

3. Methodik

3.1. Patienten

Es wurden vom 14. Juli 2000 bis 30. November 2000 an sechs Zentren insgesamt 76 Patienten mit der Indikation zu einer dauerhaften Therapie mit oralen Antikoagulantien (Phenprocoumon als Marcumar[®] oder Falithrom[®]) in die Untersuchung aufgenommen. Dabei handelte es sich um 56 (73,3 %) Männer und 20 (26,7 %) Frauen. Das mittlere Alter betrug 57,65 Jahre (range 23,98 – 80,34).

Bei der Auswahl der Patienten wurden folgende Ein- beziehungsweise Ausschlußkriterien berücksichtigt.

3.1.1. Einschlußkriterien

- Bestehende orale Antikoagulation mit Phenprocoumon.
- Individueller Zielbereich der INR zwischen 2,0 und 4,5.
- Einverständniserklärung (schriftlich erteilt).
- Manuell, kognitiv und vom Sehvermögen her nach Ansicht des die Schulung durchführenden Arztes / der Ärztin zur Selbstbestimmung der INR geeignet.
- Für den Zeitraum der Untersuchung (Schulungsphase und insgesamt drei Wochen Testphase) zur Durchführung der Selbstbestimmung verfügbar.
- Mindestalter 18 Jahre.

3.1.2. Ausschlußkriterien

- Heparintherapie innerhalb von 24 Stunden vor den jeweiligen Testmessungen t_1 bis t_4 .
- Hämatokrit ≥ 54 %. (63)

3.1.3. Patientencharakteristika am Zentrum 1

Die Subgruppe am Zentrum 1 (Klinik am See, Rüdersdorf bei Berlin) umfaßte insgesamt 26 konsekutiv eingeschlossene Patienten (21 männlich (81%) und 5 (19%) weiblich). Das Alter lag im Mittel bei 60,18 Jahren (range 34– 80 Jahre).

3.2. Studiendesign

In die multizentrische Untersuchung (64) wurden im Zeitraum von Juli bis November 2000 an sechs Zentren insgesamt 76 konsekutive Patienten eingeschlossen. Diese wurden zunächst anhand eines standardisierten und strukturierten Schulungsprogramms in die Thematik der oralen Antikoagulation und in einem zweiten Schritt in die Handhabung des Gerätes novi quick[®] eingewiesen.

3.2.1. Meßzeitpunkte

Vor Beginn der Testmessungen (Abbildung 3.1) wurde zum Zeitpunkt t_0 unter Aufsicht durch das Schulungspersonal eine parallele Messung der Thromboplastinzeit (in INR und Quick % angegeben) durch den Patienten am novi quick[®] und durch das lokale Labor durchgeführt. Zudem erfolgte eine einmalige Bestimmung des kleinen Blutbildes in 2,7 ml EDTA-Blut durch das lokale Labor.

Diese Messungen zum Zeitpunkt t_0 erfolgten zum Ausschluß hämatologischer und / oder maligner Grunderkrankungen, die Ursache eventuell vorliegender Diskrepanzen der in unterschiedlichen Verfahren ermittelten INR/Quick % sein können.

Anschließend wurden Probemessungen unter Aufsicht des Schulungsleiters durchgeführt, so daß sich dieser zu Beginn der Studienphase von der Sicherheit in der Gerätehandhabung überzeugen konnte.

Zu vier Terminen (t_1 bis t_4) in je einwöchigem Abstand (± 2 Tage) erfolgten in Doppelmessungen die selbständige Bestimmung der Thromboplastinzeit am novi quick[®]-Gerät sowie die gleichzeitige Abnahme von venösem Vollblut in Natriumzitrat zur Bestimmung der INR im lokalen Labor sowie im Referenzlabor.

Abschließend wurden sowohl das theoretische Schulungsprogramm als auch die praktische Handhabung des novi quick[®]-Gerätes von den Patienten mittels eines Fragebogens beurteilt (siehe Abbildung A2 im Anhang). Die Evaluation mittels des Fragebogens wurde nicht statistisch ausgewertet.

Abbildung 3.1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Erfassungszeitpunkte	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
Zeit in Wochen		0	1	2	3
Screening	x				
Schulung	x				
Wissenszeitpunkte	x				
Evaluation					x

INR-Kontrolle

Schulungszentrum	x	x	x	x	x
Referenzlabor		x	x	x	x
Selbstkontrolle	x	x	x	x	x

Da diese Untersuchung zur diagnostischen Evaluation des novi quick[®]-Monitors durchgeführt wurde, war keine Kontrollgruppe vorgesehen.

3.3. Schulungsinhalte

Die während der theoretischen und praktischen Schulung vermittelten Inhalte orientieren sich an den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle Antikoagulation (ASA) e.V.. (8) Die theoretische Schulung erfolgte in zwei Unterrichtseinheiten zu je mindestens 1,5 Stunden mit anschließender Überprüfung des vermittelten Wissens anhand eines standardisierten Fragebogens, dessen Inhalt jenem entspricht, welchen nach den ASA-Standards schulende Zentren verwenden (siehe Abbildung A1 im Anhang). Die Gruppengröße sowohl der theoretischen als auch der praktischen Schulungseinheiten wurde auf drei bis vier Patienten begrenzt, um eine effektive Vermittlung der Schulungsinhalte zu gewährleisten.

Dabei wurden durch das schulende Personal folgende Inhalte vermittelt:

- Physiologie der Blutgerinnung.
- Wirkungsdauer, Wirkungsweise und mögliche Nebenwirkungen der Antikoagulationen.
- Interaktionen von Gerinnungshemmern mit anderen Arzneimitteln.
- Abhängigkeit der INR von einer Ernährungsumstellung.
- Einfluß interkurrenter Erkrankungen auf die INR.
- Indikationen zur Antikoagulation und individuelle Zielbereiche.
- Bestimmungshäufigkeit der INR.
- Dokumentation der INR.
- Erkennung von Fehlerquellen bei der Gerinnungsselbstkontrolle.
- Erkennen und Korrektur von Unter- und Überdosierung des Antikoagulation sowie von Komplikationen und adäquates Handeln.

Jeder Patient erhielt eine schriftliche Zusammenfassung der theoretischen und der praktischen Schulungsinhalte zu Beginn des Schulungsprogrammes ausgehändigt. Diese Schulungsmaterialien wurden exklusiv für die vorliegende Untersuchung von in der Schulung zur Gerinnungsselbstbestimmung erfahrenen Ärzten nach den Standards der ASA entworfen.

Im Rahmen der praktischen Schulung wurde die Durchführung der Messungen am novi quick[®] von jedem einzelnen Patienten solange unter Aufsicht des schulenden Personals erprobt, bis dieses von der adäquaten Durchführung überzeugt war. Für den Zeitraum der diagnostischen Evaluation wurde jedem Patienten ein novi quick[®]-Gerät ausgehändigt. Des Weiteren erhielt jeder eine Gebrauchsanweisung zur Bedienung des Gerätes novi quick[®]. (41)

3.4. Gerätemethodik

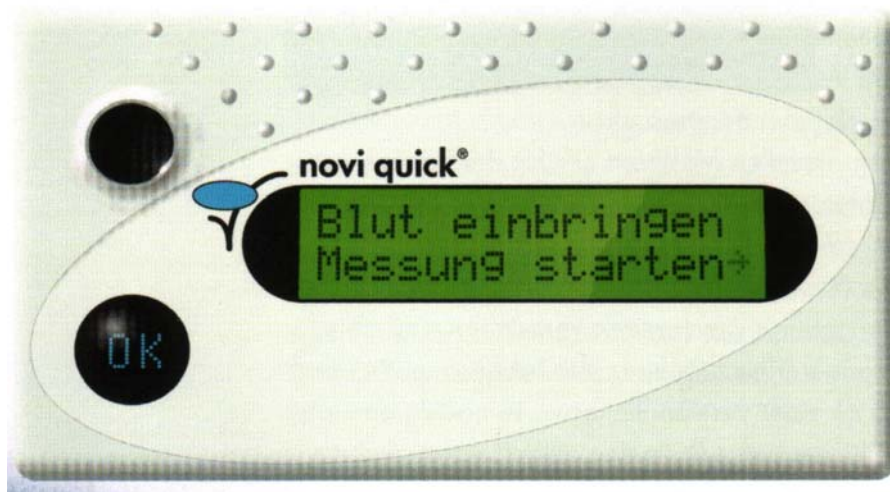
Die Bestimmung der Thromboplastinzeit mit dem Gerinnungsmonitor novi quick[®] der Firma november AG, Erlangen basiert auf der „Häkelmethode“. Nach Auflösung und kurzer Inkubation von lyophilisiertem Thromboplastin wurde diesem durch Verwendung einer Applikationshilfe eine standardisierte Menge (25 µl) kapilläres Vollblut zugegeben. Anschließend wurde die Applikationshilfe, an der sich ein Häkchen befindet, in angedeutet häkelnder Bewegung durch das Vollblut/Thromboplastin-Gemisch bewegt, bis eine sichtbare Koagelbildung am Häkchen erfolgte. Durch eine am novi quick[®] bei Vollblutzugabe zu startende und bei Koagelbildung zu beendende Zeitmessung konnte aufgrund der ermittelten Zeit (in Sekunden) die Thromboplastinzeit (in INR /Quick %) errechnet werden.

3.4.1. Durchführung der Messungen am novi quick[®]

Jede einzelne der Testmessungen t_1 , t_2 , t_3 und t_4 sowie die den Testmessungen vorangegangene Messung zum Zeitpunkt t_0 wurde nach dem gleichen Ablauf unter Aufsicht des Schulungspersonals durchgeführt. Zu Beginn der Messungen wurde eine innerhalb der letzten 24 Stunden durchgeführte Heparin-Therapie interrogativ ausgeschlossen.

Zur Testmessung wurden die benötigten Materialien (der Gerinnungsmonitor novi quick[®] mit Netzteil, die Chipkarte mit der Chargennummer des Testreagenz', eine Stechhilfe (Autolancet, Firma Palco), zwei Applikationshilfen, das bis zum Beginn der Testphase gekühlt gelagerte Teströhrchen „novi quick test[®]“ sowie die Funktionskontrolle) bereitgelegt.

Abbildung 3.2: Der Gerinnungsmonitor novi quick®



Die parallel durchgeführten venösen und kapillären Blutentnahmen zur Bestimmung der Thromboplastinzeit hatten nach Prüfplan innerhalb des Zeitraumes von einer Stunde zu erfolgen. Durch geschultes medizinisch-technisches oder ärztliches Personal erfolgte die venöse Blutentnahme zur Bestimmung der INR/Quick % durch das lokale Labor sowie zur Weiterleitung an das Referenzlabor (siehe 3.5.). Parallel wurde die Bestimmung der Thromboplastinzeit durch die Patienten am novi quick® durchgeführt.

Die im Rahmen der Selbstbestimmung der Thromboplastinzeit am novi quick®-Monitor durchzuführenden Schritte wurden mit Hilfe einer vorhandenen Funktionstaste initialisiert. Das Display fordert dabei zum jeweils nächsten Funktionsschritt auf, der dann wieder mit der Funktionstaste beendet wird.

1. Durch Konnektion des Netzteils wird der novi quick®-Monitor eingeschaltet.
2. Die Chargennummer des novi quick test® wird durch Insertion der dem Testkitt beiliegenden Chipkarte in den Monitor überprüft.
3. Nach Anpassung an die Umgebungs (Zimmer-) temperatur des zuvor gekühlten, getrocknet vorliegenden lyophilisierten Thromboplastins (Dauer fünf Minuten) erfolgt seine Auflösung, indem die im novi quick test® von einer Membran getrennte feste mit der flüssigen Phase durch Penetration jener vermischt wird. Die Inkubation erfolgt durch die Heizung des novi quick®-Monitors, ein Countdown zeigte die Restzeit bis zur Einbringung der Blutprobe an.
4. Die kapilläre Blutentnahme aus der Fingerbeere erfolgt durch eine Lanzette und die innerhalb der Applikationshilfe sich befindende Kapillare. Die gewonnene Blutprobe wird

nun in das auf Körpertemperatur (37,0 ° C) inkubierte Thromboplastin eingebracht. Durch an Häkeln erinnernde Auf- und Abbewegung der Applikationshilfe innerhalb des Blut-Thromboplastingemisches und die Stoppuhr am novi quick[®] wird die abgelaufene Zeit bis zur Bildung eines sichtbaren Thrombus bestimmt und vom novi quick[®] automatisch in INR/Quick% umgerechnet.

5. Die gemessenen Werte in INR/Quick% werden in einem Patientenpaß protokolliert (siehe Abbildungen A3 und A4 im Anhang).

3.5. Methodik des lokalen und des Referenzlabors

Parallel zu den am novi quick[®] durchgeführten Testmessungen t_1 bis t_4 wurden je 5 ml venöses Vollblut in zwei mit Natriumzitrat bestückte Monovetten zur sofortigen Verarbeitung im lokalen sowie nach entsprechender Vorbereitung (65) zur tiefgefrorenen Versendung ins Referenzlabor entnommen.

Dabei wurden jeweils Doppelbestimmungen der INR/Quick % vorgenommen, im lokalen Labor am dort üblichen Gerinnungsmonitor (66), gegebenenfalls am CoaguChek S[®]. (67)

Im Referenzlabor erfolgte die Doppelbestimmung der INR/Quick % mittels des Gerätes STA Compact[®], Roche Diagnostics unter Verwendung des rekombinanten Thromboplastins Innovin[®], DADE Behring.

3.6. Statistische Methodik

Zielfragestellung war die Korrelation der am novi quick gemessenen Werte mit den im Referenzlabor ermittelten INR-Werte. Bei zwei voneinander abhängigen Variablen ist bei ausreichend normalverteilten Parametern ein verbundener t-Test zur Überprüfung der Zielfragestellung anwendbar. Dieser ist gegenüber Abweichungen von der Normalverteilung robust, wenn mehr als 10 Werte vorliegen (46), was bei insgesamt 76 Patienten zu jedem Zeitpunkt gegeben war. Schlußfolgerungen bei Einzelbetrachtung eines Zentrums mit weniger als 10 untersuchten Patienten könnten auf Grund des t-Testes dagegen problematisch sein.

Die für den t-Test benutzten Werte sind jeweils die Mittelwerte aus zwei hintereinander durchgeführten Messungen. Es erfolgt sowohl eine Deskription (Darstellung als Mittelwert und Ermittlung der Standardabweichung) als auch eine Regressionsanalyse. Als Äquivalenzbereich ε wird eine Abweichung der INR um maximal $\pm 0,4$ angesehen. Arbeitshypothese H_1 ist demnach eine positive Korrelation der beiden Werte, d.h. eine Abweichung der Mittelwerte um maximal $\pm 0,4$ ($H_1: [\mu_{diff}] \leq \varepsilon$). Entsprechend ist die Nullhypothese eine fehlende derartige Korrelation bzw. eine Abweichung der Mittelwerte um mehr als 0,4 ($H_0: [\mu_{diff}] > \varepsilon$). Als Signifikanzniveau wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit α von 5% angenommen.

Die Mittelwerte der Paardifferenzen wurden graphisch als Scatterplot dargestellt.

Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde die Korrelation der Wertpaare als Regressionsgerade graphisch dargestellt. Dabei wurde sowohl die Regressionsanalyse für alle gemittelten Doppelbestimmungen als auch für jeden einzelnen Zeitpunkt $t_1 - t_4$ durchgeführt. Des weiteren wurde der Korrelationskoeffizient r ermittelt.

Die genannten Analysen aus den erfaßten Daten habe ich für die Subgruppe Zentrum 1 mittels Microsoft Excel errechnet, für die gesamte Studienpopulation wurden die Werte durch das Biometrische Institut München entsprechend errechnet.

Es erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse sowohl für die gesamte Studiengruppe als auch im Rahmen der Subgruppenanalyse für das Zentrum 1.