

# Katalog zur Inhaltsanalyse von Fachinformationen bezüglich Therapeutischem Drug Monitoring (TDM)

## Einleitung

Fachinformationen (engl. Summary of Product Characteristics, SPC) können Informationen über Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) enthalten. TDM ist die therapiebegleitende Kontrolle von Plasmaspiegeln sowie die sich damit beschäftigende wissenschaftliche Disziplin. TDM ist eine praktisch-therapeutische Anwendung der Pharmakokinetik.

Der SPC-Content(TDM) gibt gemäß einer Inhaltsanalyse quantitativ und qualitativ den Inhalt von TDM in einer Fachinformation an.

## Übersicht

Der Katalog SPCC(TDM) ist in 10 Einzelwerte (Items) eingeteilt. SPCC(TDM)-1 bis SPCC(TDM)-6 werten Inhalte einzelner Abschnitte der Fachinformation aus. SPCC(TDM)-7 bis SPCC(TDM)-9 zählen die Angabe von speziellen Plasmaspiegelbereichen. SPCC(TDM)-10 ist die Angabe eine Empfehlung von TDM. SPCC(TDM)-7 bis SPCC(TDM)-10 gelten über die gesamte Fachinformation unabhängig vom Abschnitt.

Der SPCC(TDM) vermeidet bewusst eine zu komplizierte Herangehensweise, z.B. keine umfassende Checkliste von Schlüsselwörtern. Schlüsselwörter und -wortgruppen werden nur beispielhaft angegeben, ebenso Gegenbeispiele. Zur Auswertung werden Fachkenntnisse in TDM, Pharmakokinetik und Pharmakologie benötigt. Nur so ist er handhabbar und mit einem vertretbaren Aufwand zu entwickeln gewesen. Wegen des Fehlens einer umfassenden Liste von Schlüsselwörtern können aber bestimmte Unschärfen und der Ungenauigkeit bei der Einteilung von expliziten und impliziten Inhalten (siehe unten) entstehen. Die Reliabilität wurde zu  $W = 0,847$  abgeschätzt (Kendall's coefficient of concordance).

Jedem Item wird in der Inhaltsanalyse ein positiver ganzzahliger Wert zugeordnet. Der Summenwert aller 10 Items ist der SPCC(TDM) und liefert ein grobes Maß für den Inhalt von TDM in einer Fachinformation entsprechend einem prognostischen Ansatz, d.h. in seiner Wirkung auf den Leser. Ein streng quantitativer Ansatz (z.B. TDM-Inhalte in Prozent der Zeilen) wird vermieden, da das nicht der Absicht entspricht und auch zu kompliziert wäre. Eine qualitative Wertung *pro* TDM lässt aus dem Item SPCC(TDM)-10 ablesen. Eine qualitative Wertung *pro* TDM lässt sich entsprechend der Erfahrung auch aus SPCC(TDM)-8 und SPCC(TDM)-9 ableiten.

Wichtig: Der SPCC(TDM) misst nicht den Inhalt an Pharmakokinetik. TDM ist nur Teil der Pharmakokinetik.

## SPCC(TDM)-1 bis SPCC(TDM)-6

Inhalte von SPCC(TDM)-1 bis SPCC(TDM)-6 werden gemäß der Struktur von Fachinformationen streng abschnittsweise bewertet. D.h., auch wenn im Abschnitt Dosis ein Inhalt eigentlich eine Wechselwirkung darstellt, wird das zum Abschnitt Dosis gezählt. Die Aussage zu Wechselwirkungen im Abschnitt Dosis zählt aber nicht im Abschnitt Wechselwirkungen! Unterabschnitte wie z.B. Art und Dauer der Anwendung bei Dosis gehören mit zum übergeordneten Abschnitt und werden mit ausgewertet.

expliziter TDM-Inhalt (2 Punkte pro Abschnitt):

- Vorkommen von Worten/ Wortgruppen wie „TDM“, „therapeutisches Drug Monitoring“, „Plasmaspiegelkontrolle“, „Kontrolle von Plasmaspiegeln“, „Messung von Plasmaspiegeln“, auch „toxikologische Analyse von Blut“ o.ä. (alternative Verwendung „Untersuchung“, „Serum“, „Konzentration“)
- d.h., enthalten ist nicht nur der steady-state Plasmaspiegel sondern auch, irgendwie, die Tätigkeit des Messens
- Angabe zum therapeutischen oder toxischen Bereiches von Plasmaspiegeln oder von Grenzwerten
- Gegenbeispiel: Der Begriff „therapeutischer Bereich“ allein, ohne Bezug zu Plasmaspiegeln, ist nicht ausreichend, da er natürlich auch im Zusammenhang der Dosis verwendet wird (im Sinne „therapeutischer Dosisbereich“)
- Aussagen zum Zusammenhang Plasmaspiegel mit Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Missbildungsrisiko, Schwere einer Intoxikation
- Aussagen zum Zusammenhang von Dosis mit steady-state Plasma-Talspiegeln (nicht  $C_{max}$  – es sei denn  $C_{max}$  ist relevant für das TDM der untersuchten Substanz, nicht nach Einmaldosis – es sei denn Spiegel nach Einmaldosis sind relevant für das TDM der untersuchten Substanz)
- jeweils positive oder negative Aussage (*pro* oder *contra* TDM)

impliziter TDM-Inhalt (1 Punkt pro Abschnitt, wird nicht vergeben, wenn schon expliziter Inhalt vorliegt):

- kein expliziter TDM-Inhalt (siehe oben)
- enthält Denkweise und Wissen des TDM in der Beschreibung und Bewertung zu niedriger, normaler oder zu hoher Plasmaspiegel (vorwiegend steady-state), ohne dass Tätigkeit des Messens irgendwie vorkommt, der Leser könnte allerdings auf die Idee gebracht werden, Plasmaspiegel zu messen, Entfernung der Aussage zum Denken des TDM ist nah
- Beispiele: erhöhte Plasmaspiegel bei Älteren und deshalb geringere Dosis, erhöhte (verringerte) Plasmaspiegel durch Wechselwirkungen, Aussage zur Induktion/ Inhibition Arzneistoff-metabolisierender Enzyme, Nebenwirkungen bei erhöhten Plasmaspiegeln, niedrigere Dosis bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Gegenbeispiel 1: Gabe von Aktivkohle bei Intoxikation ist keine ausreichende implizite Information für TDM, da vorrangig Pharmakokinetik nach Einmaldosis und der Zusammenhang zur Tätigkeit der Kontrolle zu weit liegt
- Gegenbeispiel 2: Übergang des Wirkstoffs in die Muttermilch ist keine ausreichende implizite Information für TDM, da der Zusammenhang zur Tätigkeit der Kontrolle zu weit liegt (Kontrolle von Plasmaspiegeln beim Säugling wird kaum durchgeführt)
- Gegenbeispiel 3: Höhere Sensitivität für Nebenwirkungen in Älteren, ohne Bezug zu Plasmaspiegeln, ist kein impliziter TDM-Inhalt, da das allein pharmakodynamisch bedingt sein kann

- Gegenbeispiel 4: implizite und explizite Inhalte zum TDM anderer Arzneimittel in der untersuchten Fachinformation werden nicht gewertet (tritt v.a. bei Wechselwirkungen auf, Richtung der Wechselwirkung beachten, es gelten nur Wechselwirkungen in Richtung des untersuchten Arzneimittels)
- Gegenbeispiel 5: Die die Pharmakokinetik nach Einmaldosis betreffenden Inhalte ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$ , Clearance, Bioverfügbarkeit, first-pass-Effekt, Metabolite, Metabolisierung usw.) sind für sich keine impliziten TDM-Inhalte. Das sind sie nur dann, wenn ein Bezug zu einer therapeutischen Situation hergestellt wird (z.B. bei Älteren, bei Interaktionen, bei Nebenwirkungen)
- jeweils positive oder negative Aussage (*pro* oder *contra* TDM)

Abschnitte: Die Struktur der Fachinformationen kann entsprechend dem Jahr der Erstellung variieren. In ganz alten Fachinformationen gibt es noch einen Abschnitt „Sonstige Informationen“, in dem auch Schwangerschaft/ Stillen enthalten ist. In neuen, d.h. den meisten, Fachinformationen gibt es für Schwangerschaft/ Stillen einen eigenen Abschnitt.

SPCC(TDM)-1 (Dosis): Bewertung des Abschnitts „Dosis“ der Fachinformation, incl Art und Dauer der Anwendung

SPCC(TDM)-2 (Nebenwirkungen): Bewertung des Abschnitts „Nebenwirkungen“ der Fachinformation

SPCC(TDM)-3 (Wechselwirkungen): Bewertung des Abschnitts „Wechselwirkungen“ der Fachinformation

SPCC(TDM)-4 (Überdosis/ Intoxikation): Bewertung des Abschnitts „Überdosis/ Intoxikation“ der Fachinformation, hat manchmal auch andere Bezeichnung

SPCC(TDM)-5 (Schwangerschaft/ Stillen): Bewertung des Abschnitts „Schwangerschaft/ Stillen“ der Fachinformation, meist als eigener Abschnitt, in älteren Fachinformationen aber auch als Unterabschnitt bei „Sonstige Hinweise“ oder „Kontraindikationen“

SPCC(TDM)-6 (Pharmakokinetik): Bewertung des Abschnitts „Pharmakokinetik“ der Fachinformation

Es können insgesamt 0 bis 12 Punkte für die Summe von SPCC(TDM)-1 bis SPCC(TDM)-6 vergeben werden.

Wenn in einem Abschnitt mehr als einmal der Mindestinhalt zur Punktvergabe vorkommt, kann trotzdem nur die Maximalpunktzahl vergeben werden (z.B. Angabe mehrerer pharmakokinetischer Interaktionen im Abschnitt Wechselwirkungen ergibt gleich viele Punkte wie nur eine pharmakokinetische Interaktion). Auf der anderen Seite werden gleiche Inhalte in verschiedenen Kapiteln für jeden Abschnitt extra gezählt – können also mehrfach eingehen. Z.B. kann eine pharmakokinetische Interaktion/ die Angabe pharmakokinetischer Interaktionen in verschiedenen Abschnitten zu den Punkten in den jeweiligen Abschnitten führen. Diese Vorgehensweise erleichtert die Bewertung.

Die Abschnitte Anwendungsgebiete, Kontraindikationen, Warnhinweise u.a. werden nicht einzeln ausgewertet. Insbesondere bei Kontraindikationen und Warnhinweise kommen vorwiegend nur Wiederholungen vor.

### **SPCC(TDM)-7**

Auswertung des gesamten Textes.

Dosis-bezogene Plasmaspiegel (3 Punkte):

Es wird mindestens einmal ein Bereich von steady-state Plasma-Talspiegeln (nicht  $C_{max}$  – es sei denn  $C_{max}$  ist relevant für das TDM der untersuchten Substanz, nicht nach Einmaldosis – es sei denn Spiegel nach Einmaldosis sind relevant für das TDM der untersuchten Substanz) für eine bestimmte Dosis oder für einen bestimmten Dosisbereich angegeben (Zahlenwerte). Oder es wird eine Korrelation zwischen Dosis und Plasmaspiegel mit Zahlenwerten dargelegt. Das ist auch umschreibend möglich - die exakten Fachbegriffe werden gern vermieden. Eine negative Aussage wird nicht gezählt (z.B. „existiert nicht“).

### **SPCC(TDM)-8**

Auswertung des gesamten Textes.

Toxischer Bereich der Plasmaspiegel (3 Punkte):

Es wird mindestens einmal ein toxischer Bereich oder ein toxischer Grenzwert von Plasmaspiegeln ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ , AUC, steady-state oder nach Einmaldosis) angegeben oder es wird eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Toxizität mit Zahlenwerten dargelegt, auch umschreibend - die exakten Fachbegriffe werden gern vermieden. Eine negative Aussage wird nicht gezählt.

### **SPCC(TDM)-9**

Auswertung des gesamten Textes.

Therapeutischer Bereich der Plasmaspiegel (4 Punkte):

Es wird mindestens einmal ein therapeutischer Bereich von Plasmaspiegeln ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ , AUC, steady-state oder nach Einmaldosis) angegeben oder es wird eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und therapeutischem Ansprechen/ Wirksamkeit mit Zahlenwerten dargelegt, auch umschreibend - die exakten Fachbegriffe werden gern vermieden. Eine negative Aussage wird nicht gezählt.

### **SPCC(TDM)-10**

Auswertung des gesamten Textes.

Übergreifende Empfehlung des TDM/ der Plasmaspiegelkontrolle (5 Punkte):

Hier wird die generelle Empfehlung TDM/ Plasmaspiegelkontrolle erwartet. Das trifft zu bei

- 1) einer allgemeinen Aussage für mindesten eine große Personengruppe (z.B. Kinder, Ältere, aber Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht auseichend) ohne Bezug zu speziellen klinischen Situationen (meist anzutreffen im Abschnitt Dosis oder Pharmakokinetik) oder

- 2) Empfehlung TDM für spezielle klinische Situationen (z.B. bei Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Wechselwirkungen) in mindestens 2 Abschnitten (Dosis, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft/Stillen, Überdosis) der Fachinformation (Wechselwirkungen zählt nur wenn mindestens 2 einzelne Wechselwirkungen mit der Empfehlung TDM verbunden werden) oder
- 3) die 5 Punkte werden ebenfalls vergeben, wenn in einem Abschnitt 2 TDM-Empfehlungen für inhaltlich verschiedene therapeutische Situationen ausgesprochen werden (z.B. im Abschnitt Dosis wegen Nebenwirkungen/ einer bestimmten Nebenwirkung und Wechselwirkungen/ einer bestimmten Wechselwirkung).

Eine Aussage „keine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Wirkung“ o.ä. schließt die Vergabe der Punkte nicht aus, wenn an anderer Stelle mindestens eines der obigen Kriterien erfüllt ist.

Der SPCC(TDM) kann einen Wert von maximal 27 haben.

### **Empfehlung zur effektiven Vorgehensweise:**

Vor einer oder mehreren Bewertungen ist der Katalog gründlich zu lesen. Dann werden zunächst die Abschnitte gemäß SPCC(TDM)-1 bis SPCC(TDM)-6 durchgegangen, wobei gleichzeitig auf die Inhalte gemäß SPCC(TDM)-7 bis SPCC(TDM)-10 geachtet wird. Zur abschließenden Bewertung von SPCC(TDM)-7 bis SPCC(TDM)-10 werden dann nur noch die verbleibenden Abschnitte (v.a. „Vorsichtsmaßnahmen“, gegebenenfalls „Sonstige Informationen“) untersucht. Nach Abschluss einer Fachinformation sollte der Katalog noch einmal gelesen werden, besonders von untrainierten Anwendern. Eventuell sind Korrekturen vorzunehmen.