

Abschlussbericht

PaedDos2

Sachbericht

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Etablierung einer evidenzbasierten Dosisdatenbank für Kindermedikamente in Deutschland (PaedDos2)
Förderkennzeichen	2519ATS006
Leitung	Prof. Dr. Antje Neubert (Leitung Zentrale für Klinische Studien in der Pädiatrie) Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher
Projektmitarbeitende	Ursula Gramlich (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin) Dr. Julia Zahn (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin) Dr. Gabriele Ahne (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin) Dr. Irmgard Toni (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin) Patricia Pfaff (stud. Hilfskraft)
Kontaktdaten	Universitätsklinikum Erlangen Kinder- und Jugendklinik Loschgestraße 15 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-36874 Fax.: 09131/85-36873
Laufzeit	01/08/2019 – 31/12/2021
Fördersumme	438.700,00 €
Datum der Erstellung des Abschlussberichtes	01/05/2022

2. Inhaltsverzeichnis

1. Titel und Verantwortliche	1
2. Inhaltsverzeichnis	2
3. Zusammenfassung.....	3
4. Einleitung.....	4
5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	5
6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	6
7. Ergebnisse	6
8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	14
9. Gender Mainstreaming Aspekte	15
10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	16
11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	17
12. Publikationsverzeichnis	18
13. Literaturverzeichnis.....	19

3. Zusammenfassung

Die Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist wegen der häufigen off-label Anwendung, nicht-validierter Dosierungsempfehlungen und fehlender pädiatrischer Darreichungsformen problematisch und anfällig für Medikationsfehler.

In Deutschland existierte bis 2021 kein Standardwerk, in dem systematisch und auf klinisch-pharmakologischer Evidenz basierend, der wissenschaftliche Stand zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen niedergelegt ist.

Ausgangspunkt für den Projektantrag PaedDos2 war das PaedDos1-Projekt, bei dem strukturelle und inhaltliche Grundlagen für die evidenzbasierte Informationsplattform Kinderformularium.DE geschaffen wurden. Am Ende der zweijährigen Förderphase von PaedDos1 enthielt die Datenbank Kinderformularium.DE vollumfänglich recherchierte Monographien zu insgesamt 110 Wirkstoffen.

Das Ziel des PaedDos2-Projektes war es, die evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder und Jugendliche, Kinderformularium.DE, in Deutschland zu vervollständigen und zu etablieren sowie Strukturen für einen dauerhaften und nachhaltigen Betrieb zu schaffen.

In den Jahren 2019 und 2020 wurden alle technischen, rechtlichen und inhaltlichen Vorbereitungen für die Freischaltung der Datenbank im Januar 2021 getroffen. Am 18. Januar 2021 wurde das Kinderformularium.DE für alle Angehörigen der Heilberufe in Deutschland unter www.kinderformularium.de online verfügbar gemacht.

Die Datenbank wurde während der Projektlaufzeit (08/2019 – 12/2021) inhaltlich um 278 neue Monographien erweitert. Ende 2021 standen 475 Wirkstoffmonographien unter www.kinderformularium.de zur Verfügung. Alle bereits zuvor veröffentlichten Monographien wurden während der Projektlaufzeit einem Aktualisierungsprozess unterzogen.

Es wurde ein Expertenbeirat mit Expertinnen und Experten aus diversen pädiatrischen Subspezialitäten innerhalb Deutschlands gegründet, der das Kinderformularium.DE mit klinischer Expertise begleitet und berät. Auch die internationalen Kooperationen wurden während der Projektlaufzeit mit virtuellen Projekttreffen zwischen den Partnern in den Niederlanden, Österreich, Norwegen und Deutschland gefördert. Damit konnte die bereits geschaffene Grundlage, langfristig länderübergreifend pädiatrisch-pharmakologisches Expertenwissen zu nutzen und ökonomisch sinnvoll eine Datenbank auf wissenschaftlich sehr hohem Niveau zu etablieren, weiter ausgebaut werden.

Seit Freischaltung der Datenbank war ein Anstieg der Nutzungszahlen pro Monat von knapp 400 Nutzerinnen und Nutzern im Januar 2021 auf knapp 2 300 Nutzerinnen und Nutzern im Dezember 2021 zu verzeichnen. Die Seitenaufrufe pro Monat stiegen von 7 900 Aufrufen im Januar 2021 auf 26 095 im Dezember 2021. Außerdem zeigte eine steigende Anzahl an Anfragen von Nutzerinnen und Nutzern aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich sowie Softwareanbietern das wachsende Interesse an der Informationsplattform Kinderformularium.DE. Zur breiteren Bekanntmachung wurden im Jahr 2021 verschiedene Artikel und Pressemitteilungen in der pharmazeutischen und medizinischen Fachpresse veröffentlicht [1-9].

4. Einleitung

Die Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist wegen der häufigen off-label Anwendung, nicht-validierter Dosierungsempfehlungen und fehlender pädiatrischer Darreichungsformen problematisch und anfällig für Medikationsfehler [10-14]. Mit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung (EG Nr. 1901/2006) vor mittlerweile gut 15 Jahren wurden pharmazeutische Unternehmen verpflichtet, vor der Zulassung eines Arzneimittels der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) einen Entwicklungsplan für die Anwendung des Arzneimittels bei Kindern vorzulegen.

Seither ist die Zahl der klinischen Studien mit Kindern zwar angestiegen, allerdings betrifft es vor allem innovative Arzneimittel, die im Fokus der Forschung stehen. Ältere, lang etablierte Arzneimittel mit abgelaufenem Patentschutz, die trotz fehlender pädiatrischer Zulassung besonders häufig in der Kinder- und Jugendmedizin eingesetzt werden, sind dagegen aufgrund eines fehlenden wirtschaftlichen Anreizes von der Forschung durch pharmazeutische Unternehmen weitestgehend ausgenommen [15, 16]. Der speziell hierfür geschaffene finanzielle Anreiz in Form einer *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) nach Artikel 30 der Kinderarzneimittelverordnung führte bisher lediglich zu sechs Zulassungen. Das Ergebnis dieses speziell für Kinder eingerichteten Zulassungsverfahrens wurde von der Europäischen Kommission als Enttäuschung bewertet [17]. Demzufolge werden evidenzbasierte Antworten durch Zulassungsstudien auf die Frage nach der richtigen Anwendung dieser Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen auch zukünftig für viele Fälle ausbleiben.

Unsicherheiten in der richtigen Anwendung, vor allem der Dosierung von Arzneimitteln, führen zu einer großen Variabilität in der Therapie. Eine Untersuchung zum Einsatz von Ciprofloxacin und Fluconazol bei Neugeborenen mit schweren Infektionen ergab, dass in Europa allein für den Einsatz von Fluconazol mehr als 10 verschiedene Dosierungsschemata Anwendung finden. Interessanterweise bestehen die Unterschiede nicht nur zwischen den Ländern, sondern auch innerhalb der Länder werden verschiedene Dosierungen eingesetzt [18, 19].

In Deutschland existierte bis 2021 weder eine Datenbank noch ein Standardwerk, in dem systematisch und auf klinisch-pharmakologischer Evidenz basierend der wissenschaftliche Stand zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen niedergelegt ist. Die meisten Kitteltaschenbücher bestehen aus empirisch gesammelten Informationen ohne Angabe der Informationsquelle oder des Evidenzgrades. Dies prädestiniert fehlerhafte Dosierungsvorschläge. Gerade für die häufige off-label Anwendung sind diese Details entscheidend, um eine rationale, evidenzbasierte Therapie für einen Patienten oder eine Patientin zu finden und gleichzeitig das Risiko der Arzneimittelanwendung zu minimieren.

In anderen Ländern (z. B. in Großbritannien, Niederlande, Schweiz) hat eine staatlich geförderte nationale Datenbank für Kinderarzneimittel einen signifikanten Fortschritt in der pädiatrischen Pharmakotherapie gebracht [20-23].

Im Rahmen des Vorgängerprojektes PaedDos1 aus dem Aktionsplan 2013 – 2015 des Bundesministeriums für Gesundheit („Erarbeitungen von Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Kindern, insbesondere im stationären Bereich“ (Maßnahme 16)) wurden die strukturellen und inhaltlichen Grundlagen für eine evidenzbasierte Informationsplattform für Deutschland geschaffen. Am Ende der zweijährigen Förderphase von PaedDos1 enthielt die Datenbank Kinderformularium.DE vollumfänglich recherchierte Monographien zu insgesamt 110 Wirkstoffen.

Das Projekt PaedDos2 knüpft an das PaedDos1-Projekt an mit dem Ziel, die evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder und Jugendliche Kinderformularium.DE in Deutschland zu vervollständigen und zu etablieren sowie Strukturen für einen dauerhaften und nachhaltigen Betrieb zu schaffen.

PaedDos2 stand, wie auch bereits PaedDos1, unter der Leitung der Kinder- und Jugendklinik Erlangen (Prof. Dr. Antje Neubert, Prof. Dr. Wolfgang Rascher). Die inhaltliche Umsetzung erfolgte durch die Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen in Zusammenarbeit mit dem niederländischen Kinderformularium (Lizenzvertrag mit Kinderformularium B.V.). Die internationale Kollaboration wurde um die Partnerländer Österreich und Norwegen erweitert.

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Das Projekt ist wie folgt gegliedert. Jeder Aspekt ist ein eigenständiges Teilziel:

1. Vervollständigung der Datensätze

Freigabe und Veröffentlichung von insgesamt 700 Wirkstoffmonographien.

2. Schaffung eines Prozesses zur regelmäßigen Aktualisierung der Datensätze

Standardverfahrensanweisung zur regelmäßigen Aktualisierung der Datensätze.

3. Aktualisierung bereits existierender Wirkstoffe

Freigabedatum aller Einträge liegt nicht weiter als 24 Monate zurück.

4. Etablierung der Strukturen für ein Editorial Board

Statut für ein Editorial Board.

5. Evaluation der Nutzung externer bereits etablierter Arzneimittelinformationssysteme

Kontakte mit Herstellern von Arzneimittelinformationen z.B. ABDA, MMI - Gelbe Liste, ifap.

6. Erweiterung der internationalen Kooperationen

Fortschreibung des Kooperationsvertrages mit dem Niederländischen Kinderformularium (NKFK), Aufbau eines Netzes mit weiteren beteiligten Ländern.

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Die Durchführung des Projektes war an das Erreichen der folgenden Meilensteine gekoppelt.

Meilenstein 1	Fortschreibung des Kooperationsvertrages mit dem Niederländischen Kinderformularium (NKFK), Aufbau eines Netzes mit weiteren beteiligten Ländern	M1 / November 2019
Meilenstein 2	Kontakte mit Herstellern von Arzneimittelinformationen z.B. ABDA, MMI - Gelbe Liste, ifap	M2 / Dezember 2019
Meilenstein 3	Statut für ein Editorial Board	M3 / Oktober 2020
Meilenstein 4	Standardverfahrensanweisung zur regelmäßigen Aktualisierung der Datensätze	M4 / Dezember 2020
Meilenstein 5	Freigabedatum aller Einträge liegt nicht weiter als 24 Monate zurück	M5 / Dezember 2021
Meilenstein 6	Freigabe und Veröffentlichung von insgesamt 700 Wirkstoffmonographien	M6 / Dezember 2021
Meilenstein 7	Abschlussbericht	M7 / Dezember 2021

Bis zum Projektende konnten die Teilziele und Meilensteine M1, M3, M4, M5, M7 vollständig umgesetzt bzw. erreicht werden.

Die Meilensteine M2 (Kontakt mit Herstellern von Arzneimittelinformationen) und M6 (Freigabe und Veröffentlichung von insgesamt 700 Wirkstoffmonographien) wurden nicht ganz vollumfänglich erreicht. Die ausführlichen Erläuterungen der einzelnen Meilensteine finden sich unter Punkt 7.

7. Ergebnisse

In den Jahren 2019 und 2020 wurden alle technischen, rechtlichen und inhaltlichen Vorbereitungen für die Freischaltung der Datenbank im Januar 2021 für alle Angehörige der Heilberufe in Deutschland getroffen. Am 18. Januar 2021 wurde das Kinderformularium.DE für alle medizinischen Fachberufe online unter www.kinderformularium.de verfügbar gemacht. Die Freischaltung war möglich geworden, weil die Evaluation des Arzneimittelinformationssystems PaedAMIS im Rahmen des KiDSafe-Projektes des Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Ende 2020 abgeschlossen werden konnte.

Die Datenbank wurde während der Projektlaufzeit (08/2019 – 12/2021) inhaltlich um 278 neue Monographien erweitert. Ende 2021 standen 475 Wirkstoffmonographien auf

www.kinderformularium.de zur Verfügung. Alle bereits zuvor veröffentlichten Monographien wurden während der Projektlaufzeit einem Aktualisierungsprozess unterzogen.

Im Rahmen des durch den Innovationsfond des G-BA geförderten Projektes KiDSafe wurde der Nutzen der Kinderdosierungsdatenbank zusammen mit weiteren Maßnahmen, wie pädiatrisch-pharmakologischen Qualitätszirkeln und Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehlern in der pädiatrischen Praxis zwischen Oktober 2018 und Juni 2020 evaluiert [24]. Es konnte ein positiver Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit gezeigt werden.

Im Folgenden werden die Teilziele des Projektes und deren Ergebnisse unter Bezugnahme auf die Datenbasis einzeln aufgeschlüsselt.

Teilziel 1: Vervollständigung der Datensätze

Indikator zur Messung der Zielerreichung: Freigabe und Veröffentlichung von insgesamt 700 Wirkstoffmonographien

Erstellung der Wirkstoffmonographien / Vervollständigung der Datensätze

Während der Projektlaufzeit (01/08/2019 – 31/12/2021) wurden 278 neue Wirkstoffmonographien für die PaedDos-Datenbank Kinderformularium.DE erstellt. Ende 2021 enthielt die Datenbank somit 475 veröffentlichte Wirkstoffmonographien.

Folgende Wirkstoffgruppen klassifiziert nach anatomischer Hauptgruppe (Level 1 ATC-Code) wurden bis Ende 2021 im Kinderformularium.DE veröffentlicht:

Tabelle 1: Wirkstoffgruppen klassifiziert nach anatomischer Hauptgruppe (Level 1 ATC-Code) im Kinderformularium.DE bis Ende 2021

ATC-Ziffer	Anatomische Hauptgruppe	N	Prozent
J	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	81	17%
N	Nervensystem	74	16%
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	61	13%
R	Respirationstrakt	47	10%
C	Kardiovaskuläres System	43	9%
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	36	8%
D	Dermatika	32	7%
B	Blut und blutbildende Organe	24	5%
M	Muskel- und Skelettsystem	18	4%
H	Systemische Hormonpräparate, Sexualhormone und Insuline	15	3%
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	15	3%
S	Sinnesorgane	14	3%
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	8	2%
V	Varia	7	1%
	Summe	475	100%

Die Auswahl der Wirkstoffmonographien wurde über die bereits 2019 erstellte Liste der 300 Wirkstoffe, die für die Pädiatrie in Deutschland besonders relevant sind, getroffen. Die Wirkstoffe wurden auf Grundlage von Verwaltungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung und der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen sowie Anfragen von pädiatrischen Fachgesellschaften in Deutschland ausgewählt. Die Liste wurde mit neuen, innovativen Wirkstoffzulassungen für die Pädiatrie sowie mit Wirkstoffen ergänzt, für die bereits Risiko-Nutzen-Analysen durch das Kinderformularium.nl erstellt wurden. Zudem wurden Wirkstoffe aufgenommen, die durch Nutzerinnen und Nutzer der Datenbank im Rahmen des KiDSafe-Projektes an das PaedDos-Team herangetragen wurden.

Mit diesem Priorisierungsprozess sollte gewährleistet werden, dass bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Etablierung der Datenbank ein möglichst großer Nutzen für die Angehörigen der Heilberufe vorhanden ist.

War für den jeweiligen Wirkstoff bereits eine Monographie im niederländischen oder österreichischen Kinderformularium vorhanden, wurde diese als Grundlage für die deutsche Monographie verwendet. Durch das PaedDos-Team wurden Recherchen zum Zulassungsstatus, den verfügbaren Handelspräparaten und gängigen Rezepturherstellungen in Deutschland durchgeführt. Zudem wurden die Dosierungsempfehlungen mit nationalen und internationalen Leitlinien und ggf. Ergebnissen aus klinischen Studien abgeglichen und untermauert. Vor Veröffentlichung im Kinderformularium.DE wurden die Monographien durch klinische Expertinnen und Experten geprüft und freigegeben.

Um den aktuellen Stand der Recherchen, neue Wirkstoffmonographien und komplexe Sachverhalte zu besprechen, fanden während der gesamten Projektlaufzeit von PaedDos2 regelmäßige (meist wöchentliche) Treffen des Projektteams statt.

Die Recherche und Erarbeitung der Wirkstoffmonographien im Rahmen des PaedDos2 Projektes wurde während der Projektlaufzeit weiter ausgebaut und optimiert. Im Folgenden werden einige Punkte dieser Optimierung erläutert.

Standardmonographie

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit und Nutzerfreundlichkeit wurde eine Standardmonographie erstellt. Diese spezielle Monographie, die nur im Backend der Datenbank für die Mitarbeitenden im Kinderformularium verfügbar ist, enthält Abschnitte aus bereits veröffentlichten Monographien um bei der Erstellung neuer Einträge als Vorlage für einen einheitlichen Aufbau und eine standardisierte Formatierung zu dienen.

Zulassungsstatus und Präparate

Der Zulassungsstatus der Dosierungsempfehlungen sowie für Kinder besonders geeignete Handelspräparate werden für jeden Wirkstoff systematisch recherchiert und die Ergebnisse für die Nutzerinnen und Nutzer übersichtlich aufbereitet. Konnte der Zulassungsstatus mittels Fachinformation nicht eindeutig festgestellt werden, wurde dieser in Absprache mit dem jeweiligen Zulassungsinhaber sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) besprochen und abgestimmt.

Es wurde eine Kennzeichnung des Zulassungsstatus direkt auf Dosierungsebene etabliert. Dieser Off-label-Hinweis befindet sich jeweils direkt unter einer Dosierungsempfehlung, die als off-label Use hinsichtlich Indikation oder Altersgruppe bewertet wurde, in pinker Farbe (siehe Abbildung 2). Der Hinweis ermöglicht den Nutzerinnen und Nutzern ein schnelles Erkennen einer Off-label-Dosierungsempfehlung, sodass mögliche Konsequenzen, wie Aufklärungsgespräch und Dokumentation, klar ersichtlich sind.

Um eine schnelle Übersicht der verfügbaren Darreichungsformen und Stärken eines Wirkstoffes zu ermöglichen, wurde eine Schnellübersicht eingeführt, welche im jeweiligen Präparate-Abschnitt an erster Stelle erscheint.

Risiko-Nutzen-Analysen

Die den Dosierungsempfehlungen von nicht zugelassenen Arzneimitteln oder Indikationen zugrundeliegenden systematischen Literaturrecherchen (Risiko-Nutzen-Analysen) werden mit Fachinformationen und nationalen sowie internationalen Leitlinien abgeglichen, um sie somit auf Eignung für die Arzneimitteltherapie in Deutschland zu überprüfen. Durch den Lizenzgeber wurden technische Strukturen geschaffen, welche die Zusammenarbeit zwischen den Partnerprojekten verbessern, so dass Synergien besser genutzt werden können. So wurde beispielsweise der Zugang zu Risiko-Nutzen-Analysen durch die Einführung einer gemeinsamen Cloud für die Dokumentenablage vereinfacht.

Für Wirkstoffe, deren Dosierungsempfehlungen einem Off-label Use entsprechen und bisher nur auf Tertiärliteratur basierten, wurden systematische Recherchen der Primär- und Sekundärliteratur durch das Team des Kinderformularium.DE durchgeführt (n=7).

Erweiterung des Informationsangebots und der technischen Funktionen der Datenbank

Die Datenbank wurde technisch weiter ausgebaut – einerseits um weitere Informationen zur Verfügung zu stellen und andererseits um die Kommunikation zwischen den Partnerländern zu verbessern.

Neben den bereits bekannten Inhalten der Datenbank stehen nun Felder für Informationen zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) und zur Überdosierung zur Verfügung, die sukzessive mit Inhalten befüllt werden.

Erreichen des Teilziels 1: 700 Wirkstoffmonographien im Kinderformularium.DE

Bei der ursprünglichen Planung des PaedDos2 Projektantrags orientierten wir uns an der im niederländischen Kinderformularium bereits veröffentlichten Anzahl an Wirkstoffmonographien. Hier waren im Jahr 2019 bereits über 700 Monographien vorhanden. Bei der detaillierten Planung der Bearbeitung und Veröffentlichung der Wirkstoffmonographien für die deutsche Datenbank fiel auf, dass einige der im niederländischen Kinderformularium veröffentlichten Monographien für die pädiatrische Pharmakotherapie in Deutschland nicht relevant sind. Gründe sind unter anderem, dass es besser geeignete Alternativen gibt, die in Deutschland standardmäßig verordnet werden und diverse me-too Präparate in Deutschland bei Kindern nicht verwendet werden. Auch wurden Monographien nicht bearbeitet, für die in Deutschland kein Handelspräparat mit dem jeweiligen Wirkstoff verfügbar ist. Hierzu gehören unter anderem einige Vertreter der Antihistaminika der ersten und zweiten Generation (z.B. Alimemazin, Oxomemazin, Fexofenadin) und Antiinfektiva (z.B. Feneticillin, Cefalotin, Mecillinam). Es wurde daher beschlossen, in Deutschland nicht relevante Monographien zunächst nicht aufzunehmen und den Fokus auf die Vollständigkeit und Aktualität der

anderen Monographien zu legen. Die Ende 2021 veröffentlichten Wirkstoffmonographien (n=475) decken den größten Teil der für die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen relevanten Wirkstoffe ab.

Aufgrund neuer Zulassungen sowie neuer Studiendaten zu Wirkstoffen bei Kindern und Jugendlichen wird die Anzahl der veröffentlichten Wirkstoffmonographien im Kinderformularium.DE auch nach dem PaedDos2 Projekt weiter ansteigen.

Teilziel 2: Schaffung eines Prozesses zur regelmäßigen Aktualisierung der Datensätze

Regelmäßige Aktualisierungen der Datensätze sind für den langfristigen Erfolg des Kinderformularium.DE unerlässlich. Einerseits müssen neue Sicherheitsdaten von Arzneimitteln möglichst schnell in die Monographien der Informationsplattform Eingang finden. Andererseits sind regelmäßige Aktualisierungszyklen der gesamten Monographien notwendig, um die Aktualität der Inhalte zu gewährleisten.

Dieses Teilziel gliedert sich in zwei Abschnitte, welche die verschiedenen Aktualisierungsarten adressiert.

- Ad-hoc-Aktualisierungen bei sicherheitsrelevanten Neuigkeiten (kurzfristig)
- Aktualisierungszyklus der gesamten Monographie (alle 24 Monate) (Teilziel 3)

Teilziel 5 „Evaluation der Nutzung externer bereits etablierter Arzneimittelinformationssysteme“ ist Teil der Informationsgewinnung, insbesondere für die Ad-hoc-Aktualisierungen. Daher wird dieses Teilziel bereits unter dem Teilziel 2 „Schaffung eines Prozesses zur regelmäßigen Aktualisierung der Datensätze“ beschrieben.

Teilziel 5 „Evaluation der Nutzung externer bereits etablierter Arzneimittelinformationssysteme“ - Kontakte mit Herstellern von Arzneimittelinformationen z.B. ABDA, MMI - Gelbe Liste, ifap

Initial war geplant, dass Information zu Neuigkeiten auf dem Arzneimittelmarkt, wie z.B. Änderungen der Fachinformationen, über externe Arzneimitteldatenanbieter gewonnen werden können. Dafür wurde bereits frühzeitig im PaedDos2-Projekt Kontakt mit externen Firmen, z.B. Pharmazie.com, Gelbe Liste®, aufgenommen. Erste Kontakte mit den Anbietern zeigten, dass eine Zusammenarbeit zum Zeitpunkt der Entwicklung und Etablierung der Datenbank noch nicht realistisch ist. Außerdem zeichnete sich ab, dass hohe Kosten entstehen würden, die mit der bestehenden Förderung und auch im Hinblick auf eine Verstetigung nicht tragbar erschienen. Daher wurde entschieden, dieses Ziel auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben, wenn eine dauerhafte Förderung und Etablierung der Datenbank weiter vorangeschritten ist.

Es wurden daher Arzneimitteldatenanbieter unabhängige Prozesse entwickelt, die die Aktualität der Informationen im Kinderformularium.DE sicherstellen.

Ad-hoc-Aktualisierungen bei sicherheitsrelevanten Neuigkeiten (kurzfristig)

Zum einen wurden monatliche Überprüfungen der Arzneimitteländerungen eingeführt, die auf der Seite der Gelben Liste (<https://www.gelbe-liste.de/aenderungen>) veröffentlicht werden. Mittels dieser Durchsicht werden für das Kinderformularium relevante Änderungen hinsichtlich Zulassung, Dosierungsangaben sowie Hilfsstoffen in Fertigarzneimitteln ermittelt. Zusätzlich erfolgten

Abonnements des Pädiatrie Newsletters der Gelben Liste für Informationen zu Neueinführungen. Außerdem wurden die BfArM RSS-Feeds „Rote-Hand- und Informationsbriefe“ sowie „Pharmakovigilanz“ zur Ermittlung sicherheitsrelevanter Neuerungen abonniert.

Bei zentral zugelassenen Arzneimitteln ist die internationale Kooperation mit den Projektländern beim Aktualisierungsprozess von Vorteil. Durch die Masterdatenbank ist es technisch möglich, inhaltliche Änderungen in kinderrelevanten Feldern, wie z.B. kinderspezifische Warnhinweise, an die Partnerländer zu transferieren. Die Änderung/Ergänzung wird in englischer Sprache in die Datenbank eingepflegt. In der nationalen Datenbank wird diese Information durch das Kinderformularium.DE-Team auf Übertragbarkeit und Korrektheit überprüft und ins Deutsche übersetzt. Durch diesen Prozess können alle Partnerprojekte profitieren, da wichtige Informationen mithilfe von Work-Sharing-Verfahren schneller in die Datenbanken aufgenommen und umgesetzt werden können.

Für das Kinderformularium.DE relevante Neuigkeiten, die über die oben genannten Informationswege identifiziert werden, werden nach einem festgelegten Schema monatlich durch Mitarbeitende des Kinderformulariums geprüft und in die Datenbank eingepflegt. Bei äußerst relevanten Sicherheitsinformationen, wie z.B. neuen Kontraindikationen, werden die Änderungen innerhalb weniger Tage in die Datenbank implementiert. Vor Veröffentlichung auf Kinderformularium.DE werden die Einträge durch mindestens eine zweite Person des Kinderformularium Teams im Peer-Review-Verfahren überprüft.

Teilziel 3: Aktualisierung bereits existierender Wirkstoffe

Indikator zur Messung der Zielerreichung: Freigabedatum aller Einträge liegt nicht weiter als 24 Monate zurück

Neben den in Teilziel 2 genannten ad-hoc Aktualisierungen wurden Monographien, deren erstes Veröffentlichungsdatum länger als 24 Monate zurückliegt, im Rahmen von PaedDos2 auf Aktualität geprüft und aktualisiert.

Liegt das Veröffentlichungsdatum einer Monographie länger als 24 Monate zurück, wird der Aktualisierungsprozess der gesamten Monographie-Inhalte angestoßen. Dafür wird zunächst eine Recherche nach dem jeweiligen ATC-Code in der ADBA-Datenbank durchgeführt und alle Handelspräparate in einer Excel-Datei dokumentiert. Wurden die Fachinformationen der in der Monographie verlinkten Präparate seit dem letzten Aktualisierungs-/Veröffentlichungsdatum aktualisiert, werden die Felder des Kinderformulariums mit den Inhalten der Fachinformationen abgeglichen und angepasst.

Außerdem werden die Dosierungsempfehlungen und kinderspezifischen Felder des Kinderformularium.DE mit den Inhalten der Masterdatenbank abgeglichen.

Als Hilfsmittel für den Aktualisierungsprozess wurde das Projektmanagementtool Asana eingeführt.

Nutzerinnen und Nutzer sowie der Expertenrat des Kinderformularium.DE werden darauf sensibilisiert, Änderungen an das Team des Kinderformularium.DE zu kommunizieren. Zudem findet ein regelmäßiger Austausch mit Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der pädiatrischen Pharmakotherapie zu Inhalten des Kinderformulariums statt. So kann zusätzlich ein Beitrag zur Aktualität des Kinderformularium.DE geleistet werden, insbesondere in Bezug auf den aktuellen Stand in der klinischen Praxis.

Alle Änderungen in der Datenbank erfolgen im Peer-Review-Verfahren.

Teilziel 4: Etablierung der Strukturen für ein Editorial Board (Expertenbeirat)

Indikator zur Messung der Zielerreichung: Statut für ein Editorial Board

Für die Erstellung von praxisrelevanten Dosierungsempfehlungen sind Expertenmeinungen von Pädiatern und Pädiaterinnen, Fachpersonal der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Pharmakologen und Pharmakologinnen in Deutschland unerlässlich, besonders für die in der Pädiatrie eingesetzten Arzneistoffe mit wenig verfügbarer Evidenz. Aus diesem Grund wurde ein Prozess entwickelt, bei dem die Empfehlungen des Kinderformularium.DE auf nationaler Ebene von unabhängigen Expertinnen und Experten überprüft und freigegeben werden.

Durch die aktive Teilnahme einer Mitarbeiterin des Kinderformularium.DE an einem Editorial Board Meeting in den Niederlanden in 2019 konnten wertvolle Erfahrungen für die Etablierung eines Editorial Boards (Expertenbeirat) in Deutschland gewonnen und zudem die Kooperation zwischen Deutschland und den Niederlanden auch auf inhaltlicher Ebene intensiviert werden.

2020 wurden Einladungen zur Teilnahme im Expertenbeirat des Kinderformularium.DE an eine Auswahl unabhängiger Expertinnen und Experten mit pädiatrisch-pharmakologischer Expertise in Deutschland versendet. Es wurde Wert daraufgelegt, dass die pädiatrischen Subspezialitäten möglichst breit im Expertenbeirat repräsentiert sind.

Zwölf Expertinnen und Experten wurden kontaktiert, von denen alle der Teilnahme im Expertenbeirat zugestimmten. Eine Liste der Expertinnen und Experten findet sich in Anlage 1.

Einbeziehung des Expertenbeirats

Im November 2020 fand das erste virtuelle Expertenbeirat-Treffen mit zehn der zwölf Mitglieder sowie dem PaedDos-Team statt. Ein ursprünglich angedachtes persönliches Treffen war aufgrund der Corona-Pandemie nicht möglich.

Als Ergebnis des Meetings wurden 50 Wirkstoffe, die für das Kinderformularium erarbeitet werden sollten, mit dem Expertenbeirat abgestimmt. Zukünftig ist die Zusendung neuer Monographien (fachspezifisch) sowie Fragen zu speziellen Indikationsgebieten an die Expertinnen und Experten geplant.

Im Jahr 2021 wurden 29 Anfragen an den Expertenbeirat des Kinderformulariums gestellt. Die Anfragen beinhalteten unter anderem die Abfrage des Bedarfs und des Einsatzes (z.B. Dosierungen) bestimmter Wirkstoffe in der klinischen Praxis in Deutschland.

Zudem wurde der Expertenbeirat in die Entscheidung miteinbezogen, ob ein DocCheck-Login für das Kinderformularium.DE weiterhin relevant ist. Die Umfrage ergab, dass der Großteil der Expertinnen und Experten den passwortgeschützten Zugang als nicht zwingend notwendig erachtet.

Teilziel 6: Erweiterung der internationalen Kooperationen

Indikator zur Messung der Zielerreichung: Fortschreibung des Kooperationsvertrages mit dem Niederländischen Kinderformularium (NKFK), Aufbau eines Netzes mit weiteren beteiligten Ländern.

Im November 2019 wurde der Lizenzvertrag mit dem niederländischen Kinderformularium bis 31.10.2021 verlängert.

Zur Kooperation mit dem niederländischen Kinderformularium sind während der Projektlaufzeit von PaedDos2 Vertreter und Vertreterinnen aus Österreich und Norwegen hinzugekommen (siehe Abbildung 3). Ziele der internationalen Kollaboration sind die Nutzung vorhandener Kenntnisse sowie der gleichen technischen Infrastruktur, die bestmögliche internationale Harmonisierung und Work-Sharing-Verfahren zur Gewinnung und Bereitstellung von pädiatrischen Arzneimittelinformationen, die auf der bestverfügbaren Evidenz basieren.

Österreich erarbeitet unter Leitung von Prof. Dr. Christoph Male-Dressler eine nationale Datenbank mit dem Titel „kindermedika.at“, analog zu der deutschen Datenbank „Kinderformularium.DE“. Kindermedika ist ein Projekt der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und wird durch Mittel der „Gemeinsamen Gesundheitsziele aus dem Rahmen-Pharmavertrag“ und des Dachverbands der Sozialversicherungsträger gefördert. Die Datenbank ist im April 2021 für österreichische Nutzer freigeschaltet worden [25].

Zwischen dem österreichischen und deutschen Projektteam findet ein intensiver Austausch statt. Aufgrund von Analogien der beiden Projekte und der gemeinsamen Sprache können bestimmte Arbeitsschritte aufgeteilt werden. Dazu gehören unter anderem die grundlegende sprachliche Überarbeitung der aus dem Niederländischen übersetzten Monographien und die Überprüfung der Dosierungsempfehlungen anhand nationaler und internationaler Leitlinien, sowie eine standardisierte Wechselwirkungsrecherche.

Im Januar 2020 fand ein Treffen zwischen dem österreichischen und deutschen Projektteam in Wien statt. Das Treffen hatte zum Ziel die Zusammenarbeit zwischen den beiden deutschsprachigen Ländern zu verbessern, indem z.B. durch Work-Sharing-Verfahren die Überarbeitung neuer Wirkstoffmonographien optimiert wird. Es wurden gemeinsame Prozesse definiert und eine Liste der zu bearbeitenden Wirkstoffe abgestimmt.

Auch Norwegen ist dem Projekt „Kinderformularium“ beigetreten und arbeitet aktuell an der Übersetzung und Anpassung der niederländischen Datenbank an die norwegischen Gegebenheiten. Die Datenbank wird unter dem Namen KOLBE veröffentlicht und wurde im November 2021 für die norwegischen Nutzer unter www.koble.info freigeschaltet [26].

Das Hinzukommen weiterer Länder erforderte eine grundlegende Überarbeitung der Datenbankstruktur im Hintergrund der Weboberfläche des Kinderformulariums. Es wurde ein neues Datenbanksystem eingeführt, welches zusätzlich zu den nationalen lokalen Datenbanken in der jeweiligen Landessprache eine internationale globale „Masterdatenbank“ in Englisch beinhaltet. Updates und Änderungen der lokalen Datenbanken können nun über die englische Masterdatenbank zwischen den Ländern ausgetauscht, an die länderspezifischen Gegebenheiten angepasst und in die lokale Datenbank übernommen werden.

Die Einführung dieses weitreichenden Datenbankupdates war mit einem hohen Zeitaufwand für das PaedDos-Projektteam verbunden, um neue Funktionen zu testen, Fehlerberichte zu erstellen und neue Prozesse zu etablieren. Dadurch kam es im dritten und vierten Quartal 2019 zu leichten Verzögerungen des Zeitplans der Wirkstoffbearbeitungen.

Im Hinblick auf die Etablierung eines europäischen Arzneimittelinformationssystems für die Pädiatrie ist die Überarbeitung der Datenstruktur jedoch als sehr positiv zu werten.

Ein internationales Treffen der Projektpartner und -partnerinnen aus den Niederlanden, Österreich, Norwegen und Deutschland war für April 2020 geplant. Wegen der COVID-19-Pandemie musste das Meeting verschoben werden. Um trotzdem einen internationalen Austausch zu ermöglichen, wurden monatliche Videokonferenzen zwischen den Projektpartnern und -partnerinnen eingeführt. Inhalte der monatlichen Meetings waren unter anderem die Entwicklung einer Work-Sharing-Strategie zwischen den Ländern, die Klärung inhaltlicher Fragestellungen sowie der Austausch von Erfahrungen in Bezug auf die Implementierung der Datenbanken in den verschiedenen Projektländern.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtes ist bereits bekannt, dass das internationale Treffen im April 2022 in Rotterdam nachgeholt werden konnte.

Kooperation Niederlande

Im November 2019 fand ein Treffen zwischen der Projektmanagerin des niederländischen Kinderformulariums und zwei Mitarbeiterinnen des PaedDos-Projektes in Rotterdam statt. Der zweitägige Workshop hatte zum Ziel, den Austausch zwischen den Projektpartnern zu intensivieren. Es wurde die Erstellung von Risiko-Nutzen-Analysen, die Überarbeitung der Monographien, sowie die technische Datenbankstruktur besprochen. Weiterhin wurden einzelne Monographien harmonisiert und in die Datenbank eingepflegt. Das Treffen bot zudem die Möglichkeit, Verbesserungsvorschläge von Seiten des deutschen Projektteams anzubringen um die Benutzerfreundlichkeit zu erhöhen und die Datenbank noch besser an den Bedarf der Nutzerinnen und Nutzer in Deutschland anzupassen.

8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Das Ziel des PaedDos2-Projektes war die Etablierung einer Kinderdosierungsdatenbank für Deutschland. Dieses Ziel konnte erfolgreich umgesetzt werden: Die Plattform Kinderformularium.DE wurde im Januar 2021 für die Angehörigen der Heilberufe in Deutschland unter www.kinderformularium.de veröffentlicht. Sie wird sehr positiv von der Ärzte- und Apothekerschaft aufgenommen. Im Rahmen der Laufzeit des vorliegenden Projektes konnte die angestrebte Vollständigkeit der Datenbank nahezu erreicht werden. Am Ende der Förderperiode enthielt die Datenbank knapp 500 Wirkstoffmonographien, die für die pädiatrische Arzneimitteltherapie gemäß Analysen besonders relevant sind.

Das große Interesse an der Datenbank in Deutschland wird durch die Nutzungszahlen sowie die steigende Anzahl der Anfragen an das Kinderformularium bestätigt. Die Anzahl der Nutzerinnen und Nutzer ist seit der Freischaltung stetig angestiegen. Im Dezember 2021 haben knapp 2 300 Nutzerinnen und Nutzer auf die Datenbank zugegriffen. Seit Freischaltung waren es gesamt ca. 33 000 einzelne Nutzerinnen und Nutzer.

Auch bei der Evaluation des Arzneimittelinformationssystems in dem vom Innovationsfond des G-BA geförderten Projektes KiDSafe wurde der Nutzen des Kinderformularium.DE bestätigt [24]. Es konnte ein positiver Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit gezeigt werden. Die qualitative Analyse, bei der Interviews mit Pädiatern und Pädiaterinnen geführt wurden, die die Datenbank im Alltag nutzten, bestätigte zudem den Bedarf einer solchen Informationsplattform in der klinischen Praxis.

Die Arbeiten am PaedDos2 Projekt haben jedoch auch gezeigt, dass weniger Informationen als initial angedacht aus dem niederländischen Kinderformularium auch für Deutschland zutreffen und direkt übernommen werden konnten. Aufgrund der Historie des niederländischen Kinderformulariums gibt es noch einige Dosierungsempfehlungen im Off-label-Bereich, die bisher nur auf nationalen Leitlinien basieren und noch keine Risiko-Nutzen-Analyse vorliegt. Da in solchen Fällen umfangreiche und zeitaufwendige Recherchen der Primär- und Sekundärliteratur (Risiko-Nutzen-Analysen) durchgeführt werden müssen, standen am Ende von PaedDos2 weniger Inhalte als vorgesehen zur Verfügung. Ein weiterer Grund für die nicht erreichte Anzahl an 700 veröffentlichten Wirkstoffmonographien ist die Verfügbarkeit bzw. Nicht-Verfügbarkeit von entsprechenden Präparaten in Deutschland. Im Gegensatz dazu gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, welche in Deutschland, aber nicht in den Niederlanden, zum Einsatz kommen. Gleiches gilt für Indikationen; manche Erkrankungen werden in den Niederlanden mit anderen Wirkstoffen als in Deutschland behandelt (z.B. Acetylcystein als Broncholytikum, Metamizol als Analgetikum, Prednison als Immunsuppressivum). Für diese Wirkstoffe/Indikationen liegen bzw. lagen bislang keine Risiko-Nutzen-Analysen vor, anhand welcher basierend auf der besten Evidenz Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden können.

Die regulatorischen Maßnahmen, wie die EU-Kinderarzneimittelverordnung von 2007, haben auch nach über 15 Jahren nur einen Teil der erhofften Verbesserung in der Versorgung pädiatrischer Patienten und Patientinnen mit zugelassenen, kindgerechten Arzneimitteln erreicht. Insbesondere hat die Verordnung nicht die gewünschte Zulassung von Generika speziell für Kinder (PUMA Regulation) erbracht und es ist nicht zu erwarten, dass dies in Zukunft gelingt. Deswegen ist eine evidenzbasierte, auf nationale Gegebenheiten angepasste Informationsquelle für die Arzneimitteltherapie im Kindesalter extrem wichtig und für die Versorgung von Kindern mit nicht-zugelassenen, aber wissenschaftlich fundierten Arzneimitteln und sachgerechten Dosierungen besonders relevant. Im KiDSafe-Projekt konnte der Mehrwert der Datenbank für Pädiater und Pädiaterinnen im klinischen Alltag sowie der positive Einfluss auf die Arzneimitteltherapiesicherheit wissenschaftlich belegt werden.

Für die langfristige Instandhaltung der Datenbank sowie den weiteren Ausbau der Evidenzgrundlage im Kinderformularium.DE ist eine dauerhafte finanzielle Förderung ausschlaggebend. Ansonsten besteht die Gefahr, das gewonnene Potential der Datenbank in Bezug auf die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der vulnerablen Patientengruppe der Früh- und Neugeborenen bis hin zu Jugendlichen aufgrund von fehlenden Aktualisierungen zu verlieren.

9. Gender Mainstreaming Aspekte

Zielpopulation

Geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Wirkung und Metabolisierung von Arzneimitteln sind selten und waren bei der Erstellung der Dosierungsempfehlungen bisher nicht relevant. Die ausführlichen Erklärungen im Projektantrag sind weiterhin gültig.

Projektteam

Das Projektteam setzt sich aktuell aus weiblichen und männlichen Wissenschaftlern im Verhältnis drei zu eins zusammen. Es wird auf ein ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechterverteilung geachtet, sofern dies keine Auswirkungen auf die Qualifikation des Projektteams hat.

10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Eine Publikation zur Entwicklung und Evaluation des webbasierten pädiatrischen Arzneimittelinformationssystems (PaedDos) wurde im Dezember 2020 zur Veröffentlichung im Journal *MDPI Pharmacy* angenommen und im Januar 2021 herausgegeben [27].

Für die Freischaltung der Datenbank Kinderformularium.DE im Januar 2021 wurde im vierten Quartal 2020 eine Startseite erstellt, die über die Hintergründe, Rechercheprozesse sowie internationale Kollaboration informiert.

Im Rahmen des KiDSafe Projektes (10/2018 – 06/2020) wurde die PaedDos-Datenbank den teilnehmenden Ärzten und Ärztinnen bei Qualitätszirkeln vorgestellt. Während der Intervention des Projektes erhielten die Ärzte und Ärztinnen einen Zugang zur PaedDos-Datenbank mit dem sie diese vollumfänglich nutzen konnten.

Die PaedDos-Datenbank wurde im Rahmen des KiDSafe-Projektes des Innovationsfonds umfassend und deutschlandweit evaluiert. Das KiDSafe-Projekt endete zum 30.06.2020. Die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte hatten auch nach Ende des KiDSafe-Projektes weiterhin die Möglichkeit, die Datenbank mit ihren Zugangsdaten zu nutzen.

Seit 18. Januar 2021 war die Datenbank Kinderformularium.DE für alle Angehörigen der Heilberufe über einen DocCheck-Zugang unter www.kinderformularium.de kostenfrei verfügbar.

Zur Verbreitung der Datenbank Kinderformularium.DE wurden verschiedene Bekanntmachungen durch das UKER (Pressemitteilung 01/2022 [9]) sowie durch fachspezifische Zeitschriften und Gesellschaften herausgegeben [1-8].

In den folgenden Monaten nach Freischaltung erhielt das Kinderformularium.DE einige Kommentare von Nutzerinnen und Nutzern, die über Probleme mit dem DocCheck-Zugang berichteten. Um zu evaluieren, ob aus rechtlicher Sicht ein passwortgeschützter Zugang zur Datenbank notwendig ist, wurde eine Beratung durch den Justizariat des Universitätsklinikum Erlangen durchgeführt. Die Beratung kam zum Ergebnis, dass kein passwortgeschützter Zugang notwendig ist, solange gewährleistet ist, dass nur Angehörige der Heilberufe die Datenbank nutzen. Nach Abstimmung durch den Expertenbeirat wurde beschlossen, die Datenbank ab Oktober 2021 ohne DocCheck-Zugang zur Verfügung zu stellen um eine möglichst breite Nutzung der Datenbank zu erreichen. Seitdem ist ein stetiger Anstieg der Nutzungszahlen des Kinderformularium.DE zu verzeichnen.

Zur weiteren Bekanntmachung und Verbreitung der Informationsplattform in Deutschland wurde im Jahr 2021 ein Flyer mit Informationen zum Kinderformularium.DE erstellt. Dieser steht auf der Homepage der Kinderklinik Erlangen zum Download zur Verfügung (https://www.kinderklinik.uk-erlangen.de/fileadmin/dateien/content_pool_dateien/infobroschueren/KI_kinderformularium.pdf) und wurde bei verschiedenen Kongressen und per E-Mail verteilt.

Für einen noch einfacheren Zugang zur Datenbank wurde innerhalb des Universitätsklinikums Erlangen ein Desktopicon mit Direktlink auf das Kinderformularium.DE zentral implementiert.

Die Nutzungszahlen, die über Google Analytics abrufbar sind, zeigen einen stetigen Anstieg seit Freischaltung der Datenbank im Januar 2021. Eine Übersicht über die Nutzungszahlen (*unique User*) und Seitenaufrufe pro Monat findet sich in Tabelle 2 in der Anlage. Besonders deutliche Anstiege der

Nutzungszahlen sind vor allem in Verbindung mit der Veröffentlichung von Pressemitteilungen, Artikeln in Fachzeitschriften zum Kinderformularium.DE sowie Posts in den sozialen Netzwerken (z.B. Twitter) zu verzeichnen.

Der Aufschwung in der Nutzung des Kinderformularium.DE im klinischen Alltag spiegelt sich auch in einem Anstieg der Anfragen von Angehörigen der Heilberufe zu Inhalten des Kinderformulariums wider. Im Jahr 2021 wurden 12 Anfragen von Nutzerinnen und Nutzern gestellt. Die Anfragen umfassten u.a. Rückfragen zur Erweiterung und Evidenzbasis der Wirkstoffmonographien, insbesondere der Dosierungsempfehlungen und des Präparateabschnitts. Zudem gab es einige Rückmeldungen der Nutzerinnen und Nutzer, die den Bedarf und Nutzen der Datenbank betonten.

11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Es ist das große Ziel die in PaedDos1 und PaedDos2 entstandene Datenbank als anerkannte Referenzdatenbank für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu etablieren.

Das PaedDos-Projekt hat sich an dem Erfolg des Embryotox-Projektes orientiert. Auch dieses ist wesentlich vom Aktionsplan Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit unterstützt worden. Ziel ist es, dauerhaft Arzneimittelinformationen für die vulnerable Gruppe der Kinder und Jugendlichen zur Verfügung zu stellen, wie das Embryotox-Projekt diese Information für Schwangere und Stillende dauerhaft anbietet.

Bisher ist das Konzept und der Aufbau einer Kinderdosisdatenbank mit den notwendigen Arzneimittelinformationen gelungen. Die PaedDos-Datenbank wurde als PaedAMIS im Rahmen des durch den Innovationsfonds des G-BA geförderten Projektes KiDSafe evaluiert und steht seit Januar 2021 als Kinderformularium.DE den Angehörigen der Heilberufe in Deutschland kostenfrei zur Verfügung. Schon jetzt ist das Kinderformularium.DE aus der Versorgungslandschaft in Deutschland nicht mehr wegzudenken.

Der Innovationsfonds des G-BA sieht vor, dass eine neue Versorgungsform im Rahmen einer Projektförderung implementiert und systematisch evaluiert wird. Die finalen Ergebnisse werden vom G-BA bewertet und erhalten bei positiver Bewertung die Möglichkeit in die Regelversorgung übernommen zu werden.

Die Berichte des KiDSafe Projektes werden derzeit noch durch den G-BA evaluiert. Im Projekt konnte ein positives (Reduktion der arzneimittelbedingten Aufnahmen) wenn auch, aufgrund zu weniger Teilnehmer, statistisch nicht signifikantes Ergebnis in der quantitativen Analyse gezeigt werden. Die qualitative Analyse ergab eine durchweg positive Resonanz hinsichtlich der PaedAMIS-Datenbank. Die Notwendigkeit einer solchen Datenbank für die Pädiaterinnen und Pädiater in Deutschland wurde hierbei nochmal verdeutlicht. (Vgl. Ergebnisbericht KiDSafe)

Für die Plattform Kinderformularium.DE werden IT und Lizenzkosten (u.a. auch Zugang zu den Datenbanken ABDA, Pharmazie.com, Interaktionschecks etc.) in Höhe von ca. 100.000 € pro Jahr benötigt. Derzeit arbeiten zwei Apothekerinnen in Vollzeit in diesem Projekt zur Weiterentwicklung und für die Aktualisierungen (Kosten ca. 150.000 pro Jahr). Frau Prof. A. Neubert, die die Klinische Studienzentrale der Kinder- und Jugendklinik Erlangen leitet, und Prof. Dr. W. Rascher arbeiten zusätzlich ohne Kosten in diesem Projekt.

Wenn die Kassen den Betrieb des Kinderformulariums finanzieren würden, müsste für jedes versicherte Kind und jeden versicherten Jugendlichen (14 % der ca. 80.000.000 Bundesbürger und -bürgerinnen) etwa 3 Cent pro Jahr gezahlt werden ($0,03 \text{ €} \times 10.000.000 = 300.000 \text{ €}$). Das wären Kosten, die die gesetzliche Krankenversicherung und auch die privaten Krankenkassen tragen müssten.

Die finale Entscheidung des G-BA zur Übernahme des Kinderformularium.DE in die Regelversorgung muss abgewartet werden. Eine Empfehlung zur Implementierung in die Regelversorgung und somit eine dauerhafte Finanzierung ist jedoch nicht unrealistisch.

Sollte wider Erwarten keine dauerhafte Förderung erreicht werden, ist die Erhebung von Nutzungsgebühren direkt durch die Nutzerinnen und Nutzer eine weitere Option für die Verstetigung.

Seit der Freischaltung der Plattform Kinderformularium.DE im Januar 2021 haben 33 485 individuelle Nutzer und Nutzerinnen die Plattform benutzt.

Verteilt man die Gesamtkosten in Höhe von ca. 250.000 € auf die Nutzerinnen und Nutzer wären mit einer jährlichen Gebühr von ca. 8 € pro Nutzer die Kosten gedeckt. Geht man davon aus, dass sich die Anzahl der Nutzer und Nutzerinnen durch die Vervollständigung, den weiteren Ausbau und den zunehmenden Bekanntheitsgrad weiter erhöht und sich die Zahl der Nutzer und Nutzerinnen verdoppelt, wäre eine Deckung der Kosten bereits durch 4 €/Jahr und Nutzer bzw. Nutzerin möglich.

Die aktuelle Ausgabe des Buches „Pädiatrische Dosistabellen“ kostet 39,80 € [28].

Die Erhebung von Nutzungsgebühren würde die Plattform zu einem kostenpflichtigen System machen, was nicht im Sinne der Antragsteller ist. Sollte eine Übernahme in die Regelversorgung oder die Weiterfinanzierung aus anderen öffentlichen Mitteln nicht möglich sein, kann über diese Maßnahme die Weiterführung der Plattform jedoch sichergestellt werden.

Durch die Kooperation mit dem niederländischen Kinderformularium wurde die Basis für eine sehr gute technische und auch inhaltliche Struktur geschaffen. Die Erweiterung der internationalen Kooperationen mit Österreich und Norwegen bietet zusätzliches Potential, die Inhalte der Datenbank zu erweitern und zu aktualisieren sowie den Einfluss der Datenbank auf die Arzneimitteltherapiesicherheit in der Pädiatrie zu erhöhen.

Das Interesse an der Online Plattform sowie an den Daten ist sowohl bei den Angehörigen der Heilberufe als auch bei Softwareanbietern für Arztpraxen und Krankenhausinformationssystemen sehr groß, was regelmäßige Anfragen zur Datenbank zeigen. Die weitere Förderung der Instandhaltung der Datenbank Kinderformularium.DE ist unheimlich wichtig um das mit der Datenbank erschaffene Potential, die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen langfristig zu verbessern, zu erhalten und weiter auszubauen.

12. Publikationsverzeichnis

Zahn, J.; Hoerning, A.; Trollmann, R.; Rascher, W.; Neubert, A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 583. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060583> [27];

Zahn, J. Pädiatrische Arzneimittelanwendung–Analyse und Wege zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Dissertation. *Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)*, 2022 [29]

13. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ). *Datenbank "Kinderformularium"*. 2021. zuletzt aufgerufen: 14/07/2022; verfügbar unter: <https://www.dgkj.de/detail/post/datenbank-kinderformularium>.
2. Berg, C., *Richtig rechnen für Frühgeborene*. Pharmazeutische Zeitung, 2021.
3. Erdlenbruch, B., *Mehr Sicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln für Kinder*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2021. **169**(5): p. 395-397.
4. Hüttemann, D., *Eine sichere (Daten-)Bank für Kinder*. Pharmazeutische Zeitung, 2021.
5. Jungmayr, P., *Evidenzbasierte Informationen zur Arzneimitteltherapie für Kinder*. Deutsche Apotheker Zeitung, 2021.
6. Jungmayr, P., *Kinder(-sicher) therapieren*. Deutsche Apotheker Zeitung, 2021. **11**: p. 36.
7. BfArM und PEI, *Das Kinderformularium.DE – evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen*. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, 2021. **1**.
8. Zieschang, M., *Wie können wir Arzneimitteltherapie sicherer gestalten?* Arzneimittelverordnung in der Praxis (AVP), 2021. **48**(3–4).
9. Universitätsklinikum Erlangen. *Mehr Sicherheit bei der Medikation von Kindern*. 2021. zuletzt aufgerufen: 14/07/2022; verfügbar unter: <https://www.uk-erlangen.de/presse/pressemitteilungen/ansicht/detail/mehr-sicherheit-bei-der-medikation-von-kindern/>.
10. Bellis, J.R., et al., *Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital*. Br J Clin Pharmacol, 2013. **77**(3): p. 545-53.
11. Turner, S., et al., *Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study*. Acta Paediatr, 1999. **88**(9): p. 965-8.
12. Kimland, E. and V. Odland, *Off-label drug use in pediatric patients*. Clin Pharmacol Ther, 2012. **91**(5): p. 796-801.
13. Mühlbauer, B., et al., *Off-label use of prescription drugs in childhood and adolescence: an analysis of prescription patterns in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(3): p. 25-31.
14. Neubert, A., et al., *The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients*. Drug Saf, 2004. **27**(13): p. 1059-67.
15. Neubert, A. and S. Botzenhardt, *Mehr oder weniger? Besonderheiten der Arzneimitteltherapie von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern*. Dtsch Apoth Ztg, 2014. **154**(24).
16. Wimmer, S., et al., *The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans*. Paediatr Drugs, 2014. **16**(5): p. 397-406.
17. European Medicines Agency and its Paediatric Committee, *10th year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation (EMA/231225/2015)*. 2016.
18. Pandolfini, C., et al., *Wide intra- and inter-country variability in drug use and dosage in very-low-birth-weight newborns with severe infections*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(4): p. 1031-6.
19. Metsvaht, T., et al., *High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: implications for research and dissemination*. BMC Pediatr, 2015. **15**: p. 41.
20. Vonbach, P. and S. Aeschbacher, *kinderdosierungen.ch: Kispi Zürich macht sein Know-how der Fachwelt zugänglich*. Schweiz Ärztztg, 2013. **94**(26): p. 1015-1016.

21. Tilen, R. and C. Berger, *Ein nationales Verzeichnis zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern*. Paediatrica, 2017. **28**(5): p. 42-43.
22. Lenney, W., *The development of a national children's formulary*. Br J Clin Pharmacol, 2015. **79**(3): p. 441-5.
23. van der Zanden, T.M., et al., *Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands*. Arch Dis Child, 2017. **102**(4): p. 357-361.
24. Neubert, A., Urschitz, M., Schwab, M., Rascher, W., *KiDSafe - Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen*. Kinder- und Jugendarzt, 2019. **50**(2/19).
25. Kindermedika, *Evidenzbasierte Informationsplattform für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen in Österreich, zugegriffen 14.04.2020*. 2020.
26. Kolbe, *KOBLE: Kunnskapsbasert oppslagsverk om barns legemidler [Wissensbasiertes Nachschlagewerk zu Kinderarzneimitteln]*, accessed 14/04/2020. 2020.
27. Zahn, J., et al., *Development and Evaluation of a Web-Based Paediatric Drug Information System for Germany*. Pharmacy, 2021. **9**(1).
28. Deutscher Apotheker Verlag. *Pädiatrische Dosistabellen*. 2022. zuletzt aufgerufen: zuletzt aufgerufen am 13.07.2022; verfügbar unter: <https://www.deutscher-apotheker-verlag.de/shop/produkt/9783804738379/paediatrische-dosistabellen>.
29. Zahn, J., *Pädiatrische Arzneimittelanwendung–Analyse und Wege zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit*. 2022, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU).

Anlage

Anhang 1: Expertenbeirat Kinderformularium.DE

- **PD Dr. Michael Barker**
Helios Klinikum Emil von Behring - Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin
- **Prof. Dr. Reinhard Berner**
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Dresden
- **Prof. Dr. Astrid Bertsche**
Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin Rostock
- **Prof. Dr. Jörg Dötsch**
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Köln
- **Prof. Dr. Bernhard Erdlenbruch**
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Mühlenkreiskliniken
- **Prof. Dr. Axel Franz**
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
- **PD Dr. Florian Hoffmann**
Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München
- **Dr. Hubert Radinger**
Kinderarztpraxis Bonn
- **Prof. Dr. Wolfgang Rascher**
Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- **Prof. Dr. Marcel Romanos**
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Würzburg
- **Prof. Dr. Catharina Schütz**
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Dresden
- **Prof. Dr. Joachim Wölfle**
Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Abbildung 1: Screenshots Kinderformularium Startseite mit Login-Button (Stand 30/05/2022)

 Kinderformularium.DE

Universitätsklinikum
Erlangen  Kinder- und Jugendklinik
Zentrale für Klinische Studien in der Pädiatrie

[Home](#) [Über das Projekt](#) [Nutzungshinweise](#) [Expertenbeitrag](#) [Team](#) [Datenschutz](#) [Disclaimer](#) [Kontakt](#)

Herzlich Willkommen



Datenbank
Ich gehöre zu medizinischem Fachpersonal.

Das **Kinderformularium.DE** ist eine unabhängige Datenbank für evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Die Datenbank wird mit Mitteln des **Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)** im Rahmen des **Aktionsplans zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit** in Deutschland finanziert.

Es werden insbesondere Dosierungsempfehlungen bereitgestellt, die auf der bestvorhandenen Evidenz basieren. Diese können teilweise von den zugelassenen Dosierungen abweichen, sind aber durch entsprechende wissenschaftliche Literatur belegt und entsprechen somit einer evidenzbasierten Off-label-Anwendung. Die Daten beruhen auf Primärliteratur, Fachinformationen sowie Leitlinien und werden durch unabhängige Expertinnen und Experten überprüft.

Der Zugang zur Datenbank ist kostenfrei und richtet sich an medizinisches Fachpersonal. Vor Erstnutzung beachten Sie bitte unsere **Datenschutzerklärung**, **Disclaimer** und **Nutzungshinweise** und sehen Sie sich unser **Erklärvideo** an.

Abbildung 2: Screenshot der Monographie Everolimus mit Off-label-Hinweis in pinker Farbe

Home	Änderungsverzeichnis	Neuigkeiten	Datenschutz	Disclaimer	Nutzungshinweise/Zusatzinformationen	UAW-Meldung	zur Startseite	
------	----------------------	-------------	-------------	------------	--------------------------------------	-------------	----------------	--

Everolimus

Wirkstoff Everolimus
Handelsname Afinitor®, Certican®, Votubia®; weiterer ATC-Code: L01XE10
ATC-Code L04AA18

Vergleiche ...
 Kommentare
 Speichern

Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik

Dosierungsempfehlungen

Nierenfunktionsstörungen

Ähnliche Wirkstoffe

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen

Referenzen

Änderungsverzeichnis

Dosierungsempfehlungen

Gehe zu:

Prophylaxe Nierentransplantatabstoßung

Oral

- **1 Jahr bis 18 Jahre**
[1] [4] [6] [7] [12]
 - 1,6 - 3 mg/m²/Tag in 2 Dosen.
 - Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen von 3-8 ng/ml erreicht werden.

off-label

Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA) in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (TSC)

Oral

- **1 Jahr bis 3 Jahre**
[5]
 - 7 mg/m²/Tag in 1 Dosis
 - Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen von 5-15 ng/ml erreicht werden.
- Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöht werden, um eine höhere Talkonzentration im Vollblut innerhalb des Zielbereichs und damit eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.
- **3 Jahre bis 18 Jahre**
[5]
 - 4,5 mg/m²/Tag in 1 Dosis
 - Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen von 5-15 ng/ml erreicht werden.
- Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöht werden, um eine höhere Talkonzentration im Vollblut innerhalb des Zielbereichs und damit eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.

Refraktäre Krampfanfälle in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (TSC) OHNE gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4/P-GP-Induktors

23

Abbildung 3: Internationale Kollaboration des Kinderformulariums

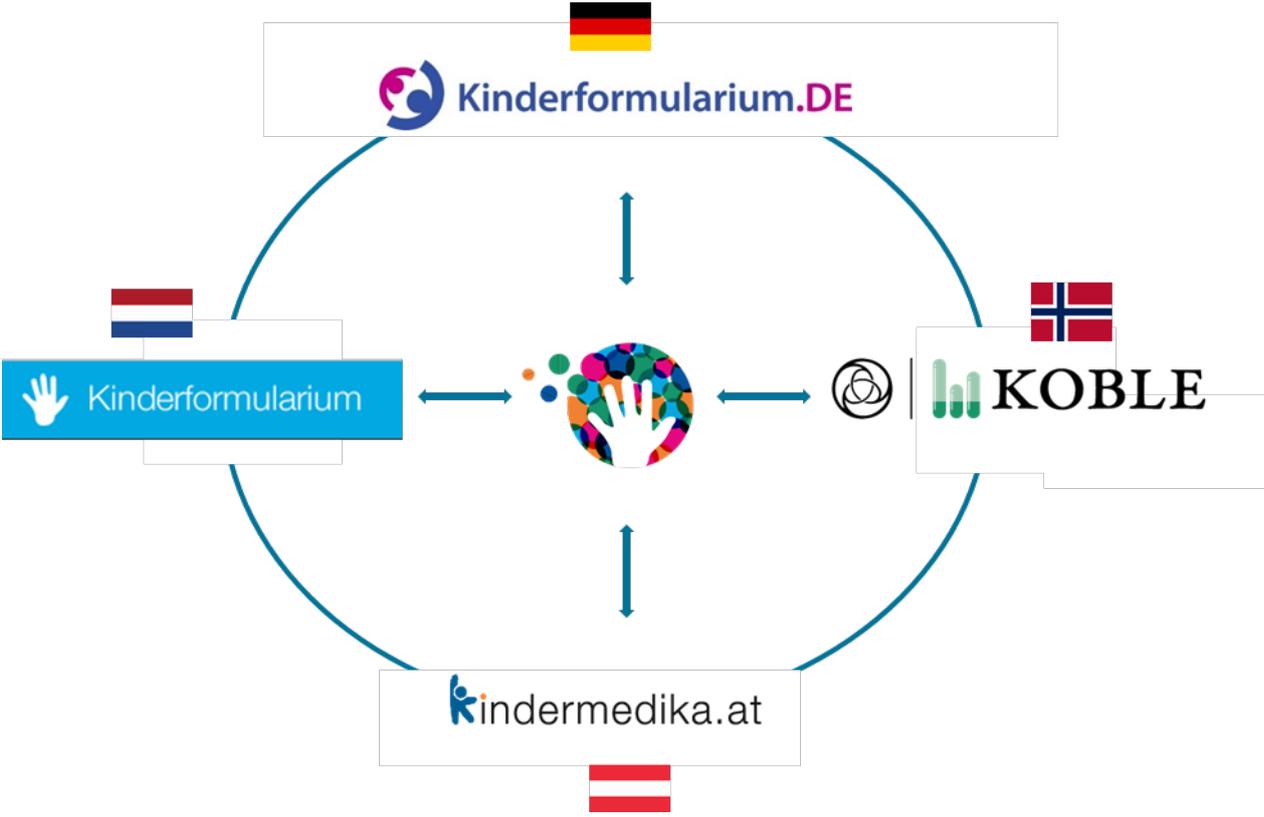


Tabelle 2: Nutzungszahlen und Seitenaufrufe des Kinderformularium.DE pro Monat im Jahr 2021 laut Google Analytics.

01.01.2021- 31.12.2021	Seitenaufrufe/Monat	Nutzer/Monat
Jan 21	7900	373
Feb 21	11074	1244
Mrz 21	19623	1732
Apr 21	16459	2288
Mai 21	20026	2372
Jun 21	16150	1777
Jul 21	20127	1791
Aug 21	14606	1225
Sep 21	25426	2247
Okt 21	23159	1876
Nov 21	26489	2238
Dez 21	26095	2279
Summe	227134	21442