeigte sich allerdings nur bei Verabreichung einer Loadingdosis vor geplanter PCI. Im zweiten Studienabschnitt, nachdem der Administrationszeitpunkt aufgrund eines Rote-Hand-Briefes geändert wurde, verlor sich dieser Effekt.

---

In der Messung der Thrombozyten-abhängigen Thrombinbildung in vitro (gemessen mittels CAT) konnte nach Einnahme aller ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten post-PCI eine erniedrigte Thrombingenerierung als Korrelat der antiaggregatorischen Kompetenz gesehen werden – allerdings nicht für alle Parameter. Zwischen den Gruppen gab es im direkten statistischen Vergleich nur geringe Unterschiede; allerdings kann bei genauer Sichtung der Daten für Prasugrel eine Überlegenheitstendenz postuliert werden, welche in Folgestudien zu überprüfen wäre.

Eine PCI führt über eine lokale Schädigung zu einer Inflammationsreaktion und konsekutiv zu einer endothelialen Dysfunktion. Einzig Prasugrel konnte diesen Ablauf mutmaßlich positiv beeinflussen. Durch die Blockade des P2Y<sub>12</sub>-Rezeptors nimmt die Aktivität der Thrombozyten ab. So werden weniger proinflammatorische Zytokine sezerniert und als indirekter Effekt nimmt die Fähigkeit ab, mit Leukozyten zu interagieren. Prasugrel hat kürzlich in einer großen Multicenterstudie in klinischen Endpunkten eine höhere Potenz im Vergleich zu Clopidogrel und Ticagrelor nachgewiesen. Hierzu passen die Ergebnisse der EST-Studie und in der Tendenz auch die Ergebnisse der CAT-Messungen.

---

## Literaturverzeichnis

1. Lechtenberg B, Freund S, Huntington J. An ensemble view of thrombin allostery. *Biological Chemistry*. 2012;393(9): 889-898.  
<https://doi.org/10.1515/hsz-2012-0178>
2. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y<sub>12</sub> receptor. *Curr Pharm Des*. 2006;12(10):1255-9. doi: 10.2174/138161206776361318. PMID: 16611109.
3. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1505–16.
4. Anypodetos. Clopidogrel activation [Internet]. [zitiert am 6.10.2022]. URL: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clopidogrel\\_activation.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clopidogrel_activation.svg)
5. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2533-49. doi: 10.1038/ajg.2010.445. PMID: 21131924.
6. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*. 2016 May;62(5):699-707. doi: 10.1373/clinchem.2015.248625. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26955824.
7. WHO, Regionalbüro für Europa. Der europäische Gesundheitsbericht 2015. 2015 [zitiert am 3.8.2017]. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/293740/European-health-report-2015-full-book-ge.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/293740/European-health-report-2015-full-book-ge.pdf?ua=1)
8. World Health Organisation (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). [Internet] Juni 2021 [zitiert am 3.8.2022]. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
9. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J; American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference:

- 
- Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21):2617-25. doi: 10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF. PMID: 15173044.
10. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2045-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705. PMID: 22895665; PMCID: PMC3422754.
  11. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annu Rev Immunol*. 2009;27:165-97. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620. PMID: 19302038; PMCID: PMC2734407.
  12. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:189-218. doi: 10.1146/annurev.genom.5.061903.175930. PMID: 15485348.
  13. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):503-16. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00238-0. PMID: 11239408.
  14. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995 Feb;25(2):155-61. doi: 10.1161/01.hyp.25.2.155. PMID: 7843763.
  15. Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol*. 2000 Aug;81(4):219-30. doi: 10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x. PMID: 10971743; PMCID: PMC2517732.
  16. PAGE IH, STARE FJ, CORCORAN AC, POLLACK H, WILKINSON CF Jr. Atherosclerosis and the fat content of the diet. *Circulation*. 1957 Aug;16(2):163-78. doi: 10.1161/01.cir.16.2.163. PMID: 13447160.
  17. Jacobs L, Emmerechts J, Hoylaerts MF, Mathieu C, Hoet PH, Nemery B, Nawrot TS. Traffic air pollution and oxidized LDL. *PLoS One*. 2011 Jan 19;6(1):e16200. doi: 10.1371/journal.pone.0016200. PMID: 21283820; PMCID: PMC3023773.
  18. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001 Aug;12(4):383-9. doi: 10.1097/00041433-200108000-00003. PMID: 11507322.
  19. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-3-10. PMID: 9422846.
  20. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med*. 2003 Apr 10;348(15):1483-5. doi:

- 10.1056/NEJMciabr023045. PMID: 12686706.
21. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373-6. doi: 10.1038/288373a0. PMID: 6253831.
  22. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006 Apr 4;113(13):1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532. PMID: 16585403.
  23. Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell*. 2001 Sep 21;106(6):675-83. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00495-0. PMID: 11572774.
  24. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Feb;280(2):F193-206. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.2.F193. PMID: 11208594.
  25. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052.
  26. Mäkimattila S, Virkamäki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, Yki-Järvinen H. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1276-82. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1276. PMID: 8822980.
  27. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp Physiol*. 2009 Mar;94(3):317-21. doi: 10.1113/expphysiol.2008.043356. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18805864.
  28. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990 Jul 5;323(1):22-7. doi: 10.1056/NEJM199007053230105. PMID: 2355955.
  29. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2741-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq396. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20974801.
  30. Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kawabata K, Saitoh Y, Fujioka D, Kobayashi T, Yano T, Kugiyama K. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll*



- Cardiol. 2007 Oct 2;50(14):1305-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.031. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17903627.
31. Togni M, Räber L, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Windecker S, Meier B, Hess OM. Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 21;120(2):212-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.09.021. Epub 2007 Jan 17. PMID: 17234280.
  32. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3339-47. doi: 10.1172/JCI26674. PMID: 16322778; PMCID: PMC1297257.
  33. Jurk K, Kehrel B (2005). Die zentrale Rolle der Thrombozyten im neuen Verständnis der Hämostase. *Hämostaseologie*. 2005; 25: 39-49. doi:10.1055/s-0037-1619643.
  34. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*. 2001 Jan 11;409(6817):202-7. doi: 10.1038/35051599. PMID: 11196645.
  35. Storey RF, Sanderson HM, White AE, May JA, Cameron KE, Heptinstall S. The central role of the P(2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity. *Br J Haematol*. 2000 Sep;110(4):925-34. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02208.x. PMID: 11054084.
  36. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65. PMID: 11434702.
  37. Ahmad SS, Rawala-Sheikh R, Walsh PN. Comparative interactions of factor IX and factor IXa with human platelets. *J Biol Chem*. 1989 Feb 25;264(6):3244-51. PMID: 2492533.
  38. Schmidt A. Neue Untersuchungen ueber die Fasserstoffesgerinnung. *Pflueger's Archiv fuer die gesamte Physiologie des Menschen* 6. 1872;413–538.
  39. Royle NJ, Irwin DM, Koschinsky ML, MacGillivray RT, Hamerton JL. Human genes encoding prothrombin and ceruloplasmin map to 11p11-q12 and 3q21-24, respectively. *Somat Cell Mol Genet*. 1987 May;13(3):285-92. doi: 10.1007/BF01535211. PMID: 3474786.
  40. Pineda AO, Chen ZW, Caccia S, Cantwell AM, Savvides SN, Waksman G, Mathews FS, Di Cera E. The anticoagulant thrombin mutant W215A/E217A has a collapsed primary specificity pocket. *J Biol Chem*. 2004 Sep

- 
- 17;279(38):39824-8. doi: 10.1074/jbc.M407272200. Epub 2004 Jul 13. PMID: 15252033.
41. Lechtenberg BC, Freund SM, Huntington JA. An ensemble view of thrombin allostery. *Biol Chem*. 2012 Sep;393(9):889-98. doi: 10.1515/hsz-2012-0178. PMID: 22944689.
  42. Mann KG. Thrombin formation. *Chest*. 2003 Sep;124(3 Suppl):4S-10S. doi: 10.1378/chest.124.3\_suppl.4s. PMID: 12970118.
  43. Maragoudakis ME, Tsopanoglou NE. *Thrombin : physiology and disease*. Berlin: Springer; 2009. 266.
  44. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1746-60. doi: 10.1056/NEJMra1011670. PMID: 21542745.
  45. Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc Res*. 2009 Jun 1;82(3):392-403. doi: 10.1093/cvr/cvp066. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19228706.
  46. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016 Jan; 37(3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
  47. Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, Panak EA. Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 Oct;18(4):485-90. doi: 10.1002/cpt1975184485. PMID: 1100310.
  48. Cattaneo M. The platelet P2Y<sub>12</sub> receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2102-12. doi: 10.1182/blood-2010-08-263111. Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966167.
  49. Jackson SP, Schoenwaelder SM, Goncalves I, Nesbitt WS, Yap CL, Wright CE, Kenche V, Anderson KE, Dopheide SM, Yuan Y, Sturgeon SA, Prabakaran H, Thompson PE, Smith GD, Shepherd PR, Daniele N, Kulkarni S, Abbott B, Saylik D, Jones C, Lu L, Giuliano S, Hughan SC, Angus JA, Robertson AD, Salem HH. PI 3-kinase p110beta: a new target for antithrombotic therapy. *Nat Med*. 2005 May;11(5):507-14. doi: 10.1038/nm1232. Epub 2005 Apr 17. PMID: 15834429.
  50. Thomas MR, Storey RF. Effect of P2Y<sub>12</sub> inhibitors on inflammation and immunity. *Thromb Haemost*. 2015 Aug 31;114(3):490-7. doi: 10.1160/TH14-12-1068. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26156883.

51. Xiao Z, Théroux P. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):1982-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.071. PMID: 15172401.
52. Evangelista V, Manarini S, Sideri R, Rotondo S, Martelli N, Piccoli A, Totani L, Piccardoni P, Vestweber D, de Gaetano G, Cerletti C. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction: P-selectin triggers protein-tyrosine phosphorylation-dependent CD11b/CD18 adhesion: role of PSGL-1 as a signaling molecule. *Blood*. 1999 Feb 1;93(3):876-85. PMID: 9920836.
53. Suzuki J, Hamada E, Shodai T, Kamoshida G, Kudo S, Itoh S, Koike J, Nagata K, Irimura T, Tsuji T. Cytokine secretion from human monocytes potentiated by P-selectin-mediated cell adhesion. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):152-60. doi: 10.1159/000339857. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23018521.
54. Gachet C. P2Y(12) receptors in platelets and other hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Purinergic Signal*. 2012 Sep;8(3):609-19. doi: 10.1007/s11302-012-9303-x. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22528678; PMCID: PMC3360102.
55. McTavish D, Faulds D, Goa KL. Ticlopidine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs*. 1990 Aug;40(2):238-59. doi: 10.2165/00003495-199040020-00006. Erratum in: *Drugs* 1990 Oct;40(4):followi. PMID: 2226215.
56. Thachil J. Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians. *Clin Med (Lond)*. 2016 Apr;16(2):152-60. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152. PMID: 27037385; PMCID: PMC4952969.
57. Franchi, F., Angiolillo, D. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12: 30–47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.156>
58. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3. PMID: 8918275.
59. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001 Aug 16;345(7):494-502.

- doi: 10.1056/NEJMoa010746. Erratum in: N Engl J Med 2001 Dec 6;345(23):1716. Erratum in: N Engl J Med 2001 Nov 15;345(20):1506. PMID: 11519503.
60. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522. Epub 2005 Mar 9. PMID: 15758000.
61. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Nov 20;288(19):2411-20. doi: 10.1001/jama.288.19.2411. Erratum in: JAMA. 2003 Feb 26;289(8):987. PMID: 12435254.
62. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation. 2003 Jun 17;107(23):2908-13. doi: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83. Epub 2003 Jun 9. PMID: 12796140.
63. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3171-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03. Epub 2004 Jun 7. Erratum in: Circulation. 2011 Oct 25;124(17):e459. Bienart, Roy [corrected to Beinart, Roy]. PMID: 15184279.
64. Cattaneo M. New P2Y(12) inhibitors. Circulation. 2010 Jan 5;121(1):171-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853069. PMID: 20048234.
65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17982182.
66. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten

- Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999-1010. doi: 10.1056/NEJMoa1308075. Epub 2013 Sep 1. PMID: 23991622.
67. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun 17;63(23):2503-2509. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.031. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24768873.
68. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, van Es GA, McFadden EP, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Möllmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns RJ, Huber K, Slagboom T, Serruys PW, Windecker S; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018 Sep 15;392(10151):940-949. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30166073.
69. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 21;90(10C):40L-48L. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02963-6. PMID: 12459427.
70. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f. PMID: 1359209.
71. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, Paun M, Gill EA, Kaufman JD. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007 Mar 21;7:11. doi: 10.1186/1471-2261-7-11. PMID: 17376239; PMCID: PMC1847451.
72. Gori T, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, Fineschi M, Parker JD. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May

- 
- 20;51(20):1953-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.049. PMID: 18482663.
73. Gori T, Grotti S, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, Fineschi M, Parker JD. Assessment of vascular function: flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. *Heart*. 2010 Jan;96(2):141-7. doi: 10.1136/hrt.2009.167213. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19858140.
74. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):257-65. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):1082. PMID: 11788217.
75. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1235-41. doi: 10.1016/0735-1097(95)00327-4. PMID: 7594037.
76. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997 Feb 28;129(1):111-8. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06018-2. PMID: 9069525.
77. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Matsui T, Ohsuzu F, Ishihara M, Kurita A. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circ J*. 2006 Jan;70(1):49-56. doi: 10.1253/circj.70.49. PMID: 16377924.
78. Warnholtz A, Ostad MA, Heitzer T, Goldmann BU, Nowak G, Munzel T. Effect of tirofiban on percutaneous coronary intervention-induced endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):20-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.057. PMID: 15619388.
79. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Oct;4(10):1057-66. doi: 10.1016/j.jcin.2011.05.025. PMID: 22017929; PMCID: PMC3341937.

80. Meier P, Zbinden R, Togni M, Wenaweser P, Windecker S, Meier B, Seiler C. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;49(1):15-20. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.043. Epub 2006 Dec 13. PMID: 17207716.
81. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, Trautmann C, Schinzel R, Walter U, et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: Results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):689–95.
82. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, Trautmann C, Schinzel R, Walter U, Munzel T. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):689-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.009. Epub 2007 Jan 9. PMID: 17214996.
83. Torngren K, Ohman J, Salmi H, Larsson J, Erlinge D. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2013;124(4):252-8. doi: 10.1159/000347122. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23594617.
84. Rudolph TK, Fuchs A, Klinker A, Schlichting A, Friedrichs K, Hellmich M, Mollenhauer M, Schwedhelm E, Baldus S, Rudolph V. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 1;248:7-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.099. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28709700.
85. Jeong HS, Hong SJ, Cho SA, Kim JH, Cho JY, Lee SH, Joo HJ, Park JH, Yu CW, Lim DS. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel for Inflammation, Vascular Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Requiring Coronary Stenting: A Prospective, Randomized, Crossover Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Aug 28;10(16):1646-1658. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.064. PMID: 28838475.
86. Torngren K, Ohman J, Salmi H, Larsson J, Erlinge D. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2013;124(4):252-8. doi: 10.1159/000347122. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23594617.

87. Cawthern KM, van 't Veer C, Lock JB, DiLorenzo ME, Branda RF, Mann KG. Blood coagulation in hemophilia A and hemophilia C. *Blood*. 1998 Jun 15;91(12):4581-92. PMID: 9616154.
88. Ahmad SS, Rawala-Sheikh R, Walsh PN. Components and assembly of the factor X activating complex. *Semin Thromb Hemost*. 1992;18(3):311-23. doi: 10.1055/s-2007-1002570. PMID: 1455249.
89. MACFARLANE RG, BIGGS R. A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol*. 1953 Feb;6(1):3-8. doi: 10.1136/jcp.6.1.3. PMID: 13034911; PMCID: PMC1023522.
90. Hemker HC, Wielders S, Kessels H, Béguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost*. 1993 Oct 18;70(4):617-24. PMID: 7509511.
91. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoort R, Lecompte T, Béguin S. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Sep-Dec;32(5-6):249-53. doi: 10.1159/000073575. PMID: 13679651.
92. Al Dieri R, Peyvandi F, Santagostino E, Giansily M, Mannucci PM, Schved JF, Béguin S, Hemker HC. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *Thromb Haemost*. 2002 Oct;88(4):576-82. PMID: 12362226.
93. Wielders S, Mukherjee M, Michiels J, Rijkers DT, Cambus JP, Knebel RW, Kakkar V, Hemker HC, Béguin S. The routine determination of the endogenous thrombin potential, first results in different forms of hyper- and hypocoagulability. *Thromb Haemost*. 1997 Apr;77(4):629-36. PMID: 9134633.
94. Gatt A, van Veen JJ, Woolley AM, Kitchen S, Cooper P, Makris M. Thrombin generation assays are superior to traditional tests in assessing anticoagulation reversal in vitro. *Thromb Haemost*. 2008 Aug;100(2):350-5. PMID: 18690358.
95. Carcaillon L, Alhenc-Gelas M, Bejot Y, Spaft C, Ducimetière P, Ritchie K, Dartigues JF, Scarabin PY. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Jun;31(6):1445-51. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.223453. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21454811.
96. Borissoff JI, Joosen IA, Versteylen MO, Spronk HM, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence



- and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Dec;5(12):1201-10. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023. PMID: 23236969.
97. Ulrich-Möckel NV, Riehle M, Vollert J, Heller G Jr, Störk T, Riess H, Müller C, Frei U, Möckel M. Thrombin activity throughout the acute phase of acute ST-elevation myocardial infarction and the relation to outcome. *Biomarkers*. 2009 Aug;14(5):311-6. doi: 10.1080/13547500902878737. PMID: 19552570.
  98. Badimon L, Badimon JJ, Fuster V. Thrombogenesis and inhibition of platelet aggregation. Experimental aspects and future approaches. *Z Kardiol*. 1990;79 Suppl 3:133-45. PMID: 2099036.
  99. Gast A, Tschopp TB, Baumgartner HR. Thrombin plays a key role in late platelet thrombus growth and/or stability. Effect of a specific thrombin inhibitor on thrombogenesis induced by aortic subendothelium exposed to flowing rabbit blood. *Arterioscler Thromb*. 1994 Sep;14(9):1466-74. doi: 10.1161/01.atv.14.9.1466. PMID: 8068609.
  100. Tanaka M, Suzuki A. Hemostatic abnormalities in acute myocardial infarction as detected by specific blood markers. *Thromb Res*. 1994 Nov 1;76(3):289-98. doi: 10.1016/0049-3848(94)90200-3. PMID: 7863479.
  101. Haider AW, Andreotti F, Thompson GR, Kluft C, Maseri A, Davies GJ. Serum lipoprotein(a) level is related to thrombin generation and spontaneous intermittent coronary occlusion in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Nov;94(9):2072-6. Available from: <https://eurekamag.com/research/009/406/009406086.php>
  102. Reverter JC, Béguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS. Inhibition of platelet-mediated, tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis". *J Clin Invest*. 1996 Aug 1;98(3):863-74. doi: 10.1172/JCI118859. PMID: 8698879; PMCID: PMC507497.
  103. Kessels H, Béguin S, Andree H, Hemker HC. Measurement of thrombin generation in whole blood--the effect of heparin and aspirin. *Thromb Haemost*. 1994 Jul;72(1):78-83. PMID: 7974380.
  104. Hérault JP, Dol F, Gaich C, Bernat A, Herbert JM. Effect of clopidogrel on thrombin generation in platelet-rich plasma in the rat. *Thromb Haemost*. 1999 Jun;81(6):957-60. PMID: 10404775.

105. Altman R, Scazziota A, DE Lourdes Herrera M, Gonzalez C. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):2022-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02088.x. PMID: 16961610.
106. van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Br J Haematol.* 2008 Sep;142(6):889-903. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07267.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 18564356.
107. Dargaud Y, Wolberg AS, Luddington R, Regnault V, Spronk H, Baglin T, Lecompte T, Ten Cate H, Negrier C. Evaluation of a standardized protocol for thrombin generation measurement using the calibrated automated thrombogram: an international multicentre study. *Thromb Res.* 2012 Dec;130(6):929-34. doi: 10.1016/j.thromres.2012.07.017. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22909826.
108. Lilly Deutschland GmbH, Rote-Hand-Brief zu Efient® (Prasugrel). 2013 [Zitiert am 3.8.2022]; URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-efient.pdf;jsessionid=889DED715DC2C22DF86B0FA69417C618.intranet242?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2013/rhb-efient.pdf;jsessionid=889DED715DC2C22DF86B0FA69417C618.intranet242?__blob=publicationFile)
109. Fuchs, M., Drexler, H. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Internist* 41, 93–104 (2000). <https://doi.org/10.1007/s001080050013>
110. Schoorl, Marianne & Grooteman, Muriel & Bartels, Piet & Nubé, Menso. (2013). Aspects of platelet disturbances in haemodialysis patients. *Clinical kidney journal.* 6. 266-271. 10.1093/ckj/sft033.
111. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:941-946.
112. Orbe J, Zudaire M, Serrano R, Coma-Canella I, Martínez de Sizarrondo S, Rodríguez JA, Páramo JA. Increased thrombin generation after acute versus chronic coronary disease as assessed by the thrombin generation test. *Thromb Haemost.* 2008 Feb;99(2):382-7. doi: 10.1160/TH07-07-0443. PMID: 18278189.
113. de Breet CPDM, Zwaveling S, Vries MJA, van Oerle RG, Henskens YMC, Van't Hof AWJ, van der Meijden PEJ, Veenstra L, Ten Cate H, Olie RH. Thrombin Generation as a Method to Identify the Risk of Bleeding in High Clinical-Risk

- Patients Using Dual Antiplatelet Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jun 10;8:679934. doi: 10.3389/fcvm.2021.679934. PMID: 34179143; PMCID: PMC8224526.
114. Berezovskaya G, Smirnova O, Malev E, Khromov-Borisov N, Klokova E, Karpenko M, Papayan L, Petrishchev N. Thrombin generation test for evaluation of antiplatelet treatment in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Platelets*. 2018 Mar;29(2):185-191. doi: 10.1080/09537104.2017.1294680. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28374620.
115. Tarandovskiy ID, Artemenko EO, Panteleev MA, Sinauridze EI, Ataulakhanov FI. Antiplatelet agents can promote two-peaked thrombin generation in platelet rich plasma: mechanism and possible applications. *PLoS One*. 2013;8(2):e55688. doi: 10.1371/journal.pone.0055688. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23405196; PMCID: PMC3566002.
116. Ariotti S, Ortega-Paz L, van Leeuwen M, Brugaletta S, Leonardi S, Akkerhuis KM, Rimoldi SF, Janssens G, Gianni U, van den Berge JC, Karagiannis A, Windecker S, Valgimigli M; HI-TECH Investigators. Effects of Ticagrelor, Prasugrel, or Clopidogrel on Endothelial Function and Other Vascular Biomarkers: A Randomized Crossover Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Aug 27;11(16):1576-1586. doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.022. Epub 2018 May 24. PMID: 29805112.
117. Mayer K, Bongiovanni D, Karschin V, Sibbing D, Angiolillo DJ, Schunkert H, Laugwitz KL, Schüpke S, Kastrati A, Bernlochner I. Ticagrelor or Prasugrel for Platelet Inhibition in Acute Coronary Syndrome Patients: The ISAR-REACT 5 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2569-2571. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.586. PMID: 33213734.
118. Sakurai R, Burazor I, Bonneau HN, Kaneda H. Head-to-head comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Cardiol*. 2017 Oct;30(5):457-464. doi: 10.1111/joic.12416. Epub 2017 Aug 13. PMID: 28804959.
119. Venetsanos D, Träff E, Erlinge D, Hagström E, Nilsson J, Desta L, Lindahl B, Mellbin L, Omerovic E, Szummer KE, Zwackman S, Jernberg T, Alfredsson J. Prasugrel versus ticagrelor in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2021 Jul;107(14):1145-1151. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318694. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33712510; PMCID:

---

PMC8257560.

120. Anypodetos. Prasugrel activation [Internet]. [zitiert am 6.10.2022]. URL: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3d/Prasugrel\\_activation.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3d/Prasugrel_activation.svg)
121. Stoner L, Sabatier MJ. Use of ultrasound for non-invasive assessment of flow-mediated dilation. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(5):407-21. doi: 10.5551/jat.11395. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22659525.
122. Jurk K, Lahav J, VAN Aken H, Brodde MF, Nofer JR, Kehrel BE. Extracellular protein disulfide isomerase regulates feedback activation of platelet thrombin generation via modulation of coagulation factor binding. *J Thromb Haemost.* 2011 Nov;9(11):2278-90. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04509.x. PMID: 21929690.

---

## Anhang:

### Fachinformationen der Studienmedikamente zum Zeitpunkt der Studiendurchführung

#### Clopidogrel

##### a) Prüfpräparat Clopidogrel ratiopharm® (Clopidogrel)

Clopidogrel (Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC04, Clopidogrel ratiopharm® 75 mg Filmtabletten, ratiopharm GmbH) ist ein Prodrug. Einer seiner Metaboliten ist ein Inhibitor der Thrombozytenaggregation. Clopidogrel muss durch CYP450 Enzyme metabolisiert werden, um den aktiven Metaboliten, der die Thrombozytenaggregation hemmt, zu bilden. Der aktive Metabolit von Clopidogrel hemmt selektiv die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y<sub>12</sub>) und die nachfolgende ADP-vermittelte Aktivierung des Glycoprotein GPIIb/IIIa Komplexes, so dass es zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation kommt. Aufgrund der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit (ungefähr 7 – 10 Tage) beeinträchtigt, die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht der Geschwindigkeit der Thrombozytenneubildung. Darüber hinaus hemmt Clopidogrel auch die durch andere Substanzen ausgelöste Thrombozytenaggregation, indem die Verstärkung der Thrombozytenaktivierung durch das freigesetzte ADP gehemmt wird. Clopidogrel-ratiopharm® ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Außerdem ist Clopidogrel indiziert bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST- Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS), wie auch bei einem akuten Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, bei denen eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Clopidogrel wurde am 15.07.1998 als zweiter ADP-Rezeptor P2Y<sub>12</sub>-Antagonist zur Thrombozytenaggregation als

Hydrogensulfat über das 1995 eingeführte zentrale Zulassungsverfahren EU-weit zugelassen. Das Generikum Clopidogrel ratiopharm® GmbH 75 mg erhielt die Zulassung am 28.07.2009.

Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Blutergüsse, Nasenbluten, Magen- Darm-Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Aufstoßen, Blutungen an der Punktionsstelle

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Verminderung von Blutplättchen oder weißen Blutkörperchen, Hirnblutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Gefühlsstörungen, Schwindel/ Benommenheit, Augenblutungen, Geschwüre im Magen oder Zwölffingerdarm, Magenschleim-hautentzündungen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut, Blut im Urin, Verlängerung der Blutungszeit.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Starke Verminderung von weißen Blutkörperchen, Schwindel, Einblutungen in den Bauch.

Sehr selten ( $< 1/10.000$ ):

Sehr starker Abfall von Blutplättchen, weißen und roten Blutkörperchen, Bildung von Blutgerinnseln, Allergische Reaktion sowie auch Allergische Kreuzreaktion (wenn eine Überempfindlichkeit gegen ein anderes Medikament aus der gleichen Wirkstoffgruppe wie Clopidogrel (z. Bsp. Ticlopidin, Prasugrel) bestand beziehungsweise besteht, kann es auch zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Clopidogrel kommen) , Halluzinationen, Verwirrtheit, Störungen des Geschmacksinns, schwere Blutungen, Blutungen aus Wunden, Entzündungen der Blutgefäße, niedriger Blutdruck, Bluthusten, Lungenblutungen, Bauch- der Darmblutungen mit tödlichem Ausgang, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, des Darms oder der Mundschleimhaut, akutes Leberversagen, schwere Entzündungen der Haut, Schwellung der Halsschleimhaut, Blutungen im Muskel- und Skelettbereich, Gelenkeinblutungen, Entzündung der Niere, Fieber, Erworbene Hämophilie (eine Störung der Blutgerinnung), Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

(DRESS–Syndrom: Ausbreiten eines Ausschlags auf der gesamten Haut, Fieber, Veränderungen im Blutbild und mindestens ein Organ, wie zum Beispiel Lunge, Schilddrüse oder auch das Nervengewebe, ist von einer Entzündung betroffen)

Prasugrel

b) Prüfpräparat Efient® (Prasugrel)

Prasugrel (Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATC-Code: B01AC22, Efient® 5 bzw. 10 mg Filmtabletten, Lilly Daiichi Sankyo) ist ein „Prodrug“. Prasugrel hemmt die Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Es wirkt durch die irreversible Bindung seines aktiven Metaboliten an einen ADP Rezeptor der Klasse P2Y12 auf Thrombozyten.

Prasugrel wird in vivo schnell in seinen aktiven und seine inaktiven Metabolite metabolisiert. Die maximale Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>) des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Prasugrel wird nach oraler Verabreichung nicht im Plasma nachgewiesen. Es wird schnell im Darm zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein- Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Der aktive Metabolit wird weiter zu zwei inaktiven Verbindungen durch S-Methylierung oder Konjugation mit Cystein metabolisiert. Ca. 68% der Prasugrel- Dosis werden als inaktive Metabolite über den Urin und 27% über den Faeces ausgeschieden. Der aktive Metabolit hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 7,4 Stunden (Spanne: 2 bis 15 Stunden).

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [A/NSTEMI] oder ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI).

Efient® wurde am 25.02.2009 EU-weit zugelassen, die letzte Verlängerung der Zulassung wurde am 13.11.2013 erteilt.

Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Blutungen an einer Nadeleinstichstelle, Nasenbluten, Hautausschlag, Blutergüsse (kleine, blaue Flecken auf oder unter der Haut), Blut im Urin, Niedrige Hämoglobinwerte oder wenige, rote Blutkörperchen (Anämie).

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Überempfindlichkeitsreaktionen (Luftnot, Schwellung der Halsschleimhaut, Hautausschlag, Hautjucken), Augenblutungen, Bluthusten, Baucheinblutungen, rektale Blutungen, Zahnfleischblutungen, Blut im Stuhl.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Einblutungen unter die Haut, niedrige Blutplättchenzahl.

Ticagrelor

c) Prüfpräparat Brilique<sup>TM</sup> (Ticagrelor)

Ticagrelor (Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC24, Brilique<sup>TM</sup> 90mg Filmtabletten, AstraZeneca GmbH) ist ein Vertreter der chemischen Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine (CPTP), welches ein selektiver Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorantagonist ist, der auf den P2Y<sub>12</sub> ADP Rezeptor wirkt und die ADP-vermittelte Thrombozytenaktivierung und –aggregation unterbindet. Ticagrelor ist oral wirksam und interagiert reversibel mit dem Thrombozyten P2Y<sub>12</sub> ADP-Rezeptor. Zur Unterbindung der Signaltransduktion interagiert Ticagrelor nicht mit der ADP-Bindungsstelle selbst sondern mit dem Thrombozyten P2Y<sub>12</sub> ADP-Rezeptor. Ticagrelor ist in Kombination mit ASS zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST- Strecken-Hebungen [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Alle drei Prüfsubstanzen (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) werden oral verabreicht, sind zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse zugelassen und indiziert, die Entstehung von Stentthrombosen nach koronarer Stentimplantation zu verhindern.



---

Brilique<sup>TM</sup> ist seit dem 03.12.2010 in der Europäischen Union zugelassen.

Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen:

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Luftnot, Nasenbluten, Magen- Darm-Blutungen, blaue Flecken, Hauteinblutungen, Blutergüsse, Blutungen an Einstichstelle.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Hirnblutungen (einschließlich tödlicher), Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Augenblutungen, Bluthusten, Bluterbrechen, GI-Ulkusblutungen, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, orale Blutungen, Erbrechen, Durchfall, Bauschmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen nach Eingriffen, Überempfindlichkeit einschließlich Angioödem (schmerzlose, selten juckende Schwellung).

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Erhöhung der Harnsäure im Blut, Verwirrtheit, Missempfindungen, Ohrenblutungen, Verstopfung, Einblutungen in Gelenke, Kreatininanstieg, traumatische Blutungen.

---

**Patientenanschreiben:****Patienteninformation und Einwilligung für Studienteilnehmer zur Teilnahme an der klinischen Studie:****Effekte von Clopidogrel versus Prasugrel versus Ticagrelor auf die Endothelfunktion, auf Entzündungsparameter, auf Parameter des oxidativen Stresses und auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit koronarer Stentimplantation.  
Eine randomisierte, prospektive Studie.****Kurztitel:**

Endothelium, Stenting, and antiplatelet Therapy (EST) - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor study

(Sponsor Prüfplan-CodeCTH-C1)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Behörde genehmigt. Diese klinische Prüfung wird in einem Zentrum (Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz) durchgeführt; es sollen insgesamt 180 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch das Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz, den Sponsor dieser Studie. Es handelt sich nicht um eine Prüfung im Auftrag eines Pharmaunternehmens.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind.

Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

## **1. Warum wird diese Prüfung durchgeführt?**

Bislang hat man bei Ihrer Erkrankung Stentimplantationen (Einsetzen von Gefäßstützen) durchgeführt und anschließend für weitere 6- 12 Monate eines der drei Arzneimittel, die in dieser Studie überprüft werden sollen, verabreicht. Alle drei Arzneimittel (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) sind zugelassen, um die Entstehung von Stentthrombosen (Ablagerung eines Blutpfropfens innerhalb des Stents) zu verhindern.

Über viele Jahre wurde als Standardmedikament Clopidogrel eingesetzt. Seit einiger Zeit sind jedoch zwei neue Medikamente zugelassen (Prasugrel, Ticagrelor), die eine verbesserte Wirkung in klinischen Studien gezeigt haben. Ob diese Arzneimittel auch einen positiven Einfluss auf die Gefäßfunktion haben, soll in dieser Studie geprüft werden. Aus einer Vielzahl von Studien weiß man, dass die Stentimplantation zu einer lokalen Entstehung von Gefäßschäden führt, was auch endotheliale Dysfunktion genannt wird. Das Ziel dieser Studie ist es daher, herauszufinden, ob die eingesetzten Arzneimittel einen Einfluss auf die Entstehung der endothelialen Dysfunktion haben bzw. diese verhindern können. Dieses wird zum einen durch eine Messung an einer Unterarmarterie überprüft, zum anderen durch bestimmte Marker in Ihrem Blut, die eine Entzündung bzw. oxidativen Stress (Als oxidativen Stress bezeichnet man eine Stoffwechsellage, bei der die normale Reparatur- und Entgiftungsfunktion einer Zelle überfordert ist, wodurch es zu einer Schädigung aller zellulären und außerzellulären Moleküle durch Sauerstoffverbindungen kommt.). (Zum genauen Ablauf der Untersuchungen siehe Punkt 3.)

Diese Studie ist die erste, die alle drei Arzneimittel direkt miteinander vergleicht, um herauszufinden, welches der drei Medikamente eine endotheliale Dysfunktion verhindert bzw. verbessert. Somit kann diese Studie - und damit Sie - zu einer besseren Versorgung bzw. Nachbehandlung von Patienten, die einen Stent eingesetzt bekommen, beitragen.

## **2. Erhalte ich das Prüfpräparat auf jeden Fall?**

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor untereinander verglichen. Alle drei Arzneimittel sind bereits zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse (wenn sich in einer „verkalkten“ Arterie ein Blutgerinnsel bildet, welches diese teilweise oder ganz verschließt) bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zugelassen. Sie werden sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention

(Ballondehnung und Stentimplantation) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde, eingesetzt.

Im Falle Ihrer Teilnahme werden Sie entweder Clopidogrel oder Prasugrel oder Ticagrelor erhalten. Welche der Behandlungen Sie im Falle Ihrer Teilnahme erhalten, entscheidet der Zufall (dieses Verfahren wird Randomisierung genannt). Die Wahrscheinlichkeit beträgt jeweils 33,3%. Somit erhalten Sie auf jeden Fall eines der genannten Arzneimittel.

Zur objektiven Gewinnung von Studiendaten ist es notwendig, dass Ihr Prüfarzt nicht weiß, welches Medikament Sie einnehmen (dieses Verfahren wird als „Observer blind“ bezeichnet). Sollte es aus Sicherheitsgründen notwendig sein, kann unverzüglich festgestellt werden, welches Medikament Sie erhalten haben.

### **3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?**

Bei Aufnahme in diese klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehört insbesondere eine körperliche Untersuchung, die Blutdruck- und Pulsmessung, die Temperaturmessung und die Abnahme von Blut u.a. zur Bestimmung der Leber- und Nierenfunktion sowie eine Messung der Endothelfunktion. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, ist im Folgenden eine kurze Übersicht über die einzelnen Visiten dargestellt.

Bei Teilnahme an der Studie erfolgt folgendes Procedere:

- **Die Gesamtdauer der Studie beträgt 4 Wochen**
- Sie nehmen die Studienmedikation zusätzlich zu Ihrer Begleitmedikation ein. Als Begleitmedikation müssen sie – sofern sie es nicht schon einnehmen- ASS Acetylsalicylsäure, „Aspirin“) in einer Dosierung von 100mg pro Tag einnehmen. ASS ist eines der wichtigsten Arzneimittel, das zur Prävention weiterer Herzinfarkte eingesetzt wird. Es verhindert, ähnlich wie die drei Studienmedikamente, die Verklumpung von Blutplättchen.
- Nach der Stentimplantation müssen Sie sich an 2 weiteren Tagen (nach 7 und nach 28 Tagen) zu einer Untersuchung in der Klinik vorstellen. Hierzu ist es wichtig, die Termine genau einzuhalten. Dies trägt wesentlich zum Erfolg dieser Studie bei.
- Es wird bei jedem Besuch eine Endothelfunktionsmessung und eine Blutentnahme stattfinden.
- Sie haben während der gesamten Studiendauer jederzeit die Möglichkeit, sich mit Fragen an eines der Mitglieder des Studienteams zu wenden.

---

## Studienablauf:

### 1. Visite 1 (Voruntersuchung):

- Einwilligungserklärung
- Körperliche Untersuchung, medizinische Vorgeschichte
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Blutentnahme
- Messung der Endothelfunktion

Im Rahmen der Studie wird eine Ultraschall-Untersuchung der Arteria radialis (Armschlagader) durchgeführt. Hierzu wird der Durchmesser der Armschlagader zunächst unter Ruhebedingungen bestimmt. Dann wird die Armschlagader mit einer Blutdruck-manschette über 5 Minuten komprimiert (ca. 50 mmHg über dem systolischen Blutdruck). Während dieser Stau-Phase wird die Änderung des Durchmessers der Armschlagader mittels Ultraschall gemessen. Nach 4½ minütigem Stau wird die Durchblutung des Arms wieder freigegeben und das Flussprofil sowie die Änderung des Durchmessers der Armschlagader erneut mittels Ultraschall gemessen. Diese Messung stellt eine nichtinvasive Untersuchung dar, das heißt diese Untersuchung verletzt den Körper nicht. Sie geht nicht mit bedeutsamen Gesundheitsrisiken einher. Untersuchungen mit Ultraschall sind seit langem bekannt und weit verbreitet wie z. B. in der Geburtshilfe, Neurologie und Kardiologie. Sie gelten als besonders schonend und ungefährlich.

- Messung der Reaktiven Hyperämie (med. Ausdruck für eine verstärkte Durchblutung des Gewebes) durch Ultraschall

### 2. Visite 2 (Zuteilung zur Behandlungsgruppe)

Falls aufgrund einer Verengung in den Herzkranzgefäßen eine Behandlung notwendig wird (Aufdehnung der Verengung und Einsetzen einer Gefäßstütze=Stent), erhalten Sie eines der drei Studienmedikamente im Herzkatheterlabor. Falls keine Stentimplantation notwendig ist, endet für Sie die Studienteilnahme

Direkt anschließend:

- Durchführung der Herzkatheteruntersuchung
- Falls kein Stent implantiert wird: Ende der Studie
- Falls ein Stent implantiert wird, weiter zu Visite 3.

### 3. Visite 3 (6-12 Stunden nach Stentimplantation)

- Blutentnahme

4. Visite 4 (1 Tag nach Stentimplantation)

- Blutentnahme
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie (siehe 1.)

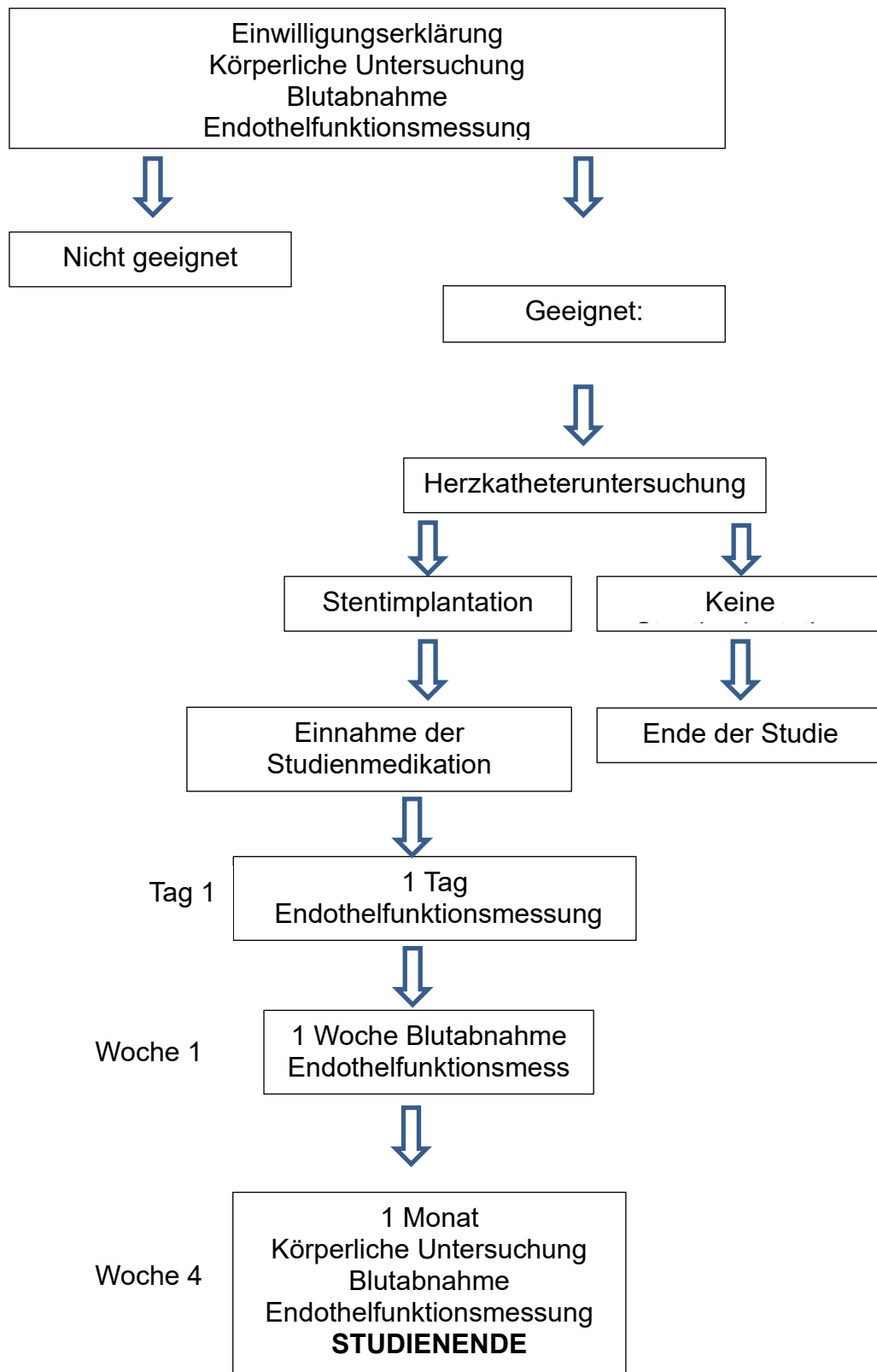
5. Visite 5 (7 Tage nach Stentimplantation)

- Blutentnahme
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie (siehe 1.)

6. Follow up (28 Tage nach Stentimplantation, Studienende)

- Blutentnahme
- Blutdruck/Puls/Temperatur
- Messung der Endothelfunktion/ Reaktiven Hyperämie (siehe 1.)
- Körperliche Untersuchung

Studienablauf, graphisch:



Tag 1 nach Stentimplantation erhalten Sie Ihre Studienmedikation für die Erhaltungsdosis. Bitte bringen Sie zu jeder Visite die Verpackung mit noch übriggebliebenen Tabletten mit.

Zu Beginn der Behandlung ist es wichtig, dass sie eine wirksame Konzentration des Arzneimittels im Blut erhalten. Dazu erhalten sie eine sog. Loading (Lade-)Dosis des jeweiligen Medikamentes. Das heißt, sie nehmen 8 Tabletten Clopidogrel oder 6 Tabletten

Prasugrel oder sie erhalten 2 Tabletten Ticagrelor. Die Einnahme erfolgt in Abwesenheit des Prüfarztes nach Messung der Endothelfunktion.

Während der Studie (für 4 Wochen) nehmen sie täglich 1 Tablette am Morgen mit 75mg Clopidogrel oder 90 mg Ticagrelor oder 10 mg Prasugrel. Wenn Sie der Ticagrelor Gruppe zugeteilt sind, nehmen Sie auch am Abend eine Tablette mit 90 mg Ticagrelor.

Nach Ablauf der 4 Wochen wird Ihnen ein Brief für Ihren Hausarzt mitgegeben. Darin wird er über die Studienmedikation informiert und er wird gebeten Ihnen das gleiche Medikament, das sie während der Studie erhalten haben, für weitere 11 Monate zu verschreiben. Oder er wird es absetzen und Ihnen eine anderes verschreiben. Nach Ablauf dieser Zeit (also insgesamt 12 Monaten) kann in der Regel bzw. nach Rücksprache mit Ihrem Hausarzt das Arzneimittel abgesetzt werde

Sollten Sie die Einnahme einmal vergessen, fahren sie mit der normalen Dosis fort; nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein.

Zur Beurteilung der Sicherheit und der Verträglichkeit des Medikamentes ist es wichtig, dass Sie alle Visitermine einhalten und Ihren Prüfarzt über neu aufgetretene Beschwerden informieren; bei Bedarf können Sie Ihren Prüfarzt auch außerhalb der regulären Visitenkontaktieren.

Falls Sie im Verlauf der klinischen Prüfung entweder auf eigenen Wunsch oder aus einem medizinischen Grund frühzeitig die Studie beenden, würde zu diesem Zeitpunkt eine Blutentnahme und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden.

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der Prüfarzt noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen. Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung informieren. Auch Ihr Prüfarzt muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt während der klinischen Prüfung erhalten, informiert werden. Sie erhalten einen Studenausweis, den Sie auch für den Notfall immer mit sich führen sollten.

Alle Medikamente, die Sie im Verlauf dieser klinischen Prüfung bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt. Die Medikamente, die Sie zu Beginn der der klinischen Prüfung erhalten, sollten geschützt vor Feuchtigkeit und Licht nicht über 25 °C gelagert werden.



#### 4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Da Sie eine Standard Therapie erhalten, verändern sich Ihre Behandlungsaussichten durch die Teilnahme an der Studie im Vergleich zur Nichtteilnahme voraussichtlich nicht.

#### 5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Behandlung mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor kann zu unerwünschten Wirkungen oder Beschwerden führen. Die Nebenwirkungen sind bei allen drei Arzneimitteln ähnlich und resultieren aus einer erhöhten Blutungsneigung, da es sich um Substanzen handelt, die zu einer Verminderung der Blutgerinnung führen. Daher kann es länger dauern, bis Blutungen aufhören. **Sollten Sie außergewöhnliche Blutungen bei sich feststellen, informieren Sie bitte umgehend Ihren Prüfarzt.**

Die bislang beobachteten unerwünschten Wirkungen und Beschwerden umfassen:

##### **Ticagrelor:**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Luftnot, Nasenbluten, Magen- Darm-Blutungen, blaue Flecken, Hauteinblutungen, Blutergüsse, Blutungen an Einstichstelle.

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Hirnblutungen (einschließlich tödlicher), Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Augenblutungen, Bluthusten, Bluterbrechen, GI-Ulkusblutungen, hämorrhoidale Blutungen, Gastritis, orale Blutungen, Erbrechen, Durchfall, Bauchmerzen, Übelkeit, Aufstoßen, Hautausschlag, Juckreiz, Harnwegsblutungen, vaginale Blutungen, Blutungen nach Eingriffen, Überempfindlichkeit einschließlich Angioödem (schmerzlose, selten juckende Schwellung).

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Erhöhung der Harnsäure im Blut, Verwirrtheit, Missempfindungen, Ohrenblutungen, Verstopfung, Einblutungen in Gelenke, Kreatininanstieg, traumatische Blutungen.

##### **Clopidogrel:**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Blutergüsse, Nasenbluten, Magen- Darm-Blutungen, Durchfall, Bauchschmerzen, Aufstoßen, Blutungen an der Punktionsstelle

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Verminderung von Blutplättchen oder weißen Blutkörperchen, Hirnblutungen (einige Fälle mit tödlichem Ausgang), Kopfschmerzen, Gefühlsstörungen, Schwindel/ Benommenheit, Augenblutungen, Geschwüre im Magen oder Zwölffingerdarm, Magenschleimhautentzündungen, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Blähungen, Ausschlag, Juckreiz, Blutungen der Haut, Blut im Urin, Verlängerung der Blutungszeit.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Starke Verminderung von weißen Blutkörperchen, Schwindel, Einblutungen in den Bauch.

Sehr selten ( $< 1/10.000$ ):

Sehr starker Abfall von Blutplättchen, weißen und roten Blutkörperchen, Bildung von Blutgerinnseln, Allergische Reaktion sowie auch Allergische Kreuzreaktion (wenn eine Überempfindlichkeit gegen ein anderes Medikament aus der gleichen Wirkstoffgruppe wie Clopidogrel (z. Bsp. Ticlopidin, Prasugrel) bestand beziehungsweise besteht, kann es auch zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Clopidogrel kommen), Halluzinationen, Verwirrtheit, Störungen des Geschmacksinns, schwere Blutungen, Blutungen aus Wunden, Entzündungen der Blutgefäße, niedriger Blutdruck, Bluthusten, Lungenblutungen, Bauch- oder Darmblutungen mit tödlichem Ausgang, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, des Darms oder der Mundschleimhaut, akutes Leberversagen, schwere Entzündungen der Haut, Schwellung der Halsschleimhaut, Blutungen im Muskel- und Skelettbereich, Gelenkeinblutungen, Entzündung der Niere, Fieber, Erworbene Hämophilie (eine Störung der Blutgerinnung), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom: Ausbreiten eines Ausschlags auf der gesamten Haut, Fieber, Veränderungen im Blutbild und mindestens ein Organ, wie zum Beispiel Lunge, Schilddrüse oder auch das Nervengewebe, ist von einer Entzündung betroffen)

### **Prasugrel:**

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Blutungen an einer Nadeleinstichstelle, Nasenbluten, Hautausschlag, Blutergüsse (kleine, blaue Flecken auf oder unter der Haut), Blut im Urin, Niedrige Hämoglobinwerte oder wenige, rote Blutkörperchen (Anämie).

Gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ):

Überempfindlichkeitsreaktionen (Luftnot, Schwellung der Halsschleimhaut, Hautausschlag, Hautjucken), Augenblutungen, Bluthusten, Baucheinblutungen, rektale Blutungen, Zahnfleischblutungen, Blut im Stuhl.

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ):

Einblutungen unter die Haut, niedrige Blutplättchenzahl.

Weiterhin wurde berichtet, dass unter der Behandlung mit Clopidogrel und Prasugrel eine Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) auftreten

kann. Sie wird verursacht durch blutplättchenreiche Blutgerinnsel, die die feinen Blutgefäße (Kapillaren) besonders von Gehirn und Niere verstopfen können. Symptome sind fleckförmige Einblutungen in der Haut, Kopfschmerzen, neurologische Störungen, Nierenfunktionsstörungen und Fieber. TTP ist eine schwerwiegende Erkrankung und erfordert eine sofortige Behandlung.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Marcumar<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>, Eliquis<sup>®</sup> oder (niedermolekularen) Heparinen (z.B. Heparin, Fragmin<sup>®</sup>, Clexane<sup>®</sup>, Arixtra<sup>®</sup>)) kann es zu einer weiteren Steigerung der Gefahr einer Blutung kommen.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit den Medikamenten schwindlich fühlen, sollten Sie beim Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Darüber hinaus können die im Rahmen dieser klinischen Prüfung studienbedingt durchgeführten Maßnahmen mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen. Im Einzelnen handelt es sich um:

### **Endothelfunktionsmessungen:**

Während der klinischen Prüfung werden bei Ihnen an 5 Untersuchungsterminen eine Endothelmessung sowie eine Messung der Reaktiven Hyperämie durch eine Ultraschall-Untersuchung durchgeführt. Diese Messung stellt eine nichtinvasive Untersuchung dar. Sie geht nicht mit bedeutsamen Gesundheitsrisiken einher. Es können kurzfristige Druck- und Kribbelgefühle im Unterarm auftreten.

### **Blutuntersuchungen:**

Während der klinischen Studie wird Ihnen an 6 Untersuchungsterminen eine kleine Menge Blut entnommen, wobei dies insgesamt einigen Esslöffeln entspricht. Das entspricht einem Gesamtvolumen von ungefähr 15 ml. Während der Blutentnahme spüren Sie an der Entnahmestelle am Arm einen kleinen Stich. An der Einstichstelle kann sich ein kleiner blauer Fleck bilden oder es kann zu einer Entzündung kommen, diese Gefahr ist jedoch gering. In seltenen Fällen besteht das Risiko einer Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombosen) und einer Nervenverletzung. In einzelnen Fällen können Übelkeit und Blutdruckabfall auftreten. Manche Personen fühlen sich nach einer Blutentnahme für einige Minuten lang schwach.

### **Stentimplantation:**

Zu den Risiken und Abläufen werden Sie gesondert im Aufklärungsbogen für die Stent-implantation hingewiesen.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der klinischen Prüfung

auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

## **6. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?**

Zur Verhinderung einer Stentthrombose werden sie auf jeden Fall mit einem der drei Arzneimittel (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) behandelt werden müssen. Dies ist dringend notwendig und entspricht auch den aktuellen Empfehlungen der kardiologischen Gesellschaften. Eine Nichtbehandlung kann zu einer Stentthrombose und damit zu einem Herzinfarkt führen.

## **7. Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?**

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder in den letzten 90 Tagen an einer klinischen Prüfung teilgenommen haben.

**Schwangere Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**.

Zu Beginn der klinischen Prüfung müssen sich deshalb alle Frauen einem Schwangerschaftstest unterziehen. Davon ausgenommen sind Frauen nach den Wechseljahren oder solche, die operativ sterilisiert wurden. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Im Falle Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung müssen Sie zuverlässige Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Diese sind die Benutzung von systemischen Kontrazeptiva („Pille“) (oral, Implantat, Injektion) oder eines Diaphragmas, einer Zervixkappe, eines Intrauterinpressars (IUP) oder eines Kondoms mit intravaginalem Spermizid.

Der Grund dafür ist, dass bislang nicht geklärt ist, ob Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor zu einer Schädigung des Ungeborenen führen können, wenn sie während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Sollten Sie während der klinischen Prüfung schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, müssen Sie umgehend den Prüfarzt informieren.

Auch **stillende Frauen** dürfen an dieser klinischen Prüfung **nicht teilnehmen**, da Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor mit der Muttermilch in den Körper des Kindes gelangen und zu seiner Schädigung führen könnten.

## **8. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

## **9. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?**

Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels sind alle Studienteilnehmer gemäß dem Arzneimittelgesetz versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

<b>Name und Anschrift der Versicherung:</b>	HDI-Gerling Versicherung AG Am Schönenkamp 45 40559 Düsseldorf
<b>Telefon:</b>	0211-7482-5419
<b>Fax:</b>	0211-7482-465
<b>Versicherungsnummer:</b>	5701030703010

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt unverzüglich unterrichten.

Sie erhalten ein Exemplar der Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf § 1.4 (zu den Ausschlüssen), § 3 (zum Umfang der Leistungen) und § 4 (zu Ihren Obliegenheiten) hin.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstellung nicht unfallversichert sind.

## **10. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Prüfung mitgeteilt?**

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

## **11. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Prüfung ausscheide?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der Sponsor entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Prüfung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

## **12. Was geschieht mit meinen Daten?**

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Das Arzneimittelgesetz enthält nähere Vorgaben für den erforderlichen Umfang der Einwilligung in die Datenerhebung und -verwendung. **Einzelheiten, insbesondere zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.**

### **13. Was geschieht mit meinen Blutproben?**

Ein Teil der Blutproben werden nach Abschluss der Prüfung in der 2. Medizinische Klinik aufbewahrt, um folgende Parameter zu bestimmen: Bestimmung von Biomarker des Oxidativen Stresses, Entzündungsmarker, Funktion der Blutplättchen (siehe zusätzliche Patienteninformation/Einwilligungserklärung Zusätzliche wissenschaftliche Untersuchung). Etwaiges Restmaterial wird nach Bestimmung der Parameter vernichtet.

### **14. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?**

**Beratungsgespräche an der Prüfstelle:** Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

**Kontaktstelle:** Es existiert außerdem eine Kontaktstelle bei der zuständigen Bundesoberbehörde. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, ihre gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten können sich an diese Kontaktstelle wenden:

#### **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

**53175 Bonn**

Telefon: 0228 / 207-4318

Fax: 0228 / 207-4355

e-mail: klinpruefung@bfarm.de

#### **Prüfstelle:**

Centrum für Thrombose und Hämostase

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz

Langenbeckstr. 1

55131 Mainz

**Prüfarzt:** Univ-Prof. Dr. T. Münzel

**EUDRACT-Nr.:** 2011-005305-73

**Die Effekte von Clopidogrel vs. Prasugrel vs. Ticagrelor auf die Endothelfunktion und Markern des oxidativen Stresses, der Entzündung und der Thrombozytenfunktion bei Patienten mit Stentimplantation. Eine randomisierte, prospektive Studie**

**Einwilligungserklärung**

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über das Prüfmedikament und die Vergleichstherapie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---



Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

### **Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im o. g. Prüfzentrum aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
  - a) an die Universitätsmedizin Mainz, den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung sowie an ein unabhängiges Komitee zur Beurteilung der Ergebnisse (Data Monitoring Komitee)
  - b) im Falle eines Antrags auf Zulassung: an den Antragsteller und die für die Zulassung zuständige Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte),
  - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an die Universitätsmedizin Mainz, den Sponsor, an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) sowie von dieser an die Europäische Datenbank und ein unabhängiges Komitee (Data Monitoring Komitee)
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
  - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
  - b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
  - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind.  
Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....  
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

**Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Prüfung  
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung sowie die Versicherungsbedingungen habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....  
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....  
Name des Prüfarztes/der Prüferärztin in Druckbuchstaben

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferärztin**

**Prüfstelle: Centrum für Thrombose und Hämostase II. Medizinische  
Klinik und Poliklinik Universitätsmedizin der Johannes  
Gutenberg-Universität Mainz Langenbeckstr. 1 55131 Mainz  
Prüfarzt: Univ-Prof. Dr. T. Münzel EUDRACT-Nr.: 2011-005305-  
73 Patienteninformation und Einwilligung für  
Studienteilnehmer zur Teilnahme an der klinischen Studie:**

---

**Effekte von Clopidogrel versus Prasugrel versus Ticagrelor auf die Endothelfunktion, auf Entzündungsparameter, auf Parameter des oxidativen Stresses und auf die Thrombozytenfunktion bei Patienten mit koronarer Stentimplantation. Eine randomisierte, prospektive Studie.**

## Statistik der CAT-Messungen

- Vergleich innerhalb der Medikamentengruppen

## Statistik CAT PRP/Thrombin 0,1 U/ml - Messungen

### Clopidogrel:

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	BE1_PRP_Thr01_LagtimeMIN	11,4471	21	2,73400	,59661
	BE4_PRP_Thr01_LagtimeMIN	11,3695	21	2,44660	,53389
Paaren 2	BE1_PRP_Thr01_LagtimeMIN	11,2454	24	2,61931	,53466
	BE5_PRP_Thr01_LagtimeMIN	10,6421	24	2,05688	,41986
Paaren 3	BE1_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1449,326 2	21	392,67166	85,68798
	BE4_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1439,482 4	21	262,92582	57,37512
Paaren 4	BE1_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1477,923 3	24	379,79557	77,52545
	BE5_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1398,167 5	24	280,57346	57,27182
Paaren 5	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	75,2610	21	30,03849	6,55494
	BE4_PRP_Thr01_Peak_nM	61,7019	21	15,50636	3,38376
Paaren 6	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	75,7729	24	27,36499	5,58586
	BE5_PRP_Thr01_Peak_nM	62,9271	24	19,98127	4,07866
Paaren 7	BE1_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	23,8276	21	5,85821	1,27837
	BE4_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	25,1219	21	5,96325	1,30129

Paaren 8	BE1_PRP_Thr01_ttPe ak_MIN	23,3475	24	5,64814	1,15292
	BE5_PRP_Thr01_ttPe ak_MIN	23,7983	24	5,60126	1,14335

a. 1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor = Clopidogrel

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen					Signifikanz			
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
					Unterer Wert	Oberer Wert				
Paa ren 1	BE1_PRP_T hr01_Lag- timeMIN - BE4_PRP_T hr01_Lag- timeMIN	,077 62	3,8599 2	,84230	- 1,6794 0	1,8346 3	,092	20	,464	,927
Paa ren 2	BE1_PRP_T hr01_Lag- timeMIN - BE5_PRP_T hr01_Lag- timeMIN	,603 33	3,2465 1	,66269	- ,76755	1,9742 2	,910	23	,186	,372
Paa ren 3	BE1_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN - BE4_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN	9,84 381	323,84 892	70,669 63	- 137,57 045	157,25 807	,139	20	,445	,891
Paa ren 4	BE1_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN - BE5_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN	79,7 558 3	363,29 923	74,158 15	- 73,651 98	233,16 365	1,07 5	23	,147	,293

Paa ren 5	BE1_PRP_T hr01_Peak_ nM - BE4_PRP_T hr01_Peak_ nM	13,5 590 5	28,776 12	6,2794 6	,46032	26,657 78	2,15 9	20	,022	,043
Paa ren 6	BE1_PRP_T hr01_Peak_ nM - BE5_PRP_T hr01_Peak_ nM	12,8 458 3	28,403 73	5,7978 9	,85199	24,839 68	2,21 6	23	,018	,037
Paa ren 7	BE1_PRP_T hr01_ttPeak _MIN - BE4_PRP_T hr01_ttPeak _MIN	- 1,29 429	8,1227 7	1,7725 3	- 4,9917 2	2,4031 5	- ,730	20	,237	,474
Paa ren 8	BE1_PRP_T hr01_ttPeak _MIN - BE5_PRP_T hr01_ttPeak _MIN	- ,450 83	7,0364 7	1,4363 1	- 3,4220 7	2,5204 1	- ,314	23	,378	,756

## Prasugrel

### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mit- telwertes
Paaren 1	BE1_PRP_Thr01_Lagt imeMIN	11,3414	21	3,35376	,73185
	BE4_PRP_Thr01_Lagt imeMIN	11,6662	21	1,93152	,42149
Paaren 2	BE1_PRP_Thr01_Lagt imeMIN	11,0129	21	3,07437	,67088
	BE5_PRP_Thr01_Lagt imeMIN	11,1795	21	2,15377	,46999
Paaren 3	BE1_PRP_Thr01_ETP _nM_MIN	1625,531 0	21	277,15225	60,47958

	BE4_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1629,4643	21	291,91115	63,70024
Paaren 4	BE1_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1645,7619	21	275,21466	60,05676
	BE5_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1493,3438	21	361,97319	78,98903
Paaren 5	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	92,1519	21	35,83829	7,82056
	BE4_PRP_Thr01_Peak_nM	71,9829	21	21,14283	4,61374
Paaren 6	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	95,5352	21	37,56618	8,19761
	BE5_PRP_Thr01_Peak_nM	67,0186	21	20,74024	4,52589
Paaren 7	BE1_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	23,0538	21	6,87040	1,49924
	BE4_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	27,3081	21	5,26608	1,14915
Paaren 8	BE1_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	22,5786	21	6,75217	1,47344
	BE5_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	26,0852	21	5,55485	1,21217

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen						Signifikanz		
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p
					Unterer Wert	Oberer Wert				
Paaren 1	BE1_PRP_Thr01_Lag-timeMIN - BE4_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	- ,32476	3,23198	,70528	- 1,79594	1,14642	- ,460	20	,325	,650

Paa ren 2	BE1_PRP_ Thr01_Lag- timeMIN - BE5_PRP_ Thr01_Lag- timeMIN	- ,166 67	3,4983 3	,76340	- 1,7590 9	1,4257 6	- ,218	20	,415	,829
Paa ren 3	BE1_PRP_ Thr01_ETP _nM_MIN - BE4_PRP_ Thr01_ETP _nM_MIN	- 3,93 333	309,74 000	67,590 81	- 144,92 529	137,05 862	- ,058	20	,477	,954
Paa ren 4	BE1_PRP_ Thr01_ETP _nM_MIN - BE5_PRP_ Thr01_ETP _nM_MIN	152, 418 10	454,03 926	99,079 49	- 54,258 10	359,09 429	1,53 8	20	,070	,140
Paa ren 5	BE1_PRP_ Thr01_Peak _nM - BE4_PRP_ Thr01_Peak _nM	20,1 690 5	30,641 30	6,6864 8	6,2212 9	34,116 80	3,01 6	20	,003	,007
Paa ren 6	BE1_PRP_ Thr01_Peak _nM - BE5_PRP_ Thr01_Peak _nM	28,5 166 7	35,030 62	7,6443 1	12,570 92	44,462 41	3,73 0	20	<,001	,001
Paa ren 7	BE1_PRP_ Thr01_ttPea k_MIN - BE4_PRP_ Thr01_ttPea k_MIN	- 4,25 429	7,2395 9	1,5798 1	- 7,5497 1	- ,95886	- 2,69 3	20	,007	,014
Paa ren 8	BE1_PRP_ Thr01_ttPea k_MIN - BE5_PRP_ Thr01_ttPea k_MIN	- 3,50 667	7,9332 6	1,7311 8	- 7,1178 4	,10451	- 2,02 6	20	,028	,056



## Ticagrelor

### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1	BE1_PRP_Thr01_LagtimeMIN	10,2790	21	1,66323	,36295
	BE4_PRP_Thr01_LagtimeMIN	11,3990	21	2,38548	,52055
Paaren 2	BE1_PRP_Thr01_LagtimeMIN	10,4795	20	1,50729	,33704
	BE5_PRP_Thr01_LagtimeMIN	10,9690	20	2,67355	,59782
Paaren 3	BE1_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1476,148 1	21	364,33474	79,50436
	BE4_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1467,394 3	21	421,29404	91,93390
Paaren 4	BE1_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1468,311 5	20	368,05527	82,29966
	BE5_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	1412,174 5	20	448,66278	100,32405
Paaren 5	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	80,5667	21	23,16249	5,05447
	BE4_PRP_Thr01_Peak_nM	68,4757	21	25,49303	5,56304
Paaren 6	BE1_PRP_Thr01_Peak_nM	80,2025	20	24,33684	5,44188
	BE5_PRP_Thr01_Peak_nM	70,1785	20	36,83058	8,23557
Paaren 7	BE1_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	20,8148	21	3,37354	,73617
	BE4_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	24,9548	21	6,10378	1,33195
Paaren 8	BE1_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	21,2245	20	3,13115	,70015
	BE5_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	24,6575	20	6,30059	1,40885

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen						Signifikanz		
		Mit- tel- wert	Std.- Abwei- chung	Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz		T	df	Ein- sei- tiges p	Zwei- sei- tiges p
					Unte- rer Wert	Oberer Wert				
Paa ren 1	BE1_PRP_T hr01_Lag- timeMIN - BE4_PRP_T hr01_Lag- timeMIN	- 1,12 000	2,9818 1	,65068	- 2,4773 0	,23730	- 1,72 1	20	,050	,101
Paa ren 2	BE1_PRP_T hr01_Lag- timeMIN - BE5_PRP_T hr01_Lag- timeMIN	- ,489 50	3,1800 0	,71107	- 1,9777 9	,99879	- ,688	19	,250	,500
Paa ren 3	BE1_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN - BE4_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN	8,75 381	269,67 284	58,847 44	- 113,99 980	131,50 741	,149	20	,442	,883
Paa ren 4	BE1_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN - BE5_PRP_T hr01_ETP_n M_MIN	56,1 370 0	386,27 889	86,374 59	- 124,64 708	236,92 108	,650	19	,262	,524
Paa ren 5	BE1_PRP_T hr01_Peak_ nM - BE4_PRP_T hr01_Peak_ nM	12,0 909 5	22,563 53	4,9237 7	1,8201 6	22,361 75	2,45 6	20	,012	,023

Paa ren 6	BE1_PRP_T hr01_Peak_ nM - BE5_PRP_T hr01_Peak_ nM	10,0 240 0	33,834 06	7,5655 3	- 5,8108 3	25,858 83	1,32 5	19	,100	,201
Paa ren 7	BE1_PRP_T hr01_ttPeak _MIN - BE4_PRP_T hr01_ttPeak _MIN	- 4,14 000	7,1417 6	1,5584 6	- 7,3908 9	- ,88911	- 2,65 6	20	,008	,015
Paa ren 8	BE1_PRP_T hr01_ttPeak _MIN - BE5_PRP_T hr01_ttPeak _MIN	- 3,43 300	7,0463 0	1,5756 0	- 6,7307 7	- ,13523	- 2,17 9	19	,021	,042

## Statistik CAT PRP/TF - Messungen:

### Clopidogrel

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mittel- wertes
Paaren 1	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	10,0726	23	1,92183	,40073
	BE4_PRP_TF_Lagtime MIN	10,7622	23	2,50194	,52169
Paaren 2	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	10,0068	25	1,86144	,37229
	BE5_PRP_TF_Lagtime MIN	10,2116	25	1,95790	,39158
Paaren 3	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1852,487 0	23	537,88864	112,15754
	BE4_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1928,884 3	23	331,94772	69,21588
Paaren 4	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1866,058 8	25	509,78936	101,95787
	BE5_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1876,105 2	25	330,51384	66,10277
Paaren 5	BE1_PRP_TF_Peak_n M	113,7700	23	37,07108	7,72985
	BE4_PRP_TF_Peak_n M	102,8900	23	25,69306	5,35737
Paaren 6	BE1_PRP_TF_Peak_n M	116,3832	25	37,23704	7,44741
	BE5_PRP_TF_Peak_n M	100,4628	25	27,69724	5,53945
Paaren 7	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	20,9187	23	5,05954	1,05499
	BE4_PRP_TF_ttPeak_ MIN	23,8596	23	5,15624	1,07515
Paaren 8	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	20,7548	25	4,91583	,98317
	BE5_PRP_TF_ttPeak_ MIN	22,4228	25	3,25601	,65120

**Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>**

		Gepaarte Differenzen						Signifikanz		
		Mit- tel- wert	Std.- Abwei- chung	Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz		T	df	Ein- sei- tiges p	Zwei- sei- tiges p
					Unte- rer Wert	Oberer Wert				
Paa ren 1	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE4_PRP_ TF_Lag- timeMIN	- ,689 57	1,8482 9	,38540	- 1,4888 3	,10970	- 1,78 9	22	,044	,087
Paa ren 2	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE5_PRP_ TF_Lag- timeMIN	- ,204 80	1,7482 8	,34966	- ,92645	,51685	- ,586	24	,282	,564
Paa ren 3	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE4_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	- 76,3 973 9	538,88 194	112,36 465	- 309,42 742	156,63 264	- ,680	22	,252	,504
Paa ren 4	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE5_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	- 10,0 464 0	460,75 784	92,151 57	- 200,23 789	180,14 509	- ,109	24	,457	,914
Paa ren 5	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE4_PRP_ TF_Peak_n M	10,8 800 0	37,039 81	7,7233 4	- 5,1372 2	26,897 22	1,40 9	22	,086	,173
Paa ren 6	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE5_PRP_ TF_Peak_n M	15,9 204 0	38,766 78	7,7533 6	- ,08174	31,922 54	2,05 3	24	,026	,051

Paa ren 7	BE1_PRP_ TF_ttPeak_ MIN - BE4_PRP_ TF_ttPeak_ MIN	- 2,94 087	5,2503 7	1,0947 8	- 5,2113 0	- ,67044	- 2,68 6	22	,007	,013
Paa ren 8	BE1_PRP_ TF_ttPeak_ MIN - BE5_PRP_ TF_ttPeak_ MIN	- 1,66 800	4,6350 8	,92702	- 3,5812 7	,24527	- 1,79 9	24	,042	,085

## Prasugrel

### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mit- telwertes
Paaren 1	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	10,7777	22	3,33811	,71169
	BE4_PRP_TF_Lagtime MIN	11,0445	22	2,24147	,47788
Paaren 2	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	10,6905	21	3,39474	,74079
	BE5_PRP_TF_Lagtime MIN	10,2990	21	2,38096	,51957
Paaren 3	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	2077,344 5	22	342,90157	73,10686
	BE4_PRP_TF_ETP_n M_MIN	2087,233 6	22	343,62458	73,26101
Paaren 4	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	2094,135 7	21	341,97612	74,62531
	BE5_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1983,893 3	21	250,56317	54,67737
Paaren 5	BE1_PRP_TF_Peak_n M	133,1686	22	42,92424	9,15148
	BE4_PRP_TF_Peak_n M	112,3577	22	22,70410	4,84053
Paaren 6	BE1_PRP_TF_Peak_n M	134,8067	21	43,27394	9,44315

	BE5_PRP_TF_Peak_n M	105,5757	21	20,12200	4,39098
Paaren 7	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	22,0523	22	5,16345	1,10085
	BE4_PRP_TF_ttPeak_ MIN	24,6636	22	4,62983	,98708
Paaren 8	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	21,8814	21	5,22686	1,14059
	BE5_PRP_TF_ttPeak_ MIN	23,8986	21	4,70688	1,02713

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen					Signifikanz			
		Mit- tel- wert	Std.- Abwei- chung	Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz		T	df	Signifikanz	
					Unte- rer Wert	Obe- rer Wert			Ein- sei- tiges p	Zwei- sei- tiges p
Paa- ren 1	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE4_PRP_ TF_Lag- timeMIN	- ,266 82	2,4613 9	,52477	- 1,3581 4	,82450	- ,508	21	,308	,616
Paa- ren 2	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE5_PRP_ TF_Lag- timeMIN	,391 43	2,1442 1	,46791	- ,58461	1,3674 6	,837	20	,206	,413
Paa- ren 3	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE4_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	- 9,88 909	320,80 924	68,396 76	- 152,12 794	132,34 976	- ,145	21	,443	,886

Paa ren 4	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE5_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	110, 242 38	295,90 623	64,572 03	- 24,452 52	244,93 728	1,70 7	20	,052	,103
Paa ren 5	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE4_PRP_ TF_Peak_n M	20,8 109 1	38,861 44	8,2852 9	3,5807 1	38,041 10	2,51 2	21	,010	,020
Paa ren 6	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE5_PRP_ TF_Peak_n M	29,2 309 5	34,129 00	7,4475 6	13,695 62	44,766 28	3,92 5	20	<,001	<,001
Paa ren 7	BE1_PRP_ TF_ttPeak_ MIN - BE4_PRP_ TF_ttPeak_ MIN	- 2,61 136	5,2766 8	1,1249 9	- 4,9509 1	- ,27181	- 2,32 1	21	,015	,030
Paa ren 8	BE1_PRP_ TF_ttPeak_ MIN - BE5_PRP_ TF_ttPeak_ MIN	- 2,01 714	4,4790 5	,97741	- 4,0559 8	,02170	- 2,06 4	20	,026	,052

### Ticagrelor:

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mittel- wertes
Paaren 1	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	9,9624	21	2,75828	,60191



	BE4_PRP_TF_Lagtime MIN	10,6681	21	3,33702	,72820
Paaren 2	BE1_PRP_TF_Lagtime MIN	10,1385	20	2,99194	,66902
	BE5_PRP_TF_Lagtime MIN	9,7050	20	2,06477	,46170
Paaren 3	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1924,390 0	21	431,53321	94,16827
	BE4_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1819,279 0	21	470,22810	102,61218
Paaren 4	BE1_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1897,283 0	20	451,96545	101,06255
	BE5_PRP_TF_ETP_n M_MIN	1815,865 5	20	483,42161	108,09636
Paaren 5	BE1_PRP_TF_Peak_n M	116,8605	21	31,78542	6,93615
	BE4_PRP_TF_Peak_n M	101,0310	21	36,03948	7,86446
Paaren 6	BE1_PRP_TF_Peak_n M	116,9250	20	34,52289	7,71955
	BE5_PRP_TF_Peak_n M	98,4810	20	37,13972	8,30469
Paaren 7	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	20,9143	21	4,28262	,93454
	BE4_PRP_TF_ttPeak_ MIN	22,7319	21	6,37150	1,39038
Paaren 8	BE1_PRP_TF_ttPeak_ MIN	20,9310	20	4,42728	,98997
	BE5_PRP_TF_ttPeak_ MIN	22,5060	20	4,17490	,93354

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

Mit- tel- wert	Std.- Abwei- chung	Gepaarte Differenzen				T	df	Signifikanz	
		Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz		Ein- sei- ti- ges p			Zwei- sei- ti- ges p	
			Unte- rer Wert	Obe- rer Wert					

Paa ren 1	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE4_PRP_ TF_Lag- timeMIN	- ,705 71	2,3569 8	,51433	- 1,7786 0	,36717	- 1,37 2	20	,093	,185
Paa ren 2	BE1_PRP_ TF_Lag- timeMIN - BE5_PRP_ TF_Lag- timeMIN	,433 50	2,6452 6	,59150	- ,80452	1,6715 2	,733	19	,236	,473
Paa ren 3	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE4_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	105, 110 95	263,86 369	57,579 78	- 14,998 36	225,22 027	1,82 5	20	,041	,083
Paa ren 4	BE1_PRP_ TF_ETP_n M_MIN - BE5_PRP_ TF_ETP_n M_MIN	81,4 175 0	359,95 039	80,487 35	- 87,044 47	249,87 947	1,01 2	19	,162	,324
Paa ren 5	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE4_PRP_ TF_Peak_n M	15,8 295 2	26,319 51	5,7433 9	3,8490 3	27,810 02	2,75 6	20	,006	,012
Paa ren 6	BE1_PRP_ TF_Peak_n M - BE5_PRP_ TF_Peak_n M	18,4 440 0	28,710 49	6,4198 6	5,0070 8	31,880 92	2,87 3	19	,005	,010
Paa ren 7	BE1_PRP_ TF_ttPeak_ MIN - BE4_PRP_ TF_ttPeak_ MIN	- 1,81 762	6,5276 6	1,4244 5	- 4,7889 8	1,1537 4	- 1,27 6	20	,108	,217



## Statistik CAT PFP - Messungen:

### Clopidogrel:

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mittel- wertes
Paaren 1	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	4,1536	22	,89897	,19166
	BE4_PFP_TF_Lagtime MIN	4,3418	22	,94264	,20097
Paaren 2	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	4,2171	24	,86682	,17694
	BE5_PFP_TF_Lagtime MIN	4,1988	24	1,13301	,23127
Paaren 3	BE1_PFP_TF_ETP_nM _MIN	1885,495 9	22	347,54714	74,09730
	BE4_PFP_TF_ETP_nM _MIN	1843,592 3	22	290,71369	61,98037
Paaren 4	BE1_PFP_TF_ETP_nM _MIN	1888,504 6	24	325,43672	66,42949
	BE5_PFP_TF_ETP_nM _MIN	1730,147 9	24	301,10635	61,46308
Paaren 5	BE1_PFP_TF_Peak_n M	279,0327	22	62,50663	13,32646
	BE4_PFP_TF_Peak_n M	279,5250	22	41,22804	8,78985
Paaren 6	BE1_PFP_TF_Peak_n M	274,2771	24	60,49102	12,34768
	BE5_PFP_TF_Peak_n M	260,0187	24	53,98710	11,02007
Paaren 7	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,7923	22	1,83649	,39154
	BE4_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,7977	22	1,48335	,31625
Paaren 8	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,9417	24	1,81742	,37098
	BE5_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,8158	24	1,80116	,36766

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen					Signifikanz			
		Mit- tel- wert	Std.- Abwei- chung	Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz		T	df	Signifikanz	
					Unte- rer Wert	Obe- rer Wert			Ein- sei- tiges p	Zwei- sei- tiges p
Paa ren 1	BE1_PFP_T F_LagtimeM IN - BE4_PFP_T F_LagtimeM IN	- ,188 18	,60050	,12803	- ,45443	,07806	- 1,4 70	21	,078	,156
Paa ren 2	BE1_PFP_T F_LagtimeM IN - BE5_PFP_T F_LagtimeM IN	,018 33	,98784	,20164	- ,39880	,43546	,09 1	23	,464	,928
Paa ren 3	BE1_PFP_T F_ETP_nM _MIN - BE4_PFP_T F_ETP_nM _MIN	41,9 036 4	260,69 884	55,581 18	- 73,683 75	157,49 103	,75 4	21	,230	,459
Paa ren 4	BE1_PFP_T F_ETP_nM _MIN - BE5_PFP_T F_ETP_nM _MIN	158, 356 67	289,16 294	59,025 14	36,253 87	280,45 947	2,6 83	23	,007	,013
Paa ren 5	BE1_PFP_T F_Peak_nM - BE4_PFP_T F_Peak_nM	- ,492 27	46,899 57	9,9990 2	- 21,286 38	20,301 83	- ,04 9	21	,481	,961
Paa ren 6	BE1_PFP_T F_Peak_nM - BE5_PFP_T F_Peak_nM	14,2 583 3	58,734 96	11,989 22	- 10,543 27	39,059 93	1,1 89	23	,123	,246

Paa ren 7	BE1_PFP_T F_ttPeak_M IN - BE4_PFP_T F_ttPeak_M IN	- ,005 45	,94454	,20138	- ,42424	,41333	- ,02 7	21	,489	,979
Paa ren 8	BE1_PFP_T F_ttPeak_M IN - BE5_PFP_T F_ttPeak_M IN	,125 83	1,5083 1	,30788	- ,51107	,76274	,40 9	23	,343	,687

### Prasugrel:

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mit- telwertes
Paaren 1	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	4,7377	22	1,71132	,36486
	BE4_PFP_TF_Lagtime MIN	4,9877	22	2,55937	,54566
Paaren 2	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	4,6967	21	1,74244	,38023
	BE5_PFP_TF_Lagtime MIN	4,2643	21	1,18105	,25773
Paaren 3	BE1_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1882,547 7	22	300,73165	64,11620
	BE4_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1986,304 5	22	303,49914	64,70623
Paaren 4	BE1_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1912,436 7	21	272,62639	59,49196
	BE5_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1893,506 7	21	325,56192	71,04344
Paaren 5	BE1_PFP_TF_Peak_n M	270,6082	22	58,36274	12,44298
	BE4_PFP_TF_Peak_n M	291,2482	22	65,56562	13,97864
Paaren 6	BE1_PFP_TF_Peak_n M	278,4833	21	46,30230	10,10399

	BE5_PFP_TF_Peak_n M	297,1043	21	61,48218	13,41651
Paaren 7	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	8,5832	22	2,13126	,45439
	BE4_PFP_TF_ttPeak_ MIN	8,9405	22	4,32200	,92145
Paaren 8	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	8,3810	21	1,95567	,42676
	BE5_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,7000	21	1,20903	,26383

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Gepaarte Differenzen				Signifikanz				
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		Einseitiges p	Zweiseitiges p		
					Unterer Wert	Oberer Wert	T	df		
Paaren 1	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN - BE4_PFP_TF_Lagtime MIN	- ,250 00	2,121 53	,4523 1	- 1,190 63	,69063	- ,55 3	21	,293	,586
Paaren 2	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN - BE5_PFP_TF_Lagtime MIN	,432 38	,9857 5	,2151 1	- ,0163 3	,88109	2,0 10	20	,029	,058
Paaren 3	BE1_PFP_TF_ETP_n M_MIN - BE4_PFP_TF_ETP_n M_MIN	- 103, 7568 2	207,9 1509	44,32 765	- 195,9 4121	- 11,572 43	- 2,3 41	21	,015	,029

Paa ren 4	BE1_PFP_ TF_ETP_n M_MIN - BE5_PFP_ TF_ETP_n M_MIN	18,9 3000	315,2 9772	68,80 360	- 124,5 9180	162,45 180	,27 5	20	,393	,786
Paa ren 5	BE1_PFP_ TF_Peak_n M - BE4_PFP_ TF_Peak_n M	- 20,6 4000	51,67 654	11,01 748	- 43,55 210	2,2721 0	- 1,8 73	21	,038	,075
Paa ren 6	BE1_PFP_ TF_Peak_n M - BE5_PFP_ TF_Peak_n M	- 18,6 2095	50,72 651	11,06 943	- 41,71 138	4,4694 8	- 1,6 82	20	,054	,108
Paa ren 7	BE1_PFP_ TF_ttPeak_ MIN - BE4_PFP_ TF_ttPeak_ MIN	- ,357 27	4,187 93	,8928 7	- 2,214 10	1,4995 5	- ,40 0	21	,347	,693
Paa ren 8	BE1_PFP_ TF_ttPeak_ MIN - BE5_PFP_ TF_ttPeak_ MIN	,680 95	1,651 71	,3604 3	- ,0709 0	1,4328 0	1,8 89	20	,037	,073

### Ticagrelor:

#### Statistik bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

		Mittelwert	N	Std.-Abwei- chung	Standardfeh- ler des Mit- telwertes
Paaren 1	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	3,8681	21	,82741	,18056
	BE4_PFP_TF_Lagtime MIN	4,0319	21	,74271	,16207



Paaren 2	BE1_PFP_TF_Lagtime MIN	3,8770	20	,86623	,19370
	BE5_PFP_TF_Lagtime MIN	3,7785	20	,65358	,14614
Paaren 3	BE1_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1832,531 9	21	367,10034	80,10786
	BE4_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1875,115 2	21	369,29421	80,58660
Paaren 4	BE1_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1807,836 0	20	363,72153	81,33061
	BE5_PFP_TF_ETP_n M_MIN	1756,617 5	20	436,63059	97,63357
Paaren 5	BE1_PFP_TF_Peak_n M	283,9924	21	76,19871	16,62792
	BE4_PFP_TF_Peak_n M	292,9990	21	69,18728	15,09790
Paaren 6	BE1_PFP_TF_Peak_n M	276,6640	20	73,51414	16,43826
	BE5_PFP_TF_Peak_n M	281,8530	20	78,22728	17,49215
Paaren 7	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,2495	21	1,50496	,32841
	BE4_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,4038	21	1,20710	,26341
Paaren 8	BE1_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,3050	20	1,52900	,34190
	BE5_PFP_TF_ttPeak_ MIN	7,1140	20	1,13732	,25431

### Test bei gepaarten Stichproben<sup>a</sup>

Mit- tel- wert	Std.- Ab- wei- chung	Gepaarte Differenzen			T	df	Signifikanz	
		Stan- dard- fehler des Mittel- wertes	95% Konfiden- zintervall der Differenz				Ein- sei- tiges p	Zwei- sei- tiges p
			Unte- rer Wert	Obe- rer Wert				

Paa ren 1	BE1_PFP_T F_LagtimeM IN - BE4_PFP_T F_LagtimeM IN	- ,163 81	,8950 4	,1953 1	- ,5712 3	,24361	- ,83 9	20	,206	,412
Paa ren 2	BE1_PFP_T F_LagtimeM IN - BE5_PFP_T F_LagtimeM IN	,098 50	,8507 7	,1902 4	- ,2996 7	,49667	,51 8	19	,305	,611
Paa ren 3	BE1_PFP_T F_ETP_nM _MIN - BE4_PFP_T F_ETP_nM _MIN	- 42,5 833 3	174,3 3686	38,04 342	- 121,9 4052	36,773 85	- 1,1 19	20	,138	,276
Paa ren 4	BE1_PFP_T F_ETP_nM _MIN - BE5_PFP_T F_ETP_nM _MIN	51,2 185 0	287,8 8419	64,37 286	- 83,51 545	185,95 245	,79 6	19	,218	,436
Paa ren 5	BE1_PFP_T F_Peak_nM - BE4_PFP_T F_Peak_nM	- 9,00 667	43,93 849	9,588 17	- 29,00 723	10,993 90	- ,93 9	20	,179	,359
Paa ren 6	BE1_PFP_T F_Peak_nM - BE5_PFP_T F_Peak_nM	- 5,18 900	59,11 869	13,21 934	- 32,85 740	22,479 40	- ,39 3	19	,350	,699
Paa ren 7	BE1_PFP_T F_ttPeak_M IN - BE4_PFP_T F_ttPeak_M IN	- ,154 29	1,414 62	,3087 0	- ,7982 1	,48964	- ,50 0	20	,311	,623



## Statistik CAT

### Vergleich zwischen den Medikamentengruppen:

#### Auswertung nach Visitenzeitpunkten:

BE 1 (Screening Visite):

Clopidogrel vs Ticagrelor:

Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE1_PFP_TF_LagtimeMI N	Clopidogrel	26	4,2046	,83622	,16400
	Ticagrelor	25	3,9016	,79115	,15823
BE1_PFP_TF_ETP_nM_ MIN	Clopidogrel	26	1927,6046	341,90894	67,05386
	Ticagrelor	25	1846,0436	342,25202	68,45040
BE1_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	26	281,4242	63,57277	12,46765
	Ticagrelor	25	280,9480	71,41556	14,28311
BE1_PFP_TF_ttPeak_MI N	Clopidogrel	26	7,8904	1,75267	,34373
	Ticagrelor	25	7,3556	1,45003	,29001
BE1_PRP_TF_LagtimeMI N	Clopidogrel	27	9,9611	1,79923	,34626
	Ticagrelor	25	10,1524	2,75362	,55072
BE1_PRP_TF_ETP_nM_ MIN	Clopidogrel	27	1926,6689	536,62456	103,27344
	Ticagrelor	25	1950,6644	436,85935	87,37187
BE1_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	27	122,2481	42,19263	8,11998
	Ticagrelor	25	118,6772	33,71838	6,74368
BE1_PRP_TF_ttPeak_MI N	Clopidogrel	27	20,5011	4,83908	,93128
	Ticagrelor	25	21,3492	4,16551	,83310
BE1_PRP_Thr01_Lagtim eMIN	Clopidogrel	26	11,1369	2,54261	,49865
	Ticagrelor	25	10,8124	2,75904	,55181
BE1_PRP_Thr01_ETP_n M_MIN	Clopidogrel	26	1524,6477	400,33628	78,51240
	Ticagrelor	25	1509,2240	362,65450	72,53090
BE1_PRP_Thr01_Peak_ nM	Clopidogrel	26	80,9612	32,38027	6,35029
	Ticagrelor	25	81,7520	23,00899	4,60180
BE1_PRP_Thr01_ttPeak _MIN	Clopidogrel	26	22,9873	5,56715	1,09181
	Ticagrelor	25	21,7756	4,84602	,96920

#### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit
--	--------------------------------------	-------------------------------------

		F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzin- tervall der Diffe- renz	
									Untere	Obere
BE1_PFP_TF _LagtimeMIN	Varianzen sind gleich	,023	,881	1,328	49	,190	,30302	,22814	-,15544	,76147
	Varianzen sind nicht gleich			1,330	48,98 8	,190	,30302	,22788	-,15494	,76097
BE1_PFP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,941	,337	,851	49	,399	81,5610 2	95,8191 5	110,994 78	- 274,116 81
	Varianzen sind nicht gleich			,851	48,91 8	,399	81,5610 2	95,8210 7	111,006 84	- 274,128 87
BE1_PFP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,349	,557	,025	49	,980	,47623	18,9152 7	37,5354 3	- 38,4878 9
	Varianzen sind nicht gleich			,025	47,84 2	,980	,47623	18,9591 5	37,6469 5	- 38,5994 1
BE1_PFP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,095	,759	1,185	49	,242	,53478	,45141	-,37236	1,44193
	Varianzen sind nicht gleich			1,189	47,95 0	,240	,53478	,44972	-,36947	1,43904
BE1_PRP_TF _LagtimeMIN	Varianzen sind gleich	4,850	,032	-,299	50	,766	-,19129	,64036	1,47749	- 1,09491
	Varianzen sind nicht gleich			-,294	40,83 5	,770	-,19129	,65053	1,50523	- 1,12265
BE1_PRP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,015	,903	-,176	50	,861	23,9955 1	136,355 29	297,873 18	249,882 15
	Varianzen sind nicht gleich			-,177	49,22 1	,860	23,9955 1	135,274 71	295,809 29	- 247,818 27
BE1_PRP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,361	,551	,335	50	,739	3,57095	10,6468 5	17,8138 7	24,9557 7
	Varianzen sind nicht gleich			,338	48,98 8	,737	3,57095	10,5551 5	17,6405 5	- 24,7824 4

BE1_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,034	,855	-,675	50	,503	-,84809	1,25685	-	1,67637
	Varianzen sind nicht gleich			-,679	49,74 9	,500	-,84809	1,24954	-	1,66199
BE1_PRP_Thr 01_LagtimeMI N	Varianzen sind gleich	,091	,764	,437	49	,664	,32452	,74252	-	1,81668
	Varianzen sind nicht gleich			,436	48,28 8	,665	,32452	,74373	-	1,81967
BE1_PRP_Thr 01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	,806	,374	,144	49	,886	15,4236 9	107,098 38	-	230,645 95
	Varianzen sind nicht gleich			,144	48,83 2	,886	15,4236 9	106,887 46	-	230,240 80
BE1_PRP_Thr 01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	2,580	,115	-,100	49	,921	-,79085	7,89415	-	15,0730 5
	Varianzen sind nicht gleich			-,101	45,17 4	,920	-,79085	7,84237	-	15,0028 2
BE1_PRP_Thr 01_ttPeak_MI N	Varianzen sind gleich	1,739	,193	,828	49	,412	1,21171	1,46396	-	4,15365
	Varianzen sind nicht gleich			,830	48,53 2	,411	1,21171	1,45993	-	4,14626

Clopidogrel vs Prasugrel:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE1_PFP_TF_LagtimeMI N	Clopidogrel	26	4,2046	,83622	,16400
	Prasugrel	23	4,7274	1,67271	,34878
BE1_PFP_TF_ETP_nM_ MIN	Clopidogrel	26	1927,6046	341,90894	67,05386
	Prasugrel	23	1895,0148	299,83907	62,52077
BE1_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	26	281,4242	63,57277	12,46765
	Prasugrel	23	272,3930	57,65980	12,02290
	Clopidogrel	26	7,8904	1,75267	,34373

BE1_PFP_TF_ttPeak_MI N	Prasugrel	23	8,5461	2,08984	,43576
BE1_PRP_TF_LagtimeMI N	Clopidogrel	27	9,9611	1,79923	,34626
	Prasugrel	23	10,7565	3,26294	,68037
BE1_PRP_TF_ETP_nM MIN	Clopidogrel	27	1926,6689	536,62456	103,27344
	Prasugrel	23	2076,4987	335,04228	69,86114
BE1_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	27	122,2481	42,19263	8,11998
	Prasugrel	23	132,6530	42,01018	8,75973
BE1_PRP_TF_ttPeak_MI N	Clopidogrel	27	20,5011	4,83908	,93128
	Prasugrel	23	21,9522	5,06752	1,05665
BE1_PRP_Thr01_Lagtim eMIN	Clopidogrel	26	11,1369	2,54261	,49865
	Prasugrel	23	11,3196	3,20671	,66864
BE1_PRP_Thr01_ETP_n M_MIN	Clopidogrel	26	1524,6477	400,33628	78,51240
	Prasugrel	23	1628,2265	269,12035	56,11547
BE1_PRP_Thr01_Peak_ nM	Clopidogrel	26	80,9612	32,38027	6,35029
	Prasugrel	23	93,5348	36,44254	7,59879
BE1_PRP_Thr01_ttPeak _MIN	Clopidogrel	26	22,9873	5,56715	1,09181
	Prasugrel	23	22,8304	6,59987	1,37617

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzin- tervall der Diffe- renz	
								Untere	Obere
BE1_PFP_TF_LagtimeMIN	1,785	,188	- 1,408	47	,166	-,52278	,37120	- 1,26954	,22399
			- 31,45 1,356	0	,185	-,52278	,38542	- 1,30838	,26283
BE1_PFP_TF_ETP_nM_MI N	1,362	,249	,353	47	,726	32,5898 3	92,4304 7	- 153,356 28	218,535 95
			,355	46,99 8	,724	32,5898 3	91,6791 5	- 151,845 01	217,024 67

BE1_PFP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,568	,455	,518	47	,607	9,03119	17,4259 9	- 26,0253 8	44,0877 5
	Varianzen sind nicht gleich			,521	46,96 4	,605	9,03119	17,3202 9	- 25,8134 4	43,8758 1
BE1_PFP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,412	,524	- 1,194	47	,238	-,65570	,54900	- 1,76014	,44874
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,181	43,18 2	,244	-,65570	,55501	- 1,77485	,46345
BE1_PRP_TF _LagtimeMIN	Varianzen sind gleich	2,153	,149	- 1,088	48	,282	-,79541	,73081	- 2,26480	,67398
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,042	32,99 9	,305	-,79541	,76341	- 2,34859	,75777
BE1_PRP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,529	,471	- 1,159	48	,252	149,829 81	129,233 77	- 409,671 72	110,012 10
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,202	44,28 1	,236	149,829 81	124,683 53	- 401,067 86	101,408 24
BE1_PRP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,117	,734	-,871	48	,388	10,4049 0	11,9485 5	- 34,4290 7	13,6192 7
	Varianzen sind nicht gleich			-,871	46,80 8	,388	10,4049 0	11,9443 2	- 34,4363 7	13,6265 8
BE1_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,034	,854	- 1,034	48	,306	- 1,45106	1,40318	- 4,27235	1,37022
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,030	45,97 8	,308	- 1,45106	1,40847	- 4,28621	1,38408
BE1_PRP_Thr 01_LagtimeMI N	Varianzen sind gleich	,169	,683	-,222	47	,825	-,18264	,82230	- 1,83689	1,47161
	Varianzen sind nicht gleich			-,219	41,87 7	,828	-,18264	,83411	- 1,86608	1,50080
BE1_PRP_Thr 01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	4,373	,042	- 1,048	47	,300	103,578 83	98,8089 4	- 302,356 77	95,1991 1
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,073	44,01 4	,289	103,578 83	96,5046 3	- 298,069 38	90,9117 2
BE1_PRP_Thr 01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,021	,886	- 1,279	47	,207	12,5736 3	9,83034	- 32,3497 1	7,20246



Varianzen sind nicht gleich			- 44,40 1,270	2	,211	12,5736 3	9,90292	- 32,5265 6	7,37931	
BE1_PRP_Thr 01_ttPeak_MI N	Varianzen sind gleich	,483	,490	,090	47	,928	,15687	1,73825	- 3,34003	3,65377
	Varianzen sind nicht gleich		,089	43,31 1	,929	,15687	1,75667	- 3,38505	3,69879	

Prasugrel vs Ticagrelor:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE1_PFP_TF_LagtimeMI N	Prasugrel Ticagrelor	23 25	4,7274 3,9016	1,67271 ,79115	,34878 ,15823
BE1_PFP_TF_ETP_nM_ MIN	Prasugrel Ticagrelor	23 25	1895,0148 1846,0436	299,83907 342,25202	62,52077 68,45040
BE1_PFP_TF_Peak_nM	Prasugrel Ticagrelor	23 25	272,3930 280,9480	57,65980 71,41556	12,02290 14,28311
BE1_PFP_TF_ttPeak_MI N	Prasugrel Ticagrelor	23 25	8,5461 7,3556	2,08984 1,45003	,43576 ,29001
BE1_PRP_TF_LagtimeMI N	Prasugrel Ticagrelor	23 25	10,7565 10,1524	3,26294 2,75362	,68037 ,55072
BE1_PRP_TF_ETP_nM_ MIN	Prasugrel Ticagrelor	23 25	2076,4987 1950,6644	335,04228 436,85935	69,86114 87,37187
BE1_PRP_TF_Peak_nM	Prasugrel Ticagrelor	23 25	132,6530 118,6772	42,01018 33,71838	8,75973 6,74368
BE1_PRP_TF_ttPeak_MI N	Prasugrel Ticagrelor	23 25	21,9522 21,3492	5,06752 4,16551	1,05665 ,83310
BE1_PRP_Thr01_Lagtim eMIN	Prasugrel Ticagrelor	23 25	11,3196 10,8124	3,20671 2,75904	,66864 ,55181
BE1_PRP_Thr01_ETP_n M_MIN	Prasugrel Ticagrelor	23 25	1628,2265 1509,2240	269,12035 362,65450	56,11547 72,53090
BE1_PRP_Thr01_Peak_ nM	Prasugrel Ticagrelor	23 25	93,5348 81,7520	36,44254 23,00899	7,59879 4,60180
BE1_PRP_Thr01_ttPeak _MIN	Prasugrel Ticagrelor	23 25	22,8304 21,7756	6,59987 4,84602	1,37617 ,96920

## Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dard- fehler der Dif- ferenz	95% Konfiden- zintervall der Dif- ferenz	
								Untere	Obere
BE1_PFP_TF _LagtimeMIN	1,614	,210	2,21 5	46	,032	,82579	,37278	,07541	1,57617
Varianzen sind nicht gleich			2,15 6	30,7 92	,039	,82579	,38300	,04445	1,60714
BE1_PFP_TF _ETP_nM_MI N	,001	,978	,525	46	,602	48,9711 8	93,2260 0	- 138,683 02	236,625 39
Varianzen sind nicht gleich			,528	45,8 99	,600	48,9711 8	92,7054 7	- 137,646 34	235,588 71
BE1_PFP_TF _Peak_nM	1,619	,210	-,454	46	,652	- 8,55496	18,8379 3	- 46,4737 3	29,3638 2
Varianzen sind nicht gleich			-,458	45,2 67	,649	- 8,55496	18,6696 9	- 46,1515 2	29,0416 1
BE1_PFP_TF _ttPeak_MIN	,980	,327	2,30 9	46	,026	1,19049	,51570	,15244	2,22853
Varianzen sind nicht gleich			2,27 4	38,8 23	,029	1,19049	,52344	,13157	2,24940
BE1_PRP_TF _LagtimeMIN	,016	,899	,695	46	,490	,60412	,86909	- 1,14526	2,35350
Varianzen sind nicht gleich			,690	43,2 53	,494	,60412	,87533	- 1,16085	2,36909
BE1_PRP_TF _ETP_nM_MI N	,708	,405	1,11 3	46	,272	125,834 30	113,109 38	- 101,843 08	353,511 67
Varianzen sind nicht gleich			1,12 5	44,6 07	,267	125,834 30	111,867 88	- 99,5339 5	351,202 54
BE1_PRP_TF _Peak_nM	1,077	,305	1,27 6	46	,208	13,9758 4	10,9534 7	- 8,07234	36,0240 3

	Varianzen sind nicht gleich			1,26 4	42,2 13	,213	13,9758 4	11,0548 6	- 8,33044	36,2821 2
BE1_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,002	,964	,452	46	,654	,60297	1,33453	- 2,08330	3,28925
	Varianzen sind nicht gleich			,448	42,7 21	,656	,60297	1,34557	- 2,11115	3,31710
BE1_PRP_Th r01_LagtimeM IN	Varianzen sind gleich	,369	,547	,589	46	,559	,50717	,86144	- 1,22683	2,24116
	Varianzen sind nicht gleich			,585	43,6 23	,562	,50717	,86694	- 1,24046	2,25479
BE1_PRP_Th r01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	,977	,328	1,28 2	46	,206	119,002 52	92,8422 6	- 67,8792 5	305,884 30
	Varianzen sind nicht gleich			1,29 8	44,0 95	,201	119,002 52	91,7042 9	- 65,8040 5	303,809 10
BE1_PRP_Th r01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	2,253	,140	1,35 1	46	,183	11,7827 8	8,72238	- 5,77446	29,3400 3
	Varianzen sind nicht gleich			1,32 6	36,5 85	,193	11,7827 8	8,88359	- 6,22398	29,7895 4
BE1_PRP_Th r01_ttPeak_M IN	Varianzen sind gleich	3,256	,078	,635	46	,529	1,05483	1,66188	- 2,29036	4,40003
	Varianzen sind nicht gleich			,627	40,1 76	,534	1,05483	1,68321	- 2,34659	4,45626

BE 4 (Visite 5):

Clopidogrel vs Ticagrelor:

**Gruppenstatistiken**

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE4_PFP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	22	4,3418	,94264	,20097
N	Ticagrelor	22	4,2600	1,29227	,27551
BE4_PFP_TF_ETP_nM_ MIN	Clopidogrel	22	1843,5923	290,71369	61,98037
	Ticagrelor	22	1869,0995	361,49711	77,07144

BE4_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	22	279,5250	41,22804	8,78985
	Ticagrelor	22	289,9086	69,05828	14,72328
BE4_PFP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	22	7,7977	1,48335	,31625
N	Ticagrelor	22	7,6759	1,73682	,37029
BE4_PRP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	23	10,7622	2,50194	,52169
N	Ticagrelor	22	10,7768	3,29628	,70277
BE4_PRP_TF_ETP_nM	Clopidogrel	23	1928,8843	331,94772	69,21588
MIN	Ticagrelor	22	1831,9259	462,71368	98,65089
BE4_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	23	102,8900	25,69306	5,35737
	Ticagrelor	22	102,5086	35,84735	7,64268
BE4_PRP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	23	23,8596	5,15624	1,07515
N	Ticagrelor	22	22,7223	6,21811	1,32571
BE4_PRP_Thr01_Lagtim	Clopidogrel	21	11,3695	2,44660	,53389
eMIN	Ticagrelor	22	11,9400	3,44345	,73415
BE4_PRP_Thr01_ETP_n	Clopidogrel	21	1439,4824	262,92582	57,37512
M_MIN	Ticagrelor	22	1458,8723	413,07937	88,06882
BE4_PRP_Thr01_Peak_	Clopidogrel	21	61,7019	15,50636	3,38376
nM	Ticagrelor	22	67,8814	25,03436	5,33734
BE4_PRP_Thr01_ttPeak	Clopidogrel	21	25,1219	5,96325	1,30129
_MIN	Ticagrelor	22	25,4464	6,38740	1,36180

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzint- ervall der Diffe- renz	
								Untere	Obere
BE4_PFP_TF_LagtimeMIN	,239	,628	,240	42	,812	,08182	,34102	-,60639	,77003
Varianzen sind gleich			38,41 7	,812	,08182	,34102	-,60830	,77194	
BE4_PFP_TF_ETP_nM_MI	,469	,497	-,258	42	,798	25,5072 7	98,9018 4	225,099 26	174,084 71
N			40,15 2	,798	25,5072 7	98,9018 4	225,371 76	174,357 21	
BE4_PFP_TF_Peak_nM	2,012	,163	-,606	42	,548	10,3836 4	17,1474 9	44,9886 6	24,2213 9

	Varianzen sind nicht gleich			-,606	34,28 2	,549	10,3836 4	17,1474 9	- 45,2209 6	24,4536 9
BE4_PFP_TF	Varianzen sind gleich	,219	,642	,250	42	,804	,12182	,48696	-,86091	1,10454
	Varianzen sind nicht gleich			,250	40,99 6	,804	,12182	,48696	-,86162	1,10526
BE4_PRP_TF	Varianzen sind gleich	,919	,343	-,017	43	,987	-,01464	,86990	- 1,76897	1,73968
	Varianzen sind nicht gleich			-,017	39,16 8	,987	-,01464	,87524	- 1,78474	1,75546
BE4_PRP_TF	Varianzen sind gleich	,219	,642	,810	43	,422	96,9584 4	119,635 68	- 144,309 90	338,226 78
N	Varianzen sind nicht gleich			,805	37,97 9	,426	96,9584 4	120,510 73	- 147,007 15	340,924 03
BE4_PRP_TF	Varianzen sind gleich	1,797	,187	,041	43	,967	,38136	9,26544	- 18,3041 7	19,0669 0
	Varianzen sind nicht gleich			,041	37,95 9	,968	,38136	9,33338	- 18,5137 4	19,2764 7
BE4_PRP_TF	Varianzen sind gleich	,193	,663	,669	43	,507	1,13729	1,69971	- 2,29050	4,56509
	Varianzen sind nicht gleich			,666	40,84 3	,509	1,13729	1,70688	- 2,31023	4,58481
BE4_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	,808	,374	-,624	41	,536	-,57048	,91489	- 2,41814	1,27719
N	Varianzen sind nicht gleich			-,628	37,94 3	,533	-,57048	,90775	- 2,40821	1,26726
BE4_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	,946	,336	-,183	41	,856	19,3898 9	106,174 79	- 233,814 24	195,034 45
MIN	Varianzen sind nicht gleich			-,184	35,83 1	,855	19,3898 9	105,109 57	- 232,596 79	193,817 01
BE4_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	1,209	,278	-,968	41	,339	- 6,17946	6,38698	- 19,0782 3	6,71932
	Varianzen sind nicht gleich			-,978	35,28 8	,335	- 6,17946	6,31958	- 19,0051 5	6,64623

BE4_PRP_Thr01_ttPeak_MI	Varianzen sind gleich	,246	,623	-,172	41	,864	-,32446	1,88665	-	3,48571
N	Varianzen sind nicht gleich			-,172	40,982	,864	-,32446	1,88357	-	3,47954

Clopidogrel vs Prasugrel:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2 = Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
BE4_PFP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	22	4,3418	,94264	,20097
N	Prasugrel	24	4,9425	2,45126	,50036
BE4_PFP_TF_ETP_nM	Clopidogrel	22	1843,5923	290,71369	61,98037
MIN	Prasugrel	24	1984,8771	291,68350	59,53964
BE4_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	22	279,5250	41,22804	8,78985
	Prasugrel	24	295,2717	66,65312	13,60551
BE4_PFP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	22	7,7977	1,48335	,31625
N	Prasugrel	24	8,8250	4,14947	,84701
BE4_PRP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	23	10,7622	2,50194	,52169
N	Prasugrel	23	11,0283	2,19133	,45692
BE4_PRP_TF_ETP_nM	Clopidogrel	23	1928,8843	331,94772	69,21588
MIN	Prasugrel	23	2085,5687	335,81904	70,02311
BE4_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	23	102,8900	25,69306	5,35737
	Prasugrel	23	112,2117	22,19315	4,62759
BE4_PRP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	23	23,8596	5,15624	1,07515
N	Prasugrel	23	24,5235	4,57306	,95355
BE4_PRP_Thr01_LagtimeMIN	Clopidogrel	21	11,3695	2,44660	,53389
	Prasugrel	23	11,5457	1,88810	,39370
BE4_PRP_Thr01_ETP_nM_MIN	Clopidogrel	21	1439,4824	262,92582	57,37512
	Prasugrel	23	1641,2396	281,05556	58,60413
BE4_PRP_Thr01_Peak_nM	Clopidogrel	21	61,7019	15,50636	3,38376
	Prasugrel	23	72,8165	20,44257	4,26257
BE4_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	Clopidogrel	21	25,1219	5,96325	1,30129
	Prasugrel	23	27,0348	5,10669	1,06482

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
BE4_PFP_TF _LagtimeMIN	2,063	,158	-	44	,287	-,60068	,55730	-	,52249
			1,078	44	,287	-,60068	,55730	1,72385	
Varianzen sind nicht gleich			-	30,160	,274	-,60068	,53921	-	,50029
			1,114	60	,274	-,60068	,53921	1,70166	
BE4_PFP_TF _ETP_nM_MI N	,046	,832	-	44	,107	141,28481	85,95768	-	31,95152
			1,644	44	,107	141,28481	85,95768	314,52114	
Varianzen sind nicht gleich			-	43,679	,107	141,28481	85,94496	-	31,96180
			1,644	79	,107	141,28481	85,94496	314,53142	
BE4_PFP_TF _Peak_nM	3,194	,081	-	44	,346	15,74667	16,52263	-	17,55250
			-,9538	44	,346	15,74667	16,52263	49,04583	
Varianzen sind nicht gleich			-	38,803	,337	15,74667	16,19788	-	17,02196
			-,972	03	,337	15,74667	16,19788	48,51530	
BE4_PFP_TF _ttPeak_MIN	1,798	,187	-	44	,278	1,02727	,93574	-	,85859
			1,098	44	,278	1,02727	,93574	2,91314	
Varianzen sind nicht gleich			-	29,237	,265	1,02727	,90412	-	,82121
			1,136	37	,265	1,02727	,90412	2,87576	
BE4_PRP_TF _LagtimeMIN	,086	,771	-	44	,703	-,26609	,69350	-	1,13157
			-,3844	44	,703	-,26609	,69350	1,66374	
Varianzen sind nicht gleich			-	43,249	,703	-,26609	,69350	-	1,13226
			-,384	49	,703	-,26609	,69350	1,66443	
BE4_PRP_TF _ETP_nM_MI N	,000	,994	-	44	,119	156,68435	98,45849	-	41,74571
			1,591	44	,119	156,68435	98,45849	355,11440	
Varianzen sind nicht gleich			-	43,994	,119	156,68435	98,45849	-	41,74646
			1,591	94	,119	156,68435	98,45849	355,11515	

BE4_PRP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,402	,530	1,31 7	44	,195	- 9,32174	7,07927	- 23,5890	4,94559
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,31 7	43,0 89	,195	- 9,32174	7,07927	- 23,5975 9	4,95411
BE4_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,131	,720	-,462	44	,646	-,66391	1,43708	- 3,56016	2,23233
	Varianzen sind nicht gleich			-,462	43,3 81	,646	-,66391	1,43708	- 3,56133	2,23350
BE4_PRP_Thr 01_LagtimeMI N	Varianzen sind gleich	,031	,861	-,269	42	,790	-,17613	,65557	- 1,49912	1,14687
	Varianzen sind nicht gleich			-,266	37,5 66	,792	-,17613	,66335	- 1,51952	1,16727
BE4_PRP_Thr 01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	,405	,528	2,45 2	42	,018	201,757 18	82,2688 2	- 367,782 38	- 35,7319 9
	Varianzen sind nicht gleich			- 2,46 0	41,9 71	,018	201,757 18	82,0143 2	- 367,272 22	- 36,2421 5
BE4_PRP_Thr 01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	1,178	,284	2,01 7	42	,050	11,1146 2	5,51105	- 22,2363 6	,00713
	Varianzen sind nicht gleich			- 2,04 2	40,6 90	,048	11,1146 2	5,44237	- 22,1082 5	-,12099
BE4_PRP_Thr 01_ttPeak_MI N	Varianzen sind gleich	,156	,695	1,14 6	42	,258	- 1,91288	1,66943	- 5,28192	1,45616
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,13 8	39,6 07	,262	- 1,91288	1,68142	- 5,31221	1,48646

Prasugrel vs Ticagrelor:

## Gruppenstatistiken



	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE4_PFP_TF_LagtimeMI	Prasugrel	24	4,9425	2,45126	,50036
N	Ticagrelor	22	4,2600	1,29227	,27551
BE4_PFP_TF_ETP_nM	Prasugrel	24	1984,8771	291,68350	59,53964
MIN	Ticagrelor	22	1869,0995	361,49711	77,07144
BE4_PFP_TF_Peak_nM	Prasugrel	24	295,2717	66,65312	13,60551
	Ticagrelor	22	289,9086	69,05828	14,72328
BE4_PFP_TF_ttPeak_MI	Prasugrel	24	8,8250	4,14947	,84701
N	Ticagrelor	22	7,6759	1,73682	,37029
BE4_PRP_TF_LagtimeMI	Prasugrel	23	11,0283	2,19133	,45692
N	Ticagrelor	22	10,7768	3,29628	,70277
BE4_PRP_TF_ETP_nM	Prasugrel	23	2085,5687	335,81904	70,02311
MIN	Ticagrelor	22	1831,9259	462,71368	98,65089
BE4_PRP_TF_Peak_nM	Prasugrel	23	112,2117	22,19315	4,62759
	Ticagrelor	22	102,5086	35,84735	7,64268
BE4_PRP_TF_ttPeak_MI	Prasugrel	23	24,5235	4,57306	,95355
N	Ticagrelor	22	22,7223	6,21811	1,32571
BE4_PRP_Thr01_Lagtim	Prasugrel	23	11,5457	1,88810	,39370
eMIN	Ticagrelor	22	11,9400	3,44345	,73415
BE4_PRP_Thr01_ETP_n	Prasugrel	23	1641,2396	281,05556	58,60413
M_MIN	Ticagrelor	22	1458,8723	413,07937	88,06882
BE4_PRP_Thr01_Peak_	Prasugrel	23	72,8165	20,44257	4,26257
nM	Ticagrelor	22	67,8814	25,03436	5,33734
BE4_PRP_Thr01_ttPeak	Prasugrel	23	27,0348	5,10669	1,06482
_MIN	Ticagrelor	22	25,4464	6,38740	1,36180

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	Varianzgleichheit		T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzin- tervall der Diffe- renz	
	F	Signifi- kanz						Untere	Obere
BE4_PFP_TF	Varianzen	1,208	1,165	44	,250	,68250	,58573	-,49795	1,86295
_LagtimeMIN	sind gleich								
	Varianzen	1,208	1,195	35,488	,240	,68250	,57120	-,47652	1,84152
	sind nicht gleich								

BE4_PFP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,283	,597	1,200	44	,237	115,777 54	96,4796 4	- 78,6643 9	310,219 47
	Varianzen sind nicht gleich			1,189	40,40 5	,241	115,777 54	97,3908 4	- 80,9952 1	312,550 29
BE4_PFP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	,028	,868	,268	44	,790	5,36303	20,0155 0	- 34,9755 6	45,7016 2
	Varianzen sind nicht gleich			,268	43,33 0	,790	5,36303	20,0470 6	- 35,0568 3	45,7828 9
BE4_PFP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	1,248	,270	1,205	44	,235	1,14909	,95371	-,77298	3,07116
	Varianzen sind nicht gleich			1,243	31,37 7	,223	1,14909	,92441	-,73534	3,03353
BE4_PRP_TF _LagtimeMIN	Varianzen sind gleich	1,608	,212	,303	43	,764	,25144	,83090	- 1,42424	1,92712
	Varianzen sind nicht gleich			,300	36,31 3	,766	,25144	,83825	- 1,44810	1,95099
BE4_PRP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,220	,641	2,111	43	,041	253,642 79	120,126 27	11,3850 7	495,900 50
	Varianzen sind nicht gleich			2,097	38,22 8	,043	253,642 79	120,976 17	8,78739	498,498 18
BE4_PRP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	3,571	,066	1,097	43	,279	9,70310	8,84435	- 8,13323	27,5394 4
	Varianzen sind nicht gleich			1,086	34,76 1	,285	9,70310	8,93449	- 8,43934	27,8455 5
BE4_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,591	,446	1,110	43	,273	1,80121	1,62199	- 1,46985	5,07226
	Varianzen sind nicht gleich			1,103	38,51 1	,277	1,80121	1,63302	- 1,50323	5,10564
BE4_PRP_Thr 01_LagtimeMI N	Varianzen sind gleich	1,416	,241	-,479	43	,634	-,39435	,82292	- 2,05393	1,26523
	Varianzen sind nicht gleich			-,473	32,26 8	,639	-,39435	,83305	- 2,09066	1,30196

BE4_PRP_Thr	Varianzen									
01_ETP_nM_	sind gleich	,337	,565	1,738	43	,089	182,367	104,905	-	393,930
MIN							29	85	29,1955	11
	Varianzen								-	
	sind nicht			1,724	36,82	,093	182,367	105,785	-	396,743
	gleich				3		29	45	32,0090	68
									9	
BE4_PRP_Thr	Varianzen									
01_Peak_nM	sind gleich	,079	,780	,726	43	,472	4,93516	6,79959	-	18,6478
	Varianzen								8,77753	4
	sind nicht			,723	40,57	,474	4,93516	6,83057	-	18,7341
	gleich				5				8,86385	7
BE4_PRP_Thr	Varianzen									
01_ttPeak_MI	sind gleich	,964	,332	,923	43	,361	1,58842	1,72005	-	5,05723
N	Varianzen								1,88039	
	sind nicht			,919	40,18	,364	1,58842	1,72868	-	5,08170
	gleich				9				1,90486	

## BE 5 (Follow-up Visite):

Clopidogrel vs Prasugrel:

### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE5_PFP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	25	4,1796	1,11328	,22266
N	Prasugrel	23	4,2800	1,12782	,23517
BE5_PFP_TF_ETP_nM_	Clopidogrel	25	1730,4888	294,77149	58,95430
MIN	Prasugrel	23	1903,4804	315,14782	65,71286
BE5_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	25	260,5888	52,92720	10,58544
	Prasugrel	23	298,5726	60,99656	12,71866
BE5_PFP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	25	7,7632	1,78276	,35655
N	Prasugrel	23	7,7113	1,15935	,24174
BE5_PRP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	25	10,2116	1,95790	,39158
N	Prasugrel	22	10,2805	2,32521	,49574
BE5_PRP_TF_ETP_nM_	Clopidogrel	25	1876,1052	330,51384	66,10277
MIN	Prasugrel	22	1989,5859	245,97806	52,44270
BE5_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	25	100,4628	27,69724	5,53945
	Prasugrel	22	105,7009	19,64584	4,18851
	Clopidogrel	25	22,4228	3,25601	,65120

BE5_PRP_TF_ttPeak_MI N	Prasugrel	22	23,9486	4,59944	,98060
BE5_PRP_Thr01_Lagtim eMIN	Clopidogrel	24	10,6421	2,05688	,41986
	Prasugrel	23	11,2896	2,15322	,44898
BE5_PRP_Thr01_ETP_n M_MIN	Clopidogrel	24	1398,1675	280,57347	57,27182
	Prasugrel	23	1518,7252	356,45459	74,32592
BE5_PRP_Thr01_Peak_ nM	Clopidogrel	24	62,9271	19,98127	4,07866
	Prasugrel	23	68,6626	20,57473	4,29013
BE5_PRP_Thr01_ttPeak _MIN	Clopidogrel	24	23,7983	5,60126	1,14335
	Prasugrel	23	25,8265	5,45839	1,13815

**Test bei unabhängigen Stichproben**

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzinter- vall der Diffe- renz	
								Untere	Obere
BE5_PFP_TF _LagtimeMIN	,099	,754	-,310	46	,758	-,10040	,32367	-,75192	,55112
Varianzen sind nicht gleich			-,310	45,5 61	,758	-,10040	,32385	-,75245	,55165
BE5_PFP_TF _ETP_nM_MI N	,499	,483	-	46	,055	-	88,0319 4	-	-
Varianzen sind gleich			1,96 5	44,9 65	,056	172,991 63	88,2824 4	350,190 74	4,20747
	,517	,476	-	46	,025	-	16,4483 7	-	-
Varianzen sind nicht gleich			2,29 5	43,7 79	,027	37,9838 1	16,5473 8	71,0926 6	4,87496
	1,767	,190	-,118	46	,906	,05190	,43828	-,83031	,93410
Varianzen sind nicht gleich			-,120	41,5 57	,905	,05190	,43078	-,81772	,92151

BE5_PRP_TF _LagtimeMIN	Varianzen sind gleich	,006	,938	-,110	45	,913	-,06885	,62475	-	1,18946
	Varianzen sind nicht gleich			-,109	41,3 09	,914	-,06885	,63174	-	1,20667
BE5_PRP_TF _ETP_nM_MI N	Varianzen sind gleich	1,106	,299	1,32 0	45	,194	113,480 71	85,9740 8	-	59,6799 8
	Varianzen sind nicht gleich			1,34 5	43,8 61	,186	113,480 71	84,3789 8	-	56,5891 6
BE5_PRP_TF _Peak_nM	Varianzen sind gleich	1,361	,250	-,738	45	,464	5,23811	7,09608	-	9,05414
	Varianzen sind nicht gleich			-,754	43,1 63	,455	5,23811	6,94471	-	8,76571
BE5_PRP_TF _ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	2,147	,150	1,32 5	45	,192	1,52584	1,15187	-	,79415
	Varianzen sind nicht gleich			1,29 6	37,2 65	,203	1,52584	1,17714	-	,85870
BE5_PRP_Thr 01_LagtimeMI N	Varianzen sind gleich	,201	,656	1,05 4	45	,297	-,64748	,61409	-	,58937
	Varianzen sind nicht gleich			1,05 3	44,6 45	,298	-,64748	,61471	-	,59087
BE5_PRP_Thr 01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	2,714	,106	1,29 1	45	,203	120,557 72	93,3535 6	-	67,4660 1
	Varianzen sind nicht gleich			1,28 5	41,7 89	,206	120,557 72	93,8317 8	-	68,8308 1
BE5_PRP_Thr 01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,135	,715	-,970	45	,337	5,73553	5,91575	-	6,17941
	Varianzen sind nicht gleich			-,969	44,7 63	,338	5,73553	5,91952	-	6,18873
BE5_PRP_Thr 01_ttPeak_MI N	Varianzen sind gleich	,053	,818	1,25 6	45	,215	2,02819	1,61418	-	1,22294

Varianzen sind nicht gleich			- 1,25 7	44,9 86	,215	- 2,02819	1,61327	- 5,27751	1,22114
-----------------------------------	--	--	----------------	------------	------	--------------	---------	--------------	---------

Clopidogrel vs Ticagrelor:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE5_PFP_TF_LagtimeMI	Clopidogrel	25	4,1796	1,11328	,22266
N	Ticagrelor	21	3,7890	,63886	,13941
BE5_PFP_TF_ETP_nM_	Clopidogrel	25	1730,4888	294,77149	58,95430
MIN	Ticagrelor	21	1760,9071	426,02862	92,96707
BE5_PFP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	25	260,5888	52,92720	10,58544
	Ticagrelor	21	284,3719	77,11533	16,82795
BE5_PFP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	25	7,7632	1,78276	,35655
N	Ticagrelor	21	7,0981	1,11091	,24242
BE5_PRP_TF_LagtimeM	Clopidogrel	25	10,2116	1,95790	,39158
IN	Ticagrelor	21	9,6343	2,03841	,44482
BE5_PRP_TF_ETP_nM_	Clopidogrel	25	1876,1052	330,51384	66,10277
MIN	Ticagrelor	21	1823,0048	472,31555	103,06770
BE5_PRP_TF_Peak_nM	Clopidogrel	25	100,4628	27,69724	5,53945
	Ticagrelor	21	98,6624	36,20886	7,90142
BE5_PRP_TF_ttPeak_MI	Clopidogrel	25	22,4228	3,25601	,65120
N	Ticagrelor	21	22,4610	4,07442	,88911
BE5_PRP_Thr01_Lagtim	Clopidogrel	24	10,6421	2,05688	,41986
eMIN	Ticagrelor	21	10,9386	2,60958	,56946
BE5_PRP_Thr01_ETP_n	Clopidogrel	24	1398,1675	280,57347	57,27182
M_MIN	Ticagrelor	21	1424,8757	441,15883	96,26875
BE5_PRP_Thr01_Peak_	Clopidogrel	24	62,9271	19,98127	4,07866
nM	Ticagrelor	21	70,3848	35,91045	7,83630
BE5_PRP_Thr01_ttPeak	Clopidogrel	24	23,7983	5,60126	1,14335
_MIN	Ticagrelor	21	24,6738	6,14151	1,34019

#### Test bei unabhängigen Stichproben

Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit
--------------------------------------	-------------------------------------

	F	Signifi- kanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Diffe- renz	Stan- dardfeh- ler der Diffe- renz	95% Konfidenzin- tervall der Diffe- renz	
								Untere	Obere
BE5_PFP_TF _LagtimeMIN	1,283	,263	1,421	44	,162	,39055	,27475	-,16317	,94428
			1,487	39,26 5	,145	,39055	,26270	-,14069	,92180
BE5_PFP_TF _ETP_nM_MI N	1,203	,279	-,285	44	,777	30,4183 4	106,683 00	- 245,423 80	184,587 12
			-,276	34,65 0	,784	30,4183 4	110,083 99	- 253,981 40	193,144 71
BE5_PFP_TF _Peak_nM	2,257	,140	- 1,235	44	,223	23,7831 0	19,2541 2	- 62,5872 3	15,0210 2
			- 1,196	34,46 3	,240	23,7831 0	19,8804 3	- 64,1650 3	16,5988 2
BE5_PFP_TF _ttPeak_MIN	1,834	,183	1,483	44	,145	,66510	,44838	-,23855	1,56876
			1,543	40,84 4	,131	,66510	,43116	-,20574	1,53595
BE5_PRP_TF _LagtimeMIN	,013	,910	,978	44	,334	,57731	,59050	-,61276	1,76739
			,974	41,99 3	,336	,57731	,59262	-,61864	1,77327
BE5_PRP_TF _ETP_nM_MI N	2,245	,141	,447	44	,657	53,1004 4	118,766 34	- 186,257 38	292,458 26
			,434	34,91 4	,667	53,1004 4	122,443 98	- 195,495 83	301,696 70
BE5_PRP_TF _Peak_nM	,625	,433	,191	44	,849	1,80042	9,42759	- 17,1996 3	20,8004 7
			,187	37,03 6	,853	1,80042	9,64976	- 17,7512 2	21,3520 6
BE5_PRP_TF _ttPeak_MIN	,452	,505	-,035	44	,972	-,03815	1,08067	- 2,21609	2,13978

	Varianzen sind nicht gleich									
BE5_PRP_Thr 01_LagtimeMI	Varianzen sind gleich	,349	,558	-,426	43	,672	-,29649	,69631	-	2,19274
N	Varianzen sind nicht gleich			-,419	37,91 2	,678	-,29649	,70750	-	2,26905
BE5_PRP_Thr 01_ETP_nM_ MIN	Varianzen sind gleich	2,546	,118	-,245	43	,807	26,7082	108,820 08	-	192,748 40
	Varianzen sind nicht gleich			-,238	33,06 1	,813	26,7082 1	112,016 67	-	201,175 40
BE5_PRP_Thr 01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	2,035	,161	-,875	43	,386	7,45768	8,52176	-	9,72809
	Varianzen sind nicht gleich			-,844	30,36 6	,405	7,45768	8,83420	-	10,5750 5
BE5_PRP_Thr 01_ttPeak_MI	Varianzen sind gleich	,238	,628	-,500	43	,620	-,87548	1,75063	-	2,65501
N	Varianzen sind nicht gleich			-,497	40,87 8	,622	-,87548	1,76164	-	2,68254

Prasugrel vs Ticagrelor:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticagrelor	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwer- tes
BE5_PFP_TF_LagtimeMI	Prasugrel	23	4,2800	1,12782	,23517
N	Ticagrelor	21	3,7890	,63886	,13941
BE5_PFP_TF_ETP_nM_ MIN	Prasugrel	23	1903,4804	315,14782	65,71286
	Ticagrelor	21	1760,9071	426,02862	92,96707
BE5_PFP_TF_Peak_nM	Prasugrel	23	298,5726	60,99656	12,71866
	Ticagrelor	21	284,3719	77,11533	16,82795
BE5_PFP_TF_ttPeak_MI	Prasugrel	23	7,7113	1,15935	,24174
N	Ticagrelor	21	7,0981	1,11091	,24242
	Prasugrel	22	10,2805	2,32521	,49574



BE5_PRP_TF_LagtimeMI	Ticagrelor	21	9,6343	2,03841	,44482
BE5_PRP_TF_ETP_nM	Prasugrel	22	1989,5859	245,97806	52,44270
MIN	Ticagrelor	21	1823,0048	472,31555	103,06770
BE5_PRP_TF_Peak_nM	Prasugrel	22	105,7009	19,64584	4,18851
	Ticagrelor	21	98,6624	36,20886	7,90142
BE5_PRP_TF_ttPeak_MI	Prasugrel	22	23,9486	4,59944	,98060
N	Ticagrelor	21	22,4610	4,07442	,88911
BE5_PRP_Thr01_Lagtime	Prasugrel	23	11,2896	2,15322	,44898
eMIN	Ticagrelor	21	10,9386	2,60958	,56946
BE5_PRP_Thr01_ETP_nM	Prasugrel	23	1518,7252	356,45459	74,32592
MIN	Ticagrelor	21	1424,8757	441,15883	96,26875
BE5_PRP_Thr01_Peak_nM	Prasugrel	23	68,6626	20,57473	4,29013
	Ticagrelor	21	70,3848	35,91045	7,83630
BE5_PRP_Thr01_ttPeak_MIN	Prasugrel	23	25,8265	5,45839	1,13815
	Ticagrelor	21	24,6738	6,14151	1,34019

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
BE5_PFP_TF_LagtimeMIN	,463	,500	1,753	42	,087	,49095	,28000	-,07411	1,05602
			1,796	35,374	,081	,49095	,27338	-,06384	1,04574
BE5_PFP_TF_ETP_nM_MIN	,313	,579	1,270	42	,211	142,57329	112,30607	-	369,21612
			1,252	36,658	,218	142,57329	113,84663	88,17446	373,32104
BE5_PFP_TF_Peak_nM	,711	,404	,680	42	,500	14,20070	20,86879	27,91422	56,31563

	Varianzen sind nicht gleich			,673	38,08 0	,505	14,2007 0	21,0937 0	- 28,4983 2	56,8997 3
BE5_PFP_TF	Varianzen sind gleich	,004	,951	1,788	42	,081	,61321	,34303	-,07906	1,30548
	Varianzen sind nicht gleich			1,791	41,89 3	,080	,61321	,34235	-,07774	1,30416
BE5_PRP_TF	Varianzen sind gleich	,000	,985	,967	41	,339	,64617	,66813	-,70314	1,99548
	Varianzen sind nicht gleich			,970	40,71 5	,338	,64617	,66605	-,69922	1,99156
BE5_PRP_TF	Varianzen sind gleich	5,723	,021	1,460	41	,152	166,581 15	114,073 25	- 63,7944 7	396,956 76
N	Varianzen sind nicht gleich			1,440	29,79 4	,160	166,581 15	115,642 50	- 69,6607 0	402,822 99
BE5_PRP_TF	Varianzen sind gleich	3,008	,090	,797	41	,430	7,03853	8,82750	- 10,7889 7	24,8660 3
	Varianzen sind nicht gleich			,787	30,52 4	,437	7,03853	8,94293	- 11,2122 4	25,2893 0
BE5_PRP_TF	Varianzen sind gleich	,456	,503	1,121	41	,269	1,48768	1,32748	- 1,19321	4,16858
	Varianzen sind nicht gleich			1,124	40,78 1	,268	1,48768	1,32367	- 1,18596	4,16133
BE5_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	,058	,811	,488	42	,628	,35099	,71878	- 1,09957	1,80156
N	Varianzen sind nicht gleich			,484	38,92 1	,631	,35099	,72516	- 1,11589	1,81787
BE5_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	,106	,746	,779	42	,440	93,8495 0	120,439 18	- 149,206 61	336,905 61
MIN	Varianzen sind nicht gleich			,772	38,51 0	,445	93,8495 0	121,622 43	- 152,255 12	339,954 13
BE5_PRP_Thr	Varianzen sind gleich	1,463	,233	-,197	42	,844	- 1,72215	8,72585	- 19,3316 4	15,8873 3
	Varianzen sind nicht gleich			-,193	31,23 5	,848	- 1,72215	8,93380	- 19,9372 2	16,4929 1



## Auswertung CAT STAND-Messungen:

### Legende:

STAND BE4 = Wert Visite 5 (7 Tage post PCI) – Wert Screening Visite

STAND BE5 = Werte Follow-up Visite (28 Tage post PCI) – Wert Screening Visite

### Ticagrelor vs Prasugrel:

#### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ticag- relor	N	Mittel- wert	Std.-Abwei- chung	Standard- fehler des Mittelwer- tes
STAND_BE4_PFP_	Prasugrel	22	,2500	2,12153	,45231
TF_LagtimeMIN	Ticagrelor	21	,1638	,89504	,19531
STAND_BE5_PFP_	Prasugrel	21	-,4324	,98575	,21511
TF_LagtimeMIN	Ticagrelor	20	-,0985	,85077	,19024
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	22	,2668	2,46139	,52477
TF_LagtimeMIN	Ticagrelor	21	,7057	2,35698	,51433
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	-,3914	2,14421	,46791
TF_LagtimeMIN	Ticagrelor	20	-,4335	2,64526	,59150
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	,1667	3,49833	,76340
Thr01_LagtimeMIN	Ticagrelor	20	,4895	3,18000	,71107
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	21	,3248	3,23198	,70528
Thr01_LagtimeMIN	Ticagrelor	21	1,1200	2,98181	,65068
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	22	9,8891	320,80924	68,39676
TF_ETP_nM_MIN	Ticagrelor	21	- 105,111 0	263,86369	57,57978
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	- 110,242 4	295,90623	64,57203
TF_ETP_nM_MIN	Ticagrelor	20	- 81,4175	359,95039	80,48735
STAND_BE5_PFP_	Prasugrel	21	- 18,9300	315,29772	68,80360
TF_ETP_nM_MIN	Ticagrelor	20	- 51,2185	287,88419	64,37286
STAND_BE4_PFP_	Prasugrel	22	103,756 8	207,91509	44,32765
TF_ETP_nM_MIN	Ticagrelor	21	42,5833	174,33686	38,04342
	Prasugrel	21	3,9333	309,74000	67,59081

STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor Thr01_ETP_nM_MI N	21	-8,7538	269,67284	58,84744
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel Thr01_ETP_nM_MI N	21	- 152,418 1	454,03926	99,07949
Ticagrelor	20	- 56,1370	386,27889	86,37459
STAND_BE4_PFP_ Prasugrel TF_Peak_nM	22	20,6400	51,67654	11,01748
Ticagrelor	21	9,0067	43,93849	9,58817
STAND_BE5_PFP_ Prasugrel TF_Peak_nM	21	18,6210	50,72651	11,06943
Ticagrelor	20	5,1890	59,11869	13,21934
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel TF_Peak_nM	21	- 29,2310	34,12900	7,44756
Ticagrelor	20	- 18,4440	28,71049	6,41986
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel TF_Peak_nM	22	- 20,8109	38,86144	8,28529
Ticagrelor	21	- 15,8295	26,31951	5,74339
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel Thr01_Peak_nM	21	- 20,1690	30,64130	6,68648
Ticagrelor	21	- 12,0910	22,56353	4,92377
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel Thr01_Peak_nM	21	- 28,5167	35,03062	7,64431
Ticagrelor	20	- 10,0240	33,83406	7,56553
STAND_BE4_PFP_ Prasugrel TF_ttPeak_MIN	22	,3573	4,18793	,89287
Ticagrelor	21	,1543	1,41462	,30870
STAND_BE5_PFP_ Prasugrel TF_ttPeak_MIN	21	-,6810	1,65171	,36043
Ticagrelor	20	-,1910	1,49905	,33520
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel TF_ttPeak_MIN	22	2,6114	5,27668	1,12499
Ticagrelor	21	1,8176	6,52766	1,42445
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel TF_ttPeak_MIN	21	2,0171	4,47905	,97741
Ticagrelor	20	1,5750	4,19319	,93763
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel Thr01_ttPeak_MIN	21	3,5067	7,93326	1,73118
Ticagrelor	20	3,4330	7,04630	1,57560
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel Thr01_ttPeak_MIN	21	4,2543	7,23959	1,57981
Ticagrelor	21	4,1400	7,14176	1,55846

### Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianz- gleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mitt- lere Diffe- renz	Diffe- renz für Stan- dard- fehler	95% Kon- fidenzinter- vall der Dif- ferenz	
						Ein- seiti- ges p	Zwei- seiti- ges p			Unte- rer Wert	Obe- rer Wert
STAND_B E4_PFP_ TF_Lag- timeMIN	Varianzen sind gleich	,453	,505	,17 2	41	,432	,864	,0861 9	,5009 4	- ,9254 7	1,097 85
	Varianzen sind nicht gleich			,17 5	28, 520	,431	,862	,0861 9	,4926 8	- ,9221 9	1,094 57
STAND_B E5_PFP_ TF_Lag- timeMIN	Varianzen sind gleich	,149	,702	- 1,1 58	39	,127	,254	- ,3338 8	,2882 1	- ,9168 5	,2490 9
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,1 63	38, 639	,126	,252	- ,3338 8	,2871 6	- ,9148 9	,2471 3
STAND_B E4_PRP_ TF_Lag- timeMIN	Varianzen sind gleich	,096	,759	- ,59 7	41	,277	,554	- ,4389 0	,7355 5	- 1,924 38	1,046 58
	Varianzen sind nicht gleich			- ,59 7	40, 999	,277	,554	- ,4389 0	,7347 9	- 1,922 84	1,045 05
STAND_B E5_PRP_ TF_Lag- timeMIN	Varianzen sind gleich	,055	,816	,05 6	39	,478	,956	,0420 7	,7503 0	- 1,475 55	1,559 69
	Varianzen sind nicht gleich			,05 6	36, 603	,478	,956	,0420 7	,7541 9	- 1,486 63	1,570 77
STAND_B E5_PRP_ Thr01_La gtimeMIN	Varianzen sind gleich	,388	,537	- ,30 9	39	,380	,759	- ,3228 3	1,045 75	- 2,438 06	1,792 39
	Varianzen sind nicht gleich			- ,30 9	38, 920	,379	,759	- ,3228 3	1,043 26	- 2,433 17	1,787 50

STAND_B E4_PRP_ Thr01_La gtimeMIN	Varianzen sind gleich	,322	,574	- ,82 9	40	,206	,412	- ,7952 4	,9595 9	- 2,734 63	1,144 16
	Varianzen sind nicht gleich			- ,82 9	39, 743	,206	,412	- ,7952 4	,9595 9	- 2,735 02	1,144 55
STAND_B E4_PRP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	1,536	,222	1,2 80	41	,104	,208	115,0 0004	89,81 855	- 66,39 219	296,3 9228
	Varianzen sind nicht gleich			1,2 86	40, 143	,103	,206	115,0 0004	89,40 664	- 65,67 749	295,6 7758
STAND_B E5_PRP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,612	,439	- ,28 1	39	,390	,780	- 28,82 488	102,6 8977	- 236,5 3454	178,8 8478
	Varianzen sind nicht gleich			- ,27 9	36, 833	,391	,782	- 28,82 488	103,1 8799	- 237,9 3557	180,2 8581
STAND_B E5_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,405	,528	,34 2	39	,367	,734	32,28 850	94,43 612	- 158,7 2658	223,3 0358
	Varianzen sind nicht gleich			,34 3	38, 935	,367	,734	32,28 850	94,22 208	- 158,3 0382	222,8 8082
STAND_B E4_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,155	,695	1,0 43	41	,152	,303	61,17 348	58,65 750	- 57,28 773	179,6 3470
	Varianzen sind nicht gleich			1,0 47	40, 346	,151	,301	61,17 348	58,41 440	- 56,85 492	179,2 0189
STAND_B E4_PRP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,019	,890	,14 2	40	,444	,888	12,68 714	89,61 885	- 168,4 3931	193,8 1360
	Varianzen sind nicht gleich			,14 2	39, 256	,444	,888	12,68 714	89,61 885	- 168,5 4627	193,9 2055
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,714	,403	- ,73 0	39	,235	,470	- 96,28 110	131,9 7107	- 363,2 1777	170,6 5558
	Varianzen sind nicht gleich			- ,73 2	38, 527	,234	,468	- 96,28 110	131,4 4320	- 362,2 5440	169,6 9221

STAND_B E4_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,185	,669	,79 3	41	,216	,432	11,63 333	14,66 145	- 17,97 607	41,24 274
	Varianzen sind nicht gleich			,79 7	40, 477	,215	,430	11,63 333	14,60 540	- 17,87 446	41,14 112
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,244	,624	,78 2	39	,219	,439	13,43 195	17,17 650	- 21,31 080	48,17 470
	Varianzen sind nicht gleich			,77 9	37, 480	,220	,441	13,43 195	17,24 191	- 21,48 836	48,35 227
STAND_B E5_PRP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,447	,508	- 1,0 92	39	,141	,281	- 10,78 695	9,874 83	- 30,76 067	9,186 77
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,0 97	38, 430	,140	,279	- 10,78 695	9,832 63	- 30,68 477	9,110 87
STAND_B E4_PRP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	2,528	,120	- ,49 0	41	,313	,627	- 4,981 39	10,17 080	- 25,52 173	15,55 895
	Varianzen sind nicht gleich			- ,49 4	37, 049	,312	,624	- 4,981 39	10,08 129	- 25,40 712	15,44 435
STAND_B E4_PRP_ Thr01_Pe ak_nM	Varianzen sind gleich	1,699	,200	- ,97 3	40	,168	,336	- 8,078 10	8,303 76	- 24,86 063	8,704 44
	Varianzen sind nicht gleich			- ,97 3	36, 762	,168	,337	- 8,078 10	8,303 76	- 24,90 680	8,750 61
STAND_B E5_PRP_ Thr01_Pe ak_nM	Varianzen sind gleich	,053	,819	- 1,7 18	39	,047	,094	- 18,49 267	10,76 447	- 40,26 587	3,280 53
	Varianzen sind nicht gleich			- 1,7 19	38, 991	,047	,093	- 18,49 267	10,75 512	- 40,24 712	3,261 78
STAND_B E4_PFP_ TF_ttPeak _MIN	Varianzen sind gleich	,875	,355	,21 1	41	,417	,834	,2029 9	,9627 9	- 1,741 40	2,147 38
	Varianzen sind nicht gleich			,21 5	25, 931	,416	,832	,2029 9	,9447 3	- 1,739 18	2,145 15



STAND_B E5_PFP_ TF_ttPeak	Varianzen sind gleich	,000	,996	- ,993	39	,163	,327	- ,48995	,49340	- 1,48795	,50804
_MIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,995	38,915	,163	,326	- ,48995	,49221	- 1,48561	,50570
STAND_B E4_PRP_ TF_ttPeak	Varianzen sind gleich	,001	,973	,439	41	,331	,663	,79374	1,80608	- 2,85371	4,44120
_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,437	38,475	,332	,664	,79374	1,81512	- 2,87929	4,46678
STAND_B E5_PRP_ TF_ttPeak	Varianzen sind gleich	,002	,968	,326	39	,373	,746	,44214	1,35666	- 2,30196	3,18625
_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,326	38,990	,373	,746	,44214	1,35443	- 2,29747	3,18175
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ttPeak	Varianzen sind gleich	,142	,708	,031	39	,488	,975	,07367	2,34775	- 4,67511	4,82244
_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,031	38,819	,488	,975	,07367	2,34083	- 4,66182	4,80915
STAND_B E4_PRP_ Thr01_ttPeak	Varianzen sind gleich	,016	,899	,051	40	,480	,959	,11429	2,21914	- 4,37077	4,59934
_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,051	39,993	,480	,959	,11429	2,21914	- 4,37079	4,59937

Prasugrel vs Clopidogrel:

### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel Prasugrel relor	2= 3 = Ticag- relor	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
STAND_BE4_PFP_ TF_LagtimeMIN	Prasugrel		22	,2500	2,12153	,45231
	Clopidogrel		22	,1882	,60050	,12803

STAND_BE5_PFP_	Prasugrel	21	-,4324	,98575	,21511
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	24	-,0183	,98784	,20164
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	22	,2668	2,46139	,52477
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	23	,6896	1,84829	,38540
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	-,3914	2,14421	,46791
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	25	,2048	1,74828	,34966
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	,1667	3,49833	,76340
Thr01_LagtimeMIN	Clopidogrel	24	-,6033	3,24651	,66269
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	21	,3248	3,23198	,70528
Thr01_LagtimeMIN	Clopidogrel	21	-,0776	3,85992	,84230
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	22	9,8891	320,80924	68,39676
TF_ETP_nM_MIN	Clopidogrel	23	76,3974	538,88194	112,36465
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	-	295,90623	64,57203
TF_ETP_nM_MIN			110,242		
			4		
	Clopidogrel	25	10,0464	460,75784	92,15157
STAND_BE5_PFP_	Prasugrel	21	-	315,29772	68,80360
TF_ETP_nM_MIN			18,9300		
	Clopidogrel	24	-	289,16294	59,02514
			158,356		
			7		
STAND_BE4_PFP_	Prasugrel	22	103,756	207,91509	44,32765
TF_ETP_nM_MIN			8		
	Clopidogrel	22	-	260,69884	55,58118
			41,9036		
STAND_BE4_PRP_	Prasugrel	21	3,9333	309,74000	67,59081
Thr01_ETP_nM_MI	Clopidogrel	21	-9,8438	323,84892	70,66963
N					
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	-	454,03926	99,07949
Thr01_ETP_nM_MI			152,418		
N			1		
	Clopidogrel	24	-	363,29923	74,15815
			79,7558		
STAND_BE4_PFP_	Prasugrel	22	20,6400	51,67654	11,01748
TF_Peak_nM	Clopidogrel	22	,4923	46,89957	9,99902
STAND_BE5_PFP_	Prasugrel	21	18,6210	50,72651	11,06943
TF_Peak_nM	Clopidogrel	24	-	58,73496	11,98922
			14,2583		
STAND_BE5_PRP_	Prasugrel	21	-	34,12900	7,44756
TF_Peak_nM			29,2310		
	Clopidogrel	25	-	38,76678	7,75336
			15,9204		

STAND_BE4_PRP_ Prasugrel	22	-	38,86144	8,28529
TF_Peak_nM		20,8109		
Clopidogrel	23	-	37,03981	7,72334
		10,8800		
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel	21	-	30,64130	6,68648
Thr01_Peak_nM		20,1690		
Clopidogrel	21	-	28,77612	6,27946
		13,5590		
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel	21	-	35,03062	7,64431
Thr01_Peak_nM		28,5167		
Clopidogrel	24	-	28,40373	5,79789
		12,8458		
STAND_BE4_PFP_ Prasugrel	22	,3573	4,18793	,89287
TF_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	22	,0055	,94454	,20138
STAND_BE5_PFP_ Prasugrel	21	-,6810	1,65171	,36043
TF_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	24	-,1258	1,50831	,30788
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel	22	2,6114	5,27668	1,12499
TF_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	23	2,9409	5,25037	1,09478
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel	21	2,0171	4,47905	,97741
TF_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	25	1,6680	4,63508	,92702
STAND_BE5_PRP_ Prasugrel	21	3,5067	7,93326	1,73118
Thr01_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	24	,4508	7,03647	1,43631
STAND_BE4_PRP_ Prasugrel	21	4,2543	7,23959	1,57981
Thr01_ttPeak_MIN				
Clopidogrel	21	1,2943	8,12277	1,77253

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianz- gleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	F	Sig.	T	df	Signifikanz Ein- seitiges p	Zwei- seitiges p	Mitt- lere Diffe- renz	Diffe- renz für Stan- dard- fehler	95% Kon- fidenzinter- vall der Dif- ferenz	
									Unte- rer Wert	Obe- rer Wert
STAND_B E4_PFP_ sind gleich	1,288	,263	,13 2	42	,448	,896	,0618 2	,4700 8	- ,8868 4	1,010 48

TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			,132	24,343	,448	,896	,06182	,47008	- ,90766	1,03129
STAND_B E5_PFP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,069	,794	- 1,404	43	,084	,167	- ,41405	,29488	- 1,00874	,18064
STAND_B E5_PFP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- 1,404	42,234	,084	,168	- ,41405	,29484	- 1,00896	,18087
STAND_B E4_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,757	,389	- ,653	43	,258	,517	- ,42275	,64697	- 1,72749	,88199
STAND_B E4_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,649	38,947	,260	,520	- ,42275	,65109	- 1,73975	,89426
STAND_B E5_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,804	,375	- 1,039	44	,152	,304	- ,59623	,57375	- 1,75254	,56008
STAND_B E5_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- 1,021	38,555	,157	,314	- ,59623	,58412	- 1,77816	,58570
STAND_B E5_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,044	,835	,766	43	,224	,448	,77000	1,00578	- 1,25835	2,79835
STAND_B E5_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			,762	41,170	,225	,451	,77000	1,01091	- 1,27132	2,81132
STAND_B E4_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,075	,786	,366	40	,358	,716	,40238	1,09858	- 1,81794	2,62270
STAND_B E4_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			,366	38,802	,358	,716	,40238	1,09858	- 1,82008	2,62484
STAND_B E4_PRP_TF_ETP_nM_MIN	Varianzen sind gleich	,360	,552	- ,500	43	,310	,620	66,50830	132,97764	- 334,68327	201,66667
STAND_B E4_PRP_TF_ETP_nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,506	36,127	,308	,616	66,50830	131,54441	- 333,26011	200,24351
STAND_B E5_PRP_TF_ETP_nM_MIN	Varianzen sind gleich	,153	,698	- 1,030	44	,154	,309	120,28878	116,76231	- 355,60776	115,03020

TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich			- 41, 1,0 382 69	,146 ,291		- 112,5 120,2 8878	- 2315 347,4 7016	- 106,8 9260
STAND_B E5_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,227	,636	1,5 43 47	,065 ,129		139,4 90,12 2667 038	- 42,31 841	321,1 7174
STAND_B E4_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,5 40, 38 973	,066 ,132		139,4 90,65 2667 265	- 43,65 371	322,5 0705
STAND_B E4_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,448	,507	2,0 42 49	,023 ,047		145,6 71,09 6045 295	2,189 07	289,1 3184
STAND_B E4_PRP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,317	,577	,14 40 1	,444 ,889		13,77 97,78 714 913	- 183,8 6206	211,4 1635
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind nicht gleich			,14 39, 1 921	,444 ,889		13,77 97,78 714 913	- 183,8 7426	211,4 2855
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	1,352	,251	- 43 ,59 6	,277 ,554		- 121,9 72,66 1985 226	- 318,5 3707	173,2 1254
STAND_B E4_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			- 38, ,58 247 7	,280 ,561		- 123,7 72,66 5854 226	- 323,1 4512	177,8 2060
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,023	,881	1,3 42 54	,091 ,183		20,14 14,87 773 835	- 9,877 99	50,17 345
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			1,3 41, 54 611	,091 ,183		20,14 14,87 773 835	- 9,886 31	50,18 177
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,219	,642	1,9 43 95	,026 ,052		32,87 16,48 929 069	- ,3571 9	66,11 576
STAND_B E5_PRP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			2,0 42, 15 996	,025 ,050		32,87 16,31 929 790	- ,0289 9	65,78 756
STAND_B E5_PRP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,104	,748	- 44 1,2 24	,114 ,227		- 10,87 13,31 267 055	- 35,22 298	8,601 88

TF_Peak_nM	Varianzen sind nicht gleich			- 1,238	43,886	,111	,222	- 13,31055	10,75084	- 34,97904	8,35794
STAND_B E4_PRP_TF_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,446	,508	,878	- 43,628	,193	,385	9,93091	- 11,31443	- 32,74863	12,88681
STAND_B E4_PRP_TF_Peak_nM	Varianzen sind nicht gleich			,877	- 42,628	,193	,386	9,93091	- 11,32678	- 32,77930	12,91748
STAND_B E4_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,016	,898	,721	- 40,843	,238	,475	6,61000	- 9,17282	- 25,14897	11,92897
STAND_B E4_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind nicht gleich			,721	- 39,843	,238	,475	6,61000	- 9,17282	- 25,15124	11,93124
STAND_B E5_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,808	,374	1,657	- 43,539	,052	,105	15,67083	- 9,45994	- 34,74863	3,40696
STAND_B E5_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind nicht gleich			1,633	- 38,539	,055	,111	15,67083	- 9,59432	- 35,08460	3,74293
STAND_B E4_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	1,869	,179	,384	- 42,131	,351	,703	,35182	,91530	- 1,49533	2,19896
STAND_B E4_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,384	- 23,131	,352	,704	,35182	,91530	- 1,54102	2,24466
STAND_B E5_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,056	,814	1,178	- 43,900	,123	,245	,55512	- ,47111	- 1,50520	,39496
STAND_B E5_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,171	- 40,900	,124	,248	,55512	- ,47403	- 1,51251	,40227
STAND_B E4_PRP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,000	,988	,210	- 43,891	,417	,835	,32951	- 1,56958	- 3,49487	2,83586
STAND_B E4_PRP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			,210	- 42,891	,417	,835	,32951	- 1,56976	- 3,49546	2,83645
STAND_B E5_PRP	Varianzen sind gleich	,037	,848	,258	- 44,399	,399	,797	,34914	1,35121	- 2,37404	3,07233

TF_ttPeak _MIN	Varianzen sind nicht gleich			,25 9	43, 101	,398	,797	,3491 4	1,347 10	- 2,367 37	3,065 65
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ttP	Varianzen sind gleich	,162	,689	1,3 70	43	,089	,178	3,055 83	2,231 19	- 1,443 79	7,555 46
Peak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,3 58	40, 375	,091	,182	3,055 83	2,249 44	- 1,489 14	7,600 80
STAND_B E4_PRP_ Thr01_ttP	Varianzen sind gleich	,228	,636	1,2 47	40	,110	,220	2,960 00	2,374 38	- 1,838 80	7,758 80
Peak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,2 47	39, 481	,110	,220	2,960 00	2,374 38	- 1,840 76	7,760 76

Ticagrelor vs Clopidogrel:

### Gruppenstatistiken

	1 = Clopidogrel 2= Prasugrel 3 = Ti- cagrelor	N	Mittel- wert	Std.-Abwei- chung	Standard- fehler des Mittelwer- tes
STAND_BE4_PFP_	Ticagrelor	21	,1638	,89504	,19531
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	22	,1882	,60050	,12803
STAND_BE5_PFP_	Ticagrelor	20	-,0985	,85077	,19024
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	24	-,0183	,98784	,20164
STAND_BE4_PRP_	Ticagrelor	21	,7057	2,35698	,51433
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	23	,6896	1,84829	,38540
STAND_BE5_PRP_	Ticagrelor	20	-,4335	2,64526	,59150
TF_LagtimeMIN	Clopidogrel	25	,2048	1,74828	,34966
STAND_BE5_PRP_	Ticagrelor	20	,4895	3,18000	,71107
Thr01_LagtimeMIN	Clopidogrel	24	-,6033	3,24651	,66269
STAND_BE4_PRP_	Ticagrelor	21	1,1200	2,98181	,65068
Thr01_LagtimeMIN	Clopidogrel	21	-,0776	3,85992	,84230
STAND_BE4_PRP_	Ticagrelor	21	-	263,86369	57,57978
TF_ETP_nM_MIN			105,11 10		
	Clopidogrel	23	76,397 4	538,88194	112,36465

STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor TF_ETP_nM_MIN	20	- 81,417 5	359,95039	80,48735
Clopidogrel	25	10,046 4	460,75784	92,15157
STAND_BE5_PFP_ Ticagrelor TF_ETP_nM_MIN	20	- 51,218 5	287,88419	64,37286
Clopidogrel	24	- 158,35 67	289,16294	59,02514
STAND_BE4_PFP_ Ticagrelor TF_ETP_nM_MIN	21	42,583 3	174,33686	38,04342
Clopidogrel	22	- 41,903 6	260,69884	55,58118
STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor Thr01_ETP_nM_MI	21	-8,7538	269,67284	58,84744
Clopidogrel N	21	-9,8438	323,84892	70,66963
STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor Thr01_ETP_nM_MI N	20	- 56,137 0	386,27889	86,37459
Clopidogrel	24	- 79,755 8	363,29923	74,15815
STAND_BE4_PFP_ Ticagrelor TF_Peak_nM	21	9,0067	43,93849	9,58817
Clopidogrel	22	,4923	46,89957	9,99902
STAND_BE5_PFP_ Ticagrelor TF_Peak_nM	20	5,1890	59,11869	13,21934
Clopidogrel	24	- 14,258 3	58,73496	11,98922
STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor TF_Peak_nM	20	- 18,444 0	28,71049	6,41986
Clopidogrel	25	- 15,920 4	38,76678	7,75336
STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor TF_Peak_nM	21	- 15,829 5	26,31951	5,74339
Clopidogrel	23	- 10,880 0	37,03981	7,72334



STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor Thr01_Peak_nM	21	- 12,091 0	22,56353	4,92377
Clopidogrel	21	- 13,559 0	28,77612	6,27946
STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor Thr01_Peak_nM	20	- 10,024 0	33,83406	7,56553
Clopidogrel	24	- 12,845 8	28,40373	5,79789
STAND_BE4_PFP_ Ticagrelor TF_ttPeak_MIN	21	,1543	1,41462	,30870
Clopidogrel	22	,0055	,94454	,20138
STAND_BE5_PFP_ Ticagrelor TF_ttPeak_MIN	20	-,1910	1,49905	,33520
Clopidogrel	24	-,1258	1,50831	,30788
STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor TF_ttPeak_MIN	21	1,8176	6,52766	1,42445
Clopidogrel	23	2,9409	5,25037	1,09478
STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor TF_ttPeak_MIN	20	1,5750	4,19319	,93763
Clopidogrel	25	1,6680	4,63508	,92702
STAND_BE5_PRP_ Ticagrelor Thr01_ttPeak_MIN	20	3,4330	7,04630	1,57560
Clopidogrel	24	,4508	7,03647	1,43631
STAND_BE4_PRP_ Ticagrelor Thr01_ttPeak_MIN	21	4,1400	7,14176	1,55846
Clopidogrel	21	1,2943	8,12277	1,77253

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianz- gleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mitt- lere Diffe- renz	Diffe- renz für Stan- dard- fehler	95% Kon- fidenzinter- vall der Dif- ferenz	
					Ein- seiti- ges p	Zwei- seiti- ges p			Unte- rer Wert	Obe- rer Wert
STAND_B Varianzen E4_PFP_ sind gleich	1,385	,246	- ,10 5	41	,458	,917	- ,0243 7	,2314 3	- ,4917 6	,4430 2

TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,104	34,766	,459	,917	- ,02437	,23354	- ,49859	,44984
STAND_B E5_PFP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,009	,925	- ,285	42	,388	,777	- ,08017	,28107	- ,64739	,48706
TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,289	41,942	,387	,774	- ,08017	,27722	- ,63964	,47931
STAND_B E4_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,243	,625	,025	42	,490	,980	,01615	,63561	- 1,26656	1,29886
TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			,025	37,901	,490	,980	,01615	,64270	- 1,28505	1,31735
STAND_B E5_PRP_TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,894	,350	- ,971	43	,168	,337	- ,63830	,65712	- 1,96350	,68690
TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			- ,929	31,549	,180	,360	- ,63830	,68712	- 2,03869	,76209
STAND_B E5_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,225	,638	1,122	42	,134	,268	1,09283	,97387	- ,87252	3,05819
TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			1,124	40,869	,134	,267	1,09283	,97200	- ,87035	3,05601
STAND_B E4_PRP_Thr01_Lag-timeMIN	Varianzen sind gleich	,025	,874	1,125	40	,134	,267	1,19762	1,06436	- ,95354	3,34877
TF_Lag-timeMIN	Varianzen sind nicht gleich			1,125	37,602	,134	,268	1,19762	1,06436	- ,95782	3,35306
STAND_B E4_PRP_TF_ETP_nM_MIN	Varianzen sind gleich	1,485	,230	- 1,397	42	,085	,170	- 181,50834	129,91217	- 443,68172	80,66503
TF_ETP_nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich			- 1,438	32,598	,080	,160	- 181,50834	126,25865	- 438,50376	75,48707
STAND_B E5_PRP	Varianzen sind gleich	,020	,888	- ,727	43	,236	,471	- 91,46390	125,76447	- 345,09212	162,16432

TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich			- 42, ,74 986 8	,229 ,459	- 122,3 91,46 5246 390	- 155,2 338,2 8577 1357
STAND_B E5_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich	,042	,839	1,2 42 26	,113 ,227	107,1 87,37 3817 350	- 283,4 69,18 6502 869
STAND_B E4_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind nicht gleich	1,090	,303	1,2 40, 27 645	,113 ,227	107,1 87,33 3817 746	- 283,5 69,29 6653 020
STAND_B E4_PFP_ TF_ETP_ nM_MIN	Varianzen sind gleich			1,2 41 43	,110 ,221	84,48 67,96 697 966	- 221,7 52,78 5448 054
STAND_B E4_PFP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind nicht gleich			1,2 36, 54 804	,109 ,218	84,48 67,35 697 406	- 220,9 52,00 8379 985
STAND_B E4_PFP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,623	,435	,01 40 2	,495 ,991	1,090 91,96 00 313	- 186,9 184,7 5442 7442
STAND_B E5_PFP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind nicht gleich			,01 38, 2 730	,495 ,991	1,090 91,96 00 313	- 187,1 184,9 4439 6439
STAND_B E5_PFP_ Thr01_ET P_nM_MI N	Varianzen sind gleich	,069	,794	,20 42 9	,418 ,836	23,61 113,1 883 9470	- 252,0 204,8 5498 1732
STAND_B E4_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			,20 39, 7 572	,418 ,837	23,61 113,8 883 4199	- 253,7 206,5 7957 4191
STAND_B E4_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,095	,760	,61 41 4	,271 ,543	8,514 13,87 39 479	- 36,53 19,50 510 631
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			,61 40, 5 987	,271 ,542	8,514 13,85 39 328	- 36,49 19,46 192 313
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,002	,969	1,0 42 90	,141 ,282	19,44 17,83 733 554	- 55,44 16,54 092 625
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind nicht gleich			1,0 40, 90 484	,141 ,282	19,44 17,84 733 636	- 55,50 16,60 273 806
STAND_B E5_PFP_ TF_Peak_ nM	Varianzen sind gleich	,036	,851	- 43 ,24 3	,405 ,810	- 10,40 2,523 541 60	- 18,46 23,50 092 812

TF_Peak_nM	Varianzen sind nicht gleich			- ,251	42,786	,402	,803	- 2,52360	10,06624	- 22,82704	17,77984
STAND_B E4_PRP_TF_Peak_nM	Varianzen sind gleich	,540	,467	- ,506	42,308	,615		- 4,94952	9,77323	- 24,67269	14,77364
	Varianzen sind nicht gleich			- ,514	39,704	,305	,610	- 4,94952	9,62478	- 24,40645	14,50741
STAND_B E4_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	1,569	,218	,184	40,427	,855		1,46810	7,97967	- 14,65942	17,59561
	Varianzen sind nicht gleich			,184	37,847	,428	,855	1,46810	7,97967	- 14,68805	17,62424
STAND_B E5_PRP_Thr01_Peak_nM	Varianzen sind gleich	1,563	,218	,301	42,383	,765		2,82183	9,37919	- 16,10614	21,74980
	Varianzen sind nicht gleich			,296	37,256	,384	,769	2,82183	9,53167	- 16,48669	22,13035
STAND_B E4_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	1,943	,171	,408	41,343	,686		,14883	,36522	- ,58875	,88641
	Varianzen sind nicht gleich			,404	34,665	,344	,689	,14883	,36857	- ,59967	,89733
STAND_B E5_PFP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,071	,791	,143	42,443	,887		,06517	,45540	- ,98419	,85386
	Varianzen sind nicht gleich			,143	40,670	,443	,887	,06517	,45514	- ,98456	,85423
STAND_B E4_PRP_TF_ttPeak_MIN	Varianzen sind gleich	,002	,963	,631	42,266	,531		1,12325	1,77872	- 4,71284	2,46634
	Varianzen sind nicht gleich			,625	38,419	,268	,536	1,12325	1,79655	- 4,75888	2,51238
STAND_B E5_PRP_	Varianzen sind gleich	,027	,870	,070	43,472	,945		,09300	1,33357	- 2,78241	2,59641

TF_ttPeak _MIN	Varianzen sind nicht gleich			- 42, ,07 1	301	,472	,944	- 1,318 ,0930 0	52	2,753 33	- 2,567 33
STAND_B E5_PRP_ Thr01_ttP	Varianzen sind gleich	,000	,994	1,3 99	42	,085	,169	2,982 17	2,131 74	- 1,319 87	7,284 20
Peak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,3 99	40, 561	,085	,169	2,982 17	2,132 02	- 1,324 95	7,289 29
STAND_B E4_PRP_ Thr01_ttP	Varianzen sind gleich	,140	,710	1,2 06	40	,118	,235	2,845 71	2,360 23	- 1,924 48	7,615 91
Peak_MIN	Varianzen sind nicht gleich			1,2 06	39, 355	,118	,235	2,845 71	2,360 23	- 1,926 92	7,618 35

**Beispielhafte Thrombogramme aus der EST-Studie:**