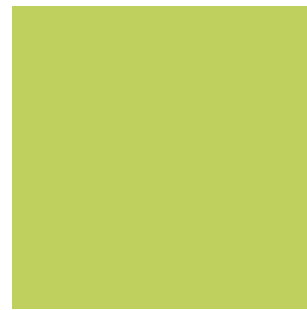
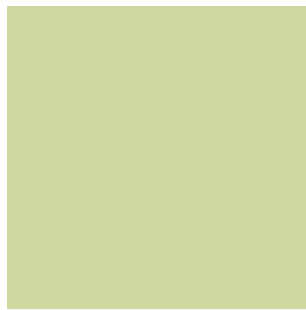
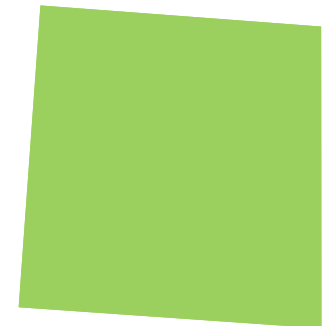




TOP-PAPER ARZNEIMITTELINFORMATION

Dr. Dorothea Strobach, München



WAS TUN DIE DA EIGENTLICH MIT IHRER ZEIT?

ZEIT UND QUALITÄT IN DER ARZNEIMITTELINFORMATION



ZEIT UND QUALITÄT IN DER ARZNEIMITTELINFORMATION

Clinical Therapeutics/Volume 38, Number 7, 2016

Relationship Between Time Consumption and Quality of Responses to Drug-related Queries: A Study From Seven Drug Information Centers in Scandinavia



Linda Amundstuen Reppe, MSc.Pharm^{1,2,3}; Stian Lydersen, PhD⁴;
Jan Schjøtt, MD, PhD^{5,6,7}; Per Damkier, MD, PhD⁸;
Hanne Rolighed Christensen, MD, PhD⁹; Jens Peter Kampmann, MD, Dr.Med.Sci⁹;
Ylva Böttiger, MD, PhD¹⁰; and Olav Spigset, MD, PhD^{2,3}

REPPE 2016 – STUDY DESIGN

Ziele:

- Qualität schriftlicher Antworten?
- Zusammenhang Qualität/zeitlicher Aufwand?

Setting:

- 7 Drug Information Center in Skandinavien
- 6 komplexe Anfragen

Durchführung:

- Center verblindet
- Anfrage durch Arzt unter Vorgabe der Antwortzeit

Auswertung:

- Interne und externe Experten
- Detaillierter Fragebogen



REPPE 2016 – STUDY DESIGN

A female patient presents with deep, infected abscess extending to the jaw bone, and needs to have surgery. She is on 5th week for the next 6 months. The patient is on 70 mg once weekly. Should alendronate be continued during treatment?

UKMI Enquiry Level 2-3
2: Complex enquiries – multiple sources
3: Complex enquiries – professional judgement

A male patient with formerly treated gastroesophageal reflux needs treatment for *Helicobacter pylori* infection due to symptomatic peptic ulcer. The GP wants to start treatment with pantoprazole 40 mg once daily, metronidazole 400 mg BID, and amoxicillin 750 mg BID. Will the absorption of the drugs be reduced, and are dosage adjustments necessary?

A GP has registered an increasing use of *Ginkgo biloba* in nursing care homes and home nursing services. He (she) has also registered that ginkgo might increase bleeding time. What documentation exists on this topic, and what is the relevance for concurrent use of, for example, warfarin, acetylsalicylic acid, clopidogrel, and enoxaparin?



REPPE 2016 – DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Qualität

- Zufriedenstellend bis gut
- Bei second look bessere Qualität
- Inkorrekte Aussagen bei 11%, aber Experten uneinig
- Limitation: kein Vergleich mit „korrekter“ Antwort

Zeitaufwand

- Bearbeitungszeit Ø 4,5 h (17 min – 24 h)
- Interne Experten: kein Zusammenhang Qualität – Zeit
- Externe Experten: Qualität nimmt mit Bearbeitungszeit ab!
Effekt minimal; Gründe: unklar, zu detailliert?
- Limitation: Erfahrung des Bearbeiters nicht berücksichtigt

Mein Fazit

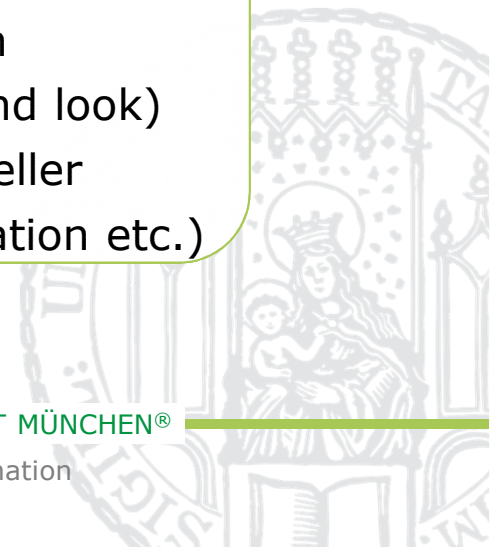
- Qualitätsprüfung machbar
- Länger wird nicht besser!
- aber: gute Info kostet Zeit

ZEIT FÜR DRUG INFORMATION

Ärzte verwenden 2-3 min für Fragen, die in der klinischen Praxis entstehen
[Del Fiol BMJ open 2014; Ely BMJ 1999]

Bearbeitungszeit von Anfragen an AM-Info-Center:
Ø 2-4 h
[Lyrvall 1994; Brown 2011; Schjott 2012; Reppe 2014; Reppe 2016]

- Zeit für:
- recherchieren, lesen, interpretieren von Literatur
 - schriftliche Antwort erfassen
 - Qualitätsmaßnahmen (second look)
 - Kommunikation mit Fragesteller
 - Administratives (Dokumentation etc.)



IST DAS GUT INVESTIERTE ZEIT?

- Ja!
 - AMTS erhöht,
 - EBM unterstützt,
 - Patienten-Outcome verbessert,
 - Mortalität gesenkt,
 - Behandlungskosten gesenkt

Pitterle 1994; Bond 1999; Kinky 1999; Bond 2000; Melnyk 2000;
Hands 2002; Hedegard 2009; Bramley 2009; McEntee 2010; Brown 2011;
Bramley 2013; Strobach 2014; Innes 2014; Reppe 2016



PRÄZISIONSMEDIZIN



PRÄZISIONSMEDIZIN

- Anpassung von Prävention und Therapie auf den individuellen Patienten
- Einteilung der Patienten in Subpopulationen unter Berücksichtigung **genetischer Faktoren (pharmacogenomics)**
- Ziel:
 - erfolgreichere Therapie
 - Vermeidung von Nonrespondern, UAW und Kosten
- Unterschied zu „personalized medicine“: keiner
 - früherer Begriff; bedeutet eigentlich „für diese Person entwickelt“

[nach An & Vodovotz 2016 elsevier.com/connect/what-is-precision-medicine-and-can-it-work]



CLINICAL PHARMACOGENETICS IMPLEMENTATION CONSORTIUM (CPIC)



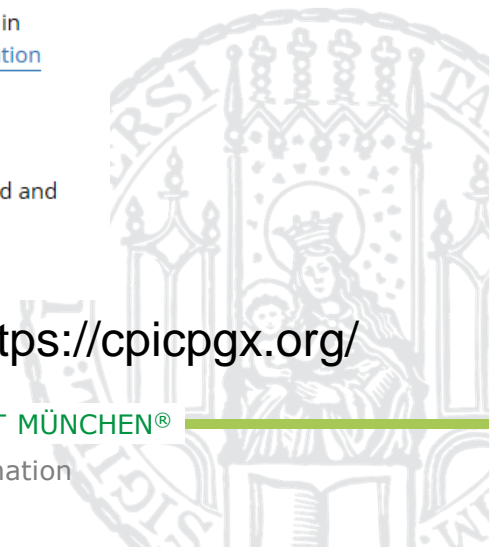
Guidelines

CPIC guidelines are designed to help clinicians understand HOW available genetic test results should be used to optimize drug therapy, rather than WHETHER tests should be ordered. A key assumption underlying the CPIC guidelines is that clinical high-throughput and pre-emptive (pre-prescription) genotyping will become more widespread, and that clinicians will be faced with having patients' genotypes available even if they have not explicitly ordered a test with a specific drug in mind. CPIC's guidelines, processes and projects have been endorsed by several professional societies - [read more](#).

Each CPIC guideline adheres to a standard format, and includes a standard system for [grading levels of evidence linking genotypes to phenotypes](#), how to assign phenotypes to clinical genotypes, prescribing recommendations based on genotype/phenotype, and a standard system for assigning [strength to each prescribing recommendation](#). The SOP for guideline creation has been published in Current Drug Metabolism: [Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: The Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guideline Development Process](#). The [CPIC authorship guidelines](#) were updated in June 2014.

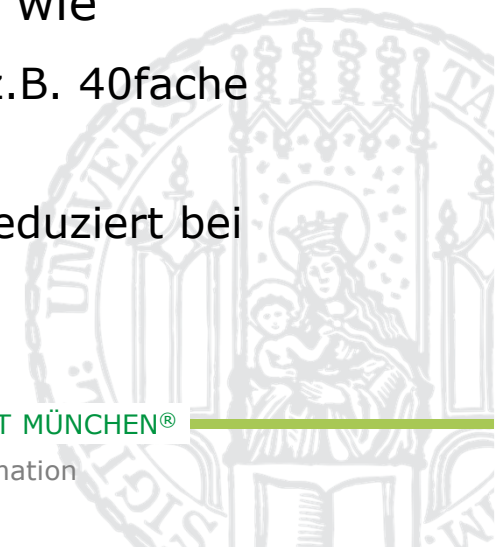
In the table below, links to [read more](#) about each guideline will take you to a webpage where you can download the guideline manuscript, supplement and any other related files. There, you will also find information about when the guideline was published and the most recent update of the guideline. Links to drugs and genes in the table below will take you to more information on the [PharmGKB](#) website. On PharmGKB, you can also download guideline data in JSON format from the [Downloads](#) page.

<https://cpicpgx.org/>



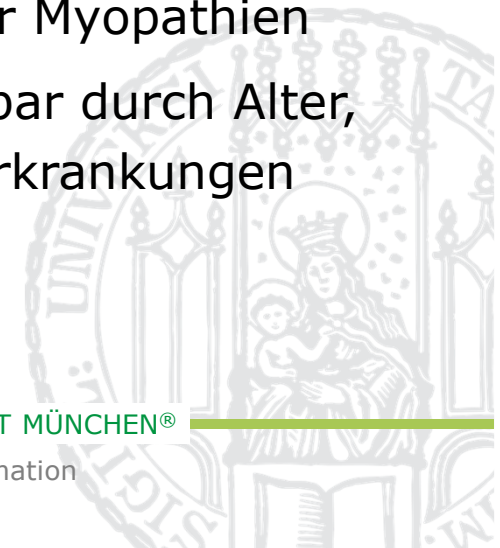
THE IMPORTANCE OF PATIENT SPECIFIC FACTORS FOR HEPATIC DRUG RESPONSE AND TOXICITY

- **Lauschke et al.** Int J Mol Sci 2016;17,1714
 - Bekannte genetische Faktoren beeinflussen und könnten vorab getestet werden:
 - Metabolisierung (z.B. Codein zu Morphin)
 - AM-induzierte Hepatotoxizität (z.B. Flucloxacillin)
 - Immunvermittelte Toxizität (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom durch Carbamazepin)
 - Aber: weitere Einflussfaktoren zu berücksichtigen wie
 - Umwelt/Lebensstil (epigenetische Veränderungen; z.B. 40fache Schwankung CYP3A4-Aktivität)
 - Pathophysiologische (z.B. CYP2C9 bereits deutlich reduziert bei leichter Lebererkrankung)
 - Arzneimittelinteraktionen



CURRENT STATUS OF PERSONALIZED MEDICINE BASED ON PHARMACOGENETICS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE

- **Tomlinson et al.** Exp Rev Prec Med Drug Develp 2016;1:5-8
 - Aktuell Empfehlungen des CPIC für Warfarin, Simvastatin, Clopidogrel
 - Warfarin: 2 kontrollierte Studien zu Dosierung nach genetischer Testung; widersprüchliche Ergebnisse
 - Clopidogrel: widersprüchliche Studienergebnisse; wahrscheinlich Messung der Plättchenaktivität besser als genetische Testung
 - Simvastatin: Genotypisierung erklärt nur 60% der Myopathien
 - Genetische Faktoren fix, aber Phänotyp veränderbar durch Alter, epigenetische Veränderungen durch Lebensstil, Erkrankungen (Diabetes!) u.a.



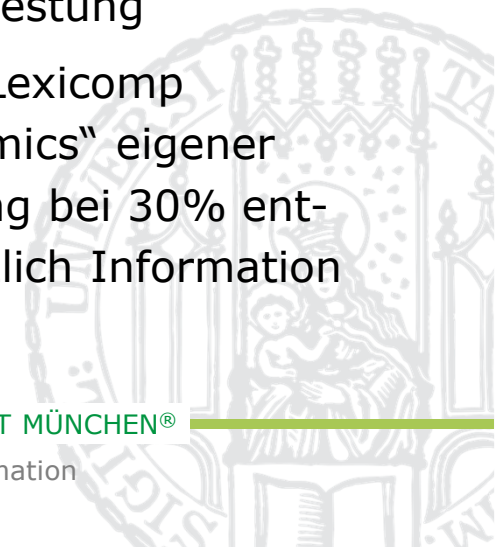
DRUG INFORMATION RESOURCES FOR PHARMACOGENETIC INFORMATION

Reis-Pardal et al. Pharmacogenomics 2016;doi10.1038/tpj.2016.40

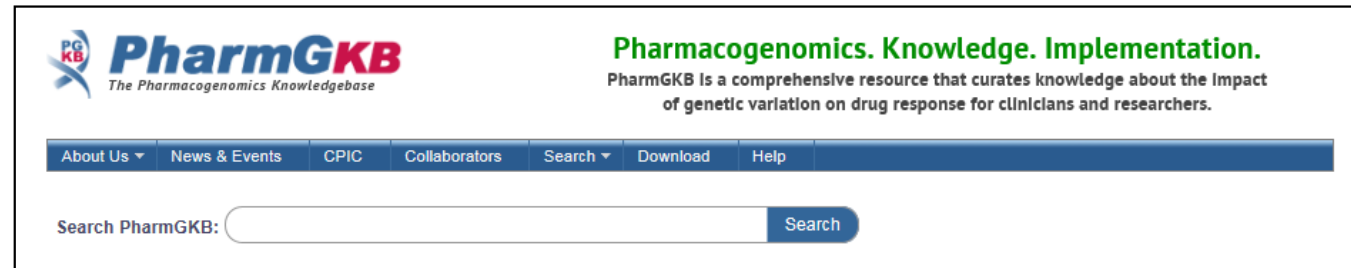
- **Vergleich pharmakogenetischer Angaben zu CYP450 in amerikanischen und europäischen SPC**
- US-SPC enthielt insgesamt häufiger Angaben (51 vs. 26%), mehr zur Prävalenz (59 vs. 25%) und Kinetik bei verschiedenen Phänotypen (82 vs. 48%) und erforderlichen Dosisanpassungen (25 vs. 5%)

Chang et al. J Med Lib Assoc 2016;104:58-61

- **Vergleich von SPC, Lexicomp, Micromedex, Epocrates**
- 27 Arzneistoffe mit Empfehlung für pharmakogenomische Testung
- Insgesamt unzureichend, nur 19% der Monographien berücksichtigten Empfehlung zur Testung
- Bestes Ergebnis Lexicomp („pharmacogenomics“ eigener Punkt, Empfehlung bei 30% enthalten, grundsätzlich Information zu allen 27)



DRUG INFORMATION RESOURCES FOR PHARMACOGENETIC INFORMATION



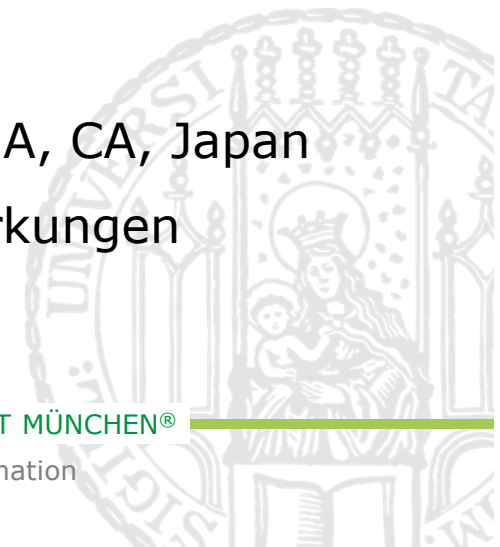
- **Whirl-Carrillo et al.**

Clin Pharmacol Ther 2012;92:4154-7

The Pharmacogenomics Knowledge Base

<https://www.pharmgkb.org/>

- Stanford University; finanziert durch NIH/USA
- pharmakogenomische Daten aus SPC der FDA, EMA, CA, Japan
- Angaben zu Dosierungsempfehlungen, Wechselwirkungen zwischen AM-Gen, Genotyp-Phänotyp



ECONOMIC IMPACT OF PHARMACOGENETIC TESTING

- **Plumpton et al.** Pharmacoeconomics 2016;34:771-93
 - Systematischer Review, Quellen Embase/Medline/NHS Economic Evaluation Database
 - 47 Publikationen
 - Evidence for cost effectiveness:
 - Ja: Abacavir, Carbamazepin, Allopurinol, Clopidogrel
 - Unklar: Azathioprin, Mercaptopurin, Cisplatin, Coumarine, MTX, orale Kontrazeption
 - Nein: Aminoglykoside



ECONOMIC IMPACT OF PHARMACOGENETIC TESTING

- **Alagoz et al.** Pharmacogenomics J 2016;16:129-36
 - Ist eine einmalige pharmakogenetische Testung ökonomisch zur lebenslangen Vermeidung von Nebenwirkungen?
 - Methoden
 - Jährliche Rate von UAW mit Notaufnahme in der Allgemeinbevölkerung: 1,55%; altersadaptiert, z.B. 40-44 Jahre 1,27%/.../75-79 Jahre 3,68%
 - Screening von UAW, ob durch pharmakogenetische Testung vermeidbar
 - Kalkulation: Lebensjahre, Lebensqualität, direkte medizinische Kosten, Tod
 - Ergebnis
 - Beispiel Patient, 40 Jahre: positives Kosten-Nutzen-Verhältnis von 43.165\$ pro Lebensjahr



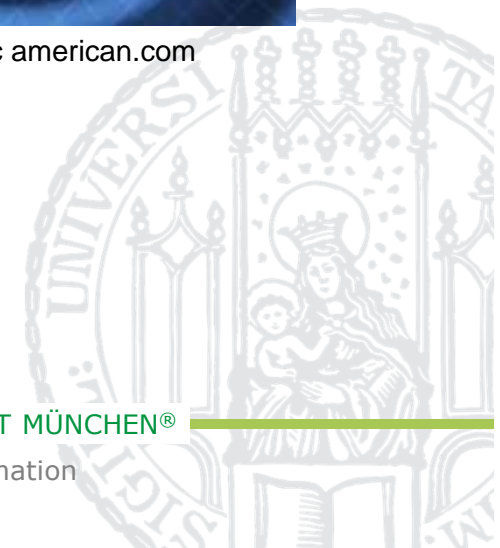
IST ES MIT PRÄZISIONSMEDIZIN WIE MIT DEN GRAVITATIONSWELLEN?

- 1915: Albert Einstein sagt Gravitationswellen voraus
- ... Einstein selbst zweifelt
- 1972: am MIT erste ernsthafte Messungen
- 2016: in Livingston, Louisiana, erstmals nachgewiesen „Breakthrough of the year“ Science, 2016

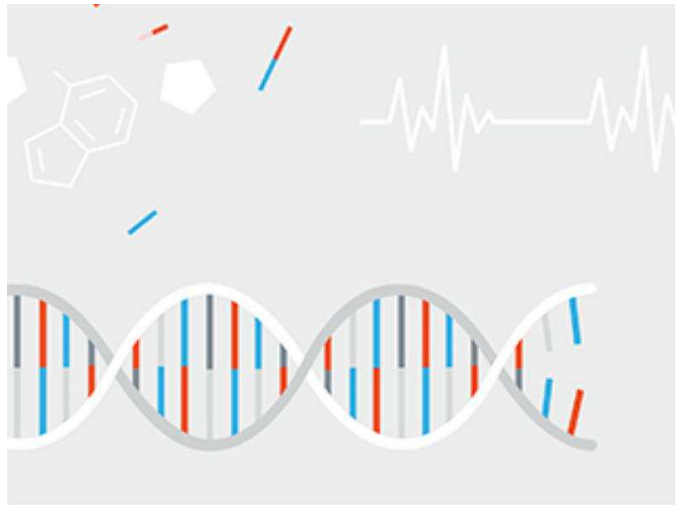


Scientific american.com

Cho A. The cosmos aquiver. Science 2016;354:1516-7



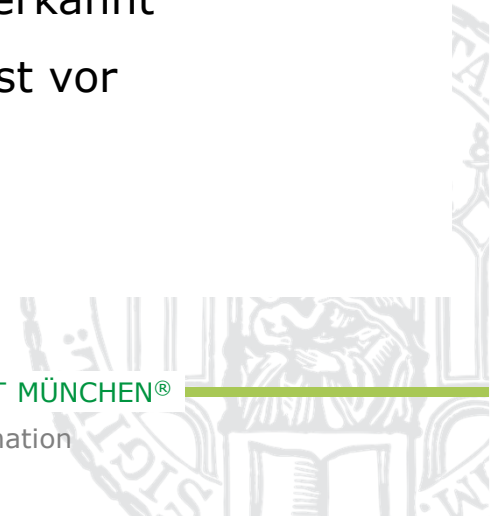
IST ES MIT PRÄZISIONSMEDIZIN WIE MIT DEN GRAVITATIONSWELLEN?



Mint.bz.it

- 4000-200 BC Indien, Ayurveda berücksichtigt individuelle „Konstitution“
- 1902: an Zwillingen genetische Ursachen für Erkrankungen erkannt
- 1967: Bedeutung des genetisch bedingten G6PDH-Mangels für UAW erkannt
- 1998: Trastuzumab bei HER2-exprimierendem Mamma-Ca zugelassen
- 2002: Zusammenhang Abacavir-Wirkung/HLA-Genetik erkannt
- 2007: FDA lässt Gentest vor Warfarinverordnung zu

Nature 2016;537:S52-3



AUSBILDUNG



INCORPORATING A DRUG INFORMATION CONSULT INTO A PHARMACY PRACTICE COURSE TO BUILD LITERATURE SEARCH AND EVALUATION SKILLS (...)

Wittmann et al. 2016; J Pharm Pract

Methoden:

- 90 Pharmaziestudenten, reale AM-Info-Fragen (kardiovaskulär), persönlicher Betreuer
- Kombination aus Lehre (PubMed, strukturierte AM-Info, PICO) und Anwendung in der Praxis in 3 Phasen; Ergebnisprüfung durch Betreuer

Ergebnis:

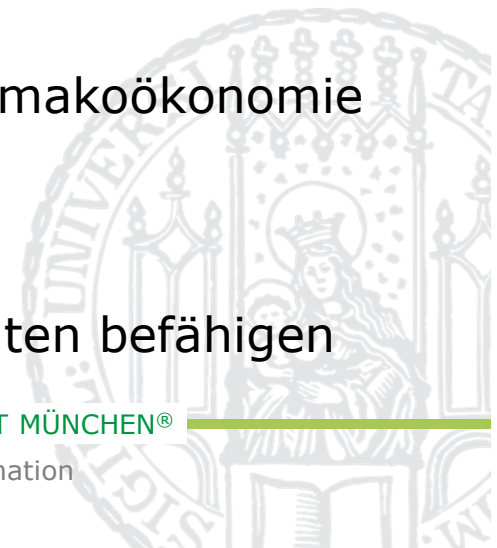
- Recherche, Lesen und Auswertung wissenschaftlicher Literatur, Umgang mit Tertiärliteratur und strukturierte Bearbeitung von AM-Info-Fragen verbessert



INCORPORATING A DRUG INFORMATION CONSULT INTO A PHARMACY PRACTICE COURSE TO BUILD LITERATURE SEARCH AND EVALUATION SKILLS (...)

- Wittmann et al. 2016; J Pharm Pract
 - Hintergrund:
 - „EBM-Befähigung“
 - Frage exakt formulieren
 - Effektive Recherche
 - Kritische Analyse und Bewertung von Literatur
 - Anwendung vorhandener Informationen auf die klinische Situation
 - Bedeutung von AMTS, Spezialisierungen, Pharmakoökonomie nimmt zu

- PS: Universitäten sollen zum wissenschaftlichen Arbeiten befähigen



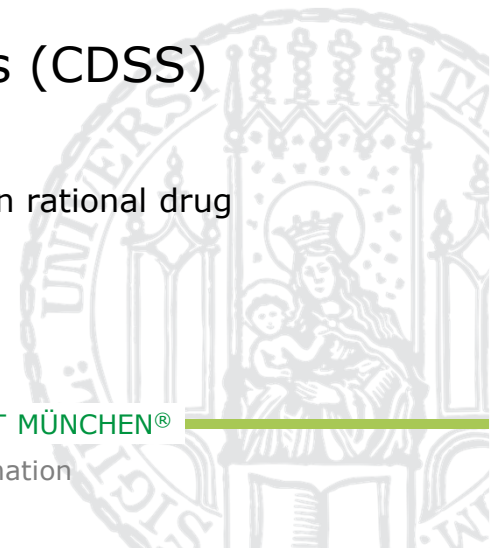
WIE SIEHT DIE ZUKUNFT FÜR AM-INFO AUS?



ANFORDERUNGEN AN DRUG INFORMATION SERVICE STEIGEN

- Multimedikation
- Präzisionsmedizin
- Ärztlicher Zeitmangel
- Patienteninformation aus dem Internet
- Ausmaß publizierter Literatur
- EBM – „Leitlinien-Crash“
- Einflussnahme durch Informationen der Industrie
- Zusammenspiel mit Clinical Decision Support Systems (CDSS)

Reppe et al. Drug information services today: current Role and future perspectives in rational drug therapy. Clin Ther 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.019>



STÄRKE UND POTENTIAL DES DRUG INFORMATION SERVICE

- Unabhängige Information ,
- Patientenindividuelle Informationen,
- unter Einbezug der EBM (soviel oder sowenig, wie vorhanden),
- Zeit und Kompetenz für Recherche und Bewertung,
- Komplexe Fragen beantworten, die aus den Antworten des CDSS entstehen,
- Komplexität des Falles einbezogen, d.h. alle Risikofaktoren
- Strategische Weiterentwicklung internationales Ziel

Reppe et al. Drug information services today: current Role and future perspectives in rational drug therapy. Clin Ther 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.019>;

Medicines Information: Strategic development. International Pharmaceutical Federation (FIP) 2017

