

Einmalgabe von Phenprocoumon bei Normalprobanden und Dosierungsumstellungen bei stabil oral antikoagulierten Patienten hinsichtlich des INR- und Quick-Wertverlaufes zur Validierung patientenspezifischer mathematischer Wirkmodelle

Überblick: Langfristiges Ziel ist die Herleitung computergestützter Dosierungsempfehlungen für dauerhaft antikoagulierte Patienten. Grundlage soll ein mathematisches Wirkmodell bilden, das zusammen mit Expertenwissen den Kern eines zu entwickelnden Expertensystems bildet. Die in diesem Projektschritt (Teilprojekt I) vorgeschlagene Datenerhebung ist auch für sich von wissenschaftlichem Interesse, dient jedoch insbesondere der Vorbereitung weiterer Schritte. Im zweiten Teil des Gesamtprojekts (Teilprojekt II) wird es um die Entwicklung und Validierung mathematischer Modelle anhand der Daten aus Teilprojekt I gehen. Insbesondere müssen Möglichkeiten zur Bestimmung der patientenspezifischen Parameter entwickelt werden. Die Modelle müssen auf ihre Prognosefähigkeit und ihren Nutzen bei der Ableitung von Dosierungsempfehlungen untersucht werden. Zusammen mit medizinisch-pharmazeutischem Expertenwissen soll daraus der Kern eines Expertensystems entwickelt werden. In einem dritten und letzten Teil (Teilprojekt III) sind die Ergebnisse zunächst in kleinem Rahmen und später in einer Feldstudie auf ihren Nutzen beim praktischen Einsatz zu untersuchen.

Im Folgenden geht es um die Beschreibung von Teilprojekt I, insbesondere um die zu erhebenden Daten.

Bei den im Folgenden vorgeschlagenen Untersuchungen sind bei jeder Messung folgende Daten zu erheben: Proband, Datum, Uhrzeit, INR - Wert, Quick-Wert (mit Angabe des verwendeten Thromboplastin und des Umrechnungsfaktors), Konzentration von Phenprocoumon im Blutplasma, eventuell Prothrombinwert. (Fragen: Welche weiteren Messwerte könnten von Bedeutung sein? Gibt es die Möglichkeit „Störgrößen“ wie z. B. mit der Nahrung zugeführtes Vitamin K getrennt zu erfassen? Sollten die Proben zumindest teilweise eingefroren werden, um spätere Nacherhebungen zu ermöglichen?)

Zusätzlich sind einmalig Grunddaten des Probanden zu erheben (Körpergewicht, Alter, Geschlecht,.....).

Die genannten Daten sollten bei Probanden / Patienten wie folgt erhoben werden:

1. Impulsdosis: Der Proband bekommt eine Dosis Phenprocoumon, Messungen werden durchgeführt am Tag vor der ersten Tabletteneinnahme, am Tag der Tabletteneinnahme (vor der Tabletteneinnahme) und an den folgenden 12 Tagen jeweils zur gleichen Tageszeit; zusätzliche Messungen sind 6 und 12 Stunden nach der Tabletteneinnahme durchzuführen. Bei jedem Patient sollte dieser Versuch einmal mit einer eher höheren Wirkstoffdosis (12 mg Phenprocoumon) und einmalig mit einer eher geringeren Dosis (6 oder 9 mg Phenprocoumon) durchgeführt werden. Der zweite Versuch darf beim gleichen Probanden erst nach vollständigem Abklingen der Auswirkung der ersten Dosis ausgeführt werden, das heißt frühestens ca. 14 Tage nach Einnahme der 1. Dosis. Die Probanden sollten sich während der Versuche möglichst so verhalten, dass keine störenden Einflüsse auf die Wirkung des Phenprocoumons durch stark wechselnde Vitamin-K-Zufuhr, Alkohol, Nebenmedikation etc. zu befürchten sind. In der Probandengruppe sollten sich Personen unterschiedlichen Alters, Geschlechtes und physiologischer Konstitutionen befinden. Eine Gruppengröße von ca. 12 Personen dürfte für diesen Zweck ausreichend sein.

2. Impulsdosis während laufender Therapie: Einmalige zusätzliche Wirkstoffgabe:
Hier geht es um einen zu 1. analogen Versuch bei Patienten mit gleich mäßiger Dauerdosierung mindestens eine Woche vor der Impulsdosis und den gesamten Zeitraum der Messung. (Frage: Eine wie hohe Impulsdosis ist ethisch vertretbar; eventuell vom Patienten abhängig?). Messzeitpunkte etc. analog zu Versuch 1. Da die Impulsdosis vermutlich nicht so hoch sein kann, wie im Versuch 1 wird man diesen Versuch pro Patient sinnvoll nur einmal (mit einer) Impulsdosis durchführen können. Rahmenbedingungen wie bei Versuch 1, je mehr Versuche desto besser, mindestens ein Dutzend.
3. Umstellung der Dauerdosis:
Wenn bei einem Patienten die Dauerdosis (Dauerdosis möglichst immer täglich gleich, keine Wechseldosis) umgestellt werden kann / muss, sind die Messwerte täglich eine Woche vor Umstellung bis eine Woche nach Umstellung und zusätzlich 6 und 12 Stunden nach der ersten erhöhten Dosis zu nehmen. Rahmenbedingungen und gewünschte Anzahl der Patienten wie oben.
4. Ausschwingen bei Absetzen und einschwingen bei Wiederaufnahme der Therapie:
Falls die Therapie bei einem Patienten abgesetzt werden muss, sind Messwerte täglich zu erheben, beginnend 7 Tage vor Absetzen und bis zur Wiederaufnahme der Therapie, maximal für 12 Tage nach dem Absetzen. Analog bei Wiederaufnahme der Therapie mindestens 2 Tage vor Wiederaufnahme und 12 Tage nach Wiederaufnahme der Therapie zusätzlich 6 und 12 Stunden nach der ersten Wirkstoffaufnahme. Rahmenbedingungen und Anzahl der Versuche siehe oben.
5. Tageszeitliche Einflüsse:
Um Schwankungen des INR -Wertes im Tagesablauf besser bewerten zu können, ist Folgendes sinnvoll:
Im Rahmen eines der oben beschriebenen Versuche mit täglichen Messungen über einen Zeitraum von mehreren Tagen ist jeweils für mindestens einen Tag ein engmaschiges Messnetz anzulegen: Zusätzliche Messungen von morgens früh bis abends spät im Abstand von ca. 4 Stunden; insgesamt ca. 12 engmaschige Messreihen (Patienten) jeweils über einen Tag.
6. Wechseldosen:
Bei Patienten mit stark wechselnden Tagesdosen sind für 1 Woche täglich zur gleichen Zeit Messwerte zu nehmen.

Bei allen Patienten in Therapie (Versuche 2 bis 6) sollten die Dosisfolgen auch mindestens wöchentliche Messwerte für den Zeitraum der letzten 4 Wochen vor Beginn der Messungen bekannt sein.