

Diese SOP ist im Zusammenhang mit folgenden SOPs zu lesen:
Änderungen gegenüber der letzten Fassung: keine

farbiger Stempel des QMK

1 Ziel und Zweck

Es ist bekannt, daß der Genuß von Alkohol Fertigkeiten wie z.B. die Reaktionszeit und den Wachheitsgrad negativ beeinflusst. Diese Wirkungen sind dosisabhängig, wobei interindividuelle Unterschiede bestehen. Alkoholgenuß kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken oder abschwächen. Besonders kritisch in diesem Zusammenhang die Verstärkung von unerwünschten Wirkungen zu bewerten. Um solche Wechselwirkungen des Alkohol mit Arzneimitteln zu quantifizieren und damit zur Arzneimittelsicherheit beizutragen, bedarf es zum einen der genauen Vorgabe eines bestimmten Blutalkoholspiegels zu einem festgelegten Zeitpunkt, zum anderen müssen Tests verfügbar sein, die Messungen des Wachheitsgrades, der Reaktionszeit usw. ermöglichen. In dieser Standardarbeitsanweisung sollen die Dosierung des Alkohol und die genaue Art und der Zeitpunkt seiner Applikation zum Erreichen einer vorgegebenen BAK beschrieben werden.

2 Vorbedingungen

Um zu einem korrekten und vergleichsfähigen Ergebnis zu gelangen, müssen definierte Bedingungen eingehalten werden. Dazu gehört eine geschulte Person (Versuchsleiter), die den Ablauf überwacht. Der Proband sollte in der vorhergehenden Nacht ausreichend geschlafen haben und ausgeruht sein. Um diese Bedingung sicherzustellen, ist eine Vorübernachtung empfehlenswert. Alkoholgenuß, der Genuß aufputschender oder beruhigender Mittel und Getränke ist vor bzw. während der Prüfung nicht erlaubt. Die Meßbedingungen müssen in einem Protokoll vor Versuchsbeginn festgelegt werden und in den Case Reports dokumentiert sein. Abweichungen vom Standardvorgehen müssen im Meßprotokoll festgehalten und begründet werden. Applikationen, deren Meßergebnisse miteinander verglichen werden, sollten nach Möglichkeit zu derselben Tageszeit (± 1 Stunde) erfolgen, da die Pharmakokinetik des Alkohol einer endogenen Schwankung (sogenannter Circadianrhythmus) unterliegt.

Während der Applikation muß ein Arzt anwesend sein, der mit dem Versuchsablauf gut vertraut ist. Messungen sollten aufgrund möglicher Periodeneffekte im Crossover erfolge

3 Behandlung oder Ausführung

3.1 Probandenauswahl

Die Auswahl der Probanden muß mit erheblicher Sorgfalt geschehen, (a) zum Schutz des Probanden, (b) da individuelle Unterschiede in der Verstoffwechslung des Alkohol bestehen und (c) um den Versuchsablauf von zwischenmenschlich bedingten Komplikationen möglichst freizuhalten.

Bekanntlich kann Alkohol eine enthemmende Wirkung entfalten. Es sollten nach Möglichkeit nur bekannte Probanden, die sich in früheren Studien als freundlich und kooperativ gezeigt haben, in die Studie aufgenommen werden. Trotz sorgfältiger Probandenauswahl ist man vor Überraschungen nicht sicher und das Personal und die Probanden sollten darauf vorbereitet sein.

Der Abbau des Blutalkohol ist von der Aktivität der Alkoholdehydrogenase in der Leber abhängig. Dieses Enzym kommt bei Menschen, die regelmäßig größere Alkoholmengen zu sich nehmen, in größeren Mengen vor. Bei ihnen kann die normale Alkoholabbaurate von 0,1 bis 0,15 o/oo auf 0,25 bis 0,3 o/oo pro Stunde beschleunigt sein. Solche Probanden und Probanden mit Alkoholabusus in der Vorgeschichte sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

3.2 Angestrebte Blutalkoholkonzentration (BAK)

Die Wirkung des Alkohol ist direkt von seiner Konzentration im Blut abhängig. Deshalb sollen bei vergleichenden Messungen annähernd gleiche BAK erreicht werden. Für die meisten Fragestellungen wird

dies eine BAK von etwa 0,8 o/oo sein. Das Erreichen des Zielwertes ist aufgrund inter- und intraindividuell-er Unterschiede in der Resorption und Verstoffwechslung nur bedingt möglich. Hilfreich für die schnelle Überprüfung des Alkoholspiegels ist eine Atemgasanalyse zum Zeitpunkt der Applikation und parallel zu den Blutentnahmen. Diese ermöglicht eine gezielte Steuerung der Applikationsmenge mit eventuellem Nachtrinken von Alkohol bei zu niedrigen Konzentrationen sowie eine Überprüfung der Laborergebnisse.

3.3 Vorbereitung

Hochprozentiger Alkohol (i.d.R. 90%ig nach DAB 9) wird in der Apotheke besorgt. Beim Kauf muß unbedingt angegeben werden, daß der Alkohol zu inneren Anwendung beim Menschen benötigt wird (Spiritus ist i.d.R. vergällt und damit gesundheitsschädlich)! Der Apotheker soll die Flasche ausführlich beschriften; insbesondere soll er angeben, ob es sich bei der Prozentangabe um Gewichts- oder Volumenprozent handelt. Er wird gebeten, auf die Flasche zu schreiben, wieviel Gramm Alkohol in einem Gramm des verkauften Alkohol-Wasser-Gemisches vorhanden sind. Ein vorgefertigtes Etikett wird zu diesem Zweck mitgeführt, dem Apotheker zur Beschriftung vorgelegt und von ihm auf das Alkoholgefäß geklebt. Das Etikett trägt folgenden Text:

Alkohol Gew.%
nach DAB 9
zur innerlichen Anwendung
(1 Gramm dieses Alkohol/Wasser-Gemisches
enthält Gramm Alkohol)
zur klinischen Prüfung bestimmt
Herstellungsdatum

Stempel:

Die zu applizierende Alkoholmenge errechnet sich aus der angestrebten BAK und dem Körpergewicht des Probanden. Als Faustregel gilt: Für jedes angestrebte o/oo BAK ist 1 Gramm pro kg Körpergewicht zu applizieren (Beispiel: Bei einem angestrebten Alkoholgehalt von 0,8 o/oo sind bei einem KG von 70 kg $0,8 \cdot 70 = 56$ Gramm Alkohol zu applizieren). Beim Auswiegen muß beachtet werden, daß der Alkohol meist nicht 100%ig ist (i.d.R. 90 Vol%). Die auszuwiegende Menge muß dann mit einem Umrechnungsfaktor multipliziert werden, der von der Alkoholkonzentration abhängt (unbedingt beachten, ob die Konzentration des Alkohol in Volumen- oder Gewichtsprozenten angegeben ist!! Der Apotheker oder das Labor ist bei der Umrechnung eine große Hilfe und Kontrolle). Das Gewicht des Probanden sollte am Abend der stationären Aufnahme aktuell bestimmt und in den Case Reports an entsprechender Stelle eingetragen werden.

Die Wägung sollte am Applikationstag durch den Prüfarzt nach SOP in Anwesenheit einer weiteren Person erfolgen. Das Wägeprotokoll wird in den Case Report eingetragen. Der vorgekühlte Alkohol wird aus dem Wägegefäß mittels Trichter in eine mit 1/2 Liter gekühltem Orangensaft gefüllte Flasche verbracht und mit Orangensaft nachgespült. Die Flasche ist von allen Seiten gut sichtbar mit der Probandennummer zu kennzeichnen und wird anschließend verschlossen, um ein Verdunsten des Alkohol zu vermeiden. Auch während der Applikation ist darauf zu achten, daß zwischen dem Einschenken der Trinkportionen die Flasche unter Verschuß gehalten wird.

3.4 Äußere Bedingungen

Der Trinkversuch sollte, wenn es sich einrichten läßt, nicht parallel mit anderen Studien laufen. Falls dies aus organisatorischen Gründen nicht möglich ist, sind die verschiedenen Studiengruppen räumlich voneinander zu trennen. Die Anforderungen für die psychometrischen Tests sind zu beachten.

3.5 Applikation

Der Alkohol wird zusammen mit einem Standardfrühstück (siehe Anhang) appliziert, um einer zu schnellen Anflutung und der damit eventuell verbundenen Übelkeit vorzubeugen. Jeder Proband sollte seinen eigenen Eßplatz haben, damit es nicht zu Verwechslungen der Applikationsflaschen kommt. Im Prüfplan muß festgelegt werden, ob der Proband sich zur Applikation im Bett befinden soll. Die Probanden können

das Alkohol-Saft-Gemisch mit Orangensaft weiter verdünnen, um den Alkoholgeschmack abzumildern. Der Prüfarzt muß bei der Applikation anwesend sein. Der Alkohol soll in regelmäßigen Intervallen in kleinen Portionen getrunken werden. Das Frühstück beginnt z.B. um 8:50 Uhr, 10 Minuten vor Beginn der Alkoholapplikation und endet mit dem Ende der Alkoholapplikation um 9:30 Uhr. Alle 5 Minuten sollte der Proband eine Portion von etwa 100 ml Alkohol-Saft-Gemisch austrinken. Der Prüfarzt sagt den Probanden an, wann jeweils ein neues Glas zu füllen ist. Bei der Erstellung des Prüfplanes ist darauf zu achten, daß während des Frühstücks und während der Applikation keine Tests und keine Blutentnahmen angesetzt werden.

3.6 Blutentnahmen

Blutproben werden in zu folgenden Zeitpunkten abgenommen: Nullwert; 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden nach Alkoholapplikation. Für die Gewinnung der Proben sind spezielle Röhrchen vorgesehen. Diese müssen zwei Wochen vor Versuchsbeginn beim Labor Fenner bestellt werden. Die Probenröhrchen, die ins Labor Fenner gesandt werden, sollten bis auf weiteres so codiert sein, daß Probanden-, Perioden- und Abnahmenummer dem Labor nicht ersichtlich sind. Es ist zu überprüfen, daß die Röhrchen gut verschlossen sind, damit kein Alkohol verdunsten kann.

3.7 Begleitende Tests

In der Regel werden im Rahmen einer Alkoholapplikation eine Reihe verschiedener psychometrischer Tests durchgeführt (u.a. Rechentest, Vigilanztest, Reaktionstests). Diese sind in getrennten SOP beschrieben.

4 Bemerkungen

Wie schon oben erwähnt, kann der Alkohol eine enthemmende Wirkung entfalten. Personal und Probanden sollten darauf eingestellt sein, so daß eine entsprechende Situation sie nicht unvorbereitet trifft. Die Probanden müssen im Aufklärungsgespräch sowie in einer gemeinsamen Einweisung kurz vor Versuchsbeginn auf diese Möglichkeit hingewiesen werden. Diese Information ist kein Freibrief für Ausfälle der Probanden: In Situationen in denen ein Proband z.B. ausfallend wird, soll das Personal klare Grenzen ziehen und den Probanden in freundlicher aber bestimmter Art zurechtweisen. Bei ernsteren Disziplinarproblemen muß der diensthabende Arzt hinzugezogen werden. Ereignisse dieser Art fallen selbstverständlich unter die Schweigepflicht, d.h. das Personal darf sich, z.B. anderen Probanden gegenüber, nicht über derartige Vorkommnisse lustig machen. Auch die Probanden sollten mit dem Hinweis, daß es jeden von ihnen treffen könne im vorwege um Diskretion gebeten werden.

5 Materialien und Instrumente

- *Alkohol (Apotheke)
- *Orangensaft
- *Feinwaage
- *Wägeprotokoll
- *Case Reports
- *spezielle Natriumfluorid/EDTA-Röhrchen (zu beziehen über das Labor Fenner)

6 Qualitätsmerkmale

Die Meßergebnisse lassen Rückschlüsse auf die Qualität der Prüfung zu. Obwohl es eine stärkere inter- und intraindividuellen Streuung der erreichten Alkoholspiegel gibt, sollten sich diese im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte befinden. Unvermeidliche Streuungen lassen sich durch weitgehend identische Versuchsbedingungen vermindern. An erster Stelle ist hierbei das Trinken kleiner Portionen, gleichmäßig verteilt über den Applikationszeitraum zu nennen. Der Abbau des Blutalkohols **folgt einer linearen Kinetik, was sich in den Ergebnissen widerspiegeln sollte.**

7 Prüfmerkmale und Prüfmethode

Die Alkoholkonzentration kann im Blut durch eine validierte GC/HS Methode und in der Ausatemluft durch eine Atemgasanalyse gemessen werden. Die Blutproben werden in spezielle Natriumfluorid/EDTA-Röhrchen abgenommen. Da Alkohol rasch verdunstet, ist es wichtig, das Blut in einem geschlossenen System zu halten. Die Lagerung bis zum baldmöglichsten Transport erfolgt im Kühlschrank. (Literaturangaben) Die Messung erfolgt gegen einen Standard.

8 Validierung

Das Labor Fenner nimmt zur Validierung seiner Methode an Ringversuchen teil.

Es ist zu empfehlen, bei der Abnahme der Blutalkoholproben auch einen Atemalkoholtest durchzuführen und zu dokumentieren. Bis die Abstimmung mit dem Labor Fenner klappt, sollten auch (u.U. stichprobenweise) Blutproben an ein weiteres Labor versandt werden.

9 Verantwortlichkeit

Der Prüfarzt ist für die ordnungsgemäße Durchführung der Alkoholapplikation verantwortlich. Er kontrolliert die Durchführung der Blutentnahmen. Die Durchführung psychometrischer Messungen kann er an einen Versuchsleiter delegieren, der die in den entsprechenden Standardarbeitsanweisungen beschriebenen Qualifikationen besitzt.

10. Dokumentation

Die Blutabnahmezeiten und die Ergebnisse der Atemgasanalysen werden vom Versuchsleiter im Case Report eingetragen. U.U. müssen die Meßwerte sofort auch in ein dafür vorgesehenes Grafik-Formblatt eingetragen werden. Die Daten werden weiter statistisch ausgewertet und tabellarisch oder grafisch wiedergegeben.

10 Literatur

Auty RM, Branch RA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, whiskey, and ethanol with n-propyl, n-butyl, and iso-amyl alcohols. Clin Pharmacol Therapeutics. (1977) 22(2):242-9.

Avant LL: Alcohol impairs visual presence/absence detection more for females than for males. Perception and Psychophysics (1990) 48(3):285-90.

Heifer U: Untersuchungen zur Rückrechnung der Blutalkoholkonzentration nach "normalem Trinkverlauf." Blutalkohol. (1976) 13(5):305-13.

Mattila MJ, Kuitunen T, Plétan Y: Lack of pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects. Eur J Pharmacol (1992) 43:179-84.

Nagoshi CT, Noll RT, Wood MD: Alcohol expectancies and behavioral and emotional responses to placebo versus alcohol administration. Alcoholism, Clinical and Experimental Research. (1992) 16(2):255-60.

Roehrs T, Zwyhuizen-Doorenbos A, Knox M, Moskowitz H, Roth T: Sedating effects of ethanol and time of drinking. Alcoholism, Clinical and Experimental Research. (1992) 16(3):553-7.

keine

Das Original der SOP ist beim QM-Koordinator archiviert unter dem Dateinamen Y:\Aktiv\GHP\5.2VAL\GCP\16SOP\SOP02_Applikation Alkohol.docx. Die SOP wird im 2-Jahres-Intervall - wenn nicht vorher der Bedarf besteht - überprüft. Eingezogene Versionen der SOP sind für 10 Jahre zu archivieren. Änderungsvorschläge sind schriftlich an den Autor oder an den QM-Koordinator zu richten.

Diese SOP wurde heute in das Verzeichnis der Standard-Arbeitsanweisungen aufgenommen und ist damit gültig.

Freigabevermerk: Hamburg, den

(Autor)

(Geschäftsführer)

(QM-Koordinator)

Verteiler

Original: QM-Koordinator

Kopie: GF, weitere Abteilungen: