

Abschlussbericht

PaedDos

1. Titel und Verantwortliche

Titel des Projekts	Aufbau und Betrieb einer evidenzbasierten Dosisdatenbank und eines Dosishandbuches für Kindermedikamente in Deutschland (PaedDos)
Förderkennzeichen	2516ATS002
Leitung	Prof. Dr. Antje Neubert (Leitung Zentrale für Klinische Studien in der Pädiatrie) Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher (Klinikdirektor)
Projektmitarbeitende	Julia Zahn (wiss. Mitarbeiterin) Wolfgang Rödle (wiss. Mitarbeiter) Stefan Wimmer (wiss. Mitarbeiter) Vera Bretting (stud. Hilfskraft) Michael Gabel (stud. Hilfskraft)
Kontaktdaten	Universitätsklinikum Erlangen Kinder- und Jugendklinik Loschgstraße 15 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-41100 Fax.: 09131/85-36873
Laufzeit	07/11/2016 – 30/11/2018
Fördersumme	167.637 €.

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	5
7. Ergebnisse	6
8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	11
9. Gender Mainstreaming Aspekte	13
10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	13
11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	14
12. Publikationsverzeichnis	15
13. Literaturverzeichnis.....	15

3. Zusammenfassung

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

In Deutschland existiert bislang keine Datenbank oder ein Standardwerk, in dem systematisch und auf klinisch-pharmakologischer Evidenz basierend der wissenschaftliche Stand zur Anwendung von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen niedergelegt ist.

Im Rahmen eines Projektes im Aktionsplan 2013 – 2015 des Bundesministeriums für Gesundheit („Erarbeitungen von Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Kindern, insbesondere im stationären Bereich“ (Maßnahme 16)) wurden an der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen Daten zur elektronischen Verordnung auf Grundlage einer systematischen Recherche der klinisch-pharmakologischer Evidenz zur Anwendung von Medikamenten bei Kindern generiert. Diese Daten wurden in der elektronischen Patientenkurve VMobil® der Firma ADVANOVA auf Stationen der Kinder- und Jugendklinik zur Verfügung gestellt. Die Datenbank diente als Ausgangspunkt für das PaedDos-Projekt.

Mit Hilfe des PaedDos Projektes sollten diese Informationen auch Angehörigen der Heilberufe außerhalb der Kinder- und Jugendklinik Erlangen zur Verfügung gestellt werden.

Die Förderung des Projektes erfolgte unter der Bedingung, dass Pilotdatensätze mit evidenzbasierten Dosierungsinformationen für Kinder und Jugendliche für die 100 am häufigsten verordneten Wirkstoffe, insbesondere für Arzneimittel, die Kinder und Jugendliche außerhalb der Zulassung erhalten, erstellt werden. Diese Anforderung basiert auf sinnvollen Vorgaben der Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) im Zuwendungsbescheid, die eine systematische Literaturrecherche sowie die strukturierte Hinterlegung der Quellen für den off-label Gebrauch gefordert haben.

Initial wurde, basierend auf der der V-Mobil Software der Firma ADVANOVA zugrundeliegenden Datenbank, ein Prototyp entwickelt und in einem zweistufigen Verfahren evaluiert.

Die Evaluation bestätigte die Notwendigkeit einer Online-Plattform mit pädiatrischen Dosierungsangaben, zeigte aber auch den Bedarf an weiteren Funktionalitäten wie beispielsweise einem integrierten Dosisrechner.

Parallel dazu fand ein intensiver Informationsaustausch mit bereits bestehenden Nachschlagewerken zu Kinderarzneimitteln statt. Das niederländische Kinderformularium (NKFK) erfüllt sowohl technisch als auch inhaltlich die Anforderungen an die deutsche Datenbank.

Aufgrund von absehbaren Schwierigkeiten bei einer langfristigen Nutzung der originären Datenbank wurde mit NKFK ein Kooperationsvertrag für eine Zusammenarbeit auf inhaltlicher und technischer Ebene geschlossen.

Bis zum Ende des PaedDos Projektes wurden 110 Wirkstoffmonographien basierend auf systematischen Literaturrecherchen über die Datenbank zugänglich gemacht.

Darüber hinaus wurde eine Grundlage geschaffen, langfristig länderübergreifend pädiatrisch-pharmakologisches Expertenwissen zu nutzen und ökonomisch sinnvoll eine Datenbank auf wissenschaftlich sehr hohem Niveau zu etablieren, von der nicht nur Kinder und Jugendliche in Deutschland und den Niederlanden, sondern langfristig auch in ganz Europa profitieren können.

4. Einleitung

Die Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist wegen der häufigen off-label Anwendung, nicht-validierter Dosisempfehlungen und fehlender pädiatrischer Darreichungsformen problematisch und anfällig für Medikationsfehler [1-5]. Mit dem Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Kinderarzneimittelverordnung) vor mittlerweile gut 11 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 Medikamente, die im Fokus der Forschung stehen. Ältere, lang etablierte Medikamente 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 [6, 7]. 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 und das Ergebnis dieses speziell für Kinder eingerichtete Zulassungsverfahrens wurde von der Europäischen Kommission als Enttäuschung bewertet [4]. Demzufolge werden evidenzbasierte Antworten durch Zulassungsstudien auf die Frage nach der richtigen Anwendung dieser Medikamente bei Kindern und Jugendlichen auch zukünftig für viele Fälle ausbleiben.

Unsicherheiten in der richtigen Anwendung, vor allem der Dosierung von Medikamenten, 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 verschiedenen Dosierungsschemata Anwendung finden. Interessanterweise bestehen die Unterschiede nicht nur zwischen den Ländern, sondern auch innerhalb der Länder werden verschiedene Dosierungen eingesetzt [8, 9].

In Deutschland existiert bislang keine Datenbank oder ein Standardwerk, in dem systematisch und auf klinisch-pharmakologischer Evidenz basierend der wissenschaftliche Stand zur Anwendung von Medikamenten 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 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 [10-13].

Im Rahmen eines Projektes im Aktionsplan 2013 – 2015 des Bundesministeriums für Gesundheit („Erarbeitungen von Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Kindern, insbesondere im stationären Bereich“ (Maßnahme 16)) wurden an der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen Daten zur elektronischen Verordnung auf Grundlage einer systematischen Recherche der klinisch-pharmakologischer Evidenz zur Anwendung von Medikamenten bei Kindern generiert. Diese Daten wurden in der elektronischen Patientenkurve

VMobil® der Firma ADVANOVA auf Stationen der Kinder- und Jugendklinik zur Verfügung gestellt. Die Datenbank diente als Ausgangspunkt für das PaedDos-Projekt.

Mit Hilfe des PaedDos Projektes sollten diese Informationen auch Angehörigen der Heilberufe außerhalb der Kinder- und Jugendklinik Erlangen zur Verfügung gestellt werden. Dazu sollten die strukturellen und inhaltlichen Grundlagen für eine evidenzbasierte Informationsplattform mit Arzneimittelinformationen insbesondere Dosierungsinformationen für Kinder und Jugendliche in Deutschland geschaffen werden. Am Ende der Förderperiode sollten für 100 Wirkstoffe systematisch recherchierte, evidenz-basierte Dosierungsinformationen über eine Webplattform den Angehörigen der Fachkreise zur Verfügung stehen.

Das Projekt stand unter der Leitung der Kinder- und Jugendklinik Erlangen (Prof. Dr. Antje Neubert). Die inhaltliche Umsetzung erfolgte durch die Kinder- und Jugendklinik, die technische Umsetzung durch den Lehrstuhl für Medizinische Informatik der FAU Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch).

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Das Projekt ist wie folgt gegliedert; jeder Aspekt stellt ein eigenständiges Teilziel dar:

1. Schaffung der technischen Infrastruktur

Es wird eine Datenbank und eine webbasierte Benutzeroberfläche zur Veröffentlichung und Recherche der Daten etabliert.

2. Schaffung der inhaltlichen Infrastruktur

Der standardisierte Prozess zur Informationsgewinnung wird nach Abstimmung mit den relevanten Experten und Fachgesellschaften optimiert.

3. Evaluation der Nutzung externer bereits etablierter Datenquellen aus dem Ausland

Es kommt zu einem intensiven Informationsaustausch mit den Beteiligten anderer Projekte z.B. in den Niederlanden und Großbritannien. Die Möglichkeiten einer Kooperation werden evaluiert.

4. Erstellung von Pilotdatensätzen

Evidenz-basierte Dosierinformationen zu 100 Wirkstoffen werden erstellt, freigegeben und über die Webplattform den Angehörigen der Heilberufe zugänglich gemacht.

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

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

Meilenstein 1	Prozess standardisiert (Recherche und Erstellung Dosierungsdaten)	M4 / Feb 2017
Meilenstein 2	1. Prototyp der Datenbank etabliert	M7 / Mai 2017
Meilenstein 3	Primärdatensätze von 50 Wirkstoffen / Zwischenbericht	M12 / Oktober 2017
Meilenstein 4	Datenbank über Onlineportal mit Dosierinformationen für Fachkreise zugänglich	M23 / September 2018
Meilenstein 5	Abschlussbericht	M24 / Oktober 2018

Bis zum Projektende konnten alle Teilziele und Meilensteine vollständig umgesetzt bzw. erreicht werden. Aufgrund des Wechsels der Datenbank im Laufe des Projektes (siehe 7. Ergebnisse) kam es zu zeitlichen Verzögerungen beim Abschluss der Meilensteine 1 und 3.

Mit der Umstellung auf die neue Datenbank war es für die Erreichung des 1. Meilensteines (Prozess Standardisierung) zunächst notwendig, die Abläufe und Prozesse der neuen Datenbank kennenzulernen, um diese dann mit dem Vorgehen in der PaedDos Datenbank zu harmonisieren. Die finale Festlegung des Prozesses zur Datenerfassung erfolgte im September 2017 mit einer Verzögerung von sieben Monaten. Die vorherigen Arbeiten erfolgten jedoch weitestgehend analog zu diesem Prozess, so dass dies keine negativen Auswirkungen auf den Gesamtzeitplan hatte.

Die Datenerfassung musste Anfang 2018 noch einmal komplett neu begonnen werden. Aufgrund der optimierten Datenbankstruktur und der bereits in anderer Form vorliegenden Inhalte war es problemlos möglich, bis zum Projektende mehr als die 100 geplanten Dosierungsmonografien zu realisieren.

Der erste Prototyp der Datenbank (Meilenstein 2) wurde zum geplanten Termin fertiggestellt. Die finale Plattform war 2 Monate vor Projektende in vollem Umfang online verfügbar und für die ersten Benutzer zugänglich.

Die Plattform verfügt über die Möglichkeit die Datenbank mittels Benutzernamen/Passwort einem bestimmten Nutzerkreis zugänglich zu machen. Anfang September 2018 haben die am KiDSafe Projekt beteiligten niedergelassenen Ärzte und Ärztinnen Zugang zur Datenbank erhalten. Eine Ausweitung wäre jederzeit problemlos möglich, wurde aber wegen der möglichen Beeinflussung der Evaluation im KiDSafe-Projekt noch zurückgestellt.

7. Ergebnisse

Teilziel 1: Schaffung der technischen Infrastruktur

Ausgangspunkt für das Projekt war die Datenbank der elektronischen Patientenkurve VMobil® der Firma ADVANOVA. Diese Datenbank enthielt bereits im Vorfeld des Projektes recherchierte Dosisinformationen zu 70 Wirkstoffen. In der ersten Phase des Projektes wurde durch die

Studienzentrale der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen (UKER) und dem Lehrstuhl für Medizinische Informatik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (IMI) eine browsergestützte Benutzeroberfläche basierend auf dieser Datenbank entwickelt.

Dazu wurde eine Kopie der Datenbank mittels einer speziellen Syntax so erweitert, dass die Informationen strukturiert erfasst und über die Benutzeroberfläche wieder ausgegeben werden konnten. Die hinterlegten Dossierinformationen können nach Indikation, Applikationsweg und Altersgruppen gegliedert abgerufen werden.

Für Medikamente, die mit Dosisangaben ohne gültige Zulassung („off label“) in der Datenbank erscheinen, wurden systematische Literaturrecherchen vorgenommen und hinterlegt. (Abbildung 1)

Evaluation der Online Plattform

Nachfolgend wurden in einem zweistufigen Verfahren der Bedarf und die Nachfrage nach einem solchen System erhoben. Der Prototyp wurde in Bezug auf eine schnelle und intuitive Nutzung sowie hinsichtlich des aktuell zur Verfügung stehenden Funktionsumfangs evaluiert. Über teilstrukturierte Interviews (n=3) und einen Online-Benutzertest (n=12) wurden die Wünsche der Nutzer erhoben. Die Nutzerfreundlichkeit wurde mit dem SUS (System Usability Scale) quantifiziert [14].

Dabei wurde im ersten Schritt im Juli 2017 ein Experteninterview mit einem niedergelassenen Kinderarzt, einer Kinderärztin des UKER, sowie einem Apotheker durchgeführt. Die Plattform wurde präsentiert und in Zusammenarbeit mit den Experten Stärken und Schwächen aufgelistet. Für identifizierte Schwächen wurde eine Prioritätenliste erstellt, um diese zu beseitigen.

Benutzerfreundlichkeit, Ergonomie, Funktionsumfang, Wissenspräsentation und Design der überarbeiteten Plattform wurden im Dezember 2017 mittels eines Online-Benutzertests evaluiert. Der Online-Benutzertest bestand aus zwei mit Hilfe der Onlineplattform zu bearbeitenden Praxiszenarien gefolgt von einem Online-Fragebogen. Am Online-Benutzertest nahmen sechs niedergelassene Ärzte und Ärztinnen, drei Klinikärzte und -ärztinnen sowie drei Apotheker bzw. Apothekerinnen teil.

92% der Befragten bestätigten die Notwendigkeit einer Online-Plattform mit pädiatrischen Dosierungsinformationen. In Bezug auf die Nutzerfreundlichkeit ergab sich ein SUS von 79,5 (Reichweite 52.5 - 97.5). Damit wurde die Plattform zwischen „gut“ und „exzellent“ eingestuft. Die Befragten forderten aber auch die Integration zusätzlicher Funktionen wie Interaktionschecks, Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Angaben zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Besonders erwähnenswert ist der Wunsch nach einem Dosierungsrechner (n=5) basierend auf dem Alter, dem Gewicht bzw. der Körperoberfläche und der Nierenfunktion.

Nachteile/Limitationen des Prototyps.

Bei der Entwicklung der PaedDos Online Plattform hat sich herausgestellt, dass die originär zugrundeliegende Datenbank für eine langfristige Nutzung nur eingeschränkt geeignet ist, da die Eingaben (aufgrund der Datenbankstruktur des VMobil®-Systems) über eine fehleranfällige Syntax erfolgen müssen und insbesondere die nachhaltige Bereitstellung und Haftungsübernahme für einen Dosierungsrechner (Medizinprodukt) schwierig zu gewährleisten wäre. Darüber hinaus ist die Datenbank Eigentum der Firma ADVANOVA als Hersteller der VMobil® Software. ADVANOVA hat nur

für einen begrenzten Zeitraum einen kostenlosen Support der Datenbank zugesagt. Eine langfristige Nutzung und Anpassung bzw. Neu-Programmierung der Datenbank war nicht absehbar zumal das Universitätsklinikum Erlangen ab 2019 sukzessive ein neues Krankenhausarbeitsplatzsystem einführen wird und die VMobil® Software dann hinfällig wird.

Entwicklung von Version 2

Parallel zur Evaluation des Prototyps wurde bei Gesprächen mit den Verantwortlichen des niederländischen Kinderformulariums (www.kinderformularium.nl) klar, dass eine Zusammenarbeit sowohl auf inhaltlicher als auch auf technischer Ebene sinnvoll ist (siehe Teilziel 3). Die Datenbank und die Weboberfläche (Frontend) des niederländischen Kinderformulariums erfüllten von den international verfügbaren Dosierungsdatenbanken am besten die Bedürfnisse der Nutzer entsprechend der Evaluation. Die niederländische Plattform verfügt über einen CE-zertifizierten Dosisrechner sowie eine webbasierte Eingabemaske zur Erfassung der Informationen (Backend). Eine Kooperation bedeutet, dass diese Funktionalitäten auch in der deutschen Plattform sofort zur Verfügung gestellt werden konnten, was bei einer unabhängigen neuen Datenbank nicht der Fall gewesen wäre, sondern einen sehr zeit- und kostenintensiven zusätzlichen Prozess bedurft hätte.

Basierend auf der niederländischen Plattform wurde ein deutschsprachiges Frontend programmiert. Das zugehörige Backend wurde in englischer Sprache gehalten, um eine zukünftige Kooperation mit weiteren Ländern zu ermöglichen. Die lokalen Datenbankadministratoren können Änderungen nur nach Freigabe durch eine autorisierte Mitarbeiterin oder einen Mitarbeiter der Erlanger Studiengruppe vornehmen. Alle Änderungen werden in einem Change Log erfasst.

Die Datenbank mit webbasierter Benutzeroberfläche ist voll funktionsfähig und für Nutzer seit Anfang Oktober 2018 passwortgeschützt unter www.kinderformularium.de zugänglich. (Abbildung 2)

Pflichttexte zum Datenschutz, den Nutzungsbedingungen und dem Disclaimer wurden erstellt und auf der Internetseite implementiert.

Evaluation von Version 2

Die aktuelle Version der Plattform wird im Rahmen des KiDSafe-Projektes evaluiert.

KiDSafe ist ein vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Innovationsfonds gefördertes Projekt. Es untersucht, ob die Einführung einer Qualitätssicherungsmaßnahme die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen erhöhen kann. Die Intervention besteht aus drei Modulen, wobei Modul 1 ein „Digitales Kinderarzneimittelinformationssystem“, die im Rahmen des PaedDos Projektes entwickelte Datenbank darstellt. Weitere Module sind pädiatrisch-pharmazeutische Qualitätszirkel (Modul 2) und ein System zur Meldung von UAW und MF (Modul 3). Die Maßnahme wird im Rahmen des KiDSafe-Projektes in ca. 240 niedergelassenen Arztpraxen (in der Regel Kinderärztinnen und -ärzte) in 12 Regionen Deutschlands eingeführt und von einem unabhängigen Institut (IMBEI, Mainz) evaluiert. Neben der Wirksamkeit (Endpunkt: arzneimittelbedingte stationäre Aufnahmen) wird das System auch qualitativ über Fragebögen, Kurzinterviews und über das Nutzungsverhalten der User ausgewertet, um nachvollziehen zu können, welche Informationen für die Praxis die größte Relevanz aufweisen [15].

Teilziel 2: Schaffung der inhaltlichen Infrastruktur

Basierend auf den sinnvollen Vorgaben der Bundesoberbehörden (BfArM, PEI) fordert der Zuwendungsbescheid zur Projektförderung, dass die Dosierungsinformationen evidenzbasiert und somit das Ergebnis einer systematischen Recherche der Primärliteratur sein sollen. Insgesamt sollen bis zum Projektende 100 recherchierte Dosierungsinformationen zur Verfügung stehen.

Die Erstellung von evidenzbasierten Dosierungsinformationen erfordert immer eine systematische Recherche der Primärliteratur. Darüber hinaus sind die Informationen in den Fachinformationen sowie die Leitlinien der Fachgesellschaften zu beachten und mit in die ausgesprochene Empfehlung zu integrieren.

Die Suchergebnisse der Literaturrecherche werden nach Relevanz gefiltert und die in den Quellen enthaltenen Dosierungen nach Indikationen und Evidenzgrad übersichtlich zusammengestellt. Die verwendeten Search Terms der Literaturrecherche werden dokumentiert und gespeichert.

Regelmäßige Updates informieren über neue Publikationen und relevante Erkenntnisse zu Sicherheit oder Wirksamkeit des Wirkstoffs finden somit zeitnah Eingang in die in der Dosisdatenbank hinterlegten Monographien. Anschließend wird ein Dosiervorschlag für die jeweilige Indikation und wenn zutreffend auch für unterschiedliche Altersgruppen aus den berücksichtigten Quellen abgeleitet.

Dieses Vorgehen ist auch die Grundlage für die Inhalte der Monographien im niederländischen Kinderformularium.

Der Prozess für die strukturierten, systematischen Wirkstoffrecherchen wurde ausführlich bei zwei persönlichen Treffen mit NKFK diskutiert und in enger Absprache implementiert. Alle Ergebnisse der Literaturrecherchen, unabhängig davon in welchem Land sie durchgeführt wurden, werden vor Freigabe im jeweils anderen Land auf die nationale Gültigkeit hin überprüft. In den Niederlanden ist dafür ein Expertenkomitee (Editorial Board) etabliert, welches sich regelmäßig (mind. 2 Mal pro Jahr) trifft. Für Deutschland wird diese Aufgabe aktuell von den ärztlichen und wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kinder- und Jugendklinik Erlangen übernommen.

Die Etablierung eines für Deutschland fungierenden Expertenkomitees ist angedacht, jedoch abhängig von der zukünftigen finanziellen Förderung.

Der Zulassungsstatus eines Wirkstoffes wird nach Indikation, Altersgruppe und Applikationsweg (bzw. Darreichungsform, wenn relevant) hinterlegt.

Der Zulassungsstatus wird in jedem Land individuell vollumfänglich recherchiert, da hier erhebliche nationale Unterschiede bestehen. Für die Festlegung des Zulassungsstatus einer Indikation (Applikationsweg, Darreichungsform) werden mindestens eine Originator- und zwei Generika-Fachinformationen herangezogen.

Wenn nach einer dieser Fachinformationen für einen Applikationsweg eine Indikation vorliegt, gilt der Wirkstoff für das dort definierte Patientenkollektiv (Altersgruppe etc.) als zugelassen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn im Abschnitt „4.1 Anwendungsgebiete“ der Fachinformation explizit angegeben wird, dass das Arzneimittel für eine Indikation bei einer bestimmten Patientengruppe vorgesehen ist oder unter Abschnitt „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“ eine entsprechende Dosierempfehlung gemacht wird.

Für das Erstellen von Einträgen in die Datenbank wurden Standardverfahrensanweisungen (SOPs) erstellt und geschult. Diese SOPs sollen ein einheitliches, strukturiertes Vorgehen, sowie die stetige Datenpflege und -erweiterung gewährleisten.

Teilziel 3: Evaluation der Nutzung externer bereits etablierter Datenquellen aus dem Ausland

Aktuell sind international verschiedene Nachschlagewerke mit Dosierungen für Kinder- und Jugendliche verfügbar bzw. im Aufbau. Diese unterscheiden sich teilweise erheblich, z.B. in der Transparenz der verwendeten Evidenz, den integrierten Funktionen und der Nutzbarkeit.

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl relevanter Datenbanken mit einer Übersicht der Vor- und Nachteile.

Das British National Formulary for Children (BNF-C) wurde 2005 erstmals herausgebracht und wird jährlich als neue Printausgabe veröffentlicht [12]. Trotz seines internationalen Bekanntheitsgrades, weist es Nachteile auf, die gegen eine Kooperation sprechen. Zur Nutzung wird eine hohe Lizenzgebühr fällig. Außerdem enthält das BNF-C keine Angaben zu den Referenzen, die zur Erstellung der Dosierempfehlung herangezogen wurden, was eine Bewertung der zugrundeliegenden Evidenz für den Anwender unmöglich macht.

Weiterhin hat ein intensiver Informationsaustausch mit NKFK und auch SwissPedDose (gesetzl. vorgesehene Datenbank zu Kinderdosierungen in der Schweiz) stattgefunden. Der Ansatz bei SwissPedDose ist jedoch nicht primär evidenzbasiert, sondern konsensorientiert. Die Datenbank ist noch sehr jung und entsprechend unvollständig mit einem Fokus auf den stationären Bereich [10, 11].

Die Analyse dieser und weiterer in Europa zur Verfügung stehender Nachschlagewerke für Kinderarzneimittel hat gezeigt, dass das niederländische Kinderformularium den Vorstellungen und Vorgaben für die deutsche Datenbank sehr nahe kommt [13].

Es verfügt über eine hervorragende technische Infrastruktur einschließlich einer Datenbank und einem integrierten Dosisrechner mit CE-Kennzeichnung, der im Rahmen der Evaluation als besonders wichtige Funktionalität identifiziert wurde. Darüber hinaus basieren die Monographien auf systematischen Recherchen der Primärliteratur und bieten Transparenz bei den verwendeten Referenzen. Zum aktuellen Zeitpunkt enthält die Datenbank über 750 Monographien in niederländischer Sprache.

Nach intensivem Austausch und einer Machbarkeitsanalyse wurde von der Kinder- und Jugendklinik und dem UKER eine Kooperationsvereinbarung mit der Stiftung des niederländischen Kinderformulariums NKFK (Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen) geschlossen.

Tabelle 1: Übersicht über Nachschlagewerke für pädiatrische Dosierungen

Land	Name der Datenbank	Vorteile/Nachteile
Großbritannien	British National Formulary for Children (BNF-C)	+ Englische Sprache + Weltweite Nutzung - Keine Angaben zum Evidenzgrad oder zur verwendeten Literatur - Lizenzgebühren sehr hoch
Schweiz	SwissPedDose / kinderdosierungen.ch	+ Anwendung per Gesetz vorgesehen + Deutsche / englische Sprache + Dosisrechner

		<ul style="list-style-type: none"> + Angabe von Evidenzgrad - Datenbank enthält keine Informationen, die über die Dosierung hinausgehen - nur ca. 300 Wirkstoffe (vorwiegend aus dem stationären Bereich)
USA	UpToDate / Pediatric & Neonatal Dosage Handbook (Lexicomp)	<ul style="list-style-type: none"> + Englische Sprache + Weltweite Nutzung + Angabe von Primärliteraturquellen' + Nationales Expertengremium + mehr als 750 Monografien + Interaktionscheck - Zusammenstellung von Informationen ohne Wertung der klinischen Relevanz - Dosisinformationen als Freitext (keine Verwendung in Dosisrechner)
Niederlande	Kinderformularium.nl	<ul style="list-style-type: none"> + Angabe der verwendeten Primärliteratur + Übersichtliches Frontend + gut strukturierte Datenbank + Dosisrechner (CE-Kennzeichen) + Weitere Informationen (Zulassungsstatus, Präparate, Interaktionen) können in der Datenbank erfasst werden + Öffentliche Förderung (Stiftung ohne kommerzielle Interessen) - Niederländische Sprache - Zulassungsstatus in Deutschland nicht berücksichtigt

Teilziel 4: Erstellung von Pilotdatensätzen

In der zweijährigen Förderphase (Stand November 2018) wurden vollumfänglich recherchierte Monographien von insgesamt 110 Wirkstoffen in der Datenbank hinterlegt.

Grundlage für die Dosierungsempfehlungen waren die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen aus dem niederländischen Kinderformularium, welche übersetzt und auf die deutschen Gegebenheiten angepasst wurden. Zusätzlich wurde der Zulassungsstatus und Informationen zu den Darreichungsformen recherchiert. Darüber hinaus wurden neue Monographien für Wirkstoffe erstellt, die in den Niederlanden keine Anwendung finden, in Deutschland jedoch sehr gängig in der Pädiatrie eingesetzt werden (z.B. Metamizol, Ampicillin, Cefixim).

Zudem wurden Wirkstoff-Monographien in Zusammenarbeit mit Experten überarbeitet (z.B. Psychopharmaka in Absprache mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg).

Die Benutzer haben zudem die Möglichkeit die einzelnen Wirkstoffmonografien inhaltlich unter Verweis auf die entsprechende Primärliteratur zu kommentieren.

Eine komplette Liste der in der Datenbank enthaltenen Wirkstoffe findet sich in Anhang 1. Bei den bisher hinterlegten Wirkstoffen handelt es sich vorwiegend um Antiinfektiva (23,6% %, N=26), Arzneistoffe mit einer Wirkung auf das Nervensystem 21% (N=23) (darunter Psychopharmaka (N=15);

Antiepileptika N=5) bzw. Arzneistoffe mit einer Wirkung am Respirationstrakt 14% (N=15). (siehe Anhang 1)

8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Das Ziel dieses Projektes war es, strukturelle und inhaltliche Grundlagen für eine evidenzbasierte Informationsplattform für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche in Deutschland, insbesondere für Dosierungsinformationen, zu schaffen, was vollumfänglich erreicht wurde.

Die Förderung des Projektes erfolgte unter der Bedingung, dass Pilotdatensätze mit evidenzbasierten Dosierungsinformationen für Kinder und Jugendliche für die 100 am häufigsten verordneten Wirkstoffe, insbesondere für Arzneimittel, die Kinder und Jugendliche außerhalb der Zulassung erhalten, erstellt werden. Diese Anforderung basiert auf sinnvollen Vorgaben der Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) im Zuwendungsbescheid, die eine systematische Literaturrecherche sowie die strukturierte Hinterlegung der Quellen für den off-label Gebrauch gefordert haben.

Dies bedeutet einen sehr hohen wissenschaftlichen Standard für die in der Datenbank zur Verfügung gestellten Arzneimittelinformationen für Kinder und Jugendliche und stellt sicher, dass diese Datenbank einen unwiederbringlichen Mehrwert bieten und eine hohe Akzeptanz haben wird. Auf der anderen Seite bedarf es eines sehr hohen personellen Aufwandes, um die Inhalte zu generieren. Mit den im Rahmen des Projektes zur Verfügung stehenden Mitteln wäre es nicht möglich gewesen, 100 Wirkstoffe zu finalisieren und gleichzeitig die technische Infrastruktur zu schaffen.

Die Entwicklung und Evaluation eines Prototyps der Online Plattform hat den Bedarf für eine Datenbank mit Dosierungshinweisen für Kinderarzneimittel verdeutlicht, aber auch die absolute Notwendigkeit zusätzlicher Funktionen wie beispielsweise eines Dosisrechners gezeigt. Darüber hinaus zeigten sich aber auch die Nachteile in der Datenbankstruktur, die einer nachhaltigen Implementierung entgegenstanden.

Im Rahmen des Teilzieles „Internationale Kooperationen“ hat sich herauskristallisiert, dass das niederländische Kinderformularium NKFK sowohl technisch als auch inhaltlich, strukturell den Anforderungen an die deutsche Datenbank entspricht. Wichtige Zusatzfunktionen wie beispielsweise ein CE-zertifizierter Dosisrechner waren bereits vorhanden.

Mit dem NKFK wurde daher zunächst von der Kinder- und Jugendklinik Erlangen und dem Universitätsklinikum Erlangen ein einjähriger Kooperationsvertrag für eine inhaltliche und technische Zusammenarbeit geschlossen, um eine solide Grundlage für eine dauerhafte Kooperation zu schaffen. Die Kosten hierfür wurden aus Forschungsmitteln der Kinder- und Jugendklinik Erlangen übernommen. Der Vertrag wurde Ende 2018 um ein weiteres Jahr verlängert.

Innerhalb weniger Monate wurde dem UKER eine deutsche Version der Datenbankstruktur sowie die bestehenden Inhalte zur Verfügung gestellt. Die Kooperation hat sich als sehr konstruktiv und zielführend herausgestellt und ermöglicht, dass bis zum Ende des Projektes mehr als die initial geplanten 100 systematisch recherchierten Pilotdatensätze verwirklicht werden konnten. Die Erstellung der Datensätze wird aktuell auf Kosten der Kinderklinik Erlangen fortgesetzt.

Darüber hinaus wurde eine Grundlage geschaffen, langfristig länderübergreifend pädiatrisch-pharmakologisches Expertenwissen zu nutzen und ökonomisch sinnvoll eine Datenbank auf wissenschaftlich sehr hohem Niveau zu etablieren, von der nicht nur Kinder und Jugendliche in Deutschland und den Niederlanden, sondern langfristig auch in ganz Europa profitieren können.

Die Erkenntnisse aus der Evaluation des im Rahmen des Projektes entwickelten Prototypen werden sowohl in die Optimierung der deutschen Plattform als auch der NKFK-Plattform einfließen.

Das Projekt KiDSafe ermöglicht es, die finale Datenbank qualitativ und quantitativ sehr umfangreich zu evaluieren. Neben der Wirksamkeit der Datenbank als Teil einer Intervention zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit ist auch die Nutzung durch niedergelassene Kinderärztinnen und -ärzte und deren Bewertung Bestandteil der Evaluation. Im Rahmen der im KiDSafe-Projekt stattfindenden Qualitätszirkel werden Wünsche für die Optimierung der Datenbank und Rückmeldungen zur Funktionalität und Praxisrelevanz aufgenommen. Diese werden in den Arbeitsplan aufgenommen, so dass am Ende ein System steht, welches den Anforderungen und Wünschen der Nutzer tatsächlich entspricht.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes sind 140 Monographien in der Datenbank verfügbar. Ziel ist es alle 750 Monographien aus der niederländischen Datenbank für Deutschland anzupassen und zu ergänzen. Um eine Nachhaltigkeit und langfristige Aktualität der Datenbank zu erreichen, müssen darüber hinaus kontinuierlich Änderungen und Aktualisierungen eingepflegt werden.

9. Gender Mainstreaming Aspekte

Zielpopulation

Geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Wirkung und Verstoffwechslung 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 zu gleichen Teilen aus weiblichen und männlichen Wissenschaftlern zusammen. Im Projektteam sind bei UKER die Leiterin der Studienzentrale als Projektleiterin sowie eine Apothekerin und ein Apotheker beteiligt. Außerdem waren je eine weibliche und eine männliche studentische Hilfskraft am Projekt beteiligt. Am Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist ein Medizininformatiker für das Projekt angestellt.

10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

Eine Publikation der Ergebnisse der Evaluation wurde beim Journal Applied Clinical Informatics eingereicht. Eine weitere Publikation zum Aufbau und Funktionsumfang der Datenbank wird derzeit erstellt, um das Projekt einer breiteren Öffentlichkeit vorzustellen.

Ein Abstrakt über die bisherigen Erfahrungen aus der Kooperation mit dem niederländischen Kinderformularium wurde für den 17. ESDPPP Kongress in Basel (Mai 2019) federführend durch NKFK eingereicht.

Bei den jeweils ersten Qualitätszirkeln sowie zusätzlichen Informationsveranstaltungen in den KiDSafe Regionen wurde die Datenbank den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten ausführlich präsentiert. Hierbei konnten inhaltliche und technische Fragen gestellt werden und die Teilnehmer/innen wurden auf die Möglichkeit hingewiesen, dass Rückmeldungen über die Benutzeroberfläche möglich sind und zur Optimierung der Datenbank beitragen.

11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

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

Durch die Kooperation mit dem niederländischen Kinderformularium wurde die Basis für eine sehr gute technische und auch inhaltliche Struktur geschaffen. Im nächsten Schritt muss eine Vollständigkeit der Datensätze erzielt werden, sowie eine Struktur geschaffen werden, die dauerhaft eine Aktualität der Daten ermöglicht. Hierzu sind in erster Linie Personalmittel notwendig. Auch Kooperationen mit anderen Anbietern von Arzneimittelinformationssystemen sind denkbar (z.B. ABDA), um beispielsweise automatisch Änderungen von Fachinformationen oder Informationen zu Neuzulassungen, mit jeweiliger Relevanz für den pädiatrischen Bereich zu erhalten.

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 vor allem über das KiDSafe Projekt zeigen.

Die Erhebung von Lizenzgebühren für die Nutzung der Daten durch Softwareanbieter stellt eine Möglichkeit dar, die anfallenden Kosten für die Pflege und Aktualisierung der Datenbank zu decken. Grundvoraussetzung ist jedoch, eine vollständige Datenbank anbieten zu können, was noch einiger weiterer Vorarbeiten bedarf.

Das durch den Innovationsfonds geförderte Projekt KiDSafe bietet die Chance die Datenbank vollumfänglich zu evaluieren und entsprechend an die Anforderungen der Nutzer anzupassen. Bei einer positiven Evaluation der Intervention besteht zusätzlich die Möglichkeit einer Übernahme in die Regelversorgung durch die Krankenkassen, d.h. die Krankenkassen zahlen für die Nutzung des Systems, deren langfristiger Betrieb mit Pflege und Aktualisierung darüber gewährleistet wäre.

Eine weitere Option wäre die Erhebung von Nutzungsgebühren direkt durch die Nutzer, was dann jedoch in einem kostenpflichtigen System endet, was nicht im Sinne der Antragsteller ist.

Alle aufgezeigten Optionen sind mittel- bis langfristige Maßnahmen zur Nachhaltigkeit. Ehe diese Schritte vorgenommen werden können, ist es kurzfristig notwendig, die Datenbank weiter auszubauen und inhaltlich zu vervollständigen. Dafür werden sich die Antragsteller zeitnah um weitere Fördermittel bemühen, da eine dauerhafte Abdeckung aus Forschungsgeldern der Kinder- und Jugendklinik nicht möglich ist.

12. Publikationsverzeichnis

Rödle, W. Wimmer S, Zahn J, Prokosch HU, Hinkes B, Neubert A, Rascher W, Kraus S, Toddenroth D, Sedlmayr B., User-centred development of an online platform for drug dosing recommendations in paediatrics, Applied Clinical Informatics [under review]

13. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Kimland, E. and V. Odland, *Off-label drug use in pediatric patients*. Clin Pharmacol Ther, 2012. **91**(5): p. 796-801.
4. 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.
5. 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.
6. Neubert, A. and S. Botzenhardt, *Mehr oder weniger? Besonderheiten der Arzneimitteltherapie von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern*. Dtsch Apoth Ztg, 2014. **154**(24).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Vonbach, P. and S. Aeschbacher, *kinderdosierungen.ch: Kispi Zürich macht sein Know-how der Fachwelt zugänglich*. Schweiz Ärztztg, 2013. **94**(26): p. 1015-1016.
11. Tilen, R. and C. Berger, *Ein nationales Verzeichnis zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern*. Paediatrica, 2017. **28**(5): p. 42-43.
12. Lenney, W., *The development of a national children's formulary*. Br J Clin Pharmacol, 2015. **79**(3): p. 441-5.
13. van der Zanden, T.M., et al., *Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands*. Arch Dis Child, 2017. **102**(4): p. 357-361.
14. Brooke, J., *SUS – a quick and dirty usability scale*. In: Jordan PW, Thomas B, McClelland IL, Weerdmeester B, editors. *Usability Evaluation in Industry*. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 10 1996. p. 189–194. 1996.
15. Neubert, A., et al., *KiDSafe - Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen*. Kinder- und Jugendarzt, 2019. **50**(2): p. 30-33.

Anhang 1

Übersicht der Wirkstoffe in der Datenbank (Stand November 2018)

Nr.	ATC-Code	Therapeutische Hauptgruppe (Level 3 ATC-Code)	Wirkstoff
	A	ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL	N=12
1	A02BC01	MITTEL BEI SÄURE BEDINGTEN ERKRANKUNGEN	Omeprazol
2	A03BB01	MITTEL BEI FUNKTIONELLEN GASTROINTESTINALEN STÖRUNGEN	Butylscopolamin
3	A03FA01	MITTEL BEI FUNKTIONELLEN GASTROINTESTINALEN STÖRUNGEN	Metoclopramid
4	A04AB02	ANTIEMETIKA UND MITTEL GEGEN ÜBELKEIT	Dimenhydrinat
5	A05AA02	GALLEN- UND LEBERTHERAPIE	Ursodeoxycholsäure
6	A06AB08	MITTEL GEGEN OBSTIPATION	Natrium-Picosulfat
7	A06AD11	MITTEL GEGEN OBSTIPATION	Lactulose
8	A07EC01	ANTIDIARRHOIKA UND INTESTINALE ANTIPHLOGISTIKA/ANTIINFEKTIVA	Sulfasalazin
9	A07XA04	ANTIDIARRHOIKA UND INTESTINALE ANTIPHLOGISTIKA/ANTIINFEKTIVA	Racecadotril
10	A10BA02	ANTIDIABETIKA	Metformin
11	A11CC04	VITAMINE	Calcitriol
12	A11CC80	VITAMINE	Colecalciferol
	B	BLUT UND BLUTBILDENDE ORGANE	N=2
13	B01AC06	ANTITHROMBOTISCHE MITTEL	Acetylsalicylsäure
14	B02AA02	ANTIHÄMORRHAGIKA	Tranexamsäure
	C	KARDIOVASKULÄRES SYSTEM	N=10
15	C01CA24	HERZTHERAPIE	Epinephrin
16	C03CA01	DIURETIKA	Furosemid
17	C03DA01	DIURETIKA	Spiroinolacton
18	C07AA05	BETA-ADRENOZEPTORANTAGONISTEN	Propranolol
19	C07AB03	BETA-ADRENOZEPTORANTAGONISTEN	Atenolol
20	C08CA01	CALCIUMKANALBLOCKER	Amlodipin
21	C09AA01	MITTEL MIT WIRKUNG AUF DAS RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM	Captopril
22	C09AA05	MITTEL MIT WIRKUNG AUF DAS RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM	Ramipril
23	C09CA01	MITTEL MIT WIRKUNG AUF DAS RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEM	Losartan
24	C10AC01	MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN	Cholestyramin
	D	DERMATIKA	N=4
25	D07AA02	CORTICOSTEROIDE, DERMATOLOGISCHE ZUBEREITUNGEN	Hydrocortison
26	D07AC13	CORTICOSTEROIDE, DERMATOLOGISCHE ZUBEREITUNGEN	Mometason - kutan
27	D11AH02	ANDERE DERMATIKA	Pimecrolimus
28	D11AX14	ANDERE DERMATIKA	Tacrolimus
	G	UROGENITALSYSTEM UND SEXUALHORMONE	N=1
29	G04BD04	UROLOGIKA	Oxybutynin

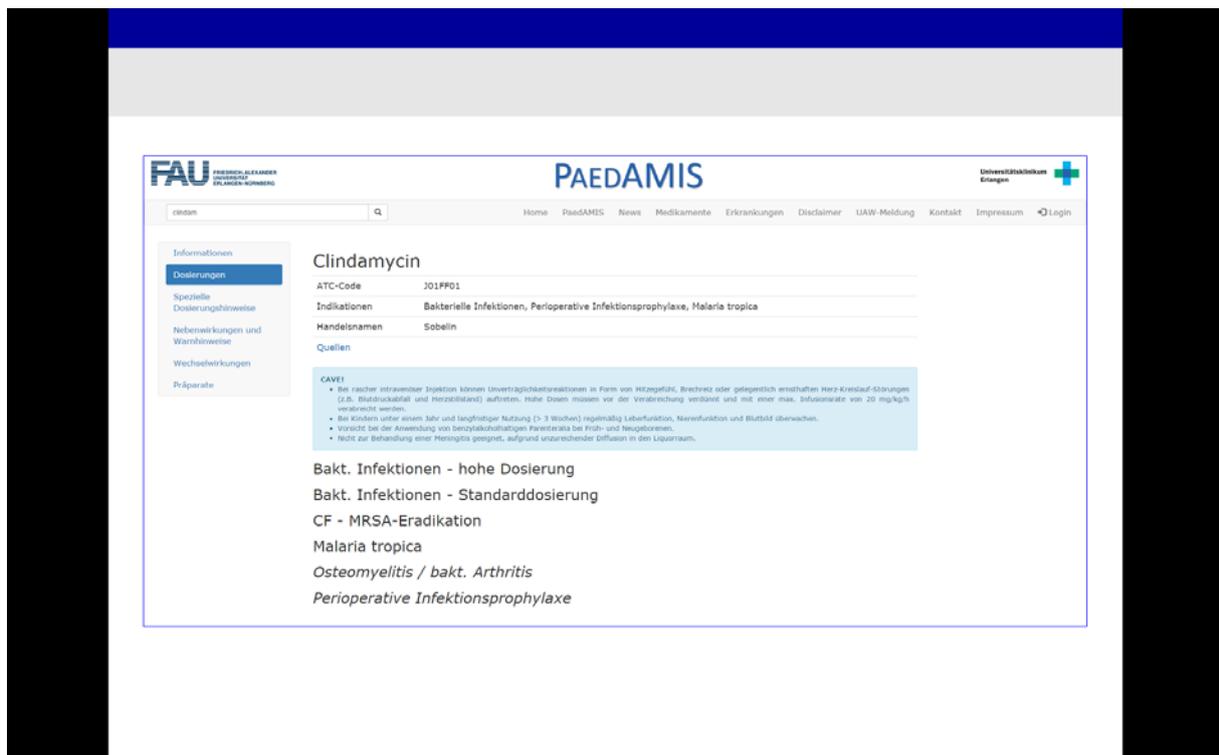
	H	SYSTEMISCHE HORMONPRÄPARATE, EXKL. SEXUALHORMONE UND INSULINE	N=4
30	H01AC01	HYPOPHYSEN- UND HYPOTHALAMUSHORMONE UND ANALOGA	Somatropin
31	H01BA02	HYPOPHYSEN- UND HYPOTHALAMUSHORMONE UND ANALOGA	Desmopressin
32	H02AB06	CORTICOSTEROIDE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Prednisolon
33	H03AA01	SCHILDDRÜSENTHERAPIE	Levothyroxin
	J	ANTIINFJEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	N=26
34	J01AA02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Doxycyclin
35	J01CA04	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Amoxicillin
36	J01CE02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin)
37	J01CE08	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Benzylpenicillin-Benzathin
38	J01CE10	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Phenoxymethylpenicillin- Benzathin
39	J01CR02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Amoxicillin + Clavulansäure
40	J01CR05	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Piperacillin + Tazobactam
41	J01DC02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Cefuroxim
42	J01DC04	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Cefaclor
43	J01DD01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Cefotaxim
44	J01DD02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Ceftazidim
45	J01DD08	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Cefixim
46	J01DF01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Aztreonam
47	J01EA01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Trimethoprim
48	J01FA09	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Clarithromycin
49	J01FA10	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Azithromycin
50	J01FF01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Clindamycin
51	J01MA02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Ciprofloxacin
52	J01XA02	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Teicoplanin
53	J01XB01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Colistin
54	J01XE01	ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Nitrofurantoin
55	J02AC01	ANTIMYKOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Fluconazol
56	J02AC03	ANTIMYKOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Voriconazol
57	J05AB01	ANTIVIRALE MITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Aciclovir
58	J05AB11	ANTIVIRALE MITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Valaciclovir
59	J05AB14	ANTIVIRALE MITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Valganciclovir
	L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	N=9
60	L01BB02	ANTINEOPLASTISCHE MITTEL	Mercaptopurin
61	L04AA06	IMMUNSUPPRESSIVA	Mycophenolatmofetil
62	L04AA09	IMMUNSUPPRESSIVA	Basiliximab
63	L04AA12	IMMUNSUPPRESSIVA	Infliximab
64	L04AB04	IMMUNSUPPRESSIVA	Adalimumab

65	L04AD01	IMMUNSUPPRESSIVA	Ciclosporin A
66	L04AD02	IMMUNSUPPRESSIVA	Tacrolimus
67	L04AX01	IMMUNSUPPRESSIVA	Azathioprin
68	L04AX03	IMMUNSUPPRESSIVA	Methotrexat
	M	MUSKEL- UND SKELETTSYSTEM	N=3
69	M01AE01	ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	Ibuprofen
70	M01AE02	ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	Naproxen
71	M01AH01	ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	Celecoxib
	N	NERVENSYSTEM	N=23
72	N02AX02	ANALGETIKA	Tramadol
73	N02BB02	ANALGETIKA	Metamizol
74	N02BE01	ANALGETIKA	Paracetamol
75	N03AA02	ANTIEPILEPTIKA	Phenobarbital
76	N03AE01	ANTIEPILEPTIKA	Clonazepam
77	N03AF01	ANTIEPILEPTIKA	Carbamazepin
78	N03AX09	ANTIEPILEPTIKA	Lamotrigin
79	N03AX11	ANTIEPILEPTIKA	Topiramat
80	N05AD05	PSYCHOLEPTIKA	Pipamperon
81	N05AH02	PSYCHOLEPTIKA	Clozapin
82	N05AX08	PSYCHOLEPTIKA	Risperidon
83	N05AX12	PSYCHOLEPTIKA	Aripiprazol
84	N05BA01	PSYCHOLEPTIKA	Diazepam
85	N05CD08	PSYCHOLEPTIKA	Midazolam
86	N05CH01	PSYCHOLEPTIKA	Melatonin
87	N06AB03	PSYCHOANALEPTIKA	Fluoxetin
88	N06AB04	PSYCHOANALEPTIKA	Citalopram
89	N06AB10	PSYCHOANALEPTIKA	Escitalopram
90	N06AX11	PSYCHOANALEPTIKA	Mirtazapin
91	N06BA02	PSYCHOANALEPTIKA	Dexamfetamin
92	N06BA04	PSYCHOANALEPTIKA	Methylphenidat
93	N06BA09	PSYCHOANALEPTIKA	Atomoxetin
94	N06BA12	PSYCHOANALEPTIKA	Lisdexamfetamin
	R	RESPIRATIONSTRAKT	N=15
95	R01AA05	RHINOLOGIKA	Oxymetazolin
96	R01AA07	RHINOLOGIKA	Xylometazolin
97	R01AD09	RHINOLOGIKA	Mometason - nasal
98	R03AC02	MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	Salbutamol
99	R03AK06	MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	Salmeterol und Fluticason
100	R03DC03	MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	Montelukast
101	R05CB01	HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSMITTEL	Acetylcystein
102	R05CB06	HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSMITTEL	Ambroxol
103	R05DA07	HUSTEN- UND ERKÄLTUNGSMITTEL	Noscapin

104	R06AA02	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Diphenhydramin
105	R06AA04	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Clemastin
106	R06AB03	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Dimetinden
107	R06AE07	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Cetirizin
108	R06AE09	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Levocetirizin
109	R06AX27	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	Desloratadin
	S	SINNESORGANE	N=1
110	S01EC01	OPHTHALMIKA	Acetazolamid

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem

Abbildung 1: Screenshots PaedDos-Prototyp



FAU FRIEDRICH-ALEXANDER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG PAEDAMIS Universität Erlangen

clindam

Home PaedAMIS News Medikamente Erkrankungen Disclaimer UAW-Meldung Kontakt Impressum Login

Informationen
Dosierungen
 Spezielle Dosierungshinweise
 Nebenwirkungen und Warnhinweise
 Wechselwirkungen
 Präparate

Clindamycin

ATC-Code J01FF01

Indikationen Bakterielle Infektionen, Perioperative Infektionsprophylaxe, Malaria tropica

Handelsnamen Sobelin

Quellen

CAVE!

- Bei rascher intravenöser Injektion können Übertrittschilddrüsenknoten in Form von Hitzegefühl, Brechreiz oder gelegentlich ernsthaften Herz-Kreislauf-Störungen (z.B. Blutdruckabfall und Herzrhythmus) auftreten. Hohe Dosen müssen vor der Verabreichung verdünnt und mit einer max. Infusionsrate von 20 mg/kg/h verabreicht werden.
- Bei Kindern unter einem Jahr und langfristiger Nutzung (> 3 Wochen) regelmäßig Leberfunktion, Nierenfunktion und Blutbild überwachen.
- Vorsicht bei der Anwendung von berylliumhaltigen Parenteralen bei Früh- und Neugeborenen.
- Nicht zur Behandlung einer Meningitis geeignet, aufgrund unzureichender Diffusion in den Liquorraum.

Bakt. Infektionen - hohe Dosierung
 Bakt. Infektionen - Standarddosierung
 CF - MRSA-Eradikation
 Malaria tropica
 Osteomyelitis / bakt. Arthritis
 Perioperative Infektionsprophylaxe

FAU FRIEDRICH-ALEXANDER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG PAEDAMIS Universität Erlangen

clindam

Home PaedAMIS News Medikamente Erkrankungen Disclaimer UAW-Meldung Kontakt Impressum Login

Informationen
Dosierungen
 Spezielle Dosierungshinweise
 Nebenwirkungen und Warnhinweise
 Wechselwirkungen
 Präparate

Clindamycin

ATC-Code J01FF01

Indikationen Bakterielle Infektionen, Perioperative Infektionsprophylaxe, Malaria tropica

Handelsnamen Sobelin

Quellen

CAVE!

- Bei rascher intravenöser Injektion können Übertrittschilddrüsenknoten in Form von Hitzegefühl, Brechreiz oder gelegentlich ernsthaften Herz-Kreislauf-Störungen (z.B. Blutdruckabfall und Herzrhythmus) auftreten. Hohe Dosen müssen vor der Verabreichung verdünnt und mit einer max. Infusionsrate von 20 mg/kg/h verabreicht werden.
- Bei Kindern unter einem Jahr und langfristiger Nutzung (> 3 Wochen) regelmäßig Leberfunktion, Nierenfunktion und Blutbild überwachen.
- Vorsicht bei der Anwendung von berylliumhaltigen Parenteralen bei Früh- und Neugeborenen.
- Nicht zur Behandlung einer Meningitis geeignet, aufgrund unzureichender Diffusion in den Liquorraum.

Bakt. Infektionen - hohe Dosierung
 Bakt. Infektionen - Standarddosierung

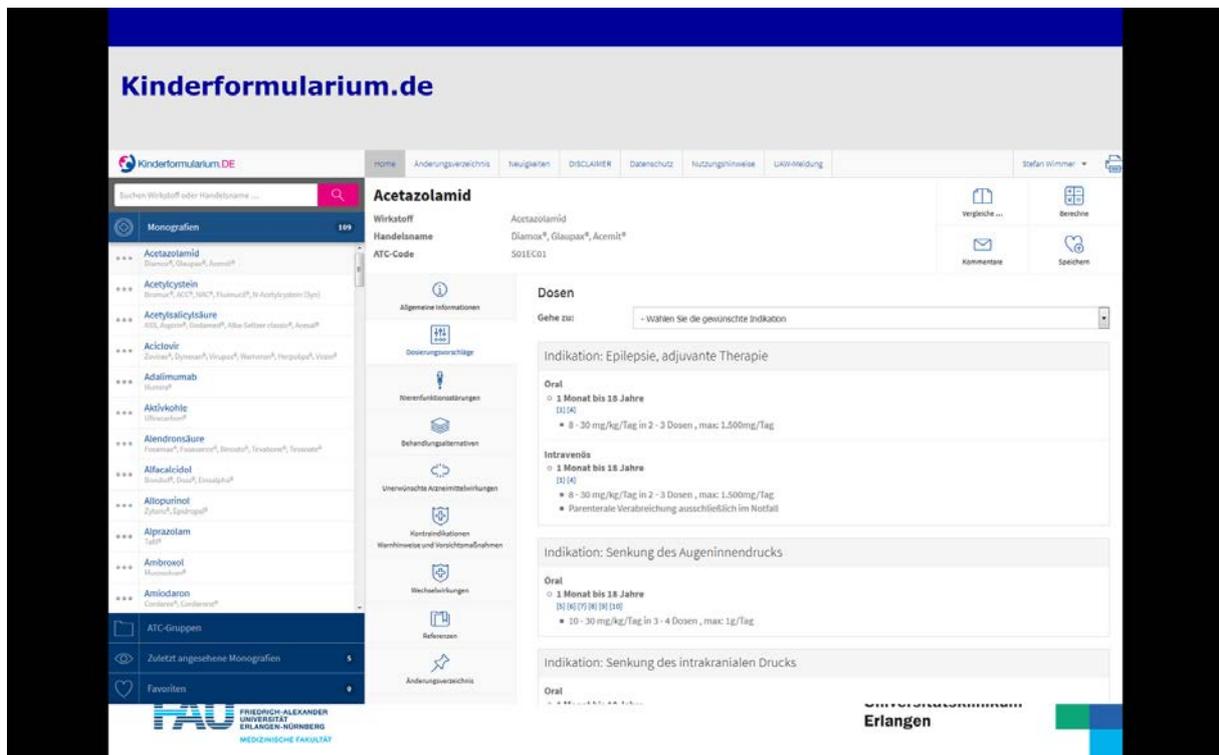
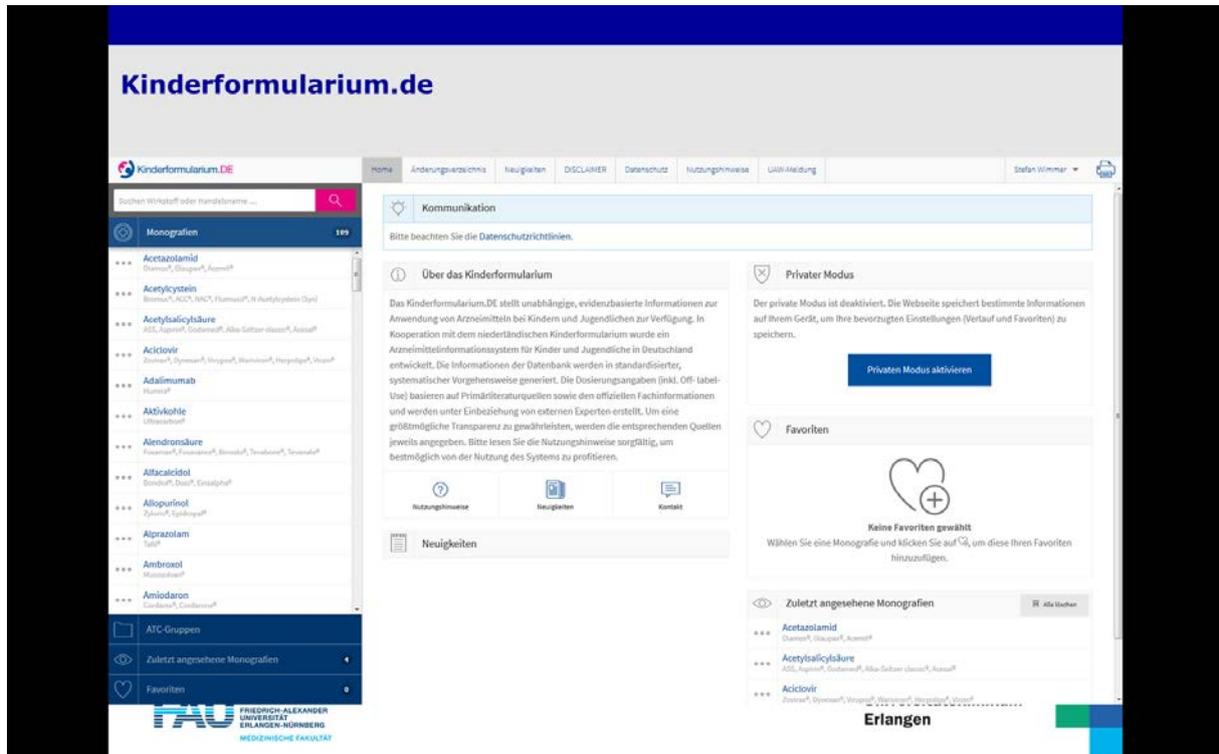
i.v.

Altersgruppe	Gewicht	Einzeldosis	Einzelhöchst-dosis	Tagerdosis	Tageshöchst-dosis	Frequenz	Standarddosierung	Zulassungsstatus	Evidenzgrad	Quellen
< 1 Woche	< 2kg			10 mg/kg		2x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11, 14, 15
< 1 Woche	≥ 2kg			15 mg/kg		3x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11, 14, 15
≥ 1 - < 4 Wochen	< 2kg			10 mg/kg		2x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11, 14, 15
≥ 1 - < 4 Wochen	≥ 2kg			15 - 20 mg/kg		3 - 4x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kgKG	off-label		10, 11, 14, 15
≥ 4 Wochen				15 - 25 mg/kg	1800 mg	3 - 4x pro Tag	6,7 - 6,7 - 6,7 mg/kg	zulassen		7 - 12, 14, 15

oral

Altersgruppe	Gewicht	Einzel-dosis	Einzelhöchst-dosis	Tagerdosis	Tageshöchst-dosis	Frequenz	Standarddosierung	Zulassungsstatus	Evidenzgrad	Quellen
≥ 7 Tage	≤ 2kg			10 mg/kg		2x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11
≥ 7 Tage	> 2kg			15 mg/kg		3x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11
≥ 8 - < 15 Tage	< 1kg			10 mg/kg		2x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11
≥ 8 - < 14 Tage	≥ 1 - < 2kg			15 mg/kg		3x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11
≥ 8 - < 15 Tage	> 2kg			20 mg/kg		4x pro Tag	5 - 0 - 5 mg/kg	off-label		10, 11

Abbildung 2: Screenshots Kinderformularium.de



Kinderformularium.DE home Änderungsverzeichnis Neuigkeiten DISCLAIMER Datenschutz Nutzungshilfe UAW-Hilfe Stefan Wimmer

Suchen Wirkstoff oder Handelsname ...

Acetazolamid

Wirkstoff Acetazolamid
Handelsname Diamox®, Glaupeax®, Acemil®
ATC-Code S01EC01

Vergleiche... Berechne
Kommentare Speichern

Zulassungsstatus

- Epilepsie, adjuvante Therapie (oral & parenteral)**
 - < 12 Jahre: off-label [13]
 - ≥ 12 Jahre: zugelassen [13]
- Senkung des Augeninnendrucks (oral & parenteral)**
 - < 18 Jahre: unklar [14,15]
 - ≥ 18 Jahre: zugelassen [13-15]
- Senkung des intrakraniellen Drucks (oral & parenteral)**
 - Off-label
- Diuretikum bei Ödem (nur oral)**
 - < 18 Jahre: off-label [13]
 - ≥ 18 Jahre: zugelassen [13]

Textauszug aus Fachinformation

Oral

- Als zusätzliches Arzneimittel in Kombination mit anderen Augeninnendruck senkenden, lokal angewendeten Arzneimitteln (außer Carbonhydratase-Hemmern) empfohlen, wenn die Monotherapie mit diesen Arzneimitteln oder eine andere nebenwirkungsärmere lokale Therapie keine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks erzielt hat, oder wenn eine lokale Therapie nicht durchführbar ist. In diesen Fällen sind Acetazolamid Tabletten zur Behandlung des primären chronischen Weitwinkelglaukoms (Offenwinkelglaukoms) der präoperativen Kurzzeitbehandlung des akuten Winkelblockglaukoms zusammen mit Miotika und Osmotika, zur Behandlung von Sekundärglaukom, sowie nach Katarakt- und Glaukomoperationen zu empfehlen, um einen Anstieg des Augeninnendrucks vorzubeugen. [14]
- Glaukomfall; akute Druckanstiege bei Sekundärglaukom; präoperative Kurzzeitbehandlung des akuten Winkelblockglaukoms; Glaukombehandlung bei unzureichender Wirkung lokaler Antiglaukomatika [15]
- Glaukom, Ödeme unterschiedlicher Genese, Ateminsuffizienz mit respiratorischer Alkalose, Epilepsie [13]

Erlangen

Kinderformularium.DE home Änderungsverzeichnis Neuigkeiten DISCLAIMER Datenschutz Nutzungshilfe UAW-Hilfe Stefan Wimmer

Suchen Wirkstoff oder Handelsname ...

Acetazolamid

Wahrhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wahrhinweise
Reisewarnung
Änderungsverzeichnis

Präparate im Handel

Allgemein

- Die parenterale Anwendung von Diamox® ist zu bevorzugen. Wenn diese nicht durchführbar ist, kann das Präparat in der gleichen Dosierung langsam intravenös injiziert oder als Dauerinfusion infundiert werden. Es kann auch intramuskulär gegeben werden. [14]

Orale Anwendung

Tabletten

Die Tabletten werden mit Flüssigkeit in der Regel zu den Mahlzeiten eingenommen. [14,15]

Präparate im Handel (ausgewählte Beispiele):

Präparat	Arzneiform	Stärke	Ref.
Diamox® (außer Vertrieb)	Tabletten	250 mg	[13]
Glaupeax®	Tabletten	250 mg T2	[14,15]
Acemil®	Tabletten	250 mg T2	[15,16]

T2: teilbar in 2 gleiche Dosen

Parenterale Anwendung

Injektionslösung

- Als Acetazolamid-Natrium [17]

Präparate im Handel (ausgewählte Beispiele):

Präparat	Arzneiform	Stärke	Ref.
----------	------------	--------	------

Erlangen