

Das Phenprocoumon-Projekt

Zur Hemmung der Blutgerinnung durch Phenprocoumon

G. Schulz

Universität des Saarlandes

Fakultät 7 für Physik und Mechatronik

Dez. 2008

Die Blutgerinnung ist ein multifaktorieller Vorgang, der aber dennoch durch eine einzige charakteristische Größe, durch den so genannten *INR*-Wert (oder Quickwert) beschrieben und gemessen werden kann. Der *INR*-Wert (International Normalized Ratio) kann aus einer Blutprobe nach einem von Quick entwickeltem Verfahren laborchemisch mit großer Genauigkeit bestimmt werden und dient zur Beurteilung, wie gerinnungsfähig das Blut ist. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes kann durch Medikamente, die Phenprocoumon enthalten, wie z. B. Marcumar, beeinflusst und die dazu notwendige Menge des Medikaments anhand wiederholter Messungen des *INR*-Wertes ermittelt und gesteuert werden.

Aufnahme und Wirkungsweise nicht hormoneller Medikamente, z. B. auch blutverdünnender Substanzen, sind bei der Aufnahme durch Prozesse in der Darmmembran und beim Abbau durch den über den gesamten Kreislauf verteilten Zerfall der Substanzen bestimmt und daher wie monomolekulare Prozesse mit Hilfe einfacher linearer oder exponentieller Funktionen zu beschreiben, hier im wesentlichen durch drei Größen:

– 1. Durch das sog. individuelle Aufnahmevermögen, das nach Maßgabe einer exponentiell verlaufenden Sättigungskurve mit der Zeitkonstanten t_1 eindeutig beschrieben werden kann:

$$f_1 = 1 - \exp(-t/t_1)$$

– 2. Durch die Abklingkurve, die angibt, wie eine einmal im Körper deponierte Dosis mit der Zeitkonstanten t_2 sowohl durch chemischen Umsatz (Verbrauch der Substanz) wie auch durch die normale Ausscheidung abnimmt:

$$f_2 = \exp(-t/t_2)$$

– 3. Durch die sog. Konstitution K des Patienten, eine Größe von der Dimension eines Wirkungsgrades, die angibt, zu welchem Bruchteil die inkorporierte Stoffmenge des Medikaments auch tatsächlich therapeutisch wirksam wird.

Die Größe der für einen Patienten charakteristischen Zeitkonstanten t_1 ist ganz wesentlich durch die Galenik bestimmt, also durch die Art und Weise, wie der wirksame Stoff in eine Tablette eingearbeitet worden ist und demzufolge im Magendarmtrakt freigesetzt wird. Grundsätzlich ist t_1 dadurch aber auch begrenzt, nach unten durch die Mindestdauer der Magen-Zwölffingerdarm-Passage und nach oben durch die Dauer des Transports bis zur

Ausscheidung am Ende des Dickdarms. Die Halbwertszeit HW_1 reicht daher von etwa 1 bis 12 Stunden. Über eine große Teilnehmerzahl und über eine große Zahl von Messungen bei einem einzelnen Probanden gemittelt ergab sich zum Beispiel eine mittlere Halbwertszeit HW_1 von 5 Stunden und also umgerechnet auf die Zeitkonstante t_1 in der Exponentialfunktion (in Tageseinheiten)

$$t_1 = \frac{HW_1}{\ln(2)} = \frac{5/24}{0.693} = 0.208/0.693 = 0.3 \text{ Tage}$$

Die zweite Halbwertszeit t_2 beträgt für Marcumar (fast) unabhängig vom individuellen Patienten $HW_2 = 48$ bis 54 Stunden, so dass t_2 für (fast) alle Menschen (sogar einschließlich der Primaten!) gilt:

$$t_2 = \frac{HW_2}{\ln(2)} = 2.2/0.693 = 3.17 \text{ Tage}$$

In dieser Zeit ist die (einmalig) applizierte Menge einer Substanz auf $1/e \sim 0.37$, das heißt auf etwa 37% abgeklungen.

Der zeitliche Verlauf der Funktionen f_1 und f_2 ist in Fig. 1 mit $t_1 = 0.3$ (Tageseinheiten) und $t_2 = 3.17$ (Tageseinheiten) grafisch dargestellt. Da die Aufnahme einer (nicht hormonellen) Substanz rückwirkungsfrei und ihre Abnahme frei von (weiteren) Sättigungseffekten erfolgt, wird die resultierende Substanzmenge nach einmaliger Einnahme eines Medikaments im Sinne einer Sowohl-als-auch-Wahrscheinlichkeit durch das Produkt von f_1 und f_2 beschrieben, das heißt, durch die resultierende Größe

$$F[1] = f_1 \cdot f_2$$

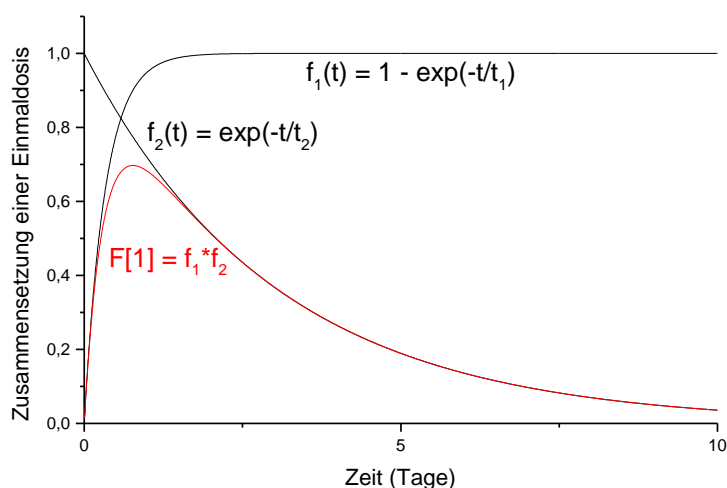


Fig. 1 Zusammensetzung der Einzeldosis $F[1]$ aus den Funktionen f_1 und f_2

Die Resultierenden $F[1]$ zeigt zunächst einen steilen Anstieg nach Maßgabe von f_l , erreicht ein Maximum und klingt danach sanft ab. In diesem Verlauf von $F[1]$ kommt zum Ausdruck, dass der Abbau der Substanz im Körper bereits einsetzt, auch wenn die Aufnahme noch nicht abgeschlossen ist.

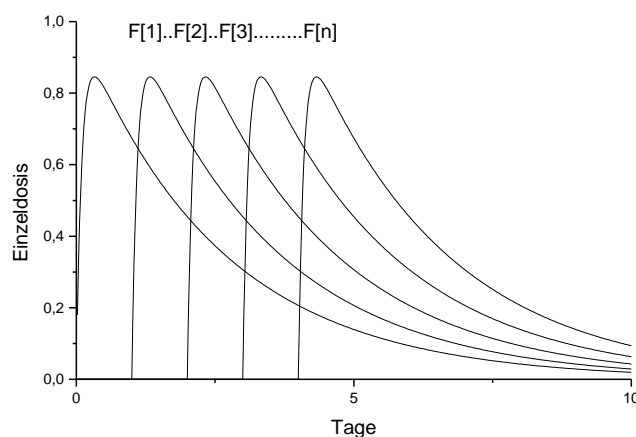


Fig. 2 Verlauf der Einzeldosen nach wiederholter Einnahme von einer Einheit pro Tag, wenn diese unabhängig voneinander wären.

Erfolgt nun die Einnahme des Medikaments täglich immer wieder, zur selben Zeit und fortlaufend, dann überlagern sich die in Fig. 2 dargestellten Einzeldosen $F[1]$, $F[2]$... $F[n]$ und man erhält unter der Annahme, dass tägliche die gleiche Menge, hier $A = 1$, eingenommen wird, die in Fig. 3 dargestellte resultierende Dosis, deren Mittelwert nach etwa zehn Tagen nicht mehr wesentlich ansteigt, sondern durch einen konstanten Wert (durchgezogene Kurve) plus/minus einer mittleren Schwankungsbreite zu beschreiben ist.

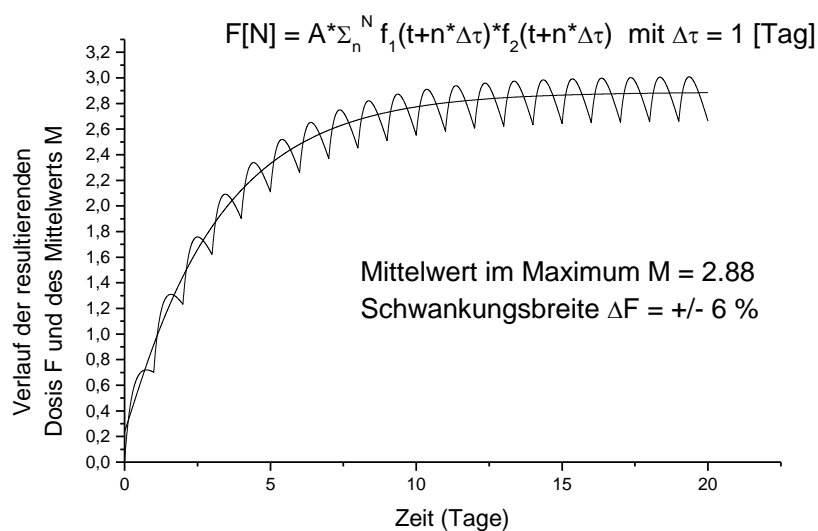


Fig. 3 Überlagerung der Einzeldosen zur Gesamtdosis $F[N]$ und deren zeitlicher Verlauf

Für die Behandlung durch ein auf Dauer verabreichtes Medikament sollte allein dieser Mittelwert maßgebend sein. Der Mittelwert M errechnet sich aus der Überlagerung der Einzeldosen nach n Einnahmen ($n = 10$ oder mehr, im Grenzfall $n \rightarrow \infty$) und der Mittelung über einen Tagesablauf und ergibt sich aus:

$$M = \sum_n \int_0^{1\text{Tag}} A \cdot \exp(-(t+n \cdot \Delta t)/t_1) \cdot (1 - \exp(-(t+n \cdot \Delta t)/t_2)) dt$$

worin Δt den Abstand der Einnahmen bezeichnet (hier je 1 Tag, z.B. jeweils am Abend) und n die Zahl der vergangenen Tage mit stets gleichbleibender Größe A der Einnahme beschreibt. Die Summation läuft auf eine geometrische Reihe hinaus, die Integration über einen Tagesabschnitt egalisiert jedoch den Nenner in der Summationsformel, mit dem **einfachen Ergebnis**:

$$M = A \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2}$$

Das ist der Mittelwert der Stoffmenge, die im Körper allein aufgrund der begrenzten individuellen Aufnahmefähigkeit f_1 und des fortlaufenden Abbaus der Substanzen gemäß f_2 schließlich (nach etwa zehn Tagen) im Körper erreicht wird, wenn täglich die gleiche Dosis A eingenommen wird.

Die von Patient zu Patient unterschiedliche Konstitution führt jedoch dazu, dass von der Substanzmenge A nur ein Bruchteil K wirksam wird und daher von Patient zu Patient eine verschieden große Dosis A_{eff} angesetzt werden muss, um in das gewünschte Zielgebiet der Behandlung, in den sog therapeutischen Bereich zu gelangen. Nach dem Schema:

$$A_{\text{eff}} = K \cdot A$$

erhält man entsprechend auch für den Mittelwert einen Effektivwert M_{eff} :

$$M_{\text{eff}} = A_{\text{eff}} \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2} = K \cdot A \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2}$$

Der lineare Zusammenhang zwischen der Dosis A_{eff} an Phenprocoumon und dem sog *INR*-Wert für die Blutgerinnung durch Phenprocoumon ist experimentell gesichert und in Fig. 4 dargestellt. Das heißt, von einer bestimmten Dosis ausgehend, erfolgt die Änderung des *INR*-Wertes (als Maß für die Blutgerinnung) linear mit der Dosis. Es sollte aber darauf hingewiesen werden, dass in die sog. Konstitution K die Menge des in einem Medikament wirksamen Stoffes (etwa in Milligramm oder Mikrogramm) bezogen auf das Körpergewicht des Patienten (etwa in Kilogramm) eingeht und diese Relativzahl zu Beginn der Medikamentierung durch eine oder – zur Sicherheit – durch mehrere Messungen des *INR*-Wertes bestimmt werden muss.

Es bedarf also im Prinzip eines oder mehrerer Tripel von Messungen zu Beginn der Medikamentierung, um die Größen K , t_1 und t_2 zu bestimmen und zu entscheiden, welche Dosis A für einen Patienten auf Dauer erforderlich ist.

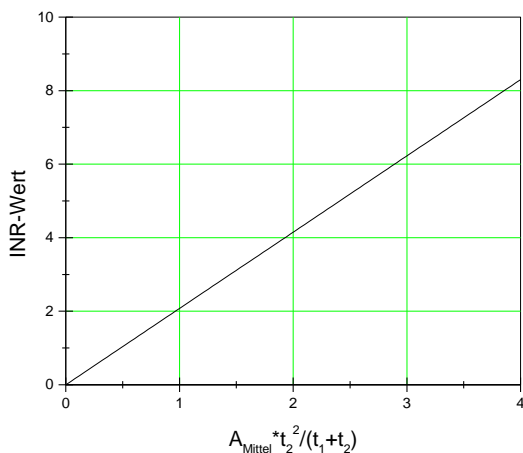


Fig. 4 Linearer Zusammenhang zwischen *INR*-Wert und zugeführter Stoffmenge. Die individuelle Konstitution ist aus der Steigung dieser Geraden zu gewinnen.

Da die Tabletten im allgemeinen nicht beliebig fein und nicht beliebig genau unterteilt werden können, muss A – zum Beispiel beim Marcumar – häufig in Teilen von $\frac{1}{2}$ -Tabletten und/oder $\frac{1}{4}$ -Tabletten über mehrere Tage verteilt werden, um das gewünschte Resultat M_{eff} wenigstens im Mittel über diese Tage zu erreichen. Zum Beispiel führt die Verteilung von ($\frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{4}$) Tabletten auf drei Tage mit

$$A_{\text{Mittel}} = (\frac{1}{2} + \frac{1}{2} + \frac{1}{4})/3 = 0.416$$

anstelle von $A = 0.5$ zu

$$M_{\text{eff}, \text{Mittel}} \equiv \text{INR} = A_{\text{eff}, \text{Mittel}} \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2} = K \cdot A_{\text{Mittel}} \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2}$$

mit den oben angegebenen, bei einem Patienten gemessenen Werten von t_1 und t_2 zu dem gewünschten *INR*-Wert von $\text{INR} = 2.5$. Daraus folgt $K = 2.075$. Dieser Wert könnte nun als erste Annäherung für die genauere experimentell Bestimmung von t_1 und t_2 benutzt werden, um letztendlich die Frage zu beantworten, wie groß A oder die Unterteilung in A_{Mittel} sein muß, um $\text{INR} = 2.5$ dauerhaft zu gewährleisten.

Wird nun umgekehrt nach längerer Einnahme einer bestimmten Menge A_{Mittel} , laut Fig. 3 also nach etwa zehn Tagen, ein *INR*-Wert gemessen, der nicht im gewünschten Therapiebereich

liegt, so folgt aus $\frac{\text{INR}}{A_{\text{Mittel}}}$ ein Wert für den gesamten Ausdruck $K \cdot \frac{t_2^2}{t_2 + t_1}$, mit dem nun ein

verbesserter, verkleinerter oder vergrößerter Wert für A_{Mittel} ausgerechnet werden kann, der in das therapeutische Zielgebiet führt.

Aus Fig. 3 geht aber auch hervor, dass bei intermittierender, also täglich einmaliger Einnahme des Medikaments – zum Beispiel an jedem Abend – die Dosis und infolge des linearen

Zusammenhangs zwischen der Dosis und dem *INR*-Wert also auch der *INR*-Wert selbst eine Schwankungsbreite von mindestens 12 % aufweist. Eine genauere Einhaltung des therapeutischen Wertes ist im Verlauf eines Tages also **nicht** möglich.

Darüber hinaus muss eine Stabilisierung des *INR*-Wertes auch diätetisch angestrebt werden, zum Beispiel mit Hilfe von Tabellen, die den Gehalt an Kalium (als Phenprocoumon-Antagonisten) von Lebensmitteln, insbesondere von verschiedenen Gemüsesorten angeben. Es ist allerdings bisher nicht bekannt, wie und wie stark die Wirkung von Phenprocoumon durch Kalium herabgesetzt wird, und es ist auch nicht bekannt, ob der Phenprocoumon-Kalium-Antagonismus die einzige individuelle Komponente in *K* darstellt.

Im Folgenden wird eine typische – für einen Patienten mit der Konstitution $K = 2.05$ typische – Nachmedikamentierung beschrieben, die nach einer längeren Unterbrechung der Behandlung mit Marcumar mit einer hohen Anfangsdosis möglichst schnell wieder auf den Sollwert führen sollte.

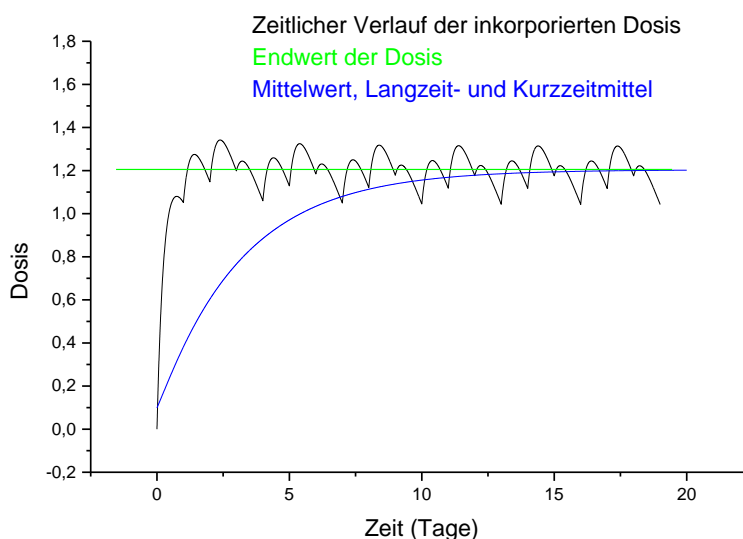


Fig. 5 Zeitlicher Verlauf der inkorporierten Dosis nach einer erhöhten Anfangsdosis

Neue Medikamentierung nach Einsetzung eines *Amplatz-Devices* mit $1 \times A = 1.5$ und $2 \times A = 0.5$ Tabletten. Weitere Einnahme mit $A_{\text{Mittel}} = (1/2, 1/2, 1/4)/3$ nach den im Text angegebenen Zeitkonstanten.

Der erwartete *INR*-Wert beträgt:

$$A_{\text{Mittel}} = (1/4 + 1/2 + 1/2)/3 = 0.416 \text{ anstelle von } A = 0.5$$

$$M_{\text{eff, Mittel}} = \text{INR} = A_{\text{eff, Mittel}} \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2} = K \cdot A_{\text{Mittel}} \cdot \frac{t_2^2}{t_1 + t_2}$$

mit dem ermittelten Faktor der individuellen Konstitution $K = 2.05$:

$$\text{INR} = 2.5, \text{ Quick} = 24,2 \%$$

Gemessen wurde ein Quickwert von 24,8 % !

mail: schulz@physik.uni-saarland.de