

KURZBERICHT

Thema	Aufbau und Betrieb einer evidenzbasierten Dosisdatenbank und eines Dosishandbuches für Kindermedikamente in Deutschland (PaedDos)
Schlüsselbegriffe	Arzneimitteltherapiesicherheit, Pädiatrie, Arzneimitteldosierungen, off-label use
Ressort, Institut	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
Auftragnehmer(in)	Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik
Projektleitung	Prof. Dr. Antje Neubert, Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher
Autor(en)	Prof. Dr. Antje Neubert, Stefan Wimmer, Julia Zahn, Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher
Beginn	07/11/2016
Ende	30/11/2018

Vorhabenbeschreibung, Arbeitsziele

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].

Ziel des Projektes war die Etablierung einer Online-Plattform, um Fachkreisen Dosierungsempfehlungen von Arzneimitteln bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen, insbesondere auch für die Off-label-Anwendung, zur Verfügung zu stellen, die auf der besten verfügbaren Evidenz basieren. Die Standardisierung der systematischen Literaturrecherche zur Off-label-Anwendung war neben der Programmierung der Plattform ein Teilziel des Projektes.

Die Informationen sollten dabei strukturiert nach Indikation, Applikationsweg und Altersgruppen sowie maschinenles- und verarbeitbar in der Datenbank hinterlegt werden, um eine Dosierungsberechnung in elektronischen Verordnungssystemen zu ermöglichen.

Im Rahmen des Projektes sollten entsprechende Dosierungsmonografien für die 100 am häufigsten in der Pädiatrie verordneten Wirkstoffe erstellt und in der Datenbank hinterlegt werden.

Ein Informationsaustausch mit den Beteiligten vergleichbarer Projekte im Ausland war ebenfalls vorgesehen, um Kooperationsmöglichkeiten zu eruieren.

Durchführung, Methodik

Schaffung der technischen Infrastruktur

Zunächst wurde eine webbasierte Benutzeroberfläche durch den Lehrstuhl für Medizinische Informatik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg programmiert und die Dosierungsinformationen in einer Kopie der Datenbank der elektronischen Patientenkurve, die an der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen bereits im Einsatz ist, hinterlegt.

Durch die frühzeitige Einbindung von Vertretern und Vertreterinnen der Fachkreise konnten die Anforderungen der späteren Nutzerinnen und Nutzer bei der Entwicklung berücksichtigt werden. Hierbei wurde insbesondere der Wunsch nach einem integrierten Dosierungsrechner deutlich. Da zudem die originär zugrundeliegende Datenbank für eine langfristige Nutzung nur eingeschränkt geeignet ist, da die Eingaben über eine fehleranfällige Syntax erfolgen müssen und insbesondere die nachhaltige Bereitstellung und Haftungsübernahme für einen Dosierungsrechner (Medizinprodukt) schwierig zu gewährleisten wäre, wurde frühzeitig die Zusammenarbeit mit dem niederländischen Kinderformularium forciert. Die Datenbank und die Weboberfläche des niederländischen Kinderformulariums (NKFK) erfüllten von den international verfügbaren Dosierungsdatenbanken am besten die Bedürfnisse der Nutzerinnen und Nutzer entsprechend der Evaluation. Die niederländische Plattform verfügt über einen CE-zertifizierten Dosisrechner sowie eine webbasierte Eingabemaske zur Erfassung der Informationen. Es wurde daher basierend auf der niederländischen Plattform eine deutschsprachige Adaption programmiert.

Schaffung der inhaltlichen Infrastruktur

Die evidenzbasierten Dosierungsinformationen erfordern immer eine systematische Recherche der Primärliteratur. Die Suchergebnisse der Literaturrecherche werden nach Relevanz gefiltert und die in den Quellen enthaltenen Dosierungen nach Indikationen und Evidenzgrad übersichtlich zusammengestellt. Die verwendeten Such-Begriffe der Literaturrecherche werden dokumentiert und gespeichert. Darüber hinaus wird der Zulassungsstatus nach Indikation, Applikation und Altersgruppe für jeden Wirkstoff recherchiert.

Da neben der technischen Zusammenarbeit mit dem niederländischen Kinderformularium auch eine inhaltliche Zusammenarbeit langfristig sinnvoll erschien, wurde das strukturierte, systematische Vorgehen in enger Absprache harmonisiert und in Standardverfahrensanweisungen festgelegt.

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.

Ein intensiver Informationsaustausch mit den Beteiligten anderer Projekte ist erfolgt, wobei sich insbesondere eine Zusammenarbeit mit dem niederländischen Kinderformularium als vielversprechend herausstellte (siehe oben).

Erstellung von Pilotdatensätzen

Grundlage für die Dosierungsempfehlungen waren die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen aus dem niederländischen Kinderformularium, welche 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 und Expertinnen aktualisiert (z.B. Psychopharmaka in Absprache mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Würzburg).

Gender Mainstreaming

Zielpopulation

Geschlechtsabhängige Unterschiede bei der Wirkung und Verstoffwechslung von Arzneimitteln sind selten und waren bei der Erstellung der Dosierungsempfehlungen bisher nicht relevant.

Projektteam

Das Projektteam setzt sich zu gleichen Teilen aus weiblichen und männlichen Wissenschaftlern zusammen. Im Projektteam waren bei der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen 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 war ein Medizininformatiker für das Projekt angestellt.

Ergebnisse, Schlussfolgerungen, Fortführung

Bis zum Projektende konnten alle Teilziele vollständig erreicht werden. Die Datenbank mit webbasierter Benutzeroberfläche ist voll funktionsfähig und für Nutzende seit Anfang Oktober 2018 passwortgeschützt unter www.kinderformularium.de zugänglich.

In der zweijährigen Förderphase (Stand November 2018) wurden vollumfänglich recherchierte Monographien von insgesamt 110 Wirkstoffen in der Datenbank hinterlegt. Mittlerweile sind über 140 Wirkstoffmonografien in der Datenbank verfügbar.

Die systematische Literaturrecherche sowie die strukturierte Hinterlegung der Quellen für die off-label Anwendung bedeutet einen sehr hohen wissenschaftlichen Standard für die in der Datenbank zur Verfügung gestellten Arzneimittelinformationen, stellt jedoch sicher, dass diese Datenbank einen unwiederbringlichen Mehrwert bieten und eine hohe Akzeptanz haben wird.

Ein sehr hoher personeller Aufwand war nötig, 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.

Deswegen wurde mit dem NKFK von der Kinder- und Jugendklinik Erlangen und dem Universitätsklinikum Erlangen ein einjähriger Kooperationsvertrag für eine inhaltliche und technische Zusammenarbeit geschlossen, auch um eine solide Grundlage für eine dauerhafte Kooperation zu schaffen.

Der Vertrag wurde Ende 2018 (nach dem Ende der Projektförderung) um ein weiteres Jahr verlängert.

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.

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

Eine Arbeitsgruppe aus Österreich ist mittlerweile ebenfalls dem Projekt beigetreten und auch aus Norwegen wurde Interesse an einer Zusammenarbeit bekundet. Hierdurch ergibt sich das Potential eine europäische Datenbank aufzubauen, die harmonisierte (off-label) Dosierungsempfehlungen sowie spezifische nationale Informationen (z.B. Zulassungsstatus, verfügbare kindgerechte Präparate) in der jeweiligen Sprache enthält.

Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Ergebnisse des Projektes werden auf der Homepage des BMG und im Rahmen einschlägiger Veröffentlichungen und Kongresse vorgestellt

verwendete Literatur

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. Kimland, E. and V. Odlind, Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2012. 91(5): p. 796-801.
3. 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.