

Deutsche Version (siehe Unten)
Version française (ci-dessous)

Lay Summary

Project title	SwissPedDW – Swiss Pediatric Data Warehouse
Main applicant	Prof. Dr. med. Christoph Berger
Consortium	University Children’s Hospital Zurich (Christoph Berger, Paolo Paioni, Matthias Hauri-Hohl), ETH Zurich (Stefanie D. Krämer, Nicola Zamboni), University of Basel (Henriette Meyer zu Schwabedissen), University Hospital Basel (Daniel Müller), CHUV - University of Lausanne (Eric Giannoni), HUG - University of Geneva (Klara Posfay-Barbe), UKBB – University of Basel (Verena Gotta), University Hospital Zurich (Tharshika Thavayogarah)
Short Summary	<p>In our previous SPHN infrastructure project <u>SwissPKcdw</u>, we successfully established a clinical data warehouse (CDW) to enhance access to clinical data of pediatric patients cared for at the University Children’s Hospital Zurich (Kispi) and Basel (UKBB). We collected and pseudonymized drug plasma concentrations from routine drug monitoring together with the respective clinical information. These data were analyzed by population pharmacokinetic modelling to identify factors (e.g., age, weight, endogenous metabolites) which influence or correlate with the fate of a particular drug in the body. The resulting models allow to optimize and individualize drug dosage regimens.</p> <p>In the current demonstrator project, we aim to expand the previously built infrastructure to the remaining university children’s hospitals in Switzerland. In addition to the drug plasma concentrations and clinical information we will include data on relevant genes involved in the metabolism of the drugs and on molecules that give information on chemical processes within the cells. These data will allow searching for additional endogenous metabolites with predictive potential for the pharmacokinetics of a drug in pediatric patients.</p>
Background	<p>Drugs are often administered in children without official dosage recommendation, so-called “off-label use”. Reliable data from paediatric clinical trials are not available, because clinical trials to find ideal dosage regimens have generally been restricted to adults in the past.</p> <p>Off-label use in children is associated with an increased risk for both severe adverse events and treatment failure. There is no common rule to predict the ideal dosage regimens for children based on available dosing information for adults and therefore dosage recommendations for children are very heterogeneous.</p>

	<p>To improve the situation, SwissPedDose a national initiative to harmonise dosage recommendations on the basis of literature and expert knowledge, was designed.</p> <p>To increase the evidence and optimise the dosage regimens, pharmacokinetics of a drug can be analysed by pharmacokinetic modelling with plasma-concentrations measured during therapy.</p>
Goal	<ul style="list-style-type: none"> • Optimisation and national expansion of the existing clinical data warehouse (CDW) and online platform SwissPKcdw • Inclusion of genomics and metabolomics data in the CDW • Development and provision of tools for pharmacokinetic modelling on the platform to predict ideal dosage regimens for paediatric patients, based on data in the CDW.
Significance	<p>The project will provide an optimised infrastructure that can be used in national research projects with pediatric patients to optimize and individualize pediatric dosage regimens by pharmacokinetic modeling.</p>

Deutsch

Projekttitle	SwissPedDW – Swiss Pediatric Data Warehouse
Hauptgesuchsteller	Prof. Dr. med. Christoph Berger
Consortium	University Children’s Hospital Zurich (Christoph Berger, Paolo Paioni, Mathias Hauri-Hohl), ETH Zurich (Stefanie D. Krämer, Nicola Zamboni), University of Basel (Henriette Meyer zu Schwabedissen), University Hospital Basel (Daniel Müller), CHUV - University of Lausanne (Eric Giannoni), HUG - University of Geneva (Klara Posfay-Barbe), UKBB – University of Basel (Verena Gotta), University Hospital Zurich (Tharshika Thavayogarah)
Zusammenfassung	<p>In unserem ersten SPHN-Infrastrukturprojekt SwissPKcdw konnten wir erfolgreich ein Clinical Data Warehouse (CDW) einrichten, um den Zugang zu klinischen Daten von pädiatrischen Patienten zu verbessern, die am Universitäts-Kinderspital Zürich (Kispi) und Basel (UKBB) betreut werden. Wir sammelten und pseudonymisierten Blutplasmakonzentrationen aus regulären Medikamenten-spiegel-Bestimmungen zusammen mit den entsprechenden klinischen Informationen. Diese Daten wurden anhand eines pharmakokinetischen Modelles analysiert, um Faktoren (z. B. Alter, Gewicht, endogene Metaboliten) zu identifizieren, die das Schicksal eines bestimmten Arzneimittels im Körper beeinflussen oder damit korrelieren. Die resultierenden Modelle ermöglichen die Optimierung und Individualisierung von Arzneimitteldosierungen.</p> <p>Im aktuellen Demonstrator-Projekt wollen wir die bisher gebaute Infrastruktur auf die verbleibenden Universitäts-Kinderspitäler der Schweiz ausdehnen. Zusätzlich zu den Arzneimittelpasmakonzentrationen und klinischen Informationen werden wir Daten zu relevanten Genen, die am</p>

	<p>Metabolismus der Arzneimittel beteiligt sind, und zu Molekülen, die Informationen über chemische Prozesse innerhalb der Zellen geben, einbeziehen. Diese Daten werden die Suche nach zusätzlichen endogenen Metaboliten ermöglichen, die das Potenzial haben, die Pharmakokinetik eines Medikaments bei pädiatrischen Patienten vorherzusagen.</p>
Hintergrund	<p>Medikamente werden bei Kindern sehr häufig ohne Zulassung und ohne offizielle Dosierungsempfehlung (sog. off-label Gebrauch) verabreicht. Zuverlässige Daten aus pädiatrischen klinischen Studien sind nicht verfügbar, weil klinische Versuche zur Bestimmung idealer Dosierungsschemas in der Vergangenheit im Allgemeinen auf Erwachsenen beschränkt waren.</p> <p>Der off-label Gebrauch ist mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgrund einer Überdosierung oder mit Behandlungsversagen bei zu niedriger Dosierung verbunden. Es gibt keine einheitliche Regel zur Vorhersage der idealen Dosierung für Kinder auf der Grundlage der verfügbaren Dosierungsempfehlungen für Erwachsene. Daher sind Dosierungsempfehlungen für Kinder sehr heterogen.</p> <p>Um die Situation zu verbessern, wurde SwissPedDose, eine nationale Initiative zur Harmonisierung von Dosierungsempfehlungen basierend auf Literatur und Fachwissen, konzipiert.</p> <p>Um die Evidenz zu erhöhen und Dosierungsschemas zu optimieren, kann die Pharmakokinetik eines Wirkstoffes durch pharmakokinetisches Modelling von Blutplasmakonzentrationen analysiert werden, die während der Therapie gemessenen wurden.</p>
Das Ziel	<ul style="list-style-type: none"> • Optimierung und nationale Erweiterung des bestehenden clinical data warehouse (CDW) und der Onlineplattform SwissPKcdw. • Einschluss von Genomics und Metabolomics Daten in das CDW • Entwicklung und Bereitstellung von Tools für pharmakokinetisches Modelling auf der Plattform zur Vorhersage idealer Dosierungsschemas für pädiatrische Patienten auf der Grundlage der Daten im CDW.
Bedeutung	<p>Verbesserung und Ausbau einer Infrastruktur, welche in nationalen Forschungsprojekten mit pädiatrischen Patienten verwendet werden kann um mit Hilfe von pharmakokinetischem Modelling Dosierungsschemas für Kinder zu optimieren.</p>

Français

Titre du projet	SwissPedDW – Swiss Pediatric Data Warehouse
Requérant principal	Prof. Dr. med. Christoph Berger
Consortium	University Children's Hospital Zurich (Christoph Berger, Paolo Paioni, Mathias Hauri-Hohl), ETH Zurich (Stefanie D. Krämer, Nicola Zamboni),

	<p>University of Basel (Henriette Meyer zu Schwabedissen), University Hospital Basel (Daniel Müller), CHUV - University of Lausanne (Eric Giannoni), HUG - University of Geneva (Klara Posfay-Barbe), UKBB – University of Basel (Verena Gotta), University Hospital Zurich (Tharshika Thavayogarah)</p>
<p>Résumé</p>	<p>Dans notre premier projet d'infrastructure SPHN SwissPKcdw, nous avons mis en place avec succès une reposée de données cliniques (CDW) pour améliorer l'accès aux informations cliniques des patients pédiatriques soignés à l'hôpital pédiatrique universitaire de Zurich (Kispi) et de Bâle (UKBB). Nous avons collecté et pseudonymisé les concentrations plasmatiques de médicaments dans le sang à partir de la surveillance médicamenteuse de routine ainsi que les informations cliniques associées. Ces données ont été analysées à l'aide de modèles mathématiques pour identifier les facteurs (par exemple, l'âge, le poids, les métabolites endogènes) qui influencent ou sont en corrélation avec le devenir d'un médicament particulier dans le corps. Ces modèles pharmacocinétique permettent d'optimiser et d'individualiser les schémas posologiques des médicaments.</p> <p>Dans le cadre du projet Demonstrator actuel, nous voulons étendre cette infrastructure aux autres hôpitaux universitaires pour enfants en Suisse. En plus des concentrations plasmatiques du médicament et des informations cliniques, nous inclurons des données sur les gènes pertinents impliqués dans le métabolisme des médicaments et sur d'autres molécules qui donnent des informations sur les processus chimiques dans les cellules. Ces données permettront de rechercher des métabolites endogènes supplémentaires ayant un potentiel prédictif pour la pharmacocinétique d'un médicament chez les patients pédiatriques.</p>
<p>Context</p>	<p>Chez les enfants les médicaments sont très souvent administrés sans une licence et sans recommandation de dosage officielle (utilisation «off-label»). Des données fiables générées par des études cliniques pédiatriques ne sont pas disponibles, car les essais cliniques visant à déterminer les schémas posologiques idéaux dans le passé ont généralement été limités aux adultes.</p> <p>L'utilisation «off-label» est associée à un risque accru d'effets indésirables graves du médicament en raison d'un surdosage ou d'un échec du traitement si le dosage est trop faible. Il n'existe pas de règle générale permettant de prédire la posologie idéale pour les enfants en fonction des recommandations posologiques disponibles pour les adultes. Par conséquent, les recommandations posologiques pour les enfants sont très hétérogènes.</p> <p>Pour améliorer la situation, SwissPedDose, une initiative nationale visant à harmoniser les recommandations de dosage en fonction de la littérature et des expériences cliniques, a été conçue.</p> <p>Pour augmenter l'évidence et optimiser les schémas posologiques, la pharmacocinétique d'un agent actif peut être analysée par modélisation</p>

	pharmacocinétique des concentrations plasmatiques dans le sang mesurées au cours du traitement.
But	<ul style="list-style-type: none"> • Optimisation et expansion au niveau national du clinical data warehouse et de la plateforme SwissPKcdwInclusion des données génomiques et métabolomiques dans le CDW • Développement et fourniture d'outils pour la modélisation pharmacocinétique sur la plateforme afin de prédire les schémas posologiques idéaux pour les patients pédiatriques, à partir des données stockées dans la reposée.
Importance	Le projet va améliorer et étendre une infrastructure qui pourra être utilisée dans des projets de recherche nationaux avec des patients pédiatriques afin d'optimiser les schémas posologiques pour enfants en utilisant la modélisation pharmacocinétique.