Abschlussbericht

PaedDos3

Sachbericht

1. Allgemeine Informationen zum Projekt

Titel des Projekts: Weiterentwicklung der evidenzbasierten Dosisdatenbank „Kinderformularium.DE" für Deutschland (PaedDos3)

Förderkennzeichen: 2522ATS002

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 Haering-Zahn (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin), Dr. Irmgard Toni (Apothekerin/wiss. Mitarbeiterin), Jessica Bayat (stud. Hilfskraft)

Kontaktdaten: Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Loschgestraße 15, 91054 Erlangen, Tel.: 09131/85-36874, Fax.: 09131/85-36873

Laufzeit: 01/01/2022 – 31/12/2022

Fördersumme: 261.857,42 €

Datum der Erstellung des Abschlussberichtes: 14/04/2023

Gefördert durch:

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

2. Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Informationen zum Projekt 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 11
9. Gender Mainstreaming Aspekte 12
10. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse 12
11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential) 13
12. Publikationsverzeichnis 14
13. Literaturverzeichnis 14

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

Ausgangspunkt für den Projektantrag PaedDos3 waren die Vorgängerprojekte PaedDos1 und PaedDos2, in welchen strukturelle und inhaltliche Grundlagen für die evidenzbasierte Informationsplattform Kinderformularium.DE sowie Strukturen für den dauerhaften und nachhaltigen Betrieb geschaffen wurden. Die Informationsplattform steht den Angehörigen der Gesundheitsberufe in Deutschland seit Januar 2021 kostenfrei zur Verfügung.

Das Ziel des PaedDos3-Projektes war es, die evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder und Jugendliche in Deutschland inhaltlich zu erweitern und kontinuierlich zu aktualisieren. Darüber hinaus wurden weitere Schritte zur Verstetigung der Datenbank durchgeführt mit dem übergreifenden Ziel, Kinderformularium.DE als frei zugängliches Referenzwerk für die pädiatrische Arzneimitteltherapie zu etablieren und darüber die Arzneimitteltherapiesicherheit in dieser besonderen Bevölkerungsgruppe auf Dauer zu verbessern.

Die Datenbank wurde während der Projektlaufzeit (01/2022 – 12/2022) inhaltlich um 68 neue Monographien erweitert. Ende 2022 standen 543 Wirkstoffmonographien mit über 2000 Dosierungsempfehlungen (Kombination aus Indikation/Applikationsweg/Altersgruppe/ Dosierung) unter www.kinderformularium.de zur Verfügung. Damit ist gewährleistet, dass die Plattform die für die Pädiatrie relevantesten Wirkstoffe und Anwendungsgebiete enthält. Bereits zuvor veröffentlichte Monographien wurden während der Projektlaufzeit einem Aktualisierungsprozess unterzogen. Bei der Erstellung und Aktualisierung der Monographien wurde die Expertise des Expertenbeirates miteinbezogen.

Die internationalen Kooperationen wurden während der Projektlaufzeit mit regelmäßigen virtuellen Meetings und einem Face-to-Face-Projekttreffen zwischen den Projektpartnern aus den Niederlanden, Österreich, Norwegen und Deutschland auf inhaltlicher sowie strategischer Ebene weiter ausgebaut.

Durch zahlreiche Aktivitäten, z.B. Artikel und Pressemitteilungen in der pharmazeutischen und medizinischen Fachpresse sowie Kongressteilnahmen wurde das Kinderformularium weiter bekannt gemacht. Die zunehmende Verbreitung machte sich durch die über das Jahr hinweg kontinuierlich steigenden Nutzungszahlen bemerkbar. Im Dezember 2022 besuchten über 7000 einzelne Nutzerinnen und Nutzer www.kinderformularium.de.

Eine Nutzerumfrage mit über 600 Teilnehmenden zeigte, dass das Kinderformularium.DE von der Hälfte der Nutzerinnen und Nutzer mindestens wöchentlich aufgerufen wird und in über 90% Antworten auf die gesuchten Fragen liefert.

Maßnahmen zur finanziellen Verstetigung vervollständigten die Aktivitäten im Rahmen des Projektes.

4. Einleitung

Die Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin ist wegen der häufigen Therapien außerhalb der Zulassung, nicht-validierter Dosisempfehlungen und fehlender pädiatrischer Darreichungsformen problematisch und anfällig für Medikationsfehler [1-5]. Dies gefährdet die optimale Arzneimitteltherapie in der vulnerablen Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen.
Mit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung (EG Nr. 1901/2006) vor mittlerweile gut 15 Jahren wurden verschiedene Maßnahmen eingeführt, um die pädiatrische Arzneimitteltherapie sicherer zu machen und die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder voranzutreiben. Unter anderem wurden pharmazeutische Unternehmen dazu verpflichtet, der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vor der Zulassung eines Arzneimittels einen Entwicklungsplan für die Anwendung bei Kindern (PIP – *Paediatric Investigation Plan*) vorzulegen.
Seither sind viele neue Daten durch die steigende Zahl der klinischen Studien mit Kindern generiert worden. Allerdings betrifft dies vor allem innovative Medikamente, die im Fokus der Forschung stehen. Ältere, lang etablierte Medikamente mit abgelaufenem Patentschutz (Generika), die trotz fehlender pädiatrischer Zulassung besonders häufig in der Kinder- und Jugendmedizin off-label 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. Das Ergebnis dieses speziell für Kinder eingerichteten Zulassungsverfahrens wurde von der Europäischen Kommission als Enttäuschung bewertet [8]. Aus diesem Grund werden evidenzbasierte Antworten durch Zulassungsstudien auf die vielen Fragen zur richtigen und sicheren Anwendung v.a. älterer Medikamente bei pädiatrischen Patientengruppen auch zukünftig für viele Fälle ausbleiben.
Die fehlende Standardisierung der Anwendung, vor allem in Bezug auf die Dosierung, bringt eine große Variabilität in der meist konsensbasierten Therapie sowohl auf nationaler als auch internationaler Ebene mit sich. Eine Untersuchung bei Neugeborenen mit schweren Infektionen zeigte, dass in Europa allein für den Einsatz von Fluconazol mehr als zehn verschiedene Dosierungsschemata eingesetzt werden [9, 10].
Vor 2021 gab es in Deutschland weder eine Datenbank noch ein Standardwerk, in dem systematisch und auf klinisch-pharmakologischer Evidenz basierend der wissenschaftliche Stand zur Anwendung von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen niedergelegt war. Die meisten vorhandenen Informationsquellen, u.a. die sog. Kitteltaschenbücher, enthalten empirisch gesammelte Informationen ohne Angabe der Informationsquelle oder des Evidenzgrades. Dies prädestiniert fehlerhafte, suboptimale 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, eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung basierend auf den aktuellsten Daten durchführen zu können und gleichzeitig das Risiko der Arzneimittelanwendung zu minimieren.
In anderen Ländern, wie z.B. in Großbritannien, den Niederlanden und der Schweiz, hat eine staatlich geförderte nationale Datenbank für Kinderarzneimittel einen signifikanten Fortschritt in der pädiatrischen Pharmakotherapie gebracht [11-14].

Im Rahmen der Vorgängerprojekte PaedDos1 und PaedDos2 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 technischen, rechtlichen und inhaltlichen Grundlagen für eine evidenzbasierte Informationsplattform

für Deutschland geschaffen. Am 18. Januar 2021 wurde das Kinderformularium.DE (PaedDos-Datenbank) für alle medizinischen Fachberufe online unter www.kinderformularium.de verfügbar gemacht. Im Rahmen des durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geförderten Projektes KiDSafe wurde der Nutzen der Kinderdosisdatenbank 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, im Vorfeld der Freischaltung, evaluiert [15]. Es konnte ein positiver Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit gezeigt werden.

PaedDos3 stand, wie auch bereits PaedDos1 und PaedDos2, unter der Leitung der Kinder- und Jugendklinik Erlangen (Prof. Dr. Antje Neubert, Prof. Dr. Dr.h.c. Wolfgang Rascher). Die inhaltliche Umsetzung erfolgte durch die Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen in Zusammenarbeit mit dem niederländischen Kinderformularium (Vertrag mit Kinderformularium B.V.).

5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

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

1. *Vervollständigung/Erweiterung der Datensätze*

Freigabe und Veröffentlichung von Monographien für alle Pädiatrie-relevanten Wirkstoffe in Deutschland (n ≈ 650)

2. *Integration von evidenzbasierten Daten zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM)*

Aufnahme von spezifischen Informationen zum TDM für relevante Wirkstoffe

3. *Erweiterung der Evidenzbasis*

Aktualisierung, Erstellung und Abstimmung von Risiko-Nutzen-Analysen für Dosierungsempfehlungen mit bislang geringer Evidenzbasis

4. *Regelmäßige Aktualisierung der bestehenden Datensätze*

Letztes Änderungsdatum einer Monographie liegt nicht weiter als 24 Monate zurück

5. *Fortführung und Ausbau des Editorial Boards*

Aktualisierung des Statuts für ein Editorial Board

6. *Weiterführung der internationalen Kooperationen*

Fortschreibung des Kooperationsvertrages mit dem Niederländischen Kinderformularium (Kinderformularium B.V.), regelmäßige Beteiligung an internationalen Meetings

7. *Dissemination des Kinderformularium.DE in Deutschland*

Erstellung von Informations- und Schulungsmaterialien zur Nutzung des Kinderformularium.DE für Angehörige der Heilberufe

8. *Evaluation des Verhaltens und der Bedürfnisse von Nutzerinnen und Nutzern des Kinderformularium.DE zur Steuerung zukünftiger Datenbank Entwicklungen*

Erarbeitung, Durchführung und Auswertung einer begleitenden Nutzeranalyse

6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

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

- Meilenstein 1: Freigabe und Veröffentlichung von Monographien für alle Pädiatrie-relevanten Wirkstoffe in Deutschland (M1 / Dezember 2022)
- Meilenstein 2: Aufnahme von spezifischen Informationen zum TDM für relevante Wirkstoffe (M2 / Dezember 2022)
- Meilenstein 3: Aktualisierung, Erstellung und Abstimmung von Risiko-Nutzen-Analysen (M3 / Dezember 2022)
- Meilenstein 4: Letztes Änderungsdatum einer Monographie liegt nicht weiter als 24 Monate zurück (M4 / Dezember 2022)
- Meilenstein 5: Aktualisierung des Statuts für ein Editorial Board (M5 / Dezember 2022)
- Meilenstein 6: Fortschreibung des Kooperationsvertrages (M6 / Dezember 2022)
- Meilenstein 7: Erstellung von Informations- und Schulungsmaterialien (M7 / Dezember 2022)
- Meilenstein 8: Erarbeitung, Durchführung und Auswertung einer begleitenden Nutzeranalyse (M8 / Dezember 2022)
- Meilenstein 9: Abschlussbericht (M9 / Dezember 2022)

7. Ergebnisse

Am 18. Januar 2021 erfolgte die Freischaltung der Datenbank unter www.kinderformularium.de für alle medizinischen Fachberufe. Im Jahr 2022 lag der Fokus auf der breiteren Bekanntmachung von Kinderformularium.DE, der inhaltlichen Vervollständigung und Aktualisierung sowie der Etablierung einer finanziellen Verstetigung.

Die Nutzungszahlen zeigten im Jahr 2022 einen stetigen Anstieg. Im Vergleich zum Vorjahr haben sich die Seitenaufrufe 2022 verdreifacht (von 227.134 auf 688.059 Seitenaufrufe/Jahr) und die Anzahl der Nutzerinnen und Nutzer ist um 166% (von 21.442 auf 56.872 Nutzerinnen und Nutzer/Jahr) angestiegen, was u.a. auf eine Reihe von Maßnahmen zur Bekanntmachung zurückzuführen ist. Die Veröffentlichung von Artikeln in Fachzeitschriften zum Kinderformularium.DE, Kongressbesuche, Informationsveranstaltungen sowie Posts in den sozialen Netzwerken stehen dabei in einem direkten positiven Zusammenhang mit den Nutzungszahlen.

Gleichzeitig wurde die Datenbank inhaltlich um 68 Monographien und eine Reihe von Zusatzinformationen erweitert sowie inhaltlich aktualisiert.

Die Ergebnisse der Teilziele werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Meilenstein 1: Freigabe und Veröffentlichung von Monographien für alle Pädiatrie-relevanten Wirkstoffe in Deutschland

Während der Projektlaufzeit (01/01/2022 – 31/12/2022) wurden 68 neue Wirkstoffmonographien für die PaedDos-Plattform „Kinderformularium.DE“ erstellt. Ende 2022 enthielt die Datenbank somit 543 veröffentlichte Wirkstoffmonographien.

Die bereits im Vorgängerprojekt PaedDos2 erstellte Wirkstoff-Prioritätsliste 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 an das PaedDos-Team herangetragen wurden (siehe auch MS3).

Um den aktuellen Stand der Recherchen, neue Wirkstoffmonographien und Nutzeranfragen zu besprechen, fanden während der gesamten Projektlaufzeit von PaedDos3 regelmäßig wöchentliche Treffen des Projektteams statt.

Mit einer Anzahl von über 540 Wirkstoffmonographien und über 2000 verschiedenen Dosierungsempfehlungen (Kombination aus Indikation/Applikationsweg/Altersgruppe/Dosierung) am Ende der PaedDos3-Förderperiode war gewährleistet, dass die für die Pädiatrie relevantesten Wirkstoffe und Indikationen in der Datenbank Kinderformularium.DE enthalten sind.

Meilenstein 2: Aufnahme von spezifischen Informationen zum TDM für relevante Wirkstoffe

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist ein hilfreiches klinisches Instrument, wodurch bei richtiger Anwendung sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit und Verträglichkeit einer Pharmakotherapie verbessert werden kann. Dies ist insbesondere in der Pädiatrie relevant [16].

Ziel des Meilensteins 2 war es, Wirkstoffe zu identifizieren, für die TDM relevant ist und für diese Wirkstoffe TDM-Informationen (z.B. Zielspiegel) im Kinderformularium bereitzustellen. Zu den relevanten Wirkstoffen zählen unter anderem Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und Arzneimittel mit großer interindividueller Variabilität.

Eine Recherche zu Informationsquellen zeigte, dass allgemein nur selten spezifische TDM-Informationen für die Pädiatrie verfügbar sind. In Deutschland konnten keine freizugänglichen pädiatrischen TDM-Informationen gefunden werden. Durch den Austausch mit den niederländischen Projektpartnern wurde die niederländische, freizugängliche Seite www.tdm-monografie.org als Quelle für die TDM-Informationen des Kinderformularium.DE ausgewählt. Gründe hierfür sind unter anderem die Verfügbarkeit spezifischer pädiatrischer Informationen inklusive Referenzen, die Freizugänglichkeit der Informationen sowie die formelle Erlaubnis, die Informationen der Seite im Kinderformularium bereitzustellen.

In 23 Wirkstoffmonographien wurden während des PaedDos3-Projektes Informationen zum TDM bei Kindern eingefügt.

Meilenstein 3: Aktualisierung, Erstellung und Abstimmung von Risiko-Nutzen-Analysen

Im Jahr 2022 wurden für fünf Arzneistoffe Risiko-Nutzen-Analysen durchgeführt.

Die Risiko-Nutzen-Analysen wurden standardisiert anhand des Templates „Risk-Benefit-Analysis“ (RBA) aus den Niederlanden erstellt. Für die detaillierte Methodik der Durchführung einer Risiko-Nutzen-Analyse wird auf die vorherigen Abschlussberichte PaedDos1 und 2 verwiesen.

Für die folgenden fünf Wirkstoffe wurden 2022 RBAs durchgeführt und anschließend im internationalen Editorial Board Meeting diskutiert: Natriumoxybat (4-Hydroxybuttersäure (GHB)), Etacrynsäure, Urapidil, Vasopressin und Metamizol.

Meilenstein 4: Letztes Änderungsdatum einer Monographie liegt nicht weiter als 24 Monate zurück

Ein bedeutender Punkt zur Aufrechterhaltung und dem langfristigen Erfolg der Datenbank ist die regelmäßige Aktualisierung der bereits veröffentlichten Wirkstoffmonographien, insbesondere bei Bekanntwerden neuer sicherheitsrelevanter Meldungen. Ziel des Meilenstein 4 war es daher, dass jede Wirkstoffmonographie innerhalb der letzten 24 Monate aktualisiert wurde.

Über das wöchentliche Screening von Informationsquellen, wie z.B. den Arzneimitteländerungen der Gelben Liste und dem BfArM RSS-Feed „Rote-Hand- und Informationsbriefe“, werden sicherheitsrelevante Neuigkeiten identifiziert und im Peer-Review-Prozess zeitnah in die Datenbank eingetragen.

Zusätzlich gibt es abhängig vom letzten Bearbeitungsstand reguläre Aktualisierungszyklen. Dabei werden durch Recherche in der ABDA-Datenbank relevante Neuerungen in den Fachinformationen identifiziert und in den Monographien implementiert.

In diesem Prozess wird auch ein Abgleich der Dosierungen mit den Fachinformationen, Leitlinien sowie der englischen Masterdatenbank durchgeführt, sodass sichergestellt wird, dass die Dosierungen auf dem aktuellsten Stand sind.

Auch während der PaedDos3-Förderperiode hat die internationale Kooperation mit den Partnerprojekten Kinderformularium.nl, KOBLE.info und Kindermedika.at die Aktualisierungsprozesse unterstützt. Über die Masterdatenbank wurden regelmäßig inhaltliche Änderungen in kinderrelevanten Feldern, wie z.B. kinderspezifische Warnhinweise, an die Partnerländer transferiert. Durch diesen Prozess können alle Partnerprojekte profitieren, da wichtige Informationen mithilfe von Work-Sharing-Verfahren schneller in die Datenbanken aufgenommen und umgesetzt werden können.

Auch vermehrte Anfragen von Nutzerinnen und Nutzern der Datenbank sowie Anfragen über den Expertenbeirat haben Aktualisierungen in den Monographien angestoßen.

Durch die Ausführung der oben beschriebenen Aktualisierungsprozesse wurde gewährleistet, dass die Datenbank am Ende der Förderperiode PaedDos3 auf dem aktuellen Stand ist.

Meilenstein 5: Aktualisierung des Status für ein Editorial Board

Das nationale Editorial Board (Expertenbeirat) war aktiv in die Weiterentwicklung der Datenbank einbezogen. Eine wichtige Aufgabe war hierbei die Bedarfsanalyse bestimmter in der Pädiatrie in Deutschland eingesetzter Wirkstoffe.

Im Juni 2022 fand ein Expertenbeirat-Treffen als Online-Meeting statt. Inhalte des Meetings waren u.a. die Nutzerumfrage, Möglichkeiten zur weiteren Bekanntmachung und Verstetigung der Datenbank sowie die Einbringung deutscher Expertise in das internationale Editorial Board.

Das Editorial Board wurde um ein neues Mitglied erweitert. Die nachfolgende Liste enthält alle Vertreterinnen und Vertreter des deutschen Expertenbeirats zum Zeitpunkt Ende 2022, die dem Kinderformularium beratend und begleitend zur Verfügung stehen.

Die finalen Entscheidungen für Dosierungsempfehlungen, die auf Risiko-Nutzen-Analysen basieren und vor allem den off-label Gebrauch betreffen, liegen weiterhin beim internationalen Editorial Board, in welchem auch deutsche Expertinnen und Experten vertreten sind.

Liste des Expertenbeirats des Kinderformularium.DE (Stand Dez. 2022):

- **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*
- **Prof. 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. Heiko Reutter:** *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*

Meilenstein 6: Fortschreibung Kooperationsvertrag

Der Kooperationsvertrag mit dem Niederländischen Kinderformularium (Kinderformularium B.V.) wurde im November 2021 bis Ende 2022 verlängert.

In verschiedenen internationalen Meetings, u.a. in Rotterdam im April 2022, wurde das Fortschreiben der Zusammenarbeit und der Ausbau des europäischen Konsortiums für evidenzbasierte pädiatrische Arzneimitteltherapie beschlossen.

Meilenstein 7: Erstellung von Informations- und Schulungsmaterialien

Zur ausführlichen Erläuterung der Inhalte der einzelnen Felder einer Wirkstoffmonographie wurde im Januar 2022 eine sogenannte „Erklär-Monographie“ in Zusammenarbeit mit den internationalen Projektpartnern erarbeitet und im Kinderformularium.DE veröffentlicht.

Der 2021 erstellte Informationsflyer zum Kinderformularium.DE wurde im Jahr 2022 aktualisiert und steht weiterhin auf www.kinderformularium.de sowie auf der Homepage der Kinderklinik Erlangen zum Download zur Verfügung.

Zudem wurden Visitenkarten mit einer Kurzinformation zum Kinderformularium.DE sowie einem QR-Code mit Direktlink erstellt.

Als Ergebnis der Nutzerumfrage Ende 2022 wurde ein Newsletter initiiert, der nach seiner ersten Ausgabe im Dezember 2022 nun vierteljährlich erscheinen wird. Inhalte des Newsletters sind u.a. Neuigkeiten zu Wirkstoffen und Aktualisierungen im Kinderformuarlium.DE sowie allgemeine Hinweise zu pädiatrischen Themen.

Über die Rubrik „Neuigkeiten“ wurden 2022 diverse Meldungen zu relevanten pädiatrischen Themen veröffentlicht, wie z.B. Hinweise auf Lieferengpässe oder Drug Safety Mails. Als weiterführende Informationen für Nutzerinnen und Nutzer des Kinderformulariums wurden zudem neue Abschnitte unter „Nutzungshinweise“ und „Zusatzinformationen“ aufgenommen (z.B. Quellen für Fachinformationen, Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen).

Meilenstein 8: Nutzerumfrage

Im vierten Quartal 2022 wurde eine Online-Nutzerumfrage zum Kinderformularium.DE durchgeführt. Ziel war es zu charakterisieren, welche Nutzergruppen das Kinderformularium.DE nutzen, welche Informationen gesucht und wie die Inhalte und Struktur der Datenbank bewertet werden.

Die Umfrage wurde mit dem Online-Umfrage-Tool SurveyMonkey® [17] erstellt und umfasste 13 Fragen. Von August bis November 2022 stand die Umfrage über www.kinderformularium.de zur Verfügung.

In dem dreimonatigen Zeitraum nahmen 613 Nutzerinnen und Nutzer teil. Die Ergebnisse zeigten, dass die Datenbank aktuell zu ca. 80% von medizinischem Fachpersonal (77% Ärztinnen/ Ärzte, 2% Krankenpfleger/Krankenpflegerinnen) und 20% von pharmazeutischem Fachpersonal (16% Apotheker/Apothekerinnen, 4% PTA) genutzt wird. Die Datenbank wird zu 53% aus der Klinik, zu 24% aus dem niedergelassenen Bereich und zu 14% durch öffentliche Apotheken aufgerufen.

49% der Nutzerinnen und Nutzer gaben an, das Kinderformularium.DE mindestens wöchentlich (10% täglich, 39% wöchentlich) zu nutzen.

Die am häufigsten gesuchten Informationen umfassen Dosierungen für Kinder (89%), kindgerechte Arzneiformen (50%), kinderspezifische Nebenwirkungen, Warnhinweise, Kontraindikationen (48%) und den Zulassungsstatus (off-/on-label) (44%). Unter den Freitextantworten fanden sich u.a. die Suche nach Informationen zu Zielspiegeln sowie Teilbarkeit und Mörserbarkeit von Tabletten.

93% der Teilnehmenden gaben an, dass sie immer (20%) bzw. oft (73%) Antworten auf ihre gesuchten Fragen im Kinderformularium.DE finden und sich in 87% der Fälle an die empfohlenen Dosierungen halten.

Ein häufig angefragtes Feature war die Bereitstellung des Kinderformularium.DE als App. Obwohl Kinderformularium.DE bereits über ein responsives Design für die angepasste Anwendung auf mobilen Geräten verfügt, ist eine offline Nutzung noch nicht möglich. Die Möglichkeiten der App-Bereitstellung werden aktuell geprüft. Die Ergebnisse der Nutzerumfrage wurden zur Veröffentlichung in der Krankenhauspharmazie eingereicht [18].

8. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Das Hauptziel des PaedDos3-Projektes war es, die Plattform Kinderformularium.DE inhaltlich zu verbessern, weiter bekannt zu machen und zu verstetigen.

Die inhaltliche Verbesserung wurde durch die Erstellung von 68 neuen Wirkstoffmonographien sowie diverse Aktualisierungsmaßnahmen erreicht. Die Bekanntmachung erfolgte durch eine Reihe von Veröffentlichungen in den Fachkreisen und wird durch die Verdopplung der monatlichen Nutzungszahlen sichtbar.

Hinsichtlich der Verstetigung wurde die internationale Kooperation mit dem Ziel einer weiteren europäischen Harmonisierung und der Etablierung eines europäischen Konsortiums fortgeführt.

Weiterhin lag die Hoffnung einer dauerhaften Finanzierung auf der Entscheidung des G-BAs in Bezug auf die Übernahme des Innovationsfondsprojektes KiDSafe in die Regelversorgung [15]. Trotz positiver Ergebnisse des Projektes sprach der G-BA in seinem Beschluss vom 19.8.2022 keine Empfehlung für die Übernahme des Projektes in die Regelversorgung aus [19]. Somit ist die erhoffte Chance für eine dauerhafte Finanzierung durch die Krankenkassen zunächst versagt.

Es bleibt aber das ausgesprochene Ziel, Kinderformularium.DE weiterhin kostenlos und unabhängig zur Verfügung zu stellen. In Zusammenarbeit mit den pädiatrischen Fachgesellschaften wurden umfassende Aktivitäten zur finanziellen Weiterförderung durchgeführt bzw. initiiert. U.a. wurde ein weiterer Antrag beim G-BA für ein Versorgungsforschungsprojekt gestellt und die Errichtung einer Stiftung initiiert. Die rege Nachfrage und die hohen und weiter steigenden Nutzungszahlen zeigen, dass Kinderformularium aus der Versorgungslandschaft in Deutschland nicht mehr wegzudenken ist.

Leider konnte bis zum Abschluss des Projektes PaedDos3 keine finale Entscheidung hinsichtlich der weiteren Finanzierung der Plattform erwirkt werden, sodass 2023 eine Finanzierung aus Forschungsgeldern der Kinderklinik Erlangen erfolgen muss.

Mithilfe der PaedDos-Förderungen ist es gelungen, einen umfassenden und aktuellen Datensatz mit Informationen zur Arzneimitteltherapie bei Früh- und Neugeborenen, (Klein-)Kindern und Jugendlichen für die Angehörigen der Gesundheitsberufe in Deutschland bereitzustellen. Mit einer Anzahl von über 2000 verschiedenen Dosierungsempfehlungen für über 540 verschiedene Wirkstoffe ist gewährleistet, dass die Datenbank die für die Pädiatrie relevantesten Wirkstoffe und Indikationen abdeckt. Die wissenschaftlich-inhaltliche Methodik für die dauerhafte Fortführung der Plattform konnte abschließend etabliert werden, so dass lediglich die finanzielle Weiterführung zu klären bleibt.

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

Ende 2022 wurde eine Publikation zu Hintergründen und Inhalten des Kinderformularium.DE zur Veröffentlichung als Originalarbeit in der Zeitschrift Krankenhauspharmazie vorbereitet (voraussichtliches Erscheinungsdatum Juli 2023) [18].

Zudem besuchten die Projektmitarbeitenden verschiedene Kongresse, auf denen Projektergebnisse zur Bekanntmachung von Kinderformularium.DE als Poster oder als Kurzvorträge vorgestellt wurden. Eine Auflistung der Kongresse findet sich nachfolgend.

Liste der Kongressbesuche in 2022 zur Bekanntmachung von Kinderformularium.DE:

- **ADKA Jahreskongress (Berufsverband deutscher Krankenhausapotheker), 05.-07.05.2022, Nürnberg**: Poster, Kurzvorträge: „Kinderleicht dosieren: Das Kinderformularium.DE als Referenzwerk für die pädiatrische Arzneimitteltherapie“
- **DGNPI/DGPI Jahrestagung (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V.), 19.-22.05.2022, Aachen:** Poster: Harmonisierung pädiatrischer Dosierungsempfehlungen: „Kinderformularium.DE als Referenzwerk für Dosierungen in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin“
- **ESDPPP congress (The European Society for Development, Perinatal and Paediatric Pharmacology), 27.-30.06.2022, Liverpool:** Informelles Kinderformularium-Treffen mit internationalen Partnern: „National formularies: Discussion – how can ESDPPP support work on national formularies“
- **DGKJ-Jahrestagung (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin), 7.-10.9.2022, Düsseldorf:** Poster: „Kinderleicht dosieren: Das Kinderformularium.DE als Referenzwerk für die pädiatrische Arzneimitteltherapie“
- **DGKPha-Jahrestagung (Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie), 11.-12.11.2022, Heidelberg:** Poster: „Kann ein digitales pädiatrisches Arzneimittelinformationssystem die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen?“
- **DIVI Kongress (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.), 30.11.-02.12.2022, Hamburg:** Vortrag, Poster: „Kinderformularium.DE – Wissenschaftlich fundierte Arzneimittelinformationen auch im Notfall schnell verfügbar“

Zur weiteren Verbreitung der Informationsplattform in Deutschland wurden verschiedene Bekanntmachungen und Artikel durch fachspezifische Zeitschriften und Gesellschaften herausgegeben [20-30].

Im Jahr 2021 wurde ein Flyer mit Informationen zum Kinderformularium.DE erstellt. Dieser wurde im Jahr 2022 aktualisiert und steht weiterhin auf www.kinderformularium.de sowie auf der Homepage der Kinderklinik Erlangen zum Download zur Verfügung. Im November 2022 wurden knapp 9000 Flyer an öffentliche Apotheken über die Großhandelskisten verteilt. Zudem wurde der Flyer bei verschiedenen Kongressen und per E-Mail weiterverbreitet.

Neben dem Flyer wurden Visitenkarten mit einer Kurzinformation zum Kinderformularium.DE sowie einem QR-Code mit Direktlink erstellt, die ebenfalls auf Kongressen und Informationsveranstaltungen verteilt werden.

11. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

Es ist das ausgesprochene Ziel, die im Rahmen des Projektes PaedDos3 weiter entwickelte Plattform Kinderformularium.DE als frei verfügbare, anerkannte Referenzdatenbank für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu etablieren. Die rege Nachfrage und die hohen und weiter steigenden Nutzungszahlen zeigen, dass Kinderformularium aus der Versorgungslandschaft in Deutschland nicht mehr wegzudenken ist.

Durch die Recherche- und Aktualisierungsprozesse während 2022 ist es gelungen, einen umfangreichen Datensatz zu erschaffen, der mit über 2000 Dosierungsempfehlungen die relevantesten pädiatrischen Indikationen abdeckt und auf dem aktuellen Stand ist.

Um das Informationsangebot weiterhin aktuell zu halten und kostenfrei anbieten zu können, ist eine dauerhafte Finanzierung sowohl der Personal- als auch der anfallenden sonstigen Kosten wie Lizenzgebühren oder Webseiten-Pflege unabdingbar. Ein Ziel des PaedDos3-Antrags war es daher, Voraussetzungen für eine dauerhafte Finanzierung der Datenbank zu schaffen. Eine große Hoffnung lag hierbei auf der Entscheidung des G-BAs in Bezug auf die Übernahme des Innovationsfondsprojektes KiDSafe in die Regelversorgung. Im Rahmen des Projektes KiDSafe wurde der Einfluss der PaedDos-Datenbank in Zusammenhang mit weiteren Maßnahmen in Bezug auf die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit untersucht [15]. Die Ergebnisse zeigten einen positiven Effekt auf die Arzneimitteltherapiesicherheit, indem arzneimittelbedingte stationäre Aufnahmen durch die Intervention reduziert werden konnten, wenn auch statistisch nicht signifikant [31]. Zudem bestätigte die qualitative Analyse, bei der Interviews mit Pädiaterinnen und Pädiatern geführt wurden, die die Datenbank im Alltag nutzten, zudem den Bedarf einer solchen Informationsplattform in der klinischen Praxis. Dennoch sprach der G-BA in seinem Beschluss vom 19.8.2022 keine Empfehlung für die Übernahme des Projektes KiDSafe in die Regelversorgung aus [19]. Somit ist die Chance zur Übernahme von Kinderformularium.DE in die Regelversorgung und folglich die Möglichkeit einer dauerhaften Finanzierung zunächst versagt.

Aus diesem Grund wurden 2022 umfassende Aktivitäten zur Akquise einer dauerhaften Finanzierung für die Weiterführung des Kinderformularium.DE durchgeführt, wie z.B. über den Erwerb von Spendengeldern oder weitere Forschungsprojekte.

Von Beginn an war es ein wesentliches Ziel, die Plattform allen Angehörigen der Gesundheitsberufe kostenfrei und niederschwellig zur Verfügung zu stellen, denn allen Kindern sollte die gleiche Möglichkeit für eine sichere Arzneimitteltherapie gegeben sein, unabhängig davon, ob der behandelnde Arzt bzw. die behandelnde Ärztin oder die Apotheke für die Arzneimittelinformation bezahlt hat. Die Partnerprojekte in den Niederlanden (Kinderformularium.nl), in Österreich (Kindermedika.at) und Norwegen (Koble.info) bieten ihre Datenbanken ohne Zugangsbeschränkung kostenfrei an und werden dauerhaft aus öffentlichen Mitteln gefördert. Daher wurde zunächst von einer Erhebung von Nutzungsendgelt Abstand genommen.

12. Publikationsverzeichnis

Rascher, W., Dicheva-Radev, S. (2023) Die Problematik der Off-Label-Anwendung bei Kindern am Beispiel von Fentanyl. Arzneiverordnung in der Praxis, 50(01), 33-39.

Neubert, A., et al. (2023) Evidenzbasierte Arzneimittelinformation für den pädiatrischen Notfall. Notarzt, 39(01), 7-10.

Kaufmann, J., Schindler, E. (2023). Sichere und passende Pharmakotherapie in der Kinderanästhesie. Pädiatrie up2date, 18(01), 77-90.

Haering-Zahn J, Gramlich U, Ahne G, Rascher W, Neubert A. Mehr Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie von Kindern und Jugendlichen. Krankenhauspharmazie. 2023. Eingereicht 02/2023.

Male, C., Neubert, A., Grytli, H. et al. Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 170, 207–216 (2022). https://doi.org/10.1007/s00112-022-01418-7

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. Odlind, *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. European Medicines Agency and its Paediatric Committee, *10-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.

9. 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.
10. 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.
11. Vonbach, P. and S. Aeschbacher, *kinderdosierungen.ch: Kispi Zürich macht sein Know-how der Fachwelt zugänglich.* Schweiz Ärzteztg, 2013. **94**(26): p. 1015-1016.
12. Tilen, R. and C. Berger, *Ein nationales Verzeichnis zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern.* Paediatrica, 2017. **28**(5): p. 42-43.
13. Lenney, W., *The development of a national children's formulary.* Br J Clin Pharmacol, 2015. **79**(3): p. 441-5.
14. van der Zanden, T.M., et al., *Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands.* Arch Dis Child, 2017. **102**(4): p. 357-361.
15. Neubert, A., Urschitz, M., Schwab, M., Rascher, W., *KiDSafe - Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen.* Kinder- und Jugendarzt, 2019. **50**(2/19).
16. Egberts, K., et al., *Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen.* Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, 2022.
17. Momentive Inc., *SurveyMonkey by momentive.* San Mateo, California, USA.
18. Haering-Zahn, J., et al., *Mehr Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie von Kindern und Jugendlichen - Das Kinderformularium.DE als Referenzwerk für die pädiatrische Arzneimittelinformation.* Krankenhauspharmazie, submitted 02/2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Beschluss des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92b Absatz 3 SGB V zum abgeschlossenen Projekt KiDSafe (01NVF16021).* Available at: https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/241/2022-08-19_KiDSafe.pdf (Accessed 07/06/2023), 2022.
20. Antropov, A.C., *Die Top-12-Kinderarzneistoffe - Paracetamol: Besser Säfte als Zäpfchen?* Deutsche Apotheker Zeitung, 2022.
21. Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte - BVKJ e.V., *Evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinderarzneimittel – kinderformularium.DE.* BVKJ-Newsletter Nr. 3 - 2022, 2022.
22. Der Privatarzt Digital, *Kinderformularium.DE – „für sachgerechten und ungefährlichen Off-Label-Use".* Der Privatarzt Digital, 2022.
23. Hüttemann, D., *Am häufigsten werden Dosierungen nachgeschlagen.* Pharmazeutische Zeitung, 2022.
24. Landesapothekerkammer Baden Württemberg, *Evidenzbasierte Arzneimitteldatenbank für Kinder und Jugendliche – Das Kinderformularium.DE.* Cosmas, 2022.
25. Nolte, S., *Kinderformularium - evidenzbasiert "off-label" behandeln!* Kinderärztliche Praxis, 2022.
26. Nolte, S., *To do as much nothing as possible.* KV Hessen aktuell 01/2022, 2022.
27. Rößler, A., *Große Datenbank für kleine Patienten.* Pharmazeutische Zeitung, 2022.
28. Sprecher, N., *Onlineangebot des Universitätsklinikums Erlangen - Arzneimitteltherapie für Kinder: Datenbank hilft weiter.* PTAheute, 2022.
29. Universitätsklinikum Erlangen, *Mehr Sicherheit bei der Medikation von Kindern – Kinderformularium.DE.* KV Hessen Praxistipp - Auf den Punkt Nr. 1/FEB 2022, 2022.
30. Brockauf-Knothe, K., *Sichere Medikation bei Kindern.* Mitarbeiterzeitung St. Elisabeth, 2022. Sonderausgabe zum Welttag der Patientensicherheit: p. 18.
31. Neubert, A., et al., *A Complex Intervention to Prevent Medication-Related Hospital Admissions—Results of the Stepped-Wedge Cluster Randomized Trial KiDSafe in Pediatrics.* Deutsches Arzteblatt international, 2023(Forthcoming).