

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Diabetes mellitus und Vaping als Risikofaktoren einer veränderten  
Thrombozytenaggregation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Daniel Metzen

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Amin Polzin

Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Buchbender

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Metzen, D., M'Pembele, R., Zako, S., Mourikis, P., Helten, C., Zikeli, D., Ahlbrecht, S., Ignatov, D., Ayhan, A., Huhn, R., Zeus, T., Levkau, B., Petzold, T., Kelm, M., Dannenberg, L., & Polzin, A. (2021). Platelet reactivity is higher in e-cigarette vaping as compared to traditional smoking. *Int J Cardiol*, 343, 146-148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.09.005>

M'Pembele, R., Metzen, D., Czychy, N., Zako, S., Mourikis, P., Helten, C., Trojovsky, K., Ignatov, D., Petzold, T., Thienel, M., Vornholz, L., Bonner, F., Levkau, B., Zeus, T., Kelm, M., Dannenberg, L., & Polzin, A. (2021). Diabetes mellitus is not associated with enhanced bleeding risk in patients after percutaneous coronary intervention. *Diabet Med*, 38(5), e14532. <https://doi.org/10.1111/dme.14532>

## Zusammenfassung

Sowohl zur Prävention thrombotischer Ereignisse als auch gefährlicher Blutungen ist es notwendig Risikofaktoren einer veränderten Thrombozytenaggregation zu identifizieren und im klinischen Kontext zu untersuchen. In der vorliegenden Dissertation wurde zum einen der Diabetes mellitus (DM) als Risikofaktor für Blutungsereignisse nach perkutaner Koronarintervention (PCI) untersucht. Zum anderen wurde der Einfluss des Vaping von E-Zigarettenliquids auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Zur Bemessung des Einflusses des DM auf Blutungsereignisse wurden historische Daten von PCI-Patienten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf aus den Jahren 2016 und 2017 ausgewertet. Unter Berücksichtigung von Patientenmerkmalen, Komorbiditäten, Komedikation und Laborwerten konnte durch die Verwendung von inverse probability of treatment weighting (IPTW) und multivariater Cox Regression gezeigt werden, dass sich das Risiko für Blutungen zwischen DM und nicht DM-Patienten nicht signifikant unterscheidet. Um den Einfluss des Vapings auf die Thrombozytenaggregation zu untersuchen wurden die Thrombozytenaggregation bei gesunden Vapern, Rauchern und Nichtrauchern miteinander verglichen. Unter der Verwendung von IPTW konnte gezeigt werden, dass Vaper eine im Vergleich zu Nichtrauchern, aber auch im Vergleich zu Rauchern, erhöhte Thrombozytenaggregation aufwiesen. Diese Ergebnisse haben sowohl Implikationen für die Risikobewertung kardiologischer Patienten als auch für deren Therapie. Zum einen könnten DM-Patienten von einer Verlängerung einer antithrombotischen Therapie nach PCI profitieren da DM in vielen Studien mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse assoziiert wurde. Da Vaping in der vorliegenden Studie mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation assoziiert war ist es nicht unwahrscheinlich das Vaping auch zu einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse führen kann. Falls eine Assoziation zwischen Vaping und thrombotischen Ereignissen in klinischen Studien gezeigt werden kann, könnte Vaping als neuer Faktor in Scores zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos aufgenommen werden.

## Summary

To prevent thrombotic events as well as dangerous bleeding, it is necessary to identify risk factors of altered platelet aggregation and to examine them in a clinical context. In this dissertation, diabetes mellitus (DM) was examined as a risk factor for bleeding events after percutaneous coronary intervention (PCI). Furthermore, the effect of vaping e-cigarette liquids on platelet aggregation was examined. To measure the effect of DM on bleeding events, historical data of PCI patients from the Department of Cardiology, Pneumology and Angiology at the University Hospital Düsseldorf were evaluated. When controlling for patient characteristics, comorbidities, co-medication, and laboratory values with inverse probability of treatment weighting (IPTW) and multivariate Cox regression, the risk of TIMI major and minor bleedings did not differ significantly between DM and non-DM patients. To explore the effect of vaping on platelet aggregation, ADP- and Collagen-stimulated platelets of vapers, smokers and non-smokers were compared using multiplate aggregometry. When controlling for age, gender, body height, and body weight with IPTW, vapers had an increased platelet aggregation compared to non-smokers, but also compared to smokers. These results have implications for the risk assessment of cardiological patients as well as for their therapy. DM patients could benefit from an extension of antithrombotic therapy after PCI, since DM has been associated with an increased risk of thrombotic events in many studies. Since vaping was associated with increased platelet aggregation in the present study, it is not unlikely that vaping may also lead to an increased risk of thrombotic events. If an association between vaping and thrombotic events can be shown in clinical trials, vaping could be included as a new factor in cardiovascular risk scores.

## **Abkürzungen**

ACE = Angiotensin converting enzyme

ADP = Adenosindiphosphat

ASD = absolute standardized differences

AUC = Area under the curve

BARC = Bleeding Academic Research Consortium

BMI = Body mass index

CABG = Coronary artery bypass graft

CO = Kohlenmonoxid

COPD = Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

COX = Cyclooxygenase

DAPT = Duale Thrombozytenaggregationshemmung

DM = Diabetes mellitus

DOAK = Direkte orale Antikoagulantien

eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase

FMD = Flussvermittelte Vasodilatation

HR = Hazard ratio

IPTW = Inverse probability of treatment weighting

KHK = Koronare Herzkrankheit

KI = Konfidenzintervall

LDL = Low-density Lipoprotein

MACCE = Major adverse cardiac and cerebrovascular events

MDA-LDL = Malondialdehyd-modifiziertes Low-density Lipoprotein

MW = Mittelwert

NO = Stickstoffmonoxid

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika

PCI = Perkutane Koronarintervention

PPI = Protonenpumpeninhibitoren

SA = Standard Abweichung

TIMI bleeding criteria = Thrombolysis in myocardial infarction bleeding criteria

VHF = Vorhofflimmern

# Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Ablauf der Blutgerinnung .....	2
1.1.1. Primäre Hämostase .....	2
1.1.2. Sekundäre Hämostase.....	2
1.2. Entstehung arterieller Thrombosen .....	3
1.3. Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch medikamentöse Therapie.....	4
1.4. Risikofaktoren einer erhöhten Thrombozytenaggregation.....	5
1.4.1. Das metabolische Syndrom, Atherosklerose und Thrombozytenaggregation.....	5
1.4.2. Tabakrauch und Thrombozytenaggregation .....	8
1.4.3. Andere Risikofaktoren .....	9
1.5. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention.....	9
1.6. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation.....	10
1.7. Fragestellung und Hypothesen.....	11
Fragestellung 1 .....	11
2. Material und Methoden .....	12
2.1. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention.....	12
2.1.1. Studiendesign, Patientenkollektiv und Follow-up.....	12
2.1.2. Outcome .....	12
2.1.3. Statistische Auswertung .....	13
2.2. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation.....	14
2.2.1. Studiendesign, Patientenkollektiv und Follow-up.....	14
2.2.1. Material .....	15
2.2.1.1. Blutentnahme.....	15
2.2.1.2. Substanzen und Lösungen.....	15
2.2.3. Methoden.....	15
2.2.3.1. Impedanzaggregometrie .....	15
2.2.3.2. Statistische Auswertung .....	15
3. Ergebnisse.....	16
3.1. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention.....	16
3.2. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation.....	23
4. Diskussion .....	28
4.1. Blutungsrisiko bei Diabetes Patienten nach PCI.....	28
4.1.1. Tripletherapie und Komedikation mit Vitamin K Antagonisten .....	29
4.1.2. Inzidenz von Blutungen .....	30



4.1.4. Limitationen .....	30
4.2. Einfluss des Vapings auf die Thrombozytenaggregation.....	31
4.2.1. Limitationen .....	33
4.3. Ausblick.....	34
4.3.1 Primär- und Sekundärprävention.....	34
4.3.1. Länge der antithrombotischen Therapie.....	35
4.3.2. Zusammenstellung der Therapie.....	35
4.3.3 Vaping und thrombotische Ereignisse.....	36
4.3.4. Neue Risikofaktoren .....	36
4.4. Schlussfolgerung.....	36
5. Literatur .....	37

## 1. Einleitung

Zur Prävention sowohl thrombotischer Ereignisse als auch gesundheitsgefährdender Blutungen ist es notwendig Risikofaktoren einer erhöhten oder verminderten Blutgerinnung zu identifizieren und ihren Einfluss auf klinisch relevante Ereignisse durch epidemiologische Studien zu bemessen. Basierend auf solchen Risikofaktoren werden Scores gebildet wie z.B. DAPT [1], Precise-DAPT [2] oder Paris [3] anhand welcher das individuelle Risikoprofil von Patienten für Thrombosen bzw. Blutungen abgeschätzt werden kann. In der Folge können zum einen relevante Risikofaktoren durch Patienten vermieden werden. Zum anderen, im Falle einer Unvermeidbarkeit des Risikofaktors, können Patienten einer medikamentösen Therapie zugeführt werden, um den Einfluss des Risikofaktors auf die Thrombozytenaggregation und damit auf thrombotische bzw. Blutungsereignisse zu vermindern. Eine solche medikamentöse Therapie kann sich zum einen an den Risikofaktor selbst wenden, wie es bei Diabetes Mellitus, durch blutglukosesenkende Medikamente, oder bei Hypercholesterinämie, durch blutcholesterinsenkende Medikamente, der Fall ist. Zum anderen kann der Ablauf der Blutgerinnung selbst durch Thrombozytenaggregationshemmer beeinflusst werden. Jedoch kann auch eine medikamentöse Therapie zum Risikofaktor werden. Dies ist der Fall, wenn Patienten auf die Therapie nicht oder in zu geringem Maße ansprechen, Interaktionen zwischen Arzneimitteln den gewünschten medikamentösen Effekt verhindern oder vermindern, oder, im Falle einer antithrombotischen Therapie, ein höheres Risiko für Blutungen entsteht. Um zu verstehen, wie Risikofaktoren die Blutgerinnung beeinflussen können soll im Folgenden zunächst der Ablauf der Blutgerinnung dargestellt werden. Danach wird die medikamentöse Therapie zur Beeinflussung der Thrombozytenaggregation zusammengefasst. Diese Dissertation bietet zum einen eine Übersicht bekannter Risikofaktoren einer erhöhten Blutgerinnung und untersucht ihre Relevanz im klinischen Kontext. Hierbei steht vor allem der Diabetes Mellitus als Risikofaktor für Patienten nach perkutaner Koronarintervention im Vordergrund, bei dem sowohl Anzeichen für ein erhöhtes Risiko thrombotischer Ereignisse als auch Anzeichen für ein erhöhtes Risiko für Blutungen beobachtet wurden. Zum anderen wird mit dem Einfluss des Vapings auf die Blutgerinnung ein neuer potenzieller Risikofaktor untersucht und hinsichtlich seines Einflusses auf die Thrombozytenaggregation mit Rauchern und Nichtrauchern verglichen.

## 1.1. Ablauf der Blutgerinnung

### 1.1.1. Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase dient dem vorläufigen Verschluss von Gefäßverletzungen. Physiologisch hat das Endothel die Aufgabe eine Schranke zwischen Blutbestandteile und umliegende Gewebe zu bilden. So können bei metabolischen, aber auch immunologischen Prozessen Blutbestandteile selektiv das Endothel passieren und ins umliegende Gewebe migrieren. Bei Verletzung des Endothels kommt es zunächst zu einer Vasokonstriktion des betroffenen Gefäßes wodurch der Blutfluss und damit ein potenzieller Blutverlust minimiert werden. Durch die Vasokonstriktion erhöhen sich zudem die Scherkräfte innerhalb der Gefäßströmung, wodurch kleine Blutzellen an die Gefäßwand gedrängt werden. Dies gilt insbesondere für Thrombozyten, die sich nun in unmittelbarer Umgebung des Endotheldefekts befinden und sich an das durch den Endotheldefekt freigelegte Kollagen im subendothelialen Bindegewebe anheften können [4]. Die Adhäsion der Thrombozyten ans Kollagen wird über den von Willebrand Faktor vermittelt, welcher sowohl ans Kollagen als auch an Thrombozyten, über den von Willebrand Rezeptor binden kann [5]. Durch Bindung der Thrombozyten an den von Willebrand Faktor wird die Aktivierung der Thrombozyten eingeleitet, welche zunächst eine Formveränderung zur Folge hat. Hierbei bilden sich Podozyten aus wodurch die Oberfläche vergrößert wird. Dadurch können Thrombozyten sowohl besser mit anderen Thrombozyten als auch mit dem Endotheldefekt in Kontakt treten [6]. Zusätzlich geben Thrombozyten durch die Aktivierung Adenosindiphosphat (ADP) und Thromboxan A2 frei, welche als Botenstoffe fungieren. Thromboxan A2 dient dabei der Konstriktion der Gefäßwand [7]. Sowohl durch ADP als auch Thromboxan A2 können weitere Thrombozyten aktiviert werden. In der Folge werden Thrombozyten durch Fibrinogen vernetzt, welches an den auf der Thrombozytenoberfläche befindlichen Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa binden kann [8].

### 1.1.2. Sekundäre Hämostase

Durch die Schädigung des Endothels wird der Gerinnungsfaktor III, der sich auf glatten Muskelzellen und Fibroblasten im subendothelialen Bindegewebe befindet freigelegt [9]. Der im Blut befindliche Gerinnungsfaktor VII bildet mit Gerinnungsfaktor III einen Komplex [10]. Dieser Komplex aktiviert den Gerinnungsfaktor X, welcher wiederum Faktor II (Prothrombin) zu Faktor IIa (Thrombin) aktiviert [11]. Thrombin bindet über

den von Willebrand Rezeptor an Thrombozyten und aktiviert sie [12]. Durch diese Aktivierung werden Membranlipide von der Innenseite der Thrombozytenmembran nach außen verlagert. Des Weiteren aktiviert Thrombin die Gerinnungsfaktoren XI, VIII und V [13]. Faktor XI aktiviert Faktor IX wodurch dieser mit Faktor VIII einen Komplex bilden kann, welcher wiederum den Faktor X aktiviert [14]. Faktor X bildet einen Komplex mit Faktor V und kann nun im großen Maße Faktor II zu Faktor IIa spalten. Faktor IIa spaltet Fibrinogen zu Fibrin, welches sich zu Fibrinfäden anlagert und damit Thrombozyten miteinander vernetzt. Zusätzlich wird Faktor XIII aktiviert, welcher die Fibrinfäden untereinander verbindet, so dass ein starkes Netz entsteht, in das sich auch Erythrozyten einlagern können. Das Endprodukt ist ein stabiler funktioneller Thrombus, welcher den Endotheldefekt verschließt [15].

## 1.2. Entstehung arterieller Thrombosen

Die Virschowsche Trias beschreibt die notwendigen Bedingungen für die Entstehung eines Thrombus im venösen Gefäßsystem. Hierzu gehören Veränderung der Blutzusammensetzung, der endothelialen Funktion und des Blutflusses. Die Entstehung von Thromben im arteriellen System basieren vor allem auf einem Zusammenspiel von Blutzusammensetzung und einer alternierten Endothelfunktion. Die Veränderung des Blutflusses spielt jedoch aufgrund der höheren Drücke und Flussgeschwindigkeiten des Blutes im arteriellen System eine vernachlässigbare Rolle bei der Entstehung arterieller Thromben. Das Endothel produziert Botenstoffe die die zelluläre Adhäsion, Zellproliferation, Gefäßinflammation, den Gefäßtonus und die Thrombogenese beeinflussen [16]. Eine endotheliale Dysfunktion kann generell durch chemische [17], hämodynamische [18], bakterielle [19], oder virale [20] Stressoren entstehen. Verändert sich hierdurch die Exkretion von prothrombotisch und antithrombotisch wirksamen Botenstoffen und damit die chemische Zusammensetzung des Blutes, kann sich ein prothrombotisches Milieu entwickeln in dem Thrombozyten leichter aktiviert werden, leichter aggregieren und leichter an der Zellwand anhaften [21]. In diesem Sinne kann sowohl die Blutzusammensetzung eine Veränderung der endothelialen Funktion als auch eine endotheliale Dysfunktion die Veränderung der Blutzusammensetzung bedingen, wodurch in einem circulus vitiosus das prothrombotische Milieu verstärkt wird.

Im Gegensatz zu funktionellen Thromben, die zum Verschluss eines Endotheldefekts dienen entstehen dysfunktionale Thromben vor allem auf atherosklerotisch veränder-

tem Endothel, welches als Endstrecke der endothelialen Dysfunktion bezeichnet werden kann [22]. Dysfunktionale Thromben sind im Vergleich zu funktionalen Thromben schlechter in der Gefäßwand verankert, wodurch sie sich leichter ablösen und dann als Abscheidungsthrombus nachgeschaltete Gefäße okkludieren können [23].

### 1.3. Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch medikamentöse Therapie

Sowohl endotheliale Dysfunktion als auch eine veränderte Blutzusammensetzung können das Risiko dysfunktionaler arterieller Thromben erheblich erhöhen. Zur Senkung dieses Risikos können Risikofaktoren vermieden werden. Jedoch sind nicht alle Risikofaktoren vermeidbar. Bei Unvermeidbarkeit eines Risikofaktors kann durch direktes medikamentöses eingreifen in den Ablauf der Blutgerinnung, d.h. Thrombozytenaggregationshemmung, das Risiko auf ein thrombotisches Ereignis vermindert werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine zu geringe Thrombozytenaggregationshemmung das Risiko auf ein thrombotisches Ereignis nicht zur Genüge verringert. Eine zu starke Thrombozytenaggregationshemmung jedoch zu einem erhöhten Risiko für Blutungen führt. Daher ist die Notwendigkeit und Intensität der Thrombozytenaggregationshemmung immer gegenüber mögliche Blutungsrisiken abzuwägen.

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung deren Gemeinsamkeit der Eingriff in die primäre Hämostase ist. Durch Thrombozytenaggregationshemmer wird die Formation eines Thrombus verhindert der physiologisch zum Verschluss eines Endotheldefekts dient, pathologisch bei Verschleppung aber zur Okklusion nachgeschalteter Gefäße führen kann. Zu den häufig genutzten Thrombozytenaggregationshemmern gehören COX-Inhibitoren, P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren sowie Glykoprotein-(GP)-IIb/IIIa-Antagonisten. Daneben gibt es eine Reihe von Thrombozytenaggregationshemmern, die nur selten bzw. bei speziellen Indikationen zum Einsatz kommen. Hierzu gehören Phosphodiesterase-Inhibitoren, Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten und Von-Willebrand-Faktor-Inhibitoren.

COX-Inhibitoren wie z.B. Aspirin hemmen die Cyclooxygenase-1 welche die Umsetzung von Arachidonsäure zu Thromboxan A<sub>2</sub> gewährleistet. Thromboxan A<sub>2</sub> wiederum ist ein potenter Aktivator der Thrombozytenaggregation innerhalb der primären Hämostase [24]. P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten wiederum hemmen die Aktivierung von

Thrombozyten über die Blockade des Adenosindiphosphatrezeptors [25]. Zu den Medikamenten dieser Wirkstoffgruppe gehören Clopidogrel, Prasugrel, Ticlodipin, Ticagrelor und Cangregelol. Glykoprotein-(GP)-IIb/IIIa-Antagonisten wie Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban inhibieren die Bindung von Fibrinogen am Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor [26]. Dadurch wird die Quervernetzung von Thrombozyten und damit die Aggregation verhindert. Phosphodiesterase-Inhibitoren verstärken die Anreicherung von cGMP beziehungsweise cAMP, wodurch es zu einer geringeren Kalziumfreisetzung kommt [27]. Kalzium wiederum wird als Kofaktor zur Bindung von Gerinnungsfaktoren am Thrombozyten benötigt. Zu dieser Wirkstoffgruppe gehören die Medikamente Dipyridamol und Clostazol. Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten imitieren Prostacyclin, welches als Gegenspieler des proaggregatorischen Thromboxan A<sub>2</sub> wirkt [28]. Medikamente aus dieser Wirkgruppe sind Iloprost, Treprostinil und Epoprostenol. Darüber hinaus gibt es noch den Von-Willebrand-Faktor-Inhibitor Caplacizumab, welcher die Bindung von Thrombozyten über den von Willebrandfaktor am Endothel hemmt [29].

#### 1.4. Risikofaktoren einer erhöhten Thrombozytenaggregation

Eine Erhöhung der Thrombozytenaktivität und -aggregabilität lässt sich auf Veränderung in chemischer Blutzusammensetzung und Alternierung der Endothelfunktion zurückführen. So können durch Erkrankungen und Lifestylefaktoren gehäuft prothrombotische Stoffe ins Blut gelangen und die Funktion von Thrombozyten und Endothel verändern. Gleichermaßen kann es aber auch zu direkten Veränderungen des Endothels kommen, welche wiederum die Blutzusammensetzung verändern. Aus diesem Zusammenspiel ergibt sich ein prothrombotisches Milieu, welche die Entstehung arterieller Thromben begünstigt.

Zu den Erkrankungen, die dies beeinflussen gehören der Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas und Bluthochdruck, welche aufgrund ihres gehäuft gleichzeitigen Auftretens und verwandter Ätiologie auch als metabolisches Syndrom zusammengefasst werden [30]. Hiermit einher gehen oft mangelnde körperliche Bewegung, Stress, Alkohol und der Konsum von Tabakzigaretten. Diese Faktoren können einzeln, aber in besonderen in Kombination zur Veränderung der chemischen Blutzusammensetzung und endothelialen Dysfunktion beitragen.

##### 1.4.1 Das metabolische Syndrom, Atherosklerose und Thrombozytenaggregation

Das metabolische Syndrom beeinflusst die Thrombozytenaggregation durch ein Zusammenspiel von Veränderungen in der Blutzusammensetzung und Veränderungen

der Endothelfunktion. Die Endstrecke der endothelialen Dysfunktion ist die Atherosklerose. Im Folgenden soll zum einen die Rolle des metabolischen Syndroms in der Entstehung der Atherosklerose erläutert werden. Darüber hinaus soll beschrieben werden wie sich die durch das metabolische Syndrom bedingte Veränderung der Blutzusammensetzung und endothelialen Funktion auf die Thrombozytenaggregation auswirkt.

Die Entstehung der Atherosklerose ist ein komplexer Prozess. Im Allgemeinen wird angenommen, dass es durch hämodynamische, chemische, immunologische oder virale Stressoren zu einer Veränderung der Endothelfunktion kommt [31]. Daraufhin migrieren Monozyten in die Intima des Gefäßes und fungieren als Makrophagen [32]. LDL migriert in die Intima und bildet Komplexe mit Kollagen, Elastin, und Proteoglycanen [33]. Gleichzeitig kann oxidiertes Plasma LDL in die Intima aufgenommen und über Scavengerrezeptoren von Makrophagen erkannt werden [34]. Das oxidierte LDL wird von Makrophagen aufgenommen und in Form von Lipiden und Chlosterinestern eingelagert [35]. Diese Makrophagen werden auch als Schaumzellen bezeichnet. Über der Ansammlung der Schaumzellen in der Intima bildet sich eine fibröse Kappe aus Kollagen und Fibrin [36]. Das Konglomerat aus Schaumzellen und fibröser Kappe wird auch als atherosklerotisches Plaque bezeichnet. Dieses kann sich ablösen und als Embolus nachgeschaltete Gefäße okkludieren [37].

Atherosklerotisch verändertes Endothel kann die Thrombozytenfunktion auf verschiedene Weise beeinflussen. Zum einen ist in der Entstehung der Atherosklerose die Endothelfunktion alterniert, wodurch geringere Mengen Stickstoffmonoxid (NO) produziert werden [38]. NO wiederum wirkt als natürlicher Inhibitor der Thrombozytenaggregation [39]. Des Weiteren führt die Endothelschädigung durch Stressoren zur Expression von Bindemolekülen wie VCAM-1, die zum einen die Migration von Monozyten bedingen [40]. Zum anderen können über die Expression von P-Selectin auch Thrombozyten an das Endothel binden [41], welche aktiviert werden und zur Aggregation neigen. Im Falle einer Plaqueruptur wird subendotheliales Bindegewebe entblößt, welches wiederum über die Bindung von Thrombozyten die primäre Hämostase einleitet und so zur Bildung von Thromben führt [42]. Wenn sich diese lösen, werden sie auch als Abscheidungsthrombus bezeichnet und können ähnlich wie losgelöste atherosklerotische Plaques zur Gefäßokklusion führen.

Die Bestandteile des metabolischen Syndroms können durch verschiedene Mechanismen die Entstehung der Atherosklerose verstärken und damit die Thrombozytenaggregation beeinflussen. Arterieller Bluthochdruck kann als hämodynamischer Stressor die initiale Schädigung des Endothels einleiten [43]. Die Aktivierung des Endothels führt zu verstärkter Ausprägung von Bindemolekülen welche Thrombozyten ans Endothel binden und aktivieren [44]. In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass das Blut von Bluthochdruckpatienten bei Stimulation mit Adrenalin und ADP eine stärkere Thrombozytenaggregation haben als nicht Bluthochdruckpatienten [45] [46]. So ist arterieller Bluthochdruck entscheidend an der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt [47].

Bei der Entstehung der Atherosklerose spielt das ins Endothel migrierende LDL eine entscheidende Rolle. Erhöhte LDL-Spiegel in Form einer Hyperlipidämie führen über die Atherosklerose daher auch zu einer Verstärkung der Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten. Die durch Einschränkung der endothelialen Funktion verminderte Verfügbarkeit von NO [38] führt zu einer Verminderung der Inhibition der Thrombozytenaktivierung. Es konnte gezeigt werden, dass die thrombozytenabhängige Thrombinproduktion in Patienten mit Hypercholesterinämie erhöht [48] ist. Darüber hinaus hatten Hyperlipidämiepatienten nach ischämischen Schlaganfall einen höheren Anteil an thrombinaktivierten Thrombozyten als Patienten ohne Hyperlipidämie [49]. Durch eine Verstärkung von Thrombogenität und atherosklerotischen Prozessen führt die Hyperlipidämie letztendlich zu einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [50].

Diabetes mellitus (DM) trägt zur Entstehung der Atherosklerose durch Verminderung der endothelialen Funktion bei. So zeigten Patienten mit DM eine verminderte Aktivität der endothelialen NO-Synthetase [51], welche wiederum zu einer geringen Freisetzung von NO aus dem Endothel führt. Geringere NO-Konzentrationen führen wiederum zu einer erhöhten Thrombozytenaktivität. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) im Blut von DM Patienten erhöht ist, welches zum Abbau von NO beiträgt [52]. Viele Studien weisen jedoch auch daraufhin, dass DM auch ohne endotheliale Beteiligung zur verstärkten Thrombozytenaggregation führt [53]. So konnte gezeigt werden, dass Thrombozyten von DM Patienten mehr Thromboxan A<sub>2</sub> produzieren [54] und dass Blutproben von DM Patienten erhöhte Konzentration von Thromboplastin und Fibrinogen aufwiesen [55] [56]. Darüber hinaus



konnte gezeigt werden, dass die alleinige Exposition von Blut mit hohen Konzentrationen von Glukose zu einer erhöhten Expression von P-Selectin und Glykoprotein IIb/IIIa und damit zu einer erhöhten Plättchenreaktivität führten [57]. Das Zusammenspiel von endothelialer Dysfunktion und Blutzusammensetzung führt dazu das der DM mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse assoziiert ist [58] [59] [60].

#### 1.4.2. Tabakrauch und Thrombozytenaggregation

Zigarettenrauch ist aufgrund seiner hohen Anzahl toxischer Bestandteile wie z.B. Blausäure oder Kohlenmonoxid (CO) schon lange Ziel wissenschaftlicher Studien. So konnte gezeigt werden, dass bereits das Rauchen einer einzelnen Zigarette zu einer Erhöhung der Plättchenreaktivität führt [61] [62]. Teilweise wurde dies auf die Menge des in einer Zigarette enthaltenen Nikotins zurückgeführt, für welche ein positiver Zusammenhang mit der Höhe der Thrombozytenaggregation gefunden wurde [63]. Eine andere Studie wiederum kam zum dem Schluss, dass eine verstärkte Thrombozytenaggregation nicht auf die Menge des konsumierten Nikotins, sondern auf die Menge des inhalierten COs zurückzuführen ist [64]. Neben einer Veränderung der chemischen Blutzusammensetzung durch die im Tabakrauch enthaltenen Giftstoffe konnte auch gezeigt werden, dass es direkt nach dem Konsum einer Zigarette zu Schädigung des Endothels kommt, was sich durch eine Erhöhung der Konzentration des von Wilbrand Faktors im Blut bemerkbar machte [65].

Neben dem akuten Effekt des Rauchens auf die Thrombozytenaggregation wurde auch ein Zusammenhang zwischen chronischem Rauchen und einer erhöhten Thrombozytenaggregation festgestellt [66]. In Blut von Rauchern wurden im Vergleich zum Blut von Nichtrauchern niedrigere Konzentrationen von PGI<sub>2</sub>, welches die Thrombozytenaggregation inhibiert und höhere Konzentrationen von Thromboxan A<sub>2</sub> gefunden, welches die Thrombozytenaggregation stimuliert [67]. Passend dazu konnte auch gezeigt werden, dass die Anzahl aktivierter Thrombozyten bei chronischen Rauchern erhöht ist [62]. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass chronisches Rauchen zu einer erniedrigten Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) in Endothelzellen führt [51], was wiederum bedingt das Endothelzellen von chronischen Rauchern weniger NO produzieren [68]. Die verringerte Menge NO führt wiederum zu einer verminderten Inhibition der Thrombozytenaktivierung. Zudem ließen sich Marker für erhöhten oxidativen Stress in Thrombozyten von Rauchern nachweisen [69], welcher wiederum den Abbau von NO verstärken kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die toxischen Stoffe im Zigarettenrauch die Funktion von Endothelzellen, Thrombozyten und die Konzentration von Fibrinogen und Koagulationsfaktoren verändern, was in der Summe zu einer Imbalance von prothrombotischen und antithrombotischen Faktoren sowie profibrinolytischen und antifibrinolytischen Faktoren führt [70].

#### 1.4.3. Andere Risikofaktoren

Da das Endothel permanent verschiedensten Stressoren ausgesetzt ist hat unweigerlich auch die Dauer der Exposition an die Stressoren einen Einfluss auf Schädigung des Endothels [71]. Hieraus ergibt sich, dass auch das Lebensalter ein Risikofaktor für eine erhöhte Thrombozytenaggregation ist, vermutlich bedingt durch akkumulierte Schädigung des Endothels durch verlängerte Exposition an endothelschädigende Stressoren. Darüber hinaus gibt es Geschlechtsunterschiede in der Thrombozytenaggregation, wobei Frauen zu einer höheren Thrombozytenaggregation neigen [72]. Die chronische Niereninsuffizienz wurde sowohl mit verminderter Thrombozytenaggregation als auch mit erhöhter Thrombozytenaggregation in Verbindung gebracht. Dies liegt zum einen in einer verminderten Uratausscheidung begründet, welche die Thrombozyten- und Endothelfunktion beeinträchtigt [73]. Dies führt zu einer verminderten Aggregation. Andere Studien fanden jedoch eine erhöhte Thrombozytenaggregation in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [74].

#### 1.5. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention

Die Blutgerinnung bildet ein Kontinuum an dessen einem Ende sich eine zu starke Thrombozytenaggregation als Thrombose manifestiert. Das gegenübergelegene Ende entspricht der zu geringen Aggregation von Thrombozyten und manifestiert sich klinisch als Blutung. Nachblutungen sind eine gefürchtete Komplikation perkutaner Koronarintervention. Da viele kardiologische Patienten am DM leiden würde man für solche Patienten eigentlich ein geringeres Risiko für Blutungen erwarten da DM generell mit einer Verstärkung der Thrombozytenaggregation assoziiert ist. Mehrere Studien weisen auch in diese Richtung. So wurde kein höheres Risiko für TIMI Major Bleedings nach PCI gefunden, wenn gleichzeitig eine duale Thrombozytenaggregationshemmung und Warfarintherapie durchgeführt wurde [75]. DM-Patienten hatten generell weniger Blutungen [76] und ein geringeres Risiko für BARC-Typ 1 Blutungen [77]. Des Weiteren fand sich für DM-Patienten auch ein niedrigeres Risiko für Femoralblutungen

nach PCI [78]. Demgegenüber stehen verschiedene Studien die DM mit einem erhöhten Risiko für Blutungen in Verbindung bringen [79]. Insbesondere bei peptischen Ulzerationen [80], Zahnfleischblutungen von Kindern [81], gastroösophageale Varizenblutungen bei Leberzirrhose [82] und Lungenembolien [83].

### 1.6. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation

Mit dem Auftauchen vermeintlicher gesünderer Alternativen zum Rauchen von Tabakzigaretten wie z.B. dem Vaping von E-Zigarettenliquids stellt sich die Frage ob auch diese Art des Nikotinkonsums einen negativen Einfluss auf die Blutgerinnung hat. Im Vergleich zu Tabakzigaretten haben E-Zigarettenliquids eine andere Zusammensetzung von Inhaltsstoffen. Liquids bestehen aus zwei Komponenten: Einer Base deren Erhitzen den inhalierbaren Dampf erzeugt und ein Aromastoff, der dem Dampf den Geschmack verleiht. Die Zusammensetzung der Base ist weitestgehend reglementiert mit unterschiedlichen Anteilen von Propylenglykol und Glycerin gemischt mit destilliertem Wasser und stellenweise zugesetztem Ethanol. Von diesen Stoffen ist bisher keine prothrombotische Wirkung bekannt. Bei den Aromen verhält es sich jedoch anders. Hier ist oft nicht bekannt aus welchen Inhaltsstoffen sie sich zusammensetzen, was Raum für eine potenziell thrombogene Wirkung lässt.

Hinsichtlich des kurzzeitigen Effekts des Vapings auf die Thrombozytenfunktion fanden mehrere Studien eine erhöhte Plättchenaktivität in Form höherer Aggregabilität nach akuter Inhalation [84]. Der Zusammenhang zwischen Vaping und kurzzeitig erhöhter Plättchenaggregation lässt sich nach bisherigen Erkenntnissen vor allem durch ein Zusammenspiel zwischen Veränderung der Endothelfunktion und einer Veränderung der Blutzusammensetzung erklären. Direkt nach der Inhalation vermindert sich die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) [85] [86], was eine Verminderung der Endothelfunktion suggeriert. Die Verminderung der Gefäßdilatation nach kurzzeitiger Inhalation ist zum Teil auf eine verminderte Sekretion von NO durch das Endothel zurückzuführen [86]. NO hat neben seinem vasodilatierenden auch einen antiaggregatorischen Effekt auf Thrombozyten. Zudem konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass kurzzeitiges Vaping zu erhöhten Leveln von sCDL40L und P-selectin führt, welche beide durch das Endothel sezerniert werden und zu einer Erhöhung der Thrombozytenaggregation führen [87]. Zudem zeigte sich in Mäusestudien, dass Thrombozyten auf die Bedampfung mit E-Zigaretten mit einer verstärkten Sekretion von Granula,

Aktivierung von Integrin und Expression von Phosphatidylserin reagierten, was einen direkten, die chemische Blutzusammensetzung verändernden und vom Endothel unabhängigen Effekt, der im Vapor enthaltenen Stoffe auf die Thrombozytenaktivierung suggeriert [88]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass oxidative Stress Marker (NO<sub>2</sub> deprived peptide, 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub>) kurz nach dem Vaping erhöht waren [86] [84]. Oxidativer Stress wiederum führt zu einer Abnahme des NO.

Zusammenfassend lässt sich sagen das kurzzeitiges Vaping durch eine Veränderung der Endothelfunktion zu einer übermäßigen Sekretion prothrombotischer und einer verminderten Sekretion antithrombotischer Stoffe führt, wodurch sich die chemische Blutzusammensetzung ändert, und ein prothrombotisches Milieu erzeugt wird. Zum anderen können durch das Vaping abgegebenen Stoffe im Blut wiederum auch die Funktion des Endothels beeinflussen. Schädigung des Endothels, Veränderung der Endothelfunktion sowie Veränderung der chemischen Blutzusammensetzung können dann im Zusammenspiel zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation führen.

Neben kurzzeitigen Effekten des Vapings auf die Thrombozytenaggregation sind vor allem langzeitige Effekte relevant da diese durch ihre permanente Anwesenheit zu thrombotischen Ereignissen führen können. In Mäusestudien konnte bereits gezeigt werden, dass durch Vaping induzierte Plättchenhyperaktivität zu einer verkürzten Thrombusokklusions- und Blutungszeit führten, was die Relevanz des Effekts des Vapings auf potenzielle thrombotische Ereignisse nochmals unterstreicht [89]. Eine Studie konnte zeigen, dass Probanden nach viermonatigem Konsum von E Zigaretten eine im Vergleich zu Rauchern geringerer Pulswellengeschwindigkeit, geringere CO-Ausatmung, geringere MDA-LDL Konzentrationen und geringeren oxidativem Stress hatten. Die Thrombozytenfunktion unterschied sich nach viermonatigem E Zigarettenkonsum aber nicht von Rauchern [90]. Darüber hinaus ist über Langzeiteffekte des Vapings nur wenig bekannt.

### 1.7. Fragestellung und Hypothesen

Die Thrombozytenaggregation kann auf vielfältige Weise beeinflusst werden, wodurch sich viele verschiedene Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse ergeben. In der vorliegenden Dissertation liegt der Schwerpunkt auf den Risikofaktoren DM und Nikotinabusus. Dabei soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

Fragestellung 1: Unterscheidet sich das Blutungsrisiko von Patienten mit DM und ohne DM nach perkutanen Koronarinterventionen?

Fragestellung 2: Führt Vaping von E-Zigarettenliquids zu einer nachhaltig erhöhten Thrombozytenaggregation?

Der Einfluss des DM auf thrombotische Ereignisse wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht. Der Einfluss des DM auf Blutungen nach PCI jedoch kaum. Unterschiede im Blutungsrisiko hätten jedoch direkte Auswirkungen auf eine sinnvolle anti-thrombotische Therapie. Da in bisherigen Studien vor allem ein erniedrigtes Risiko von Blutungen für DM Patienten festgestellt wurde [75] [76] [77] [78] und DM vor allem mit einer verstärkten Thrombozytenaggregation und thrombotischen Ereignissen assoziiert wurde [58] [59] [60] stellen wir folgende Hypothese auf:

Hypothese 1: DM-Patienten haben im Vergleich zu nicht DM-Patienten ein geringeres Risiko für Blutungen nach PCI.

Vaping stellt eine neue Form des Nikotinabusus dar. Basierend auf bisherigen Studien, die vor allem eine kurzzeitige Steigerung der Thrombozytenaggregation gezeigt haben [84] [85] [86] [87] stellen wir folgende Hypothese auf:

Hypothese 2: Die Thrombozytenaggregation ist bei Vapern und Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern nachhaltig erhöht

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention

#### 2.1.1. Studiendesign, Patientenkollektiv und Follow-up

Um den Einfluss des Diabetes Mellitus auf das Auftreten von Blutungen nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) zu untersuchen wurden Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus (DM) nach stattgehabter PCI miteinander verglichen[91]. Hierbei handelte es sich um eine Querschnittsstudie basierend auf historischen Daten der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf aus den Jahren 2016 und 2017. Daten wurden aus dem Krankenaktenverwaltungssystem Medico Kis entnommen.

#### 2.1.2 Outcome

Blutungen wurden anhand der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Blutungskriterien eingeteilt[91]. Hierbei wird zwischen Minor Bleedings und Major Bleedings unterschieden. Blutungen wurden als Major Bleedings klassifiziert, wenn entweder

eine intrakranielle Blutung, ein Abfall der Hämoglobinkonzentration von mehr als 5 g/dl oder ein Hämatokritabfall um mehr als 15% vorlag. Blutungen wurden als Minor Bleeding klassifiziert, wenn ein Blutverlust mit einem Abfall der Hämoglobinkonzentration um 3 g/dl oder einem Hämatokritabfall um mehr als 10% einherging. Wenn kein sichtbarer Blutverlust vorlag aber die Hämoglobinkonzentration um mehr als 4 g/dl oder der Hämatokrit um mehr als 12% abnahm wurde dies ebenfalls als Minor Bleeding klassifiziert [92] [93]

### 2.1.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (IBM, New York, USA) und R (Version 3.6.1. The R Foundation) durchgeführt. Um Unterschiede in kontinuierlichen Merkmalen der Gruppen zu vergleichen, wurden t-tests und absolute standardized differences (ASD) genutzt. Um diskrete Merkmale miteinander zu vergleichen, wurden Fisher's exact test und ASD verwendet.

Da dieser Studie ein Querschnittsdesign zu Grunde liegt und damit keine zufällige Verteilung der Patienten an die DM und Kein DM-Gruppe stattfand ist zu erwarten, dass sich die Gruppen hinsichtlich anderer Merkmale unterscheiden. Diese Unterschiede wiederum könnten als alternative Erklärung für Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Blutungen dienen. Um den Einfluss von Unterschieden in Patientenmerkmalen auf Blutungsergebnisse zu minimieren, wird in dieser Studie das *Inverse probability of treatment weighting* (IPTW) Verfahren angewendet [94]. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Verfahren, bei dem auf Basis der Patientenmerkmale die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, einer der beiden Gruppen zugehörig zu sein. Dieser Wahrscheinlichkeitswert wird wiederum zur Gewichtung der Stichprobe verwendet. Das Resultat ist eine gewichtete Stichprobe, in der sich die verwendeten Patientenmerkmale nicht mehr zwischen den Gruppen unterscheiden. Hierzu wird zunächst mit Hilfe einer logistischen Regression bei der alle Merkmale als Prädiktoren und DM als Zielvariabel verwendet wird der *Propensity Score* für jeden Patienten errechnet. Mit Hilfe der Gleichung *Randwahrscheinlichkeit der DM Gruppe zugehörig zu sein / Propensity score in der DM Gruppe zu sein* für Patienten in der DM Gruppe und *1-Randwahrscheinlichkeit der DM Gruppe zugehörig zu sein / 1- Propensity score in der DM Gruppe zu sein* für Patienten, die in der kein DM Gruppe sind wird die *inverse probability of treatment* errechnet. Die Randwahrscheinlichkeit, um in der DM Gruppe zu sein wurde berechnet mit *Anzahl Patienten in*

der DM Gruppe / Anzahl der Patienten in der Studie. Durch diese Berechnung erhält man stabilisierte Gewichte. Stabilisierte Gewichte dienen dazu die Stichprobengröße nicht fälschlich zu vergrößern, was eine Erhöhung der Typ 1 Fehlerrate zu Folge hätte [95]. Mit Hilfe der errechneten *inverse probability of treatment* kann in der Folge die Originalstichprobe gewichtet werden, wodurch eine Stichprobe entsteht in der sich die DM und Kein DM Gruppe hinsichtlich der Merkmale nicht unterscheiden. Um den Einfluss des DM auf Blutungsereignisse zu untersuchen, wurden eine IPTW Cox Regression durchgeführt mit DM als Prädiktor und Blutungen als Zielvariabel[91]. Hieraus ergaben sich Hazard ratios und Kaplan Meier Kumulative Ereignis Kurven. Um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen, wurde zusätzlich eine multivariable Cox Regression mit DM als Prädiktor, den Patientenmerkmalen als Kovariaten und Blutungen als Zielvariabel durchgeführt.

## 2.2. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation

### 2.2.1. Studiendesign, Patientenkollektiv und Follow-up

Um den Einfluss des Vapings auf die Thrombozytenaggregation mit der des Rauchens zu vergleichen, wurde eine Quasi-experimentelles Design gewählt[96]. Das heißt es wurde keine randomisierte Zuordnung zur Vaping bzw. Rauchergruppe durchgeführt. Anstelle dessen wurden Probanden gesucht, die seit mindestens einem Jahr E-Zigaretten Liquids dampften bzw. Tabakzigaretten rauchten. Zusätzlich wurden als Kontrollgruppe Nichtraucher eingeschlossen. Insgesamt umfasste die Stichprobe 212 Probanden. Hiervon waren 37 Nichtraucher, 102 Vaper und 73 Tabakzigarettenraucher. Ausgeschlossen wurden Probanden die Thrombozytenaggregationshemmer oder NSAR eingenommen haben, sowie Probanden mit bekannten Erkrankungen des Gerinnungssystems. Die Studie entspricht den ethischen Grundsätzen, die in der Deklaration von Helsinki festgehalten wurden und hat vom Ethikkomitee der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 23.01.20 ein positives Votum erhalten (Studiennummer 5216R)



## 2.2.1. Material

### 2.2.1.1. Blutentnahme

Blutentnahmen fanden am Universitätsklinikum Düsseldorf statt. Probanden wurden aufgeklärt und erteilten schriftlich ihr Einverständnis. Die Blutentnahme erfolgte morgens durch Punktion einer peripheren Vene mit 24 g Punktionsnadeln. Hierbei wurden 5 ml Blut in Vacutainer abgefüllt, welche Natrium-Zitrat enthielten. Die Proben wurden unmittelbar zum Labor der kardiologischen Klinik gebracht und mittels Multiplate Impedanzaggregometrie ausgewertet[96].

### 2.2.1.2. Substanzen und Lösungen

Zur Thrombozytenaggregation wurden für den Multiplate Analyzer gefertigte Reagenzien verwendet. Um die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation zu messen wurde mit dem Roche ADPtest stimuliert. Des Weiteren wurde Kollagen mit einer Konzentration von 3,2 µg/ml als Reagenz verwendet, welches der vom Hersteller empfohlenen Konzentration entspricht[96].

## 2.2.3. Methoden

### 2.2.3.1. Impedanzaggregometrie

Zur Quantifizierung der Thrombozytenaggregation wurde das Verfahren der Impedanzaggregometrie via Multiplate Analyzer durchgeführt. Hierzu werden 300 µl Vollblut und 300 µl Natriumchlorid in eine Testzelle gegeben und bei 36 Grad 3 Minuten inkubiert. In der Testzelle befinden sich zwei Elektroden, an welche eine Wechselspannung angelegt wird. Durch zuführen eines Reagenz, in diesem Fall ADP oder Kollagen, werden Thrombozyten zur Aggregation stimuliert. In der Folge lagern sich Thrombozyten an den Elektroden an. Hierdurch verändert sich der Wechselstromwiderstand (Impedanz) des Stromflusses zwischen den Elektroden. Die Veränderung in der Impedanz steht im Verhältnis zur Menge der an den Elektroden durch Aggregation angelagerten Thrombozyten. Die Veränderung der Impedanz wird durch einen Graphen (Aggregationskurve) wiedergegeben. Die Quantifizierung erfolgt anhand des Integrals unter der Aggregationskurve (AUC = Area under the Curve)[96].

### 2.2.3.2. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden SPSS (IBM, New York, USA) und R (Version 3.6.1. The R Foundation) verwendet. Unterschiede in kontinuierlichen Merkmalen der



Gruppen wurden anhand von t-tests und ASD verglichen. Um diskrete Merkmale miteinander zu vergleichen, wurden Fisher's exact test und ASD verwendet.

Da es sich hier um ein Quasi-experimentelles Design handelt und Probanden nicht randomisiert an die Gruppen Raucher, Vapor und Nichtraucher zugewiesen werden konnten war zu erwarten, dass sich die Patientenmerkmale zwischen den Gruppen unterscheiden können. Um den Einfluss der Unterschiede in Patientenmerkmalen auf die Thrombozytenaggregation zu minimieren, wurde ein IPTW-Stichprobe erstellt[96].

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Blutungsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus nach perkutaner Koronarintervention

Insgesamt wurden die Daten von 994 PCI-Patienten erfasst. 32 Patienten wurden aufgrund von fehlenden Daten von der Analyse ausgeschlossen, so dass die finale Stichprobe 962 Patienten umfasste. Hiervon wiesen 339 (35,2%) einen DM auf und 623 (64,8%) wiesen keinen DM auf. Der Mittelwert des Alters war  $70 \pm 12$  Jahre, 672 (69,9%) waren Männer, 257 (26,7%) hatten Adipositas und 943 (98,0%) hatten arterielle Hypertension. Die Zeit des Follow-up betrug 3 Jahre. Im Falle eines vorzeitigen Todes verringert sich die individuelle Follow-up Zeit für einige Patienten. Die mediane Follow-up Zeit betrug 997 Tage. Außer verstorbenen Patienten waren keine Patienten lost to follow-up. Insgesamt starben 74 (7,7%) der Patienten während des Follow up. In der DM Gruppe waren dies 25 (7,4%) und in der Kein DM Gruppe waren dies 49 (7,9%). Die gesamten erhobenen Patientenmerkmale sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Nach IPTW zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Patientenmerkmale (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse der IPTW Cox Regression sind in Tabelle 3 dargestellt. 25 (2,6%) der Patienten hatten Blutung die nach TIMI-Klassifikation als Minor eingestuft wurden und 19 (2,0%) hatten Blutungen die nach TIMI-Klassifikation als Major eingestuft wurden. In der IPT gewichteten Stichprobe unterschiede sich der prozentuelle Anteil der Patienten mit Blutungen nicht. 3,9% der Patienten mit DM hatten Blutungen und 4,5% der Patienten ohne DM hatten Blutungen,  $p = 0.637$ . Minor bleeding hatten 1,9% der Patienten ohne DM und 2,4% der Patienten mit DM hatten minor bleeding (Hazard ratio [HR] = 1.22, 95% Konfidenzintervall [KI] 0.50–3.00;  $p = 0.665$ ). Major bleeding hatten 1,8% der Patienten ohne DM und 1,5%

der Patienten mit DM ([HR] = 0.82, 95% [CI] 0.28–2.40; p = 0.718). Um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen, wurden zusätzlich multivariable Cox Regression durchgeführt (Tabelle 4 und 5)[91].

**Tabelle 1:** Patientenmerkmale vor IPTW[91]

	<b>Kein DM (n=623)</b>	<b>DM (n=339)</b>	<b>p Wert Chi<sup>2</sup> Test/ t-Test</b>
<b>Patientenmerkmale</b>			
Alter – Jahre (MW ± SA)	69 ± 13	71 ± 10	<b>0.043</b>
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	427 (68.5%)	245 (72.3%)	0.228
BMI – kg/m <sup>2</sup> (MW ± SA)	27 ± 4	29 ± 5	<b>0.000</b>
Adipositas – Anzahl (%)	142 (22.8%)	115 (33.9%)	<b>0.000</b>
<b>Komorbiditäten</b>			
COPD – Anzahl (%)	81 (13.0%)	49 (14.5%)	0.529
Arterielle Hypertension – Anzahl (%)	605 (97.1%)	338 (99.7%)	<b>0.006</b>
Nikotinabusus – Anzahl (%)	139 (22.3%)	56 (16.5%)	<b>0.033</b>
Akutes Koronarsyndrom – Anzahl (%)	381 (61.2%)	232 (68.4%)	<b>0.025</b>
Ejektionsfraktion < 40% – Anzahl (%)	119 (19.1%)	93 (27.4%)	<b>0.003</b>
1-Gefäß KHK – Anzahl (%)	116 (18.6%)	36 (10.6%)	<b>0.001</b>
2-Gefäß KHK – Anzahl (%)	113 (18.1%)	43 (12.7%)	<b>0.028</b>
3-Gefäß KHK – Anzahl (%)	390 (62.6%)	260 (76.7%)	<b>0.000</b>
VHF – Anzahl (%)	133 (21.3%)	89 (26.3%)	0.085
pAVK – Anzahl (%)	43 (6.9%)	47 (13.9%)	<b>0.000</b>
Zugang durch A. radialis – Anzahl (%)	229 (36.8%)	101 (29.8%)	<b>0.030</b>
Zugang durch A. femoralis – Anzahl (%)	411 (66.0%)	241 (71.1%)	0.105
Z.n. CABG – Anzahl (%)	57 (9.1%)	54 (15.9%)	<b>0.002</b>
Z.n. Myokardinfarkt – Anzahl (%)	122 (19.6%)	71 (20.9%)	0.614
Z.n. PCI – Anzahl (%)	213 (34.2%)	145 (42.8%)	<b>0.009</b>
Z.n. Hirninfarkt – Anzahl (%)	40 (6.4%)	37 (10.9%)	<b>0.014</b>
<b>Laborparameter</b>			
Thrombozyten – *1000/μl (MW ± SA)	235.82 ± 75.93	238.30 ± 76.06	0.629
Leukozyten – *1000/nl (MW ± SA)	9.12 ± 5.10	9.28 ± 3.79	0.628
Hämoglobin – mg/dl (MW ± SA)	13.47 ± 2.00	12.79 ± 2.04	<b>0.000</b>
Kreatinin – mg/dl (MW ± SA)	1.21 ± 1.12	1.33 ± 0.98	0.093
<b>Komedikation</b>			
Aspirin – Anzahl (%)	603 (96.8%)	327 (96.5%)	0.785
Clopidogrel – Anzahl (%)	382 (61.3%)	220 (64.9%)	0.273
Prasugrel – Anzahl (%)	61 (9.8%)	19 (5.6%)	<b>0.025</b>
Ticagrelor – Anzahl (%)	165 (26.5%)	88 (26.0%)	0.859
Vitamin-K Antagonisten – Anzahl (%)	98 (15.7%)	82 (24.2%)	<b>0.001</b>
DOAK – Anzahl (%)	21 (3.4%)	4 (1.2%)	<b>0.041</b>
Betablocker – Anzahl (%)	479 (76.9%)	275 (81.1%)	0.127

ACE-Hemmer – Anzahl (%)	379 (60.8%)	186 (54.9%)	0.072
Angiotension II Rezeptorantagonisten – Anzahl (%)	138 (22.2%)	87 (25.7%)	0.219
Kalziumkanalantagonisten – Anzahl (%)	134 (21.5%)	116 (34.2%)	<b>0.000</b>
Diuretika – Anzahl (%)	263 (42.2%)	207 (61.1%)	<b>0.000</b>
Aldosteronantagonisten – Anzahl (%)	23 (3.7%)	11 (3.2%)	0.720
Statine – Anzahl (%)	512 (82.2%)	281 (82.9%)	0.783
Protonenpumpeninhibitoren – Anzahl (%)	341 (54.7%)	205 (60.5%)	0.086
L-Thyroxin – Anzahl (%)	79 (12.7%)	52 (15.3%)	0.251

IPTW: Inverse probability of treatment weighting, DM: Diabetes Mellitus, BMI: Body Mass Index, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, VHF: Vorhofflimmern, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, DOAK: Direkte orale Antikoagulantien, ACE: Angiotensin converting enzyme, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

**Tabelle 2: Patientenmerkmale nach IPTW[91]**

	Kein DM (n=622)	DM (n=334)	p Wert Chi <sup>2</sup> Test/ t-Test
<b>Patientenmerkmale</b>			
Alter – Jahre (MW ± SA)	70 ± 12	70 ± 10	0.724
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	439 (70.6%)	236 (70.7%)	0.979
BMI – kg/m <sup>2</sup> (MW ± SA)	27 ± 5	27 ± 5	0.993
Adipositas – Anzahl (%)	155 (24.9%)	84 (25.1%)	0.938
<b>Komorbiditäten – no (%)</b>			
COPD – Anzahl (%)	80 (12.9%)	46 (13.8%)	0.691
Arterielle Hypertension – Anzahl (%)	610 (98.1%)	330 (98.8%)	0.400
Nikotinabusus – Anzahl (%)	122 (19.6%)	57 (17.1%)	0.336
Akutes Koronarsyndrom – Anzahl (%)	392 (63.0%)	203 (60.8%)	0.495
Ejektionsfraktion < 40% – Anzahl (%)	141 (22.7%)	75 (22.5%)	0.940
1-Gefäß KHK – Anzahl (%)	97 (15.6%)	43 (12.9%)	0.257
2-Gefäß KHK – Anzahl (%)	102 (16.4%)	59 (17.7%)	0.618
3-Gefäß KHK – Anzahl (%)	421 (67.7%)	232 (69.5%)	0.574
VHF – Anzahl (%)	142 (22.8%)	74 (22.2%)	0.812
pAVK – Anzahl (%)	63 (10.1%)	32 (9.6%)	0.787
Zugang durch A. radialis – Anzahl (%)	207 (33.3%)	113 (33.8%)	0.863
Zugang durch A. femoralis – Anzahl (%)	427 (68.6%)	224 (67.3%)	0.662
Z.n. CABG – Anzahl (%)	70 (11.3%)	40 (12.0%)	0.739
Z.n. Myokardinfarkt – Anzahl (%)	126 (20.3%)	70 (21.0%)	0.798
Z.n. PCI – Anzahl (%)	232 (37.3%)	128 (38.3%)	0.755
Z.n. Hirninfarkt – Anzahl (%)	49 (7.9%)	26 (7.8%)	0.959
<b>Laborparameter (MW ± SA)</b>			
Thrombocytes – *1000/µl – (MW ± SA)	239.47 ± 82.67	241.66 ± 74.51	0.686
Leucocytes – *1000/nl – (MW ± SA)	9.15 ± 5.28	9.12 ± 3.46	0.926

Hemoglobin – mg/dl – (MW ± SA)	13.21 ± 2.14	13.17 ± 1.94	0.826
Creatine – mg/dl – (MW ± SA)	1.26 ± 1.11	1.25 ± 0.88	0.883
<b>Komedikation – Anzahl (%)</b>			
Aspirin – Anzahl (%)	600 (96.5%)	322 (96.7%)	0.851
Clopidogrel – Anzahl (%)	387 (62.2%)	210 (62.9%)	0.842
Prasugrel – Anzahl (%)	51 (8.2%)	24 (7.2%)	0.578
Ticagrelor – Anzahl (%)	167 (26.8%)	92 (27.5%)	0.817
Vitamin-K Antagonisten – Anzahl (%)	114 (18.3%)	59 (17.7%)	0.815
DOAK – Anzahl (%)	17 (2.7%)	7 (2.1%)	0.548
Betablocker – Anzahl (%)	486 (78.1%)	258 (77.5%)	0.815
ACE-Hemmer – Anzahl (%)	359 (57.7%)	193 (57.8%)	0.984
Angiotension II Rezeptorantagonisten – Anzahl (%)	143 (23.0%)	79 (23.7%)	0.817
Kalziumkanalantagonisten – Anzahl (%)	157 (25.2%)	86 (25.7%)	0.864
Diuretika – Anzahl (%)	299 (48.1%)	158 (47.3%)	0.821
Aldosteron Antagonisten – Anzahl (%)	23 (3.7%)	15 (4.5%)	0.549
Statine – Anzahl (%)	516 (83.0%)	278 (83.2%)	0.914
Protonenpumpeninhibitoren – Anzahl (%)	348 (55.9%)	182 (54.5%)	0.666
L-Thyroxin – Anzahl (%)	86 (13.8%)	45 (13.5%)	0.880

IPTW: Inverse probability of treatment weighting, DM: Diabetes Mellitus, BMI: Body Mass Index, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, VHF: Vorhofflimmern, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, CABG: Coronary Artery Bypass Graft, MI: Myocardial Infarction, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, DOAK: Direkte orale Antikoagulantien, ACE: Angiotensin converting enzyme, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

**Tabelle 3:** Studienendpunkte nach Inverse probability of treatment weighted (IPTW) Cox regression und multivariable Cox regression[91]

<b>IPTW Cox Regression</b>	<b>Kein DM (n=622)</b>	<b>DM (n=334)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p value</b>
TIMI Minor Bleeding	12 (1.9%)	8 (2.4%)	1.22 (0.50-3.00)	0.665
TIMI Major Bleeding	11 (1.8%)	5 (1.5%)	0.82 (0.28-2.40)	0.718
<b>Multivariable Cox Regression</b>	<b>Kein DM (n=623)</b>	<b>DM (n=339)</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p value</b>
TIMI Minor Bleeding	12 (1.9%)	12 (3.5%)	1.25 (0.50-3.15)	0.630
TIMI Major Bleeding	12 (1.9%)	6 (1.8%)	1.07 (0.33-3.43)	0.911

IPTW: Inverse probability of treatment weighting, DM: Diabetes Mellitus, HR: Hazard ratio, KI: Konfidenzintervall  
TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

**Tabelle 4: Multivariable Cox regression für TIMI Minor Bleeding[91]**

Patientenmerkmale	Hazard ratio	95% KI	p Wert
DM	1,254	0,499 - 3,151	,630
Alter	1,025	0,973 - 1,080	,354
Männliches Geschlecht	,889	0,336 - 2,352	,812
BMI	1,029	0,898 - 1,179	,679
Adipositas	,871	0,188 - 4,041	,860
COPD	1,528	0,526 - 4,439	,436
Arterielle Hypertension	306077,105	0,000 - .	,985
Nikotinabusus	1,326	0,392 - 4,484	,650
Akutes Koronarsyndrom	,974	0,369 - 2,569	,958
Ejektionsfraktion < 40%	1,027	0,372 - 2,836	,960
KHK	,872	0,463 - 1,643	,671
VHF	,598	0,188 - 1,897	,382
pAVK	,888	0,241 - 3,276	,858
Zugangsweg	,959	0,423 - 2,172	,920
Z.n. CABG	1,220	0,360 - 4,129	,749
Z.n. MI	,913	0,258 - 3,228	,887
Z.n. PCI	1,101	0,381 - 3,178	,859
Z.n. Hirninfarkt	,715	0,155 - 3,294	,667
Thrombozyten	1,000	0,995 - 1,006	,901
Leukozyten	,876	0,749 - 1,025	,099
Hämoglobin	,670	0,542 - ,827	,000
Kreatinin	,608	0,275 - 1,342	,218
Aspirin	1,358	0,141 - 13,090	,791
P2Y12 Antagonist	1,130	0,629 - 2,032	,682
Vitamin-K Antagonist	3,913	1,124 - 13,619	,032
DOAK	,000	0,000 - .	,986
Betablocker	,570	0,208 - 1,557	,273
ACE Hemmer	,746	0,256 - 2,176	,591
Angiotension II Antagonisten	,929	0,285 - 3,030	,903
Kalziumkanalantagonisten	,734	0,262 - 2,058	,557
Diuretika	1,197	0,458 - 3,128	,714
Aldosteronantagonisten	1,996	0,240 - 16,609	,523
Statine	,741	0,256 - 2,143	,580
Protonenpumpeninhibitoren	1,767	0,647 - 4,829	,267
L-Thyroxin	,472	0,126 - 1,766	,265

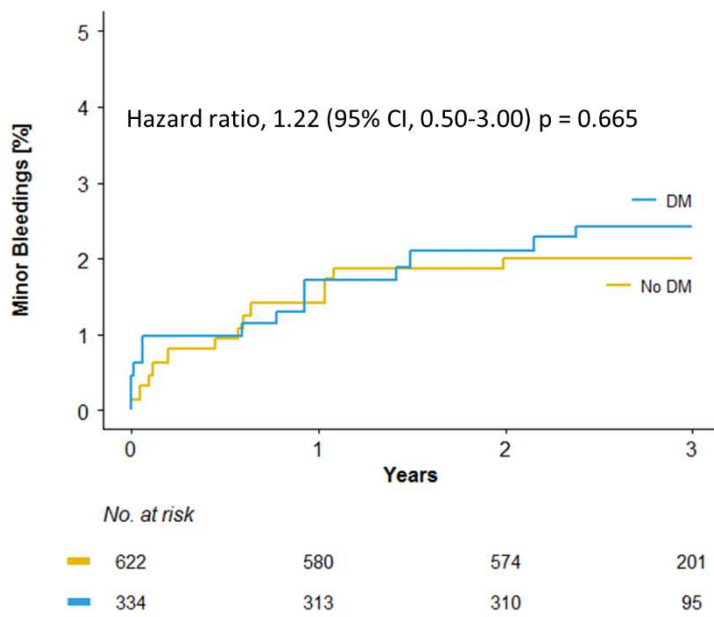
TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction, DM: Diabetes Mellitus, BMI: Body Mass Index, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, VHF: Vorhofflimmern, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, CABG: Coronary Artery Bypass Graft, MI: Myocardial Infarction, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, DOAK: Direkte orale Antikoagulantien, ACE: Angiotensin converting enzyme

**Tabelle 5: Multivariable Cox regression für TIMI Major Bleeding[91]**

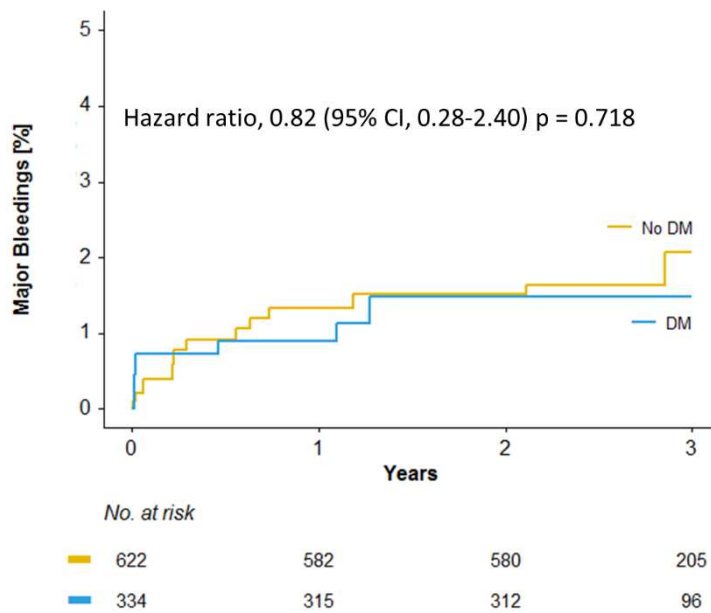
Patientenmerkmale	Hazard ratio	95% KI	p Wert
DM	1,069	0,333 - 3,433	,911
Alter	,982	0,934 - 1,032	,476
Männliches Geschlecht	,247	0,058 - 1,060	,060
BMI	,964	0,794 - 1,170	,712
Adipositas	,239	0,022 - 2,652	,244
COPD	1,343	0,319 - 5,666	,688
Arterielle Hypertension	,091	0,012 - 0,671	<b>,019</b>
Nikotinabusus	,182	0,021 - 1,616	,126
Akutes Koronarsyndrom	2,503	0,657 - 9,535	,179
Ejektionsfraktion < 40%	,558	0,115 - 2,709	,470
KHK	,600	0,297 - 1,215	,156
VHF	5,184	1,342 - 20,024	<b>,017</b>
pavK	,366	0,039 - 3,469	,381
Zugangsweg	1,144	0,400 - 3,273	,802
Z.n. CABG	,000	0,000 - .	,982
Z.n. MI	1,445	0,298 - 6,996	,648
Z.n. PCI	,926	0,259 - 3,308	,905
Z.n. Hirninfarkt	,349	0,039 - 3,087	,344
Thrombozyten	1,005	0,999 - 1,012	,126
Leukozyten	,996	0,890 - 1,114	,938
Hämoglobin	,834	0,636 - 1,093	,187
Kreatinin	1,065	0,709 - 1,601	,761
Aspirin	1867503,678	0,000 - .	,982
P2Y12 Antagonist	,672	0,313 - 1,441	,307
Vitamin-K Antagonist	1,958	0,460 - 8,329	,363
DOAK	,000	0,000 - .	,993
Betablocker	,419	0,127 - 1,378	,152
ACE Hemmer	1,117	0,303 - 4,127	,868
Angiotension II Antagonisten	,856	0,158 - 4,630	,856
Kalziumkanalantagonisten	2,039	0,628 - 6,619	,236
Diuretika	1,078	0,352 - 3,302	,895
Aldosteronantagonisten	1,009	0,093 - 10,899	,994
Statine	2,628	0,578 - 11,939	,211
Protonenpumpeninhibitoren	4,174	0,846 - 20,595	,079
L_Thyroxin	1,180	0,250 - 5,573	,834

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction, DM: Diabetes Mellitus, BMI: Body Mass Index, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, KHK: Koronare Herzkrankheit, VHF: Vorhofflimmern, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, CABG: Coronary Artery Bypass Graft, MI: Myocardial Infarction, PCI: Perkutaneous Coronary Intervention, DOAK: Direkte orale Antikoagulantien, ACE: Angiotensin converting enzyme

**a**



**b**



**Fig 1.** Kaplan Meier cumulative event Kurven nach IPTW sowie Hazard ratios der IPTW Cox regression für (a) minor bleedings und (b) major bleedings[91]

### 3.2. Vaping als potenzieller neuer Risikofaktor einer erhöhten Thrombozytenaggregation

Insgesamt wurden 212 Probanden in die Studie aufgenommen. Hiervon waren 37 Nichtraucher, 102 Vaper und 73 Raucher. Nichtraucher waren gemittelt  $32 \pm 10$  Jahre, Vaper  $37 \pm 11$  Jahre und Raucher  $37 \pm 11$  Jahre alt. Bei den Nichtrauchern waren 12 (32,4%) Männer, bei den Vapern waren es 69 (67,6%) und bei den Rauchern 29 (39,7%). Die gemittelte Körpergröße lag bei Nichtrauchern bei  $172,74 \text{ cm} \pm 8,36 \text{ cm}$ , bei Vapern bei  $178,77 \text{ cm} \pm 10,33 \text{ cm}$  und bei Rauchern bei  $167,22 \text{ cm} \pm 29,38 \text{ cm}$ . Der Mittelwert des Körpergewichts war bei den Nichtrauchern  $72,12 \text{ kg} \pm 15,23 \text{ kg}$ , bei den Vapern  $91,22 \text{ kg} \pm 22,47 \text{ kg}$  und bei den Rauchern  $78,69 \text{ kg} \pm 16,85 \text{ kg}$ . Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Merkmale.

Nach IPTW zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Merkmale zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 7). Die Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation war bei Vapern ( $66,63 \pm 18,96 \text{ AUC}$ ) höher als bei Nichtrauchern ( $52,55 \pm 23,97 \text{ AUC}$ ,  $p = 0,002$ ) und Rauchern ( $49,50 \pm 26,05 \text{ AUC}$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation zwischen Nichtrauchern und Rauchern war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,558$ ). Auch die ADP induzierte Thrombozytenaggregation zeigte sich in Vapern ( $45,27 \pm 18,67 \text{ AUC}$ ) im Vergleich zu Nichtrauchern ( $33,16 \pm 16,61 \text{ AUC}$ ,  $p = 0,001$ ) erhöht. Der Vergleich zwischen Vapern und Rauchern ( $40,09 \pm 19,80 \text{ AUC}$ ,  $p = 0,08$ ) war jedoch nicht signifikant. Auch zwischen Rauchern und Nichtrauchern fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,075$ ). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 8 sowie graphisch dargestellt in Abbildung 1 und 2[96].

**Tabelle 6:** Patientenmerkmale vor IPTW[96]

	Nichtraucher (n=37)	Vaper (n=102)	Raucher (n=73)	p value
<b>Patientenmerkmale</b>				
Alter – Jahre (MW $\pm$ SA)	$32,19 \pm 10,30$	$37,04 \pm 11,24$	$36,92 \pm 11,45$	0,061
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	12 (32,4%)	69 (67,6%)	29 (39,7%)	<0,001
Körpergröße – cm (MW $\pm$ SA)	$172,74 \pm 8,36$	$178,77 \pm 10,33$	$167,22 \pm 29,38$	<0,001
Körpergewicht – kg (MW $\pm$ SA)	$72,12 \pm 15,23$	$91,22 \pm 22,47$	$78,69 \pm 16,85$	<0,001

IPTW: Inverse Probability of Treatment weighting, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung



**Tabelle 7: Patientenmerkmale nach IPTW[96]**

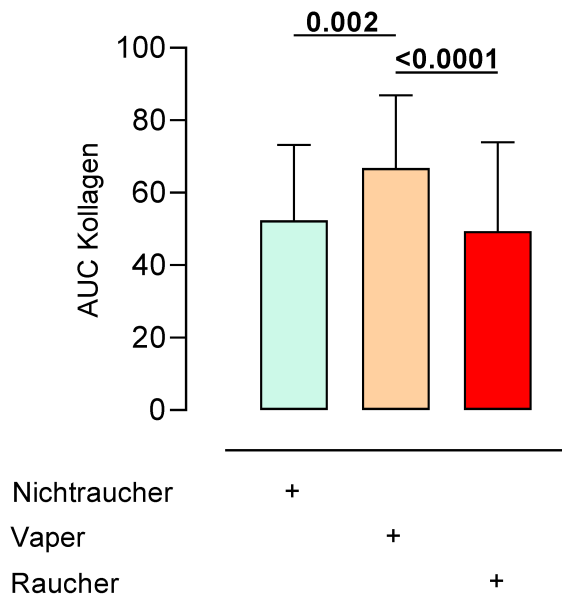
	Nichtraucher (n=36)	Vaper (n=104)	Raucher (n=71)	p value
<b>Patientenmerkmale</b>				
Alter – Jahre (MW ± SA)	36,98 ± 11,31	36,40 ± 11,77	35,78 ± 11,00	0,867
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	17 (47,2%)	54 (51,4%)	36 (50,7%)	0,908
Körpergröße – cm (MW ± SA)	174,62 ± 8,34	174,45 ± 11,36	173,14 ± 19,36	0,805
Körpergewicht – kg (MW ± SA)	82,50 ± 17,40	81,94 ± 23,05	82,32 ± 17,83	0,987

IPTW: Inverse Probability of Treatment weighting, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

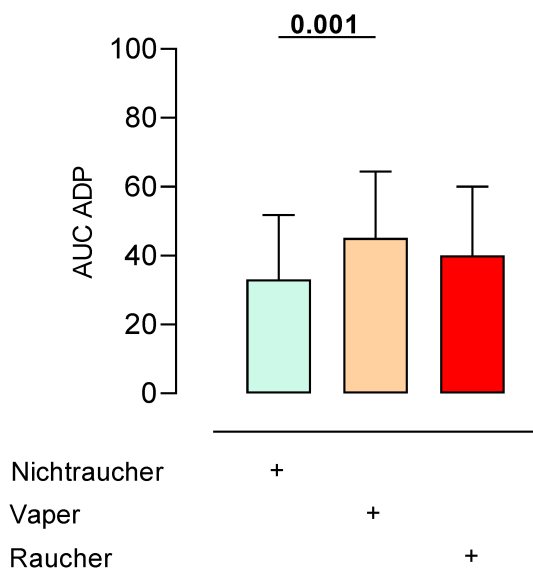
**Tabelle 8: Ergebnisse der Thrombozytenaggregation nach IPTW[96]**

	Nichtraucher (n=36)	Vaper (n=104)	Raucher (n=71)	p value ANOVA/ t- test
ADP induzierte Aggregation – AUC (MW ± SA)	33,16 ± 16,61	45,27 ± 18,67	40,09 ± 19,80	0,003
	33,16 ± 16,61	45,27 ± 18,67		<0,001
	33,16 ± 16,61		40,09 ± 19,80	0,075
Kollagen induzierte Aggregation – AUC (MW ± SA)		45,27 ± 18,67	40,09 ± 19,80	0,080
	52,55 ± 23,97	66,63 ± 18,96	49,50 ± 26,05	<0,001
	52,55 ± 23,97	66,63 ± 18,96		0,002
	52,55 ± 23,97		49,50 ± 26,05	0,558
		66,63 ± 18,96	49,50 ± 26,05	<0,001

IPTW: Inverse Probability of Treatment weighting, ADP: Adenosindiphosphat, AUC: Area under the curve, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung



**Abbildung 1:** Vergleich der Thrombozytenaggregation von Nichtrauchern, Vapern und Rauchern bei Stimulation mit Kollagen. Stichprobe IPT gewichtet für Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht[96].



**Abbildung 2:** Vergleich der Thrombozytenaggregation von Nichtrauchern, Vapern und Rauchern bei Stimulation mit ADP. Stichprobe IPT gewichtet für Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht[96].

Um die Aggregationsergebnisse zusätzlich für die Menge konsumierten Nikotins pro Tag und über die gesamte Lebenszeit zu adjustieren, wurde eine IPTW gewichtete Stichprobe für Vaper und Raucher erstellt. Nichtraucher wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen da sie kein Nikotin konsumierten oder in der Vorgeschichte konsumiert hatten. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Merkmale von Vapern und Rauchern.

Neben den bereits erwähnten Unterschieden in Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht zeigten sich auch Unterschiede hinsichtlich des Nikotinkonsums pro Tag und über die gesamte Lebenszeit hinweg. Vaper konsumierten durchschnittlich  $29,54 \pm 24,55$  mg Nikotin pro Tag wohingegen Raucher nur  $19,37 \pm 8,56$  mg pro Tag konsumierten ( $p < 0,001$ ). Auch der Nikotinkonsum über die ganze Lebenszeit war bei Vapern ( $191,16 \pm 173,59$  g) höher als bei Rauchern ( $19,37 \pm 8,56$  g,  $p < 0,001$ ).

Nach Adjustierung der Stichprobe durch IPTW zeigt sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Merkmale zwischen den Vapern und Rauchern (siehe Tabelle 10). Der Vergleich der Thrombozytenaggregation zwischen Vapern und Rauchern zeigte ähnliche Resultate wie der Vergleich ohne Berücksichtigung der konsumierten Nikotinmenge (siehe Tabelle 11). In der ADP induzierten Aggregation zeigten Vaper ( $45,49 \pm 18,73$  AUC) einen höheren Wert als Raucher ( $37,10 \pm 20,12$  AUC,  $p = 0,005$ ). Auch die durch Kollagen induzierte Aggregation war bei Vapern ( $65,89 \pm 18,60$  AUC) höher als bei Rauchern ( $46,60 \pm 25,29$  AUC,  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse der Thrombozytenaggregation sind in Abbildung 3 und 4 nochmals graphisch aufbereitet[96].

**Table 9:** Patientenmerkmale vor IPTW für Vaper und Raucher einschließlich Nikotinkonsum pro Tag und über gesamte Lebenszeit[96]

	Vaper (n=102)	Raucher (n=73)	p Wert chi <sup>2</sup> Test/ t- Test
<b>Patientenmerkmale</b>			
Alter – Jahre (MW ± SA)	37,04 ± 11,24	36,91 ± 11,45	0,943
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	69 (67.6%)	29 (39.7%)	.000
Körpergröße – cm (MW ± SA)	178.77 ± 10.33	167.22 ± 29.38	.000
Körpergewicht – kg (MW ± SA)	91.22 ± 22.47	78.70 ± 16.85	.000
Nikotin pro Tag – mg (MW ± SA)	29.54 ± 24.55	19.37 ± 8.56	.001
Nikotin insgesamt – g (MW ± SA)	191.16 ± 173.59	113.83 ± 106.23	.000

MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

**Table 10:** Patientenmerkmale nach IPTW für Vaper und Raucher einschließlich Nikotinkonsum pro Tag und Nikotinkonsum über gesamte Lebenszeit[96]

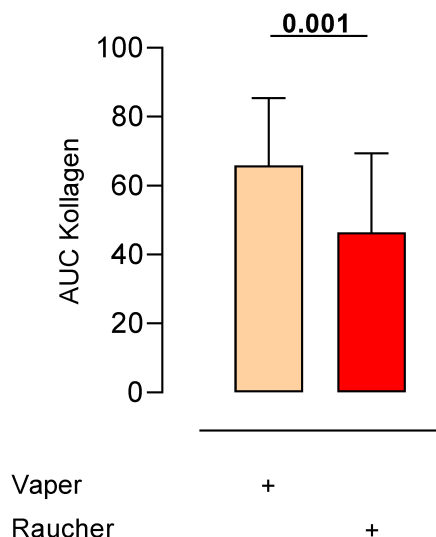
	Vaper (N=105)	Raucher (N=71)	p Wert chi <sup>2</sup> Test/ t- Test
<b>Patientenmerkmale</b>			
Alter – Jahre (MW ± SA)	37,51 ± 11,92	37,24 ± 10,78	0,879
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	58 (55,2%)	41 (57,7%)	0,742
Körpergröße – cm (MW ± SA)	174,70 ± 11,96	172,77 ± 20,77	0,436
Körpergewicht – kg (MW ± SA)	84,52 ± 23,34	86,32 ± 19,01	0,587
Nikotin pro Tag – mg (MW ± SA)	24,27 ± 22,09	22,97 ± 10,20	0,645
Nikotin insgesamt – g (MW ± SA)	157,96 ± 154,21	167,99 ± 160,52	0,677

MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

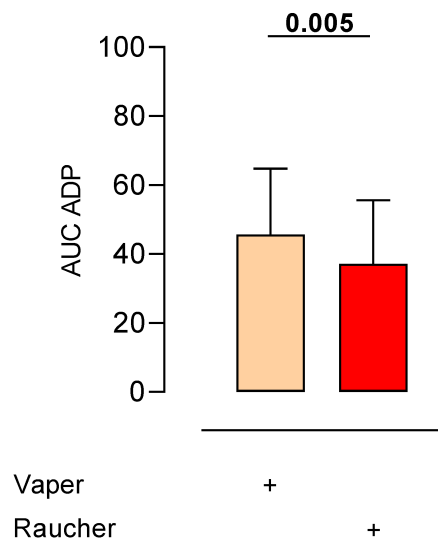
**Tabelle 11:** Ergebnisse der Thrombozytenaggregation nach IPTW[96]

	Vaper (N=105)	Raucher (N=71)	P value des t-test
ADP induzierte Aggregation – AUC (MW ± SA)	45,49 ± 18,73	37,10 ± 20,12	0,005
Kollagen induzierte Aggregation – AUC (MW ± SA)	65,89 ± 18,60	46,40 ± 25,29	< 0,001

ADP: Adenosindiphosphat, AUC: Area under the curve, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung



**Abbildung 3:** Vergleich der Thrombozytenaggregation von Vapern und Rauchern bei Stimulation mit Kollagen. Stichprobe IPT gewichtet für Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, täglichen Nikotinkonsum und gesamten Nikotinkonsum[96]



**Abbildung 4:** Vergleich der Thrombozytenaggregation von Vapern und Rauchern bei Stimulation mit ADP. Stichprobe IPT gewichtet für Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, täglichen Nikotinkonsum und gesamten Nikotinkonsum[96]

## 4. Diskussion

Die Kenntnis von Risikofaktoren einer veränderten Blutgerinnung ist notwendig zur Optimierung der antithrombotischen Behandlung von Patienten nach thrombotischen Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie nach kardiovaskulären Interventionen. In dieser Dissertationsschrift wurden zum einen der Einfluss von Diabetes mellitus auf das Blutungsrisiko von Patienten nach PCI und zum anderen der Einfluss des Vapings auf die Thrombozytenaggregation untersucht. Hinsichtlich Fragestellung 1 konnte gezeigt werden, dass Diabetes mellitus keinen Einfluss auf das Blutungsrisiko nach PCI hat. Hinsichtlich Fragestellung 2 konnte gezeigt werden, dass die Thrombozytenaggregation bei Vapern im Vergleich zu Tabakrauchern und Nichtrauchern nachhaltig erhöht war.

### 4.1. Blutungsrisiko bei Diabetes Patienten nach PCI

Zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse nach PCI wird nach derzeitigen Richtlinien eine Thrombozytenaggregationshemmung von 3 bis 12 Monaten empfohlen [97]. Jedoch wird auch eine Verlängerung auf bis zu 30 Monate diskutiert, um einen längeren Schutz vor thrombotischen Ereignissen zu gewährleisten. Patienten, die für eine

Verlängerung der DAPT in Frage kommen können anhand des DAPT Scores ermittelt werden[98]. Dieser umfasst die Kriterien Alter, Nikotin Abusus, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt als Anlass für PCI, vorherige PCI, vorheriger Myokardinfarkt, Paclitaxeluting Stent, Stent Diameter, chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion weniger als 30% und Verwendung eines Venengrafts. Laut DAPT-Score ist Diabetes mit einem erhöhten Risiko auf thrombotische Ereignisse assoziiert. Von einer Verlängerung der DAPT könnten Diabetes Patienten also durchaus profitieren. Jedoch gibt es auch Studien, die den Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Blutungen in Verbindung bringen [79] [80] [81] [82] [83]. Eine Verminderung thrombotischer Ereignisse wäre nur dann als vorteilhaft zu werten, wenn es nicht zu einer übermäßigen Zunahme von Blutungen kommt. Daher wurden in der vorliegenden Studie das Blutungsrisiko von Patienten mit und ohne Diabetes nach PCI miteinander verglichen. Das Hauptresultat war, dass sich Diabetes und nicht Diabetes Patienten sich nicht hinsichtlich des Auftretens von TIMI Minor und Major Blutungen unterscheiden. Blutungen traten wie erwartet vor allem in den ersten 12 Monaten nach PCI auf, also während der DAPT. Im Gegensatz zu vorigen Studien wurde aber auch der Zeitraum zwischen 1 und 3 Jahren nach PCI untersucht, welcher ebenfalls keine Unterschiede in Blutungsraten zeigte. Des Weiteren bildeten bisherige Studien nicht das komplette Spektrum von Blutungen ab, sondern rapportierten nur einzelne Blutungsentitäten wie Major Bleedings [75], generelle Blutungen [76], BARC Typ 1 Blutungen [77] oder Femoralblutungen [78]. Um das Blutungsrisiko nach PCI beurteilen zu können ist es jedoch notwendig das komplette Spektrum an Blutungen abzubilden, wie es in dieser Studie anhand des TIMI-Frameworks durchgeführt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse ist anzunehmen, dass der *Net Clinical Benefit*, also die Summe aus Nutzen durch antithrombotische Wirkung und Kosten aus erhöhten Blutungsraten, für Diabetes Patienten durch eine Verlängerung der DAPT erhöht wird.

#### 4.1.1. Tripletherapie und Komedikation mit Vitamin K Antagonisten

Für Diabetes Patienten konnte gezeigt werden, dass sich in der antithrombotischen Therapie mit ASS zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen eine Komedikation mit dem Antikoagulanzen Rivaroxaban in einer Reduktion der Mortalität äußert [99]. Das Blutungsrisiko blieb dabei jedoch gleich [100]. Neben einer möglichen Erweiterung der antithrombotischen Therapie durch ein DOAK wie Rivaroxaban ist eine Komedikation mit einem Vitamin K Antagonisten in kardiovaskulären Patienten nicht unüblich. So werden Patienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert, um die Bildung von Thromben im

linken Herzohr zu vermeiden. Vitamin K Antagonisten sind im Gegensatz zu DOAKs aber nachweislich mit einem deutlich höheren Blutungsrisiko assoziiert. In der vorliegenden Studie leiden 21,3% der Nichtdiabetiker und 26,3% der Diabetiker zusätzlich an Vorhofflimmern und erhalten dahingehend eine Antikoagulation. Da zur Zeit der Datenerhebung DOAKs noch nicht so verbreitet waren bestand die Antikoagulation in erster Linie aus dem in Deutschland gebräuchlichen Cumarinderivat Phenprocoumon. In der multivariaten Auswertung zeigte sich, dass Phenprocoumon in dieser Stichprobe unabhängig vom Diabetes Status mit Minor, jedoch nicht mit Major bleedings assoziiert war. Daher gilt es bei zusätzlicher antikoagulativer Therapie weiterhin hinsichtlich des Auftretens von Blutungen Vorsicht walten zu lassen.

#### 4.1.2 Inzidenz von Blutungen

Insgesamt war das Auftreten von Blutungen in dieser Stichprobe mit 3,8% bei Nichtdiabetikern und 5,2% bei Diabetikern eher gering. In einem vor kurzer Zeit veröffentlichten PCI Register hatten 5,8% der Patienten nach PCI ein Blutungsereignis. Jedoch wurde hier die Klassifikation des *Bleeding Academic Research Consortium* als Grundlage genommen. Auch im ASCEND Trial wurde über eine höhere Anzahl von Blutungen unter Aspirinmedikation berichtet [101]. Dies ist wohlmöglich auf die höhere Anzahl von Blutungen durch gastrointestinale Blutungen zurückzuführen. Im ASCEND Trial hatten nur 15% der Patienten eine Komomedikation mit PPI, welche das Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen verhindern sollen. In der vorliegenden Studie hatten 60% der Patienten eine PPI. Dies bietet zum einen eine Erklärung für die niedrige Inzidenz von Blutungsereignissen, zum anderen unterstreicht es aber auch den Nutzen von PPI bei Medikation mit Cox-1 Hemmern.

#### 4.1.4. Limitationen

In dieser Studie wurde ein Querschnittsdesign gewählt da eine randomisierte Zuweisung in eine Diabetes und eine Nicht-Diabetes Gruppe nicht möglich ist. Da es sich hier also um den Vergleich zweier natürlich bestehender Gruppen handelt können sich diese auf mannigfaltige Weise hinsichtlich ihrer Charakteristiken unterscheiden. Diese Unterschiede können wiederum Einfluss auf die untersuchte Zielvariable, also Blutungsereignisse, haben. Um für den Einfluss bekannter Charakteristika zu korrigieren, wurden mit dem IPTW und der multivariaten Cox Regression zwei statistische Verfahren verwendet, welche den Einfluss der erhobenen Charakteristiken auf die Zielvariablen minimieren, so dass ausschließlich der Effekt von Diabetes auf Blutungsereig-

nisse untersucht werden kann. Jedoch besteht bei solchen Verfahren immer die Möglichkeit, dass unbekannte Charakteristiken als *Confounder* wirken und so den untersuchten Effekt beeinflussen.

Darüber hinaus limitiert die Unterscheidung zwischen Diabetes und nicht Diabetes die Möglichkeiten der Modellierung eines Zusammenhangs zwischen Diabetes und Blutungen. Zum einen ist anzunehmen, dass die Länge der Exposition des Diabetes auf das kardiovaskuläre System die endotheliale Dysfunktion und Atherosklerose begünstigt und somit für das Auftreten von Blutungsereignissen relevant sein könnte. Des Weiteren lässt die Unterscheidung von Diabetikern und nicht Diabetikern die Ausprägung des Diabetes außen vor. Zukünftige Studien könnten demnach nach Beginn bzw. Dauer der diabetischen Erkrankung und Glukose bzw. HbA1C Werten stratifizieren, um den möglichen Einfluss von Expositionsdauer und Schwere der Diabetes Erkrankung auf Blutungsereignisse zu untersuchen.

#### 4.2. Einfluss des Vapings auf die Thrombozytenaggregation

Neben den bereits etablierten, negativen Effekten des Rauchens auf die Thrombozytenaggregation stellt sich auch der Konsum von E-Zigaretten Liquids als potenzieller Faktor für eine veränderte Thrombozytenaggregation dar. Um bemessen zu können ob Vaping die Thrombozytenaggregation verstärkt, ist zum einen die Unterscheidung zwischen kurzzeitigen und langzeitigen Effekten notwendig. Des Weiteren stellt sich die Frage wie Vaping mechanistisch die Thrombozytenfunktion beeinflusst. Hinsichtlich kurzzeitiger Effekte zeigten bisherige Studien, dass Raucher kurzfristig eine höhere Thrombozytenaggregation hatten als Vaper [87] [102]. Des Weiteren hatten Vaper im Vergleich zu Rauchern auch geringe Level an oxidativen Stress [103]. In dieser Dissertation wurde die Thrombozytenaggregation von chronischen Rauchern mit der von chronischen Vapern und Nichtraucher verglichen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Thrombozytenaggregation bei chronischen Vapern nicht nur stärker ist als im Vergleich zu Nichtrauchern, sondern auch im Vergleich zu Rauchern. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Vaper mehr Nikotin zu sich nehmen. Da der Nikotinanteil des Liquids durch Vaper selbst bestimmt werden kann besteht die Möglichkeit, dass durch stetiges Vaping mehr Nikotin ins Blut gelangt. Des Weiteren ließen sich Unterschiede in konsumierter Nikotinmenge durch unterschiedliche Konsumgewohnheiten erklären. Während Zigarettenkonsum in geschlossenen Räumen wie auf Arbeit, in Gaststätten oder zu Hause mittlerweile verboten oder verpönt ist, können Liquids auch in



geschlossenen Räumen konsumiert werden. Darüber hinaus begrenzt sich der Tabakkonsum meist auf eine Zigarette, wohingegen Liquids beinahe unbegrenzt nebenher gedampft werden können. Hierdurch verändert sich nicht nur die absolute Menge des Nikotinkonsums, sondern, durch die kontinuierliche Beimengung des Nikotins zum Blut, möglicherweise auch die Pharmakokinetik des Nikotins. Jedoch zeigte eine Studie, dass beim Umstieg von Zigaretten auf E Zigaretten der Effekt auf die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) unabhängig von der Nikotinbeimengung ist [84], was einen untergeordneten Effekt des Nikotins auf die endotheliale Funktion suggeriert. In der vorliegenden Studie wurde zum einen für die täglich konsumierte Menge Nikotin als auch für die über die Lebenszeit konsumierte Menge Nikotin korrigiert. Ersteres, um für kurzzeitige Effekte des Nikotins zu korrigieren und zweiteres, um für Langzeiteffekte des Nikotins zu korrigieren. Auch hier zeigte sich, dass auch wenn für die Menge des Nikotins korrigiert wird, Vaper noch immer eine im Vergleich zu Rauchern erhöhte Thrombozytenaggregation aufwiesen, weshalb der Nikotinkonsum nicht als Erklärung für Unterschiede in der Thrombozytenaggregation dienen kann. Eine alternative Erklärung könnte sein, dass die verstärkte Thrombozytenaggregation durch Stoffe im zugesetzten Aroma verursacht werden. Das Liquid von E Zigaretten besteht neben Nikotin aus Propylenglykol und Glycerol von denen keine thrombogene Wirkung bekannt ist. Für den Geschmack werden Aromen zugesetzt deren Zusammensetzung weitgehend nicht reglementiert ist. Zu den bekannten Stoffen, die in Aromen verwendet werden, gehören Vanillin, Menthol, Zimtaldehyde, Eugenol, Dimethylpyrazine, Diacetyl, Isoamylacetat, Eucalyptol und Acetylpyridin. Zu ihrem Einfluss auf die Thrombozytenaggregation ist noch nicht viel bekannt. Eine Studie konnte zeigen, dass mit besagten Stoffen inkubierte Zellen eine verschlechterte NO-Produktion zeigten. Gerade bei starken Vapern ist eine erhöhte Plättchenaggregation durch verminderte NO-Konzentrationen möglich [104]. Eine andere Studie konnte wiederum zeigen, dass die Verminderung der NO Konzentration zu gering ist um die vaskuläre Funktion zu beeinträchtigen [105]. Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von den Aromabestandteilen Benzylalkohol, Eugenol, Citronellol, Menthol, Menthon, Diacetyl, Maltol, Limonen, Methylbuttersäure, Essigsäureisopentylester, Acetylpyridin, Eukalyptol, 2,5-dimethylpyrazin, Zimtaldehyd und Vanillin auf die Thrombozytenaggregation. Hier zeigte sich jedoch dass keiner der untersuchten Stoffe zu einer Erhöhung der Thrombozytenaggregation führte [106].

Nikotin und Bestandteile von Aromen scheinen demnach weder auf die endotheliale Funktion noch auf die direkte Aggregation von Thrombozyten einen entscheidenden Einfluss zu haben. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Bestandteile des Vapors zu einer verstärkten Entzündungsreaktion führen, welche wiederum eine Verstärkung der Thrombozytenaggregation bedingen. So konnte gezeigt werden, dass Bedampfung mit E-Zigaretten Vapor zu einer verstärkten Expression von proinflammatorischen Markern wie gC1qR und cC1qR als auch zu einer verstärkten Aktivierung, Aggregation und Adhäsion führten [107]. Eine erhöhte Thrombozytenaggregation mediiert durch eine vaskuläre Entzündungsreaktion kann für sowohl Basen als auch Aromen nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.2.1. Limitationen

In dieser Studie wurde ein quasiexperimentelles Design gewählt bei dem natürlich bestehende Gruppen miteinander verglichen wurden. Für Unterschiede zwischen den Gruppencharakteristiken Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurde durch IPTW korrigiert. Darüber hinaus waren Probanden gesund und hatten keine Thrombozytenaggregationshemmer eingenommen. Jedoch ist es nicht möglich auszuschließen, dass andere nicht gemessene Unterschiede in Patientenmerkmalen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Diese Studie bietet nur Information über die Unterschiede zwischen Nichtrauchern, Rauchern, und E Zigarettenrauchern, hinsichtlich der Thrombozytenaggregation. Auch wenn eine erhöhte Thrombozytenaggregation eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten thrombotischer Ereignisse suggerieren, kann eine definitive Aussage zum Einfluss des Vapings auf thrombotische Ereignisse nicht getroffen werden. Zukünftige, klinische Studien sollten den Einfluss des Vapings auf thrombotische Ereignisse untersuchen.

Auch wenn die tägliche und über die Lebenszeit konsumierte Menge des Nikotins durch einen Fragebogen bestimmt werden konnte, war die genaue Bestimmung des Cotinin und damit des Nikotinspiegels leider nicht möglich. Eine genaue Aussage, über die zurzeit der Blutabnahme bestehenden Plasmanikotinkonzentration und deren Einfluss auf die Thrombozytenaggregation konnte daher nicht getroffen werden. In dieser Studie wurde die Thrombozytenaggregation durch Stimulation mit ADP und Kollagen getestet. Darüber hinaus gibt es jedoch auch noch andere Stimulantien wie Epinephrine oder Ristocetin deren Testung weitere interessante Ergebnisse liefern könnte.

### 4.3. Ausblick

Die Identifizierung und Untersuchung von Risikofaktoren der Thrombozytenaggregation bietet das Potenzial die antithrombozytäre Therapie in vielen Bereichen zu optimieren.

#### 4.3.1 Primär- und Sekundärprävention

Die antithrombotische Therapie ist fester Bestandteil der Sekundärprävention thrombotischer Ereignisse. Viele Studien zeigen, dass antithrombozytäre Medikation vor dem erneuten Auftreten thrombotischer Ereignisse schützt. Thrombotische Ereignisse treten daher vor allem in Patienten auf, die noch kein vorheriges thrombotisches Ereignis hatten.

Patienten nach thrombotischem Ereignis haben nachweislich eine veränderte Physiologie hinsichtlich Thrombozyten und Endothelfunktion die letztendlich in Thrombenbildung und Gefäßokklusion endet. Die Frage stellt sich, ob ein Zustand des erhöhten Risikos für Thrombenbildung, der in der Sekundärprävention angenommen wird, sich auch für Patienten abbilden ließe, die noch kein thrombotisches Event hatten. Anders gesagt, ist es möglich durch Identifizierung einer Hochrisikogruppe eine antithrombozytäre Therapie in der Primärprävention nutzbar zu machen. Die in bisherigen Studien identifizierten und mit Aspirin therapierten Hochrisikogruppen hatten jedoch im Vergleich zu Hochrisikopatienten, die kein Aspirin erhielten, nur eine geringe Verminderung von thrombotischen Ereignissen. Die Anzahl von Blutungen nahm jedoch disproportional zu [101]. Dass es bisher nicht gelungen ist eine Hochrisikogruppe zu identifizieren die von einer Primärprophylaxe profitieren würde bedeutet jedoch nicht, dass diese nicht existiert. Vielmehr bedarf es einem besseren Verständnis der Ätiologie von thrombotischen Ereignissen und wie diese sich in Veränderung von hämatologischen oder klinischen Parametern bemerkbar machen. Die Mangelhaftigkeit von bestehenden Risikoscores in der Prädiktion von Erstereignissen kann vielerlei Gründe haben. Zum einen können Risikofaktoren oder Früherkennungsmarker bisher nicht erkannt worden sein. Darüber hinaus kann das Zusammenspiel von Faktoren zu komplex sein, als dass sie durch gängige statistische Verfahren erkannt werden. Eine Lösung für die Erkennung, wenn auch nicht dem Verständnis von komplexen Zusammenhängen, könnte die Auswertung großer Datenbanken durch machine learning Algorithmen sein. Diese Datenbanken befinden sich momentan erst im Aufbau und könnten in Zukunft

neue Erkenntnisse über Risikokonstellationen bieten. In zukünftigen wissenschaftlichen Untersuchungen sollte weiterhin probiert werden Hochrisikogruppen zu identifizieren, welche von einer antithrombotischen Therapie in der Primärprävention profitieren würden.

#### 4.3.1. Länge der antithrombotischen Therapie

Die antithrombotische Therapie nach PCI besteht aus einer 12-monatigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit anschließender lebenslanger Monotherapie mit Aspirin. Eine Verlängerung der DAPT würde die Wahrscheinlichkeit auf thrombotische Events verringern, die Wahrscheinlichkeit auf Blutungsereignisse aber unweigerlich erhöhen. Die optimale Therapie ist letztendlich vom individuellen Risikofaktorenprofil abhängig, wobei der *Net clinical benefit* als Kriterium herangezogen wird, um Vorteile durch Verminderung von thrombotischen Ereignissen gegenüber Nachteilen durch Erhöhung von Blutungsereignissen abzuwägen. Wie Steg und Bhatt (2018) ausführten ist die Verwendung des *Net clinical benefit* nur bedingt sinnvoll. Zum einen können sich thrombotische Events wie der Myokardinfarkt massiv unterscheiden. Von der gerade noch zumessenden Troponinerhöhung bis zum Verschluss eines Hauptastes wird beides als thrombotisches Event gewertet. Auch das bloße Aufwiegen von verhinderten thrombotischen Events und dafür in Kauf genommenen Blutungen ist fragwürdig, wenn nicht bekannt ist wie ausgeprägt die thrombotischen Events waren und wie ausgeprägt die Blutungen. Daher ist die Aussagekraft des *Net Clinical Benefit* nur sehr begrenzt [108]. Letztendlich steht in der antithrombotischen Therapie die Verhinderung von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod im Vordergrund. Dies sind Ereignisse mit gravierenden Konsequenzen. Wenn eine Verlängerung der DAPT über 12 Monate hinaus messbare Vorteile hinsichtlich der Abnahme von thrombotischen Ereignissen erbringt, sollte die unweigerliche Zunahme von Blutungsereignissen nur dann als Gegenargument einer Verlängerung der DAPT gewertet werden, wenn diese Blutungen mit vergleichbaren Konsequenzen verbunden sind. Gerade in Patientenkollektiven mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von thrombotischen Ereignissen, wie Patienten mit Diabetes mellitus, wäre eine Verlängerung der DAPT daher sinnvoll.

#### 4.3.2. Zusammenstellung der Therapie

Die momentane Therapie nach PCI besteht aus einer Kombination von Acetylsalicylsäure und einem P2Y<sub>12</sub> Inhibitor. Mit der Entwicklung von direkten oralen Antikoagulantien wie Rivaroxaban ergeben sich neue Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe.

So konnte gezeigt werden, dass Rivaroxaban in Diabetes Patienten zu einer Verringerung der Mortalität führt [100]. Vorteile und Nachteile der Therapie mit Rivaroxaban sollten in weiteren Risikogruppen untersucht werden.

#### 4.3.3 Vaping und thrombotische Ereignisse

Diese Studie hat gezeigt, dass die Thrombozytenaggregation von Vapern im Vergleich zu Rauchern und nicht Rauchern erhöht ist. Ob dies auch zu einem erhöhten Risiko auf thrombotische Ereignisse führt, müssen klinische Studien zeigen. Falls ja, könnte das in der Verbreitung weiter zunehmende Vaping ähnlich wie das Rauchen von Tabak als Risikofaktor bewertet werden, welcher in die Planung einer antithrombotischen Therapie miteingeschlossen werden kann.

#### 4.3.4. Neue Risikofaktoren

Zur Berechnung des kardiovaskulären und thrombotischen Risikos gibt es eine Vielzahl an Scores, welche Gruppen mit höherem und niedrigerem Risiko ein thrombotisches Ereignis zu haben unterscheiden können. Auf Gruppenniveau bieten solche Scores eine bedingte Genauigkeit. In der genauen Vorhersage individueller Ereignisse sind sie mehr oder weniger nutzlos. Gegeben, dass bei vollständigem Verständnis aller Variabel die die Thrombozytenfunktion und -aggregation beeinflussen, eine Prädiktionsmodell aufstellbar wäre, dass thrombotische Ereignisse voraussagt, stellt sich die Frage welcher Teil dieses Modells eigentlich fehlt? Neuere Untersuchungen probieren Modelle zur Vorhersage der KHK basierend auf genetischen Faktoren zu ermitteln. Dieser Ansatz hat Potential genauere Aussagen über das individuelle, vererbte Risiko zu machen als die bisher verwendete Familienanamnese. Eine Früherkennung der KHK, welche den Nährboden für einen Myokardinfarkt liefert, könnte gerade in der Primärprävention von thrombotischen Ereignissen sehr nützlich sein, da viele Patienten mit Erstereignis an einer unerkannten KHK leiden.

#### 4.4. Schlussfolgerung

Risikofaktoren einer erhöhten Thrombozytenaggregation müssen in die Planung einer optimalen, individuellen Therapie mit einbezogen werden. Für Diabetespatienten besteht die Möglichkeit, dass eine Verlängerung der DAPT zu einer Verminderung thrombotischer Ereignisse führt, ohne dass das Risiko von Blutungen sich erhöht. Darüber hinaus ist Vaping ein möglicher neuer Risikofaktor für thrombotische Ereignisse. Falls

zukünftigen Studien Vaping mit einem erhöhten Auftreten von thrombotischen Ereignissen in Zusammenhang bringen, sollte Vaping vergleichbar mit anderen Risikofaktoren in die Planung einer antithrombotischen Therapie mitaufgenommen werden.

## 5. Literatur

1. Yeh, R.W., et al., *Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention*. JAMA, 2016. **315**(16): p. 1735-49.
2. Costa, F., et al., *Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials*. Lancet, 2017. **389**(10073): p. 1025-1034.
3. Mehran, R., et al., *Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study*. Lancet, 2013. **382**(9906): p. 1714-22.
4. Nieswandt, B. and S.P. Watson, *Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor?* Blood, 2003. **102**(2): p. 449-61.
5. Ruggeri, Z.M., *The role of von Willebrand factor in thrombus formation*. Thromb Res, 2007. **120 Suppl 1**: p. S5-9.
6. Shin, E.K., et al., *Platelet Shape Changes and Cytoskeleton Dynamics as Novel Therapeutic Targets for Anti-Thrombotic Drugs*. Biomol Ther (Seoul), 2017. **25**(3): p. 223-230.
7. Smith, E.F., 3rd, A.M. Lefer, and K.C. Nicolaou, *Mechanism of coronary vasoconstriction induced by carbocyclic thromboxane A<sub>2</sub>*. Am J Physiol, 1981. **240**(4): p. H493-7.
8. Bennett, J.S., et al., *Interaction of fibrinogen with its platelet receptor. Differential effects of alpha and gamma chain fibrinogen peptides on the glycoprotein IIb-IIIa complex*. J Biol Chem, 1988. **263**(26): p. 12948-53.
9. Camerer, E., A.B. Kolsto, and H. Prydz, *Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation*. Thromb Res, 1996. **81**(1): p. 1-41.
10. Kirchhofer, D. and Y. Nemerson, *Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex*. Curr Opin Biotechnol, 1996. **7**(4): p. 386-91.
11. Narayanan, S., *Multifunctional roles of thrombin*. Ann Clin Lab Sci, 1999. **29**(4): p. 275-80.
12. Santoro, S.A. and J.F. Cowan, *Thrombin enhanced adhesion of platelets to von Willebrand factor substrates*. Thromb Res, 1986. **43**(1): p. 57-72.
13. Monkovic, D.D. and P.B. Tracy, *Activation of human factor V by factor Xa and thrombin*. Biochemistry, 1990. **29**(5): p. 1118-28.
14. Mertens, K. and R.M. Bertina, *Pathways in the activation of human coagulation factor X*. Biochem J, 1980. **185**(3): p. 647-58.
15. Boon, G.D., *An overview of hemostasis*. Toxicol Pathol, 1993. **21**(2): p. 170-9.
16. Carrizzo, A., et al., *The Main Determinants of Diabetes Mellitus Vascular Complications: Endothelial Dysfunction and Platelet Hyperaggregation*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(10).
17. Mannarino, E. and M. Pirro, *Molecular biology of atherosclerosis*. Clin Cases Miner Bone Metab, 2008. **5**(1): p. 57-62.
18. Gimbrone, M.A., Jr. and G. Garcia-Cardena, *Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis*. Cardiovasc Pathol, 2013. **22**(1): p. 9-15.
19. Muhlestein, J.B., *Bacterial infections and atherosclerosis*. J Investig Med, 1998. **46**(8): p. 396-402.

20. Hemmat, N., et al., *Viral infection and atherosclerosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018. **37**(12): p. 2225-2233.
21. Broos, K., et al., *Platelets at work in primary hemostasis*. Blood Rev, 2011. **25**(4): p. 155-67.
22. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III27-32.
23. Gorog, D.A., Z.A. Fayad, and V. Fuster, *Arterial Thrombus Stability: Does It Matter and Can We Detect It?* J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(16): p. 2036-2047.
24. Patrono, C. and B. Rocca, *Aspirin and Other COX-1 inhibitors*. Handb Exp Pharmacol, 2012(210): p. 137-64.
25. Dorsam, R.T. and S.P. Kunapuli, *Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation*. J Clin Invest, 2004. **113**(3): p. 340-5.
26. Lippi, G., et al., *Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: an update on the mechanism of action and use of functional testing methods to assess antiplatelet efficacy*. Biomark Med, 2011. **5**(1): p. 63-70.
27. Gresele, P., S. Momi, and E. Falcinelli, *Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(4): p. 634-46.
28. de Leval, X., et al., *New developments on thromboxane and prostacyclin modulators part II: prostacyclin modulators*. Curr Med Chem, 2004. **11**(10): p. 1243-52.
29. Scully, M., et al., *Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. N Engl J Med, 2019. **380**(4): p. 335-346.
30. Samson, S.L. and A.J. Garber, *Metabolic syndrome*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014. **43**(1): p. 1-23.
31. Tegos, T.J., et al., *The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review*. Angiology, 2001. **52**(2): p. 89-98.
32. Gautier, E.L., C. Jakubzick, and G.J. Randolph, *Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(10): p. 1412-8.
33. Schwartz, C.J., et al., *The pathogenesis of atherosclerosis: an overview*. Clin Cardiol, 1991. **14**(2 Suppl 1): p. I1-16.
34. Boullier, A., et al., *Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **947**: p. 214-22; discussion 222-3.
35. Chistiakov, D.A., et al., *Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis*. J Mol Med (Berl), 2017. **95**(11): p. 1153-1165.
36. Watson, M.G., et al., *A two-phase model of early fibrous cap formation in atherosclerosis*. J Theor Biol, 2018. **456**: p. 123-136.
37. Bentzon, J.F., et al., *Mechanisms of plaque formation and rupture*. Circ Res, 2014. **114**(12): p. 1852-66.
38. Feron, O., et al., *Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase*. J Clin Invest, 1999. **103**(6): p. 897-905.
39. Gries, A., et al., *Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, P-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo*. Circulation, 1998. **97**(15): p. 1481-7.
40. Ley, K. and Y. Huo, *VCAM-1 is critical in atherosclerosis*. J Clin Invest, 2001. **107**(10): p. 1209-10.
41. Frenette, P.S., et al., *Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: an interaction mediated by endothelial P-selectin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(16): p. 7450-4.
42. Ruggeri, Z.M., *Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(7): p. 1335-42.
43. Konukoglu, D. and H. Uzun, *Endothelial Dysfunction and Hypertension*. Adv Exp Med Biol, 2017. **956**: p. 511-540.
44. Coenen, D.M., T.G. Mastenbroek, and J. Cosemans, *Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics*. Blood, 2017. **130**(26): p. 2819-2828.

45. Nyrop, M. and A.J. Zweifler, *Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment*. J Hypertens, 1988. **6**(4): p. 263-9.
46. Konstantinova, E., et al., *Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension*. Clin Hemorheol Microcirc, 2006. **35**(1-2): p. 135-8.
47. Fuchs, F.D. and P.K. Whelton, *High Blood Pressure and Cardiovascular Disease*. Hypertension, 2020. **75**(2): p. 285-292.
48. Aoki, I., et al., *Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(1): p. 91-6.
49. Pawelczyk, M., et al., *The influence of hyperlipidemia on platelet activity markers in patients after ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis, 2009. **27**(2): p. 131-7.
50. Fredrickson, D.S., *An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias*. Ann Intern Med, 1971. **75**(3): p. 471-2.
51. Shimasaki, Y., et al., *The effects of long-term smoking on endothelial nitric oxide synthase mRNA expression in human platelets as detected with real-time quantitative RT-PCR*. Clin Appl Thromb Hemost, 2007. **13**(1): p. 43-51.
52. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus*. Curr Hypertens Rep, 2004. **6**(2): p. 85-9.
53. Kwaan, H.C., et al., *Increased platelet aggregation in diabetes mellitus*. J Lab Clin Med, 1972. **80**(2): p. 236-46.
54. McDonald, J.W., et al., *Comparison of platelet thromboxane synthesis in diabetic patients on conventional insulin therapy and continuous insulin infusions*. Thromb Res, 1982. **28**(6): p. 705-12.
55. Badawi, H., et al., *Platelets, coagulation and fibrinolysis in diabetic and non-diabetic patients with quiescent coronary heart disease*. Angiology, 1970. **21**(8): p. 511-9.
56. Mayne, E.E., J.M. Bridges, and J.A. Weaver, *Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen and factor 8 levels in diabetes mellitus*. Diabetologia, 1970. **6**(4): p. 436-40.
57. Keating, F.K., B.E. Sobel, and D.J. Schneider, *Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2003. **92**(11): p. 1362-5.
58. Colwell, J.A. and R.W. Nesto, *The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events*. Diabetes Care, 2003. **26**(7): p. 2181-8.
59. Banerjee, C., et al., *Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study*. Stroke, 2012. **43**(5): p. 1212-7.
60. Almdal, T., et al., *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up*. Arch Intern Med, 2004. **164**(13): p. 1422-6.
61. Levine, P.H., *An acute effect of cigarette smoking on platelet function. A possible link between smoking and arterial thrombosis*. Circulation, 1973. **48**(3): p. 619-23.
62. Nair, S., et al., *Changes in platelet glycoprotein receptors after smoking--a flow cytometric study*. Platelets, 2001. **12**(1): p. 20-6.
63. Renaud, S., et al., *Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide*. Clin Pharmacol Ther, 1984. **36**(3): p. 389-95.
64. Bierenbaum, M.L., et al., *Effect of cigarette smoking upon in vivo platelet function in man*. Thromb Res, 1978. **12**(6): p. 1051-7.
65. Blann, A.D., et al., *The influence of acute smoking on leucocytes, platelets and the endothelium*. Atherosclerosis, 1998. **141**(1): p. 133-9.
66. Rival, J., J.M. Riddle, and P.D. Stein, *Effects of chronic smoking on platelet function*. Thromb Res, 1987. **45**(1): p. 75-85.
67. Mehta, P. and J. Mehta, *Effects of smoking on platelets and on plasma thromboxane-prostacyclin balance in man*. Prostaglandins Leukot Med, 1982. **9**(2): p. 141-50.
68. Barua, R.S., et al., *Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro*



- demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 2003. **107**(18): p. 2342-7.
69. Padmavathi, P., et al., *Chronic cigarette smoking-induced oxidative/nitrosative stress in human erythrocytes and platelets*. *Molecular & Cellular Toxicology*, 2018. **14**(1): p. 27-34.
  70. Barua, R.S. and J.A. Ambrose, *Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(7): p. 1460-7.
  71. Toda, N., *Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation*. *Pharmacol Ther*, 2012. **133**(2): p. 159-76.
  72. Otahbachi, M., et al., *Gender differences in platelet aggregation in healthy individuals*. *J Thromb Thrombolysis*, 2010. **30**(2): p. 184-91.
  73. Sohal, A.S., et al., *Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors*. *Thromb Res*, 2006. **118**(3): p. 417-22.
  74. Gremmel, T., et al., *Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. **28**(8): p. 2116-22.
  75. DeEugenio, D., et al., *Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy*. *Pharmacotherapy*, 2007. **27**(5): p. 691-6.
  76. Grodzinsky, A., et al., *Bleeding risk following percutaneous coronary intervention in patients with diabetes prescribed dual anti-platelet therapy*. *Am Heart J*, 2016. **182**: p. 111-118.
  77. Ben-Dor, I., et al., *Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents*. *Am Heart J*, 2010. **159**(5): p. 871-5.
  78. Doyle, B.J., et al., *Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008. **1**(2): p. 202-9.
  79. De Berardis, G., et al., *Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes*. *JAMA*, 2012. **307**(21): p. 2286-94.
  80. Peng, Y.L., et al., *Diabetes is an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013. **28**(8): p. 1295-9.
  81. Lal, S., et al., *Gingival bleeding in 6- to 13-year-old children with diabetes mellitus*. *Pediatr Dent*, 2007. **29**(5): p. 426-30.
  82. Yang, C.H., et al., *Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014. **30**(10): p. 515-20.
  83. Zhang, Z., et al., *Diabetes mellitus is associated with increased bleeding in pulmonary embolism receiving conventional anticoagulant therapy: findings from a "real-world" study*. *J Thromb Thrombolysis*, 2017. **43**(4): p. 540-549.
  84. Kuntic, M., et al., *Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2)*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(26): p. 2472-2483.
  85. Rao, P., et al., *Comparable Impairment of Vascular Endothelial Function by a Wide Range of Electronic Nicotine Delivery Devices*. *Nicotine Tob Res*, 2022. **24**(7): p. 1055-1062.
  86. Carnevale, R., et al., *Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function*. *Chest*, 2016. **150**(3): p. 606-12.
  87. Nocella, C., et al., *Impact of Tobacco Versus Electronic Cigarette Smoking on Platelet Function*. *Am J Cardiol*, 2018. **122**(9): p. 1477-1481.
  88. Qasim, H., et al., *Short-Term E-Cigarette Exposure Increases the Risk of Thrombogenesis and Enhances Platelet Function in Mice*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(15).
  89. Ramirez, J.E.M., et al., *The JUUL E-Cigarette Elevates the Risk of Thrombosis and Potentiates Platelet Activation*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020. **25**(6): p. 578-586.
  90. Ikonomidis, I., et al., *Effects of electronic cigarette on platelet and vascular function after four months of use*. *Food Chem Toxicol*, 2020. **141**: p. 111389.
  91. M'Pembele, R., et al., *Diabetes mellitus is not associated with enhanced bleeding risk in patients after percutaneous coronary intervention*. *Diabet Med*, 2021. **38**(5): p. e14532.

92. Chesebro, J.H., et al., *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge.* *Circulation*, 1987. **76**(1): p. 142-54.
93. Morrow, D.A., et al., *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy.* *Circulation*, 2000. **102**(17): p. 2031-7.
94. Austin, P.C., *Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples.* *Stat Med*, 2009. **28**(25): p. 3083-107.
95. Xu, S., et al., *Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals.* *Value Health*, 2010. **13**(2): p. 273-7.
96. Metzen, D., et al., *Platelet reactivity is higher in e-cigarette vaping as compared to traditional smoking.* *Int J Cardiol*, 2021. **343**: p. 146-148.
97. Valgimigli, M., *The ESC DAPT Guidelines 2017.* *Eur Heart J*, 2018. **39**(3): p. 187-188.
98. Mauri, L., et al., *Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents.* *N Engl J Med*, 2014. **371**(23): p. 2155-66.
99. Baine, K.R., et al., *Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI).* *Circulation*, 2020. **141**(14): p. 1141-1151.
100. Bhatt, D.L., et al., *Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial.* *Circulation*, 2020. **141**(23): p. 1841-1854.
101. Group, A.S.C., et al., *Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus.* *N Engl J Med*, 2018. **379**(16): p. 1529-1539.
102. Biondi-Zoccai, G., et al., *Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking ( SUR - VAPES ) 2 Randomized Trial.* *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(6): p. e010455.
103. Stokes, A.C., et al., *Association of Cigarette and Electronic Cigarette Use Patterns With Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers Among US Adults: Population Assessment of Tobacco and Health Study.* *Circulation*, 2021. **143**(8): p. 869-871.
104. Fetterman, J.L., et al., *Flavorings in Tobacco Products Induce Endothelial Cell Dysfunction.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018. **38**(7): p. 1607-1615.
105. Wolkart, G., et al., *Effects of flavoring compounds used in electronic cigarette refill liquids on endothelial and vascular function.* *PLoS One*, 2019. **14**(9): p. e0222152.
106. Richardson, A., Krivokhizhina, Tatiana, Lorkiewicz, Pavel, D'Souza, Stanley, Bhatnagar, Aruni, Srivastava, Sanjay, Conklin, Daniel J., *Effects of electronic cigarette flavorants on human platelet aggregation ex vivo.* *Toxicology Reports*, 2022. **9**: p. 814-820.
107. Hom, S., et al., *Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations.* *Platelets*, 2016. **27**(7): p. 694-702.
108. Steg, P.G. and D.L. Bhatt, *Is There Really a Benefit to Net Clinical Benefit in Testing Antithrombotics?* *Circulation*, 2018. **137**(14): p. 1429-1431.