

## 2 Studiendesign und Patientenpopulation

Wir konzipierten die vorliegende Studie im Fall-Kontroll-Design mit jeweils einer Kontrolle zu einem Fall <sup>12</sup> mit dem Ziel, Assoziationen zwischen genetischer Disposition in Form definierter Varianten in Kandidatengeneten der Atherogenese und dem Risiko einer Koronaren Herzerkrankung, deren Komplikationen (Herzinfarkt, Instabile Angina pectoris) sowie dem prozeduralen Risiko koronarer Katheterinterventionen (PTCA, DCA, Stent-implantation) zu untersuchen.

### Zielvariablen:

Die Studie sah für den Endpunkt KHK die gleichzeitige Betrachtung von 7 genetischen Merkmalen (Endotheliale NO Synthase, thrombozytäre Glykoprotein Rezeptoren, Gerinnungsfaktor VII, Paraoxonase, Angiotensin II Rezeptor, Methylentetrahydrofolsäure Reduktase,  $\beta$ 3 Rezeptor) vor, nach dem der optimale Stichprobenumfang berechnet wurde. Dabei wurde vorausgesetzt, dass die Einzelmerkmale dichotomisierbar waren und als in erster Näherung unabhängig vorausgesetzt wurden.

### Statistik:

Für alle Zielgrößen wurden die Befunde zunächst exploratorisch <sup>13</sup> untersucht und deskriptiv ausgewertet. Als konfirmatorische Auswertungsmethoden kamen Verfahren zum Vergleich von Raten und Proportionen <sup>14</sup> und deren Modifikationen für Fall-Kontroll-Studien <sup>12</sup> zur Anwendung. Dafür wurden die optimalen Stichprobenumfänge unter den gegebenen Bedingungen nach Bock <sup>15</sup> und Hintze <sup>16</sup> berechnet.

Die Auswertungen in Bezug auf die Raten basieren auf einer 2x2-Tafel mit den Wahrscheinlichkeiten

	Cases	Controls
Prob. exposed	P(C)	P(c)
Prob. not exposed	1 - P(C)	1 - P(c)

Zur Bestimmung der optimalen Stichprobenumfänge wurden unter den Bezeichnungen

P(c): Wahrscheinlichkeit, mit der ein Kontrollpatient exponiert ist

P(C): Wahrscheinlichkeit mit der ein Fall exponiert ist

Correlation CK: Korrelationskoeffizient in Bezug zur Exposition zwischen einem Fall und seiner („gematchten“) Kontrolle (Null bedeutet keinen

Zusammenhang der Expositionsraten für Fälle und Kontrollen)

N: Anzahl der Fälle (Cases )

M ( $\geq 1$ ): Zahl von Kontrollpatienten, die mit einem Case „gematcht“ sind  
(Gesamtzahl von Patienten damit N (M+1))

die (univariaten) Hypothesen

H0 (Nullhypothese):  $P(C) = P(c)$  [OR = 1]

HA (Alternativhypothese):  $P(C) > P(c)$  [OR > 1]

für alle sieben Variablen des primären Endpunktes zugrunde gelegt. Da es sich um ein multiples Testproblem handelte, mußte der Fehler 1. Art  $\alpha$  für den entsprechenden  $\chi^2$ -Test nach Bonferroni<sup>17</sup> zu  $\alpha / 7 = 0,05 / 7 = 0,007$  korrigiert werden. Das geschah ohne Einbuße an Testschärfe, wenn wir in erster Näherung voraussetzten, dass die 7 Variablen des Endpunktes voneinander unabhängig sind.

### **Festlegung des optimalen Stichprobenumfangs**

Ausgehend von den Bezeichnungen des vorigen Punktes sahen wir vor:

OR = 1,5

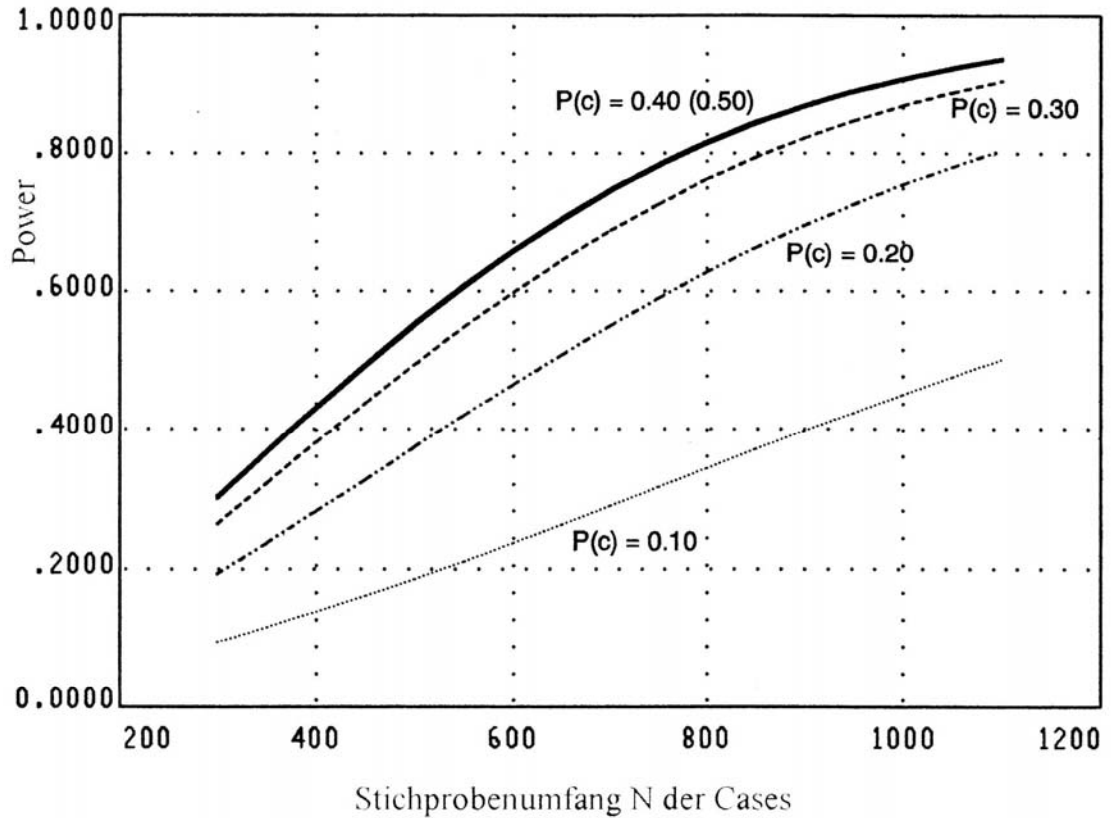
P(c) = 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 (Variantenrechnungen)

CK = 0,2 (bei Unkenntnis der wahren Korrelation<sup>18</sup>)

M = 1

und legten den modifizierten  $\chi^2$ -Test mit Bonferoni-korrigiertem Fehler 1. Art = 0,007 zugrunde. Der Stichprobenumfang N der Cases wurde so gewählt, dass eine Power von mindestens 80 % garantiert war. Entsprechend der folgenden Abbildung wird dieses Ziel bei einem N von 1000 Cases erreicht. Den gleichen Umfang hatte die „gematchte“ Kontrollgruppe aufzuweisen.

## Matched Case/Control



Odds Ratio	P(c) (Prob. expos.) (controls)	Correlation (Exposition) (cases,controls)	N	M (case to control)	Alpha	Beta	Power
1.5000	0.100000	0.200000	1800	1	0.007	0.219654	0.780346
1.5000	0.100000	0.200000	1850	1	0.007	0.205539	0.794461
1.5000	0.100000	0.200000	1900	1	0.007	0.192156	0.807844
1.5000	0.200000	0.200000	1050	1	0.007	0.219552	0.780448
1.5000	0.200000	0.200000	1100	1	0.007	0.195809	0.804191
1.5000	0.200000	0.200000	1150	1	0.007	0.174173	0.825827
1.5000	0.300000	0.200000	850	1	0.007	0.206296	0.793704
1.5000	0.300000	0.200000	900	1	0.007	0.178032	0.821968
1.5000	0.300000	0.200000	950	1	0.007	0.153011	0.846989
1.5000	0.400000	0.200000	750	1	0.007	0.219368	0.780632
1.5000	0.400000	0.200000	800	1	0.007	0.186735	0.813265
1.5000	0.400000	0.200000	850	1	0.007	0.158149	0.841851
1.5000	0.500000	0.200000	800	1	0.007	0.182748	0.817252

**Optimale Stichprobenumfänge bei  
Bonferroni-korrigiertem  $\alpha = 0.05/7$**

Zwischen Oktober 1995 und Januar 1997 wurde entsprechend des geschätzten Stichprobenumfangs eine Kohorte von 1000 konsekutiven deutschen Patienten eingeschlossen, die in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pulmologie des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin stationär aufgenommen waren und die sich aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen einer Koronarangiographie unterzogen und bei denen invasiv eine Koronare Herzerkrankung diagnostiziert wurde. Als Kontrollgruppe wurden zeitgleich (innerhalb von drei Tagen) 1000 alters- und geschlechtsadjustierte Patienten rekrutiert, die in den Chirurgischen, Orthopädischen, Urologischen, Hals-Nasen-Ohren, Dermatologischen, Neurologischen und Rheumatologischen Kliniken der Charité stationär aufgenommen waren und bei denen das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung durch die Anamnese, eine ausführliche klinische Untersuchung und durch Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Röntgen-Thorax erhobene unauffällige Befunde unwahrscheinlich war. Patienten mit schweren Systemerkrankungen, die das kardiovaskuläre Risikoprofil und den Gerinnungsstatus der Patienten beeinflussen könnten, wurden ausgeschlossen. Alle Patienten waren deutsche Kaukasier aus Berlin und dem Berliner Umland und gaben schriftlich ihr Einverständnis zu der Teilnahme an dieser Studie. Das Studienprotokoll wurde 1994 durch die Ethikkommission der Charité genehmigt.

Alle Patienten in der Fallgruppe wurden einer Koronarangiographie unterzogen und diese von erfahrenen Untersuchern, die hinsichtlich der Identität der Patienten und deren Verlauf verblindet waren, beurteilt. Das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung wurde definiert durch den Nachweis einer mindestens 50 %igen Stenosierung von einer oder mehreren Herzkranzarterien oder deren größerer Seitenäste. Der Schweregrad der Erkrankung wurde durch die Anzahl der betroffenen Gefäße mit Eingefäß-, Zweigefäß- und Dreigefäßarterkrankung definiert.

Vordefinierte Untergruppen waren:

1-, 2- und 3-Gefäßarterkrankung

Akutes Koronarsyndrom

Akuter Myokardinfarkt

Frühe Manifestation der Erkrankung (< 40 bzw. < 50 Jahre)

Niedrig-Risiko-Gruppe (Abwesenheit konventioneller Risikofaktoren)

Zusätzlich wurde bei 673 Patienten, bei denen wegen symptomatisch wirksamer Stenosen eine Koronarintervention (283 PTCA, 104 Atherektomie, 286 Stentimplantation) durchgeführt wurde, mittels quantitativer Koronaranalyse der Gefäßdiameter und die Länge der

Läsion ermittelt sowie der Typ der Läsion nach den Kriterien der American Heart Association / American College of Cardiology (Typ A, B1, B2, C) festgelegt. Ferner erfolgte die Zuteilung zur den Koronarsegmenten 1 bis 15. Die Diagnose eines Myokardinfarkts wurde in Einklang mit den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation WHO von 1979 und durch die Angiographie festgelegt.

Diese Kohorte wurde zusätzlich über einen Zeitraum von 30 Tagen prospektiv hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, definiert als Tod, Myokardinfarkt und der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes verfolgt und diese als kombinierter 30-Tage-Endpunkt erfasst.

Alle Patienten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens mit 42 Variablen untersucht. Die Anamnese wurde bezüglich Erstmanifestation und Schweregrad von Koronarer Herzerkrankung, stattgehabten Myokardinfarkt, cerebraler und peripherer Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Vitien und Herzrhythmusstörungen, sowie das atherogene Risikoprofil mit Rauchverhalten, körperlicher Betätigung in Beruf und Freizeit, arterieller Hypertonie, Diabetes melitus, Hyperlipoprotein- bzw. Hypercholesterinämie, und Familienanamnese detailliert erhoben.

Der arterielle Blutdruck wurde am sitzenden Patienten an beiden Armen gemessen.

Der Body-Mass-Index als Äquivalenzmaß für das Gesamtkörperfett wurde aus Körpergewicht dividiert durch Körpergröße im Quadrat errechnet.

Die Waist-to-Hip Ratio als Maß für die Körperfettverteilung wurde aus dem Taillenumfang dividiert durch den Hüftumfang bestimmt. An kardial bedeutsamer Medikation wurde die Einnahme von ACE-Inhibitoren, Betablockern, Calciumkanalblockern, Nitraten, Glykosiden, Antiarrhythmika, Diuretika, Thrombozytenaggregationshemmer und Lipidsenker erfasst.

Jedem Patienten wurden 30 ml Blut aus einer Armvene entnommen und für die Genotypisierung und laborchemische Bestimmungen aufbereitet. Die laborchemischen Bestimmungen der Serum- und Plasmaparameter (Tabelle 1b) erfolgten im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité. Die Genotypisierungen wurden in Kooperation mit dem Institut für Klinische Pharmakologie der Charité durchgeführt.

Mit Hilfe der Software Microsoft ACCESS® wurde eine Datenbankapplikation programmiert, die über eine Eingabemaske eine komfortable Erfassung aller anamnestischer und klinischer Parameter ermöglichte. Laborparameter aus dem Institut für Klinische Chemie wurden per exportiertem Datenfile in die Datenbank eingefügt. Um die Sicherheit und Korrektheit der Daten zu gewährleisten, wurde von verschiedenen Untersuchern in zwei verschiedene Datenbanken eingegeben, diese dann auf Inkonsistenzen verglichen und jeweils manuell korrigiert. Die Daten wurden anschließend anonymisiert in das Statistikprogramm SPSS® exportiert und weiter verrechnet.

#### **Gesamtkollektiv:**

Die klinischen Daten der gesamten Studienpopulation sind in den Tabellen 1 a und b für Frauen in Tabellen 2 a und b sowie für Männer in den Tabellen 3 a und b dargestellt. Bezüglich der Prävalenz der Risikofaktoren Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypertonie und Hypercholesterinämie bestehen signifikante Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe (Tabelle 1 a).

Die Unterschiede mit den entsprechenden Signifikanzniveaus hinsichtlich anthropometrischer Daten sowie von Laborparametern des Lipidstoffwechsels, der Gerinnungsaktivierung, der proinflammatorischen Aktivierung und der Glukosehomöostase sind in Tabelle 2 b aufgeführt.

In der geschlechtsspezifischen Analyse war bei Frauen und bei Männern getrennt die Prävalenz konventioneller Risikofaktoren in der KHK-Gruppe höher (Tabelle 2 a, 3 a), auffälligerweise hatten KHK-Patientinnen häufiger eine Hypertonie (OR = 3,19) im Vergleich zu Männern (OR = 2,20).

Die geschlechtsspezifische Analyse hinsichtlich anthropometrischer und laborchemischer Parameter im Vergleich von KHK- und Kontrollgruppe ist in den Tabellen 2 b und 3 b aufgelistet.

Tabelle 1 a. Klinische Charakteristik der Studienpopulation

	KHK-Gruppe		Vergleichsgruppe		P	odds ratio (CI)
	n	%	n	%		
<b>Patientenzahl</b>	1.000		1.000		-	-
Frauen	241	24,1	241	24,1	-	-
<b>Risikofaktoren</b>						
Diabetes mellitus	228	22,8	114	11,4	< 0,001	2,30 (1,8 - 2,9)
Raucher	440	44,0	352	35,2	< 0,001	1,45 (1,2 - 1,7)
Hypertonie	552	55,2	359	35,9	< 0,001	2,20 (1,8 - 2,6)
Hypercholesterinämie	527	52,7	303	30,3	< 0,001	2,56 (2,1 - 3,1)
<b>Schweregrad</b>						
Manifestation KHK < 40 J.	68	6,8	-	-	-	-
Manifestation KHK < 50 J.	279	27,9	-	-	-	-
1-Gefäß-KHK	297	29,7	-	-	-	-
2-Gefäß-KHK	365	36,5	-	-	-	-
3-Gefäß-KHK	338	33,8	-	-	-	-
stattgehabter Infarkt	578	57,8	-	-	-	-
akuter Myokardinfarkt	91	9,1	-	-	-	-
akutes Koronarsyndrom	235	23,5	-	-	-	-
instabile Angina pectoris	144	14,4	-	-	-	-

Tabelle 1 b. Klinische Charakteristik der Studienpopulation

		<b>KHK-Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>P</b>
		Median (25. - 75. Perz.)	Median (25. - 75. Perz.)	
Alter		60,6 (55,1 - 67,1)	60,5 (54,5 - 66,5)	0,477
Manifestationsalter KHK		55,7 (49,2 - 62,5)	-	-
BMI		26,3 (24,2 - 28,6)	26 (24 - 29)	0,182
WHR		1,0 (0,9 - 1,0)	1,0 (0,9 - 1,0)	0,659
RR systolisch	[mmHg]	130 (120 - 145)	135 (120 - 145)	0,003
RR diastolisch	[mmHg]	80 (70 - 90)	80 (75 - 90)	< 0,001
Triglyceride	[mmol/l]	1,7 (1,3 - 2,4)	1,5 (1,1 - 2,0)	< 0,001
Cholesterin	[mmol/l]	5,8 (5,1 - 6,6)	5,5 (4,7 - 6,3)	< 0,001
HDL-Cholesterin	[mmol/l]	1,1 (0,9 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,4)	0,727
LDL-Cholesterin	[mmol/l]	3,8 (3,1 - 4,5)	3,6 (2,9 - 4,2)	< 0,001
Apo-A1	[g/l]	1,4 (1,2 - 1,6)	1,4 (1,2 - 1,6)	0,010
Apo-B	[g/l]	1,2 (1,0 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,3)	< 0,001
Leptin	[ng/ml]	6,8 (4,3 - 11,2)	6,1 (3,5 - 10,8)	< 0,001
Blutzucker	[mmol/l]	5,5 (5,0 - 6,8)	5,5 (5,0 - 6,5)	0,249
Insulin	[ $\mu$ U/ml]	13,3 (9,1 - 21,2)	11,5 (8,5 - 16,6)	< 0,001
CrP	[mmol/l]	6,1 (4,0 - 11,3)	7,9 (3,7 - 25,6)	< 0,001
Faktor II	[%]	94 (84 - 101)	96 (88 - 104)	< 0,001
Faktor VIII	[%]	190 (150 - 228)	199 (155 - 265)	< 0,001
Fibrinogen	[g/l]	3,3 (2,7 - 4,0)	4,0 (3,1 - 5,1)	< 0,001
PAI-1	[U/ml]	10,9 (5,8 - 17,4)	9,7 (5,2 - 16,2)	0,008
vWF	[%]	244 (181 - 320)	246 (173 - 340)	0,472
APC-Resistenz	[%]	133 (99 - 182)	131 (96 - 182)	0,541



Tabelle 2 a. Klinische Charakteristik der Studienpopulation, Frauen

	KHK-Gruppe		Vergleichsgruppe		P	odds ratio (CI)
	n	%	n	%		
<b>Patientenzahl</b>	241		241		-	-
<b>Risikofaktoren</b>						
Diabetes mellitus	67	27,8	35	14,5	< 0,001	2,27 (1,4 - 3,6)
Raucher	72	28,9	52	21,6	< 0,037	1,55 (1,0 - 2,3)
Hypertonie	158	65,6	90	37,3	< 0,001	3,19 (2,2 - 4,6)
Hypercholesterinämie	138	57,3	79	32,8	< 0,001	2,75 (1,9 - 4,0)
<b>Schweregrad</b>						
Manifestation KHK < 40 J.	2	0,8	-	-	-	-
Manifestation KHK < 50 J.	36	14,9	-	-	-	-
1-Gefäß-KHK	107	44,4	-	-	-	-
2-Gefäß-KHK	74	30,7	-	-	-	-
3-Gefäß-KHK	60	24,9	-	-	-	-
stattgehabter Infarkt	132	54,8	-	-	-	-
akuter Myokardinfarkt	21	8,7	-	-	-	-
akutes Koronarsyndrom	65	27,0	-	-	-	-
instabile Angina pectoris	44	18,3	-	-	-	-

Tabelle 2 b. Klinische Charakteristik der Studienpopulation, Frauen

		<b>KHK-Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>P</b>
		Median (25. - 75. Perz.)	Median (25. - 75. Perz.)	
Alter		65,1 (58,1 - 70,7)	64,0 (58,4 - 70,4)	0,656
Manifestationsalter KHK		59,4 (53,2 - 66,8)	-	-
BMI		26,0 (23,7 - 28,6)	25,3 (23,1 - 28,3)	0,082
WHR		0,9 (0,8 - 0,9)	0,9 (0,8 - 0,9)	0,136
RR systolisch	[mmHg]	140 (120 - 150)	135 (120 - 149)	0,278
RR diastolisch	[mmHg]	80 (70 - 90)	80 (75 - 85)	0,766
Triglyceride	[mmol/l]	1,6 (1,2 - 2,2)	1,5 (1,1 - 1,9)	0,008
Cholesterin	[mmol/l]	5,8 (5,2 - 6,7)	5,8 (5,0 - 6,8)	0,460
HDL-Cholesterin	[mmol/l]	1,2 (0,9 - 1,6)	1,3 (1,1 - 1,6)	0,119
LDL-Cholesterin	[mmol/l]	3,8 (3,2 - 4,6)	3,7 (3,0 - 4,6)	0,200
Apo-A1	[g/l]	1,5 (1,3 - 1,8)	1,5 (1,3 - 1,7)	0,589
Apo-B	[g/l]	1,2 (1,0 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,047
Leptin	[ng/ml]	15,9 (10,0 - 24,2)	12,8 (8,3 - 19,3)	< 0,001
Blutzucker	[mmol/l]	5,6 (5,0 - 7,2)	5,5 (5,0 - 6,5)	0,138
Insulin	[ $\mu$ U/ml]	14,2 (9,2 - 28,1)	11,0 (8,4 - 15,9)	< 0,001
CrP	[mmol/l]	6,8 (4,3 - 13,1)	7,2 (3,3 - 18,1)	0,969
Faktor II	[%]	96 (87 - 104)	100 (92 - 107)	< 0,001
Faktor VIII	[%]	208 (167 - 261)	202 (157 - 278)	0,856
Fibrinogen	[g/l]	3,5 (2,9 - 4,2)	3,9 (3,1 - 4,8)	< 0,001
PAI-1	[U/ml]	10,3 (4,7 - 19,7)	10,3 (5,1 - 17,9)	0,603
vWF	[%]	264 (185 - 332)	251 (166 - 345)	0,627
APC-Resistenz	[%]	122 (96 - 173)	112 (83 - 154)	0,040

Tabelle 3 a. Klinische Charakteristik der Studienpopulation, Männer

	KHK-Gruppe		Vergleichsgruppe		P	odds ratio (CI)
	n	%	n	%		
<b>Patientenzahl</b>	759		759		-	-
<b>Risikofaktoren</b>						
Diabetes mellitus	161	21,2	79	10,4	< 0,001	2,32 (1,7 - 3,1)
Raucher	368	48,5	300	39,5	< 0,001	1,44 (1,2 - 1,8)
Hypertonie	394	51,9	269	35,4	< 0,001	1,97 (1,6 - 2,4)
Hypercholesterinämie	389	51,3	224	29,5	< 0,001	2,51 (2,0 - 3,1)
<b>Schweregrad</b>						
Manifestation KHK < 40 J.	38	5,0	-	-	-	-
Manifestation KHK < 50 J.	241	31,8	-	-	-	-
1-Gefäß-KHK	190	25,0	-	-	-	-
2-Gefäß-KHK	290	38,2	-	-	-	-
3-Gefäß-KHK	278	36,6	-	-	-	-
stattgehabter Infarkt	446	58,8	-	-	-	-
akuter Myokardinfarkt	70	9,2	-	-	-	-
akutes Koronarsyndrom	170	22,4	-	-	-	-
instabile Angina pectoris	100	13,2	-	-	-	-

Tabelle 3 b. Klinische Charakteristik der Studienpopulation, Männer

		<b>KHK-Gruppe</b>	<b>Vergleichsgruppe</b>	<b>P</b>
		Median (25. - 75. Perz.)	Median (25. - 75. Perz.)	
Alter		59,6 (54,2 - 65,8)	59,7 (53,4 - 65,4)	0,480
Manifestationsalter KHK		54,5 (48,2 - 60,9)	-	-
BMI		26,3 (24,4 - 28,7)	26,1 (24,2 - 28,7)	0,559
WHR		1,0 (0,9 - 1,0)	1,0 (0,9 - 1,0)	0,834
RR systolisch	[mmHg]	130 (120 - 145)	135 (125 - 145)	< 0,001
RR diastolisch	[mmHg]	80 (70 - 90)	80 (80 - 90)	< 0,001
Triglyceride	[mmol/l]	1,7 (1,3 - 2,5)	1,5 (1,1 - 2,0)	< 0,001
Cholesterin	[mmol/l]	5,8 (5,0 - 6,6)	5,4 (4,7 - 6,2)	< 0,001
HDL-Cholesterin	[mmol/l]	1,1 (0,9 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,3)	0,468
LDL-Cholesterin	[mmol/l]	3,8 (3,1 - 4,5)	3,5 (2,9 - 4,1)	< 0,001
Apo-A1	[g/l]	1,4 (1,2 - 1,6)	1,3 (1,2 - 1,5)	< 0,001
Apo-B	[g/l]	1,2 (1,0 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,3)	< 0,001
Leptin	[ng/ml]	5,8 (3,7 - 8,5)	5,0 (3,0 - 7,9)	< 0,001
Blutzucker	[mmol/l]	5,5 (5,0 - 6,6)	5,5 (5,0 - 6,4)	0,657
Insulin	[μU/ml]	13,0 (9,0 - 19,7)	11,8 (8,6 - 16,8)	< 0,001
CrP	[mmol/l]	5,9 (4,0 - 10,5)	8,1 (3,8 - 29,3)	< 0,001
Faktor II	[%]	92 (83 - 101)	96 (87 - 103)	< 0,001
Faktor VIII	[%]	182 (146 - 219)	199 (154 - 263)	< 0,001
Fibrinogen	[g/l]	3,2 (2,6 - 3,9)	4,0 (3,2 - 5,2)	< 0,001
PAI-1	[U/ml]	11,1 (5,9 - 16,6)	9,4 (5,2 - 15,3)	0,004
vWF	[%]	241 (179 - 313)	245 (175 - 336)	0,256
APC-Resistenz	[%]	140 (99 - 184)	136 (102 - 200)	0,686