

5. Diskussion:

In der vorliegenden multizentrischen Untersuchung konnten zusammenfassend folgende Ergebnisse erhoben werden:

Die Patienten ermitteln am neuen Gerinnungsmonitor novi quick[®] im Vergleich mit dem Referenzlabor befriedigend korrelierende INR-Werte, bezogen auf die Abweichung der Mittelwertdifferenzen (μ_D : 0,35) von Doppelbestimmungen und auf alle gemessenen Werte. Damit lagen die Mittelwertdifferenzen innerhalb der in der Arbeitshypothese H_1 ($|\mu_{diff}| \leq \pm 0,4$) geforderten Abweichung. Es konnte also eine positive Korrelation der miteinander verglichenen Methoden zur INR-Bestimmung festgestellt werden.

In einer Subgruppenanalyse konnte an einem der teilnehmenden Zentren eine mit der Zeit zunehmend bessere Korrelation der miteinander verglichenen Werte ermittelt werden.

Allerdings fiel eine Divergenz in der Korrelation der Meßwerte von novi quick[®] zu denen des Referenzlabors zwischen den teilnehmenden Zentren auf, das heißt, das nicht alle teilnehmenden Zentren eine vergleichbar gute Korrelation zeigen konnten.

5.1. Zentrumsdifferenz

Bei Untersuchung der Rohdaten der einzelnen Zentren fiel auf, daß die Daten des Zentrums 4 tendentiell breitere Streuungen und Abweichungen im Vergleich mit denen der anderen Zentren boten. Sowohl die Regressionsgerade ($y_{Z4} = -0,08 x + 2,82$) als auch der Korrelationskoeffizient ($r_{Z4} = 0,25$) boten deutlich unterschiedliche Werte im Vergleich zur gesamten Studiengruppe.

Die Daten dieses Zentrums sind bezüglich der Korrelation von novi quick[®] und Referenzlabor nicht mit denen der anderen fünf Zentren vergleichbar. Dafür könnten folgende Gründe verantwortlich sein:

Die Subgruppe des Zentrums 4 könnte mit initial sieben eingeschlossenen Patienten nicht ausreichend groß sein, da bei Anwendung des verbundenen t-testes zur Überprüfung der Korrelation voneinander abhängiger Variablen (hier der INR-Werte) eine Mindestgröße von 10 gefordert ist (46), um eine normalverteilte Population zu repräsentieren (vergleiche 3.6.). Bei größer werdender Subgruppe würde sich dann diese Fehlerquote verringern. Beim

Vergleich des Alters (Zentrum 4: mittleres Alter 61,46, range 48,11 - 68,36 Jahre / Gesamtpopulation: mittleres Alter 57,65, range 23,98 - 80,34 Jahre) sind jedoch zwischen diesem Zentrum und der Gesamtpopulation keine signifikanten Abweichungen erkennbar.

Eher scheint hier als Ursache für die abweichenden Messungen ein systematischer Fehler bei der Durchführung der Schulung am Gerinnungsmonitor und / oder der Messungen der Thromboplastinzeit aufgetreten zu sein.

Bei einer ungenügenden Unterweisung im Umgang mit dem Gerinnungsmonitor novi quick® kann es bei jedem der durchzuführenden Schritte (vergleiche 3.4.1.) zu Bedienungsfehlern kommen mit konsekutiver Abweichung der am novi quick® ermittelten Thromboplastinzeit (siehe 5.3.).

Theoretisch ist auch ein Gerätefehler zu diskutieren, dieser ließe sich jedoch durch die verpflichtend durchzuführende Funktionskontrolle aufdecken und erscheint daher unwahrscheinlich.

Letztendlich ließ sich eine offensichtliche Fehlerquelle für die am Zentrum 4 von der gesamten Studiengruppe abweichenden Meßwerte nicht finden, es muß daher bei der oben angeführten Erwägung einer mangelnden oder fehlerhaften Unterweisung bzw. Durchführung der Testmessungen als mögliche Ursache bleiben.

5.2. Lerneffekt

Unter Berücksichtigung aller ermittelten INR-Werte zeigt sich eine zufriedenstellende Korrelation der am novi quick durch die Patienten selbst erhobenen mit den im Referenzlabor bestimmten INR-Werten. Bei Bewertung der an Zentrum 1 erhobenen Thromboplastinzeiten kann man für alle Zeitpunkte t_1 - t_4 bei einem Korrelationskoeffizienten $r_{Z1} = 0,87$ eine gute Übereinstimmung von novi quick® mit dem Referenzlabor zeigen. Dabei zeigt sich die beste Korrelation der beiden miteinander verglichenen Methoden zum Zeitpunkt t_4 ($r_{1(t_4)} = 0,90$). Entsprechendes gilt für die gesamte Studiengruppe, insbesondere ohne Berücksichtigung der Ergebnisse am Zentrum 4 ($r_E = 0,75$, $r_{E(t_4)} = 0,85$).

Als wahrscheinlichste Ursache der mit der Zeit zunehmend besseren Korrelation der hier miteinander verglichenen INR-Werte ist die durch Übung zunehmend sicherer werdende Handhabung des Gerinnungsmonitors novi quick®. Bei der Bedienung des

Gerinnungsmonitors werden manuelle Fähigkeiten von den Patienten verlangt. Daher können hier Unsicherheiten und Ungenauigkeiten Fehler in der INR-Bestimmung nach sich ziehen. Darauf soll weiter unten (siehe 5.3.) eingegangen werden.

Unter Berücksichtigung der im vorangegangenen ausgeführten Überlegungen läßt sich demnach eine Verbesserung der Korrelation durch Beachtung einer intensiven strukturierten Schulung und durch zunehmende Übung erzielen. Untersuchungen eines anderen Gerinnungsmonitor zum INR-Selbstmanagement (1, 24), an dem die Patienten ebenfalls eine Lernkurve aufwiesen, zeigen vergleichbare Ergebnisse

5.3. Limitationen

Die Bedienung des Gerinnungsmonitors novi quick[®] bedarf für die korrekte Ermittlung der Thromboplastinzeit gewisser manueller Fertigkeiten, da sonst in den folgenden Bedienungsschritten Fehler entstehen könnten mit konsekutiv nicht ausreichend validen Quick%/INR-Werten. (13) Bei der Gewinnung von Kapillarblut aus der Fingerbeere kann es durch zu starke Kompression zur Beimengung von extravasaler Flüssigkeit und / oder Gewebsthromboplastin (52), bei einer verzögerten Blutgewinnung (>30 Sekunden) zu einer bereits fortgeschrittenen Gerinnung mit nun im Rahmen der Gerinnungsbestimmung verfälschten Werten kommen. Bei Applikation einer zu geringen Menge von Kapillarblut kann es zu Fehlern kommen, entweder durch nicht ausreichende Füllung oder durch unvollständige Entleerung der Kapillare / Applikationshilfe. Bei auf eine genau definierte Menge Vollblut bezogener Thromboplastindosis wäre hier, vergleichbar der Thromboplastinzeitbestimmung aus venösem Blut (52), eine nicht valide Messung der Thromboplastinzeit die Folge.

Die als „Häkeln“ charakterisierte Bewegung darf nur in einer bestimmten Geschwindigkeit erfolgen. Eine deutlich zu langsame Geschwindigkeit könnte eine verzögerte Erkennung des Thrombus mit daraus resultierender zu lange gemessener Thromboplastinzeit bedeuten; ein zu schnelles oder zu heftiges „Häkeln“ durch das Vollblut-Thromboplastingemisch würde durch mechanische Alteration die Gerinnung stören oder unmöglich machen, ebenfalls mit falsch zu lange bestimmter Thromboplastinzeit.

Insbesondere in den oben dargestellten Bedienungsschritten zeigen sich offensichtliche Einflußnahmen durch eine ausführliche Unterweisung in der Handhabung des Gerinnungsmonitors sowie durch zunächst angeleitete Durchführung der Selbstbestimmung der Thromboplastinzeit. Letztlich läßt sich der nachgewiesene positive Effekt der Lernkurve keinem einzelnen der Bedienungsschritte zuordnen, da im Rahmen der Testmessungen keine Fehlerprotokolle geführt wurden. Am eindrücklichsten läßt sich folgendes Beispiel verwenden, um einen Zusammenhang zwischen divergierenden INR-Werten zum gleichen Meßzeitpunkt und einer ungenügenden Unterweisung bei der Bedienung des novi quick zu zeigen: Wenn bei der Selbstmessung (im Gegensatz zu den im Referenz- / lokalen Labor ermittelten INR-Werten) deutlich oberhalb des Zielbereiches liegende INR-Werte ermittelt werden oder die Blutprobe ungerinnbar ist, läßt sich am ehesten ein Zusammenhang mit einer zu heftigen und / oder zu schnellen Häkelbewegung postulieren.

Als weitere jedoch nicht ganz so bedeutsam scheinende störende Einflußgrößen seien noch folgende benannt:

- 1.) Durch zu heftiges „Herauspressen“ der Blutprobe aus der Applikationshilfe zur Einbringung der Blutprobe in das Thromboplastin kann es zu einem Herausspritzen aus dem oben offenen System kommen.
- 2.) Die Zeit zwischen Punktion der Fingerbeere und Einbringung der Blutprobe in das Thromboplastin sollte wie oben erwähnt möglichst kurz gehalten werden, auf Grund spontaner Gerinnung. Durch die während der durchgeführten Untersuchung einheitlich verwendete Lanzette (Autolancet[®], Firma Palco) war der Einstich auch bei der größten Einstellung „5“ teilweise zu gering, was zu einer Verzögerung bei der Blutaufnahme in die Kapillare führen könnte. Hier könnte bei Patienten mit „dickerer“ Haut Abhilfe durch die Verwendung entsprechend stärkerer Lanzetten geschaffen werden.
- 3.) Die Farbe der Funktionskontrolle war schlecht zu sehen, daher könnte es auch im Rahmen der Funktionskontrolle (durch Applikation einer ungenügenden Menge) zu Fehlern kommen.

Notwendige manuelle Fertigkeiten in der Bedienung des Gerinnungsmonitors novi quick[®] limitieren die Patientenauswahl. Weitere Einschränkungen beziehen sich auf das Sehvermögen und bei Durchführung eines Selbstmanagements der oralen Antikoagulation (im Gegensatz zur alleinigen Selbstbestimmung der Thromboplastinzeit) auf kognitive Fähigkeiten. Die beiden zuletzt genannten Einschränkungen gelten allerdings generell für

jeden Gerinnungsmonitor zur Selbstkontrolle der Thromboplastinzeit und nicht spezifisch für novi quick[®]. Vergleichbare Limitationen gelten ebenso für die Gewinnung der Blutprobe durch Punktion der Fingerbeere mit gegebenenfalls dadurch bedingten Diskrepanzen der Thromboplastinzeit zu anderen Meßmethoden. (9)

Im Vergleich mit sogenannten vollautomatischen Gerinnungsmonitoren scheint novi quick[®] manuell anspruchsvoller zu sein. Es lassen sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchung jedoch, vergleichbar zu Ergebnissen an vollautomatischen Geräten (1, 7, 9, 13, 25, 27, 29, 32, 48, 49, 56), eine gute Korrelation der durch die Patienten ermittelten Quick%/INR-Werte mit einer Referenzmethode und eine positive Lernkurve zeigen. Dabei liegen der Korrelationskoeffizient für die untersuchte Studiengruppe (aus zuvor erwähnten Gründen ohne Berücksichtigung der Ergebnisse an Zentrum 4) bei $r_E = 0,75$ sowie der Korrelationskoeffizient der Subgruppe an Zentrum 1 bei $r_{Z1} = 0,87$ und damit annähernd in Bereichen die auch für die vollautomatischen Geräte beschrieben wurden. (68) Hierbei ist anzumerken, daß bei Beachtung der Ein- / Ausschlußkriterien (siehe 3.2.1. und 3.2.2.) eine Selektion durch das schulende Personal erfolgte.

Bei Betrachtung der Thromboplastinzeiten, welche sich im individuellen Zielbereich oder entsprechend ober- beziehungsweise unterhalb dessen befinden, findet sich am Zentrum 1 zunächst eine scheinbare Diskrepanz zwischen den am novi quick[®] und den im Referenzlabor ermittelten INR-Werten (vergleiche Tabelle 4.3). Diese Diskrepanz läßt sich bei einer nachgewiesenen guten Korrelation (s.o.) dadurch erklären, daß auch geringfügige Unterschiede bei einem festgesetzten Zielbereich teilweise zum einen innerhalb des Zielbereiches, zum anderen ober- (oder unterhalb) dessen liegen können. Entsprechendes wurde auch in Untersuchungen zu einem anderen Gerinnungsmonitor berichtet: So wurde 1993 von Anderson et al. (1) diese scheinbare Unstimmigkeit zwischen einer nachgewiesenen guten Korrelation und Diskrepanzen der Anzahl im Zielbereich liegender Werte dadurch umgangen, daß zusätzlich zu diesem „standard criteria“ ein entsprechend erweiterter INR-Zielbereich als „expanded criteria“ gewählt wurde. Auch Bernardo zeigte 1996, daß diese Unschärfe am Rand der individuell bestimmten INR-Zielbereiche, durch eine Erweiterung der entsprechenden Zielbereiche aufzulösen ist. (6)

Des Weiteren könnte Folgendes eine größere als die zwischen den Meßzeitpunkten erwartete Schwankung der INR-Werte erklären: Beim Zentrum 1 handelt es sich um eine

Rehabilitationsklinik für Herz- und Gefäßkrankheiten; daher wurden hier überwiegend Patienten eingeschlossen, die sich in einer postoperativen oder postinfarziellen Anschlußheilbehandlung befanden. In diesem Zusammenhang ist auch der Drop-out von zwei Patienten an Zentrum 1 auf Grund protrahierter beziehungsweise neu aufgetretener Verschlechterung des Gesundheitszustandes (vergleiche 4.1.) zu sehen. Es kann also möglicherweise ein noch nicht ausreichend stabiler Gesundheitszustand mit konsekutiv sich verändernder Begleitmedikation resultieren. Die Begleitmedikation wurde nur initial zum Zeitpunkt der Patientenselektion erhoben (Ausnahme: Abfrage einer Heparinisierung zu jedem Meßzeitpunkt), eine Beeinflussung der INR-Werte durch Veränderung der Begleitmedikation läßt sich somit nicht ausschließen. So wurde von O'Rheilly et al. beispielsweise gezeigt, daß eine begleitende medikamentöse Therapie mit Amiodaron zu erhöhten Plasmaspiegeln des Antikoagulanz mit konsekutiv erhöhter Blutungsgefahr führt. (42) Ebenso kann es zu erhöhten INR-Werten mit konsekutiv erhöhter Blutungsgefahr bei gleichzeitiger Therapie mit Coumarinen und Antibiotika kommen, wie Visser et al. (53) zeigen konnten.

Im Rahmen stationärer Anschlußheilbehandlungen ist eine erweiterte medikamentöse Therapie häufig nicht vermeidbar, neben den erwähnten Arzneimittelinteraktionen kann es insbesondere bei postoperativ analgetischer (11, 28) und antiarrhythmischer (20) Therapie zu Auswirkungen auf die Antikoagulationsqualität kommen. Analog kann auch eine Auswirkung der im Rahmen der Anschlußheilbehandlung durchgeführten Seminare zur gesunden Ernährung auf die im Rahmen der Untersuchung ermittelten INR-Werte nicht ausgeschlossen werden. (16, 30, 31) Unabhängig von gegebenenfalls auftretenden Wechselwirkungen oraler Antikoagulanzen mit anderen in der Dosierung veränderten oder neu in die Therapie aufgenommenen Wirkstoffen beziehungsweise von einer möglichen Kostumstellung zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein guter Korrelationskoeffizient. Dies ist durch sowohl die Messung am novi quick[®] als auch im Referenzlabor vergleichbar beeinflussbare Störgrößen erklärbar.

Die unter 4.1. näher dargestellte Drop-out-Rate wurde für die vorliegende Untersuchung als positiv bewertet, da sie unter der in der Fallzahlschätzung erwarteten lag.

Bei einer inklusive Schulungsphase mindestens über vier Wochen anhaltenden Studie mit Einschluß von teilweise nicht (über den gesamten Zeitraum) stationären Patienten mußte mit einem Drop-out gerechnet werden. Im Prüfplan der Studie war im Vorfeld daher eine Drop-out-Rate von zehn Prozent angenommen worden. (69) Der tatsächliche Drop-out von sechs Patienten entsprach acht Prozent und lag damit darunter.

Auffallend ist die Häufung der Ausfälle um den Zeitpunkt t_0 . Dabei ist eine interkurrente oder protrahiert verlaufende Erkrankung, welche bei vier Patienten zum Ausschluß führte, nicht voraussehbar. Bei zwei dieser Erkrankungen (TIA an Zentrum 1, okuläre Embolie an Zentrum 4) war eine überlappende Heparinisierung indiziert, daher war eine Weiterführung der Patienten im Studienkollektiv nicht mehr möglich.

Das Zentrum 5 gab als einziges Prüfzentrum Drop-out-Fälle aufgrund einer fehlenden Motivation an. Hier ist als Ursache für einen Abbruch bereits vor Beginn der Testmessungen eine falsche Erwartung der Patienten zu diskutieren. Diese könnte mit einer unzureichenden Aufklärung beispielsweise den zeitlichen Aufwand oder die klinische Relevanz für die persönliche Therapie betreffend verbunden gewesen sein.

Bei einer weit verbreiteten Anwendung oraler Antikoagulationen ist mit einer bleibenden Inzidenz therapiebedingter Komplikationen wie Hämorrhagien oder Thromboembolien zu rechnen. So ist bei Patienten nach mechanischem Herzklappenersatz nachgewiesen worden, daß bis zu 80 % der konsekutiven Komplikationen durch die notwendige orale Antikoagulation bedingt sind. (45) Daher sollte jede diagnostische beziehungsweise therapeutische Möglichkeit, diese Inzidenz zu senken, berücksichtigt werden.

Bereits 1989 wurde von einer Überlegenheit der Selbstkontrolle der oralen Antikoagulation (am Gerinnungsmonitor Coumatrack[®] der Firma Dupont, Inc., Wilmington, Delaware) im Vergleich mit spezialisierten Antikoagulations-Kliniken berichtet. (58)

Wie eingangs erwähnt konnte des Weiteren in mehreren Untersuchungen bei dauerhaft oral antikoagulierten Patienten eine Reduktion thromboembolischer und / oder hämorrhagischer Ereignisse durch eine Einbeziehung der Patienten in die Therapie mittels Selbstbestimmung der Thromboplastinzeit gezeigt werden. (7, 32) So wurde zum Beispiel durch Horstkotte et al. in einer Untersuchung an 150 Patienten, die über 1,5 Jahre nachbeobachtet wurden, eine

deutlich bessere Einstellung der oralen Antikoagulation (43,2% der INR-Werte im Zielbereich im Vergleich zu 22,3% in der durch den Hausarzt geführten Kontrollgruppe ($p < 0,001$), sowie 92,4% der INR-Werte im erweiterten Korrekturbereich im Vergleich zu 58,8%) nachgewiesen. Des Weiteren konnte in dieser Untersuchung in der Interventionsgruppe eine Reduktion sowohl hämorrhagischer (4,49% / Jahr im Vergleich zu 10,88% / Jahr) als auch thromboembolischer (0,9% / Jahr zu 3,63% / Jahr) Komplikationen erzielt werden ($p = 0,038$). (26) Ein weiterer Ansatz zur Reduktion der mit einer oralen Antikoagulation einhergehenden Komplikationen ist die Möglichkeit einer häufigeren Überprüfung der Gerinnungsintensität. So wird von der Arbeitsgemeinschaft Selbstkontrolle Antikoagulation (ASA) e.V. bei Patienten mit INR- Selbstmanagement eine im Mittel wöchentliche Durchführung der Messung der Thromboplastinzeit empfohlen. (8) Durch die häufigere Messung der INR läßt sich der Anteil der im individuellen Zielbereich befindlichen INR-Werte um ca. 20 % steigern. (55)

Trotz beim INR-Selbstmanagement kurzfristig vermehrten Kosten (z. B. zur Anschaffung des Gerinnungsmonitors, Verbrauchsmaterialien) ist es langfristig kosteneffektiv. Dies läßt sich einerseits durch die Verringerung hämorrhagischer sowie thromboembolischer Komplikationen und der konsekutiven Therapiekosten (34, 51), andererseits durch die Möglichkeit erklären, die Wiedereinleitung einer z.B. perioperativ pausierten oralen Antikoagulation zum Teil ambulant fortzuführen. (39) Bei aktuell ca. 400.000 permanent antikoagulierten Patienten läßt sich auch durch eine nur geringfügige Verringerung der mit der Therapie assoziierten Komplikationen eine Kostenreduktion erzielen, obwohl sicher nur ein Anteil der genannten Patienten auf Grund der erwähnten Limitationen (vergleiche 5.3.) geeignet ist, eine Selbstkontrolle der Thromboplastinzeit beziehungsweise ein Selbstmanagement der oralen Antikoagulation durchzuführen (im Mittel 50 %). (1) Des Weiteren ist die Motivation der Patienten, das Management ihrer Gerinnungsintensität gemeinsam mit ihrem Hausarzt durchzuführen von ihrem Alter, der Indikation zur Antikoagulation und der Komorbidität abhängig. (54) So sind danach Patienten, die als Träger mechanischer Herzklappenprothesen einer Antikoagulantientherapie bedürfen, im Mittel jünger und zur Durchführung eines Gerinnungs-Selbstmanagements motivierter als Patienten, bei denen eine andere Indikation zur oralen Antikoagulation besteht.

Mehreren Untersuchungen zufolge ist die Akzeptanz des Gerinnungs- Selbstmanagements mittels eines portablen Monitors zur Bestimmung der Thromboplastinzeit hoch, wobei zwischen 80% (Caliezi (13)) und 97% (bei Anderson (1)) der Patienten eine Fortführung des Gerinnungs-Selbstmanagements der Kontrolle durch den Hausarzt vorziehen würden. Gleichwohl sind nicht alle mit oralen Antikoagulantien behandelten Patienten in der Lage, eine selbständige Kontrolle der Thromboplastinzeit oder gar ein Selbstmanagement der gerinnungshemmenden Therapie durchzuführen. Zusätzlich zu den bereits ausgeführten Einschränkungen (siehe 5.3.) sollte die Selbstkontrolle der Thromboplastinzeit auf Grund der in der aktuellen Untersuchung wiederholt nachgewiesenen Lernkurve (70) nur langfristig beziehungsweise dauerhaft oral antikoagulierten Patienten vorbehalten bleiben. Dies wird auch in den Bekanntmachungen der Spitzenverbände über eine Erstattung der durch Schulung, Anschaffung des Gerinnungsmonitors und der konsekutiv notwendigen Verbrauchsmaterialien anfallenden Kosten berücksichtigt. (3, 4)

Derzeit werden in Deutschland nur der CoaguChek[®]- Monitor und sein Nachfolgemodell CoaguChek S[®] der Firma Roche Diagnostics für die INR-Selbstbestimmung im klinischen Alltag verwendet; es besteht de facto keine Konkurrenz, mit der prinzipiellen Möglichkeit der unabhängigen Preisgestaltung durch das entsprechende Unternehmen. (47)

Daher ist auch vor dem Hintergrund der steigenden Kosten des Gesundheitssystems eine Konkurrenz auf dem Markt der Gerinnungsmonitoren mit den konsekutiv zu erwartenden Kosteneinsparungen zusätzlich zu der oben angeführten Kosteneffektivität durch das Gerinnungs-Selbstmanagement als solches wünschenswert.