

Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



Konsortialführung:	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Förderkennzeichen:	01NVF16021
Akronym:	KiDSafe
Projekttitlel:	Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit
Autoren:	Prof. Dr. Antje Neubert, Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Dr. Irmgard Toni
Förderzeitraum:	1. Juli 2017 – 30. Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis	2
III.	Tabellenverzeichnis	3
1.	Zusammenfassung	4
2.	Beteiligte Projektpartner	5
3.	Projektziele	7
4.	Projektdurchführung	9
5.	Methodik	11
6.	Projektergebnisse	20
7.	Diskussion der Projektergebnisse	36
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	39
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	42
10.	Literaturverzeichnis	45
11.	Anhang	48
12.	Anlagen	49

I. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVKJ	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte
cRCT	cluster-randomisierte kontrollierte Studie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
EWE	Einwilligungserklärung
GEE	Generalisierte Schätzgleichung
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
I	Interventionsphase
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification
ITE	Intensiveinheit
K	Kontrollphase
KaG	Klinik am Greinberg (Spezialklinik für mehrfachbehinderte Kinder mit psychischen Erkrankungen)
KF	Konsortialführung
KJPPP	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
KoOP	Kooperationspartner
KP	Konsortialpartner
KV	Krankenversicherung
MA	Medikationsanamnese
MF	Medikationsfehler
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
S	Schulungsphase
sUAW	schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAE-K	UAE-Koordinierungsstelle
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Projektstruktur KiDSafe Konsortium.....	6
Abbildung 2 Studiendesign Setting 1	12
Abbildung 3 Flussdiagramm zum Prozess der Datenerhebung in den Kliniken.....	15
Abbildung 4 CONSORT-Flow-Chart.....	23
Abbildung 5 Anzahl der Sitzungen pro Cluster auf www.kinderformularium.DE	28

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht KiDSafe Konsortium	5
Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien auf Klinik- und Fall-Ebene.....	13
Tabelle 3 Teilnehmende Ärztinnen und Ärzte, aufgeschlüsselt nach Cluster und Sequenz....	21
Tabelle 4 Charakteristika der nicht-elektiven stationären Aufnahmen (Daten aus 10 von 12 Kliniken*).....	24
Tabelle 5 Übersicht der Fälle im Teilnehmerkollektiv.....	26
Tabelle 6 Reichweite des Moduls PaedZirk.....	27
Tabelle 7 Übersicht der KiDSafe-Teilnehmenden, die an der Abschlussbefragung teilgenommen haben	29
Tabelle 8 Ergebnisse der qualitativen Prozessevaluation	31
Tabelle 9 Häufigkeit der verordneten Wirkstoffklassen	34

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Kinder sind bei der Versorgung mit Arzneimitteln im Hinblick auf deren Sicherheit und nachgewiesene Wirksamkeit benachteiligt.

Ziel des KiDSafe Projektes war es daher, das bestehende Versorgungsdefizit in der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch die Einführung einer strukturierten Behandlungsmaßnahme signifikant zu verbessern.

Methodik

Die neue Versorgungsform **PaedPharm** besteht aus drei Modulen: 1. ein digitales Kinderarzneimittel-Informationssystem (PaedAMIS), Modul 2: pädiatrisch-pharmazeutische Qualitätszirkel (PaedZirk) und Modul 3: ein System zur nationalen Meldung von UAW und MF (PaedReport).

Setting 1 (ambulanter Sektor)

PaedPharm wurde in 12 Clusterregionen bei niedergelassenen, pädiatrisch tätigen ÄrztInnen implementiert und in einer Studie im Stepped-Wedge-Design evaluiert. Primäres Ziel der Evaluation war es, den Anteil arzneimittelbedingter, nicht-elektiver stationärer Aufnahmen um ein Drittel zu senken. Zusätzlich wurde eine Prozessevaluation durchgeführt.

Setting 2 (stationärer Sektor)

Der Nutzen von PaedAMIS zur Vermeidung von schwerwiegenden Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (sUAW) in der pädiatrischen Psychiatrie (stationäres Setting) wurde zusätzlich mit Hilfe einer monozentrischen, retrospektiven Datenerhebung geprüft.

Sekundärdatenanalyse

Ergänzend wurde untersucht, inwiefern sich die Inzidenz von UAE-assoziierten stationären Aufnahmen bei Kindern und Jugendlichen mit Hilfe von GKV-Routinedaten (Sekundärdaten) abbilden lässt.

Ergebnisse

Setting 1 (ambulanter Sektor)

PaedPharm wurde bei 152 niedergelassenen ÄrztInnen implementiert. Insgesamt wurden 41.829 Patientenfälle in den teilnehmenden Kliniken erfasst, von denen 5.101 Aufnahmen den Teilnehmenden zugeordnet werden konnten. Unter Kontrollbedingungen waren im populationsbasierten Mittel 4,14%, unter Interventionsbedingungen 3,07% der Aufnahmen UAE-bedingt. Der modellbasierte Vergleich ergab ein Odds Ratio (=Interventionseffekt) von 0,73 (95%KI 0,39 bis 1,37; p-Wert 0,33). Insgesamt wirkte sich PaedPharm positiv auf den Verordnungsprozess und den Umgang mit UAE-Fällen und Meldungen aus.

Setting 2 (stationärer Sektor)

Bei 1.799 stationären Aufnahmen (1.036 Patientinnen und Patienten) konnten 54 sUAW identifiziert werden, wovon 68,7% durch die Anwendung von PaedAMIS hätten vermieden werden können. Durch die Vermeidung der sUAW hätten insgesamt 620 stationäre Behandlungstage und damit etwa 240.000 € eingespart werden können.

Sekundärdatenanalyse

Basierend auf einer Diagnose-Code-Liste wurde eine Sensitivität von 20% und eine Spezifität von 100% für die Identifizierung von UAE-assoziierten Krankenhauseinweisungen anhand von GKV-Routinedaten erreicht.

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen das Versorgungsdefizit in der Kinder- und Jugendmedizin. Auch wenn Coronavirus-bedingt und aufgrund von zu wenig teilnehmenden ÄrztInnen eine Reduktion des Anteils UAE-assoziiert stationärer Aufnahmen nicht signifikant nachgewiesen werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass PaedPharm die Qualität der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln mittel- bis langfristig verbessern und Kosten einsparen kann.

2. Beteiligte Projektpartner

Am KiDSafe Projekt waren neben der Konsortialführung neun Konsortialpartner beteiligt. Des Weiteren unterstützten drei Kooperationspartner die Umsetzung des Projektes.

Tabelle 1 Übersicht KiDSafe Konsortium

Einrichtung/Institut	Projektleitung	Verantwortlichkeiten	
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik)	Prof. Dr. Antje Neubert Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher	Projektleitung und -koordination PaedAMIS, PaedReport	KF
Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH (Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP Stuttgart))	Prof. Dr. Matthias Schwab	Stellv. Projektleitung PaedZirk Praxisrekrutierung	KP
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Prof. Dr. Bernhard Sachs (ab 10/2019) Prof. Dr. Julia Stingl (bis 10/2019)	Sekundärdatenanalyse	KP
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Prof. Dr. Michael Urschitz Dr. Jochem König Prof. Dr. Zepp	Unabhängige Evaluation, Statistische Analyse Datenerhebung Setting 1	KP
Universitätsklinikum Würzburg (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)	Prof. Dr. Marcel Romanos	Datenerhebung und Evaluation Setting 2	KP
Universität Leipzig (Institut für Pharmazie, Klinische Pharmazie, Zentrum für Arzneimittelsicherheit)	Prof. Dr. Thilo Bertsche Dr. Martina Neininger	PaedAMIS, PaedZirk	KP
Universitätsklinikum Leipzig AÖR	Prof. Dr. Wieland Kieß Prof. Dr. Astrid Bertsche	Datenerhebung Setting 1	KP

(Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin)			
Universitätsklinikum Aachen (Klinik für Kinder und Jugendmedizin der Uniklinik RWTH Aachen)	Prof. Dr. Tobias Wenzl	Datenerhebung Setting 1	KP
Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH	Prof. Dr. Ulrike Haug	Sekundärdatenanalyse	KP
Techniker Krankenkasse	Tim Steimle Dr. Ghainsom Kom	Projektmanagement	KP
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Dr. Gudrun Noleppa		KooP
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Prof. Dr. Martin Schulz		KooP
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Dr. Katrin Bräutigam		KooP

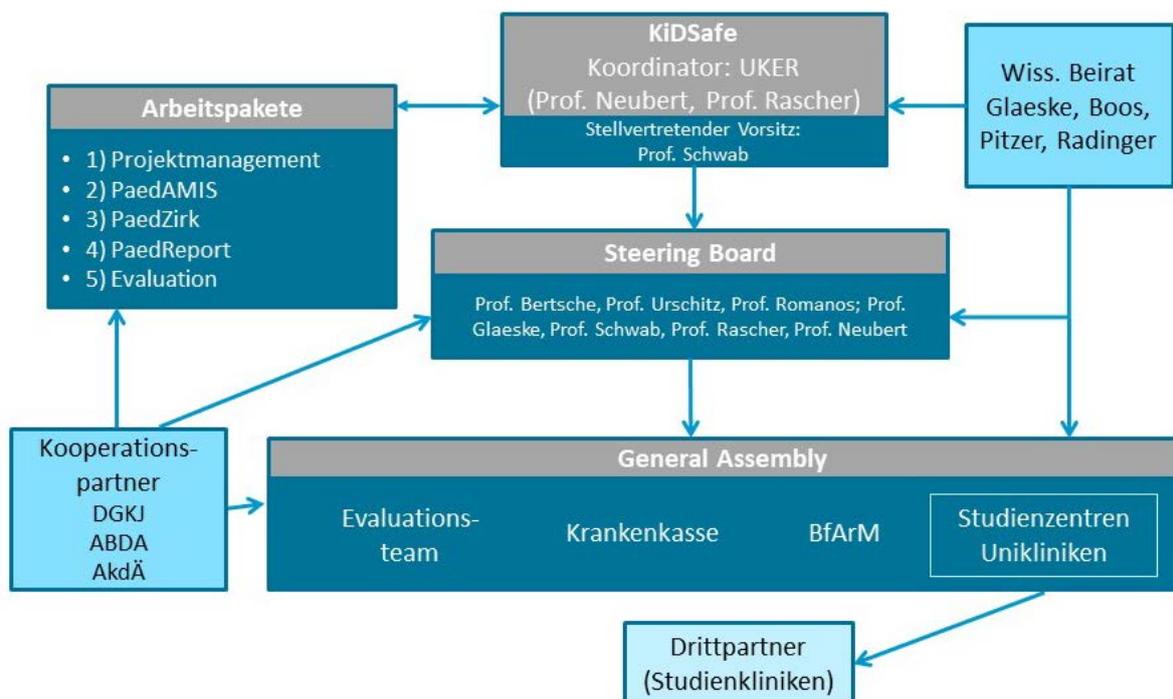


Abbildung 1 Projektstruktur KiDSafe Konsortium

Fachliche Ansprechpartnerin für Rückfragen nach Projektende

Prof. Dr. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel.: 09131-85-36874
Email: antje.neubert@uk-erlangen.de

3. Projektziele

Hintergrund

Kinder sind bei der Versorgung mit Arzneimitteln im Hinblick auf deren Sicherheit und nachgewiesene Wirksamkeit benachteiligt. Im stationären Bereich werden 42-90%, im ambulanten Bereich 46-64% der Kinder und Jugendlichen mit Medikamenten außerhalb der Zulassung behandelt (Kimland & Odland, 2012; Magalhaes et al., 2015). Es konnte bereits gezeigt werden, dass off-label Anwendung von Arzneimitteln mit einer erhöhten Rate an Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden ist (Bellis et al., 2014). Aufgrund von fehlenden pädiatrischen Darreichungsformen und komplexen Dosisberechnungen, aber auch off-label Anwendungen, treten zudem Medikationsfehler (MF) mit dem Potenzial zu schädigen im Vergleich zu Erwachsenen bis zu dreimal häufiger auf (29 versus 9,1 pro 1.000 Behandlungstagen) (Kaushal et al., 2001).

MF treten in allen Phasen des Medikationsprozesses auf, besonders kritisch ist jedoch die ärztliche Verordnung und – bei kleinen Kindern – die Notwendigkeit der Gabe von Teilmengen (Verdünnungen bei intravenöser Gabe und Teilung von Tabletten) sowie die Applikation von Medikamenten über die Sonde (Fortescue et al., 2003).

Studien zur Inzidenz von UAW in deutschen Kinderkliniken kamen zu dem Ergebnis, dass 14,1% beziehungsweise 9,2% der Patienten während eines stationären Aufenthalts eine UAW erleiden (Haffner et al., 2005). Es ist davon auszugehen, dass etwa 3% bis 5% aller stationären Aufnahmen von Kindern aufgrund eines Unerwünschten Arzneimittelereignisses (UAE) erfolgen (Gallagher et al., 2012; Oberle et al., 2010; Rashed et al., 2012; Smyth et al., 2014; Smyth et al., 2012).

Die kontinuierliche Spontanmeldung von UAE durch behandelnde Ärztinnen und Ärzte ist daher gerade bei Kindern und Jugendlichen ein besonders wichtiges Instrument, um Signale zu möglichen Sicherheitsrisiken von Arzneimitteln zu generieren. Die Melderate bei Kindern betrug jedoch 2008 im Vergleich zu Erwachsenen nur die Hälfte (0,45) der Meldungen pro Millionen Personen (Oberle et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Versorgungsdefizit bei der Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist:

1. Fehlende Informationen zur Anwendung von off-label Medikamenten, nicht nur bezüglich des Arzneimittels und der Dosis, sondern auch hinsichtlich der Darreichungsform;
2. Im Vergleich zur Erwachsenenmedizin erhöhte Rate an vermeidbaren UAW und MF;
3. Fehlende systematische und kontinuierliche Überwachung der für Kinder/Jugendliche verschriebenen Medikamente.

Ziel des KiDSafe Projektes war es daher, das Versorgungsdefizit in der medikamentösen Therapie von Kindern und Jugendlichen durch die Einführung einer rationalen, evidenzbasierten Pharmakotherapie (PaedPharm) zu vermindern, die medizinische Versorgung mit Arzneimitteln bei Kindern zu verbessern und sicherer zu machen. Behandelnden Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzten sollten die mittels systematischer Recherche und Analyse des aktuellen Stands des Wissens erhobenen Kenntnisse zur Dosierung und Anwendung von Arzneimitteln zugänglich gemacht und dabei v.a.

Informationen zu Arzneimitteln im off-label Gebrauch berücksichtigt werden. In gleicher Weise sollten klinisch relevante Aspekte der pädiatrischen Pharmakologie sowie Pharmazie vermittelt werden. Konkret sollten die Risiken der off-label Anwendung bei Kindern – insbesondere bei chronisch kranken Patientinnen und Patienten – minimiert und über eine rationale Arzneimittelverordnung, die Sicherheit der Pharmakotherapie verbessert werden.

Fragestellungen/Hypothesen

Setting 1 (ambulanter Sektor)

Das primäre Ziel der Intervention bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten war es, den Anteil von UAE-bedingten stationären Aufnahmen in 12 Kinderkliniken um ein Drittel zu senken (Outcome-Evaluation). Die zu prüfende statistische Nullhypothese lautete: Der Anteil UAE-assoziiierter Aufnahmen von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten nach Interventionseinführung ist der gleiche wie unter Kontrollbedingungen.

Der primäre Endpunkt war die kumulative Inzidenz von UAE-assoziierten stationären Aufnahmen in teilnehmenden Kinderkliniken. Der Quotient der Inzidenz setzt sich zusammen aus 1) allen nicht-elektiven stationären Aufnahmen von Patientinnen und Patienten von Teilnahmeärztinnen und -ärzten mit bestätigtem UAE (Zähler) und 2) allen Teilnahmeärztinnen und -ärzten zuzuordnenden nicht-elektiven Aufnahmen im Untersuchungszeitraum (Nenner).

Als sekundäres Ziel wurde zur Beschreibung des Wirkmechanismus der Intervention eine Prozessevaluation durchgeführt. Darin wurden die folgenden Punkte analysiert:

1. Änderungen im Ordnungs- und Meldeverhalten der Ärztinnen und Ärzte;
2. Bereitschaft der Ärztinnen und Ärzte, die neue Versorgungsform PaedPharm zu nutzen;
3. Reichweite und Nutzungsintensität der neuen Versorgungsform;
4. Anteil an handlungsrelevanten Hinweisen durch PaedAMIS;
5. Zufriedenheit der Ärztinnen und Ärzte mit der neuen Versorgungsform;
6. Nachhaltigkeit und Verankerung der neuen Versorgungsform in der Praxis;
7. Barrieren bei der Rekrutierung von Ärztinnen und Ärzten (Nicht-Teilnehmerinnen- und Nicht-Teilnehmer-Befragung).

Die Nullhypothesen lauteten:

1. Das Ordnungsverhalten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte in Teilnehmepraxen nach Interventionseinführung ist das gleiche wie unter Kontrollbedingungen.
2. Das Meldeverhalten (Anzahl der Meldungen) der Ärztinnen und Ärzte bezüglich UAE nach Interventionseinführung ist das gleiche wie unter Kontrollbedingungen.

Setting 2 (stationärer Sektor)

Die primären Ziele in Setting 2 des KiDSafe Projektes waren es, Erkenntnisse zur Häufigkeit von schwerwiegenden Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (sUAW) in der stationären Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) zu gewinnen und einzuschätzen, ob durch die Anwendung des Arzneimittelinformationssystems PaedAMIS sUAW hätten vermieden werden können. Des Weiteren sollte aus den Ergebnissen eine Einschätzung möglich gemacht werden, ob und gegebenenfalls in welcher Höhe Kosten durch die Vermeidung von sUAW und der dadurch reduzierten stationären Liegezeiten der Patientinnen und Patienten eingespart worden wären.

Folgende Arbeitshypothesen wurden geprüft:

1. In der KJPPP treten bei etwa 7,5% der Patientinnen und Patienten sUAW unter der Therapie mit Neuro-/Psychopharmaka auf.
2. Durch den Einsatz von PaedAMIS hätte in der retrospektiven Beurteilung das Auftreten von sUAW in der KJPPP signifikant reduziert werden können.
3. Durch den Einsatz von PaedAMIS hätten in der retrospektiven Beurteilung die stationären Behandlungskosten durch Vermeidung von verlängerten Liegezeiten signifikant reduziert werden können.

Sekundäre Ziele waren:

1. Generierung von Daten zum Verordnungsverhalten von Neuro-/Psychopharmaka in der KJPPP eines Universitätsklinikums
2. Ermittlung der Häufigkeit und Beschreibung von Risikokonstellationen für sUAW im Hinblick auf Patientencharakteristika und die kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie
3. Generierung von Daten zum Vorkommen von sUAW bei der Anwendung von off-label verordneten Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Sekundärdatenanalyse

Das Ziel der Sekundärdatenanalyse im KiDSafe Projekt war es zu untersuchen, inwiefern sich die Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) oder arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen bei Kindern und Jugendlichen mithilfe von Routedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) abbilden lassen und somit mittel- bis langfristig ein automatisiertes Monitoring der Intervention ermöglicht werden kann.

4. Projektdurchführung

Die neue Versorgungsform **PaedPharm** ist eine strukturierte Qualitätssicherungsmaßnahme, die evidenzbasierte Informationen sowie spezifische Handlungsempfehlungen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern an ambulant und stationär tätige Ärztinnen und Ärzte weitergibt, die Kinder und Jugendliche behandeln.

PaedPharm besteht aus drei Modulen:

Modul 1: Digitales Kinderarzneimittel-Informationssystem (PaedAMIS)

Das Kinderarzneimittel-Informationssystem (PaedAMIS) ist das Ergebnis der Maßnahme 16 des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) 2013-2015 des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland und dient als evidenzbasierte Verordnungshilfe. PaedAMIS enthält pädiatrische Wirkstoffdosierungen für zugelassene und evidenzbasierte off-label Indikationen, sowie Informationen zu geeigneten Darreichungsformen und Anwendungshinweisen.

PaedAMIS (www.kinderformularium.DE) zeichnet sich durch folgende Merkmale aus: die Informationen sind strukturiert in einer Datenbank hinterlegt und wurden durch eine standardisierte, systematische Vorgehensweise generiert und evidenzbasiert und im Konsensusverfahren, unter Einbeziehung von Expertinnen und Experten und/oder Fachgesellschaften, erstellt (vgl. auch EvB Abb. 1). Zudem sind die Dosierungsinformationen nach Indikation und Applikationsweg/Darreichungsform gegliedert. Das Kernstück von PaedAMIS sind aufwändig systematisch recherchierte und mit Expertenwissen abgeglichene Informationen zur Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen. Daneben sind Informationen zum Zulassungsstatus eines Wirkstoffes, verfügbare, geeignete Präparate pro Wirkstoff und pädiatrisch relevante Nebenwirkungen und Interaktionen in der Datenbank zu finden.

Die Implementierung der bestehenden PaedAMIS-Datenbank erfolgte zum Start der Intervention in der ersten Sequenz mit 100 Wirkstoffmonographien (Anlage 1), welche frei über www.kinderformularium.DE aufgerufen werden können. Diese Monographien wurden im Rahmen eines vom BMG geförderten Projektes erstellt und im Zuge von KiDSafe mit Informationen zu Neben- und Wechselwirkungen ergänzt und auf Aktualität überprüft (Anlage 2). Diese Informationen wurden auch für weitere, im Laufe des Projektes neu in die PaedAMIS-Datenbank aufgenommene Monographien ergänzt. Zusätzlich wurde eine Liste mit Wirkstoffen erstellt, die in der Kinder- und Jugendpsychiatrie besonders relevant sind (Anlage 3). Einige dieser Wirkstoffmonographien, die noch nicht in der Datenbank enthalten waren

und am häufigsten zum Einsatz kommen, wurden im Rahmen von KiDSafe erarbeitet und über PaedAMIS den Teilnehmenden zugänglich gemacht.

Modul 2: Pädiatrisch-pharmakologische Qualitätszirkel (PaedZirk)

Die klinisch-pädiatrisch-pharmakologischen Qualitätszirkeln (PaedZirk) wurden regional eingerichtet. Sie begleiteten die Einführung und Nutzung von PaedAMIS und schulten die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte zu verschiedenen Themen der pädiatrischen Pharmakologie. Die Qualitätszirkel fanden während der Schulungsphase einmal monatlich, anschließend in der Interventionsphase einmal pro Quartal statt. Hierbei wurde PaedAMIS inhaltlich und technisch vorgestellt und Themen wie z.B. pädiatrische Pharmakotherapie, Psychopharmakaverordnungen sowie ausgewählte pharmakologische und pharmazeutische Probleme der pädiatrischen Verordnung behandelt. In Ergänzung wurde Schulungsmaterial (z.B. regelmäßige Informationsschreiben zu ausgewählten Themen, Anlage 4) zur Verfügung gestellt. Zu den Themen *Pharmakologische und Pharmazeutische Besonderheiten in der Pädiatrie*, *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in der Kinder- und Jugendmedizin* und *Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie* wurden jeweils ein Grundlagen- und zwei Aufbaumodule angeboten (Anlage 5, vgl. auch EvB Tab. 1).

Neben der Schulung der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte erfolgte darüber hinaus eine Sensibilisierung für den Medikationsprozess, insbesondere im Hinblick auf mögliche Fehlerquellen und die Erkennung von UAW bei der Verordnung von Arzneimitteln.

Modul 3: System zur nationalen Meldung von UAW bei off-label Verschreibung und MF bei Kindern (PaedReport)

Spontanmeldungen von Nebenwirkungsverdachtsfällen erfolgen bei Kindern und Jugendlichen zu selten, insbesondere nach off-label Anwendung und MF (Wimmer et al., 2015). In Deutschland gehen, verglichen mit anderen europäischen Ländern, deutlich weniger UAW-Meldungen zu Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren bei den Behörden ein. Während in Schweden 400 Meldungen pro eine Million Kinder eingehen, sind es in Deutschland nur wenig über 50 (Bührlen et al., 2006; Seyberth, 2008). Dies weist darauf hin, dass Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte zu wenig Erfahrung im Management von arzneimittelassoziierten Problemen haben. Auch sind Kinder beim off-label Einsatz von Arzneimitteln vom kontinuierlichen Überwachungssystem für zugelassene Medikamente ausgeschlossen.

Im Rahmen des Projektes wurden über die im Zuge von Modul 2 (PaedZirk) angebotenen Qualitätszirkel die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte in der Erkennung und Meldung von UAW/MF aus dem ambulanten Bereich geschult und angehalten, Verdachtsfälle im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie im Rahmen des allgemeinen Spontanerfassungssystems an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden (Modul 3). Insbesondere auf die Minimalangaben bei der Spontanmeldung von UAW-Verdachtsfällen (Patienteninitialen, -geburtsdatum, beobachtete Reaktion, verdächtige(s) Arzneimittel) wurde hierbei eingegangen.

Das Modul 3 hatte zwei Ziele:

1. Aufgrund der Erfahrung in KiDSafe die Grundlage für ein optimiertes, pädiatrisches Spontanerfassungssystem für UAE zu legen, um somit dauerhaft eine erhöhte Melderate aus dem niedergelassenen Bereich zu stimulieren;
2. Wichtige Signale aus KiDSafe für die Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie zu generieren, v.a. beim off-label Gebrauch.

Die neue Versorgungsform PaedPharm wurde im ambulanten Sektor (Setting 1) im Rahmen einer cluster-randomisierten Studie im Stepped-Wedge-Design bei niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten in 12 regionalen Clustern eingeführt. Alle nicht-elektiven Aufnahmen von Patientinnen und Patienten in den teilnehmenden Kliniken wurden im Hinblick auf das Auftreten von UAE-bedingten stationären Aufnahmen untersucht. Der Erfolg der

Implementierung von PaedPharm wurde von einem unabhängigen Institut sowohl qualitativ als auch quantitativ evaluiert.

Zusätzlich wurde der Nutzen des Kinderarzneimittel-Informationssystems PaedAMIS zur Vermeidung von sUAW in der pädiatrischen Psychiatrie (stationärer Sektor, Setting 2) retrospektiv geprüft.

Ergänzend wurden Sekundärdatenanalysen unter Verwendung von GKV-Routinedaten durchgeführt.

Die neue Versorgungsform PaedPharm wurde als Qualitätssicherungsmaßnahme den am Projekt teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung gestellt. Alle von diesen Ärztinnen und Ärzten im Studienzeitraum behandelten Patientinnen und Patienten profitierten von dieser Maßnahme. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass es sich um Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin bzw. Kinder- und Jugendpsychiatrie (bzw. Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt) oder pädiatrisch tätige Hausärztinnen und -ärzte handelte und diese Inhaber bzw. Angestellter einer niedergelassenen Praxis waren.

Analog zu den drei Modulen von PaedPharm gab es drei Teilleistungen.

Alle Teilnehmenden erhielten automatisch Zugang zur PaedAMIS-Datenbank (www.kinderformulairum.DE). Um sicherzustellen, dass während der Projektdurchführung nur Teilnehmende aus dem KiDSafe Projekt Zugriff auf die PaedAMIS-Datenbank hatten und ein Monitoring der Nutzung stattfinden konnte, war der Zugriff an die Eingabe eines Benutzernamens und Passwortes gekoppelt.

Diese Passwort-Bedingung hat die Nutzung der Datenbank möglicherweise eingeschränkt, da die Datenbank zum damaligen Zeitpunkt so konzipiert war, dass das Passwort nicht gespeichert wurde und damit bei erneutem Öffnen des Browsers neu eingegeben werden musste. Die durchschnittliche Sitzungsdauer betrug 291,36 Sekunden (Min: 1 Sekunde; Max: 1.893,50 Sekunden). Die zweite Teilleistung war die Teilnahme an den Qualitätszirkeln. Diese fanden während der Schulungsphase einmal monatlich und danach einmal alle drei Monate statt. Die Dauer der Qualitätszirkel lag zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Die Terminierung der Qualitätszirkel war so gewählt, dass diese meistens an einem Mittwoch Abend stattfanden, da die meisten Praxen mittwochnachmittags geschlossen haben, sodass es für die Teilnahme keiner Einschränkung des Praxisbetriebes bedurfte.

Die größte Herausforderung bei der Implementierung der neuen Versorgungsform war die Rekrutierung von Teilnehmerinnen und Teilnehmern (niedergelassene Ärztinnen und Ärzte). Um diese zu verbessern wurden verschiedene Maßnahmen, wie beispielsweise die Einführung eines Teilnahme-Light-Vertrages, Informationsveranstaltungen in den verschiedenen Clustern, Publikation des Projektes und Information über den Berufsverband BVKJ und die Fachgesellschaft DGKJ, durchgeführt. Die per se hohe Arbeitsbelastung der Niedergelassenen und generell geringe Bereitschaft zur Teilnahme an Forschungsprojekten, trotz ausreichender Honorierung, muss als limitierender Punkt gesehen werden.

5. Methodik

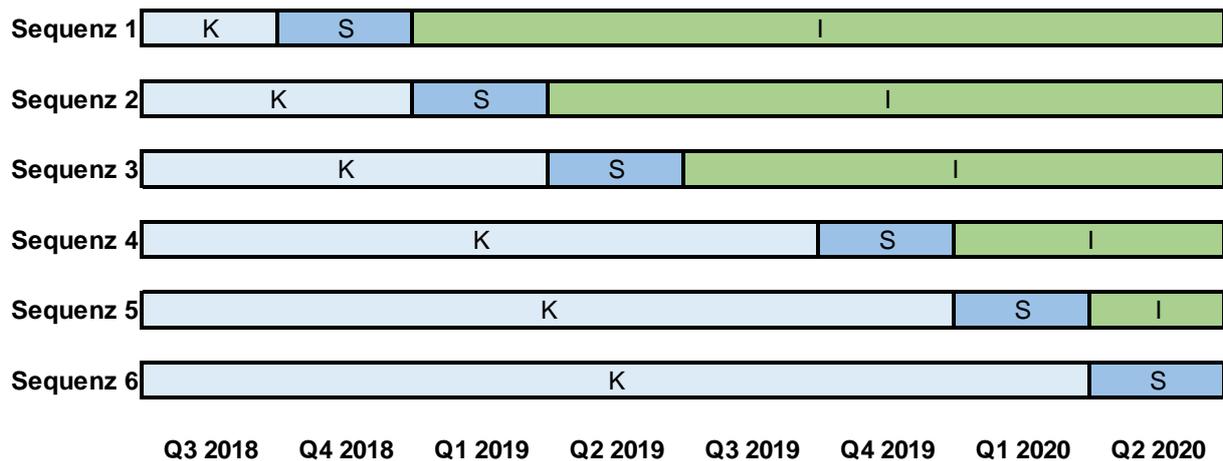
Setting 1 (ambulanter Sektor)

Studiendesign der Outcome-Evaluation

In Setting 1 (ambulanter Sektor) wurden die Effekte sowie die Machbarkeit und die praktische Umsetzung von PaedPharm in einer cluster-randomisierten, kontrollierten Studie (cRCT) mit Stepped-Wedge-Design vom Querschnittstyp ermittelt. Ein Cluster setzte sich aus je einer Klinik (Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinik oder kommunales Krankenhaus) und ihren regional zugeordneten teilnehmenden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten (Teilnehmerkollektiv) zusammen. Die Intervention bzw. neue Versorgungsform PaedPharm wurde über sechs Sequenzen in insgesamt zwölf Clustern implementiert (Abbildung 2).

Für die Evaluation wurde die schrittweise Einführung der Implementierung genutzt, sodass Cluster, die noch vor der Einführung der neuen Versorgungsform standen als Kontrollgruppe für jene Cluster dienten, in denen die Einführung schon stattgefunden hatte. Nach einer 3-monatigen Schulungsphase (S), in der die Grundlagenmodule aus PaedZirk in monatlichen Qualitätszirkeln angeboten wurden (vgl. 4. Modul 2), wechselten quartalsweise jeweils zwei Cluster aus der Kontrollphase (K) in die Interventionsphase (I).

Das Vorgehen zur Evaluation entspricht den aktuellen internationalen Empfehlungen des Medical Research Council UK für die Evaluation komplexer Interventionen (Craig et al., 2008; Moore et al., 2015).



K = Kontrollphase, S = Schulungsphase (Interventionseffekt 0,5), I = Interventionsphase (Interventionseffekt 1)

Abbildung 2 Studiendesign Setting 1

Zielpopulation

Die neue Versorgungsform PaedPharm wurde bei teilnehmenden niedergelassenen Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzten, Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiatern sowie pädiatrisch tätigen Hausärztinnen und -ärzten implementiert. Die Wirkung der Intervention sollte einen messbaren Effekt bei stationären Aufnahmen zeigen, nämlich eine Reduktion der UAE-bedingten stationären Krankenhausaufnahmen („Outcome-Evaluation“). Die Outcome-Evaluation erfolgte demnach mit Daten aus dem stationären Setting („Evaluationssetting“). Für eine Prozessevaluation wurden zusätzlich Daten aus dem ambulanten Bereich verwendet, die unter den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten erhoben wurden (vgl. auch EvB Abb. 2).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Kinderkliniken und der Patientenfälle sind in der nachfolgenden Tabelle 2 beschrieben:

Tabelle 2 Ein- und Ausschlusskriterien auf Klinik- und Fall-Ebene

	Klinik	Fall
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Vorhandene IT-Infrastruktur - Vorerfahrung mit elektronischer Erfassung von Patientendaten - Geographische Lage (städtisch/ländlich) 	<p>Fälle von nicht-elektiv stationär aufgenommenen Patientinnen und Patienten, die bei Aufnahme < 18 Jahre alt waren, unabhängig von ihrer Diagnose. Voraussetzung dafür, dass ein Fall eine UAE haben kann ist, dass ein Medikament</p> <ul style="list-style-type: none"> a) in den letzten 7 Tagen vor Aufnahme oder b) mindestens 5 Tage in den letzten 8 Wochen vor Aufnahme oder c) in Dauertherapie eingenommen/angewendet wurde.
Ausschlusskriterien		<p>Onkologische Patientinnen und Patienten, die mit dem Verdacht auf ein UAE stationär aufgenommen wurden und sich in den vorherigen 4 Wochen in stationärer, onkologischer Behandlung befanden.</p>

Fallzahlplanung

Für die Kalkulation der Fallzahl wurden die im Folgenden beschriebenen Annahmen zugrunde gelegt. Der Interventionseffekt wurde in der dreimonatigen Schulungsphase (S) mit 0,5 angesetzt. Die bisher publizierten Daten zeigen übereinstimmend, dass etwa 3% der Krankenhausaufnahmen in Kinderkliniken UAE-bedingt sind (Smyth et al., 2012). Primäres Ziel der Intervention war es, diesen Anteil bei teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten um ein Drittel von 3% auf 2% zu senken. Es wurde ein Intracusterkorrelationskoeffizient (ICC) von 0,0003 auf Klinikebene angenommen. Weiter wurde angenommen, dass pro Quartal 7.500 eligible Aufnahmen erfasst werden können, wovon wiederum 40% (also 3.000 pro Quartal) teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten zuordenbar sind. Dadurch hätte sich unter Kontrollbedingungen eine erwartete Anzahl von 1.575 UAE-bedingten Aufnahmen von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten ergeben. Bei einer Reduktion um 33% wurden unter Interventionsbedingungen nur noch 1.050 Aufnahmen dieser Art erwartet. Diese Annahmen sollten bei einer Laufzeit von sieben Quartalen zu einer Power von 80% führen.

Rekrutierung

Für die Rekrutierung der Projektkliniken wurde eine Abfrage der DGKJ durchgeführt. Insgesamt waren 39 Klinik an einer Projektteilnahme interessiert. Benötigt wurden 12 Kliniken, vier Universitätskliniken waren bereits als Konsortialpartner am Projekt beteiligt. Weitere 8 Kliniken wurden zufällig (entsprechend den Einschlusskriterien, siehe Tabelle 2) ausgewählt.

Laut einer DGKJ-Abfrage befinden sich durchschnittlich 50 Kinderarztpraxen im Umfeld einer Klinik. Für das Projekt sollten 20 teilnehmende Praxen je Klinik rekrutiert werden. Basis für den Rekrutierungsprozess waren die Ein- bzw. Überweiser sowie die Hausärztinnen und Hausärzte der in den teilnehmenden Kliniken stationär behandelten Patientinnen und Patienten. Diese Daten wurden von den jeweiligen Kliniken bereitgestellt.

Es fanden nur diejenigen Ein- bzw. Überweiser und Hausärztinnen/Hausärzte Beachtung, die in 2017 mindestens 3 bzw. 4 Patientinnen und Patienten eingewiesen hatten. Die Listen wurden abgeglichen und ggf. mit den bei den jeweiligen Krankenkassen (KV) gelisteten Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzten sowie Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiatern, die sich im Einzugsgebiet der jeweiligen Klinik befinden, ergänzt.

Durchschnittlich wurden 40 bis 50 Praxen pro Cluster angeschrieben und um Teilnahme gebeten.

Ärztinnen und Ärzte sowie die Kliniken erhielten für die Teilnahme eine Aufwandsentschädigung.

Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte auf Cluster-Ebene. Die zwölf Cluster (= zwölf Kliniken mit umliegenden teilnehmenden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten) wurden balanciert (eine große Klinik, eine kleine Klinik) auf sechs Sequenzen verteilt. Das Ergebnis der Randomisierung wurde ca. 3 Monate vor Beginn der Schulungsphase den jeweiligen Kliniken und teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilt.

Statistische Analyse

Um den Effekt der Intervention zu evaluieren wurden im Rahmen der Outcome-Evaluation UAE-bedingte stationäre Aufnahmen als Endpunkt erfasst. Der primäre Endpunkt ist der Anteil von UAE-bedingten stationären Aufnahmen in Kinderkliniken, die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten zugeordnet werden können. Der Quotient setzte sich wie folgt zusammen:

$$\text{Anteil (\%)} = \frac{\text{bestätigte UAE – bedingte stationäre Aufnahmen von Patient * innen teilnehmende * r Arzt * innen}}{\text{alle nicht – elektiven stationären Aufnahmen teilnehmende * r Arzt * innen}}$$

Auf Basis des verwendeten Stepped-Wedge-Designs wurde ein generalisiertes lineares Modell für korrelierte Longitudinaldaten mit logistischer Linkfunktion angepasst. Das Modell enthält einen festen Periodeneffekt und erlaubt damit eine zeittrendbereinigte Schätzung des Interventionseffektes. Die Modellanpassung erfolgte mittels generalisierter Schätzgleichungen (GEE). Es wurde dabei eine austauschbare Korrelationsstruktur auf Clusterebene angenommen. Das so ermittelte Odds Ratio ist als populationsbasiertes (syn. marginales) Odds Ratio zu interpretieren. Es kann als Quotient der Inzidenz (hier auch als relatives Risiko) von UAE im Interventionssetting und der Inzidenz im Kontrollsetting interpretiert werden. Die Standardfehler und zugehörigen Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Mancl DeRouen ermittelt (Mancl & DeRouen, 2001).

Umgang mit fehlenden Werten

Bei Fällen, bei denen die abschließende Bewertung, ob eine UAE vorlag, fehlte bzw. nicht sicher zugeordnet werden konnte, ob stationär aufgenommene Kinder von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten behandelt wurden, wurden fehlende Werte multipel imputiert (mehrfach zufällig gezogen) um zu verhindern, dass diese fehlenden Werte die Schätzung verzerren. Für die Imputation der UAE-Bewertungen wurde geschichtet nach Art des Bewertungswegs (via UAE-K oder AkdÄ) und des Interventionsstatus der Klinik, die Verteilung der vorhandenen Bewertungen genutzt. Für die Imputation des Teilnahmestatus (der zugehörigen Ärztin bzw. des zugehörigen Arztes) wurde die Klinik und der Interventionsstatus der Klinik herangezogen. Für jeden von insgesamt 25 zufällig imputierten Datensätzen wurde das Analyse-Modell angepasst. Die resultierenden Interventions-effektschätzer (log Odds Ratios) und deren Standardfehler wurden nach der Methode von Rubin zusammengeführt (Little & Rubin, 2019).

Datenerhebung & Erhebungsinstrumente

Die Datenerhebung für die Outcome-Evaluation erfolgte in den 12 teilnehmenden Studienkliniken, die als Zentrum eines Clusters zu verstehen sind. Im Rahmen einer jeden stationären Aufnahme wurde vom aufnehmenden ärztlichen Personal oder dem Studienteam vor Ort eine Medikationsanamnese erhoben und jede Aufnahme auf Eligibilität gescreent. Erfüllte eine Patientin/ein Patient die Einschlusskriterien (Tabelle 2), wurden für die Patientenaufnahme folgende Parameter in einer lokalen Datenbank erfasst: Alter bei Aufnahme (Monat/Jahr), Geschlecht, Medikationsanamnese (MA), Diagnosen (nach ICD-10). Bei positiver MA erfolgte ein Screening auf einen möglichen UAE-Verdacht. Hierbei wurde ein für die Studie entwickelter Algorithmus in Form einer Checkliste als Hilfe zur Erkennung von

UAE-Verdachtsfällen herangezogen (vgl. EvB Anhang 1). Bei einem positiven UAE-Verdacht wurde der Fall, sofern eine Einwilligungserklärung (EWE) der Eltern/Erziehungsberechtigten vorlag, an eine unabhängige UAE-Koordinierungsstelle (UAE-K) zur Validierung weitergeleitet. Die Datenbank der UAE-K erlaubte eine verblindete Kommunikation mit den lokalen Datenbanken in den Kliniken. Die Verblindung wurde durch die Übermittlung von pseudonymisierten Patientendaten (inkl. Schwärzung von Arztbriefen und Befunden) an die UAE-K sichergestellt. Informationen zur sendenden Klinik, und damit des Zeitpunkts der Einführung der Intervention PaedPharm, wurden dabei nicht übermittelt; bei Rückfragen erfolgte die Kommunikation ebenfalls pseudonymisiert über die zentrale UAE-K Datenbank (vgl. auch EvB 4.1.7). Falls keine EWE eingeholt werden konnte wurde der UAE-Verdachtsfall nach initialer Kausalitätsprüfung (mind. zeitlicher Zusammenhang vorliegend) an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Prüfung und Validierung weitergeleitet. Die UAE-Verdachtsfälle wurden von beiden Prüfinstanzen nach anerkannten pharmazeutischen und pharmakologischen Regeln geprüft und abschließend bewertet (Uppsala Monitoring Centre). Das Ergebnis der Prüfung (UAE-Verdacht „bestätigt“ oder „nicht bestätigt“) wurde der meldenden Klinik von den Instanzen jeweils zurückgemeldet und das Ergebnis in der lokalen Datenbank erfasst. Einmal im Monat wurden die Daten der lokalen Datenbanken aggregiert, pseudonymisiert (mit EWE) oder anonymisiert (ohne EWE) an eine zentrale Datenbank am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) übermittelt (Abbildung 3).

Die Datenerhebung in den Kliniken erfolgte im Zeitraum Q3/2018 bis Q2/2020.

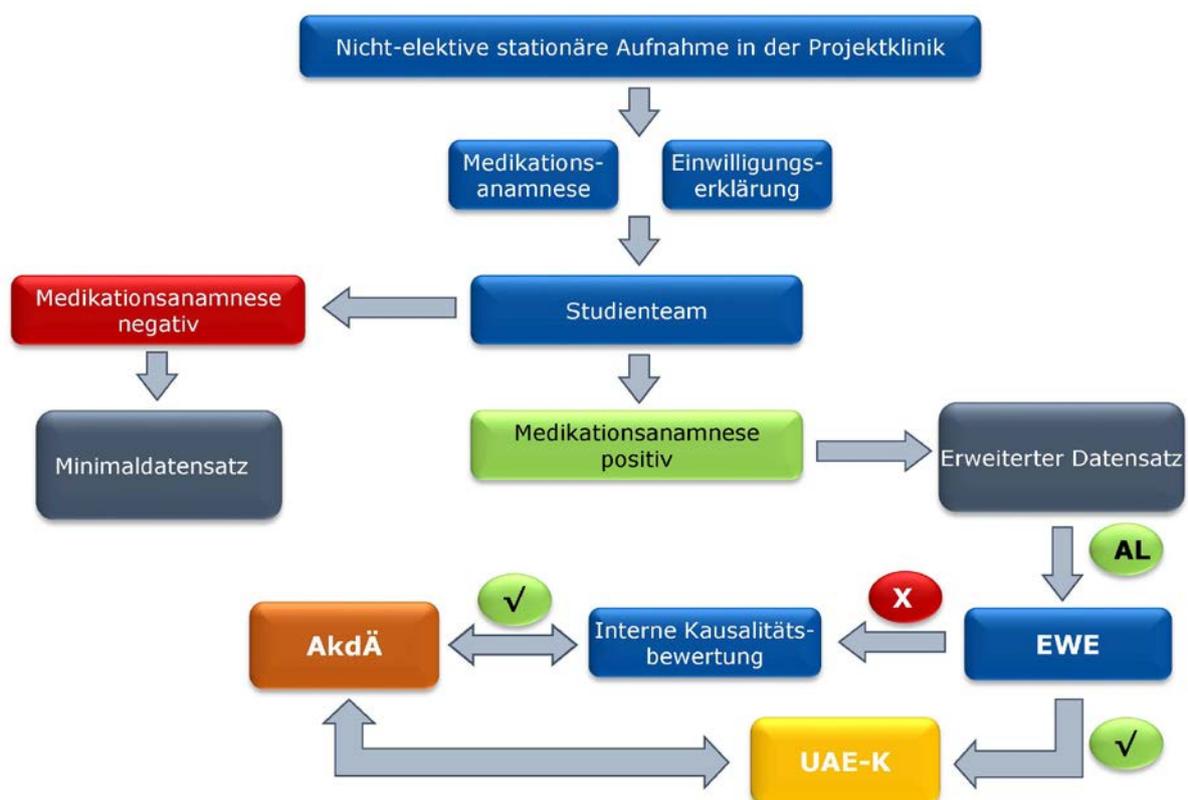


Abbildung 3 Flussdiagramm zum Prozess der Datenerhebung in den Kliniken

Studiendesign der Prozessevaluation

Machbarkeit, Implementierungsqualität und praktische Durchführung wurden im Rahmen der Prozessevaluation erhoben. Die Hypothese lautete, dass Akzeptanz, empfundene Handlungsrelevanz und Nutzungszufriedenheit von PaedPharm mögliche Effekte auf die Wirksamkeit von PaedPharm besser verstehen lassen. Ebenso lassen Parameter zur Reichweite, Machbarkeit und Nachhaltigkeit der Intervention Rückschlüsse auf den

Implementierungserfolg zu. Für die Prozessevaluation wurden qualitative und quantitative Forschungsmethoden eingesetzt.

Quantitative Prozessevaluation

Der quantitativen Prozessevaluation wurde das R(E)-AIM Schema nach Glasgow zu Grunde gelegt (Reach, (Effectiveness), Adoption, Implementation, Maintenance (Glasgow et al., 2011; Glasgow et al., 2019)). (Anmerkung: Die Evaluation der Wirksamkeit (=Effectiveness) der Interventionsmodule gehört zur Outcome-Evaluation).

Als Setting für die Prozessevaluation wurden die Praxen und teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte definiert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden auf Arzzebene definiert: niedergelassene Ärztin bzw. niedergelassener Arzt (Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte, Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiater, pädiatrisch tätige Hausärztinnen und -ärzte), der/die zu einer teilnehmenden Kinderklinik als zum Einzugsgebiet gehörig bezeichnet wurde und schriftliches Einverständnis zur Teilnahme am Projekt (Teilnahmevertrag).

Ausschlusskriterien wurden keine definiert.

Datenerhebung & Erhebungsinstrumente

Für die Datenerhebung wurden standardisierte Papierfragebögen, Evaluationsbögen nach den Schulungen, Daten über Patienten- und Verordnungszahlen (bereitgestellt von den Praxen selbst), Zahl der Spontanmeldungen aus teilnehmenden Praxen und Google-Analytics (für die Analyse des Nutzungsverhaltens auf PaedAMIS) als Erhebungsinstrumente verwendet. Für die einzelnen Parameter, durch die die quantitative Prozessevaluation operationalisiert wurde, wird auf den Evaluationsbericht (vgl. EvB 4.3.2.) verwiesen.

Qualitative Prozessevaluation

Im Rahmen der qualitativen Prozessevaluation wurden bei den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten/Praxen Akzeptanz, Nutzungsintensität, Umsetzungsrelevanz, Angemessenheit und Zufriedenheit mit der Intervention erhoben.

Erhebungsinstrumente

Es wurden leitfadengestützte Telefoninterviews (vgl. auch EvB Anhang 8) durchgeführt und per Tonbandgerät aufgezeichnet, welche vor der Analyse transkribiert wurden.

Die ersten Interviewpartnerinnen und -partner (n=6) wurden konsekutiv eingeschlossen, während die Auswahl der weiteren Befragten (n=14), unter Berücksichtigung soziodemographischer Angaben, aus den Arztfragebögen erfolgte. Demzufolge erfolgte die weitere Rekrutierung der Interviewteilnehmenden schrittweise, nach dem Prinzip der sukzessiven Fallkontrastierung, unter Verwendung einer Sampling-Matrix, in der die soziodemographischen Angaben aus den Arztfragebögen zusammengetragen wurden (vgl. auch EvB 4.4.1).

Zudem erfolgte in einer der Arztpraxen eine teilnehmende Beobachtung, an die sich ein kurzes face-to-face Interview anschloss (vgl. auch EvB Anhang 9). Hierzu wurden Feldnotizen angefertigt; auf eine Tonbandaufnahme wurde verzichtet. Ergänzend wurden soziodemographische Merkmale der an der Studie Teilnehmenden erfasst.

Setting und Befragungszeitraum

Die leitfadengestützten Telefoninterviews mit deutschlandweit niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten wurden zwischen April 2019 und August 2020 geführt. Die Gespräche fanden entweder zu einem frühen Zeitpunkt (t1, innerhalb der Monate 1-3 nach dem Ende der Schulungsphase) oder zu einem späten Zeitpunkt (t2, ab dem vierten Monat nach dem Ende der Schulungsphase) statt. Die teilnehmende Beobachtung erfolgte in einer Kinderarztpraxis aus dem Cluster 4-A und wurde im September 2020 durchgeführt (t2) (vgl. auch EvB Abb. 4).

Datenanalyse

Die Auswertung der Interviews erfolgte mittels zusammenfassender, qualitativer Inhaltsanalyse, angelehnt an Mayring, in einem zirkulären Prozess, d.h. mit der inhaltsanalytischen Auswertung der ersten Interviews wurde begonnen, bevor die letzten Interviews abgeschlossen waren (Mayring, 2002). Diese schrittweise Auswertung bzw. das sukzessive Vorgehen dienten dazu, die weiteren Teilnehmenden unter Wahrung der Heterogenität auszuwählen. Ziel der qualitativen Inhaltsanalyse war die Ordnung und Strukturierung der Interviewtexte nach Inhalten bzw. Themenbereichen. Um die einheitliche Kodierung im Forscherteam zu gewährleisten wurde ein Kodierleitfaden entwickelt, in dem für jede Kategorie eine Definition samt Kodierungsregel formuliert wurde.

Die Verknüpfung der zuvor separierten Kodierungen und die anschließende inhaltsanalytische Auswertung der Interviews erfolgte mithilfe einer speziellen Software zur computergestützten qualitativen Daten- und Textanalyse – MAXQDA (MAXQDA Analytics Pro 2020).

Setting 2 (stationärer Sektor)

Studiendesign

Der Nutzen des Arzneimittelinformationssystems PaedAMIS zur Vermeidung von sUAW in der pädiatrischen Psychiatrie wurde mit Hilfe einer monozentrischen, retrospektiven Datenerhebung geprüft. Diese Datenbasis wurde auch genutzt, um Erkenntnisse zur Häufigkeit sUAW in der KJPPP zu gewinnen.

Die Untersuchungen wurden gemäß der Erklärung von Helsinki (1964) anhand von klinischen Routedaten durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Weise.

Studienpopulation und Setting

Die Untersuchung erfolgte in der KJPPP des Universitätsklinikums Würzburg. Die KJPPP umfasst eine Intensiveinheit (ITE) mit 14 Behandlungsplätzen, zwei Therapiestationen mit jeweils 16 Behandlungsplätzen und eine Spezialklinik für mehrfachbehinderte Kinder mit psychischen Erkrankungen (Klinik am Greinberg (KaG)) mit 15 Behandlungsplätzen.

Es wurden alle elektronischen Patientenakten von kinder- und jugendpsychiatrischen Patientinnen und Patienten, die zwischen dem 01.01.2017 und 31.12.2018 aus der stationären Behandlung entlassen wurden, gescreent. Eine Patientin/ein Patient hatte, wenn er oder sie im Erhebungszeitraum mehrfach in die KJPPP aufgenommen wurde mehrere elektronische Patientenakten, die zusammengefasst wurden. Als Studienpopulation wurden sowohl Patientinnen und Patienten erfasst, die bereits ein Neuro-/Psychopharmakon bei Aufnahme erhielten, als auch Patientinnen und Patienten, bei denen während des stationären Aufenthalts ein Neuro-/Psychopharmakon neu angesetzt, auf ein anderes umgestellt oder die Dosis geändert wurde.

Fallzahlplanung

Vorgesehen war eine geschätzte Fallzahl von 1600 elektronischen Patientenakten stationär behandelte Patientinnen und Patienten in den Jahren 2017 und 2018 in der KJPPP des Universitätsklinikums Würzburg. Es wurde geschätzt, dass etwa bei der Hälfte (ca. 800) der Patientenfälle mindestens ein Neuro-/Psychopharmakon während des stationären Aufenthalts dokumentiert wurde. Referenzstudie für die Schätzung der Häufigkeit von sUAW war die TDM-VIGIL-Studie (Egberts & et. al., accepted; Egberts et al., 2018; Egberts et al., 2015; Egberts et al., 2020). Diese ging zu Studienbeginn von einer Rate von 7,5% sUAW aus. Ausgehend von diesem Wert war eine Gesamtzahl von 60 sUAW in den untersuchten 800 Patientenfällen erwartet worden.

Datenerhebung

Die elektronischen Patientenakten wurden manuell gesichtet und ein Datensatz für die Gesamtkohorte erfasst. Dieser beinhaltete folgende Informationen pro Patientin/Patient: behandelnde Station, Geschlecht, Alter, psychiatrische Diagnose(n) (nach ICD-10), psychiatrische Medikation (Wirkstoff, Dosis), stationäre Behandlungsdauer.

Diese elektronischen Patientenakten der psychopharmakologisch Behandelten wurden in einem weiteren Schritt gezielt nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen durchsucht. Zur Identifikation von UAW wurde eine Checkliste möglicher UAW erstellt. Diese war angelehnt an die Udvalg for Kliniske Side Effect Rating Scale, basierte auf PEARS und beinhaltete die Organsysteme mit Art- und Beschreibung möglicher UAW (Lingjaerde et al., 1987; March et al., 2007) (vgl. auch EvB Tab. 33).

Beurteilungsskalen zur Charakterisierung von unerwünschten Ereignissen

Mittels der Kausalitätsbewertungskriterien der WHO wurde der Grad des Kausalzusammenhangs zwischen einem unerwünschten Ereignis (UE) und dem zu diesem Zeitpunkt eingenommenen Medikament klassifiziert (Uppsala Monitoring Centre). Ein UE wurde als UAW definiert, wenn es mindestens einen „möglichen“ Kausalzusammenhang zum Medikament hatte (vgl. auch EvB 4.2.3.1.).

Eine sUAW zeichnet sich nach § 4 (13) Satz 3 Arzneimittelgesetz (AMG) dadurch aus, dass es zum Tode des Patienten führt, lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung des Patienten oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt, oder eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Um die Vermeidbarkeit einer sUAW beurteilen zu können wurde zum einen der Score nach Schumock herangezogen (Schumock & Thornton, 1992), zum anderen drei Leitfragen definiert, anhand derer die Vermeidbarkeit durch die Anwendung von PaedAMIS beurteilt wurde (vgl. auch EvB 4.2.3.5.). Diese lauteten:

Liegt der UAW ein/e

1. fehlerhafte Indikation für die Substanz,
2. Dosierungsfehler (bezogen auf die Höhe der Dosierung), oder
3. eine Interaktion mit einem anderen Arzneimittel zugrunde?

Stationären Verlängerungstage und deren Kosten

Die Verlängerungstage wurden ermittelt, indem die stationäre Aufenthaltsdauer individuell nach dem Kriterium beurteilt wurde, wie viele Tage es vom Auftreten der sUAW bis zum vollständigen Abklingen der sUAW dauerte. Zur Berechnung der möglichen einzusparenden Kosten wurden die Verlängerungstage der Patienten mit sUAW einbezogen, bei denen die sUAW durch die Anwendung von PaedAMIS vermieden worden wäre. Die eingesparten Kosten berechneten sich aus dem durchschnittlichen Tagessatz pro Patient (Tagesentgeltpauschale) der jeweiligen Station multipliziert mit den Verlängerungstagen (PEPP 2020; PEPPV 2018).

Statistische Analyse

Zur deskriptiven Auswertung des Alters, der Größe und des Gewichts wurde immer der Tag der ersten Aufnahme bzw. die initiale Untersuchung der Patientin/des Patienten des ersten stationären Aufenthalts ausgewertet. Für die Analyse der psychiatrischen (Haupt-)Diagnosen und verabreichten Neuro-/Psychopharmaka wurden, im Falle mehrerer stationärer Aufenthalte, die Patientenakten der Aufenthalte zu einem Fall zusammengeführt, um Verzerrungen der Verordnungshäufigkeit zu vermeiden.

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS, Version 26. Die Ergebnisse wurden mit Mittelwert, +/- Standardabweichung (SD) und Spanne angegeben. Die statistische Signifikanz wurde festgelegt als $p < 0.05$. Das Konsensusverfahren wurde anhand des Übereinstimmungskoeffizient mittels kappa dargestellt.

Sekundärdatenanalyse

Das primäre Ziel der Sekundärdatenanalyse war es zu untersuchen, inwiefern sich die Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen UAE oder von UAE-assoziierten stationären Aufnahmen in Folge von Arzneimittelverordnungen bei Kindern und Jugendlichen mithilfe von GKV-Routinedaten abbilden lassen.

Studiendesign

Als Datenbasis diente die German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD), die vom Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS gepflegt wird. GePaRD enthält GKV-Routinedaten von vier gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland (AOK Bremen/Bremerhaven, Die Techniker (TK), DAK-Gesundheit und hkk Krankenkasse) und umfasst Informationen von derzeit ca. 25 Millionen Personen, die seit 2004 oder danach bei einer der teilnehmenden Krankenversicherungen versichert waren. Neben demographischen Angaben enthält GePaRD Informationen zu Arzneimittelverordnungen sowie ambulanten (von Allgemein- und Fachärztinnen bzw. -ärzten) und stationären Leistungen und Diagnosen. Pro Datenjahr stehen Informationen zu ungefähr 20% der Allgemeinbevölkerung zur Verfügung und es sind alle geographischen Regionen Deutschlands abgedeckt.

GKV-Routinedaten bieten den Vorteil, dass sie nicht anfällig für Erinnerungsverzerrungen (englisch: *recall bias*) oder Antwortausfallverzerrungen (englisch: *non-responder bias*) sind. Außerdem erlaubt der typischerweise große Stichprobenumfang die Untersuchung von seltenen Ereignissen.

Studienpopulation für die Profilsichtung von Fällen

Es wurden Krankenhausaufenthalte bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 17, die im Zeitraum 2004-2016 in der GePaRD Datenbank enthalten waren und bei denen der Aufnahmegrund als Notfall sowie entweder als voll-, teil- oder vorstationär, als Wiederaufnahme wegen Komplikationen oder als stationsäquivalente Behandlung kodiert war, eingeschlossen.

Datenerhebung & Erhebungsinstrumente

Mit Hilfe einer Literaturrecherche wurde eine Liste von Codes der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) zur Identifikation von UAE anhand von Krankenhausdiagnosen identifiziert, welche um fehlende Codes für die Pädiatrie ergänzt wurde (Stausberg & Hasford, 2010, 2011). Dazu wurde eine PubMed-Abfrage mit folgender Suchstrategie durchgeführt: ("adverse drug reaction" OR "adverse drug event") AND ICD-10 AND identification. Dabei wurde u.a. die Publikation von Stausberg und Hasford (2010) gefunden, in der eine ICD-Codeliste vorgestellt wurde (Stausberg & Hasford, 2010). Nach eingehender Prüfung der Codeliste und Kontaktaufnahme mit dem Erstautor wurden fehlende Codes – auch in der online bereitgestellten Codeliste (http://www.ekmed.de/routinedaten/main4_2.php) – ergänzt. Anhand dieser Code-Liste (vgl. auch EvB Anhang 16) wurden potentielle Fälle UAE-assoziierter Krankenhauseinweisungen in GePaRD identifiziert. Krankenhauseinweisungen galten als UAE-assoziert, wenn die Hauptentlassungsdiagnose einer der ICD-Codes aus der Codeliste entsprach (vgl. auch EvB 2.1.).

Um die Plausibilität der Identifizierung von UAE mithilfe von GKV-Routinedaten abschätzen zu können wurde bei einer Auswahl an Fällen eine manuelle Profilsichtung und Plausibilitätsbewertung vorgenommen. Dazu wurden alle Krankenhauseinweisungen einer großen und einer kleinen Krankenkasse aus GePaRD identifiziert, die einen der folgenden als UAE-assoziert geltenden ICD-Codes als Hauptentlassungsdiagnose aufwiesen (diese kamen häufig vor und waren gleichzeitig spezifisch): R50.2: Medikamenten-induziertes Fieber; T88.6: Anaphylaktischer Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels oder einer indikationsgerechten Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung; T43.2: Vergiftung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Antidepressiva; T42.2: Vergiftung: Benzodiazepine; T43.0: Vergiftung: Tri- und tetrazyklische Antidepressiva. Anschließend erfolgten die Sichtung jedes einzelnen Falls und eine individuelle Plausibilitätsbewertung durch mindestens eine Apothekerin bzw. einen Apotheker. Konkret wurde dazu für jeden Fall jedes einzelne Präparat mit der entsprechenden Hauptentlassungsdiagnose unter Berücksichtigung des zeitlichen Abstands zwischen Abgabedatum des Präparates und Aufnahmetag im Krankenhaus sowie bei Bedarf unter Hinzuziehung der jeweiligen

Fachinformation verglichen. Die Bewertung der einzelnen Präparate erfolgte durch Zuweisung einer von insgesamt fünf Kategorien: Keine Abgabe (0); kein Potenzial (1); nicht erkennbar (2); unsicher (3); eindeutig (4). Details wurden anhand einer Kriterienliste und Beispielen vorgegeben. Die Gesamtbewertung auf Fallebene geschah dann – sofern mehrere vorhanden unter Berücksichtigung aller dem Fall zugeordneten Präparate – anhand der Kategorie mit dem höchsten Wert für jeden einzelnen Fall (vgl. auch EvB 2.2.).

Um die Validität zu bewerten wurde zudem eine zufällige Auswahl von 50 Fällen aus Setting 1 (ambulanter Sektor) der Studienklinik Erlangen untersucht. Um eine vergleichbare Datenbasis zu haben wurden für diese stationären Aufnahmen die von der Klinik an die GKV übermittelten ICD-Diagnosen aus den SAP-Abrechnungsdaten extrahiert und mit den ICD-Diagnosen des Algorithmus abgeglichen. Anhand dieser Datenbasis wurden als Gütemaße Sensitivität und Spezifität berechnet.

Trends in der Häufigkeit UAE-bedingter stationärer Aufnahmen

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden stationäre Aufnahmen von Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 17, die im Zeitraum 2010-2018 in der GePaRD Datenbank enthalten waren und deren stationäre Aufnahme (voll-, teil-, vor- oder nachstationär) mit dem Aufnahmegrund „vollstationär“, „vollstationär mit vorausgegangener vorstationärer Behandlung“ oder „Wiederaufnahme wegen Komplikation“ kodiert wurden.

Datenerhebung & Erhebungsinstrumente

Von diesen stationären Aufnahmen wurden diejenigen als UAE-assoziiert klassifiziert, bei denen die Hauptentlassungsdiagnose einer der ICD-Codes aus der Codeliste der Kategorie A bis C entsprach. Zusätzlich wurde auch die Kategorie V („Komplikation nach Impfung“) berücksichtigt.

Statistische Analyse

Folgende Zielgrößen wurden berechnet: (1) die Anzahl UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen pro 100.000 Versicherte und Jahr, (2) der Anteil UAE-assoziiertes an allen stationären Aufnahmen.

Für beide Zielgrößen ging in den Zähler die Anzahl UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen ein; in den Nenner gingen für Zielgröße (1) die Anzahl der Versicherten, die am 1. Juli des jeweiligen Jahres versichert waren („Mid-year-Population“) und für Zielgröße (2) die Anzahl aller stationären Aufnahmen, die die Einschlusskriterien erfüllten, ein.

Beide Zielgrößen wurden je Kalenderjahr von 2010 bis 2018 und jeweils für die gesamte Stichprobe sowie stratifiziert nach Altersgruppe ermittelt. Um die Interpretation von Trends hinsichtlich Zielgröße (2) zu unterstützen, wurde zusätzlich die Anzahl aller eingeschlossenen stationären Aufnahmen pro 100 Versicherte und Jahr („Rate stationärer Aufnahmen“) in den entsprechenden Kalenderjahren berechnet.

6. Projektergebnisse

Setting 1 (ambulanter Sektor)

Teilnehmende Kliniken

Als Zentrum für jede Clusterregion konnten folgende Kinder- und Jugendkliniken basierend auf Krankenhausträger, Größe, Lage und Anzahl stationärer Aufnahmen pro Jahr ausgewählt werden: Universitätsklinikum Aachen, Klinikum Chemnitz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Coburg, Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Helios Klinikum Krefeld, Kinderkrankenhaus St. Marien gGmbH Landshut, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Leipzig, Universitätsmedizin Mainz – Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Johannes Wesling Klinikum Minden, Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin,

Helios Universitätsklinikum Wuppertal – Kinder- und Jugendmedizin. Aufgrund der von der Klinik nicht leistbaren Anforderungen der lokalen Ethikkommission musste eine weitere Kinderklinik kurzfristig die Teilnahme absagen, weshalb die Universitätsmedizin Rostock – Kinder- und Jugendklinik als 12. Kinderklinik nachrekrutiert wurde. Die Rekrutierung war vor Beginn der Datenerhebung in den Kliniken abgeschlossen.

Die zwölf Cluster (= zwölf Kliniken mit umliegenden teilnehmenden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten) wurden balanciert (eine große Klinik, eine kleine Klinik, gemessen an den Patientenzahlen der vorangegangenen Jahre) zufällig auf sechs Sequenzen verteilt.

Niedergelassene Ärztinnen und Ärzte

Die ursprüngliche Fallzahlplanung sah vor, im Mittel 20 teilnehmende Ärztinnen und Ärzte pro Cluster zu rekrutieren. Trotz intensiver Bemühungen konnte das Ziel von insgesamt 240 teilnehmenden niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten nicht erreicht werden, weshalb eine Form der Teilnahme mit erleichterten Dokumentationspflichten (keine Bereitstellung von Daten zu den in der jeweiligen Praxis verordneten Medikamenten bzw. Patientenzahlen), ohne aber Auswirkungen auf den primären Endpunkt zu haben, geschaffen wurde. Die Rekrutierung von Ärztinnen und Ärzten lief jeweils bis zum Ende der Schulungsphase jedes Clusters (vgl. auch EvB 5.1.1.).

Insgesamt konnten 160 Ärztinnen und Ärzte (136 Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte, 10 Ärztinnen/Ärzte für Allgemeinmedizin, 14 Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiater) für die Projektteilnahme gewonnen werden. Im Laufe des Projektes beendeten acht Ärztinnen und Ärzte ihre Projektteilnahme vorzeitig (Drop-Outs). 11 Ärztinnen und Ärzte wählten die Teilnahme mit erleichterten Dokumentationspflichten (Tabelle 3).

Tabelle 3 Teilnehmende Ärztinnen und Ärzte, aufgeschlüsselt nach Cluster und Sequenz

Cluster	Teilnehmende niedergelassene Ärztinnen/Ärzte + Teilnahme „light“	Drop-Out
1-A	11	0
1-B	14	1
2-A	30	0
2-B	12	0
3-A	9	0
3-B	9	0
4-A	15	1
4-B	11 + 2	0
5-A	5 + 8	0
5-B	19	6
6-A	6	0
6-B	8 + 1	0
Summe	160 (149 + 11)	8

Allen teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten ohne alternativen Teilnahmestatus (n=149) wurde zu Beginn der Studie ein standardisierter Fragebogen zugesandt. Mit diesem Bogen wurden u.a. Alter, Geschlecht und Jahre der Berufserfahrung abgefragt. Der Fragebogen wurde von 103 Ärztinnen und Ärzten zurückgesandt (Rücklaufquote 69,1%). Für die Charakteristika der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte wird auf Tabelle 6 des Evaluationsberichts verwiesen (vgl. EvB 5.1.1.). Die 149 Ärztinnen und Ärzte waren in 92 Praxen tätig. Ein großer Teil der Ärztinnen und Ärzte waren in Einzelpraxen (n=40, 43%) oder Gemeinschaftspraxen (n=30, 33%) tätig. Von den Praxen waren knapp 20% in ländlichen Gebieten (n=2) oder Kleinstädten (n=16) angesiedelt. Etwa ein Drittel (n=30, 32%) der Praxen waren in mittelgroßen Städten (20.001-100.000 Einwohner) ansässig (vgl. auch EvB 5.1.1.).

Patientenfälle

Die ursprüngliche Fallzahlkalkulation sah vor, im Mittel 4.375 eligible Patientenfälle pro Quartal über alle Cluster hinweg in den Studienkliniken zu erfassen. Bei sieben Studienquartalen ergibt das eine Gesamtfallzahl von 52.500.

Im Verlauf des Projektes kam es zu a) Verzögerungen und Schwierigkeiten bei der Erfassung eligibler Aufnahmen in den Studienkliniken und b) Schwierigkeiten bei der Rekrutierung niedergelassener Ärztinnen und Ärzte. Dies führte zu einer Revidierung der Fallzahlkalkulation und es wurde ein zusätzliches achttes Datenerhebungsquartal ergänzt.

In Summe wurden 42.550 Fälle automatisiert aus den Krankenhausinformationssystemen der Kliniken für den Zeitraum Q3/2018 bis Q2/2020 ermittelt, die die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen konnten 98,3% (41.829) manuell in den lokalen Datenbanken der Studienkliniken erfasst und für die weitere Analyse berücksichtigt werden (vgl. auch EvB 5.1.2./5.1.3.).

Im nachfolgenden CONSORT-Flow-Chart sind die Kliniken, Patientenfälle und Ärzte aufgeteilt nach Kontroll- und Interventionsphase sowie den Quartalen und Sequenzen dargestellt (Abbildung 4).

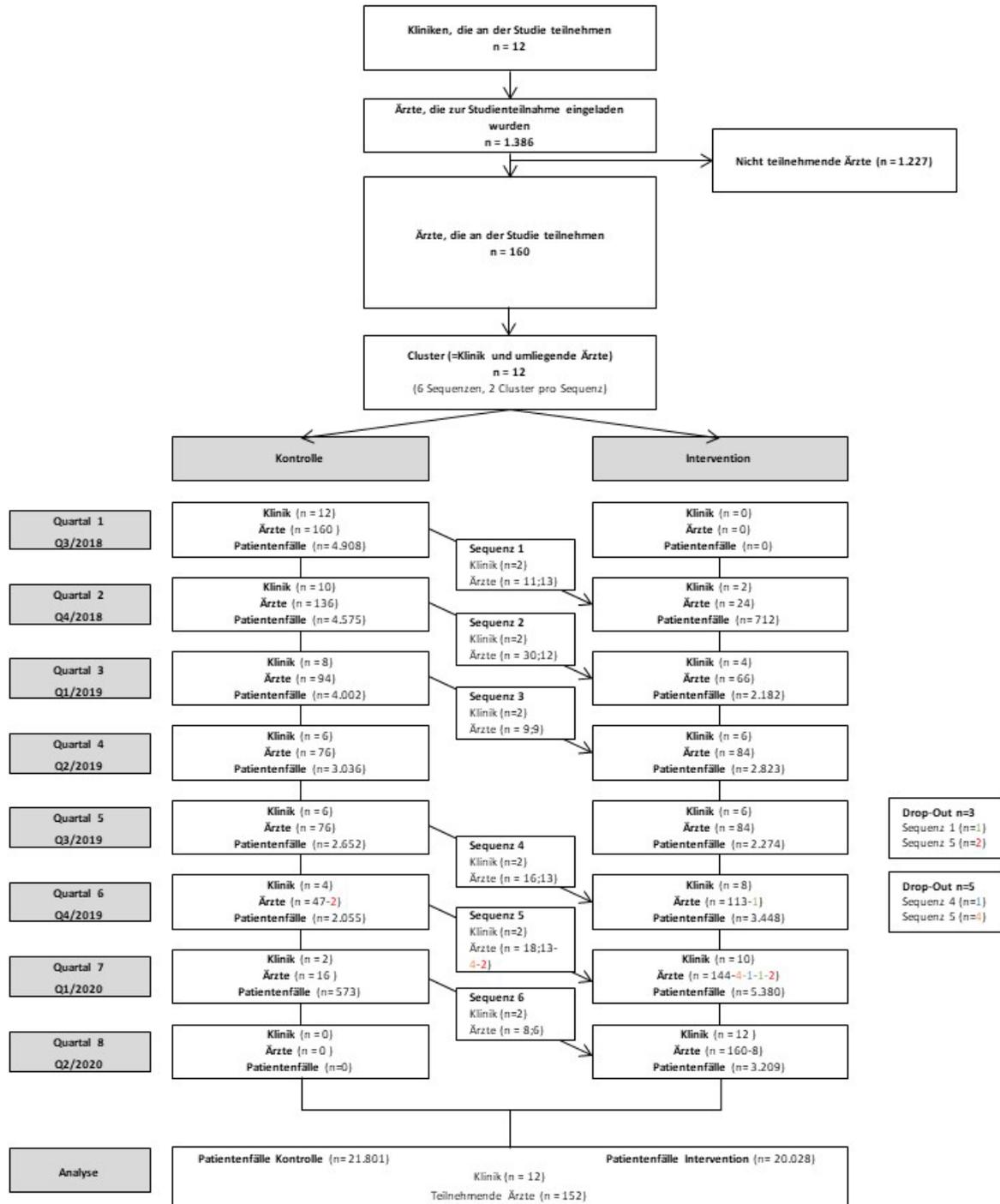


Abbildung 4 CONSORT-Flow-Chart

Von den insgesamt 41.829 digital erfassten Fällen war es in 209 Fällen nicht möglich einen Teilnehmerstatus zuzuordnen (Kontrollphase n=106, Schulungs- und/oder Interventionsphase n=103). Bei 55 Fällen fehlte die abschließende UAE-Bewertung (Kontrollphase n=40, Schulungs- und/oder Interventionsphase n=15) durch die UAE-Validierungsstellen. Diese fehlenden Werte (n=264) wurden, wie unter 5. Methodik beschrieben, imputiert.

Die Analyse der Patientencharakteristika aus 10 von 12 Kliniken ergab, dass sowohl in der Kontroll- als auch der Interventionsphase die Geschlechterverteilung m/w mit 51%/49% vergleichbar war. 43% der Patientinnen und Patienten in der Kontrolle (K) und 44% der Patientinnen und Patienten in der Intervention (I) wurden der Altersgruppe der 0-3 Jährigen zugeordnet, 14% (K) bzw. 15% (I) den 3-6 Jährigen, 9% (K) bzw. 8% (I) den 6-9 Jährigen, jeweils 9% (K bzw. I) den 9-12 Jährigen und 11% (K) bzw. 10% (I) den 12-15 Jährigen. Die ältesten

Patientinnen und Patienten (15-18 Jahre) machten jeweils 14% der Patientinnen und Patienten der Kontroll- bzw. Interventionsphase aus. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten der Kontrollphase 6,50 ($\pm 5,94$) Jahre, die der Interventionsphase 6,32 ($\pm 5,89$) Jahre alt und damit vergleichbar. Zudem hatte jede Patientin bzw. jeder Patient im Mittel 1,3 ($\pm 2,08$) Arzneimittel vor ihrem/seinem stationären Aufenthalt, mit einem Maximum von 37 Medikamenten. Die Patienten wurden im Median 2 Tage (2-4) stationär behandelt. Weitere Details zu den Patientinnen und Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Charakteristika der nicht-elektiven stationären Aufnahmen (Daten aus 10 von 12 Kliniken*)

	Kontrolle		Intervention		Total
Altersgruppe (n=34.501)					
0 bis 3 Jahre	7.644	43%	7.236	44%	14.880
3 bis 6 Jahre	2.522	14%	2.522	15%	5.044
6 bis 9 Jahre	1.537	9%	1.389	8%	2.926
9 bis 12 Jahre	1.585	9%	1.414	9%	2.999
12 bis 15 Jahre	2.047	11%	1.708	10%	3.755
15 bis 18 Jahre	2.553	14%	2.344	14%	4.897
Total	17.888	100%	16.613	100%	34.501
Geschlecht (n=34.467)					
männlich	9.066	51%	8.424	51%	17.490
weiblich	8.814	49%	8.163	49%	16.977
Total	17.880	100%	16.587	100%	34.467
Größe (n=29.104)					
0 - 39 cm	14	0%	4	0%	18
40 - 49 cm	207	1%	176	1%	383
50 - 59 cm	1.438	9%	1.108	9%	2.546
60 - 69 cm	1.289	8%	997	8%	2.286
70 - 79 cm	1.583	10%	1.294	10%	2.877
80 - 89 cm	1.581	10%	1.185	9%	2.766
90 - 99 cm	1.403	9%	1.147	9%	2.550
100 - 109 cm	1.072	7%	972	8%	2.044
110 - 119 cm	917	6%	754	6%	1.671
120 - 129 cm	785	5%	637	5%	1.422
130 - 139 cm	861	5%	625	5%	1.486
140 - 149 cm	872	5%	688	5%	1.560
150 - 159 cm	1.339	8%	1.013	8%	2.352
160 - 169 cm	1.698	10%	1.322	10%	3.020
170 - 179 cm	880	5%	706	5%	1.586
180 - 189 cm	248	2%	220	2%	468
190 - 199 cm	36	0%	33	0%	69
Total	16.223	100%	12.881	100%	29.104
Gewicht (n=33.063)					
unter 2,4 kg	65	0%	30	0%	95
2,5 - 4,9 kg	1.283	7%	1.207	8%	2.490
5 - 7,4 kg	1.427	8%	1.337	8%	2.764
7,5 - 9,9 kg	1.865	11%	1.848	12%	3.713

10 - 12,4 kg	1.815	11%	1.699	11%	3.514
12,5 - 14,9 kg	1.500	9%	1.460	9%	2.960
15 - 17,4 kg	993	6%	972	6%	1.965
17,5 - 19,9 kg	855	5%	803	5%	1.658
20 - 22,4 kg	540	3%	482	3%	1.022
22,5 - 24,9 kg	455	3%	450	3%	905
25 - 29,9 kg	748	4%	629	4%	1.377
30 - 34,9 kg	599	3%	519	3%	1.118
35 - 39,9 kg	549	3%	461	3%	1.010
40 - 44,9 kg	536	3%	491	3%	1.027
45 - 49,9 kg	688	4%	567	4%	1.255
50 - 59,9 kg	1.419	8%	1.235	8%	2.654
60 - 69,9 kg	979	6%	785	5%	1.764
70 - 79,9 kg	469	3%	417	3%	886
80 - 89,9 kg	259	1%	191	1%	450
90 - 99,9 kg	129	1%	110	1%	239
über 100 kg	107	1%	90	1%	197
Total	17.280	100%	15.783	100%	33.063
Anzahl verordneter Medikamente** (n=34.481)					
keine Angabe	7.602	43%	6.499	39%	14.101
1	4.600	26%	3.567	21%	8.167
2	2.542	14%	2.464	15%	5.006
3	1.400	8%	1.492	9%	2.892
4 bis 5	1.153	6%	1.499	9%	2.652
6 bis 10	500	3%	863	5%	1.363
11 bis 15	75	0%	173	1%	248
über 16	11	0%	41	0%	52
Total	17.883	100%	16.598	100%	34.481
Dauer stat. Aufenthalt*** (n=9.755)					
unter 1 Tag	992	19%	790	17%	1.782
1 bis 2 Tage	1.761	34%	1.445	32%	3.206
2 bis 3 Tage	974	19%	802	18%	1.776
3 bis 5 Tage	806	15%	790	17%	1.596
5 bis 10 Tage	516	10%	544	12%	1.060
10 bis 20 Tage	145	3%	108	2%	253
20 bis 30 Tage	14	0%	16	0%	30
über 30 Tage	29	1%	23	1%	52
Total	5.237	100%	4.518	100%	9.755

*Daten aus zwei Zentren liegen in einer aggregierten Form vor, welche für eine Aufschlüsselung nach dem Muster der Tabelle ungeeignet sind

**Daten erhoben im Zuge der Medikationsanamnese

***Daten von Patient/innen mit unterschriebener Einwilligungserklärung

Anm.: Die Gesamtzahl der Patient/innen der einzelnen Variablen variiert aufgrund fehlender Angaben.

Primärer Endpunkt

Für die Analyse des primären Endpunkts wurde der Anteil von bestätigten UAE-bedingten, nicht-elektiven stationären Aufnahmen erfasst und (wenn möglich) ein Teilnehmerstatus

zugeordnet. Der Teilnehmerstatus (ja/nein) ermittelte sich daraus, ob ein Fall einer teilnehmenden Ärztin bzw. einem teilnehmenden Arzt zugeordnet werden konnte. Nach diesem Verfahren konnten 5.101 Fälle ermittelt werden. In Tabelle 5 ist die Gesamtzahl der Fälle des Teilnehmerkollektivs und die Zahl der bestätigten UAE, aufgeschlüsselt nach Kontroll-, Schulungs- und Interventionsphase, aufgeführt. Unter Kontrollbedingungen waren im populationsbasierten Mittel 4,14% der Aufnahmen UAE-bedingt. Unter Interventionsbedingungen waren es hingegen 3,07%. Der modellbasierte Vergleich ergab ein populationsbasiertes Odds Ratio (=Interventionseffekt) von 0,73 (95%KI 0,39 bis 1,37; p-Wert 0,33). Demnach lag kein von 1 signifikant unterschiedlicher Interventionseffekt vor.

Durch die niedrigere Zahl an teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten blieb der Anteil von Aufnahmen von teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten mit 13% hinter der Planungsannahme von 40% zurück. Durch diesen Umstand und die dadurch reduzierte Fallzahl eligibler Patientinnen und Patienten konnte die primäre Analyse nicht mehr mit der ursprünglich angenommenen Power von 80% durchgeführt werden (vgl. auch EvB 5.2.).

Tabelle 5 Übersicht der Fälle im Teilnehmerkollektiv

	Teilnehmenden Ärztinnen/Ärzten zugeordnete Aufnahmen	UAE-bedingte Aufnahmen	*Anteil in %	
			roh %	adjustiert %
Kontrollphase	2.497	77	3,1	4,1
Schulungsphase	775	36	4,6	3,6
Interventionsphase	1.829	66	3,6	3,1
Summe	5.101	179	3,5	-

*modellbasierte Schätzung auf Basis eines marginalen logistischen Modells mit Periodeneffekt und Berücksichtigung der intracluster Korrelation. Der Interventionseffekt ist als fester Effekt mit halber Effektstärke für die Schulungsphase spezifiziert.

Um die erhobenen Daten effizienter zu nutzen, wurde eine zweite Analyse des primären Endpunkts entwickelt. Für diese Analyse wurden aus Kontrollquartalen alle erfassten nicht-elektiven stationären Aufnahmen genutzt, also auch jene aus nicht-teilnehmenden Praxen bzw. von nicht-teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten. Dadurch konnten schließlich 57% aller erfassten Aufnahmen in die Analyse einbezogen werden. Dies führte zu einer Power von knapp 60%. Unter Kontrollbedingungen waren im populationsbasierten Mittel 3,7% der Aufnahmen UAE-bedingt, unter Interventionsbedingungen waren dies 3,0%. Der modellbasierte Vergleich ergab ein populationsbasiertes Odds Ratio (=Interventionseffekt) von 0,80 (95%KI 0,52 bis 1,24; p-Wert 0,31). Auch in dieser Analyse lag kein von 1 signifikant unterschiedlicher Interventionseffekt vor.

Quantitative Prozessevaluation

In der quantitativen Prozessevaluation wurden angelehnt an das R(E)-AIM Schema Reichweite, Akzeptanz, Implementierung und Nachhaltigkeit der Intervention PaedPharm analysiert.

Reichweite

Im gesamten Projektzeitraum wurden insgesamt 46 Qualitätszirkel durchgeführt, die in Summe von 335 Teilnehmenden besucht wurden (darunter KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer und Nicht-Studienteilnehmerinnen bzw. -teilnehmer). Die durchschnittliche Teilnehmerzahl betrug 7,3. Der Anteil der Anwesenden bei den Qualitätszirkeln wird als Maß für die Reichweite (Reach) der Intervention herangezogen. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über

den Anteil der eingeladenen und den anwesenden Personen je stattgefundenem Qualitätszirkel pro Cluster. Die Reichweite betrug im Durchschnitt 32%.

Tabelle 6 Reichweite des Moduls PaedZirk

	gemittelte REACH pro Cluster
1-A	44%
1-B	48%
2-A	29%
2-B	30%
3-A	36%
3-B	21%
4-A	40%
4-B	24%
5-A	22%
5-B	23%
6-A	33%
6-B	38%
REACH gesamt	32%

Durch die 2019 einsetzende Coronavirus-Pandemie und der damit einhergegangenen Kontaktbeschränkungen, mussten 25 der geplanten Qualitätszirkel abgesagt werden. Ein Qualitätszirkel wurde im Cluster 2-B aus anderen Gründen abgesagt. Da die letzte Sequenz besonders stark von den Einschränkungen während der Pandemie im Jahr 2020 betroffen war, wurde für Cluster 6-A und Cluster 6-B alternativ ein Webinar angeboten, in dem die Inhalte des Qualitätszirkel 1 (QZ 1) ausschließlich für die KiDSafe-Teilnehmenden der letzten Sequenz präsentiert wurden (vgl. auch EvB 5.4.1.a.).

Nicht-Teilnehmer-Befragung

Zur Identifizierung möglicher Barrieren bei der Rekrutierung von Niedergelassenen wurde eine anonyme Umfrage unter einer Stichprobe von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt, die trotz intensiver Rekrutierungsbemühungen nicht für eine Teilnahme am Projekt gewonnen werden konnten. Dafür wurde ein standardisierter Papierfragebogen an 166 Ärztinnen und Ärzte aus 100 Praxen, verteilt auf die zwölf Cluster, versendet. Bei 32 zurückgesendeten, ausgefüllten Fragebögen betrug die Rücklaufquote für die Befragung unter Nicht-Teilnehmenden 19,6%. Als Gründe für die Nicht-Teilnahme am Projekt KiDSafe nannten 62,5% (n=20) der Befragten, dass eine Teilnahme „zu viel Aufwand“ darstelle, bzw. sie keine Zeit für eine Studienteilnahme neben dem täglichen Praxisalltag hätten. Keine Teilnehmerin/kein Teilnehmer gab an, dass das Thema nicht überzeugend genug gewesen sei. Zwei Teilnehmende gaben an, dass sie PaedPharm „nicht brauchen“ (vgl. auch EvB 5.4.1.a.).

Annahme

Das Nutzungsverhalten auf PaedAMIS (www.kinderformularium.DE) wurde während des Studienzeitraums mit Hilfe von Google-Analytics erfasst. Die Teilnehmenden erhielten ihre Zugangsdaten zur Datenbank sobald ihr Cluster in die Schulungsphase eintrat. Für den Zeitraum 01. Oktober 2018 (Q4 2018) bis 30. Juni 2020 (Q2 2020) wurde der Besuch von 91 der 155 (58,7%) registrierten KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmern auf der Seite www.kinderformularium.DE erfasst. Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Sitzungen pro Cluster auf www.kinderformularium.DE.

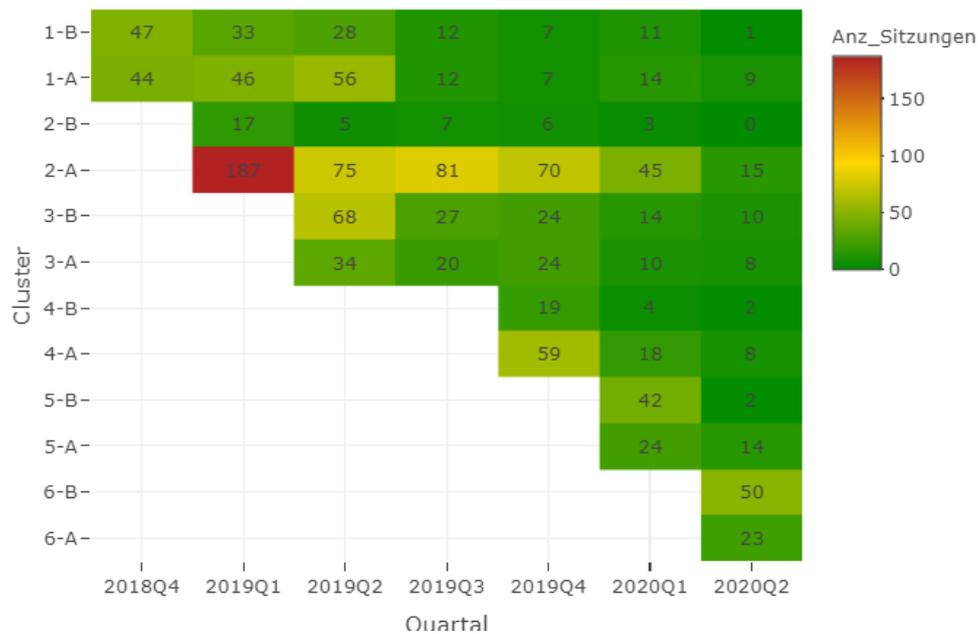


Abbildung 5 Anzahl der Sitzungen pro Cluster auf www.kinderformularium.DE

Insgesamt wurden 1.371 Sitzungen im gesamten Schulungs- und Interventionszeitraum erfasst. Im Durchschnitt besuchten die User die Seite 15-mal [1; 250, Median 7]. Im Schulungsquartal (jeweils das erste Quartal eines Clusters), in dem der Wechsel von der Kontroll- in die Interventionsphase vollzogen wurde, sind die Besucherzahlen hoch. Über die folgenden Interventions quartale hinweg nahmen die Zugriffe ab.

Zufriedenheit und Nutzungsrelevanz wurden im quantitativen Teil der Prozessevaluation mit Hilfe eines standardisierten Papierfragebogens erhoben. Alle KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer wurden hierzu im Anschluss an das Projekt gebeten, an der Abschlussbefragung teilzunehmen (vgl. auch EvB Anhang 6). Von den 152 zur Befragung eingeladenen Teilnehmerinnen und Teilnehmern sendeten 96 einen ausgefüllten Fragebogen zurück. Die Rücklaufquote des Fragebogens beträgt 63%. In Tabelle 7 findet sich eine Beschreibung der Teilnehmenden, die an der Abschlussbefragung teilgenommen haben (Anmerkung: Für die Beschreibung der Teilnehmenden wurden die Daten aus den zu Beginn des Projektes versendeten Arzt- und Praxisstrukturfragebögen verwendet. Diese wurden trotz mehrfacher Erinnerung nicht von allen KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmern ausgefüllt zurückgesendet, sodass nun nicht für alle Daten vorliegen.)

Tabelle 7 Übersicht der KiDSafe-Teilnehmenden, die an der Abschlussbefragung teilgenommen haben

	N	%
Rücklaufquote	96	63%
Cluster (n=96)		
1-A	9	9%
1-B	9	9%
2-A	19	20%
2-B	5	5%
3-A	6	6%
3-B	4	4%
4-A	10	10%
4-B	8	8%
5-A	8	8%
5-B	9	9%
6-A	3	3%
6-B	6	6%
Status (n=96)		
*TN	91	95%
**TN light	5	5%
Alter (n=76)		
MW	51,4	
Min / Max	32 bis 68	
Geschlecht (n=81)		
männlich	44	54%
weiblich	37	46%
Jahre seit Approbation (n=81)		
MW	24,6	
Min / Max	4 bis 44	
Facharzttitle (n=84)		
Kinder- und Jugendarzt	69	82%
Kinder- und Jugendpsychiatrie	7	8%
Allgemeinmedizin	3	4%
Andere:	5	6%
<i>Psychotherapie</i>		
<i>Neonatologie</i>		
<i>Neurologie</i>		
<i>Psychiatrie, Psychotherapie für Erw. & Kinder</i>		
<i>Innere Medizin</i>		
Praxisform (n=83)		
Einzelpraxis	37	45%
Gemeinschaftspraxis	42	51%
MVZ	2	2%
Praxisgemeinschaft	2	2%
Größe der Stadt, in der die Praxis liegt (n=81)		
<5.000	3	4%
5.000 bis <20.000	16	20%
20.000 bis <100.000	33	41%
>100.000	29	36%

*TN = Teilnahmestatus regulär

**TN Light = alternativer Teilnahmestatus "light"

Die Mehrheit von 67% (n=22 + n=42) der Teilnehmenden gaben an, mit PaedAMIS zufrieden zu sein („trifft voll und ganz zu“/„trifft teilweise zu“). Zur Nutzungsrelevanz gaben 39% (n=12 + n=25) der Teilnehmenden an, dass PaedAMIS eine große Hilfe in der täglichen Arbeit darstelle. Für 81% (n=39 + n=39) der Teilnehmenden waren die Qualitätszirkel praxisrelevant. Durch den Besuch der Seminare hat sich bei 67% (n=23 + n=41) die Sicherheit bei der Medikamentenverordnung verändert.

Nach jedem Qualitätszirkel wurden die Anwesenden (Studienteilnehmerinnen/-teilnehmer bzw. Nicht-Studienteilnehmerinnen/-teilnehmer) gebeten, einen kurzen Evaluationsbogen auszufüllen. Hierbei wurden verschiedene Items nach dem Schulnotensystem abgefragt, die Rückschlüsse auf die Zufriedenheit der Teilnehmenden, die Praxisrelevanz der Seminare, etc. zulassen. Die Qualitätszirkel wurden in allen abgefragten Bereichen mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet. Auch im Bereich „Praxisrelevanz“ vergaben die Teilnehmenden im Durchschnitt eine 1,3 (vgl. auch EvB 5.4.1.b.).

Implementierung

Um den Grad der Implementierung zu messen wurden die Teilnehmenden gefragt, wie häufig sie PaedAMIS bei einer konkreten Verordnung zu Rate gezogen haben. Die Mehrheit der Befragten gab an (n=57; 59,4%) PaedAMIS seltener als 1-mal pro Woche zu Rate zu ziehen. Drei Teilnehmende (3,1%) nutzten PaedAMIS mehrmals täglich. Weiter wurde gefragt, in wie weit, gemessen an 100 Verordnungen, die Informationen in der Datenbank zu einer Veränderung in der Medikamentenverordnung geführt haben. Bei 34,38% der Befragten (n=33) fand dies in 5-10% der Fälle statt. Die Informationen in der Datenbank haben bei der Mehrheit der Befragten zu mindestens einer Veränderung ihres Ordnungsverhaltens geführt (n=66).

Zu den elterlichen Aufklärungsgesprächen im Rahmen von PaedReport gaben 54% (n=15 + n=37) an, dass sich durch die Teilnahme an KiDSafe die Aufklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten/Patientinnen und Patienten verändert habe. Bei 30% (n=11 + n=18) nehmen die Aufklärungsgespräche nun mehr Zeit in Anspruch. Für die Mehrheit der Befragten (81%, n=39 + n=39) waren die Inhalte der Qualitätszirkel zudem praxisrelevant. Ebenfalls tauschten sich 45% (n=9 + n=34) der Teilnehmenden nun verstärkter mit ihren Kolleginnen und Kollegen zum Thema UAE aus (vgl. auch EvB 5.4.1.c.).

Nachhaltigkeit

Die Intention der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte PaedAMIS und PaedZirk nach dem Projektende weiter nutzen zu wollen, wurde ebenfalls anhand von Fragebögen ermittelt. Drei Viertel der Teilnehmenden würde die Datenbank PaedAMIS (75%, n=40 + n=32) sowie die Qualitätszirkel (76%; n=37 + n=36) über das Projektende hinaus weiter nutzen wollen. Bei den Prozessen rund um die Verordnung von Arzneimitteln hat sich, laut eigener Einschätzung, bei etwa der Hälfte (50%, n=11 + n=37) etwas nachhaltig geändert (vgl. auch EvB Tab. 27).

Bei der Frage nach den Änderungen im Aufklärungsverhalten der Ärztinnen und Ärzte wurde abgefragt, ob sich durch die Teilnahme am KiDSafe Projekt etwas an den Aufklärungsgesprächen mit den Eltern und/oder Patientinnen und Patienten zur Vermeidung von UAE geändert habe. Über die Hälfte (54%) der Befragten bejahten diese Frage (n=15 + n=37). Auch wurde gefragt, ob die Aufklärungsgespräche nun mehr Zeit in Anspruch nehmen würden. Dies bejahten etwa 30% der Teilnehmenden (n=11 + n=18) (vgl. auch EvB Tab. 28, 29).

Bei 45% (n=12 + n=31) der Teilnehmenden haben sich, laut eigener Aussage, die Strukturen und/oder Prozesse rund um die Meldung von UAE verändert. Die Mehrheit der Befragten (60%, n=24 + n=34) gab an, durch PaedPharm eine nachhaltige Veränderung in ihrem Bewusstsein für UAE zu erkennen. 66% (n=26 + n=37) der Befragten gaben an, in Zukunft UAE-Verdachtsfälle häufiger zu melden. Bei 11% (n=9 + n=2) der Befragten hat keine Änderung stattgefunden.

Durch PaedPharm sollten Ärztinnen und Ärzte nicht nur in der Erkennung von UAE geschult werden, auch die Spontanmeldung von UAE-Verdachtsfällen wurde im Zuge von PaedReport

adressiert. Im Projektzeitraum (01.07.2018 bis 30.06.2020) wurden 28 Spontanmeldungen von KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmern erfasst. Bei 160 registrierten Teilnehmenden ergibt das eine jährliche Melderate von 0,088 Spontanmeldungen pro Ärztin/Arzt. Zur Einordnung dieser Zahl gibt der Jahresbericht aus 2018 der AkdÄ Aufschluss (Stammschulte et al., 2019). In dem Jahr erfolgten 231 Spontanmeldungen aus der Altersgruppe Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre. Insgesamt kamen 54% aller bei der AkdÄ eingegangenen Meldungen von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten. Laut der Ärztestatistik der Bundesärztekammer waren in Deutschland im Jahre 2018 5.776 niedergelassene Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte tätig sowie 996 Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiater (Bundesärztekammer, 2018). Legt man diese Zahlen zu Grunde, ergibt sich hieraus eine geschätzte jährliche Melderate unter niedergelassenen Pädiatern von 0,018 Meldungen pro Kinderärztin/-arzt. Dies entspricht einer 5-fachen Steigerung der Melderate unter den KiDSafe-Teilnehmenden (vgl. auch EvB 5.4.1.d.).

Qualitative Prozessevaluation

Insgesamt wurden 20 Telefoninterviews mit niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt (w 45%; m 55%, 34-67 Jahre (Median 48,5), Facharzt Pädiatrie n=17; Facharzt Kinder- und Jugendpsychiatrie n=2; Facharzt Allgemeinmedizin mit Weiterbildung n=1). Die Interviews dauerten im Schnitt knapp 19 Minuten (10:28; 37:51 Minuten).

Die wesentlichen Ergebnisse der qualitativen Prozessevaluation werden im Folgenden tabellarisch dargestellt (vgl. auch EvB 5.4.4.2.).

Tabelle 8 Ergebnisse der qualitativen Prozessevaluation

Akzeptanz	Es zeigte sich, dass das KiDSafe Projekt, sowie deren Inhalte auf eine große Akzeptanz unter den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten stieß. Dies wurde begünstigt durch die von den Ärztinnen und Ärzten beschriebenen Unsicherheiten bei der Verordnung von Kinderarzneimitteln und dem allgemeinen Wunsch nach Veränderung in diesem Sektor. Die Inhalte von KiDSafe wurden als sinnvoll, spannend und interessant angesehen. Besonders wurden die Datenbank und die Qualitätszirkel als Beweggrund zur Teilnahme genannt. Die Datenbank PaedAMIS wurde zwar teilweise wenig genutzt, hatte aber einen hohen Stellenwert. Ebenfalls wurden die Qualitätszirkel regelmäßig besucht und stießen auf eine hohe Akzeptanz.
Nutzungsintensität	Die Datenbank PaedAMIS wurde von der Mehrheit der Teilnehmenden regelmäßig genutzt. Dabei fanden sich teilweise große Unterschiede in der Häufigkeit: so nutzten einige der Befragten die Datenbank täglich, andere wiederum nur einmal im Quartal. Ähnliches gilt für die Qualitätszirkel in PaedZirk. Auch hier hatte die Mehrheit der Befragten die Seminare regelmäßig besucht und es ist davon auszugehen, dass die Inhalte der Qualitätszirkel nachwirken. Etwas anders stellte sich die Nutzungsintensität gegenüber PaedReport dar. Hier gaben die Befragten an, UAE wenig bis gar nicht zu melden.
Umsetzungsrelevanz und Nachhaltigkeit	Die Mehrheit der Befragten empfanden die Qualitätszirkel sinnvoll und gut. Viele bewegte es dazu, ihre Routinen zu hinterfragen. Auch fühlten sich die Befragten nun sicherer im Umgang mit Medikamenten, der Dosierung und dem Erkennen von UAE. Auch Veränderungen im Rechercheverhalten wurden genannt. Ebenfalls konnten Veränderungen im Aufklärungsverhalten gegenüber Eltern und Patientinnen/Patienten beobachtet werden. Auch hat es in einigen Fällen zu einer (verstärkten) Zusammenarbeit mit

	ortsansässigen Apotheken geführt. Dies und das gesteigerte Problembewusstsein der Teilnehmerinnen und Teilnehmer für UAE und Medikamentenverordnungen verweisen darauf, dass PaedPharm einen nachhaltigen Effekt auf die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte ausgeübt hat.
Angemessenheit und Zufriedenheit	Im Allgemeinen gaben die Befragten an, dass sie (sehr) zufrieden mit dem Projekt KiDSafe waren. Besonders PaedZirk und PaedAMIS wurden in diesem Zusammenhang genannt. Kritik gab es bei der (noch) unvollständigen Datenbank, teilweise bei der Organisation der Qualitätszirkel sowie der Datensammlung im Rahmen der Evaluation. Diese wurde von einem Teilnehmer als sehr zeitaufwendig empfunden. Auch führte die stufenweise Einführung dazu, dass die Intervention in der letzten Sequenz nur kurze Zeit stattfand. Durch die Auswirkungen der Coronavirus-Pandemie sogar noch weniger.

Teilnehmende Beobachtung

Es wurde eine von ursprünglich drei geplanten teilnehmenden Beobachtungen in einer teilnehmenden Kinderarztpraxis durchgeführt. Dabei wurde auf Akzeptanz, Nutzungsintensität, Umsetzungsrelevanz, Angemessenheit und Zufriedenheit mit der Intervention PaedPharm geachtet.

Die besuchte Praxis ist eine Einzelpraxis, die in einer mittelgroßen Stadt liegt (5.000 bis <20.000 Einwohner). In der Praxis tätig sind eine Ärztin (Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Inhaberin, Altersgruppe 40-49 Jahre, Vollzeit-Tätigkeit) sowie drei medizinische Fachangestellte. Die Praxis verfügt über insgesamt fünf Behandlungsräume. Im Zeitraum Q4/2017 bis Q2/2018 wurden in der Praxis im Durchschnitt 892 Patientinnen/Patienten pro Quartal (794-1025) behandelt. Die Praxis gehörte zum Cluster Nr. 3, Sequenz 4; Start der Interventionsphase war in diesem Cluster der 01.10.2019. Zum Zeitpunkt der teilnehmenden Beobachtung hatte die Intervention elf Monate gewirkt.

Jede Mitarbeiterin der Praxis hatte schon einmal etwas von KiDSafe gehört. Die Ärztin hat an jedem der angebotenen Qualitätszirkel teilgenommen und tauschte sich, nach eigener Angabe, auch mit ihren (befreundeten) Kolleginnen und Kollegen über das Projekt und dessen Ziele aus (Akzeptanz). Die Datenbank PaedAMIS wurde zwar während der teilnehmenden Beobachtung nicht verwendet, es befand sich aber auf jedem internetfähigen PC ein Short-Cut zur Datenbank auf dem Desktop (Nutzungsintensität und Umsetzungsrelevanz). Eine kurze Demonstration von Seiten der Ärztin zeigte auf, dass sie mit der Datenbank PaedAMIS vertraut ist. Die Qualitätszirkel sowie die Datenbank wurden gut angenommen und es wurden diesbezüglich kaum Verbesserungswünsche geäußert (Angemessenheit und Zufriedenheit). Als übergeordnetes Ziel von KiDSafe versprach sich die Ärztin eine deutliche Verbesserung in der Rechtssicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln (vgl. auch EvB 5.4.5.).

Mixed-Methods-Analyse

Im Rahmen einer Mixed-Methods-Analyse sollten die beiden Cluster mit den stärksten Effekten den zwei Clustern mit den schwächsten Effekten vergleichend gegenübergestellt werden. Dafür wurde der cluster-spezifische Interventionseffekt ermittelt. Aufgrund der kleinen absoluten Häufigkeiten von UAE je Cluster und Periode wurde dazu ein Bayesianisches Modell angepasst (WinBUGS Version 1.4.3), und zwar ein logistisches Modell mit Periodeneffekt (entsprechend der primären Analyse) und zusätzlich einem clusterspezifischen Interventionseffekt. Das Resultat sind cluster-spezifische Odds Ratio mit 95% Kreditabilitätsintervallen, welche ähnlich wie 95% Konfidenzintervalle den Zufallsfehler der Schätzung eingrenzen. Als durchschnittlicher Interventionseffekt ergibt sich ein Odds Ratio von 0,62 (95% Kreditabilitätsintervall: 0,24-1,58). Hierbei handelt es sich um einen durchschnittlichen cluster-spezifischen Effekt. Kein Cluster unterschied sich statistisch

auffällig vom Durchschnitt. Auf eine tiefergehende Analyse, auch qualitativer Daten, zum Vergleich extremer Cluster wurde daher verzichtet (vgl. auch EvB 5.4.6.).

Setting 2 (stationärer Sektor)

Studienpopulation

Insgesamt wurden 1.799 stationäre Aufnahmen von 1.036 Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, von denen 658 Patientinnen und Patienten (63,5%) psychopharmakologisch behandelt wurden. Über ein Drittel (38,3%) der Patientinnen und Patienten (n=397) wurde auf der Intensivstation, etwas weniger als ein Drittel (31,7%) der Patientinnen und Patienten (n=328) auf den Therapiestationen behandelt. Etwa ein Fünftel (18,1%) der Patientinnen und Patienten (n=188) wurde auf beiden Stationen, der ITE und einer Therapiestation, behandelt. 10,8% (n=112) der Kinder und Jugendlichen waren Patientinnen und Patienten in der KaG.

Über die Hälfte der Eingeschlossenen (57%) waren Mädchen (n=592) im Vergleich zu n=444 Jungen. Das mittlere Alter betrug 14,2 Jahre (SD $\pm 2,6$ Jahre). Der jüngste Patient war 5 Jahre, der älteste 22 Jahre alt.

Alle Kinder und Jugendliche waren aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung in stationärer Behandlung. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (60,1%) hatte mindestens eine weitere komorbide psychiatrische Erkrankung (d.h. mindestens eine zweite ICD-10 F-Diagnose) (vgl. auch EvB 5.1.4.).

Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Während der psychopharmakologischen Behandlung traten bei n=53 Patientinnen und Patienten sUAW auf. Ein Patient, der zwei Mal in die KJPPP aufgenommen wurde, erlitt bei beiden Aufenthalten eine sUAW, so dass insgesamt n=54 sUAW identifiziert wurden. Es ergab sich damit ein Anteil von 8% sUAW.

Der Hauptgrund, der zur Einschätzung der UAW als ‚schwerwiegend‘ geführt hatte, war zu 88,9% (n=48) eine durch die UAW verursachte „stationäre Behandlung oder eine Verlängerung des stationären Aufenthalts“. 9,3% der sUAW wurden als lebensbedrohlich eingeschätzt. Ein Patient mit Mehrfachbehinderung und psychischer Erkrankung verstarb.

83,3% (n=45) der sUAW waren somatische, 16,7% psychiatrische UAW (n=9). Kardiovaskuläre UAW (v.a. QTc-Zeit-Verlängerung) waren die häufigsten sUAW. Am zweithäufigsten waren extrapyramidalmotorische Störungen (vgl. auch EvB 5.1., Tab. 34).

Insgesamt wurden bei den 54 stationären Aufenthalten der 53 Patientinnen und Patienten mit sUAW 217 Neuro-/Psychopharmaka verordnet. Das häufigste Medikament, welches verdächtigt wurde mit sUAW in Kausalzusammenhang zu stehen, war das Antipsychotikum Aripiprazol, welches am zweithäufigsten verordnet wurde.

Zum Zeitpunkt der sUAW wurden durchschnittlich 1,7 Neuro-/Psychopharmaka verschrieben (SD $\pm 0,8$; Spanne 1-3). Eine Kombinationsbehandlung war bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten verdächtig, eine sUAW verursacht zu haben (vgl. auch EvB 5.3.).

Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten mit sUAW

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patientinnen/Patienten mit sUAW lag auf der Therapiestation (n=21) bei 64,9 Tagen (SD $\pm 54,6$), auf der ITE (n=10) bei 31,1 Tagen (SD $\pm 31,2$) und in der KaG (n=23) bei 72,9 Tagen (SD $\pm 40,6$). Die Verlängerung des stationären Aufenthalts war in n=33 Fällen das Hauptkriterium, die UAW als „schwerwiegend“ zu klassifizieren.

Betrachtete man im Vergleich alle einzelnen Aufenthalte der medizierten Patientinnen und Patienten, die unter keiner sUAW litten, lag die Aufenthaltsdauer auf der Therapiestation (n=355) im Durchschnitt bei 39,1 Tagen (SD $\pm 32,1$), auf der ITE (n=574) bei 5,4 Tagen (SD $\pm 18,8$) und in der KaG (n=130) bei 70,2 Tagen (SD $\pm 45,3$).

Vermeidbarkeit

Nach dem Schumock-Score handelte es sich bei 81,5% der sUAW um vermeidbare Ereignisse. Entsprechend der Bewertung der potentiellen Vermeidbarkeit durch den Einsatz der PaedAMIS-Datenbank, ergab sich ein Anteil von 68,5% (n=37) potentiell vermeidbarer sUAW. Die Interrater-Reliabilitäts-Prüfung nach Cohen (1968) zur potentiellen Vermeidbarkeit zeigte eine sehr hohe Übereinstimmung unter den zwei Ratern ($\kappa=0,92$) bezogen auf die Einschätzung der potentiellen Vermeidbarkeit der sUAW durch PaedAMIS.

Im Konsensusverfahren fanden sich in n=27 Fällen eine fehlerhafte Indikation für die Substanz, in n=5 Fällen lag ein Dosierungsfehler mit zu hohen Dosierungen vor und bei n=5 Fällen bestand der Verdacht auf eine Interaktions-UAW.

Auch die Übereinstimmung bezogen auf die Kriterien der Vermeidbarkeit (Indikationsfehler, Dosierungsfehler, Interaktions-UAW) zeigte ein sehr hohes Maß an Übereinstimmung ($\kappa=0,80$) (vgl. auch EvB 5.6.).

Kostensparnis durch PaedAMIS

Bei n= 33 Patienten führten die sUAW zu einer Verlängerung des stationären Aufenthalts. N=22 dieser sUAW wurden als vermeidbar bewertet und flossen daher in die Berechnung der Kostensparnis ein. Die entstandenen Kosten berechneten sich aus dem durchschnittlichen, gerundeten Tagessatz (Kostenpauschale) pro Patientin/Patient der jeweiligen Station multipliziert mit den Verlängerungstagen. Insgesamt hätten n=620 Patiententage und damit ca. 240.000 € eingespart werden können (vgl. auch EvB 5.7.).

Daten zum Ordnungsverhalten von Neuro-/Psychopharmaka in der KJPPP

Bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten (n=658) wurde mindestens einmal ein psychotropes Medikament während des stationären Aufenthalts dokumentiert. Der Anteil an psychopharmakologisch behandelten Patientinnen und Patienten lag bei 63,5% (vgl. auch EvB 5.8.).

Insgesamt wurden n=1563 psychiatrische Medikamente verschrieben. Am häufigsten wurden Antipsychotika und am zweithäufigsten Antidepressiva verordnet (Tabelle 9).

Tabelle 9 Häufigkeit der verordneten Wirkstoffklassen

Wirkstoffklasse	Anzahl der Verordnungen N (%)
Antipsychotika	660 (42,2)
Antidepressiva	397 (25,4)
Medikamente gegen ADHS	296 (18,9)
Tranquilizer	128 (8,2)
Phasenprophylaktika/Antiepileptika	52 (3,3)
Melatonin	30 (1,9)
Gesamt	1.563

sUAW bei der Anwendung von „off-label“ verordneten Neuro-/Psychopharmaka

Etwa zweidrittel (68,9%) der Neuro-/Psychopharmaka, unter deren Behandlung eine sUAW auftrat und die im Zusammenhang mit der sUAW stehend verdächtigt wurden, wurden außerhalb der Zulassung verordnet.

Die Antipsychotika Quetiapin, Olanzapin, Chlorprothixen, Melperon, Thioridazin und Levomepromazin wurden bei allen der Patientenfälle „off-label“ verschrieben. Aripiprazol war in n=15 von n=16 Fällen außerhalb der Zulassung verordnet worden. Für Haloperidol, Pipamperon und Clozapin lagen dagegen in allen Fällen eine Zulassung vor (Kölch & Plener, 2016). Risperidon wurde in 50% der Fälle innerhalb der Zulassung verschrieben.

Bei den Antidepressiva wurden Escitalopram, Mirtazapin, Citalopram, Venlafaxin, Vortioxetin in allen Patientenfällen „off-label“ verordnet. Fluoxetin ist bei Depression ab dem Alter von 8 Jahren zugelassen und wurde bei 7 von 8 Fällen im Rahmen dieser Indikation verschrieben.

Sertralin ist bei einer Zwangsstörung ab 6 Jahren zugelassen und wurde bei der Hälfte der Patientenfälle für diese Indikation und Altersklasse verordnet.

Medikamente gegen ADHS wurden zu 50% nicht für die zugelassene Indikation verschrieben. Die Antiepileptika Valproinsäure und Lamotrigin wurden im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verschrieben. Ethosuximid sowie Oxcarbazepin wurden für die zugelassene Indikation (Epilepsie) verordnet. Lorazepam wurde off-label verschrieben (vgl. auch EvB 5.8.3.).

Sekundärdatenanalyse

Das primäre Ziel der Sekundärdatenanalyse war die Untersuchung von UAE-assoziierten stationären Aufnahmen anhand von GKV-Routinedaten.

Profilsichtung

Es wurden n=487 Fälle von Krankenhauseinweisungen mit insgesamt n=2.640 abgegebenen Präparaten manuell gesichtet und bewertet, um die Plausibilität zu überprüfen. Drei Fälle konnten nicht ausgewertet werden, da die Angaben zu den abgegebenen Präparaten nicht ausreichend waren. Von den übrigen n=484 Fällen konnten bei 15% keine Abgabe von Präparaten gefunden werden. Bei 35% der Fälle wurde die Plausibilität als „eindeutig“ bewertet, bei weiteren 35% als „nicht erkennbar“, bei 13% als „unsicher“ und bei 2% als „kein Potenzial“.

Vor dem Hintergrund, dass (a) Over-the-counter-Arzneimittel generell nur bei Erstattung durch die GKV erfasst werden und dass (b) nur Arzneimittel abgefragt wurden, die für das stationär aufgenommene Kind bzw. die Jugendliche/den Jugendlichen erstattet wurden, kann eine hinreichende Plausibilität der in GKV-Routinedaten identifizierten UAE-assoziierten stationären Aufnahmen in Folge von Arzneimittelverordnungen angenommen werden.

Validierung

Von den n=20 Fällen, die anhand der Primärdaten (aus Setting 1) mit positiver Kausalität bewertet worden waren, wurden 4 Fälle als UAE eingestuft (Sensitivität: 20%). Von 30 Fällen, die mit negativer Kausalität in den Primärdaten bewertet worden waren, wurden alle n=30 als nicht-UAE eingestuft (Spezifität: 100%).

Trends in der Häufigkeit UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen

Die absolute Anzahl der als UAE-assoziiert klassifizierten stationären Aufnahmen bei Kindern und Jugendlichen lag zwischen 2.384 im Jahr 2010 und 3.080 im Jahr 2018 (vgl. auch EvB Tab. 41). Die Rate stationärer Aufnahmen lag bei Kindern und Jugendlichen insgesamt zwischen 2010 und 2018 relativ konstant bei 10 pro 100 Versicherte/Jahr. Mit Abstand am höchsten war die Rate stationärer Aufnahmen in der Altersgruppe 0-1 Jahre (2018: 30 pro 100 Versicherte/Jahr); am niedrigsten war sie in der Altersgruppe 6-12 Jahre (2018: 5,5 pro 100 Versicherte/Jahr).

Bei Kindern und Jugendlichen insgesamt stieg die Rate UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen von 107 pro 100.000 Versicherte/Jahr im Jahr 2010 auf 116 pro 100.000 Versicherte/Jahr im Jahr 2018 (+9%). Am höchsten war die Rate UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen in der Altersgruppe 0-1 Jahre (2018: 185 pro 100.000 Versicherte/Jahr); am niedrigsten war sie in der Altersgruppe 6-12 Jahre (2018: 65 pro 100.000 Versicherte/Jahr). Die Rate UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen sank von 2010 bis 2018 in den Altersgruppen 0-1 Jahre (-23%) und 2-5 Jahre (-8%) und stieg in dem Zeitraum bei 6-12-Jährigen (+5%) und bei 13-17-Jährigen (+35%).

Bezogen auf alle stationären Aufnahmen stieg der Anteil UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen bei Kindern und Jugendlichen insgesamt von 1,06% im Jahr 2010 auf 1,22% im Jahr 2018 (+15%). Am höchsten war der Anteil UAE-assoziiertes an allen stationären Aufnahmen in der Altersgruppe 13-17 Jahre (2018: 1,76%); am niedrigsten war er in der Altersgruppe 0-1 Jahre (2018: 0,62%).

In Bezug auf die Zielgröße Rate UAE-assoziiertes stationärer Aufnahmen deuten die Ergebnisse beim Vergleich mit der einzigen geeigneten Referenzpublikation auf eine Unterschätzung der hier vorliegenden Raten hin (O'Connor, 2005). Der für die Zielgröße Anteil UAE-assoziiertes an allen stationären Aufnahmen in der vorliegenden Analyse ermittelte Wert von 1,0-1,2% erscheint beim Vergleich mit früheren Studien und in Verbindung mit der vermutlich niedrigen Sensitivität plausibel (vgl. auch EvB 3.3.).

Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen UAE

Der zweite primäre Endpunkt Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen UAE konnte nicht untersucht werden. Wie in früheren Arbeiten beschrieben, lässt sich die Inzidenz von im Krankenhaus erworbenen UAE nicht zuverlässig schätzen, da für stationäre Nebendiagnosen nicht standardisiert erfasst wird, ob diese während des Krankenhausaufenthalts erworben wurden oder bereits bei Aufnahme bestanden. Zusätzlich sind im Krankenhaus abgegebene Arzneimittel nur in wenigen Ausnahmefällen in GKV-Routinedaten erfasst, daher stehen die beispielsweise für die Profilsichtungen notwendigen Informationen für diese Art von UAE in GePaRD in der Regel nicht zur Verfügung.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Im Rahmen des KiDSafe Projektes wurden umfangreiche Daten hinsichtlich der Wirksamkeit, der Machbarkeit der Implementierung sowie der Akzeptanz der Qualitätssicherungsmaßnahme PaedPharm mit dem Ziel einer Verbesserung der Versorgung mit Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche, erhoben.

Die unabhängige Evaluation erfolgte auf verschiedenen Ebenen (ambulant, stationär, Sekundärdaten) wobei der Fokus auf dem ambulanten Bereich lag. Das lässt sich zum einen mit der Relevanz dieses Settings begründen, da der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten ambulant versorgt wird. Zum anderen war hier die Effektmessung anhand harter Endpunkte (Inzidenz UAE-bedingter stationärer Aufnahmen) im Rahmen einer prospektiven, wissenschaftlichen Untersuchung nach internationalem Standard besser umsetzbar als es in den anderen Bereichen der Fall ist.

Aufgrund des Studiendesigns einer „cluster-randomisierten Studie im Stepped-Wedge-Design“ und des gewählten primären Endpunkts „Inzidenz von arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen“ kann von einer hohen internen Validität der Ergebnisse ausgegangen werden.

Praxen bzw. Kliniken, welche noch vor der Einführung der Intervention standen, wurden als Kontrollgruppe für die Praxen/Kliniken benutzt, für welche die Einführung schon stattgefunden hatte.

Alle Endpunktmessungen in der Kontrollphase wurden mit denen in der Interventionsphase verglichen. Durch das Stepped-Wedge-Design konnte nach Periodeneffekten (z.B. im Hintergrund laufende zeitliche Trends in der Inzidenz von UAE) adjustiert werden. So konnten z.B. auch die zu erwartenden Periodeneffekte durch einen Anstieg der UAE-Meldungen bei Beginn der Datenerhebung berücksichtigt werden.

Die Identifikation von möglichen arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen erfolgte standardisiert über einen Algorithmus und die Validierung (Bestätigung oder Verneinung der Verdachtsfälle) im weiteren Verlauf durch ein unabhängiges, verblindetes Expertinnen- und Expertenteam bzw. die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), je nachdem ob ein Einverständnis zur pseudonymisierten Datenweitergabe durch die Eltern/Erziehungsberechtigten der Patientinnen und Patienten vorlag (UAE-K) oder nicht (AkdÄ). Aktuell existiert für Kinder und Jugendliche in der Literatur keine Untersuchung an einer ähnlich großen Patientenpopulation (>40.000 Patienten) mit einer vergleichbar validen Erhebungsmethodik. Die Studie von Smyth et al., deren Ergebnisse die Grundlage für die Fallzahlberechnung in diesem Projekt war, untersuchte 8.345 ungeplante Aufnahmen von

6.821 Patienten (Smyth et al., 2012). Somit liegen in der vorliegenden Untersuchung (Setting 1) Daten von mehr als fünfmal so vielen Patienten vor, als dies in der Referenzstudie der Fall war.

Die Gesamtergebnisse (Inzidenz der UAE-bedingten stationären Aufnahmen) aus den KiDSafe Daten bestätigen die Ergebnisse der Literatur (Smyth et al., 2014): unter Kontrollbedingungen waren im populationsbasierten Mittel 4,14% (nur Daten zu teilnehmenden Praxen), im erweiterten (in Kontrollperioden auch Daten zu nicht-teilnehmenden Praxen) Kollektiv 3,7% der Aufnahmen UAE-bedingt. Unter Interventionsbedingungen waren es hingegen 3,07% bzw. 3,0% im erweiterten Kollektiv. Der modellbasierte Vergleich ergab ein populationsbasiertes Odds Ratio (=Interventionseffekt) von 0,73 (95%KI 0,39 bis 1,37; p-Wert 0,33) bzw. von 0,80 (95%KI 0,52 bis 1,24; p-Wert 0,31) im erweiterten Kollektiv. Die statistische Auswertung zeigt einen Effekt (relative Risikoreduktion), der mit 25,8% nahe an die in der Fallzahlplanung getroffene Annahme einer Reduktion von 33% kommt. Die fehlende statistische Signifikanz ist in erster Linie auf die zu geringe Anzahl an Teilnehmenden auf Ebene der niedergelassenen Praxen zurückzuführen, was als größte Limitation der Studie zu sehen ist. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei mehr teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten sich das Konfidenzintervall verkleinert hätte, wenn die Effektstärke gleichgeblieben wäre.

Trotz extensiver Bemühungen ausreichend Praxen bzw. Ärztinnen und Ärzte für die Teilnahme am Projekt zu gewinnen, blieb die Zahl deutlich unter der in der Fallzahlkalkulation getroffenen Annahme (240 vs. 152) zurück. Diese Problematik stellt sich nicht nur in diesem Projekt: Eine Untersuchung zur Teilnahmebereitschaft an cluster-randomisierten Studien unter niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen und -medizinern ergab eine Teilnahmequote von 3 bis 4%, entgegen anderer Erwartungen hat sich das für den Kontext Arzneimittelsicherheit bei Kindern ähnlich gezeigt (Güthlin et al., 2012). Dies mag grundsätzlich auch die externe Validität der Ergebnisse einschränken, da nicht gänzlich auszuschließen ist, dass die Intervention bei flächendeckender Implementierung mit allen niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten im Mittel weniger erfolgreich angenommen worden wäre.

Die Stärken des Studiendesigns – Cluster-Randomisierung und zentrale unabhängige UAE-Bewertung durch Expertinnen und Experten – sind beide auf eine hohe interne Validität ausgerichtet. Die Trennung zwischen Interventionssetting „Praxis“ und Outcome-Erfassung in pädiatrischen Kliniken versprach ebenfalls einen hohen Grad an Validität. Wie sich zeigt, waren aber die Teilnahmebereitschaft der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte und – für die zentrale UAE-Bewertung – auch die Einwilligungsbereitschaft der stationär aufgenommenen Kinder und Jugendlichen und deren Eltern, welche im Sinne der Datenschutzrechte einzuholen war (obwohl im Rahmen der Evaluation in den teilnehmenden Kliniken keine Intervention im Rahmen der Studie erfolgte), maßgebliche Barrieren für einen zielführenden empirischen Wirksamkeitsnachweis der Intervention, auch unter statistischem Ausschluss zufälliger Fehler (statistischer Signifikanznachweis).

Auch wenn in Setting 1 (ambulanter Sektor) des KiDSafe Projektes der statistische Signifikanznachweis für den beobachteten Effekt der Einführung von PaedPharm unter niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten im Sinne einer Reduktion der UAE-bedingten stationären Aufnahmen unter Kindern und Jugendlichen nicht erbracht werden konnte, bestand unter den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten ein großes Interesse an der Datenbank PaedAMIS zum Nachschlagen von sonst seltenen bzw. fehlenden Informationen. Einer kontinuierlichen und nachhaltigen Pflege dieser Wissensbasis und der Gewährleistung ihrer breiten Verfügbarkeit ist daher von hohem Stellenwert.

Die Auswertung des Nutzungsverhaltens der Teilnehmenden ergab, dass nur knapp 60% der registrierten KiDSafe-Teilnehmerinnen und -Teilnehmer die Seite www.kinderformularium.DE besucht haben, was relativ wenig erscheint. Diese verhältnismäßig geringe Nutzung der Plattform lässt sich damit erklären, dass zum Zeitpunkt der Erhebung nur eine begrenzte Anzahl an Arzneistoffmonographien zur Verfügung stand. Darüber hinaus ist die Aussagekraft dieser Auswertung limitiert, da die Auswertungen über Google-Analytics einigen

Einschränkungen unterliegen. Beispielsweise könnte das Google-tracking ausgeschaltet worden sein, der Nutzer könnte anonymisierende Browser verwendet haben oder die Netzwerkeinstellungen könnten entsprechend verändert worden sein. Vor allem in Arztpraxen können Sicherheitseinstellungen (z.B. aufgrund datenschutzrechtlicher Vorgaben und Bedenken) vorgenommen worden sein, die ein zuverlässiges Tracking über Google-Analytics verhindern. Die individuellen Computer-/Browser-Einstellungen der Teilnehmenden wurden im Vorfeld nicht dahingehend überprüft. Die Aussagekraft dieser Auswertung ist daher begrenzt.

Insgesamt erzielte die PaedAMIS-Datenbank eine gute Akzeptanz, obwohl sie sich noch im Aufbau befand und einige Informationen von den Teilnehmenden vermisst wurden. Durch Diskussion mit den Ärztinnen und Ärzten in den Qualitätszirkeln konnten die Bedürfnisse der Niedergelassenen gehört und die entsprechenden Wirkstoffe in die Datenbank eingepflegt werden.

Besonders hohe Akzeptanz erzielte PaedZirk. Die Qualitätszirkel wurden als besonders handlungs- und praxisrelevant beschrieben und wurden gut genutzt. Insgesamt wirkte sich PaedPharm positiv auf den Verordnungsprozess und den Umgang mit UAE-Fällen und UAE-Meldungen aus. Die Ergebnisse der Prozessevaluation machen damit deutlich, dass eine Versorgungsform wie PaedPharm großes Potenzial hat, das Bewusstsein für die korrekte Anwendung von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter zu stärken und somit die Versorgung dieser Altersgruppe mit Arzneimitteln langfristig zu verbessern und Kosten einzusparen, was auch die Untersuchungen zum stationären Bereich (Kinder- und Jugendpsychiatrie) bestätigen.

Auch für die Meldung von UAW bei off-label Verschreibung und MF bei Kindern (PaedReport) konnten im Projekt wegweisende Informationen erhoben werden. Neben der Entwicklung eines Algorithmus zur Identifizierung von arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen und systematischen Untersuchungen von an die Behörden gemeldeten Fällen (Dubrall et al., 2021; Leitzen et al., 2021; Schulze et al., 2021) entstand, bedingt durch die intensive, strukturierte und von Expertinnen und Experten begleitete Bewertung der UAE-Verdachtsfälle, ein valider Datensatz. Erste Auswertungen weisen darauf hin, dass neben UAW auch MF, wie beispielsweise Non-Compliance und daraus resultierende Untertherapie, eine wichtige Rolle bei den arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen spielen. Diese wurden bislang in der Regel nicht gemeldet. Weitere Auswertungen waren nicht Bestandteil des KiDSafe Projektes können aber in Folgeprojekten weitere Fragestellungen im Zusammenhang mit der Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln adressieren und beantworten.

Die Projektergebnisse machen plausibel, dass PaedPharm die Qualität der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln mittel- bis langfristig nachhaltig verbessern kann. Durch die erstmals kontinuierlich durchgeführte Schulung von niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten zum Thema Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter, konnten Hinweise auf positive Effekte auf das Verordnungs- und Meldeverhalten niedergelassener Ärztinnen und Ärzte festgestellt werden. Es ist anzunehmen, dass PaedPharm als dauerhaft eingeführte Qualitätssicherungsmaßnahme die Zahl der vermeidbaren UAE bei Kindern und Jugendlichen senken wird.

KiDSafe hat einen wichtigen Beitrag geleistet, einen Weg für die Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen aufzuzeigen, in dem es nun Instrumente gibt, die den Medikationsprozess verbessern und das Fehlerpotenzial reduzieren. Insgesamt ist das Thema Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland aber noch nicht erschöpfend behandelt; weitere große Untersuchungen genauso wie Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit und Reduktion des Versorgungsdefizits sind notwendig um dieses vulnerable Patientenkollektiv zu schützen.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Evaluation der neuen Versorgungsform PaedPharm hat einen positiven Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln aufgezeigt. Zudem lässt sie sich, eine angemessene Finanzierung vorausgesetzt, sehr gut sowohl in die ambulante als auch in die stationäre Regelversorgung implementieren. Dies bestätigen die Untersuchungen sowohl zu Setting 1 (ambulanter Sektor) als auch zu Setting 2 (stationärer Sektor).

Vor allem Modul 1 der neuen Versorgungsform (PaedAMIS bzw. www.kinderformularium.DE) liefert ein bisher in Deutschland nicht gekanntes Arzneimittelinformationssystem für die Versorgung von Kindern und Jugendlichen und kann sehr niederschwellig in die Regelversorgung überführt werden. Die Datenbank steht zwischenzeitlich (seit Januar 2021) kostenfrei zur Nutzung durch Angehörige der Heilberufe zur Verfügung. Sie benötigt aber eine dauerhafte Finanzierung, um die Aktualität der Informationen für die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit den für sie geeigneten Medikamenten zu gewährleisten. Die Finanzierung der Plattform ist derzeit bis zum 31.12.2022 durch das Bundesministerium für Gesundheit gesichert.

PaedAMIS hat das Potenzial als pharmakologische Referenz für Kinderarzneimittel flächendeckend in die Versorgung eingebunden zu werden. In anderen Ländern (z.B. den Niederlanden) wurde eine ähnliche Datenbank bereits implementiert und hat sich zum landesweiten Referenzwerk für die Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen etabliert (van der Zanden et al., 2017).

Für Deutschland könnte die Datenbank darüber hinaus dazu dienen, dass die Refinanzierung von off-label eingesetzten Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen ohne Regressforderungen möglich ist. Dies ist besonders wichtig, wenn keine medikamentösen Alternativen zur Verfügung stehen. Hier wäre es nötig, das Expertengremium zu erweitern, um noch stärker die Bedürfnisse und Erfahrungen aus den einzelnen Fachgesellschaften der Kinder- und Jugendmedizin einzubinden. Diese müssten im Gegenzug aber dann auch ihre Empfehlungen für die medikamentöse Therapie auf die in PaedAMIS enthaltene bestmögliche Evidenz basieren. Die Interaktion der Fachgesellschaften mit der PaedAMIS-Datenbank wird dann dazu führen, dass Empfehlungen, Leitlinien und Medikamente bei Kindern und Jugendlichen sachgerechter und evidenzbezogener eingesetzt werden. Diese Forderung nach höchster Evidenz in den Leitlinien ergibt sich auch nach einem höchstrichterlichen Urteil des Bundessozialgerichts aus dem Jahre 2016 (Rascher et al., 2020).

Die PaedAMIS-Datenbank (www.kinderformularium.DE) erleichtert die Versorgung für alle Ärztinnen und Ärzte, die Kinder und Jugendliche behandeln, und hebt sie auf ein bisher in Deutschland nicht bekanntes Evidenzniveau im Bereich der Kinder- und Jugendmedizin.

Die neue Versorgungsform PaedPharm kann bei einer flächendeckenden, dauerhaften Implementierung auch von allen anderen Fachdisziplinen und Subspezialitäten genutzt werden, um eine rationale Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen zu ermöglichen. Dadurch ist eine nochmalige Verstärkung der Wirksamkeit der neuen Versorgungsform zu erwarten. Während am KiDSafe Projekt ausschließlich Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte sowie Kinder- und Jugendpsychiaterinnen und -psychiater bzw. pädiatrisch tätige Hausärztinnen und -ärzte teilgenommen haben, also Personengruppen, die regelmäßig mit Fragen der pädiatrischen Arzneimitteltherapie konfrontiert und daher in gewissem Sinne auch erfahren sind, würden bei der flächendeckenden Implementierung Berufsgruppen mit noch deutlich höherem Informationsbedarf (z.B. Apothekerinnen und Apotheker, Ärztinnen und Ärzte anderer Fachdisziplinen, die Kinder versorgen) die neue Versorgungsform nutzen und davon profitieren.

Die systematischen Schulungen zu Themen der pädiatrischen Arzneimitteltherapie sind ebenfalls ein wichtiger Baustein zur Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln.

Innerhalb des KiDSafe Projektes wurden diese im Rahmen von lokalen Qualitätszirkeln durchgeführt. Die Anwesenheit von Expertinnen und Experten zu dieser Thematik, wie beispielsweise Fachärztinnen und Fachärzte für Pharmakologie/Toxikologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Kinder- und Jugendmedizin, wurde von den Seminarteilnehmerinnen und -teilnehmern besonders gut angenommen und geschätzt. Die im Projekt geleistete Präsenz ist in der Fläche und in der Frequenz zwar nicht praktikabel, zeigt aber die große Bedeutung pädiatrisch-pharmakologischer Expertise für eine sachgerechte Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen.

Verschärft durch die Coronavirus-Pandemie haben online-Schulungen und Seminare jedoch deutlich größere Verbreitung und Akzeptanz gefunden. Ziel muss es daher sein, regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen mit Präsenz von entsprechenden Expertinnen und Experten anzubieten. Das online-Format bietet sich als machbare Alternative an. Diese Fortbildungen könnten in Zusammenarbeit mit den Krankenkassen, Berufskammern oder der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) bzw. dem Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), aber auch mit der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) angeboten werden, welche bereits regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen anbieten. Eine verbindliche Implementierung in die Fortbildungsordnungen ist dazu die Grundvoraussetzung.

Im Rahmen der Implementierung der neuen Versorgungsform PaedPharm haben die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte die Koordinierungsstelle durchaus als Referenzzentrum für die pädiatrische Arzneimitteltherapie betrachtet und den Wunsch geäußert, eine zentrale Anlaufstelle für die Belange der Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen zu erhalten, so wie es eine derartige Anlaufstelle für Arzneimittel in der Schwangerschaft gibt (Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, www.embryotox.de). Damit liegt der Gedanke nahe, die im Rahmen von KiDSafe durch die Bündelung verschiedener Expertisen und Kompetenzen entstandene „ansprechbare“ Einheit zu erhalten und weiterzuentwickeln. Es ist daher das ultimative Ziel diese Einheit im Rahmen eines Zentrums für Pädiatrische Arzneimitteltherapie und Pharmakovigilanz zu etablieren und zu verstetigen. Während des KiDSafe Projektes haben deutschlandweit Experten auf dem Gebiet der pädiatrischen Arzneimitteltherapie erfolgreich zusammengearbeitet. Es wurden Strukturen und Kooperationen etabliert, innerhalb derer das vorhandene Wissen (Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Pharmakologie, Pharmazie) gebündelt und effizient nach außen getragen wurde (Dosisdatenbank mit speziellen Arzneimittelinformationen für Kinder und Jugendliche, spezielle Fortbildungsmaßnahmen in pädiatrischer Arzneimitteltherapie, Erhöhung der Meldebereitschaft für Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Kindesalter und Signalgenerierung). Langfristig wird die pädiatrische Pharmakotherapie durch neue Erkenntnisse der Pharmakogenomik und durch Medikamente für neuartige Therapien komplexer werden und muss für alle Ärztinnen und Ärzte, die Kinder behandeln, gebündelt verfügbar gemacht werden.

Das im KiDSafe Projekt aufgebaute Kompetenznetzwerk für pädiatrische Arzneimitteltherapie war durch die Coronavirus-Pandemie hinsichtlich eines persönlichen Austausches und der direkten Kommunikation zwischen den Partnern außerhalb der definierten Studienziele des KiDSafe Projektes deutlich eingeschränkt, verglichen mit den Aktivitäten vor der Pandemie. Dennoch wurden Kontakte etabliert, die als ein maßgeblicher Grundstein für das zu gründende Zentrum zu sehen sind.

Mit dem Aufbau des Zentrums sollen die im Rahmen von KiDSafe geschaffenen Strukturen und Kommunikationswege verstetigt und weiter ausgebaut werden, um dauerhaft ein Kompetenznetzwerk für die Belange der pädiatrischen Arzneimitteltherapie zu schaffen.

Das zukünftige Zentrum soll drei Hauptaufgaben besitzen:

- Die Pflege und kontinuierliche Erweiterung eines deutschen Kinderarzneimittel-Informationssystems (PaedAMIS-Datenbank/www.kinderformularium.DE).
- Die Organisation und Durchführung von regelmäßigen zentralen und dezentralen Fortbildungsveranstaltungen zum Thema „Pädiatrische Arzneimitteltherapie und Arzneimitteltherapiesicherheit“.
- Die gezielte Erfassung von pädiatrischen Unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Meldung an die zuständigen Stellen sowie die (Weiter-)Entwicklung und Implementierung von Maßnahmen, die zur Identifikation von Unerwünschten Arzneimittelereignissen bei Kindern und Jugendlichen beitragen.

Das Zentrum fungiert damit zum einen als Ansprechpartner für Ärztinnen und Ärzte, Apothekerinnen und Apotheker und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei Fragen zur pädiatrischen Arzneimitteltherapie und dem Umgang mit Unerwünschten Arzneimittelwirkungen und zum anderen als Referenzzentrum für Fragen zum Nutzen (Wirksamkeit) und Schaden (Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler) von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen.

Dieses wird eng mit der Kommission für Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen am BfArM sowie der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zusammenarbeiten.

Darüber hinaus besteht Zugang zu internationaler Kompetenz und Expertise über das Arzneimittelinformationssystem www.kinderformularium.DE sowie die European Society of Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology (ESDPPP) und das durch die EU geförderte Netzwerk *conect for children (c4c)* und damit Zugang zu einer Datenbank von mehreren Hundert Expertinnen und Experten aus verschiedensten Fachbereichen.

Das Zentrum für pädiatrische Arzneimitteltherapie und Pharmakovigilanz sollte am besten am Universitätsklinikum Erlangen angegliedert werden, welches zunächst die benötigten Räumlichkeiten und Infrastrukturen zur Verfügung stellt.

Der jährliche Personalbedarf (inklusive für Datenbank www.kinderformularium.DE) sieht wie folgt aus:

- 1 Leiter/in bzw. Projektmanager/in
- 1 Wissenschaftlicher Koordinator/in
- 2 Pharmazeuten/innen (wiss. Mitarbeiter/in für www.kinderformularium.DE)
- 1 Sekretariat/Assistenz

Zusätzlich würden Sach- (z.B. Lizenz- und IT-Kosten) und Reisekosten benötigt werden.

Die Kosten werden hierfür mit initial ca. 500.000€/Jahr angesetzt (eine genaue Kalkulation ist noch nicht erstellt).

Im Jahr 2019 waren 10,7 Mio Menschen unter 15 Jahren in Deutschland krankenversichert (Bundesministerium für Gesundheit). Bei einer Kostenübernahme von 5 Cent pro versichertem Minderjährigen im Jahr durch die Krankenkassen, könnte dauerhaft eine Grundstruktur für das Zentrum finanziert und ein signifikanter Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelversorgung von Kindern und Jugendlichen geleistet werden. (10,7 Mio x 0,05€ = 535.000€)

Gleichzeitig profitieren uneingeschränkt alle versicherten Kinder und Jugendliche von der neuen Versorgungsform, da die Ausbildung des Fachpersonals (v.a. Ärztinnen und Ärzte und Apothekerinnen und Apotheker) sowie die Verfügbarkeit einer zuverlässigen Informationsquelle grundlegend für eine adäquate und sichere Arzneimitteltherapie für alle ist.

Die Benachteiligung von Kindern und Jugendlichen bei der Arzneimitteltherapie ist seit langem bekannt und kontinuierlich Gegenstand der Diskussion. Die dauerhafte Etablierung der evidenzbasierten Arzneimitteldatenbank „www.kinderformularium.DE“ und die Einrichtung

eines Zentrums für pädiatrische Pharmakologie und Pharmakovigilanz mit Unterstützung der Krankenkassen würde demnach eine wichtige gesundheitspolitische und nachhaltige Maßnahme zur Reduktion des Versorgungsdefizits in der Pädiatrie darstellen, was die Daten der vorliegenden Untersuchungen belegen.

Die europäische Kinderarzneimittelverordnung, welche 2007 in Europa in Kraft getreten ist, führte und führt zwar zu einem Anstieg von klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen und auch zu vermehrten Zulassungen für diese Altersgruppe, aber nur für Krankheiten, die auch bei Erwachsenen vorkommen (z.B. rheumatische und immunologische Krankheiten, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Asthma, arterielle Hypertonie, HIV) (European Medicines Agency (EMA), 2017). Aufgrund des daher weiterhin bestehenden Defizits ist eine adäquate Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln bei Kindern flächendeckend über alle Indikationen und Altersgruppen sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich nicht absehbar. Bei Kindern und Jugendlichen werden somit auch weiterhin off-label Anwendungen notwendig sein, um sie sachgerecht mit Arzneimitteln zu behandeln. Es ist daher umso wichtiger sicherzustellen, dass eine off-label Anwendung auf einer wissenschaftlich fundierten Basis beruht, deren Evidenz einheitlich und frei zugänglich der gesamten Ärzteschaft in Deutschland zur Verfügung gestellt wird und deren Informationen neben zugelassenen Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche jederzeit abrufbar sind. Darüber hinaus müssen alle Ärztinnen und Ärzte, die Kinder und Jugendliche behandeln, das aktuelle Wissen um die Besonderheiten der pädiatrischen Arzneimitteltherapie in der Fort- und Weiterbildung vermittelt bekommen.

Die Plattform www.kinderformularium.DE wurde mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) entwickelt. Eine dauerhafte Förderung durch das BMG ist aus strukturellen Gründen jedoch nicht möglich, so dass das Projekt bei fehlender Weiterfinanzierung leider beendet werden müsste. Auch die im Rahmen von KiDSafe geschaffenen Strukturen und Kompetenzen für alle Ärztinnen und Ärzte sowie Apothekerinnen und Apotheker, die an der Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln beteiligt sind, können ohne eine längerfristige Finanzierung nicht aufrechterhalten werden.

9. Erfolge bzw. geplante Veröffentlichungen

Erfolgte Veröffentlichungen

Dubrall, D., Leitzen, S., Toni, I., Stingl, J., Schulz, M., Schmid, M., Neubert, A., & Sachs, B. (2021, Oct 7). Descriptive analysis of adverse drug reaction reports in children and adolescents from Germany: frequently reported reactions and suspected drugs. *BMC Pharmacol Toxicol*, 22(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00520-y>

Leitzen, S., Dubrall, D., Toni, I., Stingl, J., Schulz, M., Schmid, M., Neubert, A., & Sachs, B. (2021). Analysis of the reporting of adverse drug reactions in children and adolescents in Germany in the time period from 2000 to 2019. *PLoS One*, 16(3), e0247446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247446>

Leitzen, S., Neubert, A., Toni, I., Brandl, M., Stingl, J., & Sachs, B. (2018). KiDSafe – Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 4, 24-27.

Neininger, M. P., Wehr, R., Kiesel, L. M., Neubert, A., Kiess, W., Bertsche, A., & Bertsche, T. (2021). Adverse Drug Reactions at Nonelective Hospital Admission in Children and Adolescents: Comparison of 4 Causality Assessment Methods. *J Patient Saf*. <https://doi.org/10.1097/pts.0000000000000934>

Scholle, O., Neubert, A., Riedel, O., Toni, I., & Haug, U. (2021). Repeated Use of Prescription Drugs in Pediatrics: Comprehensive Overview Based on German Claims Data. *Front Pharmacol*, 12, 706682. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.706682>

Akronym: KiDSafe

Förderkennzeichen: 01NVF16021

Schulze, C., Toni, I., Moritz, K., Eberl, S., Rascher, W., & Neubert, A. (2021). Development and Adjustment of an Algorithm for Identifying Drug-Related Hospital Admissions in Pediatrics. *J Patient Saf.* <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000951>

Zahn, J., Wimmer, S., Rödle, W., Toni, I., Sedlmayr, B., Prokosch, H.-U., Rascher, W., & Neubert, A. (2021). Development and Evaluation of a Web-Based Paediatric Drug Information System for Germany. *Pharmacy*, 9(1), 8. <https://www.mdpi.com/2226-4787/9/1/8> https://mdpi-res.com/d_attachment/pharmacy/pharmacy-09-00008/article_deploy/pharmacy-09-00008-v3.pdf

Geplante Veröffentlichungen

Fekete, S., Kulpok, C., Taurines, R., Egberts, K., Geissler, J., Gerlach, M., Malonga Makosi, D., König, J., Urschitz, M. S., Toni, I., Neubert, A., & Romanos, M. Value of a web-based pediatric drug information system to prevent serious adverse drug reactions in child and adolescent psychiatry. Zur Publikation eingereicht 06/2022

Leitzen, S., Dubrall, D., Toni, I., Stingl, J. C., Christ, P., Köberle, U., Schmid, M., Neubert, A., & Sachs, B. Adverse drug reactions in children: comparison of reports collected in a pharmacovigilance project versus spontaneously collected ADR reports. Zur Publikation eingereicht 06/2022

Studienprotokoll KiDSafe Setting 1 (ambulanter Sektor) (Federführung: IMBEI Mainz, UK Erlangen)

Die Wirksamkeit einer komplexen Intervention zur Vermeidung von Arzneimittelbedingten stationären Aufnahmen in der Pädiatrie – Ergebnisse aus dem KiDSafe Projekt (Federführung UK Erlangen, IMBEI Mainz)

Ergebnisse qualitative Evaluation Setting 1 (Federführung IMBEI Mainz, UK Erlangen)

Charakteristika arzneimittelbedingter stationärer Aufnahmen: Analysen aus PaedReport (Federführung UK Erlangen)

Evaluation and validation of an algorithm for identifying drug-related hospital admissions in paediatrics (Federführung UK Erlangen)

Vorträge und Posterpräsentationen

Universitätsklinikum Erlangen

Posterpräsentationen

- 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e.V., Oktober 2017
- 24. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie e.V., November 2017; Auszeichnung mit dem 1. Posterpreis
- KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, Gemeinsamer Bundesausschuss, Mai 2018
- KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, September 2019

Vorträge

- 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e.V., Oktober 2017
- 6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin, November 2017
- 13. Gesent Kongress, Dezember 2017

Akronym: KiDSafe

Förderkennzeichen: 01NVF16021

- 5. Kongress für Patientensicherheit, Oktober 2018
- Pharmakovigilanz und arzneimittelbedingte stationäre Aufnahmen - Ergebnisse aus dem KiDSafe-Projekt, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, Oktober 2021
- Arzneimitteltherapiesicherheit – Ein tägliches Problem in der Pädiatrie, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, Oktober 2021
- KiDSafe - Improving medication safety for children and adolescents: implementation and evaluation of a new form of care, 19th ESDPPP Congress, Juni 2022

IMBEI Mainz

Posterpräsentationen

- 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e.V., Oktober 2017
- Evaluation einer Intervention zur Verbesserung der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, 19. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung DIGITAL, September 2020

Vorträge

- 16. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung des Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung e.V., Oktober 2017
- Die Wirksamkeit einer komplexen Intervention zur Vermeidung von stationären Aufnahmen nach unerwünschten Arzneimittelereignissen, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, Oktober 2021
- KiDSafe – Ergebnisse der Evaluation nach 4 Jahren Projektlaufzeit, 20. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, ScienPitch (online), Oktober 2021

IKP Stuttgart

Vortrag

- Update Pädiatrie 2018 – Prävention: KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, September 2018

BfArM

Posterpräsentationen

- Drug quality and drug therapy safety in children, 4th German Pharm-Tox Summit, Februar 2019
- Descriptive analysis of spontaneous reports on adverse drug reactions in children, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, September 2019

Vortrag

- KiDSafe - Improving the supply of children and adolescents with medicinal products by increasing the safety of medicinal product therapy, Retreat des Paul-Ehrlich-Instituts, Januar 2019

BIPS

Posterpräsentationen

- Prevalence of chronic drug use in pediatrics: Comprehensive overview based on German claims data, 36th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), September 2020 (Abstract published in: Pharmacoepidemiology & Drug Safety. 2020;29(S3):4001. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.5114?af=R>)
- Prevalence of chronic drug use in pediatrics: Comprehensive overview based on German claims data, Kongress für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendmedizin aktuell, September 2020

Vortrag

- Prevalence of chronic drug use in pediatrics: Comprehensive overview based on German claims data, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), September 2020

Würzburg

Posterpräsentation

- Nutzen eines webbasierten Kinderarzneimittel-Informationssystems zur Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, DGKJP-Forschungstagung, Juli 2021

10. Literaturverzeichnis

Bellis, J. R., Kirkham, J. J., Nunn, A. J., & Pirmohamed, M. (2014, Mar). 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*, 77(3), 545-553. <https://doi.org/10.1111/bcp.12222>

Bührlen, B., Reiß, T., Beckmann, C., Gassner, U. M., & Gleiter, C. H. (2006). Assessment of the European community system of Pharmacovigilance. *Fraunhofer IRB Verlag Stuttgart*

Bundesärztekammer. (2018). Ärztstatistik 2018. <https://www.bundesaerztekammer.de/ueber-uns/aerztstatistik/aerztstatistik-2018/ambulant-taetige-aerzte/>. cited 2021

Bundesministerium für Gesundheit. Daten des Gesundheitswesens 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2020.pdf. Accessed Dec 2021

Craig, P., Dieppe, P., Macintyre, S., Michie, S., Nazareth, I., & Petticrew, M. (2008, Sep 29). Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Bmj*, 337, a1655. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1655>

Dubrall, D., Leitzen, S., Toni, I., Stingl, J., Schulz, M., Schmid, M., Neubert, A., & Sachs, B. (2021, Oct 7). Descriptive analysis of adverse drug reaction reports in children and adolescents from Germany: frequently reported reactions and suspected drugs. *BMC Pharmacol Toxicol*, 22(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00520-y>

Egberts, K., & et. al. (accepted). Serious adverse drug reactions in children and adolescents treated on- and off-label with antidepressants and antipsychotics in clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. *Pharmacopsychiatry*

Egberts, K., Gerlach, M., Plener, P., & Romanos, M. (2018). Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – eine Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring erweitert die Datenlage bei Antidepressiva und Antipsychotika. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 2, 4-12

Egberts, K., Karwautz, A., Plener, P. L., Mehler-Wex, C., Kölch, M., Dang, S. Y., Taurines, R., Romanos, M., & Gerlach, M. (2015, Jan). [Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 43(1), 21-28. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000329> (Pharmakovigilanz in der kinder- und jugendpsychiatrie.)

Egberts, K., Plener, P., Malzahn, U., Taurines, R., Reuter-Dang, S.-Y., Gerlach, M., & Romanos, M. (2020). Sicherheit von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen in der klinischen Praxis - Erkenntnisse einer prospektiven Studie. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 3, 4-10

European Medicines Agency (EMA). (2017). 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

Fortescue, E. B., Kaushal, R., Landrigan, C. P., McKenna, K. J., Clapp, M. D., Federico, F., Goldmann, D. A., & Bates, D. W. (2003, Apr). Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*, 111(4 Pt 1), 722-729

Gallagher, R. M., Mason, J. R., Bird, K. A., Kirkham, J. J., Peak, M., Williamson, P. R., Nunn, A. J., Turner, M. A., Pirmohamed, M., & Smyth, R. L. (2012). Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One*, 7(12), e50127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050127>

Glasgow, R. E., Dickinson, P., Fisher, L., Christiansen, S., Toobert, D. J., Bender, B. G., Dickinson, L. M., Jortberg, B., & Estabrooks, P. A. (2011, Oct 21). Use of RE-AIM to develop a multi-media facilitation tool for the patient-centered medical home. *Implement Sci*, 6, 118. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-118>

Glasgow, R. E., Harden, S. M., Gaglio, B., Rabin, B., Smith, M. L., Porter, G. C., Ory, M. G., & Estabrooks, P. A. (2019). RE-AIM Planning and Evaluation Framework: Adapting to New Science and Practice With a 20-Year Review. *Front Public Health*, 7, 64. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00064>

Güthlin, C., Beyer, M., Erler, A., Gensichen, J., Hoffmann, B., Mergenthal, K., Müller, V., Muth, C., Petersen, J. J., & Gerlach, F. M. (2012). Rekrutierung von Hausarztpraxen für Forschungsprojekte, Erfahrungen aus fünf allgemeinmedizinischen Studien. *Z Allg Med*, 88(4), 173-181. <https://doi.org/10.3238/zfa.2012.0173-0181>

Haffner, S., von Laue, N., Wirth, S., & Thurmann, P. A. (2005). Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf*, 28(5), 453-464

Kaushal, R., Bates, D. W., Landrigan, C., McKenna, K. J., Clapp, M. D., Federico, F., & Goldmann, D. A. (2001, Apr 25). Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama*, 285(16), 2114-2120

Kimland, E., & Odlind, V. (2012, May). Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, 91(5), 796-801. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.26>

Kölch, M., & Plener, P. L. (2016, Nov). Pharmacotherapy in Psychiatric Disorders of Children: Current Evidence and Trends. *Pharmacopsychiatry*, 49(6), 219-225. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117644>

Leitzen, S., Dubrall, D., Toni, I., Stingl, J., Schulz, M., Schmid, M., Neubert, A., & Sachs, B. (2021). Analysis of the reporting of adverse drug reactions in children and adolescents in Germany in the time period from 2000 to 2019. *PLoS One*, 16(3), e0247446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247446>

Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 334, 1-100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>

Little, R. J., & Rubin, D. B. (2019). Statistical analysis with missing data. *John Wiley & Sons*, Vol. 793

Magalhaes, J., Rodrigues, A. T., Roque, F., Figueiras, A., Falcao, A., & Herdeiro, M. T. (2015, Jan). Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 71(1), 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1768-9>

Mancl, L. A., & DeRouen, T. A. (2001, Mar). A covariance estimator for GEE with improved small-sample properties. *Biometrics*, 57(1), 126-134. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00126.x>

March, J., Karayal, O., & Chrisman, A. (2007). CAPTN: The pediatric adverse event rating scale. In D. Novins & DeYoung (Eds.), *Scientific Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. (pp. 241)

Mayring, P. (2002). Einführung in die qualitative Sozialforschung. *Beltz Studium*. Weinheim

Moore, G. F., Audrey, S., Barker, M., Bond, L., Bonell, C., Hardeman, W., Moore, L., O'Cathain, A., Tinati, T., Wight, D., & Baird, J. (2015, Mar 19). Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *Bmj*, 350, h1258. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1258>

O'Connor, P. J. (2005, Aug). Differentials in poisoning rates of young Australian children according to residential location and geographical remoteness. *Inj Prev*, 11(4), 204-206. <https://doi.org/10.1136/ip.2004.005926>

Oberle, D., Pönisch, C., Paeschke, N., Lehmann, B., & Mentzer, D. (2010). Pharmakovigilanz bei Kindern. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 10, 6-18

PEPP 2020. Psych-Entgeltsystem, https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/psychiatrie/pepp_entgeltsystem_2020/pepp_2.jsp. Accessed Dec 2021

PEPPV 2018. Ergänzende Fallbeispiele zur PEPPV 2018, https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/psychiatrie/pepp/PEPPV_2018_Ergaenzende_Fallbeispiele.pdf. Accessed Dec 2021

Rascher, W., Wimmer, S., Neubert, A., Berner, R., Boos, J., Erdlenbruch, B., Kaufmann, J., Mentzer, D., Neubert, A., Pabel, H., Rascher, W., Scherer, S., Schwab, M., Wagner, N., Zepp, F., & Kommission für Arzneimittelsicherheit im, K. (2020, 2020/07/01). „Off-label“-Anwendung in der Klinik – Welche Folgen hat ein Urteil des Bundessozialgerichts für die Pädiatrie? *Monatsschr Kinderheilkd*, 168(7), 628-633. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00869-0>

Rashed, A. N., Wong, I. C., Cranswick, N., Tomlin, S., Rascher, W., & Neubert, A. (2012, May). Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(5), 801-810. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1183-4>

Akronym: KiDSafe

Förderkennzeichen: 01NVF16021

Schulze, C., Toni, I., Moritz, K., Eberl, S., Rascher, W., & Neubert, A. (2021). Development and Adjustment of an Algorithm for Identifying Drug-Related Hospital Admissions in Pediatrics. *J Patient Saf*. <https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000951>

Schumock, G. T., & Thornton, J. P. (1992, Jun). Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*, 27(6), 538

Seyberth, H. W. (2008). Mitteilungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd*, 156(1), 63–66. <https://doi.org/10.1007/s00112-007-1667-6>

Smyth, R. L., Peak, M., Turner, M. A., Nunn, A. J., Williamson, P. R., Young, B., Arnott, J., Bellis, J. R., Bird, K. A., Bracken, L. E., Conroy, E. J., Cresswell, L., Duncan, J. C., Gallagher, R. M., Gargon, E., Hesselgreaves, H., Kirkham, J. J., Mannix, H., Smyth, R. M. D., Thiesen, S., & Pirmohamed, M. (2014). ADRI: Adverse Drug Reactions In Children – a programme of research using mixed methods. *Programme Grants Appl Res* 2014;2(3).

Smyth, R. M., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PLoS One*, 7(3), e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>

Stammschulte, T., Köberle, U., Prause, L., Pitzer, M., & Gundert-Remy, U. (2019). Spontanmeldungen von Nebenwirkungen an die AkdÄ im Jahr 2018. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)*, 46(3-4)

Stausberg, J., & Hasford, J. (2010, Jan). Identification of adverse drug events: the use of ICD-10 coded diagnoses in routine hospital data. *Dtsch Arztebl Int*, 107(3), 23-29. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0023>

Stausberg, J., & Hasford, J. (2011, May 29). Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC Health Serv Res*, 11, 134. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-134>

Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=97224&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7257>. Accessed June 2014

van der Zanden, T. M., de Wildt, S. N., Liem, Y., Offringa, M., & de Hoog, M. (2017, Apr). Developing a paediatric drug formulary for the Netherlands. *Arch Dis Child*, 102(4), 357-361. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311674>

Wimmer, S., Neubert, A., & Rascher, W. (2015, November 13, 2015). The safety of drug therapy in children [Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern]. *Dtsch Arztebl Int*, 112(46), 781-787. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0781>

11. Anhang

Nicht zutreffend

Akronym: KiDSafe

Förderkennzeichen: 01NVF16021

12. Anlagen

Anlage 1 Liste_100_Wirkstoffmonographien

Anlage 2 Verfahrensanweisung

Anlage 3 Liste_häufigste_Wirkstoffe_KJP

Anlage 4 Informationsschreiben

Anlage 5 Praesentationsfolien

Anlage 6 Datenmanagementprotokoll_Setting1

Anlage 7 Datenschutzkonzept_Setting1

Anlage 1: Liste_100_Wirkstoffmonographien

Akronym: KiDSafe

Förderkennzeichen: 01NVF16021



Wirkstoffmonographien in PaedAMIS beim Start der ersten Sequenz KiDSafe (n=100)

Nr.	ATC-Code	Wirkstoff
1	A02BC01	Omeprazol
2	A03BB01	Butylscopolamin
3	A03FA01	Metoclopramid
4	A04AB02	Dimenhydrinat
5	A05AA02	Ursodeoxycholsäure
6	A06AB08	Natrium-Picosulfat
7	A06AD11	Lactulose
8	A07EC01	Sulfasalazin
9	A07XA04	Racecadotril
10	A10BA02	Metformin
11	A11CC04	Calcitriol
12	B01AC06	Acetylsalicylsäure
13	C01CA24	Epinephrin
14	C03CA01	Furosemid
15	C03DA01	Spironolacton
16	C07AA05	Propranolol
17	C09AA01	Captopril
18	C09AA05	Ramipril
19	C09CA01	Losartan
20	C10AC01	Cholestyramin
21	D07AA02	Hydrocortison
22	D07AC13	Mometason - kutan
23	D11AH02	Pimecrolimus

24	D11AX14	Tacrolimus
25	G04BD04	Oxybutynin
26	H01AC01	Somatropin
27	H01BA02	Desmopressin
28	H02AB06	Prednisolon
29	H03AA01	Levothyroxin
30	J01CA04	Amoxicillin
31	J01CE08	Benzylpenicillin-Benzathin
32	J01CE10	Phenoxymethylpenicillin-Benzathin
33	J01CR02	Amoxicillin + Clavulansäure
34	J01CR05	Piperacillin + Tazobactam
35	J01DC02	Cefuroxim
36	J01DC04	Cefaclor
37	J01DD01	Cefotaxim
38	J01DD02	Ceftazidim
39	J01DD08	Cefixim
40	J01DF01	Aztreonam
41	J01EA01	Trimethoprim
42	J01FA09	Clarithromycin
43	J01FA10	Azithromycin
44	J01FF01	Clindamycin
45	J01MA02	Ciprofloxacin
46	J01XB01	Colistin
47	J01XE01	Nitrofurantoin
48	J02AC01	Fluconazol
49	J02AC03	Voriconazol

50	J05AB01	Aciclovir
51	J05AB11	Valaciclovir
52	J05AB14	Valganciclovir
53	L04AA06	Mycophenolatmofetil
54	L04AA09	Basiliximab
55	L04AA12	Infliximab
56	L04AB04	Adalimumab
57	L04AD01	Ciclosporin A
58	L04AD02	Tacrolimus
59	L04AX01	Azathioprin
60	L04AX03	Methotrexat
61	M01AE01	Ibuprofen
62	M01AE02	Naproxen
63	N02AX02	Tramadol
64	N02BE01	Paracetamol
65	N03AA02	Phenobarbital
66	N03AE01	Clonazepam
67	N03AF01	Carbamazepin
68	N03AX09	Lamotrigin
69	N03AX11	Topiramat
70	N05AD05	Pipamperon
71	N05AH02	Clozapin
72	N05AX08	Risperidon
73	N05AX12	Aripiprazol
74	N05BA01	Diazepam
75	N05CD08	Midazolam

76	N05CH01	Melatonin
77	N06AB03	Fluoxetin
78	N06AB04	Citalopram
79	N06AB10	Escitalopram
80	N06AX11	Mirtazapin
81	N06BA02	Dexamfetamin
82	N06BA04	Methylphenidat
83	N06BA09	Atomoxetin
84	N06BA12	Lisdexamfetamin
85	R01AA05	Oxymetazolin
86	R01AA07	Xylometazolin
87	R01AD09	Mometason - nasal
88	R03AC02	Salbutamol
89	R03AK06	Salmeterol und Fluticason
90	R03DC03	Montelukast
91	R05CB01	Acetylcystein
92	R05CB06	Ambroxol
93	R05DA07	Noscapin
94	R06AA02	Diphenhydramin
95	R06AA04	Clemastin
96	R06AB03	Dimetinden
97	R06AE07	Cetirizin
98	R06AE09	Levocetirizin
99	R06AX27	Desloratadin
100	S01EC01	Acetazolamid

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem



Verfahrensanweisung

Erstellung von Einträgen des Kinderarzneimittel-
Informationssystems (PaedAMIS): Unerwünschte
Arzneimittelwirkungen, Interaktionen, Kontraindikationen,
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Stand: 07/2018

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	3
2. Ziel	3
3. Recherche und Dokumentation.....	3
3.1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Kontraindikationen/Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen/Wechselwirkungen bei Erwachsenen	4
3.1.1. Spezielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern/Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern	4
3.2. Vorgehen	4
4. Referenzen	7
5. Anhänge	8
5.1. Dokumentationsvorlage mit Beispielen	8

1. Hintergrund

Die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern ist besonders problembehaftet. Ursächlich hierfür ist die mangelnde Information zur Dosierung und der häufige Off-label-Gebrauch von Fertigarzneimitteln, aber auch die geringe Verfügbarkeit altersgerechter Arzneimittel [1-4].

Ein digitales Kinderarzneimittel-Informationssystem soll diesem Problem entgegenwirken indem es evidenzbasierte Wirkstoffmonographien bereitstellt. Die pädiatrischen Wirkstoffmonographien enthalten systematisch recherchierte Dosierungsempfehlungen, die nach Sichtung der vorliegenden wissenschaftlichen Informationen im gemeinsamen Konsens von Ärzten und Apothekern erstellt werden. Des Weiteren sind auch relevante Neben- und Wechselwirkungen sowie Informationen zum Zulassungsstatus und verfügbaren, für die Pädiatrie geeigneten Präparaten enthalten. Dabei spielt die wissenschaftliche Evidenz der Informationen, aber auch die klinische Relevanz und Anwendbarkeit eine wesentliche Rolle.

2. Ziel

Gegenstand dieser SOP ist die strukturierte Recherche und Erstellung der speziellen Arzneimittelhinweise für das Kinderarzneimittel-Informationssystem. Zu den speziellen Arzneimittelhinweisen gehören Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), Interaktionen (IA), Kontraindikationen (KI), Warnhinweise (WH) und Vorsichtsmaßnahmen (VM). Durch die Bereitstellung relevanter Arzneimittelhinweise soll medizinischen Fachkreisen eine Hilfestellung bei der Verschreibung und Therapie sowie der Erkennung von Nebenwirkungen gegeben werden. Ziel ist es, die Sicherheit der Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen.

3. Recherche und Dokumentation

Da die Informationen zu spezifischen pädiatrischen UAW, KI, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sehr begrenzt sind, werden allgemeine Informationen zu diesen Themen aus der Erwachsenenpopulation bereitgestellt. Verfügbare altersentwicklungsspezifische Informationen werden auf Grundlage publizierter Daten ebenfalls in gesonderten Abschnitten genannt (z.B. *Spezielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern*). Die pädiatriespezifischen Informationen, welche sich aus den Risiko-Nutzen-Analysen des Kinderformulariums ergeben, sind bereits in der Datenbank enthalten. Die Informationen zur Erwachsenenpopulation und ggf. zur pädiatrischen Population sollen anhand der vorliegenden Standardvorgehensanweisung generiert werden.

3.1. Unerwünschte

Arzneimittelwirkungen/Kontraindikationen/Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen/Wechselwirkungen bei Erwachsenen

Die Inhalte dieser Abschnitte basieren auf Angaben zur Erwachsenenpopulation. Im niederländischen Kinderformularium stammen diese Informationen aus dem Pendant der ABDA-Datenbank in Holland. Für Deutschland müssen diese Informationen gesondert recherchiert und eingepflegt werden.

UAW, IA, KI, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, die **speziell bzw. häufiger bei Kindern** auftreten, werden durch einen separaten Abschnitt gekennzeichnet.

3.1.1. Spezielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern/Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

Hier sind ausschließlich UAW, IA, KI, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Rahmen einer Behandlung bei **Kindern und Jugendlichen** genannt. Bei den meisten Wirkstoffen sind in diesen Abschnitten bereits Informationen in der Datenbank vorhanden. Diese Informationen, welche man im Frontend von PaedAMIS bereits einsehen kann, sollen ebenfalls in das Dokument aufgenommen werden. Wenn erforderlich, sollte der bereits vorhandene Text sprachlich und inhaltlich überarbeitet werden (z.B. Korrigieren der Übersetzung aus dem Niederländischen, Freitext in griffige Stichworte umstrukturieren). Liefert die Recherche weitere kinderspezifische Erkenntnisse, sollen diese ebenfalls in den dafür vorgesehenen Abschnitten dokumentiert werden.

3.2. Vorgehen

Der zu bearbeitende Wirkstoff wird anhand der Excel-Liste ausgewählt. In der Liste sind Angaben zu Stand und Bearbeiter einzutragen.

Link zur Excel-Tabelle:

Welche Quellen werden verwendet?

- Fachinformationen (i.d.R. ist eine Fachinformation pro Applikationsweg ausreichend, Ausnahme: völlig unterschiedliche Indikationen, z.B. ASS 100mg und ASS 500mg)
- ABDA-Datenbank: Wirkstoffdossiers und Interaktionscheck
- UpToDate®/Lexicomp® (alternativ: Drugdex®)
- b.B. Fachbücher (z.B. Aktories, Mutschler)

Was soll dokumentiert werden?

- Auswahl an klinisch relevanten UAW, IA, KI, WH, VM
- Beispiele siehe Dokumentationsvorlage

UAW

- Besonders häufig auftretende UAW mit wahrscheinlichem Kausalzusammenhang zur Medikation (minimale Häufigkeit 0,01-0,1%)
- schwere UAW (unabhängig von Häufigkeit)
- spezifische UAW (unabhängig von Häufigkeit; Spezifisch bzw. besonders häufig/selten bei Kindern unter *Spezielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern*)
- Bei den meisten Wirkstoffen sollte die Angabe von **bis zu 10 Aufzählungspunkten** ausreichend sein. Dabei kann ein Aufzählungspunkt auch mehrere zusammengehörige UAW enthalten (z.B. Übelkeit und Erbrechen). Durch den Verweis auf die vollständigen Informationen in den Fachinformationen reicht es aus, nur die relevantesten UAW zu nennen.
- Die UAW sollten nach Systemorganklassen gruppiert angegeben werden.

IA

- Ausschließlich IA mit klinischer Relevanz
- Einstufung *UpToDate®/Lexicomp®*: bis einschließlich Grad D, Grad C nur in Ausnahmefällen; ABDA-Datenbank: bis einschließlich „Überwachung bzw. Anpassung nötig“
- In Betracht gezogen werden sollten nur Wechselwirkungspartner, die auch bei Kindern von Relevanz sind.
- Auch bei oben genannten Einstufungen der Schweregrade sollte die klinische Relevanz vor Aufnahme in die Liste von einem Apotheker des PaedAMIS-Rechercheteams beurteilt werden.
- Sofern Handlungsempfehlungen zur Überwachung bzw. Vermeidung (z.B. Dosisreduktion) vorliegen, sollten diese in die Datenbank aufgenommen werden.
- Gegebenenfalls sollte der Hintergrund der IA kurz beschrieben werden.

KI

- mit klinischer Relevanz, die auch bei Kindern zutreffen können (nicht genannt werden müssen z.B. KI bei älteren Patientengruppen, bzw. aufgrund von mangelnder Datenlage in einer bestimmten Altersgruppe)
- „Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ unspezifisch, daher nicht aufführen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- mit klinischer Relevanz

- Allgemeingültige Hinweise sollten unter den Eintrag für Erwachsene.

In welchem Format sollen die recherchierten Daten aufbereitet werden?

- Word-Dokument, siehe Dokumentationsvorlage
- stickpunktartig; besonders relevante Informationen durch fette Schrift hervorheben
- Angaben sind, wenn möglich, analog Fachinformation nach Übergruppen/Organen zu gruppieren (z.B. *Erkrankungen des Blutsystems, Stoffwechselstörungen*)
- Häufigkeitsangabe in Prozent hinter UAW in Klammern (z.B. *Gastrointestinale Ulzera (0,1-1%)*)
- Jeder Abschnitt erhält am Ende den Satz: *Die vollständige Auflistung aller Gegenanzeigen / Wechselwirkungen / Warnhinweise ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.*
- Quellenangabe
 - a. Beispiele:
 - i. Uptodate: UpToDate®, Pediatric Drug information: Azithromycin Lexicomp® Version 293.0, accessed 07/2018
 - ii. Fachinformationen: Pfizer, SmPC Zithromax® 250mg/500mg (371 74.00.00/37174.01.00), 11/2017
 - iii. Buch: Autor, Titel, Auflage, Jahr.

4. Referenzen

1. Ghaleb, M.A., et al., *The incidence and nature of prescribing and medication administration errors in paediatric inpatients*. Arch Dis Child, 2010. **95**(2): p. 113-8.
2. Kaushal, R., et al., *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. Jama, 2001. **285**(16): p. 2114-20.
3. Standing, J.F. and C. Tuleu, *Paediatric formulations—getting to the heart of the problem*. Int J Pharm, 2005. **300**(1-2): p. 56-66.
4. Wong, I.C., L.Y. Wong, and N.E. Cranswick, *Minimising medication errors in children*. Arch Dis Child, 2009. **94**(2): p. 161-4.
5. Agency, E.M., *REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)*. 2006.
6. Breitzkreutz, J. and J. Boos, *Paediatric and geriatric drug delivery*. Expert Opin Drug Deliv, 2007. **4**(1): p. 37-45.
7. Mistry, P. and H. Batchelor, *Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review*. J Pharm Pharmacol, 2017. **69**(4): p. 361-376.
8. Zajicek, A., et al., *A report from the pediatric formulations task force: perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms*. Aaps j, 2013. **15**(4): p. 1072-81.
9. European Medicines Agency, *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)*. 2006.
10. C., B., *Individuell für Kinder: Einige Besonderheiten der paediatrischen Rezeptur*. Deutsche Apotheker Zeitung, 2014. **20**: p. 58

5. Anhänge

5.1. Dokumentationsvorlage mit Beispielen

Anhang 1: Dokumentationsvorlage Wirkstoff-Monographie (UAW, KI, WH, Versionsdatum: 13.07.2018)

1. Allgemeine Informationen

Wirkstoff

--

2. Spezielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

z.B.

Nebenwirkungen, die bei Kindern von 6 Monaten bis 6 Jahren in Studien aufgetreten sind [1]:

- Somnolenz, Schlafstörungen ($\geq 1\%$)

3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

z.B.

Erkrankungen des Immunsystems [1]

- Überempfindlichkeitsreaktionen inkl. **Anaphylaxie**

Die vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

4. Kontraindikationen

z.B.

- Patienten mit **schwerer Niereninsuffizienz** (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) [1]

Die vollständige Auflistung aller Gegenanzeigen ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

5. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

z.B.

- Neugeborene: Bei Behandlung mit hoher Dosis müssen Zeichen einer **Neutropenie** und **Nephrotoxizität** überwacht werden (Häufigkeiten 20% und 6%).

6. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

z.B.

- **langsame intravenöse** Infusion (> 1 h), keine Bolusinjektion! [1]

Die vollständige Auflistung aller Warnhinweise ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

7. Wechselwirkungen

z.B.

- NSAIDs (z.B. Ibuprofen): Verringerte Wirkung durch kompetitive Wirkung an der Cyclooxygenase 1 der Thrombozyten möglich. Die Einnahme von anderen NSAIDs sollte **8 Stunden vor** oder **30 – 120 Minuten nach der Einnahme** von ASS erfolgen.

Die vollständige Auflistung aller Wechselwirkungen ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

8. Referenzen

1. Ratiopharm GmbH, SmPC Levocetirizin-ratiopharm® 5mg, 71228.00.00, 05/2016.

Am häufigsten in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendete Wirkstoffe

Antidepressiva:

- Citalopram
- Escitalopram
- Fluoxetin
- Fluvoxamin
- Mirtazapin
- Sertralin
- Venlafaxin
- Evtl. Johanniskraut?
- Antipsychotika
- Amisulprid
- Aripiprazol
- Chlorprothixen
- Clozapin
- Haloperidol
- Levomepromazin
- Melperon
- Olanzapin
- Pipamperon
- Quetiapin
- Risperidon
- Eventuell Zuclopenthixol

Wirkstoffe zur ADHS-Behandlung

- Amphetamin (inkl. Lisdexamfetamin)
- Atomoxetin
- Methylphenidat

Informationsschreiben: **Onychomykose bei Kindern**

Eine Onychomykose tritt bei Kindern seltener auf als bei Erwachsenen, jedoch hat die Häufigkeit in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Die weltweite Prävalenz bei Kindern beträgt etwa 0,5 – 1,5 %.¹ Als mögliche Ursache wird die erhöhte Inzidenz von Adipositas und Diabetes bei Kindern diskutiert.² Eine effektive Therapie ist aufgrund des Leidensdruck und möglicher Sekundärinfektionen notwendig, im Besonderen gilt dies für immunsupprimierte Patienten oder Patienten mit Diabetes. Die häufigste Infektionsquelle, neben gemeinschaftlichen Einrichtungen, stellen die Familienmitglieder dar. Daher sollten nach Diagnosestellung einer Onychomykose auch die Familienmitglieder untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.³

Die systemische Therapie der Onychomykose ist mit einem gewissen Risiko für Nebenwirkungen assoziiert. Aufgrund der dünneren und schneller wachsenden Nägel bei Kindern sind diese möglicherweise sensibler für die topische Therapie als Erwachsene.⁵

Therapie der Onychomykose

< 50% des Nagels betroffen: **Topische Therapie**

Nicht zersetzter Nagel:

Tägliche Anwendung vom Kombinationsprodukt aus Bifonazol und Harnstoff (Canesten Extra Nagelset®, Anwendung siehe Fachinformation) über 1-2 Wochen bis vom Nagelpilz geschädigtes Nagelmaterial abgetragen ist.

Danach konsequente Therapie mit topischen Antimykotika, z.B. Bifonazol Creme/Spray: Anwendung 1x täglich, über ca. 4 Wochen.⁶

Andere Möglichkeiten (nicht für Kinder zugelassen):

Nagellack mit Amorolfen (z.B. Loceryl® Nagellack gegen Nagelpilz): 1x wöchentliche Anwendung⁹

Nagellack mit Ciclopirox (z.B. Ciclopoli® gegen Nagelpilz): wasserlöslich, 1x tägliche Anwendung¹¹

Bereits zersetzter Nagel:

direkt Therapie mit topischen Antimykotika (z.B. Bifonazol Creme/Spray)

3

Präparateübersicht

zur topischen und systemischen Therapie im Anhang

> 50 % des Nagels bzw. mehr als drei Nägel betroffen: zusätzlich **systemische Therapie**

Expertenmeinung:

Prof. Hans-Jürgen Tietz, Consilium Themenheft: Mykosen im Kindesalter, Heft 04/2015:

„Grundsatz: Die Lokalbehandlung ist Pflicht, die orale Therapie kommt in ausgedehnten Fällen hinzu.“³

- kurze Sättigungsphase von wenigen Tagen, dann nur noch eine Dosis pro Woche
- bis Nägel klinisch und anatomisch gesund herausgewachsen (i.d.R. bei Kindern mit schwerem Nagelpilz: 6-8 Monate)

Therapieempfehlung bei Onychomykose

Wirkstoff	Fluconazol*	Terbinafin**	Itraconazol***
Erreger	<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i>
	<i>C. albicans</i> ¹	<i>T. interdigitale</i>	<i>C. albicans</i> ¹
	<i>M. canis</i> ¹	<i>T. mentagrophytes</i> ¹	<i>T. mentagrophytes</i>
			<i>S. brevicaulis</i>
Dosierung	150 mg ²	250 mg ³	200 mg
	die ersten 3 Tage tägliche Einnahme, danach eine Dosis wöchentlich	die ersten 3–7 ⁴ Tage tägliche Einnahme, danach eine Dosis wöchentlich	die ersten 3 Tage tägliche Einnahme, danach eine Dosis wöchentlich

¹ Diese Erreger treten bei Kindern auf und stammen meist von einem Haustier
² Dosisanpassung bei Kindern bis zu 6 Jahren: 100 mg
³ Dosisanpassung bei Kindern unter 40 kg KG: 125 mg
⁴ Minimale Anflutung bei Kindern: 3 Tage, bei Erwachsenen 7 Tage
 Folgende Dosierungen gelten gemäß Zulassung:
 * 150 mg pro Woche ** 250 mg täglich, 3 x 28 Tage *** je drei Zyklen (400 mg täglich 7 Tage)

Tab. 2: Systemische Therapie der Onychomykose in Abhängigkeit von der Erregerart

Tabelle 1: Auszug aus Consilium Themenheft: Mykosen bei Kindern und Erwachsenen. Tinea unguium (Onychomykose), Heft 05/2016

4

Studienlage:

Review zu Onychomykose bei Kindern: **7 Studien mit insgesamt 208 Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahre.**

(Gupta AK et al. Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents.

Pediatr Dermatol 2018; 35: 552–9):

Untersuchung von vier systemischen Antimykotika (Terbinafin, Itraconazol, Griseofulvin, Fluconazol) und einem Ciclopirox-haltigen Nagellack. Beste klinische Heilungsrate zeigte Itraconazol, beste mykologische Heilungsrate der Ciclopirox-Nagellack. Die Wirksamkeit von Fluconazol ließ sich nicht endgültig beurteilen.

Bei vier Fällen zeigten sich unerwünschte, teils schon bekannte Nebenwirkungen:

System affected	Treatment	Events		Children experiencing AE	Discontinued treatment
		reported, n	AE		
Cutaneous	Ciclopirox	1	Nail discoloration ¹⁴	1	-
Liver	Terbinafine	1	Transaminases ¹⁰	1	-
Neurologic	Itraconazole	1	Ataxia ¹⁰	1	1
Other	Itraconazole	1	Fatigue ¹²	1	-
Total		4		4/208 (1.9)	1/208 (0.5)

Tabelle 2: Auszug aus Gupta AK et al. Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. Pediatr Dermatol 2018; 35: 552–9

Empfehlung während der oralen Therapie: Überwachung der Leberwerte

Die Autoren bewerten die orale und topische Therapie als **sicher** und **wirksam**. Da es eine seltene Erkrankung im Kindesalter ist, ist die **Datenlage** jedoch **dünn** (nur eine Studie war randomisiert und kontrolliert).

Wegen des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis der topischen Therapie, **empfehlen** die Autoren die **topische Therapie** bei Kindern.

5

Anlage 1: Präparateübersicht topische Therapie bei Onychomykosen

Wirkstoff	Präparate	Zulassungsstatus laut Fachinformation
Bifonazol und Harnstoff	z.B. Canesten Extra Nagelset®	Keine Altersbeschränkung, Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter ärztlicher Aufsicht. ⁶
Bifonazol	z.B. Canesten Extra®/ Bifon Creme®/ Bifonazol Aristo® etc.	Keine Altersbeschränkung, Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter ärztlicher Aufsicht. ⁷
Clotrimazol	z.B. Canesten Creme®/ Clotrimazol Heumann Creme® etc.	Keine Altersbeschränkung ⁸
Amorolfin	z.B. Loceryl® Nagellack gegen Nagelpilz	ab 18 J. ⁹ Auskunft der Abteilung Medical & Regulatory Affairs der Firma Galderma: „Aufgrund der pharmakologisch bekannten Eigenschaften von Amorolfinhydrochlorid, dem Wirkstoff in Loceryl® Nagellack ist nach Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den behandelnden Arzt auch bei Kindern eine Therapie mit Loceryl® Nagellack aus unserer Sicht möglich.“ ¹⁰
Ciclopirox	z.B. Ciclopoli® gegen Nagelpilz	ab 18 J. ¹¹

Anlage 2: Präparateübersicht systemische Therapie bei Onychomykosen

Wirkstoff	Präparate	Zulassungsstatus laut Fachinformation
Terbinafin	z.B. Amiada® 250 mg Tabletten; Dermatin® Tabletten; Lamisil® 250 mg Tabletten; Terbiderm® 250 mg; Terbinafin-CT 250 mg® Tabletten; Terbinafin AbZ 250mg® etc.	<p>ab 18J.¹²</p> <p>Fachinformation Terbinafin AbZ: Eine Überprüfung der Erfahrungswerte zur Sicherheit mit oralem Terbinafin bei Kindern, welche 314 Patienten einbezieht, die an der Terbinafin-Post-Marketing-Studie teilgenommen haben, hat gezeigt, dass das Profil der Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich dem bei Erwachsenen ist. Bei Erwachsenen wurden keine Hinweise auf neue, ungewöhnliche oder schwerere Reaktionen beobachtet. Da die Daten jedoch noch begrenzt sind, wird eine Anwendung nicht empfohlen.¹³</p> <p>Auskunft der Abteilung Medical Competence Center/Medical Affairs der Firma Novartis (Lamisil®)¹⁴:</p> <p>„Im Folgenden eine Tabelle basierend auf der Evaluierung mehrerer Literaturstellen, die aber ausschließlich als Orientierungshilfe zu verstehen ist. Der Verordnungsentscheid obliegt dem behandelnden Arzt unter Berücksichtigung individueller Faktoren:</p> <p>> 40 kg (im Allg. > 12 J.): 250 mg 1×/d. 20–40 kg (5–12 Jahre): 125 mg 1×/d. < 20 kg; nur bei fehlender therapeutischer Alternative < 2 J.: nicht empfohlen “</p> <p>→ Monographie zu Terbinafin im Kinderformularium</p>
Itraconazol	z.B. Sempera® Liquid 10 mg/ml, Lösung zum Einnehmen; SEMPERA® Kapseln, 100 mg Hartkapseln; SIROS® Kapseln, 100 mg Hartkapseln; Itraconazol AbZ 100 mg® Hartkapseln etc.	<p>ab 18 J.¹⁵</p> <p>Fachinformation Sempera® Kapseln: Bei Nagelmykosen sollten Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vorerst von der Behandlung ausgeschlossen werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.¹⁵</p> <p>→ Monographie zu Itraconazol im Kinderformularium</p>
Fluconazol	z.B. Diflucan® 10mg/ml oder 40mg/ml; Diflucan® Derm 50mg; Diflucan® 100mg/200mg; Fungata® 150mg; Fluconazol Accord® 50mg/100mg/150mg/200mg etc.	<p>Für die Indikationen Onychomykose und Dermatomykosen:</p> <p>ab 18 J.¹⁶</p> <p>Für andere Indikationen: Zulassung für Kinder und Jugendliche</p> <p>→ Monographie zu Fluconazol im Kinderformularium</p>

Anlage 3: Präparateübersicht topische Therapie bei Dermatomykosen

Wirkstoff	Präparate	Zulassungsstatus laut Fachinformation
Bifonazol	z.B. Canesten Extra®/ Bifon Creme®/ Gel/ Lösung etc.	Keine Altersbeschränkung, bei Säuglingen und Kleinkindern nur unter ärztlicher Aufsicht ¹⁷
Clotrimazol	z.B. Canesten Creme®/ Clotrimazol Heumann Creme® etc.	Keine Altersbeschränkung ¹⁸
Terbinafin	z.B. Lamisil Creme®/ Spray, Terbiderm® Creme/ Gel/ Spray/ Fungizid-ratiopharm® EXTRA	Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollten Kinder unter 5 Jahren nicht mit Lamisil Creme behandelt werden. ¹⁹ Cremeformulierungen (Fungizid-ratiopharm® EXTRA, Terbiderm® Creme, Terbinafin AbZ 10 mg/g Creme): ab 12 J. ²⁰ Spray oder Gel (Lamisil® Spray, Terbiderm® Gel/ Spray): ab 18 J. ²¹ Lamisil Once nur für die Indikation Tinea pedis: ab 18 J. ²²
Miconazol	z.B. Miconazol acis® Lösung; Miconazol acis® Creme; Mykoderm® Miconazolcreme	Miconazol acis Creme/Lösung wird angewendet bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen. ^{23, 24} Keine Altersbeschränkung in der Fachinformation von Mykoderm. ²⁵
Sertaconazol	z.B. Mykosert® Creme /Spray bei Haut- und Fußpilz/ Zalain®	Keine Altersbeschränkung in den Fachinformationen angegeben. ^{26, 27, 28}
Ciclopirox	z.B. Ciclopirox-ratiopharm® 1% Lösung/ Creme	Zugelassen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder sollen bis zum Vorliegen weiterer klinischer Ergebnisse nur nach strenger Indikationsstellung mit Ciclopirox-ratiopharm 1% Creme/ Lösung behandelt werden. ^{29,30}
Naftifin	exoderil® Creme/ Gel 10 mg	Keine Altersbeschränkung in den Fachinformationen angegeben. ^{31, 32}
Amorolfin	Loceryl® Creme	Kinder, vor allem Kleinkinder und Säuglinge, sollen infolge fehlender klinischer Erfahrung nicht mit Loceryl® Creme behandelt werden. ³³

Referenzen:

- ¹ Mutschler, Ulrich, Therapie der Onychomykosen bei Kindern, in: Pädiatrie 31, 2019. S. 16-17.
- ² Eichenfield, Lawrence F.; Friedlander, Sheila Fallon (2017): Pediatric Onychomycosis. The Emerging Role of Topical Therapy. In: *Journal of drugs in dermatology : JDD* 16 (2), S. 105–109.
- ³ Tietz, Hans-Jürgen, Mykosen im Kindesalter. Onychomykosen bei Kindern, in: Consilium Themenheft 04/2015, S. 4-7.
- ⁴ Tietz, Hans-Jürgen, Mykosen bei Kindern und Erwachsenen. Tinea unguium (Onychomykose), in: Consilium Themenheft, 05/2016, S. 7-10.
- ⁵ Gupta, Aditya K.; Mays, Rachel R.; Versteeg, Sarah G.; Shear, Neil H.; Friedlander, Sheila F. (2018): Onychomycosis in children. Safety and efficacy of antifungal agents. In: *Pediatric dermatology* 35 (5), S. 552–559. DOI: 10.1111/pde.13561.
- ⁶ Bayer Vital GmbH, Canesten® Extra Nagelset (8288.00.00), 03/2019
- ⁷ Bayer Vital GmbH, Canesten® Extra Creme (27249.00.01), 03/2019
- ⁸ Bayer Vital GmbH, Canesten® Creme (6070101.00.00), 05/2019
- ⁹ Galderma Laboratorium GmbH, Loceryl® Nagellack gegen Nagelpilz (25936.00.01), 03/2019
- ¹⁰ E-Mail von Dr. Schafiq Nabhani, MBA, Medical Advisor, Medical & Regulatory Affairs – Galderma Deutschland, Galderma Laboratorium GmbH, Toulouser Allee 23a, 40211 Düsseldorf, Germany
- ¹¹ Polichem SA, Ciclopoli® gegen Nagelpilz (63359.00.00), 05/2019
- ¹² Novartis Pharma GmbH, Lamisil® 250 mg Tabletten (28025.01.00), 06/2019
- ¹³ AbZ-Pharma GmbH, Terbinafin AbZ 250 mg Tablette (61642.00.00), 06/2019
- ¹⁴ E-Mail von Dr. Eva-Maria Haberl, Apothekerin, Medical Officer, Novartis Pharma GmbH, Medical Competence Center/Medical Affairs; Postfach, D-90327 Nuernberg, Germany
- ¹⁵ JANSSEN-CILAG GmbH, SEMPERA® Kapseln (31040.00.00), 05/2019
- ¹⁶ PFIZER PHARMA PFE GmbH, Diflucan® 40 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (89459.00.00), 05/2019
- ¹⁷ Bayer Vital GmbH, Canesten® Extra Creme (27249.00.01), 03/2019
- ¹⁸ Bayer Vital GmbH, Canesten® Creme (6070101.00.00), 05/2019
- ¹⁹ GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Lamisil® Creme (26373.00.00), 06/2019
- ²⁰ ratiopharm GmbH, Fungizid-ratiopharm® EXTRA (65383.00.00), 06/2019
- ²¹ GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Lamisil® Spray (41418.00.00), 06/2019
- ²² GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, Lamisil Once (65563.00.00), 06/2019
- ²³ acis Arzneimittel GmbH, Miconazol acis® Lösung (73319.00.00), 06/2019
- ²⁴ acis Arzneimittel GmbH, Miconazol acis® Crème (46851.00.01), 06/2019
- ²⁵ Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Mykoderm® Miconazolcreme (44570.00.01), 06/2019
- ²⁶ Dr. R. Pfleger, Mykosert® Creme bei Haut- und Fußpilz (29230.00.00), 06/2019
- ²⁷ Dr. R. Pfleger, Mykosert® Spray bei Haut- und Fußpilz (29230.00.01), 06/2019
- ²⁸ Trommsdorff GmbH & Co. KG, Zalain® (29229.00.00), 06/2019
- ²⁹ ratiopharm GmbH, Ciclopirox-ratiopharm® 1 % Creme (34748.00.03), 06/2019
- ³⁰ ratiopharm GmbH, Ciclopirox-ratiopharm® 1 % Lösung (34748.00.02), 06/2019
- ³¹ MEDICE Pharma GmbH & Co. KG, exoderil® Creme 10 mg (4194.00.00), 06/2019
- ³² MEDICE Pharma GmbH & Co. KG, exoderil® Gel 10 mg (4194.00.01), 06/2019
- ³³ Galderma Laboratorium GmbH, Loceryl® Creme (25936.00.00), 06/2019

Anfrage: Einsatz von Metformin bei metabolischem Syndrom im Kindes- und Jugendalter

Zusammenfassung

Der Begriff „metabolisches Syndrom“ (MetS) umfasst im Wesentlichen die vier kardiovaskulären Hauptrisiken Adipositas, Bluthochdruck, Insulinresistenz und Dyslipidämie (Hypertriglyzeridämie, erniedrigtes HDL). Mit der zunehmenden Inzidenz von Adipositas im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten steigt auch das Risiko des Auftretens eines MetS sowie der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II. Für eine adäquate Therapie ist es daher besonders notwendig die vier Komponenten und Hauptrisikofaktoren des MetS und deren Management zu unterscheiden. [8,14]

Behandlungsansatz

Der primäre Behandlungsansatz der kardiovaskulären Risikofaktoren des MetS bei Kindern und Jugendlichen besteht aus sogenannten **Lifestyle-Änderungen** wie **Ernährungsumstellung** und vermehrter **körperliche Aktivität**. Der Patient muss eine qualitätsgesicherte Schulung erhalten, um eine möglichst hohe Adhärenz zu begünstigen.

Erst wenn diese Interventionen nicht erfolgreich sind, sollten pharmakologische Therapien in Betracht gezogen werden. Metformin sollte nur bei tatsächlichem Vorliegen einer Insulinresistenz, Glucosetoleranz oder Diabetes Mellitus Typ II eingesetzt werden. Zuvor muss eine entsprechende Diagnostik mit erweitertem oralen Glucosetoleranztest und Insulinbestimmung erfolgt sein. Es ist zu beachten, dass der Einsatz von Metformin außerhalb des DM Typ II off-label erfolgt.

Bariatrische Operationen sind nach wie vor umstritten und werden nur in ausgewählten Fällen empfohlen. [9,11]

Pharmakologische Therapie: Metformin

Metformin senkt sowohl beim Diabetiker als auch beim adipösen Nichtdiabetiker den basalen und den postprandialen Blutglucose-Spiegel. Des Weiteren wurden Metformin positive Auswirkungen auf erhöhte Blutfettwerte zugeschrieben [10,11]. In Deutschland ist Metformin in der Indikation Diabetes mellitus Typ II für Kinder ab 10 Jahren zugelassen, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blut-Glucose-Spiegels erreicht wurde [1-7]. Die Indikation metabolisches Syndrom ist weder in Deutschland, noch in Großbritannien oder den USA für eine pädiatrische Altersgruppe zugelassen.

Evidenz des Einsatzes von Metformin bei MetS

Metformin kann nicht als alleinige Therapie beim MetS eingesetzt werden, da verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren zugrunde liegen, die diverse Therapieansätze erfordern. Bei gestörter Glucosetoleranz, Insulinresistenz oder dem Vorliegen eines DM Typ II kann jedoch eine Therapie mit Metformin in Erwägung gezogen werden.

Die Evidenz zum Einsatz von Metformin bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren des MetS bei Kindern und Jugendlichen ist jedoch relativ gering. In den vorhandenen Studien handelt es sich größtenteils um Patienten, die unter Antipsychotika-Therapie eines der vier Hauptrisiken oder das Vollbild des MetS entwickelten. [12-17]

Die Patientenpopulation in genannten Studien war zwischen 6 bis 17 Jahre alt und Metformin wurde in Dosen von 500 mg 3-mal täglich bzw. 750 bis 1000 mg 2-mal täglich eingesetzt. Die Studiendauer betrug einen Zeitraum von 12 bis 16 Wochen.

Die Wirksamkeit von Metformin im Hinblick auf Gewichtsreduktion und Verbesserung Blutfettwerte wurde in den betrachteten Studien bestätigt, jedoch nur in einzelnen Fällen als signifikant eingestuft. [5, 10, 13-15]

Nur wenige Studien wurden unter Placebo-Kontrolle durchgeführt. Darunter die Untersuchung von Garibay-Nieto N. et al., welche den Einsatz von Metformin neben Placebo mit konjugierter Linolsäure verglich. Hier konnte zwar eine Verbesserung der metabolischen Ausgangssituation der Patienten unter Metformin erreicht werden, jedoch waren die Verbesserungen nur in der Gruppe unter Linolsäure im Vergleich zu Placebo signifikant. [14]

Alle Studien zeigten ein sicheres und verträgliches Wirkprofil von Metformin in der untersuchten Patientenpopulation. Lediglich ein Review nannte eine erhöhte Gefahr psychotischer Exazerbationen bei Patienten mit Antipsychotika-resistenten Schizophrenien auf Grundlage berichteter Einzelfälle [15].

Langzeiteffekte sowie Auswirkungen des Einsatzes von Metformin auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II sind in der pädiatrischen Population bisher jedoch nicht ausreichend untersucht. [17].

Referenzen

1. Infectopharm, MetfoLiquid GeriaSan 500 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen (76459.00.00), 10/2013. https://www.gelbe-liste.de/produkte/MetfoLiquid-GeriaSan-500-mg-5-ml-Loesung-zum-Einnehmen_833125/fachinformation. Accessed May 14, 2018.
2. Winthrop, SmPC Metformin Lich 1000 mg (56819.00.00), 04/2017. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/10/13/2156819/O682ea03cbd80463bad3e02b3040bf8c8.pdf>. Accessed May 14, 2018.
3. ratiopharm, SmPC Metformin-ratiopharm® 500 mg, 850 mg, 1000 mg Filmtabletten (35104.00.00, 35105.00.00, 67877.00.00), 12/2016. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/07/15/2135105/O70f545f859a14e4fa3c9e52d4de5c6c6.pdf>. Accessed May 14, 2018.
4. Infectopharm, SmPC MetfoLiquid GeriaSan® 1000 mg/5 ml Lösung zum Einnehmen (95448.00.00), 02/2018. https://www.gelbe-liste.de/produkte/MetfoLiquid-GeriaSan-1000-mg-5-ml-Loesung-zum-Einnehmen_1018176/fachinformation. Accessed May 14, 2018.
5. Merck Serono, SmPC Glucophage 500 mg, 850 mg, 1000 mg Filmtabletten (6207899.00.00, 6373818.00.00, 51643.00.00), 04/2017. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/07/26/2151643/Oa1607d998e084ca5a4c9bf30293e74d2.pdf>. Accessed May 14, 2018.
6. Winthrop, SmPC Metformin Lich 500 mg (35233.00.00), 04/2017. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/09/15/2135233/O2f4bca15217b4a839deec0fb5550cb4e.pdf>. Accessed May 14, 2018.
7. Winthrop, SmPC Metformin Lich 850 mg (35234.00.00), 09/2017. <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2017/12/25/2135234/O9a84561794ef4422bce6b619d1179d98.pdf>. Accessed May 14, 2018.
8. Metabolisches Syndrom – Hilfe für die Diagnose bei Kindern. DÄZ 12.10.2019. Zuletzt aufgerufen am 24.07.2019. <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/adipositas/article/945214/neues-referenzsystem-metabolisches-syndrom-hilfe-diagnose-kinder.html>
9. Bussler S et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. 2017. Horm Res Paed.
10. Luong DQ, Oster R, Ashraf AP. Metformin treatment improves weight and dyslipidemia in children with metabolic syndrome. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(5-6):649-55.
11. AVOXA Mediengruppe. ABDA-Datenbank. Wirkstoffdossiers zu Metformin. Substanzspezifische Pharmakologie. Datenstand: 01.04.2011. Aufgerufen am 24.07.2019.
12. Jesus C, Jesus I, Agius M. A review of the evidence for the use of metformin in the treatment of metabolic syndrome caused by antipsychotics. *Psychiatria Danubina*. 2015;27 Suppl 1:S489-91.
13. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(4):655-7.
14. Garibay-Nieto N, Queipo-Garcia G, Alvarez F, Bustos M, Villanueva E, Ramirez F, et al. Effects of Conjugated Linoleic Acid and Metformin on Insulin Sensitivity in Obese Children: Randomized Clinical Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(1):132-40.
15. Naguy A, El-Sori D. Metformin for Antipsychotic-Related Metabolic Syndrome in Children: Fact or Fiction? *Chinese medical journal*. 2018;131(12):1490-1.
16. Shin L, Bregman H, Breeze JL, Noyes N, Frazier JA. Metformin for weight control in pediatric patients on atypical antipsychotic medication. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2009;19(3):275-9.
17. Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatric clinics of North America*. 2017;64(6):1341-53.

Gemäß den Empfehlungen der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) sollten Säuglinge bis zum zweiten erlebten Frühsommer 400-500 I. E. Colecalciferol pro Tag zur Rachitisprophylaxe erhalten. Empfohlen wird, die Vitamin-D-Gabe mit der prophylaktischen Gabe von Fluorid zu kombinieren. [1] Hierfür stehen verschiedene Präparate und Darreichungsformen zur Auswahl (beispielsweise Vigantol®, Dekristol®, D-Fluoretten®, Zymafluor®), wobei die Präparate mit Natriumfluorid zusätzlich zur Kariesprophylaxe dienen.

Von Eltern wird die Gabe fluoridhaltiger Präparate bei Säuglingen zunehmend kritisch gesehen. Als Argument gegen die Anwendung dienen dabei häufig vermeintliche Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt, die sich meist als Bauchschmerzen äußern.

Empfohlene Fluorid-Dosierung

Für Kinder ab der 1. Lebenswoche bis zu 2 Jahren ist eine einmal tägliche Substitution von 0,25 mg Fluorid empfohlen. [2]

Wenn der Bedarf des Kindes durch die Fluoridaufnahme über Trinkwasser und Beikost bereits gedeckt ist, wird eine Fluoridsubstitution nicht empfohlen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn das zur Zubereitung der Nahrung des Säuglings/Kleinkindes verwendete Wasser > 0,3 mg/l Fluorid enthält. Von Ausnahmen abgesehen, liegt der Fluoridgehalt im deutschen Trinkwasser aber unter dieser Grenze. [2] Er kann beim zuständigen Gesundheitsamt oder Wasserwerk erfragt werden. [4]

Auch fluoriertes Speisesalz oder fluoridreiches Mineralwasser können dazu beitragen den Bedarf zu decken. Ferner sollten Kinder unter 3 Jahren keine fluoridhaltigen Zahnpasten verwenden, wenn zeitgleich eine systemische Fluoridzufuhr erfolgt, um eine Fluorid-Überdosierung durch das Verschlucken von Zahnpasta zu vermeiden. [2]

Nebenwirkungen

Aus den Fachinformationen der Fluorid- und Colecalciferol-haltigen Präparate ergibt sich kein Hinweis auf die Kausalität der von den Eltern oft beschriebenen gastrointestinalen Beschwerden und der Einnahme natriumfluoridhaltiger Zubereitungen.

Zwar sind in den Fachinformationen der fluoridhaltigen Präparate neben Überempfindlichkeitsreaktionen auch gastrointestinale Beschwerden (wie Bauchschmerz, Diarrhö) als Nebenwirkungen beschrieben, diese sind aber auch in der Fachinformationen der fluoridfreien Fertigarzneimittel aufgeführt. [2, 5]

Auch in der Literatur finden sich keine Daten zu einem Kausalzusammenhang von möglichen Nebenwirkungen und der Fluorid-Supplementation bei Kindern unter 6 Jahren. [6]

Toxische Wirkung von Fluorid

Bei einer Einnahme von mehr als 1 mg/kg Fluorid kann es zu toxischen Reaktionen kommen. [7, 8] Erste Symptome einer Intoxikation sind meist innerhalb 1 Stunde nach Einnahme zu erwarten, können aber auch erst 6 Stunden später auftreten. Je höher die aufgenommene Menge Fluorid ist, desto stärker ausgeprägt sind die Symptome. [3]

Als erste Maßnahme bei der Ingestion von geringeren Mengen bis 8 mg/kg Fluorid wird angestrebt, das Fluorid abzubinden, indem man es als Calciumsalz ausfällt. Den Eltern werden dafür die Gabe von Milch und eine 6-stündige Überwachung des Kindes zu Hause empfohlen. Sobald Symptome einer Vergiftung auftreten (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen) soll ein Arzt konsultiert werden. Dort sollen die Vitalparameter und Elektrolytspiegel überwacht werden. Eine weitere Gabe von Milch, Calciumsalzen oder Antazida auf Magnesium/Aluminium-Basis wird empfohlen, um Fluorid zu binden.

Bei Vergiftungen mit mehr als 8 mg/kg Fluorid soll Erbrechen herbeigeführt oder der Magen gespült werden, sofern die Einnahme nicht zu lange zurückliegt. Eine ärztliche Überwachung der Vitalparameter und Elektrolytspiegel ist ebenfalls indiziert. [3]

Die bei Überdosierungen und Intoxikationen mit Fluorid beschriebenen Reaktionen lassen sich mit den folgenden drei Wirkmechanismen erklären:

1. Ätzende Wirkung

Fluorid reagiert mit Magensäure zu Flusssäure (H_2F_2), die stark ätzend wirkt und gastrointestinale Symptome verursachen kann. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und abdominelle Schmerzen.

2. Affinität zu Calcium

Fluorid reagiert mit Calciumionen zu schwerlöslichem Calciumfluorid (CaF_2) und fällt als solches aus. Dabei entzieht es dem Körper freies Calcium, das zu einer Hypocalciämie führen kann. Dadurch kann es zu Herzrhythmusstörungen, Parästhesien, Spasmen, Krämpfen und Thrombophilie kommen.

3. Interaktion mit Enzymen

Fluorid interagiert mit verschiedenen Enzymsystemen, u. a. hemmt es die an der Glycolyse beteiligte Cholinesterase. Dies kann sich in neuromuskulärer Schwäche und kardialer sowie zentralnervöser Depression äußern.

[3]

Zu beachten ist dabei vor allem die Dosisabhängigkeit der Symptome. Bei Dosen $< 8,4$ mg/kg Fluorid (rein) wurden hauptsächlich milde gastrointestinale Beschwerden, die sich innerhalb von 24 Stunden wieder besserten, beobachtet. Intoxikationen mit letalem Ausgang sind für Dosen zwischen 6 und 83 mg/kg Fluorid beschrieben. [3] Diese Dosen unterscheiden sich stark von den für Säuglinge empfohlenen 0,25 mg Fluorid pro Tag.

Fazit

Erhalten Kinder die empfohlene Tagesdosis von 0,25 mg pro Tag, entspricht das effektiv einer Dosis von circa 0,125 mg/kg Körpergewicht bei eher leichten Neugeborenen. Je älter und schwerer die Kinder werden, desto geringer wird die relative Dosis bezogen auf das Körpergewicht.

Selbst bei hohen Dosen aufgenommenen Fluorids (bis zu 8 mg/kg Körpergewicht) wurden nur milde Formen der Nebenwirkungen (gastrointestinale Symptome) beobachtet. Auch wenn Säuglinge also zusätzlich zur täglichen Fluorid-Substitution Beikost und Trinkwasser mit einem hohen Fluoridgehalt erhalten, überschreiten sie in der Regel nicht den Grenzwert von 8 mg/kg Körpergewicht.

Unabhängig von möglichen Überdosierungen können natürlich individuelle Unverträglichkeiten die Symptome bei Säuglingen verursachen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durchaus eine pharmakologisch-chemische Erklärung für die oftmals geschilderten gastrointestinalen Nebenwirkungen gibt. Diese wurden allerdings erst nach der Einnahme von sehr hohen Dosen beschrieben. Somit erscheint ein direkter Zusammenhang zwischen der zur Substitution gegebenen Fluorid-Dosis und den von Eltern beschriebenen Symptomen in den meisten Fällen unwahrscheinlich.

Referenzen:

1. Wabitsch, M., B. Koletzko, and A. Moß, *Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. Monatschrift Kinderheilkunde, 2011. **159**(8): p. 766-774.
2. Zentiva Pharma GmbH, *SmPC D-Fluoretten 500 I. E. (6546443.00.00)*, 08/2018.
3. Augenstein, W.L., et al., *Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases*. Pediatrics, 1991. **88**(5): p. 907-12.
4. *Bundesinstitut für Risikobewertung, Durchschnittlicher Fluoridgehalt in Trinkwasser ist in Deutschland niedrig, Information Nr. 037/2005 des BfR, 12.07.2005.*
5. Merck Selbstmedikation GmbH, *SmPC VIGANTOL® 500 I.E./1000 I.E Vitamin D3 Tabletten (6154298.00.00/6154298.01.00)*, 02/2017.
6. Tubert-Jeannin S, A.C., Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, Schulte AG, Koch MJ, Rège-Walther M, Ismail A, *Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewinggums) for preventing dental caries in children (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(12).
7. Spoerke DG, B.D., Gullekson DJ, *Toxicity related to acute low dose sodium fluoride ingestion*. J Fam Pract., 1980. **78**: p. 660-663.
8. Eichler HG, L.K., Fuhrmann M, Hruby K, *Accidental ingestion of NaF tablets by children: report of a poison control center and one case*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1982. **20**: p. 334-338.





Pharmakologische Besonderheiten der Pädiatrie



„Contergan“ – a severe error in drug safety



Stille über den Inseln vor der Dalmatinischen Küste bei Dubrovnik.

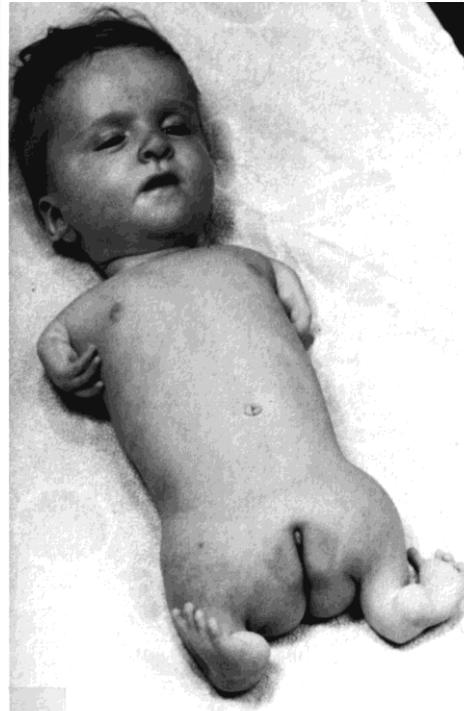
Ein Augenblick voll natürlicher Harmonie läßt uns wünschen, daß die Sekunde sich dehne. Doch zumeist bleibt es Augen-Blick und flüchtiger Wunsch, denn die Unruhe, dem Geiste einst dienlich, beherrscht uns und treibt uns umher. Ruhe und Schlaf zu fördern vermag Contergan. Dieses gefahrlose Medikament belastet den Leberstoffwechsel nicht, beeinflußt weder den Blutdruck noch den Kreislauf und wird auch von empfindlichen Patienten gut vertragen.

Schlaf und Ruhe

Contergan
Contergan forte



CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH · STOLBERG IM RHEINLAND



Festigkeit und Vertrauen

bedürfen im Organischen eines syntonen Vegetativums, dessen Voraussetzungen sind aber auch stärkender Schlaf, frisches Erwachen und gelassene Klarheit beim Tagewerk. Wer fest in sich ruht, wird durch das Wechselhafte allen Geschehens, durch das heute besonders gültige "panta rhei" nicht schwankend und ängstlich. Ein unschädliches Medikament sichert diese Beständigkeit auch in schwierigen Situationen.

Contergan und Contergan-forte führen ohne Nebeneffekte je nach der Dosis eine sichere Beruhigung oder schnelle Schlafbereitschaft herbei. Die ungiftige Substanz (N-Phthalyl-L-glutaminsäure-imid) ist ohne Geschmack und frei von Barbituraten, Alkaloiden und Brom. Ihre Anwendung empfiehlt sich besonders in der Pädiatrie und Geriatrie.

Contergan
Contergan forte



„Grey Toddler“ and „Gasping“ Syndrom

The New England
Journal of Medicine

Volume 262

APRIL 21, 1980

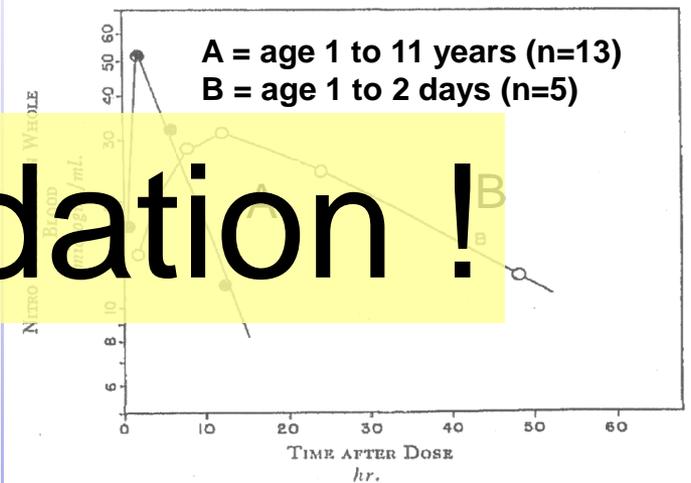
Number 16

Glucuronidation!

CHLORAMPHENICOL IN THE NEWBORN INFANT*

A Physiologic Explanation of Its Toxicity when Given in Excessive Doses

CHARLES F. WEISS, M.D.,† ANTHONY J. GLAZKO, PH.D.,‡ AND JEAN K. WESTON, M.D., PH.D.§



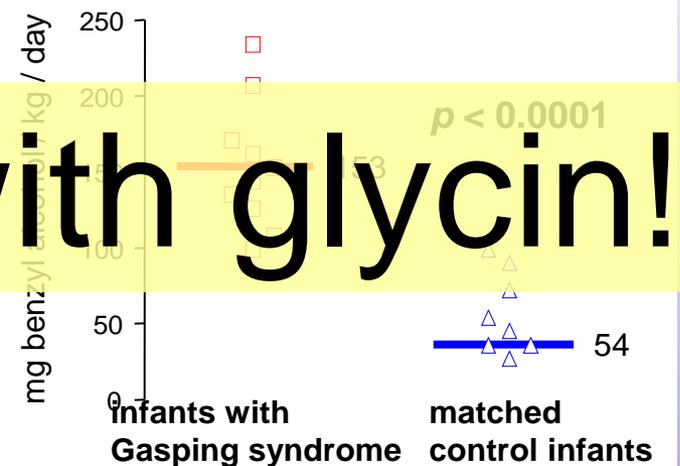
THE GASPING SYNDROME AND BENZYL ALCOHOL POISONING

Conjugation with glycin!

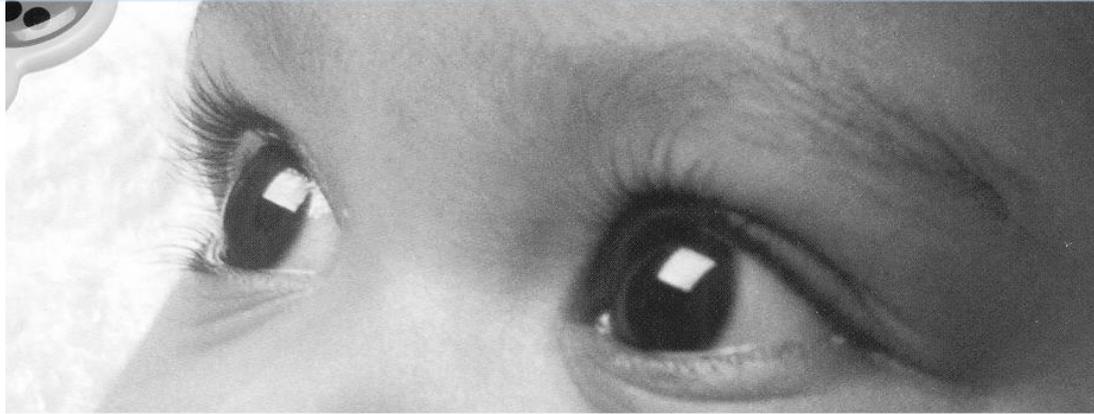
JUAN GERSHANK, M.D., BETTY BOECLER, R.N., M.N.,

HARRY ENSLEY, PH.D., SHARON McCLOSKEY, B.S.,
AND WILLIAM GEORGE, PH.D.

N Engl J Med 1982



Kinder sind *keine* kleinen Erwachsenen

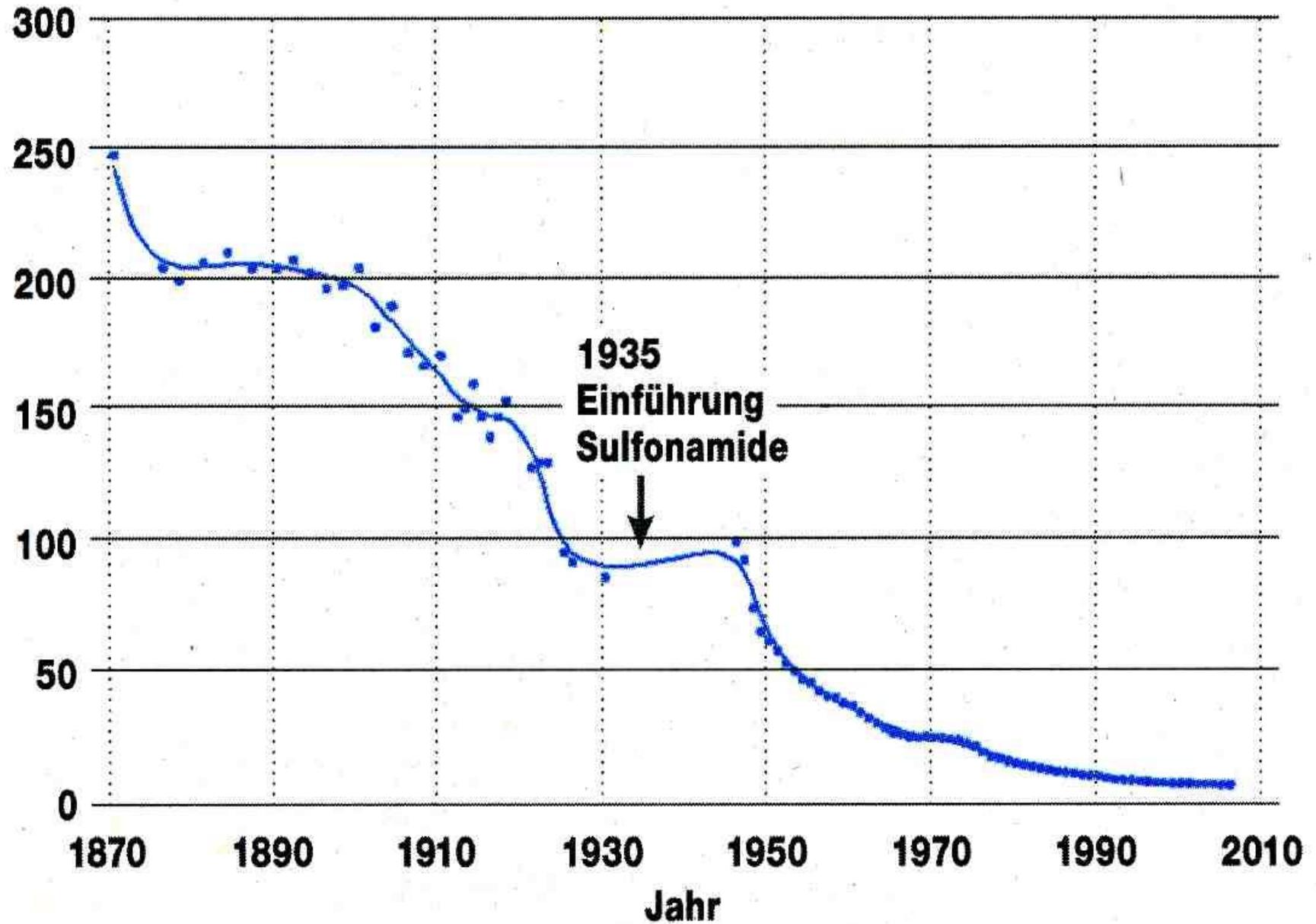


„Pediatrics does not deal with miniature men, with reduced doses and the same class of diseases in smaller bodies, but ... has its own independent range and horizon“

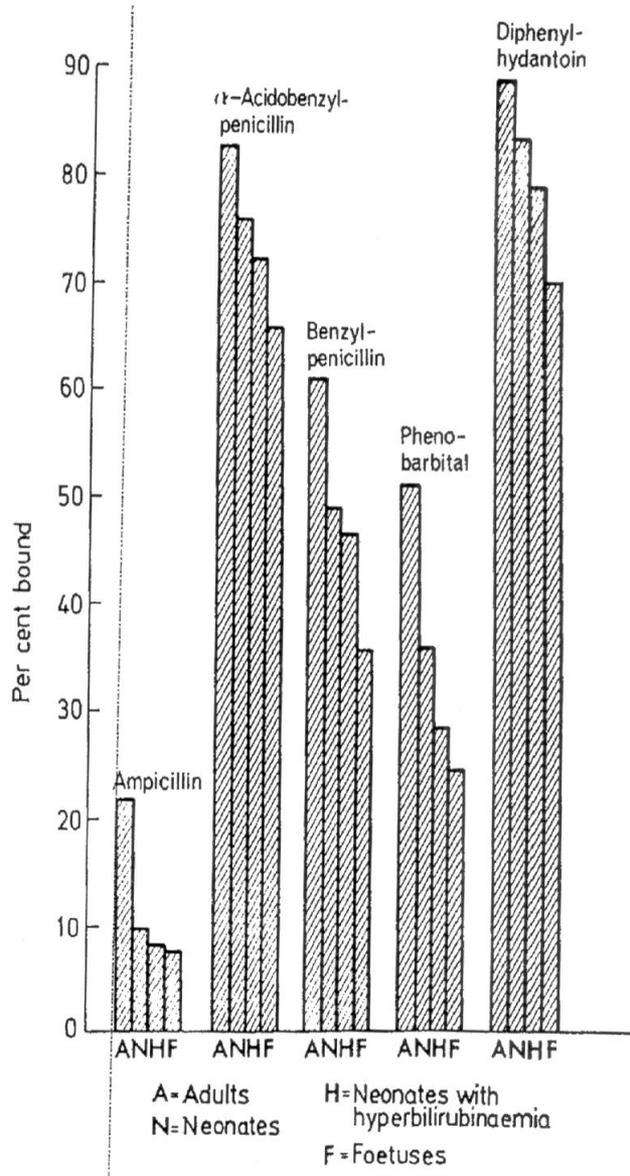
Abraham Jacobi 1830-1919



Säuglingssterblichkeit (pro 1 000 Lebendgeborene)



Altersabhängige Proteinbindung (Ampicillin, Benzylpenicillin, Phenobarbital & Diphenylhydantoin)



Erw. Neonat Frühgeburt

Protein 7.2 ± 0.6 5.9 ± 0.4 3.6 ± 0.4

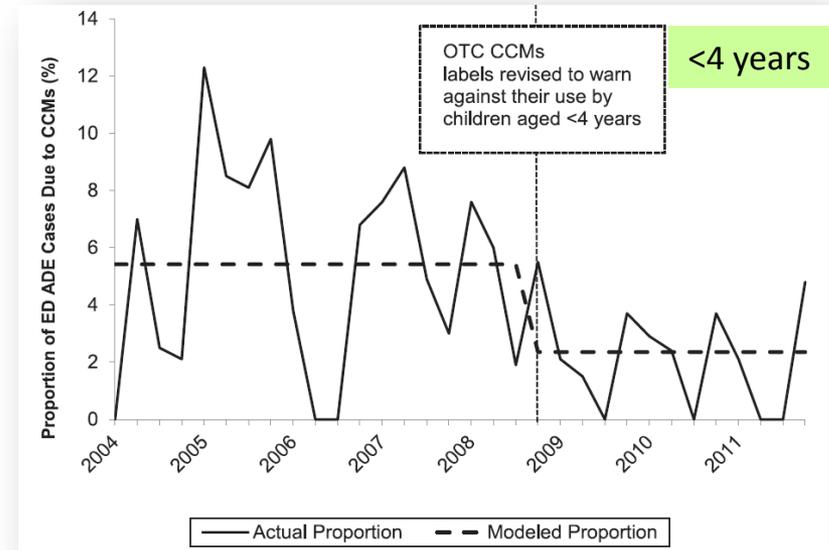
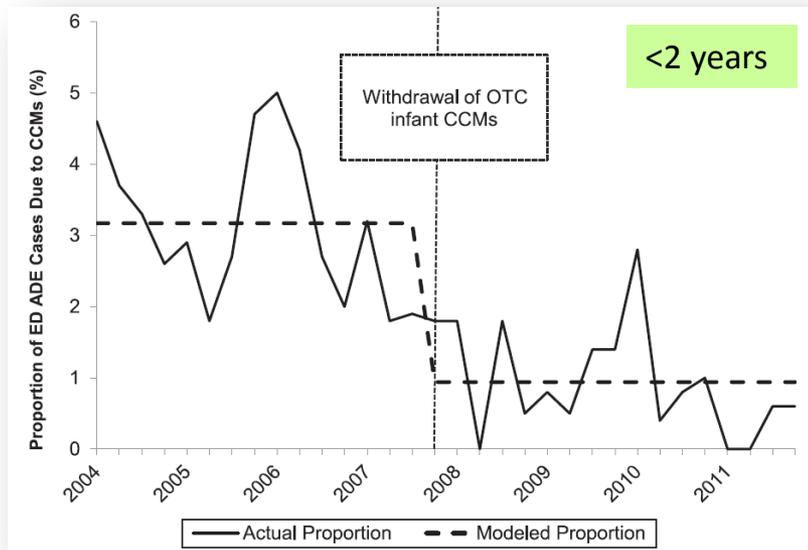
Albumin 4.5 ± 0.4 3.7 ± 0.2 2.7 ± 0.4

pH 7.78 ± 0.1 7.75 ± 0.09 7.67 ± 0.21

Ehrnebo et al., Eur J Clin Pharmacol 1971

Cough and Cold Medication Adverse Events After Market Withdrawal and Labeling Revision

Hampton *et al.* Pediatrics 2013

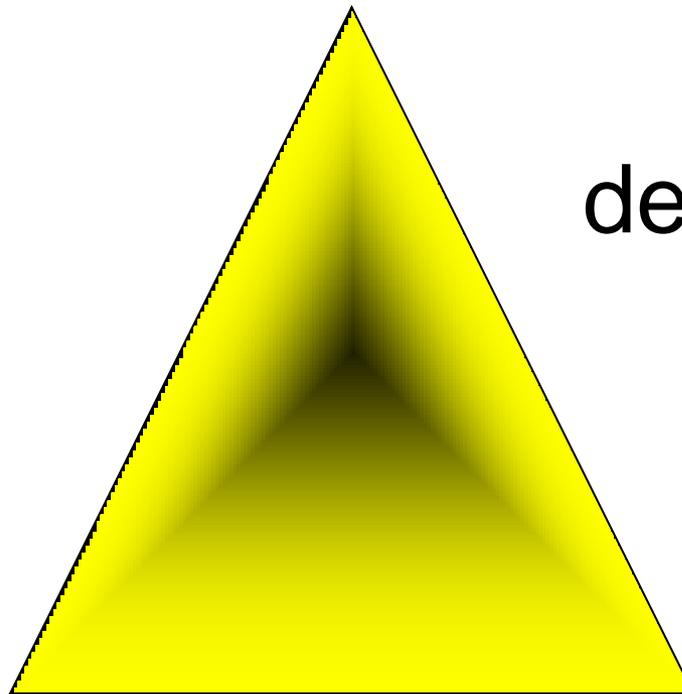


Rückgang von Nebenwirkungen durch Erkältungsmittel (CCM) bei Kindern <2 bzw. <4 Jahre nach Rücknahme des OTC Angebots (USA)

OTC: over the counter (freiverkäuflich)

Characteristics of Pharmacotherapy in children

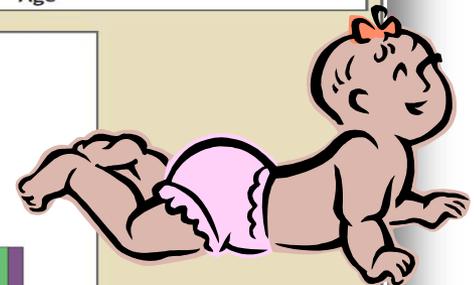
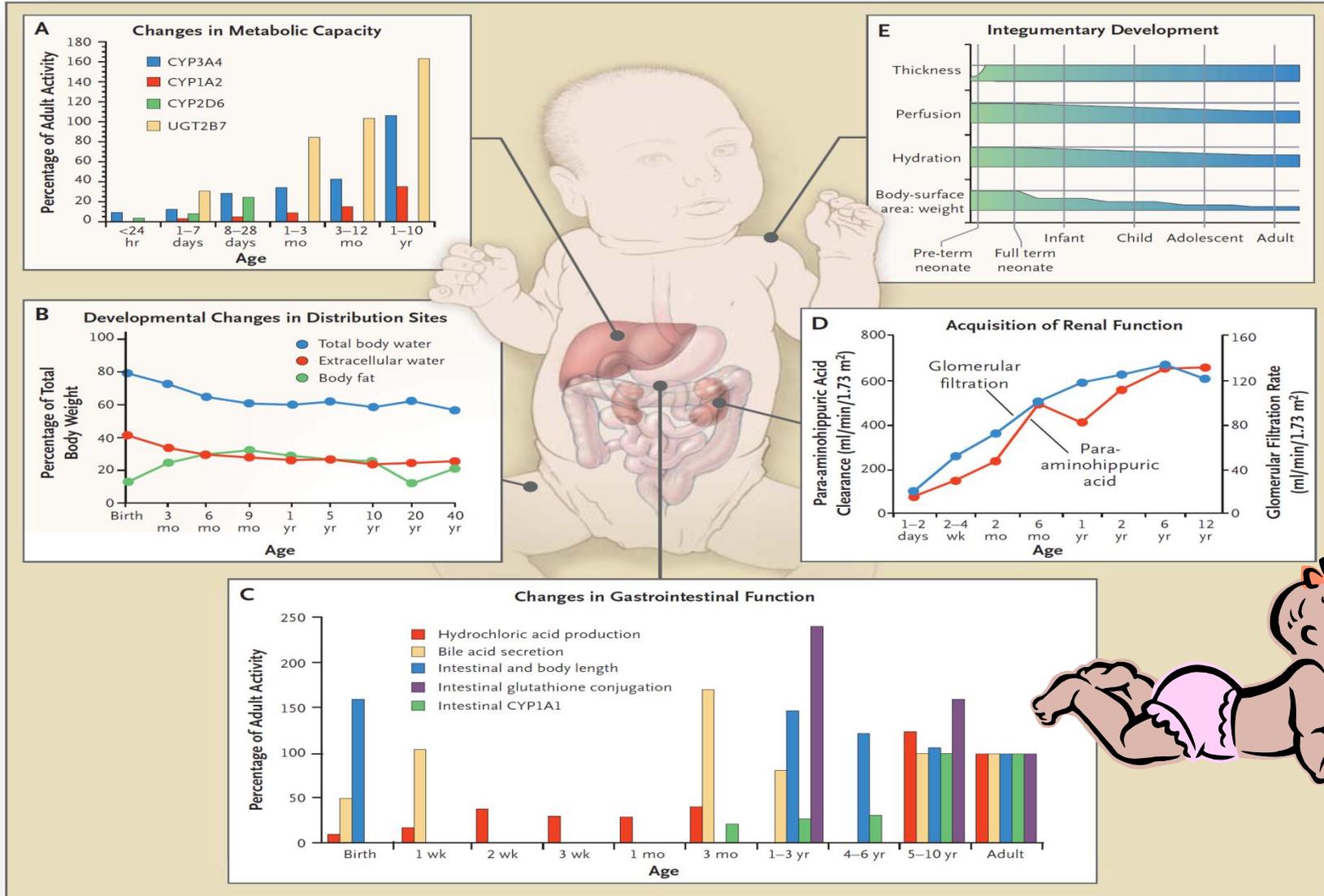
absorption
transport
distribution
metabolism
excretion



developmental
aspects

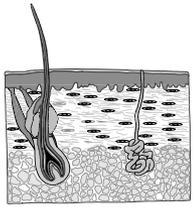
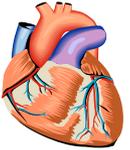
efficacy

Besonderheiten der Pharmakologie bei Kindern und Jugendlichen



Weight of organs compared with body weight

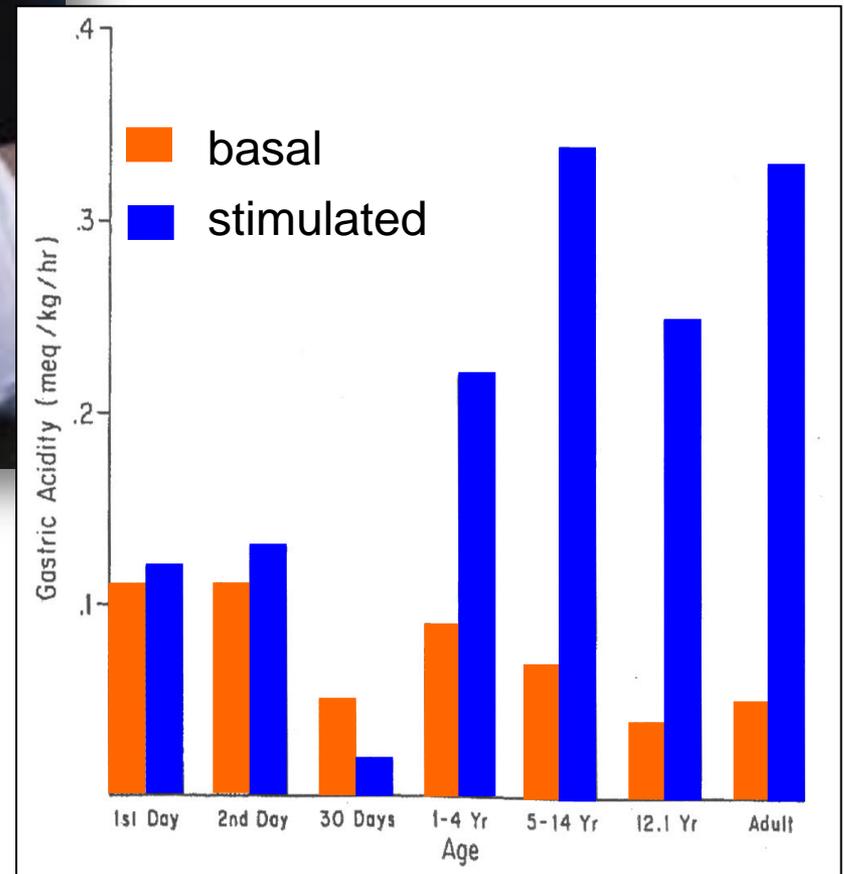
Weight of organs in percentage of body weight

organ	fetus	term neonate	adult
	25	25	40
	13	4	6
	0.6	0.5	0.4
	4	5	2
	0.7	1	0.5
	13	12	2
further organs	43.7	52.5	49.1

Altersabhängige Sekretion von basaler und stimulierter Magensäure

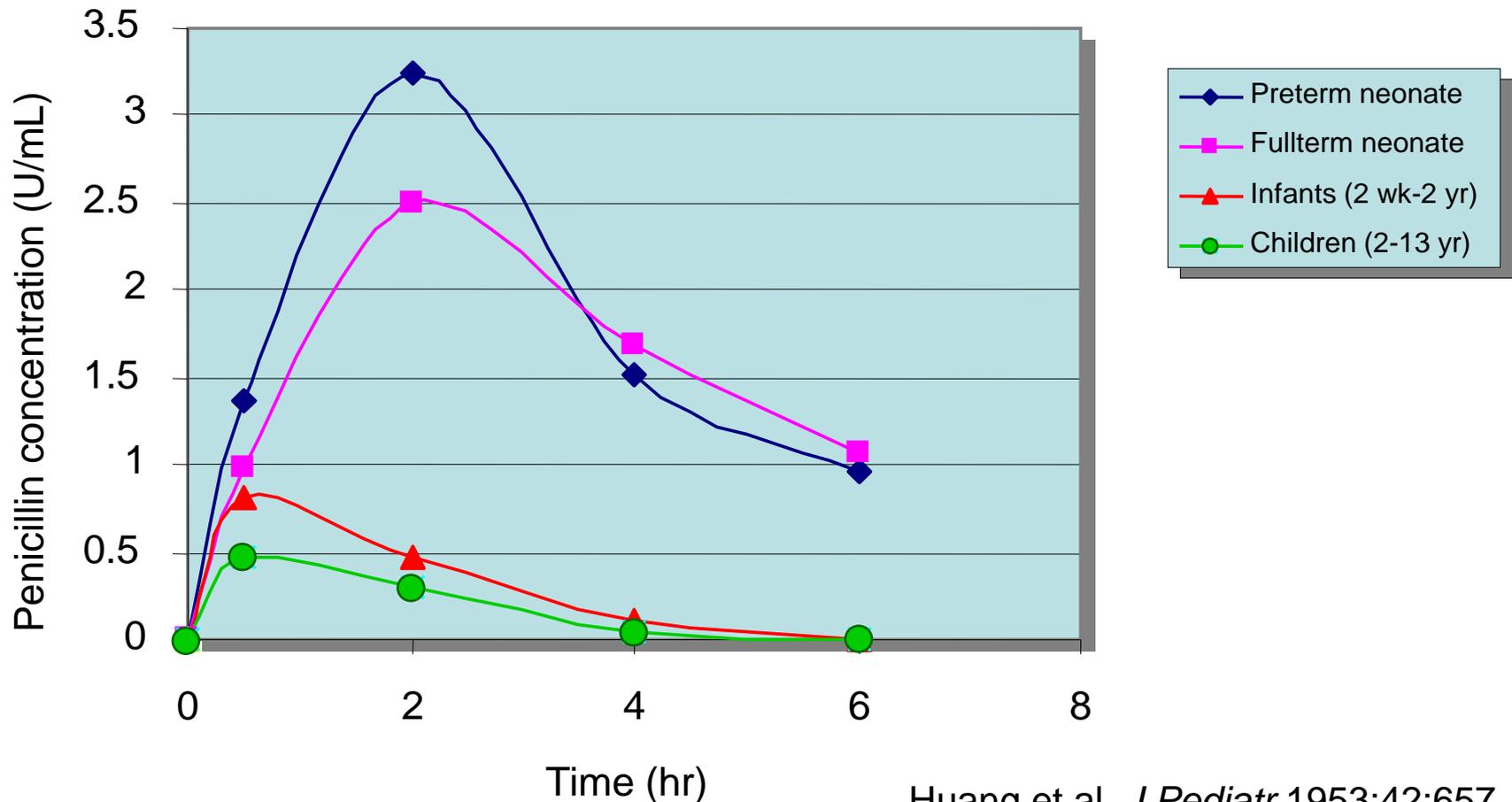


Stewart und Hampton, Clin Pharm 1987



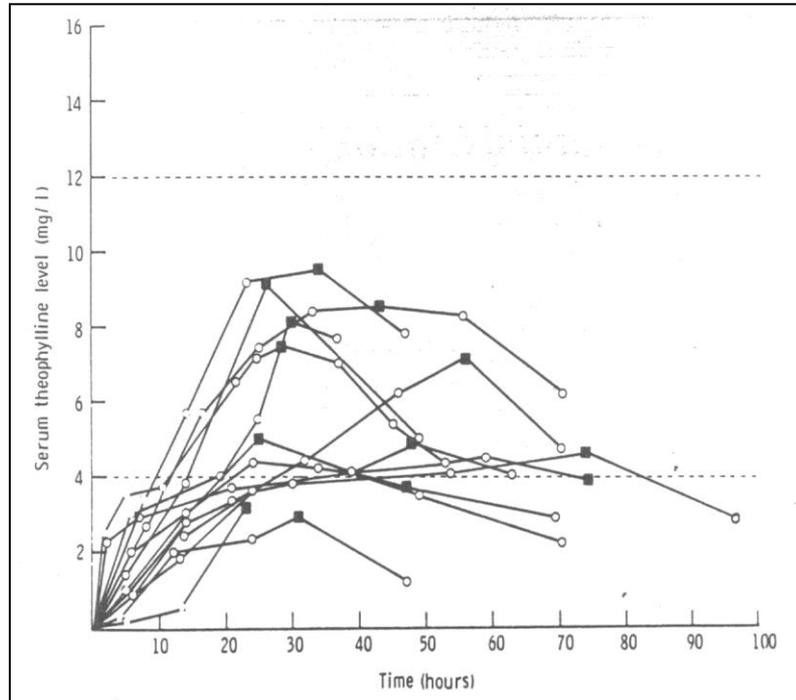
Entwicklungsphysiologische Änderungen und intestinale Resorption von Arzneimitteln: Einfluss eines höherer Magen pH-Wertes

Orally Administered Penicillin (10,000 U/lb)



Huang et al. *J Pediatr* 1953;42:657

Therapeutische Serumkonzentrationen nach perkutaner Applikation von Theophyllin-Gel bei Frühgeborenen

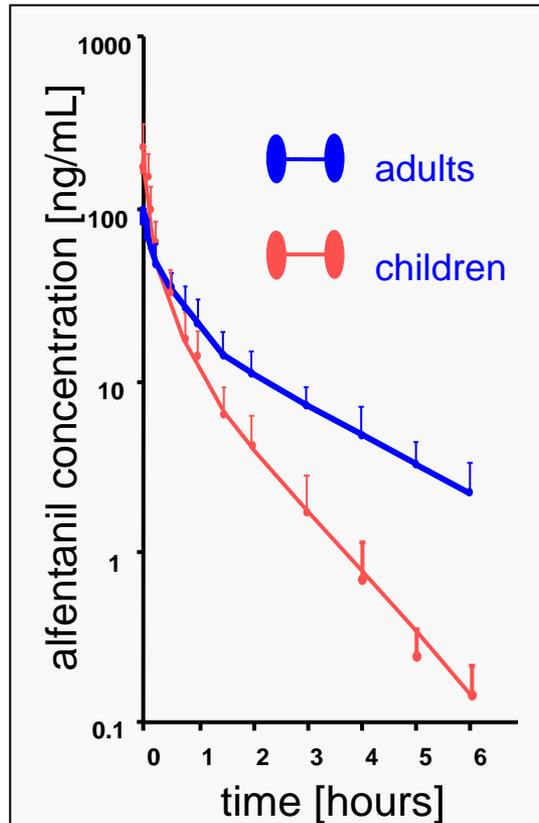


preterms: n = 13
age: < 30 weeks of gestation
dose: 0.25 mg gel
(~ 17 mg theophylline)
proximal surface of skin: 2 cm

Evans et al., Pediatrics 1985

- 11 of 13 preterms have shown therapeutic levels of theophylline gel (> 4 mg/L) 9 - 30 hrs after percutaneous application

Alfentanil Plasmakonzentrationen: Kinder vs Erwachsene

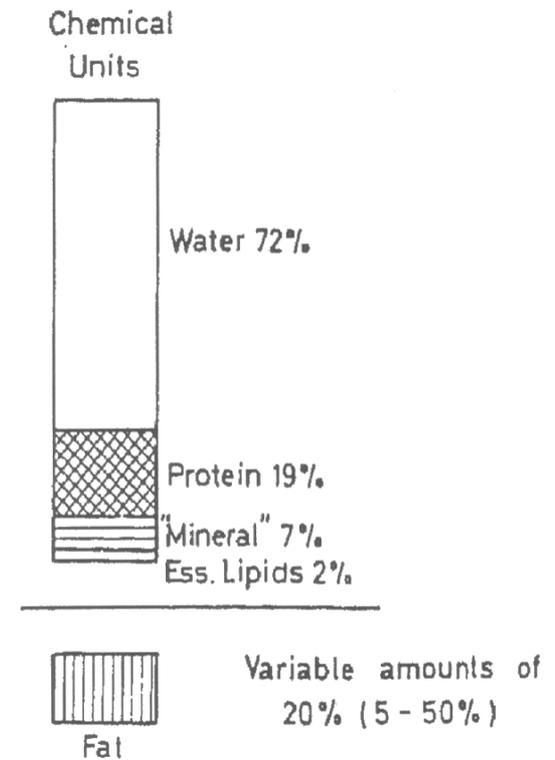
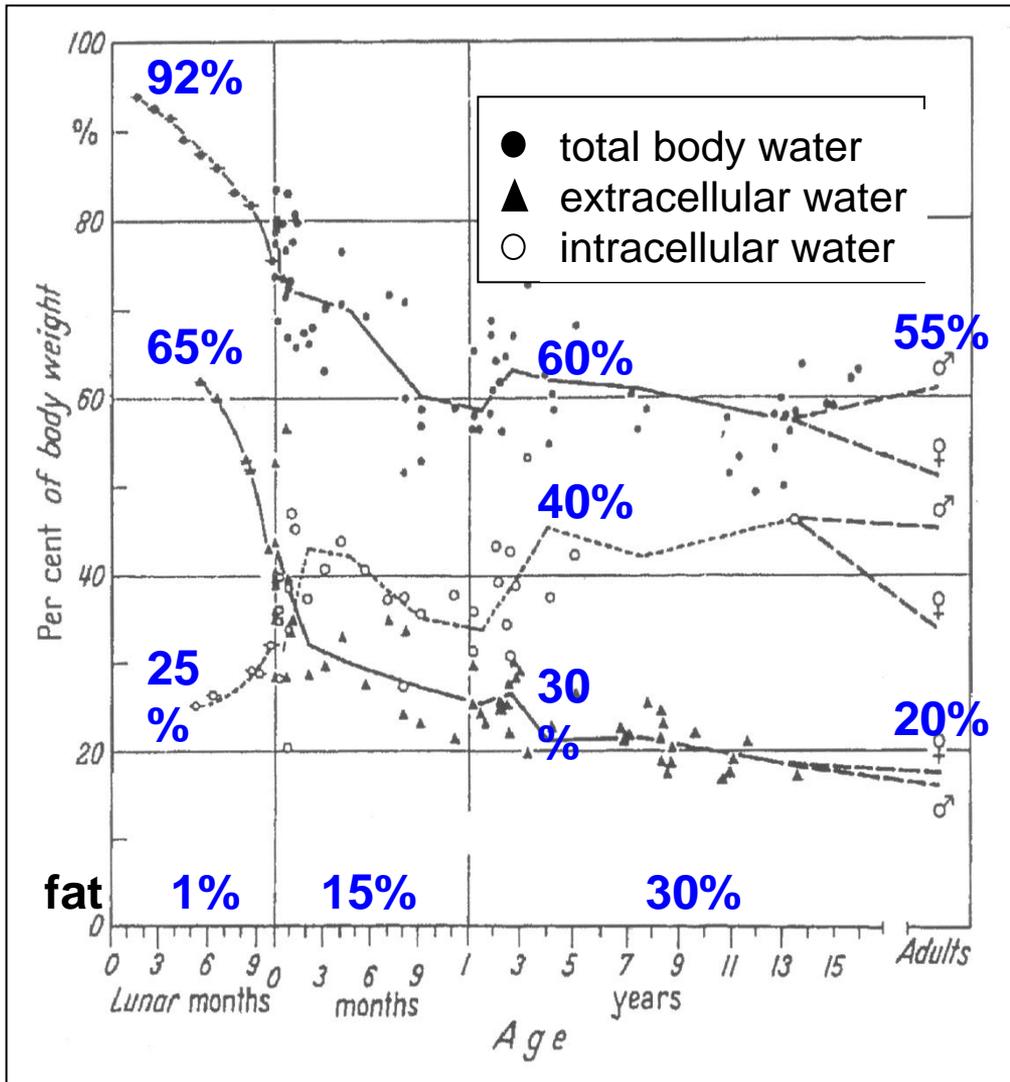


- 8 children
age: 5.4 ± 1.1 years (4 - 8 years)
- 5 adults
age: 31.3 ± 3.8 years (25 - 40 years)

Mesistelman et al.,
Anesthesiology 1987

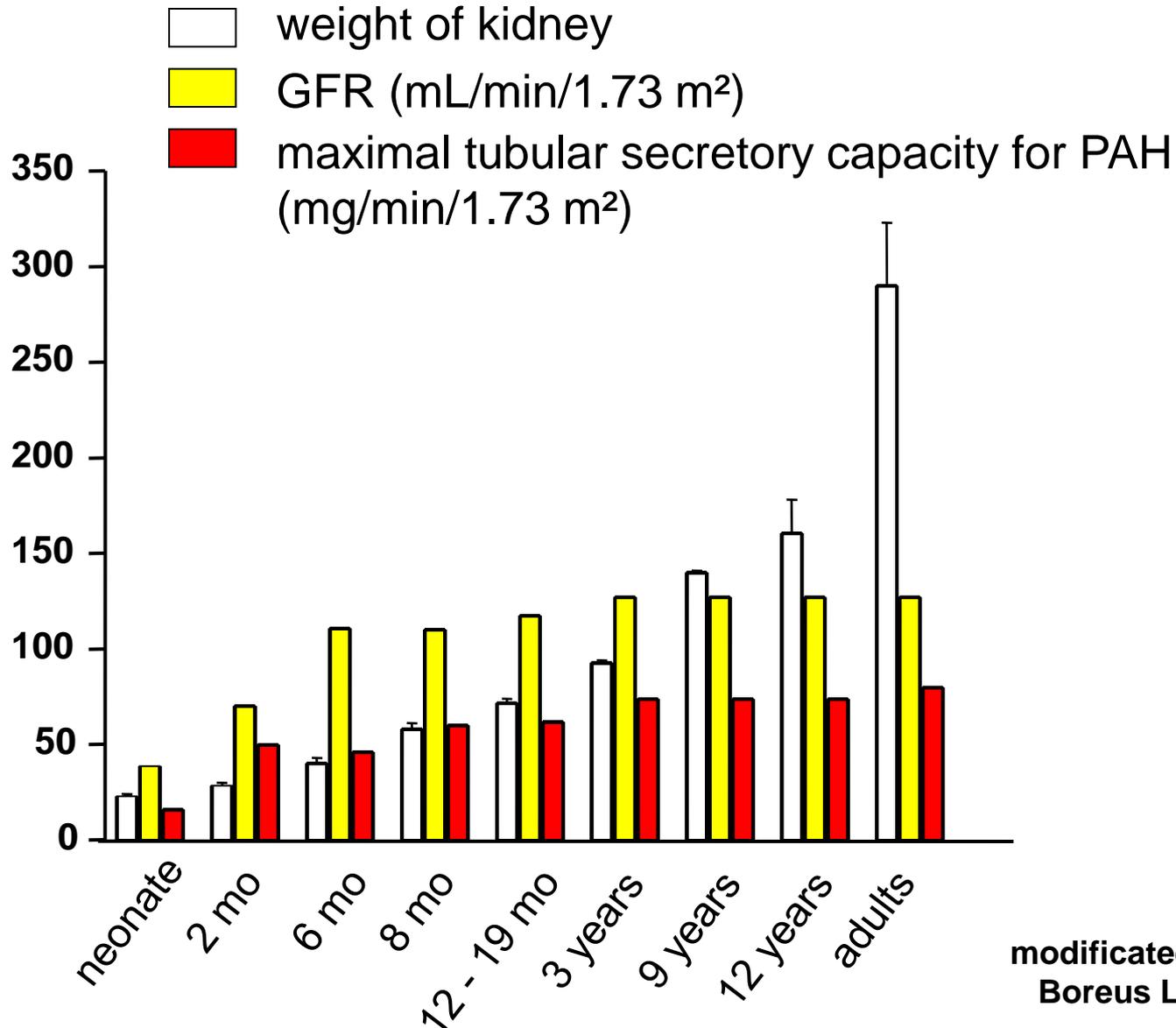
	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (min)	Cl (mL x min ⁻¹ x kg ⁻¹)	protein binding (%)
children	163 ± 110	40 ± 9	4.7 ± 0.6	94.4 ± 1.5
adults	457 ± 160	97 ± 22	4.2 ± 1.7	92.3 ± 1.3

Alter und Körperwasser

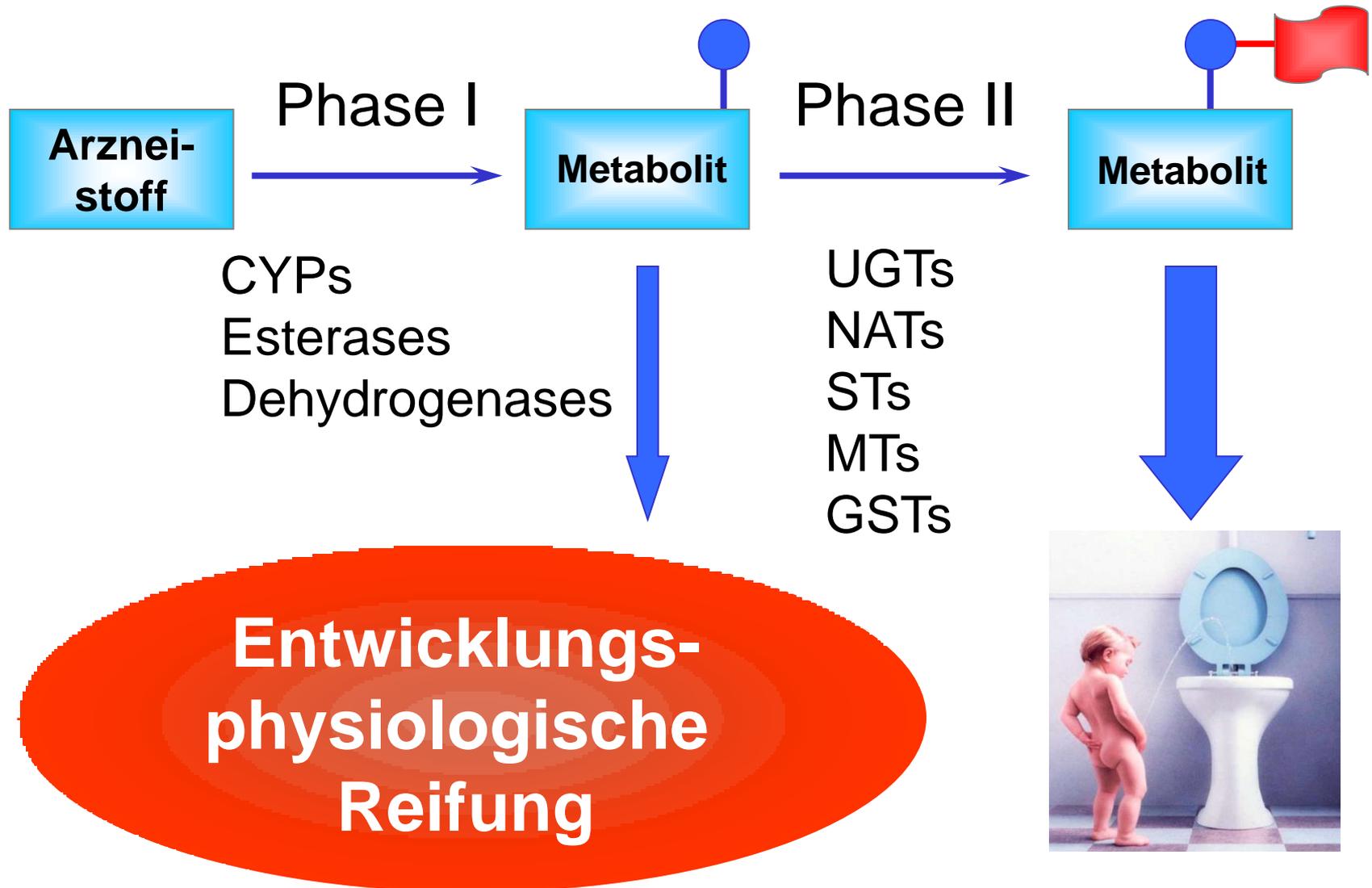


Friis-Hansen, *Acta Paediatr Scand* 1983

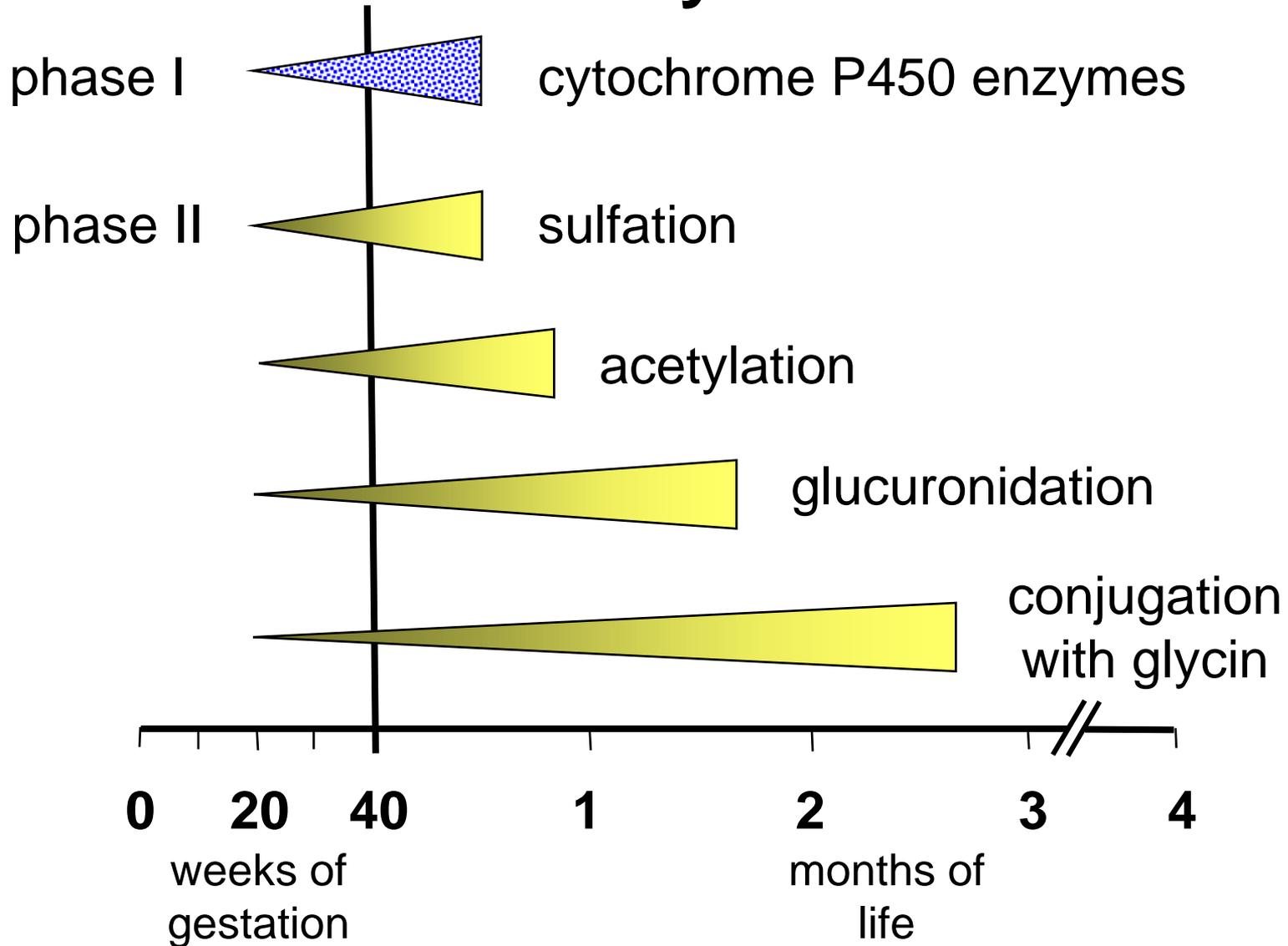
Reifung der Nierenfunktion



Arzneimittelstoffwechsel



Reifung Arzneimittel-metabolisierender Enzyme



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1960, by the Massachusetts Medical Society

Volume 262

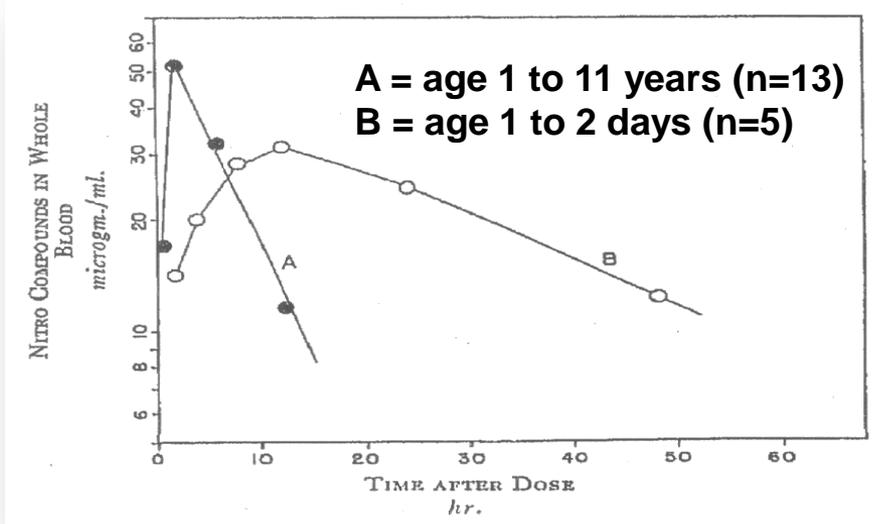
APRIL 21, 1960

Number 16

CHLORAMPHENICOL IN THE NEWBORN INFANT^{1*}

A Physiologic Explanation of Its Toxicity when Given in Excessive Doses

CHARLES F. WEISS, M.D.,[†] ANTHONY J. GLAZKO, PH.D.,[‡] AND JEAN K. WESTON, M.D., PH.D.[§]



<https://mynotes4usmle.tumblr.com/post/64070033085/gray-baby-syndrome-chloramphenicol-toxicity>

0090-9556/10/3803-368-375\$20.00
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION
Copyright © 2010 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
DMD 38:368-375, 2010

Vol. 38, No. 3
29900/3567562
Printed in U.S.A.

Identification of **Human UGT2B7 as the Major Isoform Involved in the O-Glucuronidation of Chloramphenicol**

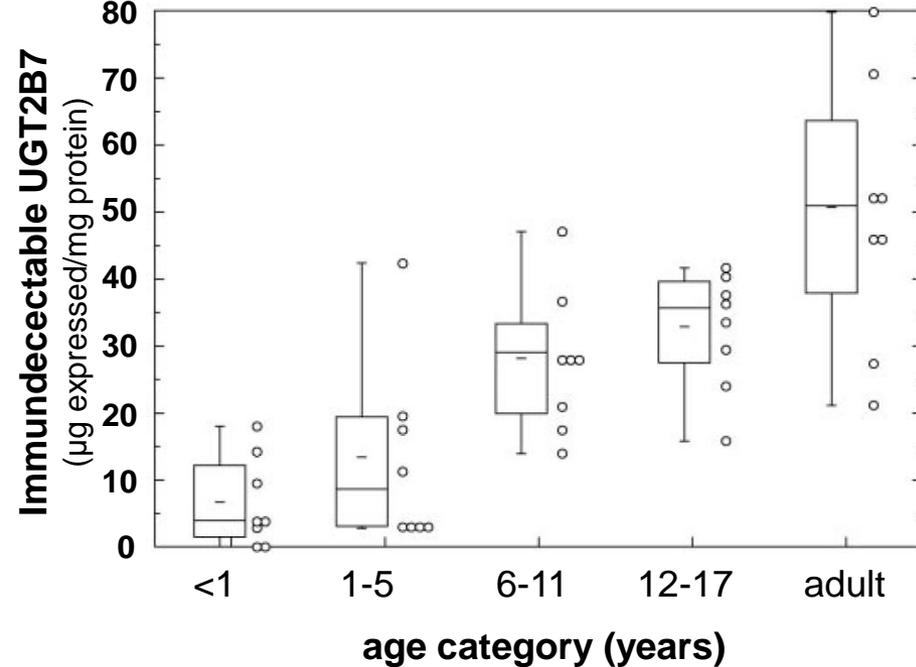
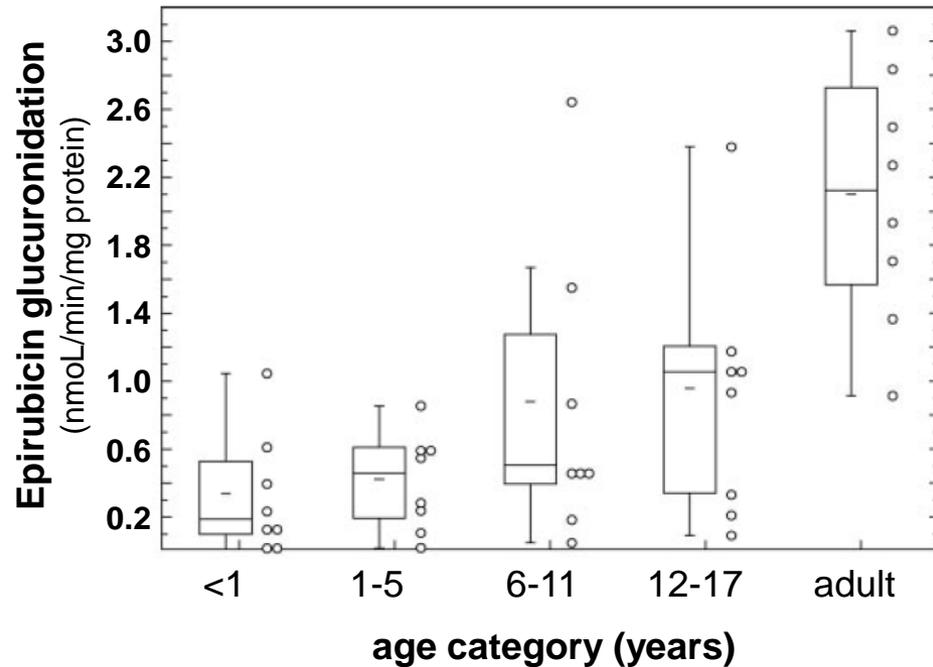
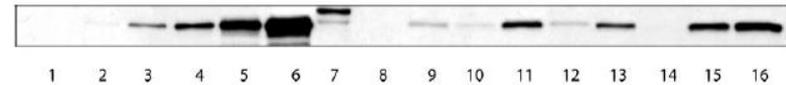
Mei Chen, Barbara LeDuc, Stephen Kerr, David Howe, and David A. Williams

Epirubicin Glucuronidation and UGT2B7 Developmental Expression

Matthew J. Zaya, Ronald N. Hines, and Jeffrey C. Stevens

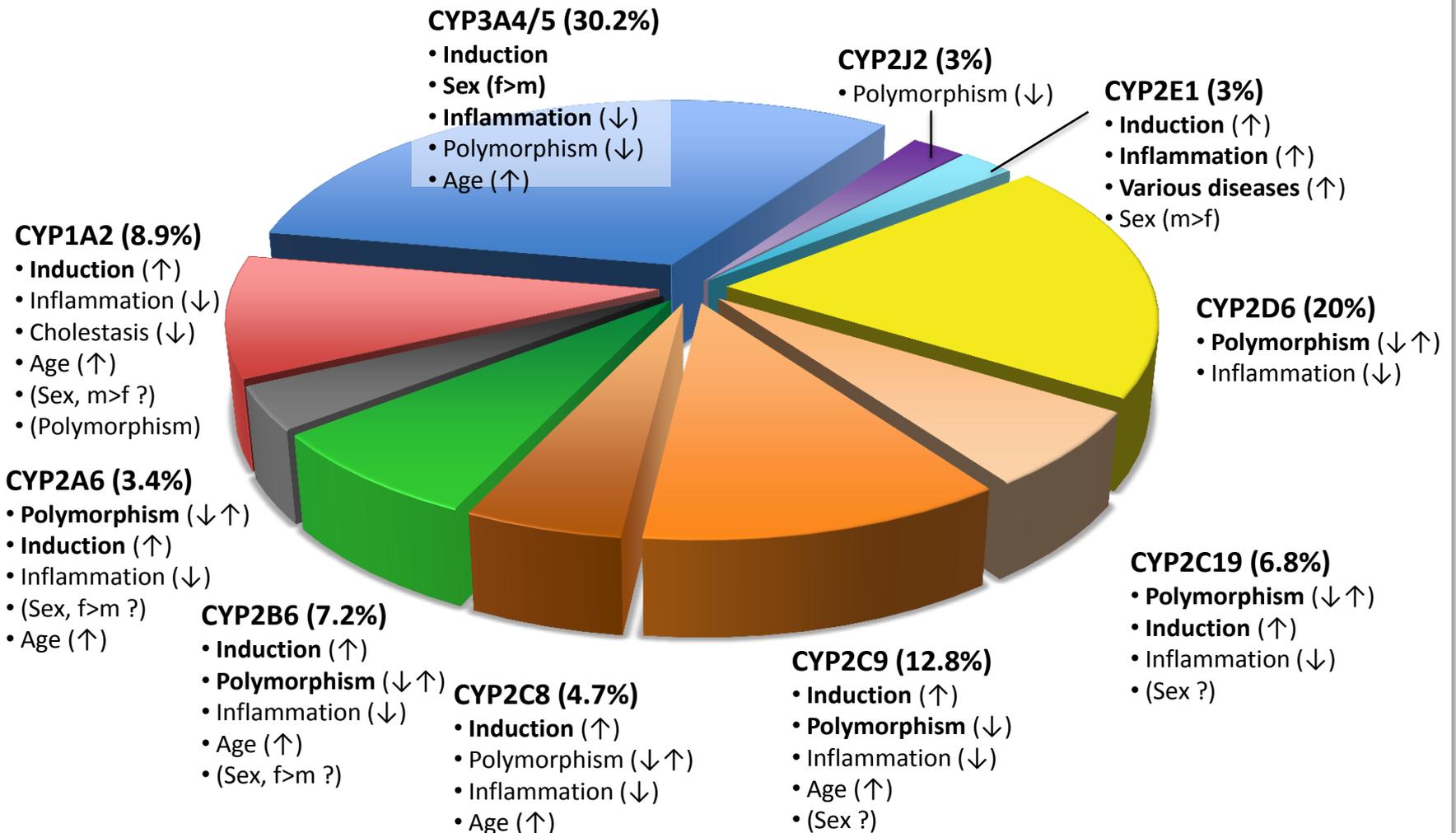
DMD 2006

Pfizer, Kalamazoo, Michigan (M.J.Z.) and St. Louis, Missouri (J.C.S.); and the Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin and Children's Research Institute, Children's Hospital and Health System, Milwaukee, Wisconsin (R.N.H.)

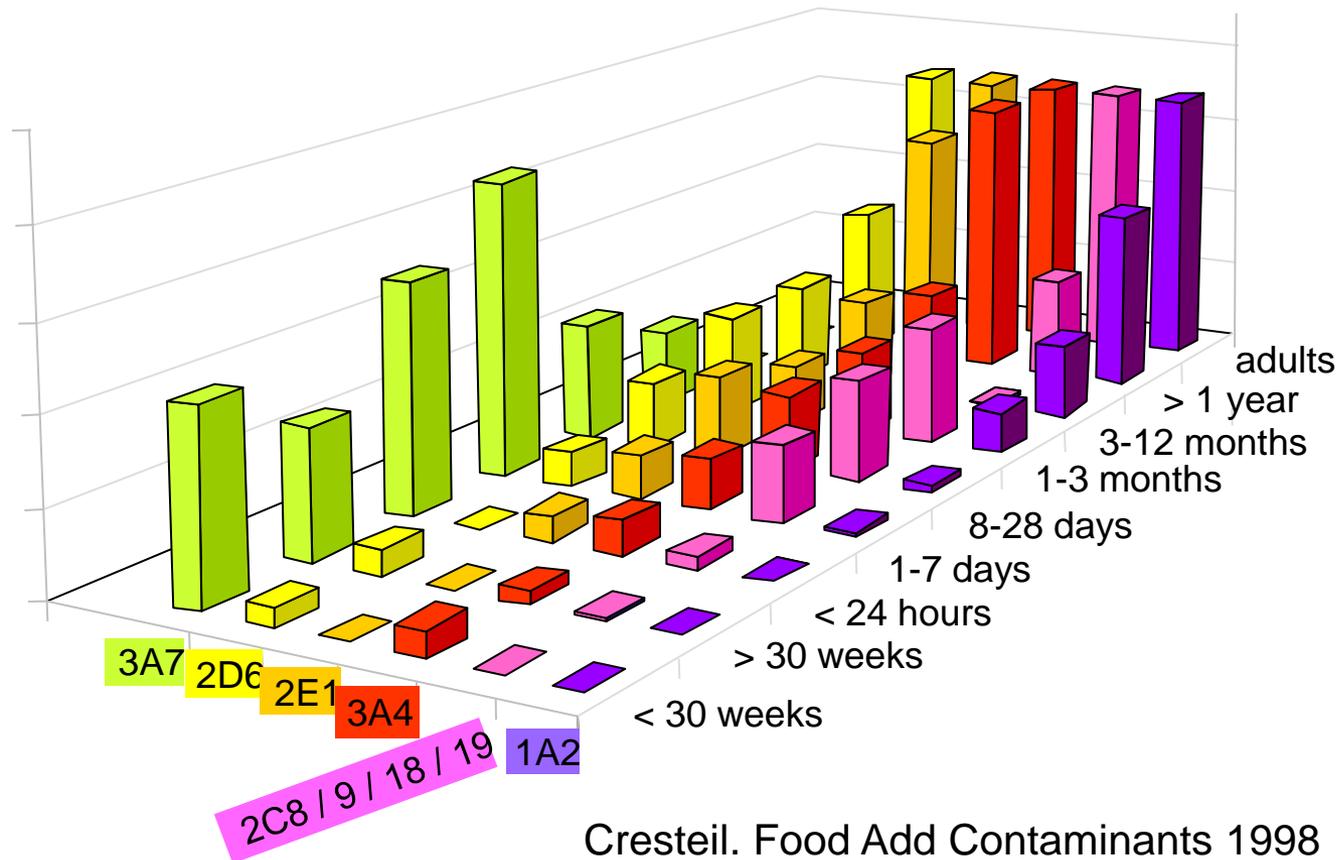


Liver microsomes (pediatric: n=32; adult: n=8)

CYP450 Isoformen und Faktoren, die die Variabilität beeinflussen

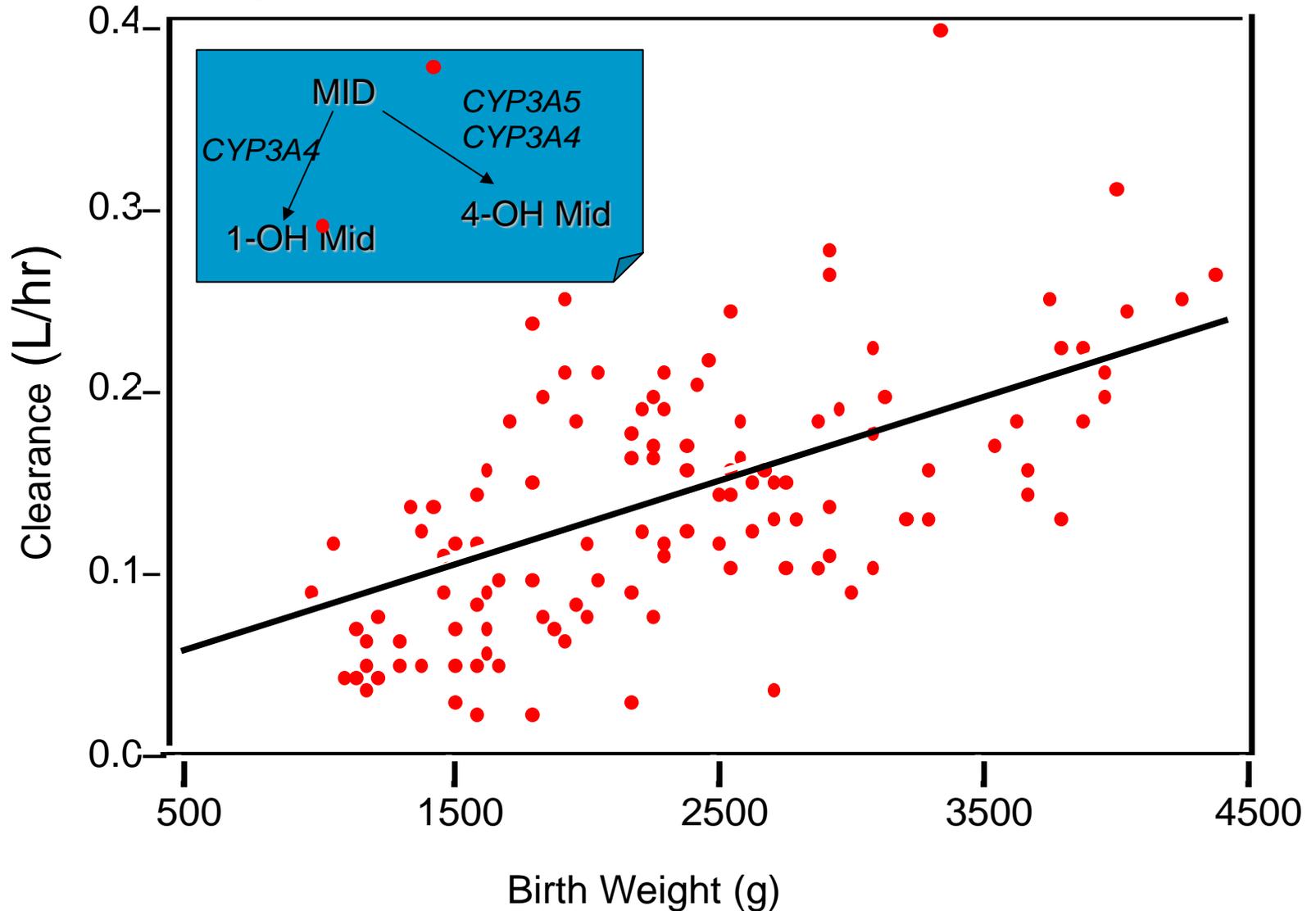


Reifung der Cytochrom P450 Isoenzyme in der menschlichen Leber



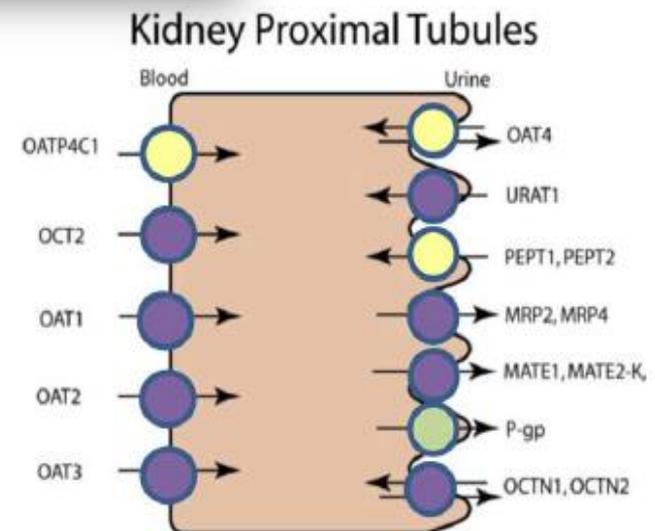
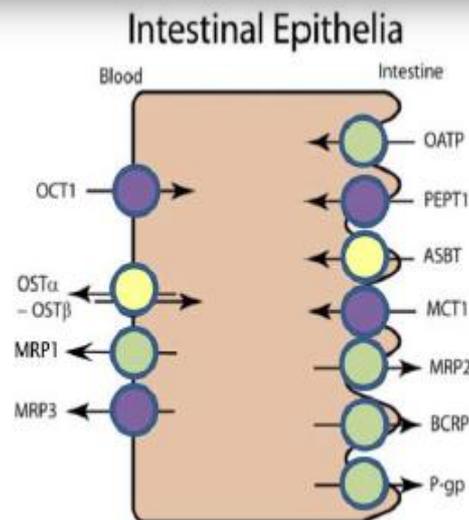
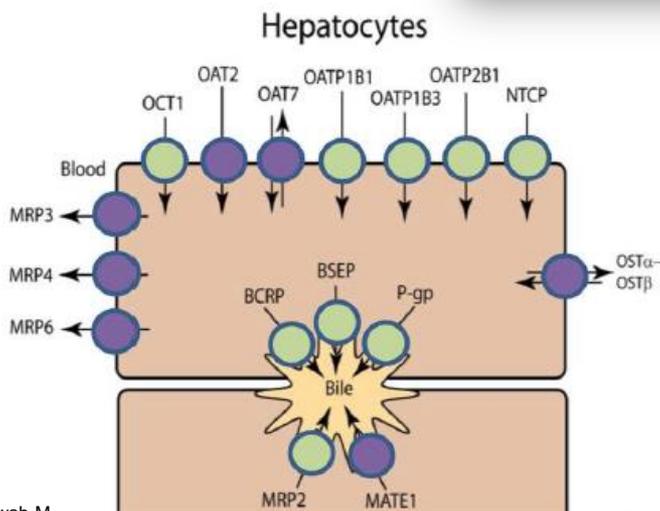
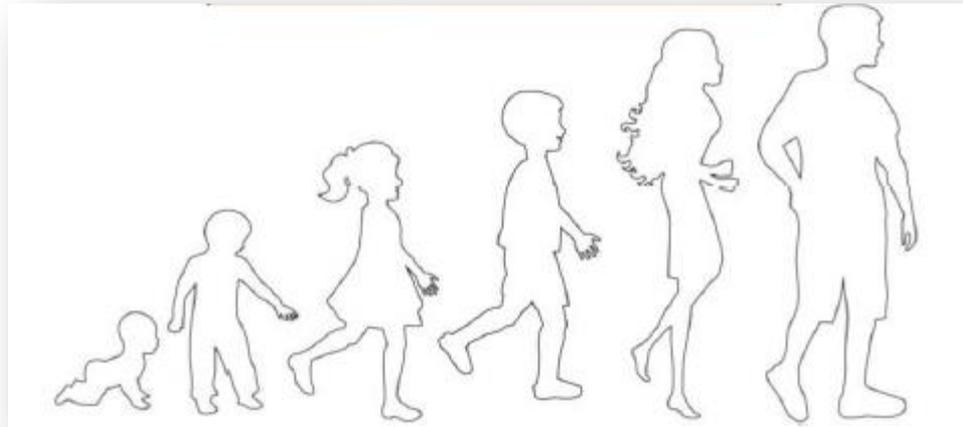
Midazolam Clearance in Neonates

Adapted from Burtin et al. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56:615-25, 1994



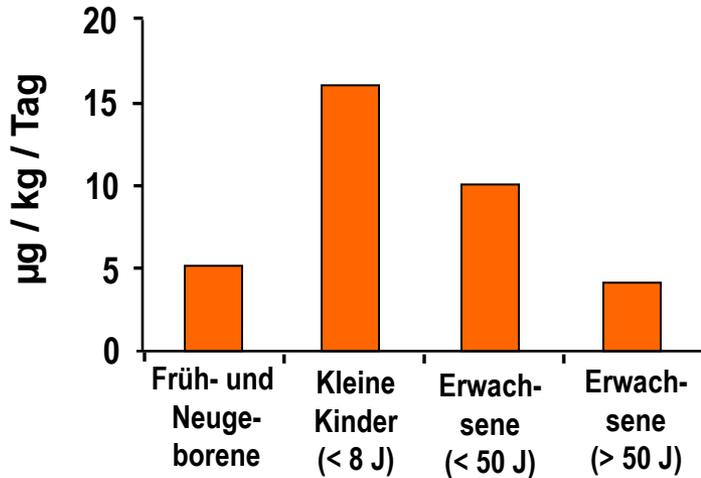
Human Ontogeny of Drug Transporters: Review and Recommendations of the Pediatric Transporter Working Group

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 98 NUMBER 3 | SEPTEMBER 2015



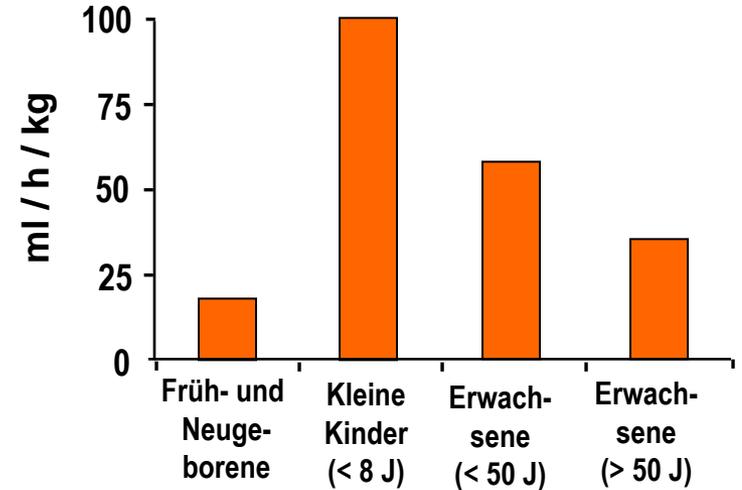
Erhaltungsdosis von Arzneimitteln, die über die Niere ausgeschieden werden.

DIGOXIN

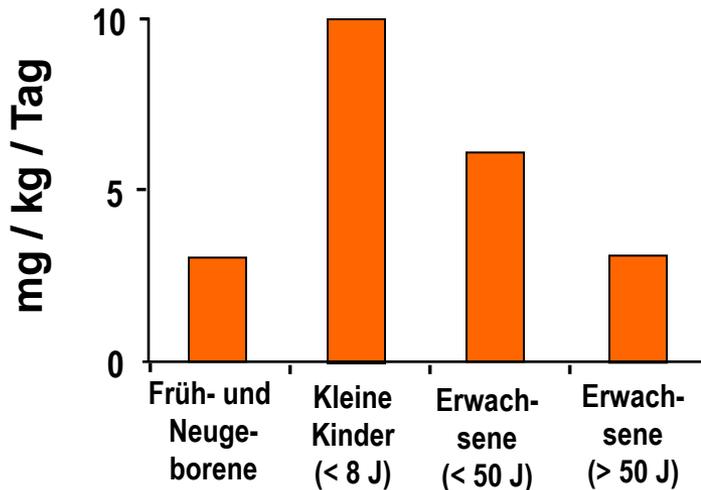


THEOPHYLLINE

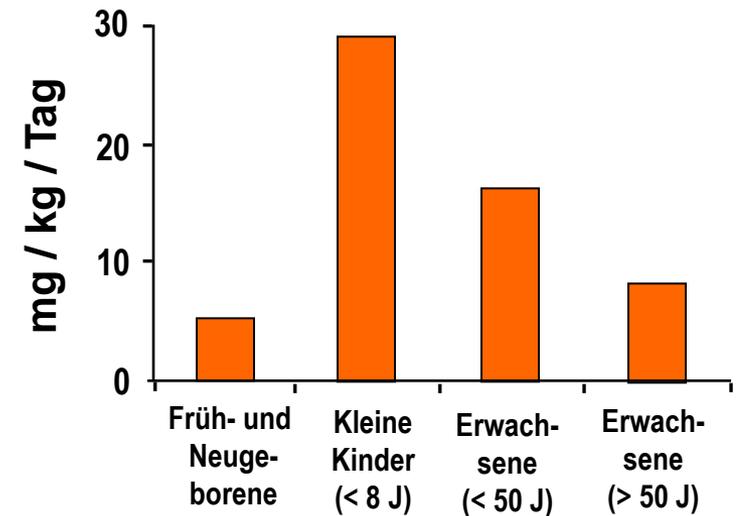
Gesamtkörper Clearance



GENTAMICIN



Erhaltungsdosis





1-15 Tage

1-24 Monate

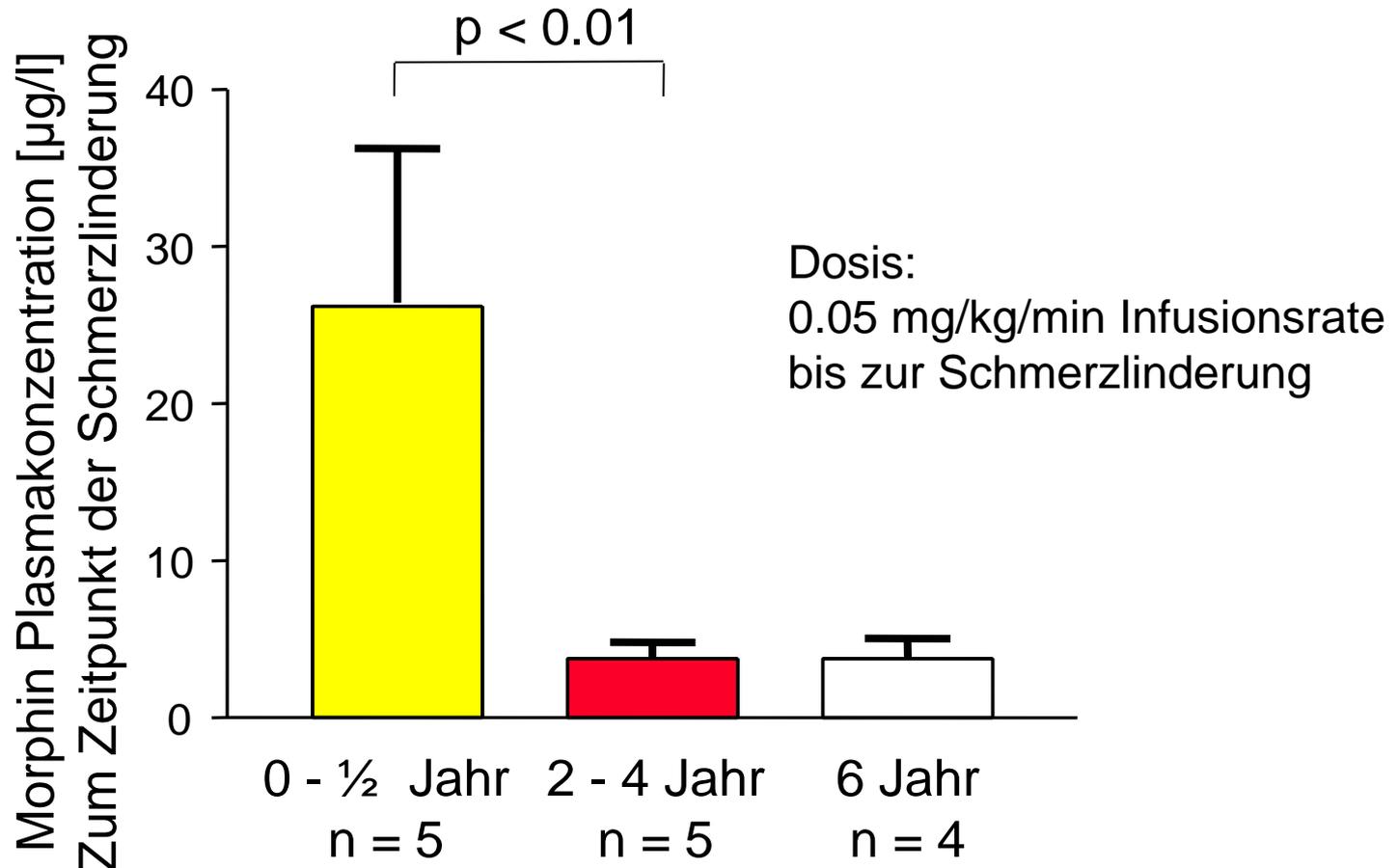
2-10 Jahre

10-18 Jahre

20-60 Jahre

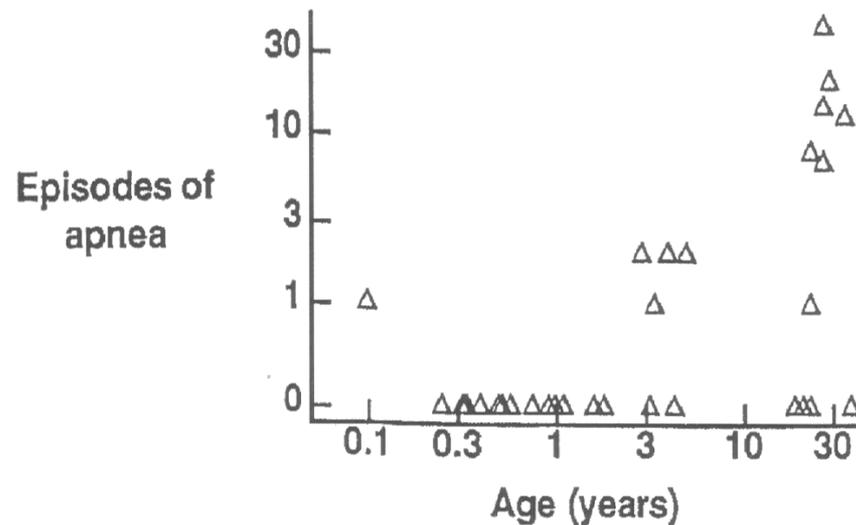
70-95 Jahre

Mittlere analgetische Dosierung von Morphin bei Kindern im Alter zwischen 0 und 6 Jahren



Oikkola et al., CPT 1988

Altersabhängige Fentanyl-induzierte Atemdepression von Kindern > 3 Monate



Kleinkind < 12 Monate n = 14
Kind 1-5 Jahre n = 14
Erwachsener 23-38 Jahre n = 13

Einzeldosis:
10-26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv

Atemdepression ist bei Kleinkindern > 3 Monate
häufiger als bei Kindern und Erwachsenen

**CLINICAL
PHARMACOLOGY**
IN HEALTH CARE,
TEACHING AND
RESEARCH



Chapter 7:
Drug Therapy in Paediatric Patients



2012

Handbook of Experimental Pharmacology 205

Hannsörg W. Seyberth
Anders Rane
Matthias Schwab *Editors*

**Pediatric Clinical
Pharmacology**

2011

Springer

ԶԻՆԱՐԵՆԻ



KiDSafe

- Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit
Mitteln des Innovationsausschusses
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.

PaedZIRK



Grundlagenmodul

Probleme bei der Anwendung von Arzneimitteln



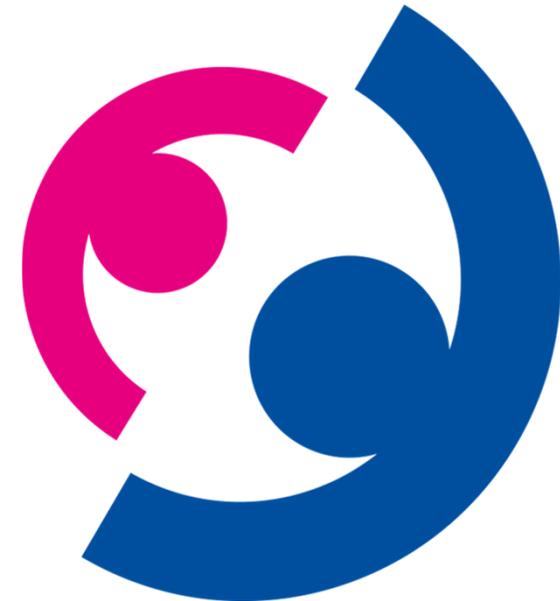


Lagerung

Dosierung

Antibiotika-
Trockensäfte

Zubereitung



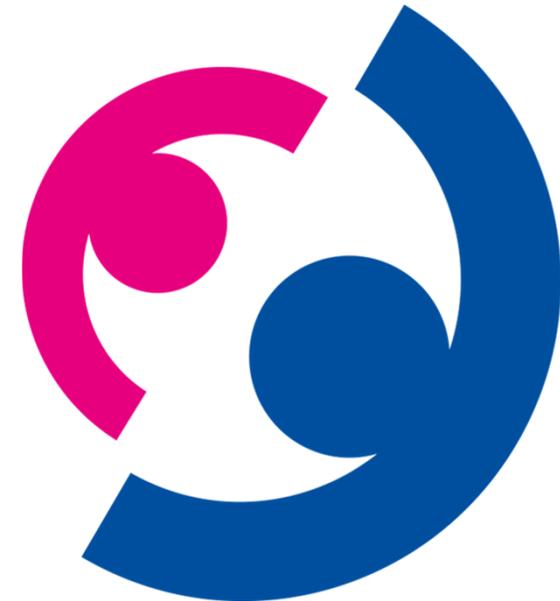


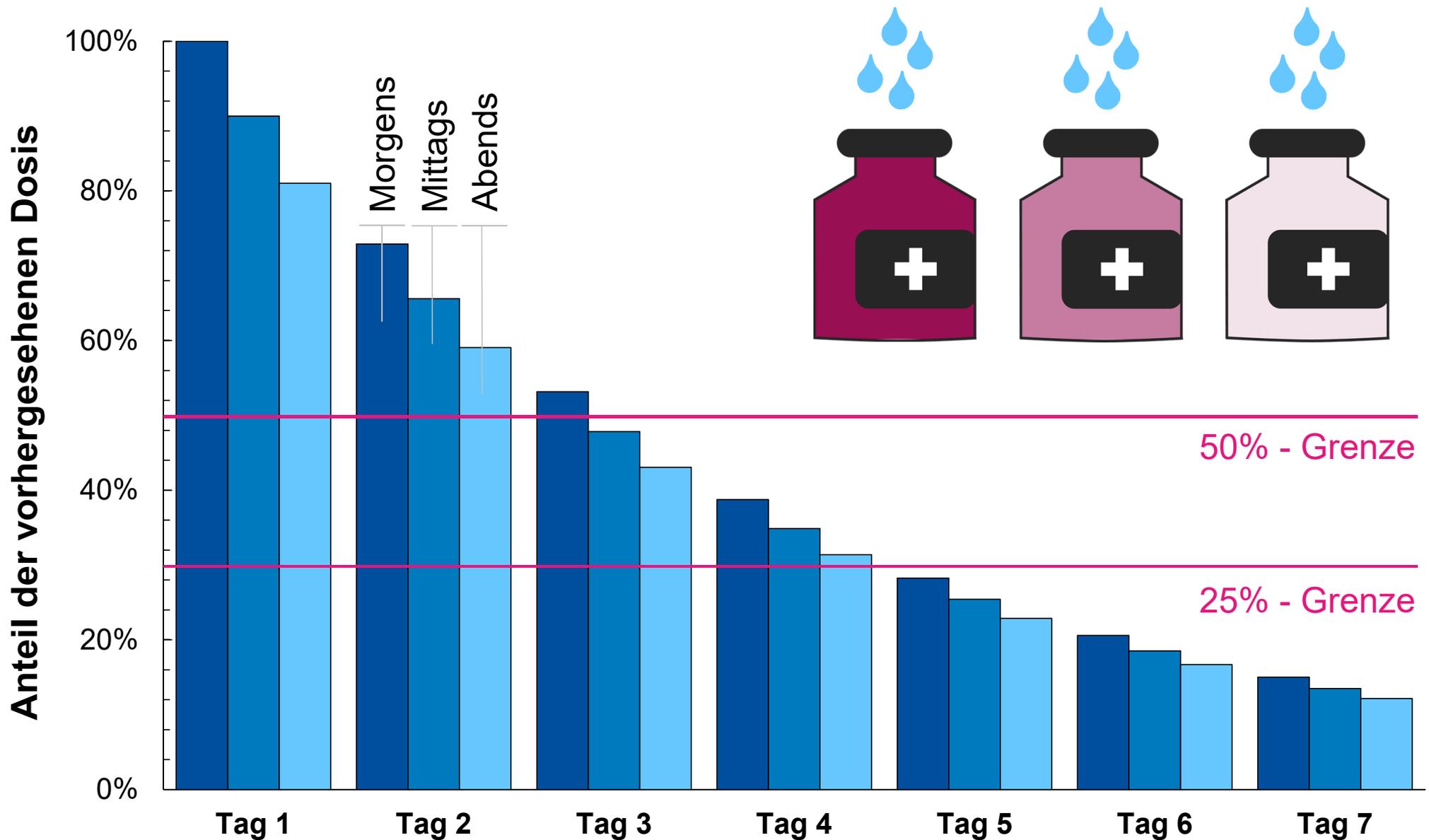
Fehlerbericht 2016

aus der

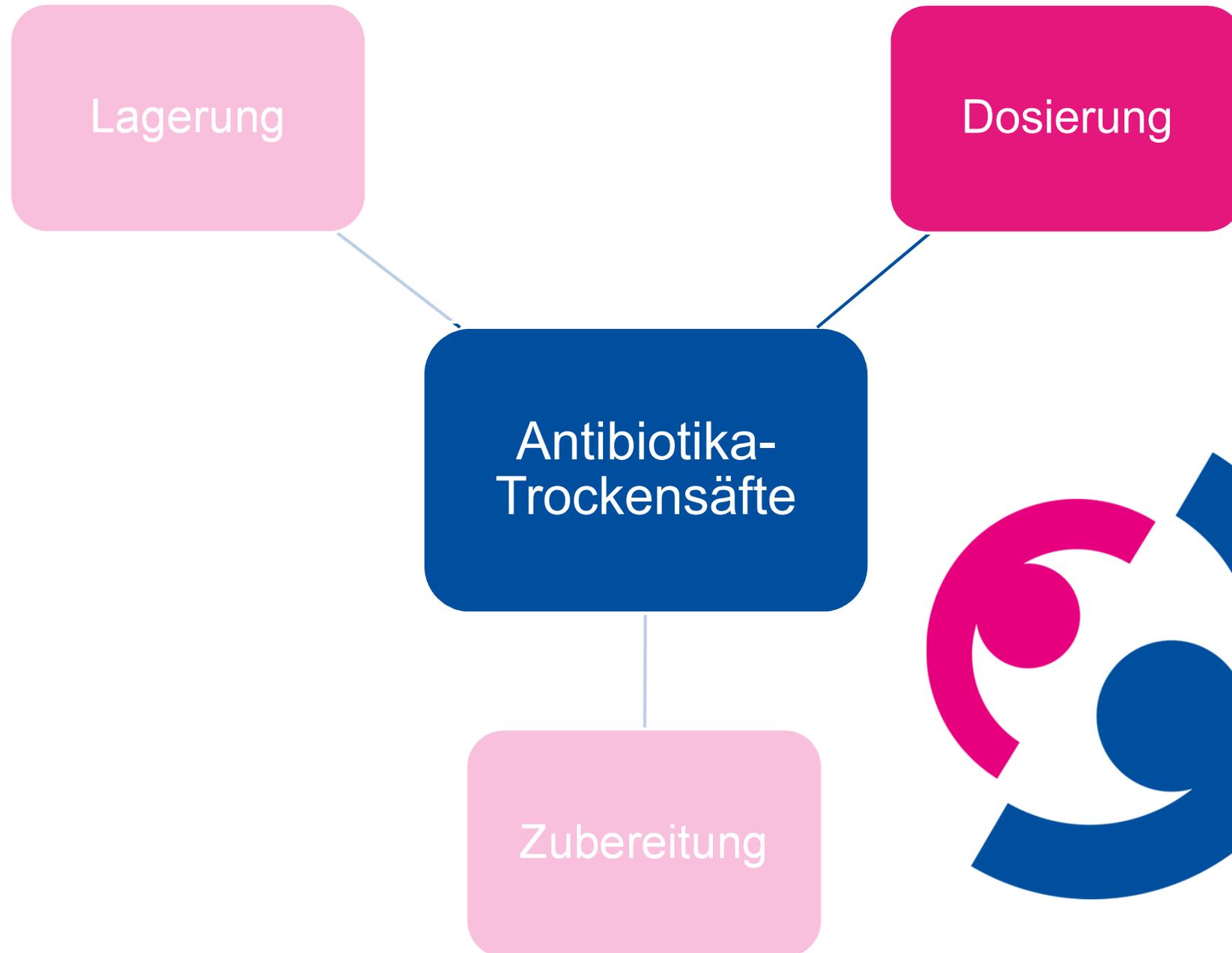
Berichtsdatenbank

jeder-fehler-zählt.de

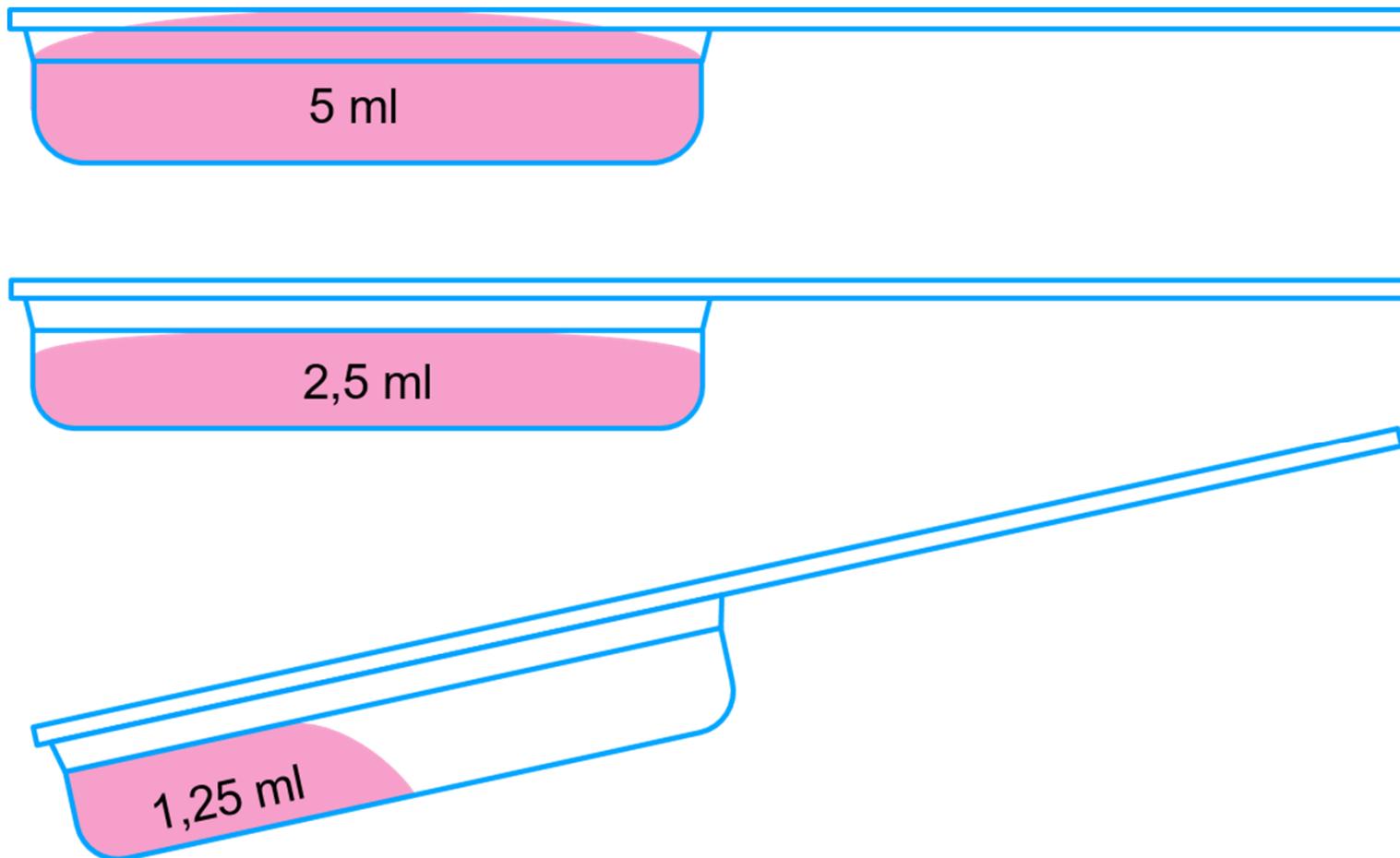


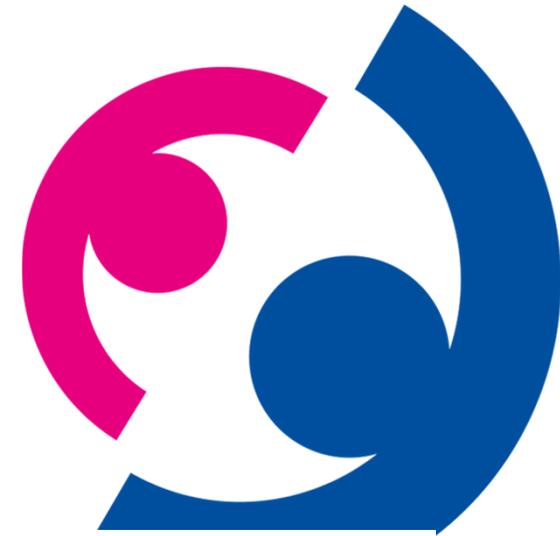


eigenes Berechnungsbeispiel anhand eines Amoxicillin-Trockensaftes 500mg/5ml



Dosierung mit einem Messlöffel





Grießmann, Kornelia; Breitzkreutz, Jörg; Schubert-Zsilavec, Manfred; Abdel-Tawab, Mona (2007): Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. In: paediatr perinat drug ther 8 (2), S. 61–70.

Beispiel für eine Dosierspritze





KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



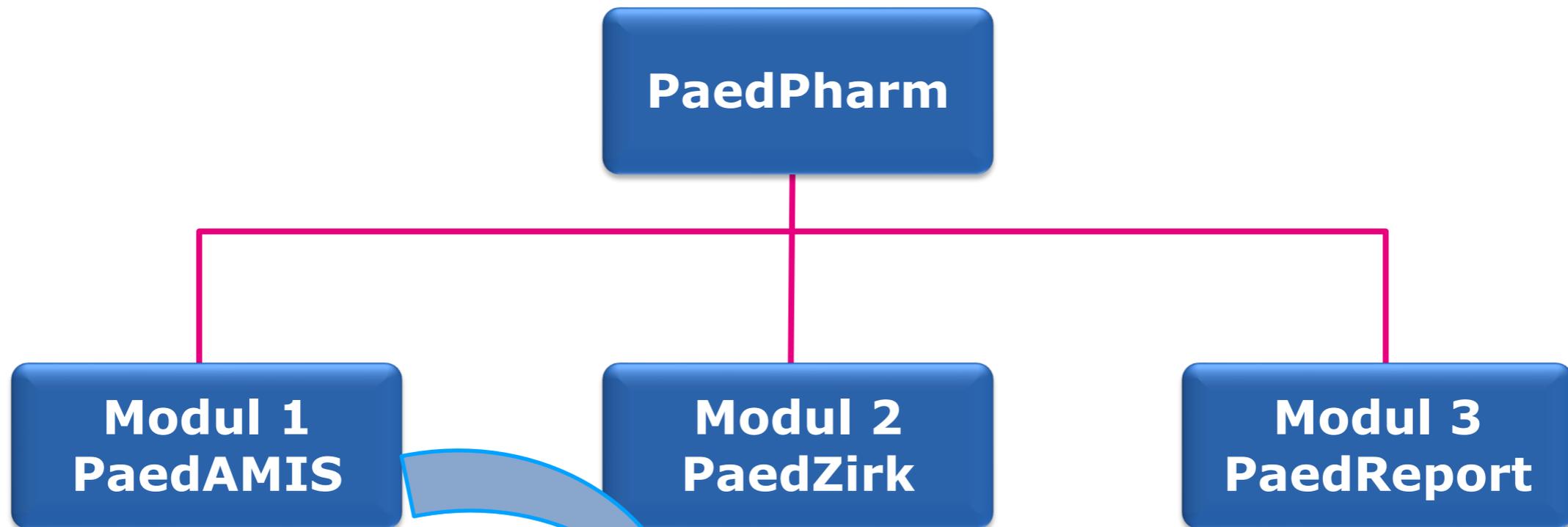
PaedAMIS

Pädiatrisches Arzneimittelinformationssystem

Stand 17.04.2020



Ursula Gramlich und Julia Zahn
Im Namen des KiDSafe Konsortiums



webbasiertes
Kinderarzneimittel-
Informationssystem

Kinderformularium.DE



www.kinderformularium.de

Sie müssen sich anmelden oder registrieren, bevor Sie fortfahren können.

Anmelden

E-Mail

Passwort

Angemeldet bleiben

Ich habe den [Disclaimer](#), die [Datenschutzerklärung](#) und die [Nutzungshinweise](#) gelesen. Mit dem Login stimme ich den Bedingungen im Rahmen des Kidsafe-Projektes zu.

Anmelden

[Passwort vergessen?](#)

Das Anwählen des Disclaimers, der Datenschutzerklärung und der Nutzungshinweise ist nur beim ersten Anmelden notwendig.

- Monographien** 263
- Acetazolamid**
Diamox®, Glaupax®, Acemit®
 - Acetylcystein**
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)
 - Acetylsalicylsäure**
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®;
Synonym: ASS
 - Aciclovir**
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®
 - Adalimumab**
Amgevita®, Humira®
 - Adapalen**
Dipalen®, Differin®
 - Adrenalin**
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®,
Suprarenin®; Syn: Epinephrin
 - Aktivkohle**
Ultracarbon®
 - Alendronsäure**
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®
 - Alfacalcidol**
Bondiol®, Doss®, Einsalpha®
 - Allopurinol**
Zyloric®, Epidropal®
 - Alprazolam**
Tafil®

- ATC-Gruppen
- Zuletzt angesehene Monographien 10
- Favoriten 0

Über das Kinderformularium

Das Kinderformularium.DE stellt unabhängige, evidenzbasierte Informationen zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

In Kooperation mit dem niederländischen Kinderformularium wurde ein Arzneimittelinformationssystem für Kinder und Jugendliche in Deutschland entwickelt. Die Informationen der Datenbank werden in standardisierter, systematischer Vorgehensweise generiert. Die Dosierungsangaben (inkl. Off-label-Use) basieren auf Primärliteraturquellen sowie den offiziellen Fachinformationen und werden unter Einbeziehung von externen Experten erstellt. Um eine größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, werden die entsprechenden Quellen jeweils angegeben. Bitte lesen Sie die Nutzungshinweise sorgfältig, um bestmöglich von der Nutzung des Systems zu profitieren.

Die Entwicklung und Etablierung der Datenbank wird durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Rahmen der Projekte PaedDos1 (Förderkennzeichen 2516ATS002) und PaedDos2 (Förderkennzeichen 2519ATS006) gefördert. Im Rahmen des durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss geförderten Projektes KiDSafe (Förderkennzeichen 01NVF16021) erfolgt aktuell die Evaluation der Datenbank.

 [Nutzungshinweise](#)
 [Neuigkeiten](#)
 [Kontakt](#)

- Neuigkeiten**
- 26 MÄR** Paracetamol oder Ibuprofen bei COVID-19?

Privater Modus

Der private Modus ist deaktiviert. Die Webseite speichert bestimmte Informationen auf Ihrem Gerät, um Ihre bevorzugten Einstellungen (Verlauf und Favoriten) zu speichern.

[Privaten Modus aktivieren](#)

Favoriten



Keine Favoriten gewählt
Wählen Sie eine Monographie und klicken Sie auf , um diese Ihren Favoriten hinzuzufügen.

Zuletzt angesehene Monographien [Alle löschen](#)

- Methotrexat**
Lantarel®, Metex®
- Sertralin**
- Levetiracetam**
Keppra®, Kevesy®
- Azithromycin**
Zithromax®
- Granisetron**
Kytril
- Ipratropiumbromid**
Atrovent®, Ipraxa®



[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[Datenschutz](#)
[Disclaimer](#)
[Nutzungshinweise/Zusatzinformationen](#)
[UAW-Meldung](#)


 Vergleiche ...


 Berechne

 **Monographien** 1

Methylphenidat
Ritalin®, Medikinet®, Concerta®, Equasym retard®, Kinecteen®

Methylphenidat

Wirkstoff	Methylphenidat
Handelsname	Ritalin®, Medikinet®, Concerta®, Equasym retard®, Kinecteen®
ATC-Code	N06BA04


 Zulassung und Präparate,
Pharmakodynamik und -kinetik


Dosierungsempfehlungen


 Nierenfunktionsstörungen


 Ähnliche Wirkstoffe


 Unerwünschte
Arzneimittelwirkungen


 Kontraindikationen
Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen

Dosierungsempfehlungen

Indikation: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Oral

- **Schnellfreisetzendes Präparat**
 - **3 Jahre bis 6 Jahre**
[15]
 - **Initialdosis:** 0,3 mg/kg/Tag in 2 Dosen.
 - **Erhaltungsdosis:** Initialdosis je nach klinischer Respons und Verträglichkeit wöchentlich um 5 mg/Tag erhöhen auf 0,3 - 0,8 mg/kg/Tag in 2 - 4 Dosen , max: 1,4mg/kg/Tag, jedoch nicht mehr als 30 mg/Tag.
 - Die Literatur empfiehlt eine maximale Dosierung von 1,4 mg/kg/Tag für diese Altersklasse. In der Praxis wird eine niedrigere maximale Dosis gehandhabt.
 - off-label
 - **6 Jahre bis 18 Jahre**
[15]
 - **Initialdosis:** 0,3 mg/kg/Tag in 2 - 4 Dosen.
 - **Erhaltungsdosis:** Initialdosis je nach klinischer Respons und Verträglichkeit wöchentlich um 5-10 mg/Tag erhöhen auf 0,3 - 2 mg/kg/Tag in 2 - 4 Dosen , max: 2mg/kg/Tag, jedoch nicht mehr als 60 mg/Tag.
 - Anwendungshinweis:

 **ATC-Gruppen**

 **Zuletzt angesehene Monographien**

 **Favoriten** 0



conc



Monographien 1

Methylphenidat

Ritalin®, Medikinet®, Concerta®, Equasym retard®, Kinecteen®

Methylphenidat

Wirkstoff	Methylphenidat
Handelsname	Ritalin®, Medikinet®, Concerta®, Equasym retard®, Kinecteen®
ATC-Code	N06BA04



Vergleiche ...



Berechne



Kommentare



Speichern



Zulassung und Präparate,
Pharmakodynamik und -kinetik



Dosierungsempfehlungen



Nierenfunktionsstörungen



Ähnliche Wirkstoffe



Unerwünschte
Arzneimittelwirkungen



Kontraindikationen
Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen

Zulassung der Dosierungsempfehlungen

- **Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)**
 - oral (Schnellfreisetzend)
 - ≥3 Jahre bis <6 Jahre: **off-label**
 - ≥6 Jahre bis <18 Jahre: zugelassen
 - oral (Retardierte Wirkstofffreisetzung)
 - ≥6 Jahre bis <12 Jahre: zugelassen
 - ≥12 Jahre bis <18 Jahre: zugelassen
 - oral (Modifizierte Wirkstofffreisetzung)
 - ≥6 Jahre bis <18 Jahre: zugelassen



Auszug aus Fachinformation

Präparate im Handel

Allgemein

Die im Handel befindlichen Präparate enthalten Methylphenidat in Form von



ATC-Gruppen



Zuletzt angesehene Monographien



Favoriten 0



Methylphenidat

[Vergleiche ...](#)
[Berechne](#)
[Kommentare](#)
[Speichern](#)

Monographien
1

Methylphenidat

Ritalin®, Medikinet®, Concerta®, Equasym retard®, Kinecteen®

 Unerwünschte
Arzneimittelwirkungen

 Kontraindikationen
Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen


Wechselwirkungen



Referenzen



Änderungsverzeichnis

Textauszug aus Fachinformation

Oral bei Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS)
Kinder und Jugendliche (≥6 bis <18 Jahre):

 als **sofort freisetzende Darreichungsform:**

- Initialdosis: 5 mg Methylphenidathydrochlorid 1-2-mal pro Tag (z.B. morgens und mittags)
- Steigerung der Tagesdosis in wöchentlichen Abständen um 5-10 mg möglich.
- Tagesmaximaldosis: 60 mg Methylphenidathydrochlorid
- Die Gesamttagesdosis sollte auf mehrere Einzelgaben (üblicherweise 2-3) verteilt werden.

 als **retardierte Darreichungsform:**

- Initialdosis: 18 mg Methylphenidathydrochlorid einmal täglich
- Umstellung von Patienten:
 - bisherige Dosis 5 mg Methylphenidat hydrochlorid 3-mal täglich: 18 mg Methylphenidat hydrochlorid retardiert einmal täglich
 - bisherige Dosis 10 mg Methylphenidat hydrochlorid 3-mal täglich: 36 mg Methylphenidat hydrochlorid retardiert einmal täglich
 - bisherige Dosis 15 mg Methylphenidat hydrochlorid 3-mal täglich: 54 mg Methylphenidat hydrochlorid retardiert einmal täglich

 als **Darreichungsform mit veränderter Wirkstofffreisetzung**


ATC-Gruppen



Zuletzt angesehene Monographien



Favoriten

0



[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[Datenschutz](#)
[Disclaimer](#)
[Nutzungshinweise/Zusatzinformationen](#)
[UAW-Meldung](#)


🔍

+ **Monographien** 263

⋮ **Acetazolamid**
Diamox®, Glaupax®, Acemit®

⋮ **Acetylcystein**
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)

⋮ **Acetylsalicylsäure**
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®; Synonym: ASS

⋮ **Aciclovir**
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®

⋮ **Adalimumab**
Amgevita®, Humira®

⋮ **Adapalen**
Dipalen®, Differin®

⋮ **Adrenalin**
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®; Syn: Epinephrin

⋮ **Aktivkohle**
Ultracarbon®

📁 **ATC-Gruppen**

👁 **Zuletzt angesehene Monographien**

❤ **Favoriten** 0

Methylphenidat

[Vergleiche ...](#)
[Berechne](#)
[Kommentare](#)
[Speichern](#)

- Ritalin LA kann **mit oder ohne** Nahrung eingenommen werden. Die Hartkapseln können im Ganzen geschluckt oder durch Verteilen des Inhalts auf einer kleinen Menge Nahrung verabreicht werden. Nicht zerdrücken, zerkleinern oder zerkauen.

Pharmakodynamik

Methylphenidat ist ein leichtes ZNS-Stimulans. Der Wirkmechanismus bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) ist nicht bekannt. Methylphenidat wird als Hemmer der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in das präsynaptische Neuron angesehen und erhöht die Freisetzung dieser Monoamine in den extraneuronalen Raum.

Pharmakokinetik

Es wurden folgende kinetische Parameter bei Verabreichung des schnell freisetzenden Präparats ermittelt (Shaywitz, Wigal, Wargin, Greenhill und Hungund):

C_{max} (0,3 mg/kg)	10-11 ng/ml
C_{max} (0,6 mg/kg)	20 ng/ml
Cl	5,5-10,2 l/h/kg
t_{1/2}	2,2-4,1 Stunden
Vd	15-40 l/kg
T_{max}	1,5-2,6 Stunden

Die Studie von Wigal untersucht, ob die Kinetik bei 4-5-Jährigen von der bei 6-8-Jährigen abweicht. C_{max} ist bei 4-5 Jahre alten Kindern signifikant höher, die Clearance signifikant niedriger. Die Werte für C_{max} und die Clearance dieser 4-5-Jährigen befinden sich jedoch innerhalb der Grenzen, die in anderen Studien an älteren Kindern ermittelt worden sind. Die Wirkung von Concerta kann länger als 12,5 h anhalten (Armstrong).



Suchen Wirkstoff oder Handelsname ... 

 **Monographien** 263

-  **Acetazolamid**
Diamox[®], Glaupax[®], Acemit[®]
-  **Acetylcystein**
Bromuc[®], ACC[®], NAC[®], Fluimucil[®], N-Acetylcystein (Syn)
-  **Acetylsalicylsäure**
Aspirin[®], Godamed[®], Alka-Seltzer classic[®], Acesal[®];
Synonym: ASS
-  **Aciclovir**
Acic[®], Zovirax[®], Virzin[®], Wariviron[®], Dynexan[®], Virupos[®]
-  **Adalimumab**
Amgevita[®], Humira[®]
-  **Adapalen**
Dipalen[®], Differin[®]
-  **Adrenalin**
Anapen[®], Emerade[®], Epipen[®], Fastjekt[®], Jext[®],
Suprarenin[®]; Syn: Epinephrin
-  **Aktivkohle**
Ultracarbon[®]
-  **Alendronsäure**
Fosamax[®], Fosavance[®], Binosto[®], Tevabone[®],
Tevanate[®]
-  **Alfacalcidol**
Bondiol[®], Doss[®], Einsalpa[®]
-  **Allopurinol**

 **ATC-Gruppen**

 **Zuletzt angesehene Monographien** 10

 **Favoriten** 0

Methylphenidat

Wirkstoff Methylphenidat
Handelsname Ritalin[®], Medikinet[®], Concerta[®], Equasym retard[®], Kinecteen[®]
ATC-Code N06BA04

-  Zulassung und Präparate,
Pharmakodynamik und -kinetik
-  Dosierungsempfehlungen
-  Nierenfunktionsstörungen
-  Ähnliche Wirkstoffe
-  Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
-  Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
-  Wechselwirkungen
-  **Referenzen**
-  Änderungsverzeichnis

-  **Vergleiche ...**
-  **Berechne**
-  **Kommentare**
-  **Speichern**

Referenzen

1. MTA Cooperative Group., National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment., *Pediatrics*, 2004, 113, 762-9
2. MTA Cooperative Group, National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder., *Pediatrics*, 2004, 113, 754-61
3. Greydanus DE, et al, Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult., *Dis Mon.*, 2007, 53, 70-131
4. Jensen PS, et al, 3-year follow-up of the NIMH MTA study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46, 989-1002
5. Greenhill LL, et al, ADHD Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder., *Pediatrics.*, 2002, 109, E39
6. Pelham WE, et al., Once-a-day Concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings, *Pediatrics*, 2001, 107(6), E105
7. Schachter HM, et al, How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis, *CMAJ*, 2001, 27;165, 1475-88
8. Swanson J, et al, Stimulant-related reductions of growth rates in the PATS, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*, 2006, 45, 1304-1
9. Van der Oord S, et al, Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis, *Clin Psychol Rev.*, 2008, Jun;28(5):, 783-800
10. Wigal T, et al, Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006, 45, 1294-303
11. Wigal SB, et al, Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder., *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2007, 17, 153-64
12. Wolraich ML, et al, Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Pediatrics.*, 2001, 108, 883-92
13. CBO, ADHD- Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen, www.cbo.nl, 2005
14. Greenhill L et al. , Correlations between motor persistence and plasma levels in methylphenidate-treated boys with ADHD., *Int J Neuropsychopharmacol.* , 2001 , Jun;4(2):, 207-15



[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[Datenschutz](#)
[Disclaimer](#)
[Nutzungshinweise/Zusatzinformationen](#)
[UAW-Meldung](#)



Cefuroxim

Wirkstoff Cefuroxim
Handelsname Elobact®, Cefurax®
ATC-Code J01DC02

Vergleiche ...

Berechne

Nierenfunktionsstörungen bei Kindern > 3 Monate

Anpassung bei Nierenfunktionsstörung wie angegeben:

GFR 50-80 ml/min/1.73 m2
Anpassung ist nicht erforderlich

GFR 30-50 ml/min/1.73 m2
Anpassung ist nicht erforderlich

GFR 10-30 ml/min/1.73 m2
100 Prozent der Einzeldosis und Dosierungsintervall: 24 Stunden
Bei parenteraler Verabreichung beträgt das Intervall zwischen zwei Verabreichungen 12 Stunden.

GFR < 10 ml/min/1.73 m2
100 Prozent der Einzeldosis und Dosierungsintervall: 48 Stunden
Bei parenteraler Verabreichung beträgt das Intervall zwischen zwei Verabreichungen 24 Stunden.

Klinische Konsequenzen

Nephrotoxische Symptome treten vor allem bei hohen Dosierungen, bei bereits bestehender Nierenfunktionsstörung und bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen nephrotoxischen Stoffen auf.

Bei Dialyse

Hämodialyse/peritoneale Dialyse (parenterale Verabreichung): 100% der normalen Einzeldosis und Intervall zwischen zwei Verabreichungen: 24 Stunden. Bei Hämodialyse ist die Dosis nach der Dialyse zu verabreichen.

Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik

Dosierungsempfehlungen

Nierenfunktionsstörungen

Ähnliche Wirkstoffe

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen

Referenzen

Änderungsverzeichnis

Monographien 263

Acetazolamid
Diamox®, Glau-pax®, Acemit®

Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)

Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®; Synonym: ASS

Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®

Adalimumab
Amgevita®, Humira®

Adapalen
Dipalen®, Differin®

Adrenalin
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®; Syn: Epinephrin

Aktivkohle
Ultracarbon®

Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®

Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®

Allopurinol

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehene Monographien 10

Favoriten 0

Kinderformularium.DE

Suchen Wirkstoff oder Handelsname ...

Monographien **263**

- Acetazolamid
Diamox®, Glaupax®, Acemit®
- Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)
- Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®,
Synonym: ASS
- Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®,
Virupos®
- Adalimumab
Amgevita®, Humira®
- Adapalen
Dipalen®, Differin®
- Adrenalin
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®,
Suprarenin®; Syn: Epinephrin
- Aktivkohle
Ultracarbon®
- Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®,
Tevanate®
- Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®
- Allopurinol

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehene Monographien **10**

Favoriten **0**

Cefuroxim

Wirkstoff Cefuroxim
Handelsname Elobact®, Cefurax®
ATC-Code J01DC02

Vergleiche ... Berechne

Kommentare Speichern

- Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik
- Dosierungsempfehlungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Ähnliche Wirkstoffe**
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- Wechselwirkungen
- Referenzen
- Änderungsverzeichnis

ANTIINFJEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG > ANTIBIOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG

ANDERE BETA-LACTAM-ANTIBIOTIKA

CEPHALOSPORINE DER 2. GENERATION

- Cefaclor
Panora®, InfectoCef® **J01DC04**

CEPHALOSPORINE DER 3. GENERATION

- Cefixim
Cephoral®, InfectoOpticef®, Suprax® **J01DD08**
- Cefotaxim
Claforen® **J01DD01**
- Ceftazidim
InfectoZidim® **J01DD02**

MONOBACTAME

- Aztreonam
Ceyston® **J01DF01**

CARBAPENEME

- Meropenem **J01DH02**



[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[Datenschutz](#)
[Disclaimer](#)
[Nutzungshinweise/Zusatzinformationen](#)
[UAW-Meldung](#)



 **Monographien** 263

 **Vergleiche ...**

 **Berechne**

- Acetazolamid**
Diamox[®], Glaupax[®], Acemit[®]
- Acetylcystein**
Bromuc[®], ACC[®], NAC[®], Flumucil[®], N-Acetylcystein (Syn)
- Acetylsalicylsäure**
Aspirin[®], Godamed[®], Alka-Seltzer classic[®], Acesal[®],
Synonym: ASS
- Aciclovir**
Acic[®], Zovirax[®], Virzin[®], Wariviron[®], Dynexan[®],
Virupos[®]
- Adalimumab**
Amgevita[®], Humira[®]
- Adapalen**
Dipalen[®], Differin[®]
- Adrenalin**
Anapen[®], Emerade[®], Epipen[®], Fastjekt[®], Jext[®],
Suprarenin[®]; Syn: Epinephrin
- Aktivkohle**
Ultracarbon[®]
- Alendronsäure**
Fosamax[®], Fosavance[®], Binosto[®], Tevabone[®],
Tevanate[®]
- Alfacalcidol**
Bondiol[®], Doss[®], Einsalpha[®]
- Allopurinol**

Dextromethorphan

Wirkstoff Dextromethorphan
Handelsname Silomat[®]; Syn.: DMP
ATC-Code R05DA09

-  Zulassung und Präparate,
Pharmakodynamik und -kinetik
-  Dosierungsempfehlungen
-  Nierenfunktionsstörungen
-  Ähnliche Wirkstoffe
-  **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**
-  Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
-  Wechselwirkungen
-  Referenzen
-  Änderungsverzeichnis

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

Dystonie
[Ref.]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Folgende UAW wurden sehr häufig, häufig oder gelegentlich beobachtet (≥0,1 %):

- Schwindelgefühl
- Fatigue
- Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Erbrechen

Folgende schwerwiegende UAW wurden zudem selten, sehr selten oder mit unbekannter Häufigkeit beobachtet (<0,1 %):

- Bronchospasmus

[Ref.]

 ATC-Gruppen

Zuletzt angesehene Monographien 10

 Favoriten 0

Kinderformularium.DE

Suchen Wirkstoff oder Handelsname ...

Monographien 263

- Acetazolamid
- Acetylcystein
- Acetylsalicylsäure
- Aciclovir
- Adalimumab
- Adapalen
- Adrenalin
- Aktivkohle
- Alendronsäure
- Alfacalcidol
- Allopurinol

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehen Monographien 10

Favoriten 0

Hydrochlorothiazid

Wirkstoff Hydrochlorothiazid
Handelsname Esidrix®; Syn: HCT
ATC-Code C03AA03

- Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik
- Dosierungsempfehlungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Ähnliche Wirkstoffe
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**
- Kontraindikationen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- Wechselwirkungen
- Referenzen
- Änderungsverzeichnis

Vergleiche ... Berechne

Kommentare Speichern

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Kindern

Studien an Erwachsenen haben gezeigt, dass eine längere Anwendung von Hydrochlorothiazid die Haut anfälliger für Schäden durch UV-Strahlung macht und somit Hautkrebs verursachen kann [Pedersen 2018]. Es ist nicht bekannt, ob der gleiche Effekt bei Kindern auftritt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

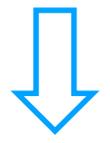
Folgende UAW werden als sehr häufig, häufig oder gelegentlich gelistet:

- **Hypokaliämie** (insbesondere bei höheren Dosen), Erhöhung der Serumlipide, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie
- Orthostatische Hypotonie (kann durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden)
- Appetitlosigkeit, leichte Übelkeit und Erbrechen
- Urtikaria und andere Formen eines Hautausschlags
- Potenzstörungen

[Ref.]

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] (**Rote-Hand-Brief vom 17.10.2018**) [Ref.]

Die vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.



Home | Änderungsverzeichnis | Neuigkeiten | Datenschutz | Disclaimer | Nutzungshinweise/Zusatzinformationen | UAW-Meldung

Metoclopramid

Wirkstoff Metoclopramid
Handelsname Paspertin®, MCP
ATC-Code A03FA01

- Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik
- Dosierungsempfehlungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Ähnliche Wirkstoffe
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**
- Wechselwirkungen
- Referenzen
- Änderungsverzeichnis

Spezielle Kontraindikationen bei Kindern

- Kinder unter einem Jahr**
- Gastrointestinale Blutung, mechanische Obstruktion oder gastrointestinale Perforation, wobei die Stimulanz der gastrointestinalen Motilität ein Risiko darstellt.
- Durch Neuroleptika oder Metoclopramid **hervorgerufene Spätdyskinesie** in der Anamnese.

Kontraindikationen

- Verdacht auf oder bestätigtes Phäochromozytom aufgrund des Risikos schwerer hypertensiver Episoden
- Vorgeschichte neuroleptischer oder durch Metoclopramid verursachter **Spätdyskinesie**
- Epilepsie** (gesteigerte Anfallshäufigkeit und -stärke)
- Morbus Parkinson**
- Kombination** mit Levodopa oder dopaminergen Agonisten
- Bekannte Vorgeschichte von **Methämoglobinämie** mit Metoclopramid oder eines **NADH-Cytochrom-b5-Reduktase Mangels**

Die vollständige Auflistung aller Kontraindikationen ist den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

[Ref.]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

Bei Kindern ist Metoclopramid aufgrund des starken Risikos extrapyramidaler Nebenwirkungen nur bei schwerer Übelkeit und Erbrechen mit bekannter Ursache angebracht, wofür sich die Behandlung mit anderen Mitteln als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat oder nicht möglich ist.

Es ist zu berücksichtigen, dass **extrapyramidale Nebenwirkungen** bei therapeutischen Dosen und bei Kindern aller Altersklassen auftreten können, auch wenn extrapyramidale Nebenwirkungen vor allem bei Kindern unter 1 Jahr verzeichnet werden.

Vergleiche ...

Berechne

Kommentare

Speichern

Monographien 263

- Acetazolamid
Diamox®, Glaupax®, Acemit®
- Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)
- Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®,
Synonym: ASS
- Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®,
Virupos®
- Adalimumab
Amgevita®, Humira®
- Adapalen
Dipalen®, Differin®
- Adrenalin
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®,
Suprarenin®; Syn: Epinephrin
- Aktivkohle
Ultracarbon®
- Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®,
Tevanate®
- Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®
- Allopurinol

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehen 10 Monographien

Favoriten 0

- Monographien 263
- Acetazolamid
Diamox®, Glaupax®, Acemit®
- Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)
- Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®; Synonym: ASS
- Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®
- Adalimumab
Amgevita®, Humira®
- Adapalen
Dipalen®, Differin®
- Adrenalin
Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®; Syn: Epinephrin
- Aktivkohle
Ultracarbon®
- ATC-Gruppen
- Zuletzt angesehene Monographien
- Favoriten 0

Dextromethorphan

Wirkstoff Dextromethorphan
Handelsname Silomat®; Syn.: DMP
ATC-Code R05DA09

Vergleiche ... Berechne

Kommentare Speichern

- Zulassung und Präparate, Pharmakodynamik und -kinetik
- Dosierungsempfehlungen
- Nierenfunktionsstörungen
- Ähnliche Wirkstoffe
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Interaktionspartner	Grund	Handlungsempfehlung
Linezolid	erhöhtes Risiko einer Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom)	erhöhtes Risiko einer Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom)
SSRIs, z.B. Fluoxetin, Sertralin	erhöhtes Risiko einer Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom)	erhöhtes Risiko einer Serotonin-Toxizität (Serotonin-Syndrom)
Zentraldämpfende Substanzen, z.B. Ethanol, 4-Hydroxybutansäure	verstärkte zentraldämpfende Wirkung möglich	Kombination vermeiden, bzw. alkoholfreie Alternative erwägen
Sekretolytika, z.B. Acetylcystein, Ambroxol	nur bei Patienten mit vorliegenden Atemwegserkrankungen, die mit einer Hypersekretion von Schleim einhergehen relevant. Risiko eines Sekretstaus	Sinnhaftigkeit der Kombination prüfen
Potente CYP2D6-Inhibitoren, z.B. Bupropion, Fluoxetin, Haloperidol, Artemether/Lumefantrin	(stark) erhöhte Serumkonzentration von Dextromethorphan möglich	Falls Kombination notwendig ist, auf verstärkte Dextromethorphan-Wirkung und Nebenwirkungen überwachen. Ggf. Dosis reduzieren

Die vollständige Auflistung aller Wechselwirkungen ist den aktuellen Fachinformationen und einschlägigen Wechselwirkungsdatenbanken zu entnehmen.

- +
Monographien 263
- ...
Acetazolamid
Diamox®, Glaupax®, Acemit®
- ...
Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Fluimucil®, N-Acetylcystein (Syn)
- ...
Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®; Synonym: ASS
- ...
Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®
- ...
Adalimumab
Amgevita®, Humira®
- ...
Adapalen
Dipalen®, Differin®
- ...
Adrenalin
Anapen®, Emerade®, EpiPen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®; Syn: Epinephrin
- ...
Aktivkohle
Ultracarbon®
- ...
Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®
- ...
Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®
- ...
Allopurinol
- 📁
ATC-Gruppen
- 👁
Zuletzt angesehene Monographien 10
- ❤
Favoriten 0

Dextromethorphan

Wirkstoff Dextromethorphan
Handelsname Silomat®; Syn.: DMP
ATC-Code R05DA09


 Vergleiche ...


 Berechne


 Kommentare


 Speichern

- 
 Zulassung und Präparate,
 Pharmakodynamik und -kinetik
- 
 Dosierungsempfehlungen
- 
 Nierenfunktionsstörungen
- 
 Ähnliche Wirkstoffe
- 
 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- 
 Kontraindikationen
 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- 
 Wechselwirkungen
- 
 Referenzen

Änderungsverzeichnis

- 24 März 2020 12:50: Neue Monographie


 Änderungsverzeichnis

Kinderformularium.DE

[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[Datenschutz](#)
[Disclaimer](#)

[Nutzungshinweise/Zusatzinformationen](#)

[UAW-Meldung](#)

🔍

+ Monographien 263

📁 ATC-Gruppen

👁 Zuletzt angesehene Monographien 10

❤ Favoriten 0

Nutzungshinweise/Zusatzinformationen

Abkürzungsverzeichnis

Allgemeine Hinweise zur Anwendung von Antidepressiva und Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter

Als App auf dem Smartphone

Altersangaben bei Früh-/Neugeborenen

Dosierungsangaben

Fingertip-Unit (FTU) - Hinweis zur Anwendung von Dermatika

Geeignete Darreichungsformen für Kinder

Hilfsstoffe

Nutzungshinweise Rechenmodul

Präparate im Handel

Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Referenzperzentilen

Stufenschema Asthmatherapie

Zulassungsstatus

⋮ Acetazolamid
Diamox®, Glaupax®, Acemit®

⋮ Acetylcystein
Bromuc®, ACC®, NAC®, Flui mucil®, N-Acetylcystein (Syn)

⋮ Acetylsalicylsäure
Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®; Synonym: ASS

⋮ Aciclovir
Acic®, Zovirax®, Virzin®, Wariviron®, Dynexan®, Virupos®

⋮ Adalimumab
Amgevita®, Humira®

⋮ Adapalen
Dipalen®, Differin®

⋮ Adrenalin
Anapen®, Emerade®, Epi pen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®; Syn: Epinephrin

⋮ Aktivkohle
Ultracarbon®

⋮ Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®

⋮ Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®

⋮ Allopurinol



[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[DISCLAIMER](#)
[Datenschutz](#)
[Nutzungshinweise](#)
[UAW-Meldung](#)

[Julia Zahn](#)


 Monografien
132

- Virzin®
- Adalimumab
Humira®
- Agalsidase alfa
Replagal
- Aktivkohle
Ultracarbon®
- Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®
- Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®
- Allopurinol
Zyloric®, Epidropal®
- Alprazolam
Tafil®
- Ambroxol
Mucosolvan®
- Amiodaron
Cordarex®, Cordarone®
- Amlodipin
Norvasc®
- Amoxicillin
Infectomox®

 ATC-Gruppen

 Zuletzt angesehene Monografien
10

 Favoriten
0

Hilfsstoffe

[← Zurück zur Übersichtsseite Nutzungshinweise](#)

Hilfsstoffe können bei Kindern, insbesondere Neugeborenen, zu schweren Nebenwirkungen oder Hypersensitivitätsreaktionen führen.

- **Acesulfam**
- **Aspartam**
- **Benzalkoniumchlorid**
- **Benzoessäure**
- **Benzylalkohol**
- **Borsäure**
- **Cyclamat**
- **Cyclodextrine**
- **Ethanol**
- **Fructose**
- **Gluten**
- **Lactose**
- **Methyl-4-hydroxybenzoat**
- **Phenylalanin**
- **Polysorbat 20/40/45/60/80**
- **Propyl-4-hydroxybenzoat**
- **Propylenglykol**
- **Saccharin**
- **Sorbitol**
- **Sucralose**
- **Sulfite**
- **Potentiell allergene Stoffe (Ergänzung)**

Acesulfam



 **Monografien** 132

- Virzin®
- Adalimumab
Humira®
- Agalsidase alfa
Replagal
- Aktivkohle
Ultracarbon®
- Alendronsäure
Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Tevabone®, Tevanate®
- Alfacalcidol
Bondiol®, Doss®, Einsalpa®
- Allopurinol
Zyloric®, Epidropal®
- Alprazolam
Tafil®
- Ambroxol
Mucosolvan®
- Amiodaron
Cordarex®, Cordarone®
- Amlodipin
Norvasc®
- Amoxicillin
Infectomox®

 **ATC-Gruppen**

 **Zuletzt angesehene Monografien** 10

 **Favoriten** 0

Benzylalkohol

Benzylalkohol wird Arzneimitteln als Konservierungsstoff beigelegt.^[1] Neugeborene können Benzylalkohol nicht über Benzoessäure in Hippuursäure metabolisieren, wodurch es vor allem zur Kumulation von Benzoessäure (im ZNS) kommt.^[1,3] Ab einer Dosis von **100 - 200 mg/kg** Benzylalkohol pro Tag traten bei mehreren Neugeborenen folgende Nebenwirkungen auf: metabolische Azidose, Vasodilation, Paralyse, epileptische Anfälle, Atemnot und Tod (**Gaspung Syndrom**).^[3,4,5]

Die strikte Kontraindikation der EMA, für Kinder unter 3 Jahren bei einer Exposition von über 90mg/kg/Tag bei Anwendung eines bestimmten Präparates entsprechend der Fachinformation, wurde mittlerweile wieder etwas gelockert, sodass die Anwendung benzylalkoholhaltiger Präparate seit dem nur noch **bei Früh- und Neugeborenen kontraindiziert** ist.^[3]

Vorsicht ist besonders auch bei Kombination mit Präparaten geboten, die Benzoessäure als Konservierungsmittel enthalten.^[15]

Dennoch kann Benzylalkohol kann bei **Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktische Reaktionen** hervorrufen.^[2] Bei Langzeittherapie (Behandlung länger als drei Wochen) sollten in regelmäßigen Abständen das Blutbild sowie die Leber- und Nierenfunktion kontrolliert werden.

Borsäure

Borsäure und Borate können die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Außerdem können auch ungeborene Kinder geschädigt werden. Durch die EMA wurden folgende Sicherheitsgrenzen festgelegt [2,23]:

Alter	Sicherheitsgrenze in mg Bor/Tag (5,7 mg Borsäure = 1 mg Bor)
< 2 Jahre	1
2 - <12 Jahre	3
12 - < 18 Jahre	7

Cyclamat

Der Acceptable Daily Intake (ADI) von Cyclamat liegt bei 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag.^[22] Eine im Tiermodell beobachtetes erhöhtes Risiko für Blasenkrebs konnte in späteren präklinischen Studien nicht mehr bestätigt werden.^[22]

Cyclodextrine

In hohen oralen Dosen können Cyclodextrine bei Tieren **reversible Diarrhoe** und **Erweiterung des Caecum** verursachen. Bei einer Einnahme von über 200





UAW-Meldung

Bitte kennzeichnen Sie ausgefüllte UAW- und MF-Meldungebögen vor dem Versenden mit einem entsprechenden **KiDSafe-Aufkleber!**

Wir bitten Sie darum, bei MF-Meldungen nach Möglichkeit auch den zusätzlichen Berichtsbogen auszufüllen.

[UAW-Meldung](#)

[MF-Meldung - Basisinformationen](#)

[MF-Meldung - Zusatzinformationen](#)

Vielen Dank für Ihren Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei pädiatrischen Patienten!

Monografien 54

- ... [Acetazolamid](#)
- ... [Acetylcystein](#)
Bromuc®, ACC, NAC®, Fluimucil®
- ... [Acetylsalicylsäure](#)
ASS, Aspirin®, Godamed®, Alka-Seltzer classic®, Acesal®
- ... [Aripiprazol](#)
- ... [Atomoxetin](#)
Strattera®
- ... [Azithromycin](#)
Zithromax
- ... [Aztreonam](#)
Cayston®
- ... [Biperiden](#)
Akineton
- ... [Carbamazepin](#)
- ... [Cefaclor](#)
Panoral, InfectoCef
- ... [Cefotaxim](#)
Claforan®
- ... [Ceftazidim](#)
Zavifecta®, InfectoZidim®
- ... [Cefuroxim](#)
Elobact®, Cefurax®
- ... [Cetirizin](#)

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehene Monografien 10

Favoriten 0

Kinderformularium.DE

[Home](#)
[Änderungsverzeichnis](#)
[Neuigkeiten](#)
[DISCLAIMER](#)
[Datenschutz](#)
[Nutzungshinweise](#)
[UAW-Meldung](#)

Julia Zahn

Monografien
53

- ... **Dimetinden**
Fenistil®
- ... **Epinephrin**
Adrenalin (syn.), Anapen®, Emerade®, Epipen®, Fastjekt®, Jext®, Suprarenin®
- ... **Fluconazol**
Diflucan®, Fungata®
- ... **Furosemid**
Lasix
- ... **Ibuprofen**
Nurofen®, Ib-u-ron®, Dolormin®, Imbun®, Pedea®
- ... **Infliximab**
Remicade®, Inflectra®
- ... **Lactulose**
Bifiteral®, Florolac®
- ... **Levocetirizin**
Xusal®
- ... **Levothyroxin**
Euthyrox®, Eferox®, L-Thyroxin (Syn.)
- ... **Melatonin**
Circadin
- ... **Mercaptopurin**
Puri-Nethol, Xaluprin
- ... **Methotrexat**

ATC-Gruppen

Zuletzt angesehene Monografien
10

Favoriten
0

Ibuprofen

Wirkstoff Ibuprofen

Handelsname Nurofen®, Ib-u-ron®, Dolormin®, Imbun®, Pedea®

ATC-Code M01AE01

Allgemeine Informationen

Dosierungsvorschläge

Nierenfunktionsstörungen

Behandlungsalternativen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Kontraindikationen
Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen

Wechselwirkungen

Referenzen

Änderungsverzeichnis

Dosen

Gehe zu:

Indikation: Fieber und Schmerzen

Oral

- **3 Monate bis 12 Jahre**
[6]
 - 20 - 30 mg/kg/Tag in 3 - 4 Dosen
 - Behandlungsdauer:
maximal über 3 Tage
- **12 Jahre bis 18 Jahre**
[6]
 - 200 - 400 mg/Dosis bei Bedarf max. 6 ED , max: 1.200mg/Tag

Rektal

- **3 Monate bis 12 Jahre**
[5]
 - 20 - 30 mg/kg/Tag in 3 - 4 Dosen
- **12 Jahre bis 18 Jahre**
[5]
 - 500 mg/Dosis bei Bedarf max. 3 ED , max: 1.500mg/Tag

Indikation: Prävention und Behandlung akuter Schmerzen/postoperativer Schmerzen

Oral

Vergleiche ...

Berechne

Kommentare

Speichern

  Dosisberechnung: Cefaclor 

 Bitte lesen Sie vor Gebrauch des Dosisrechners die [Bedienungsanleitung](#).

Schritt 1 

GEBURTSDATUM

GEWICHT  kg



Übersicht

Wirkstoff
Cefaclor

Alter
8 Jahre

Gewicht
25 kg

Indikation
Noch nicht eingegeben

Applikationsweg
Noch nicht eingegeben

Dosis für Berechnung auswählen

⊕ ⊖
× =
CE Dosisberechnung: Cefaclor
ⓧ

⚠ Bitte lesen Sie vor Gebrauch des Dosisrechners die [Bedienungsanleitung](#).

Schritt 2

INDIKATION

Schwere Infektionen und Otitis media

APPLIKATIONSWEG

Oral

DOSIERUNGSFREQUENZ

3 x pro Tag

Vorheriger Schritt

Nächster Schritt

Übersicht

Wirkstoff
Cefaclor

Alter
8 Jahre

Gewicht
25 kg

Indikation
Schwere Infektionen und Otitis media

Applikationsweg
Oral

Dosierungsfrequenz
3 x pro Tag

Dosis für Berechnung auswählen
1 Monat bis 18 Jahre
[1]
40 mg/kg/Tag in 3 Dosen , max: 1 g/Tag.

⏪
⏩

☒
☒
Dosisberechnung: Cefaclor
✕

⚠ Bitte lesen Sie vor Gebrauch des Dosisrechners die [Bedienungsanleitung](#).

Ergebnis

Empfohlene Dosierung

3x pro Tag 333 mg oral
Tagesdosis 1.000 mg/Tag

Vorheriger Schritt
mg in ml umrechnen

Übersicht

Wirkstoff
Cefaclor

Alter
8 Jahre

Gewicht
25 kg

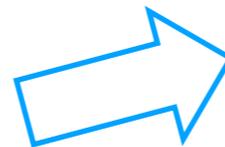
Indikation
Schwere Infektionen und Otitis media

Applikationsweg
Oral

Dosierungsfrequenz
3 x pro Tag

Dosis für Berechnung auswählen
1 Monat bis 18 Jahre
[\[1\]](#)
40 mg/kg/Tag in 3 Dosen , max: 1 g/Tag.

Zusatzinformationen



☰
☹
Dosisberechnung: Cefaclor
✕

⚠ Bitte lesen Sie vor Gebrauch des Dosisrechners die [Bedienungsanleitung](#).

Ergebnis

Empfohlene Dosierung

3x pro Tag 333 mg oral
Tagesdosis 1.000 mg/Tag

Konzentration (flüssige Darreichungsform)

mg
pro

ml

Empfohlene Dosierung für ausgewählten Wirkstoff

6,66ml · 3x pro Tag · oral verabreichen

[Zurück zur Übersicht](#)

Übersicht

Wirkstoff
Cefaclor

Alter
8 Jahre

Gewicht
25 kg

Indikation
Schwere Infektionen und Otitis media

Applikationsweg
Oral

Dosierfrequenz
3 x pro Tag

Dosis für Berechnung auswählen
1 Monat bis 18 Jahre
[1]
40 mg/kg/Tag in 3 Dosen , max: 1 g/Tag.

Zusatzinformationen

[Ein Problem melden](#)

Auszug aus Präparate-Übersicht:

Präparate im Handel (Beispiele):

Präparat	Konzentration	Aroma	Referenz
Panoral® Trockensaft	125 mg/ 5 mL	Erdbeere	[4]
Panoral forte® Trockensaft	250 mg/ 5 mL	Erdbeere	[4]
InfectoCef® Saft	125 mg/ 5 mL	Erdbeere (125 mg- u. 250 mg-Saft)	[5]
	250 mg/ 5 mL	Aprikose (500 mg-Saft)	
CEC® Trockensaft	125 mg/ 5 mL	Erdbeere/Himbeere	[6]
CEC forte® Trockensaft	250 mg/ 5 mL	Erdbeere/Himbeere	[6]

Home
Änderungsverzeichnis
Neuigkeiten
DISCLAIMER
Datenschutz
Nutzungshinweise
UAW-Meldung
Julia Zahn


Cefaclor

Wirkstoff Cefaclor

Handelsname Panorol, InfectoCef

ATC-Code J01DC04

-  Allgemeine Informationen
-  Dosierungsvorschläge
-  Nierenfunktionsstörungen
-  Behandlungsalternativen
-  Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
-  Kontraindikationen
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
-  Wechselwirkungen
-  Referenzen
-  Änderungsverzeichnis

Dosen

Indikation: Infektionen

Oral

- o 1 Monat bis 18 Jahre [1]
- 20 mg/kg/Tag in 3 Dosen , max: 1g/Tag

Indikation: Schwere Infektionen und O...

Oral

- o 1 Monat bis 18 Jahre [1]
- 40 mg/kg/Tag in 3 Dosen , max: 1g/Tag

Vorschlag für Cefaclor

Wir freuen uns über Verbesserungsvorschläge für unsere Datenbank. Bitte beschreiben Sie möglichst eindeutig den Sachverhalt und/oder Vorschläge zur Verbesserung. Für den Fall, dass wir weitere Informationen von Ihnen benötigen, werden wir Sie diesbezüglich kontaktieren.

Ihre Kontaktdaten

<small>Name</small>	<small>Telefonnummer</small>	<small>E-Mail-Adresse</small>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<small>Beruf</small>	<small>Arbeitsstätte (Krankenhaus / Praxis / Apotheke)</small>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Änderungsvorschlag

Nachricht betrifft den Wirkstoff: Cefaclor

Referenzen (Bitte geben Sie entsprechende Referenzen an und laden Sie diese wenn möglich als Datei hoch)

Laden Sie eine Datei hoch (max. 5 MB)

Keine Datei ausgewählt.

Ich habe die [Datenschutzerklärung](#) zur Kenntnis genommen.

Ich bin kein Roboter.

Datenschutzerklärung · Nutzungsbedingungen

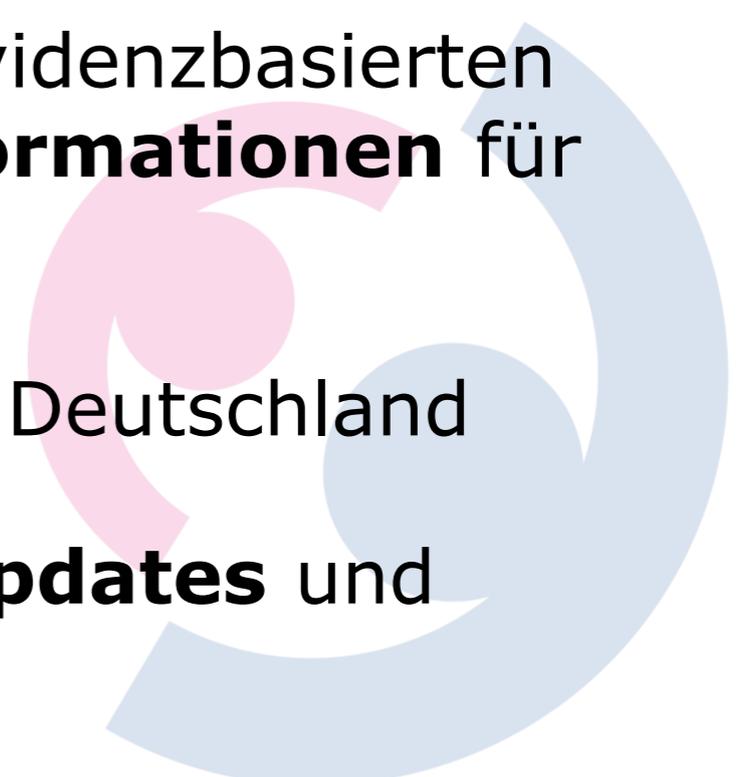
 Vergleiche ...

 Berechne

 Kommentare

 Speichern

Ausblick nach KiDSafe

- Daten zur Validierung/Akzeptanz der Nutzer während KiDSafe
 - Optimierung/Anpassung des Systems
 - Übernahme in Regelversorgung/dauerhafte Finanzierung
 - Verfügbarkeit einer Datenbank mit evidenzbasierten **Dosierungs- und Anwendungsinformationen** für **Kinderarzneimittel**
 - Aufbau eines **Experten-Gremiums** für Deutschland
 - Verstärkungskonzept → regelmäßige **Updates** und **Erweiterung** der Datenbank
- 

Kinder- und Jugendklinik

Universitätsklinikum Erlangen

E-Mail: formularium.kinder@uk-erlangen.de



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt - Projektleitung:
Prof. Dr. rer. nat. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel: 09131-8536874
E-Mail: ki-kidsafe@uk-erlangen.de





KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



Pharmakologische Besonderheiten der Pädiatrie



osierung bei Adipositas



Kinder und Jugendliche von 3 -17 Jahren

Häufigkeit von **Übergewicht** (BMI > P90): **15 %**

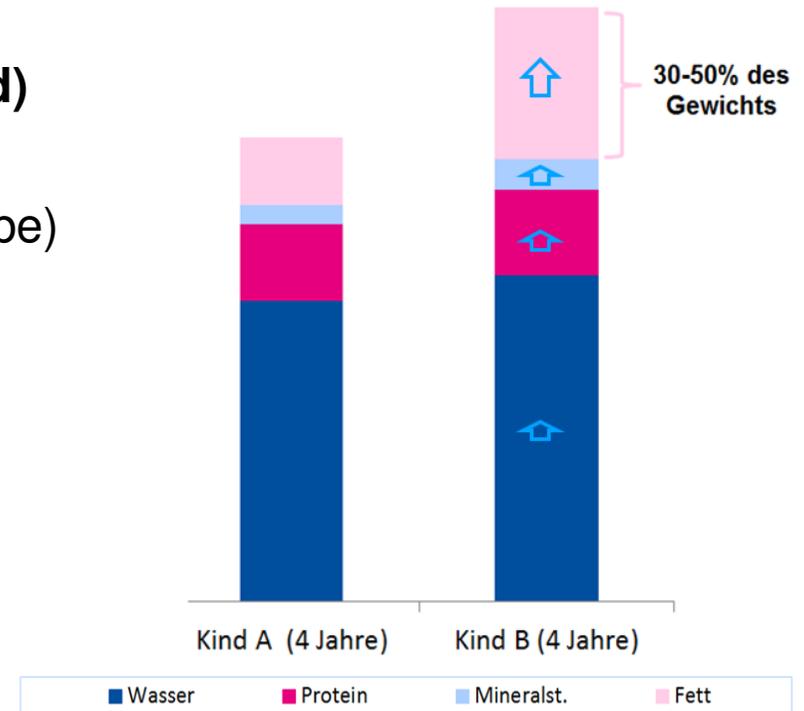
- ca. 1,9 Millionen übergewichtige Kinder und Jugendliche
- auf Basis der Referenzdaten von 1985-1999: **Anstieg um 50%**

Häufigkeit von **Adipositas** (BMI > P97): **6,3 %**

- ca. 800 000 der 1,9 Mill. übergewichtigen Kinder und Jugendlichen sind adipös

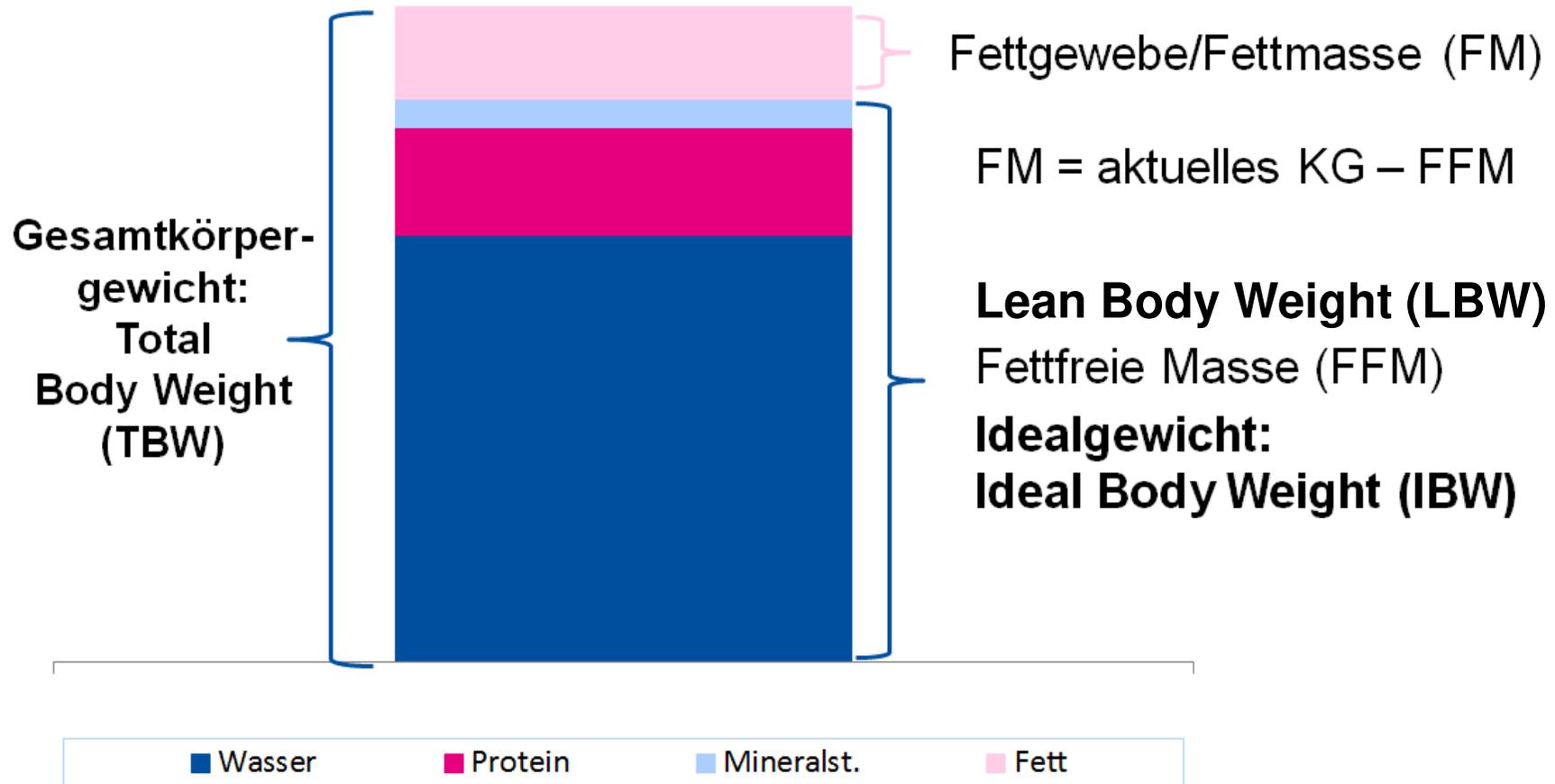


- **Änderung des Verteilungsvolumens (Vd)**
für lipophile (hydrophobe) Substanzen
(Verteilung der Medikamente im Fettgewebe)
- **Änderung der Clearance (Cl)**,
da durch die Fettleber eine verminderte
hepatische Clearance postuliert wird.
- **Problem:**
 - Medikamente mit
 - Verteilung ausschließlich im Extrazellularraum
 - geringer therapeutischer Breite
 - Exzessive Verteilung im Fettgewebe bei lipophilen Medikamenten
 - Standarddosis – Unterdosierung (Antibiotika?)



- Dosierung nach Alter
- Dosierung nach Körperoberfläche → Chemotherapie
- Dosierung nach Gewicht (oder nach Idealgewicht?)

UK Resuscitation Council	≈ Idealgewicht
1 – 10 Jahre	Gewicht (kg) = 2 x (Alter in Jahren + 4)
Advanced Pediatric Life Support (APLS) Formel	≈ Gesamtkörpergewicht
1 – 12 Monate	Gewicht (kg) = (0,5 x Alter in Monaten) + 4
1 – 5 Jahre	Gewicht (kg) = (2 x Alter in Jahren) + 8
6 – 12 Jahre	Gewicht (kg) = (3 x Alter in Jahren) + 7



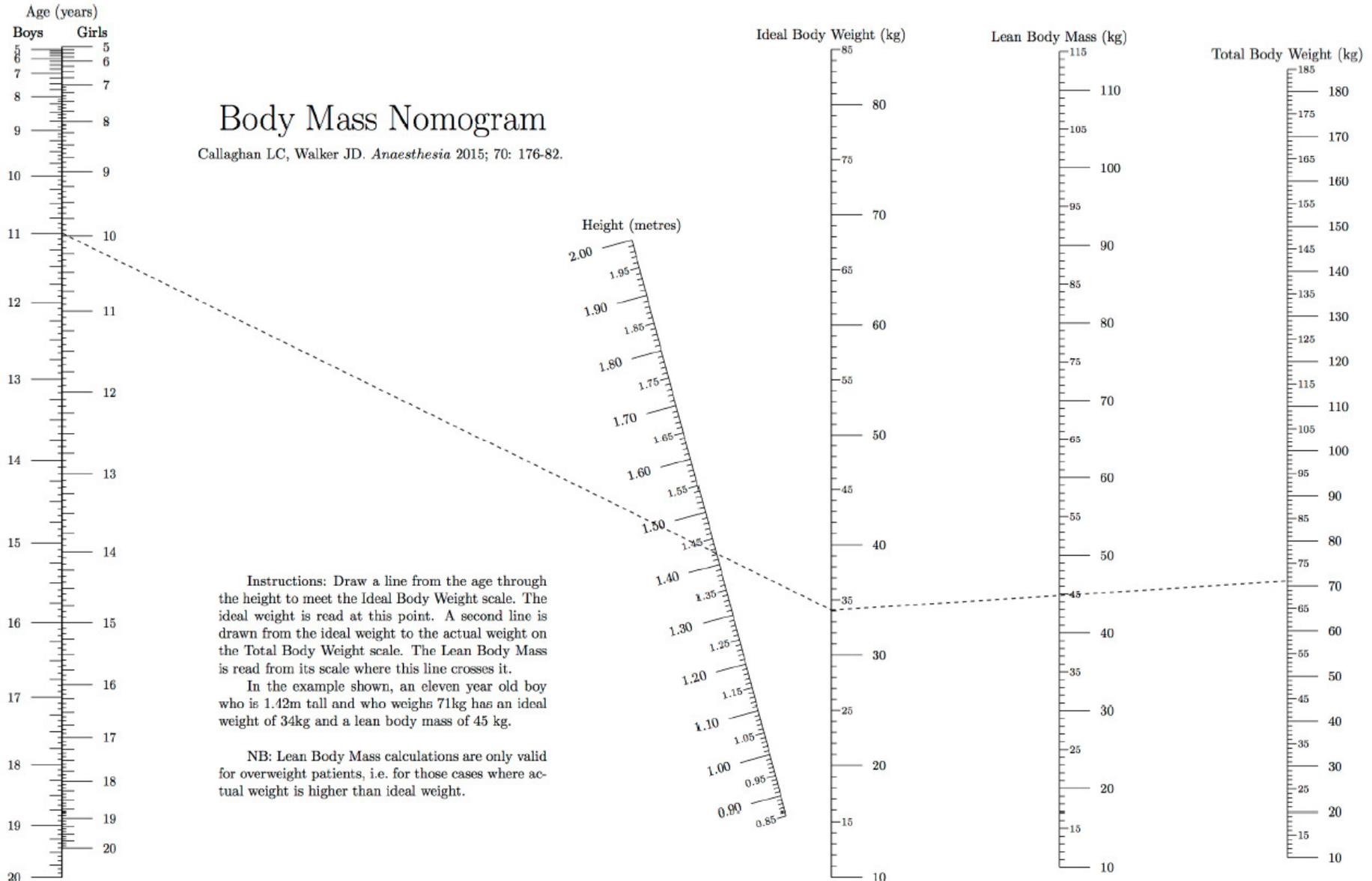
Berechnung **Adjusted Body Weight (ABW)**

z.B. Aminoglykoside bei Erwachsenen (Faktor = 0,4)

$$ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$$

Metrics of body size	Formula
TBW, kg	Total body weight
LBW, kg	Male: $(1.1 \times TBW) - (0.0128 \times BMI \times TBW)$ Female: $(1.07 \times TBW) - (0.0148 \times BMI \times TBW)$
IBW, kg	BMI 50th percentile for age and gender (children)
ABW, kg	$IBW + (0.4 \times (TBW - IBW))$
BSA, m ²	$TBW \times 0.024265 \times \text{height (cm)}$ $0.3964 \times TBW$ $(\text{kg})^{0.5378}$ or $(TBW \times \text{height (cm)})^{1/2} / 3.600$
Allometric scaling	$CL_{\text{child}} = CL_{\text{adult}} (TBW_{\text{child}}/70)^b$ b = the allometric coefficient for CL, usually set at 0.75. Oral dose in steady state (ss) is then: $Dose_{\text{oral}} = C_{\text{av,ss}} \times CL \times \tau / F$

LBW, lean body weight; ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; IBW, ideal body weight; BSA, body surface area; C_{av} , average plasma concentration in steady state; τ , dose interval; F , bioavailability.



Normale Fettmasse (NFM)

$$\text{NFM} = \text{FFM} + f \text{ Fett} \times \text{FM}$$

f Fett = Anteil an FM, der das Verteilungsvolumen oder die Clearance eines Medikaments beeinflusst (für jedes Medikament spezifisch)

wenn f Fett = 0	FFM bestimmt allein die Bezugsgröße für die Medikamentendosis
wenn f Fett = 1	aktuelles KG (=TBW) bestimmt allein die Bezugsgröße für die Medikamentendosis

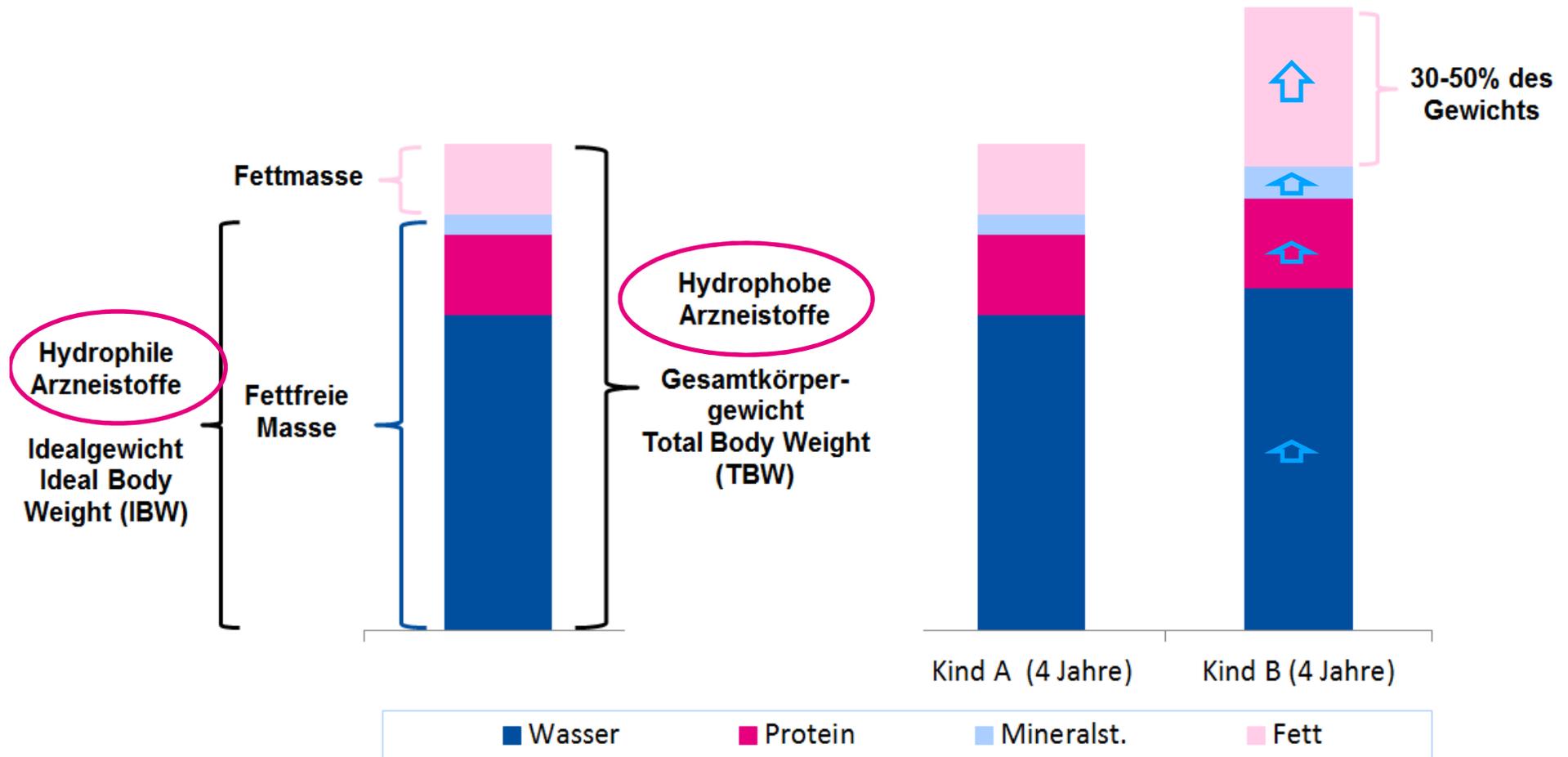
f Fett bisher nur für wenige Medikamente ermittelt.



Bis andere Berechnungsgrundlage vorliegt, sollte für betroffene Medikamente nach Idealgewicht dosiert werden.



Arzneistoffe mit **geringer therapeutischer Breite** und **geringem Verteilungsvolumen**
 → Dosierung nach Idealgewicht



Medikamente, die bei adipösen Kindern nach Idealgewicht dosiert werden müssen

Antibiotika	Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Vancomycin
Virostatika	Aciclovir
Lokalanästhetika	Atracurium, Lidocain, Vecuronium
Bronchodilatoren	Aminophyllin, Theophyllin
Schmerzmittel	Fentanyl
Antiprozoikum/ Antirheumatikum	Hydroxychloroquin

Mod. nach Paediatric Formulary Committee

- Bei adipösen Kindern müssen hydrophile Medikamente mit geringer therapeutischer Breite nach dem Idealgewicht dosiert werden.
- Für lipophile Medikamente wird nach dem aktuellen Körpergewicht (TBW) dosiert.
- Für partielle lipophile Medikamente wird das adjustierte Körpergewicht verwendet.
- Die Erhaltungsdosis wird auf das fettfreie Körpergewicht (LBM) berechnet, da das Fettgewebe gesättigt ist.
- Gewichts-basierte Dosierung bis 40kg
Ab 40kg sollte Erwachsenenendosis nicht überschritten werden.

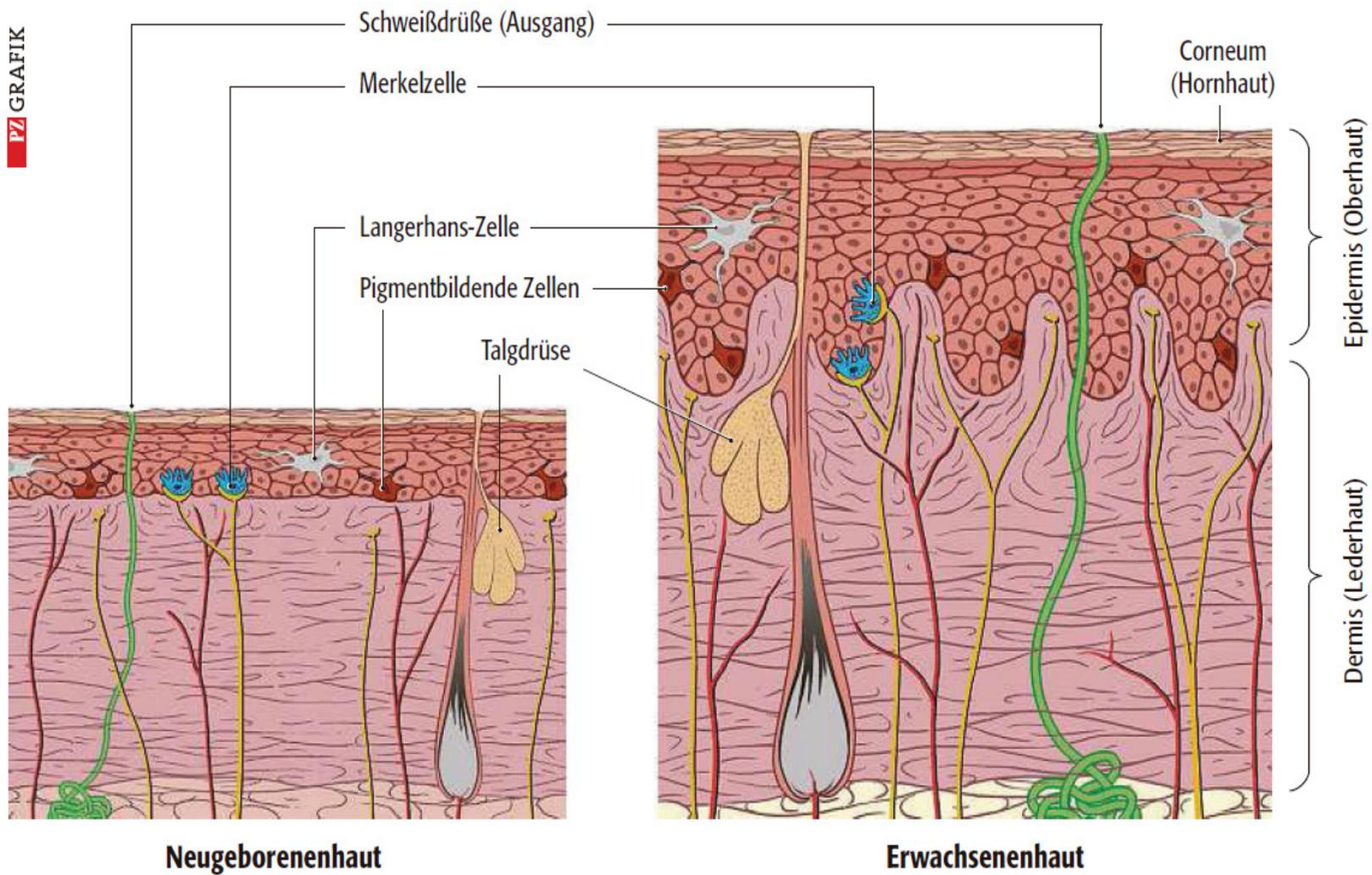




Dermatika

Atopische Dermatitis (Ekzem) - Neurodermitis





Pathogenese: genetische Veranlagung und Umweltfaktoren



Akuter Schub:

Unschärf begrenzte Erytheme
Schuppung, Papulovesikel, teils nässende,
teils verkrustete Areale und Exkorationen

Chronischer Verlauf:

hinzukommende
Lichenifikation und
Pigmentveränderungen



Genetische Basis - exogene Manifestationsfaktoren
5-10 % der Kinder – „Zivilisationskrankheit“
Störung der Barrierefunktion der Haut, Immunstörung mit Aktivierung von Th2-Zellen, erhöhte IgE Aktivität. Keine spezifischen Allergene, chronisch rezidivierender Verlauf

Hauptkriterien:

Atopische Erkrankungen in der Anamnese
Ekzem in typischer Morphe und Verteilung
Juckreiz, Kratzen
Chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf

Klinik:

Trockene empfindliche Haut,
Juckende, dann nässende Papeln,
Erhöhte Gefahr der Superinfektion
Unspezifische Stimuli

SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis)

Maximal 103 Punkte

weniger als 25 Punkte:
leichte Neurodermitis

zwischen 25 und 60 Punkten:
mittelschwere Neurodermitis

über 60 Punkte:
schwere Neurodermitis

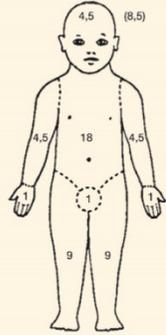
SCORAD

Europäische Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis

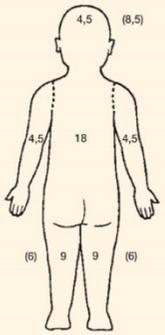
Patient: Name/Vorname Geburtsdatum Besuchsdatum

Eingesetztes topisches Steroid

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration) Menge/Monat Anzahl der Erytheme/Monat



Die Zahlen in Klammern gelten für Kinder unter zwei Jahren.



A: Ausmaß
Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an.

B: Intensität
Bemessungswerte
Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erytheme	<input type="text"/>	Exkoriation	<input type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input type="text"/>	Lichenifikation	<input type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input type="text"/>	Trockenheit Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet.	<input type="text"/>

C: Subjektive Symptome
Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5+7B/2+C**

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0–10) 0 ||| 10

Schlaflosigkeit (0–10) 0 ||| 10

Behandlung Anmerkungen

Treatment recommendation for atopic eczema: children

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

**SEVERE:
SCORAD >50 / or
persistent eczema**

Hospitalization, systemic immunosuppression: cyclosporine A³, methotrexate³, azathioprin³, mycophenolate mofetil^{1,3}

**MODERATE:
SCORAD 25-50 / or
recurrent eczema**

Proactive therapy with topical tacrolimus² or class II or III topical glucocorticosteroids³, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm)¹, psychosomatic counseling, climate therapy

**MILD:
SCORAD <25 / or
transient eczema**

Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors², antiseptics incl. silver, silver coated textiles

**BASELINE:
Basic therapy**

Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

 Stabilisierung der Hautbarriere (Rückfetten, Einmassieren)

Erstattungsfähige wirkstofffreie Basistherapeutika:

- Allergika Basiscreme/-salbe
- Linola Fett Creme W/O
- Basiscreme DAC
- Hydrophile Basisemulsion

Erhöhung der Hautfeuchtigkeit:
Zusatz 5-10% Glycerin

Harnstoff nicht in den ersten beiden Lebensjahren („Stinging-Effekt“ - Stechen-Brennen)

Spreitende Ölbäder

z.B. Neuroderm
Mandelölbad

Emulsionsbäder

z.B. Balneum Hermal F,
Linola Fett N Ölbad

Lokale Immunsuppression - Mittel der ersten Wahl

- Moderne Glucocorticoide: verbessertes Nutzen-Nebenwirkungs-Profil → hoher therapeutischer Index (TIX)
- Europäische Leitlinie, 2018: Proaktive Therapie (2x/Woche auf vorher betroffene Stellen zur Verhinderung eines neuen Schubs)
- Sensitive Bereiche (Gesicht, Genitalbereich): nur Klasse I und II und zeitlich begrenzt
- Einsatz von fett-feuchten Verbänden im akuten Schub

Topisches Glucocorticoid	TIX = Therapeutischer Index
Hydrocortison	1
Betamethasonvalerat	1,2
Clobetasolpropionat	1,5
Triamcinolon	1,6
Hydrocortisonbutyrat	2
Prednicarbat	2
Methylprednisolonaceponat	2
Mometason	2

Wirkstoff	Klasse	Konz. (%)	Präparat (Auswahl)	Darreichungsform	Zulassungsstatus	TIX
Hydrocortison	I	0,25	Hydrocutan ®	Creme	keine Altersbegrenzung; unter 6 Jahren rezeptpflichtig	1
		0,5	Hydrocutan ®	Creme		
		1	Hydrocutan ®	Creme/Salbe/ Lösung	keine Altersbegrenzung	
Methylprednisolon- aceponat	II	0,1	Advantan ®	Creme	ab 3J.	2
				Fettsalbe/Salbe Lösung	keine Altersbegrenzung ab 18J.	
				Milch/Emulsion	ab 4Mon.	
Hydrocortison-17- butyrat	II	0,1	Alfason ®	Creme/Salbe/ CreSa/Crelo	keine Altersbegrenzung	2
		0,1	Laticort ®	Creme/Salbe	keine Altersbegrenzung	
Hydrocortison- buteprat	II	0,1	Neuroderm akut ®	Creme	ab 1 Mon.	2
Prednicarbat	III		Dermatop ®	Creme/Salbe/ Lösung	Säuglinge nur bei zwingender Indikation	2
Mometasonfuroat	III	0,1	Monovo ®	Creme	ab 2J.	2
		0,1	Ecural ®	Fettcreme	ab 2J.	
				Salbe/ Lösung	ab 6J.	

Mittel der zweiten Wahl

Erste Wahl für sensitive Hautbereiche wie Gesicht, Intertriginos, Genitalbereich

Wirkstoff	Klasse GC	Konzentration (%)	Präparat	Zulassungstatus
Tacrolimus	vgl. Klasse II	0,03	Protopic ® 0.03%	ab 2J.
Tacrolimus	vgl. Klasse II	0,1	Protopic ® 0.1%	ab 16J.
Pimecrolimus	vgl. Klasse I	1	Elidel ®	ab 2J.

UAW: Brennen an der Applikationsstelle, leicht erhöhtes Risiko für Herpesinfektionen der Haut, KEINE Hautatrophie

Tacrolimus stärker wirksam als Pimecrolimus

Creemformulierung von Pimecrolimus: weniger Irritationen

Proaktive Therapie: nach Abheilung 2x/Woche zur Verhinderung eines neuen Schubs (Sicherheitsdaten für Protopic für Anwendung von 1 Jahr)



- 2005: **Black Box Warning FDA**
- 2006: **EMA** rät zu **größerer Vorsicht** aufgrund eines nicht auszuschließenden Zusammenhang mit beobachteten Krebserkrankungen
- Deutsches Ärzteblatt 2012: Medizinreport zur Arzneimittelsicherheit von topischen Calcineurininhibitoren: erhöhte Krebsgefahr bisher **nicht belegt**, aber auch **nicht auszuschließen**. Langzeitstudien mit entsprechender Fallzahl notwendig, speziell bei Kindern.
- Deleuran et al., 2016: 35000 Kinder mit topischen Calcineurin-Inhibitoren therapiert, kein signifikanter Unterschied zu Kontrollgruppe oder Gruppe mit Glucocorticoiden bezüglich Entwicklung von Lymphomen oder Melanomen
- Europäische Leitlinie zu atopischer Dermatitis, 2018: **kein Hinweise auf erhöhtes Risiko** von Lymphom-Entwicklung unter der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren; möglicherweise Korrelation zwischen schwerer atopischer Dermatitis und Risiko von Lymphomen.

Zulassung für Pimecrolimus (Elidel) und Tacrolimus (Protopic) ab 2 Jahren

- **Pharmakokinetische Studien:** nicht messbare bis sehr geringe Blutspiegel nach topischer Applikation
- Luger et al., 2015: Review zu **Pimecrolimus**: Kurz- und Langzeitstudien an über 4000 Säuglingen und Kleinkindern (<2J.) → keine Hautatrophie in Folge der Therapie im Gegensatz zur Therapie mit GC → Einsatz an sensitiven Bereichen möglich
- Mandelin et al., 2012: Studie zu **Tacrolimus** (2 Jahre): Behandlung bei 50 Kindern unter 2 Jahren → deutliche Verbesserung der klinischen Symptome; Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit dem bei älteren Kindern
- **Leitlinie Neurodermitis AWMF, 2016:** Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere mit schwerem, chronischem Gesichts/Wangenekezem kann im Einzelfall empfohlen werden. (+ Aufklärung der Eltern)

Europäische Leitlinie, 2018:

Table 4 Topical drugs for treatment of atopic eczema

	TCS class II	TCS class III	Tacrolimus	Pimecrolimus
Overall recommendation	default treatment	short-term flare treatment	long-term maintenance	children, facial lesions
Most important side-effects	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Skin atrophy Telangiectasia Striae distensae	Initial burning/stinging	Initial burning/stinging
Suitable for long-term treatment	Sometimes	No	Yes	Yes
Suitable for proactive therapy	Yes [†]	Yes [†]	Yes [‡]	No
Suitable for children >2 years of age	Yes	Sometimes, see text	Yes [‡]	Yes [‡]
Suitable for babies <2 years of age	Yes	Diluted use	Yes [†]	Yes [†]
Suitable during pregnancy	Yes	Yes	Possible with strict indication [†]	Possible with strict indication [†]
Suitable during lactation	Yes	Yes	Possible with strict indication [†]	Possible with strict indication [†]

[†]Off label use; [‡]Licensed use.

Topische selektive PDE-4-Hemmer

Table 5 Upcoming topical drugs for treatment of atopic eczema

	Substance code	Target	Substance class	Development phase	Registration status	Trial data	Adverse drug effect signals	Recommendation
Crisaborole	AN2728	Phosphodiesterase 4	PDE4 blocker	IV	App. USA [†]	More effective than vehicle, no comparative study	Application site pain	
	OPA-15406	Phosphodiesterase 4	PDE4 blocker					
	E6005	Phosphodiesterase 4	PDE4 blocker					

[†]See full text.

PDE, phosphodiesterase; app, approved.

spielen kaum noch eine Rolle → einzige Möglichkeit:

wässrige Lösung des Methylrosaniliniumchlorid (reine Form des Pyoktanin®) als Rezeptur – NRF 11.69.

Reinstoff nicht mehr lieferbar, nur Stammlösung, die in der Apotheke weiterverdünnt werden kann.

Konzentration bei Kindern max. 0,1%

Eosinrotlösung (anionischer Charakter): gewisser adstringierender Effekt, aber gegen Staphylokokken kaum wirksam

Alternativen:

Octenidindihydrochlorid (NRF 11.145.)

Polihexanid (NRF 11.128.)



- **Juckreizstillung durch antiinflammatorische Therapie**

Juckreiz v.a. in den Abendstunden → Cortison am frühen Abend
→ 1-2h später Basisexternum (direkt vor dem Schlafengehen)

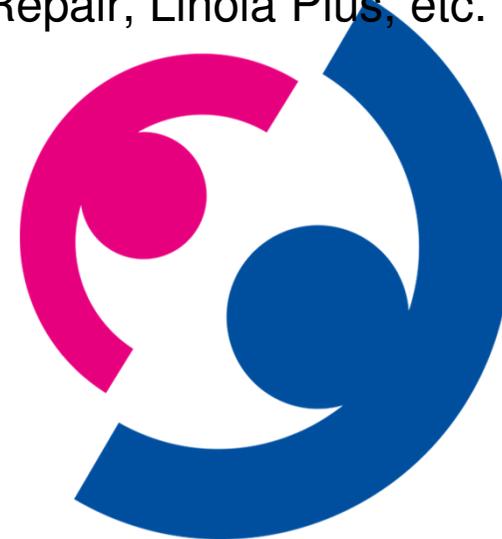
- **Juckreizstillende Basispflege**

Beispiele: Physiogel Calming Relief, Neuroderm Repair, Linola Plus, etc.

- **Rezepturen mit Polidocanol**

- **Systemische H1- Antihistaminika**

Fenistil Tropfen: Zulassung ab 1Jahr





Probleme bei der Anwendung von Arzneimitteln

Aufbaumodul 1 - Dermatika



Flüssige Zubereitungen

Lösungen

Suspensionen

Emulsionen

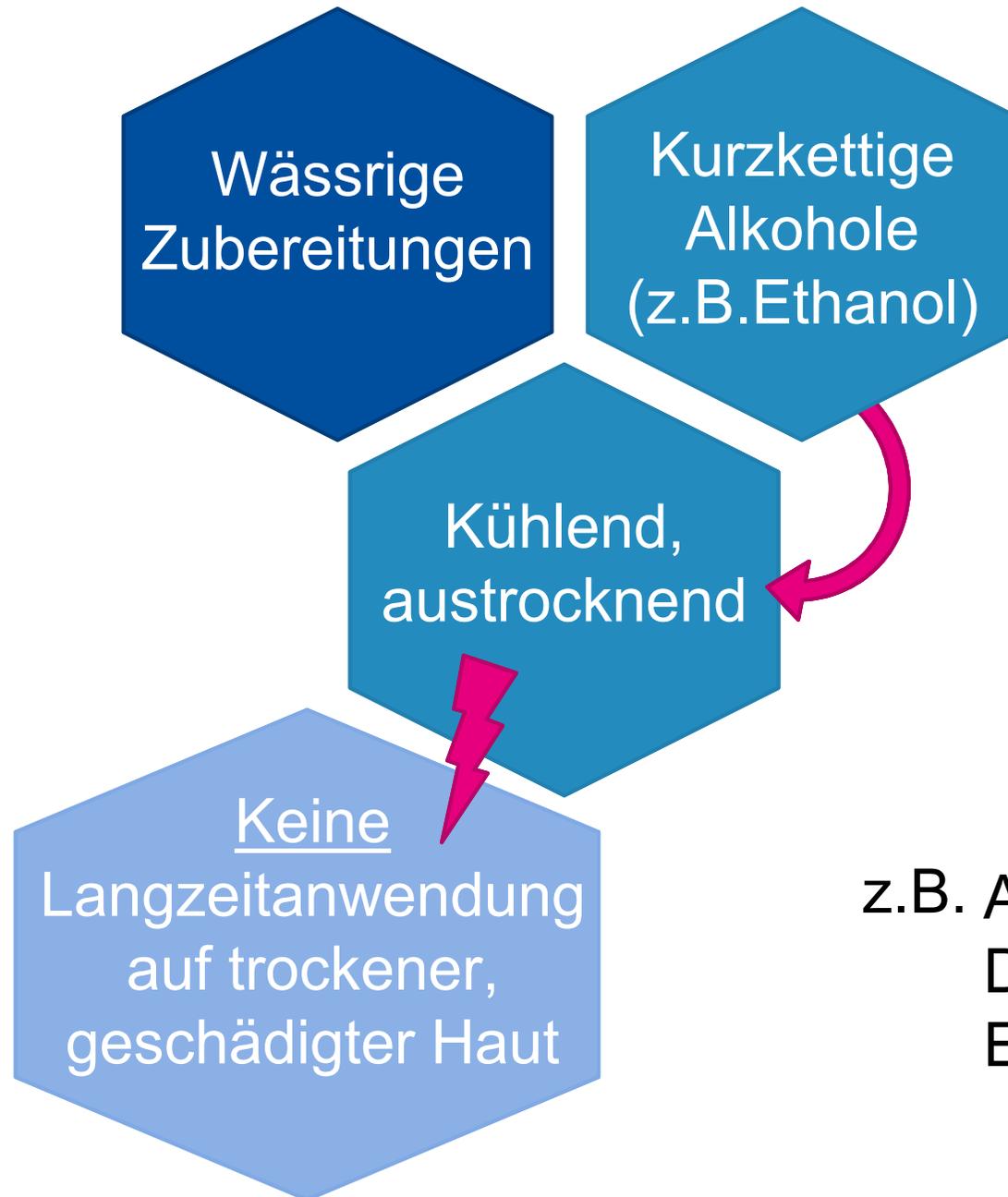
Halbfeste Zubereitungen

Salben

Cremes

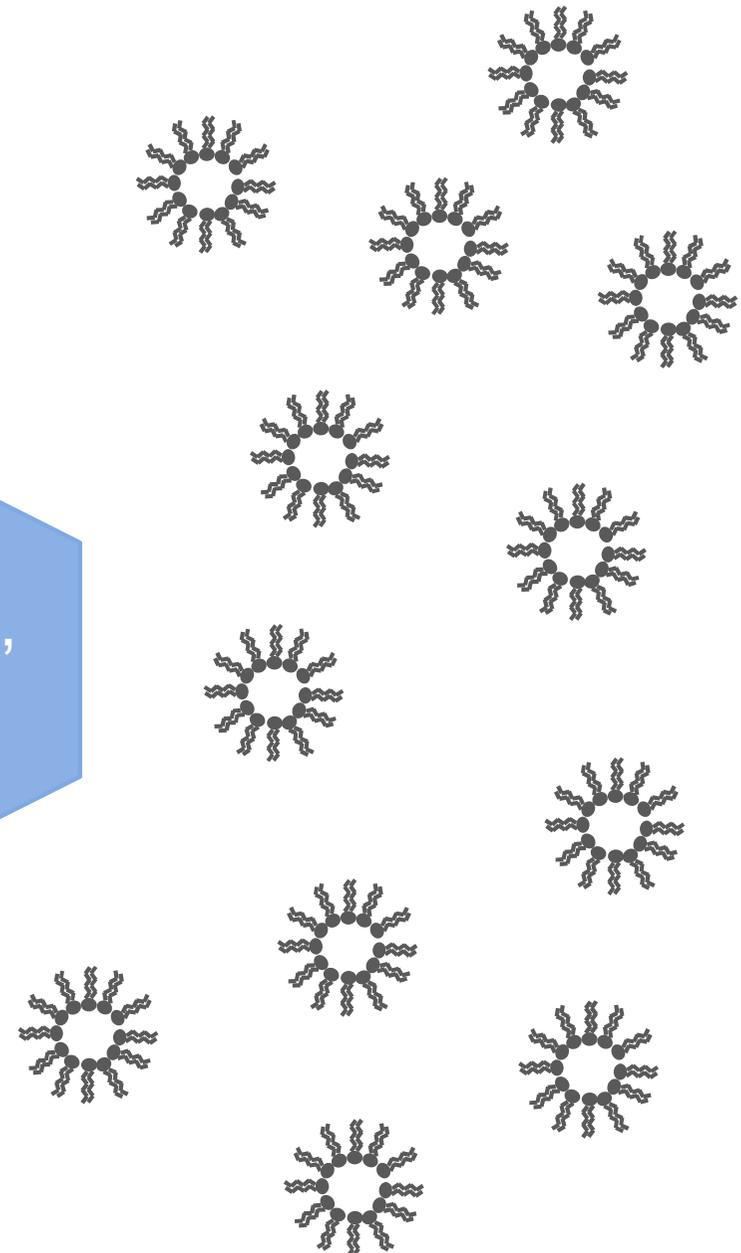
Gele

Pasten

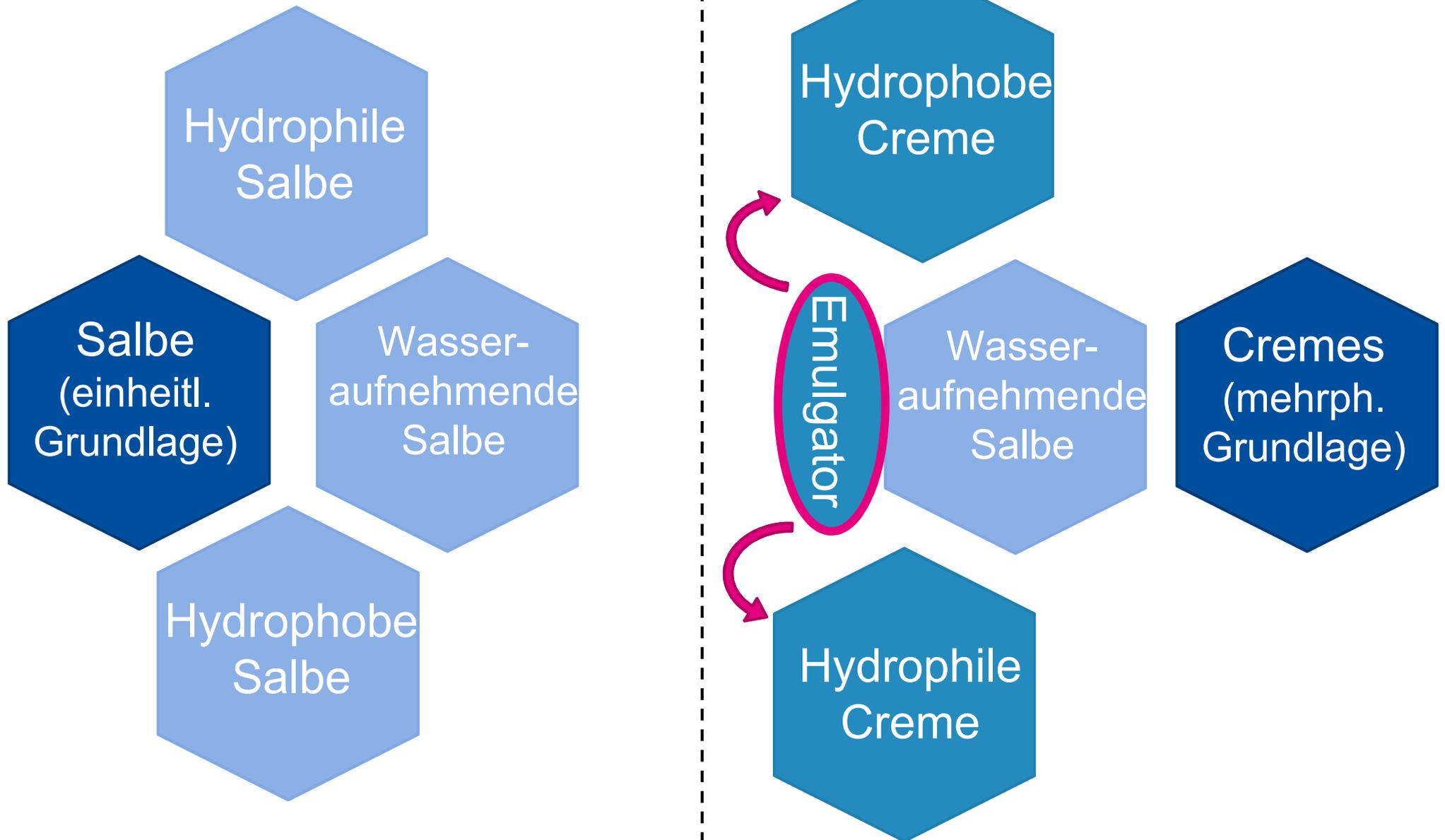


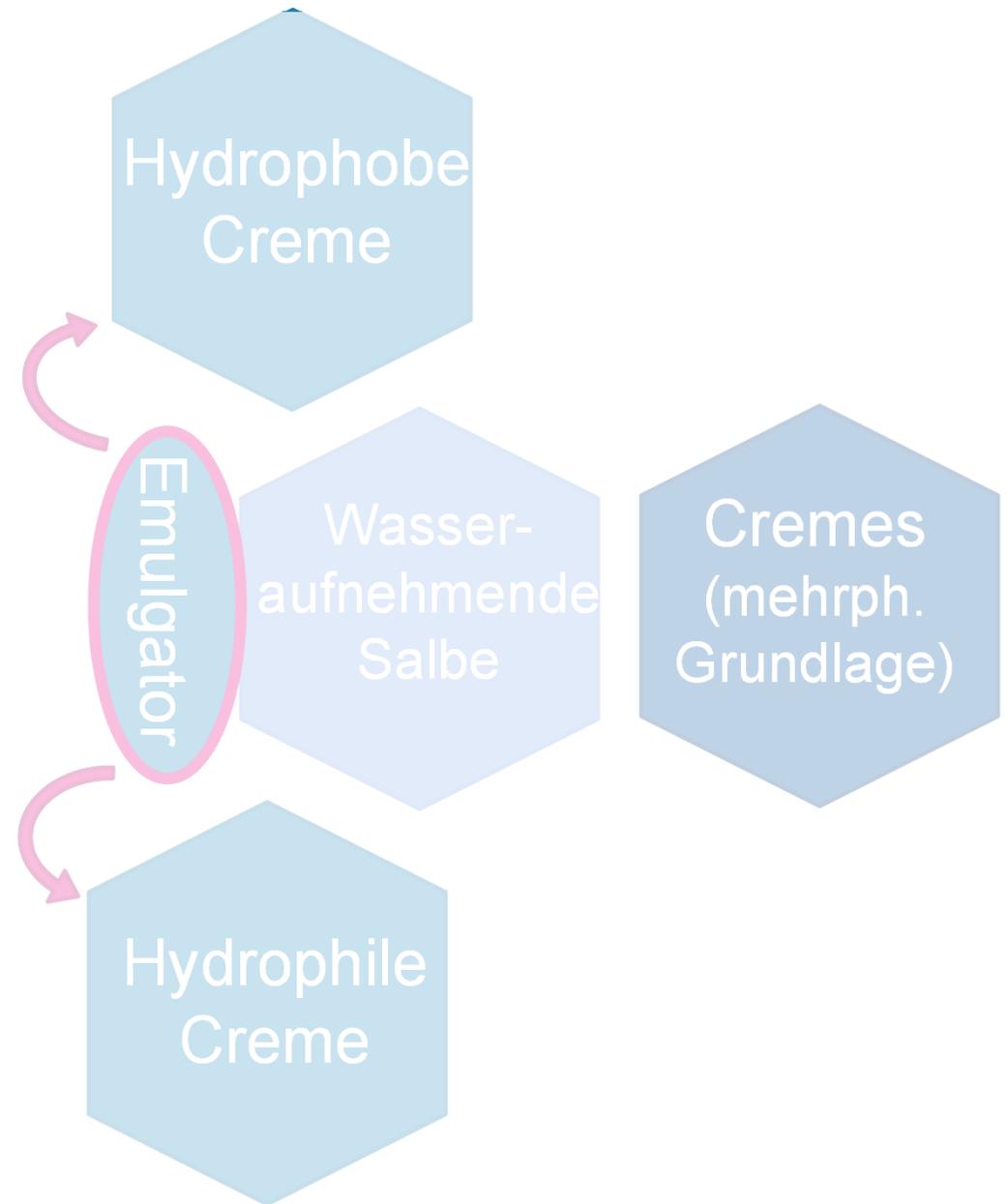
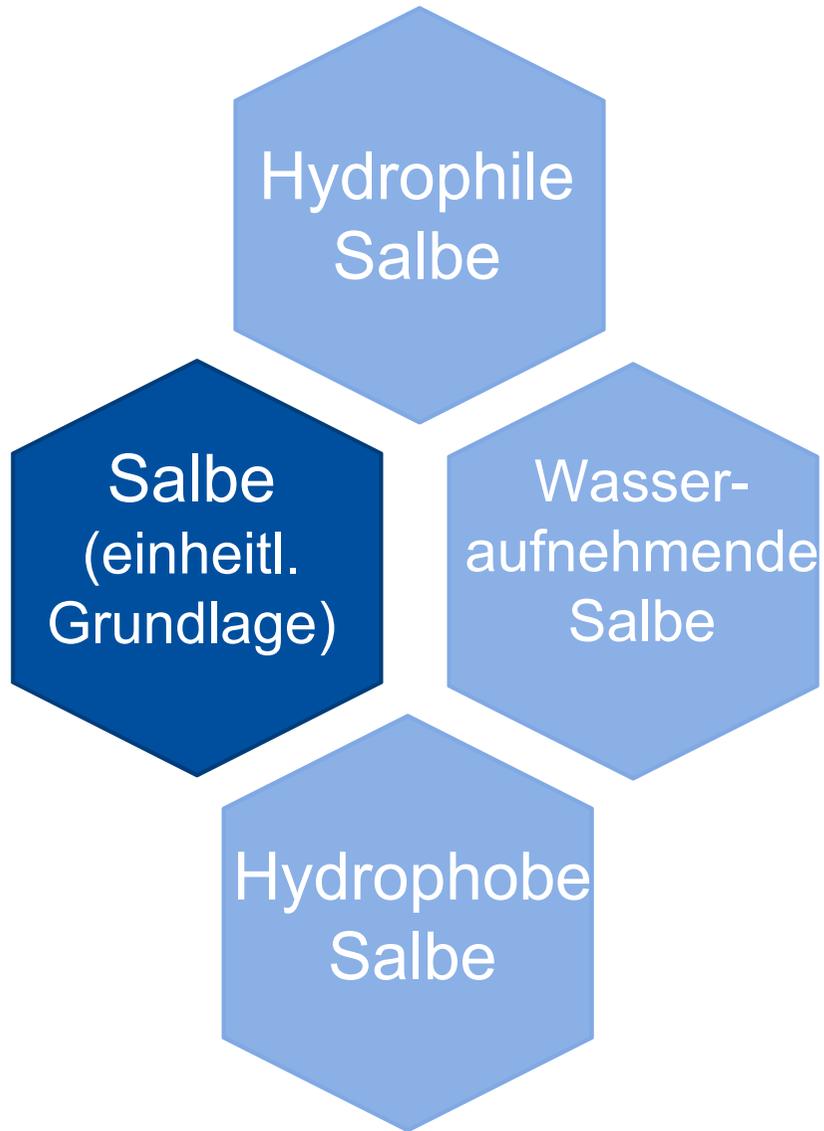
CC0 <https://pixabay.com/de/pipette-werkzeug-tropf-gliederung-305386/> 16.2.19
CC0 <https://pixabay.com/de/depression-deprimiert-frustriert-3561979/> 16.2.19

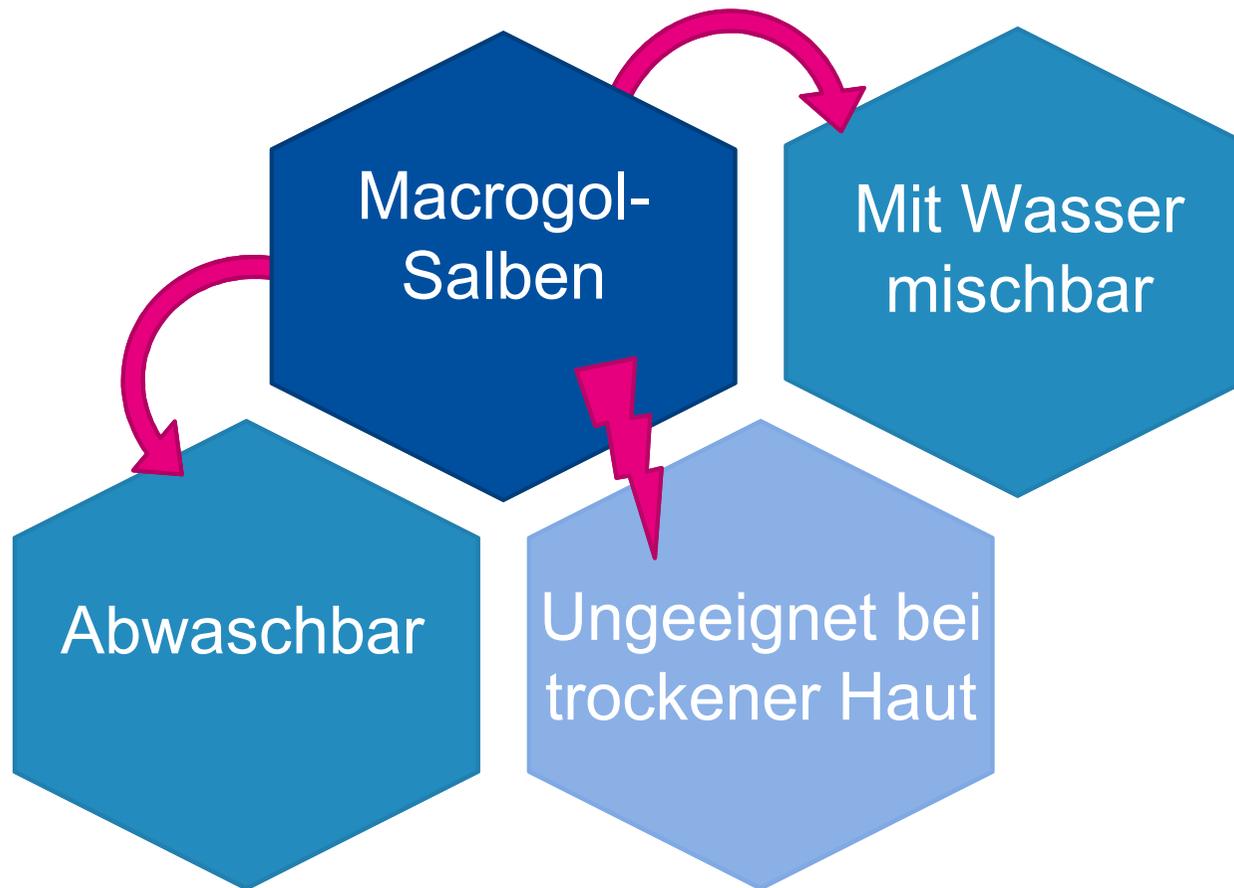
z.B. Advantan®-Lösung
Dermatop®-Lösung
Ecural®-Lösung



z.B. Alfason®-Crelo
Advantan®-Milch
Optiderm®-Lotion







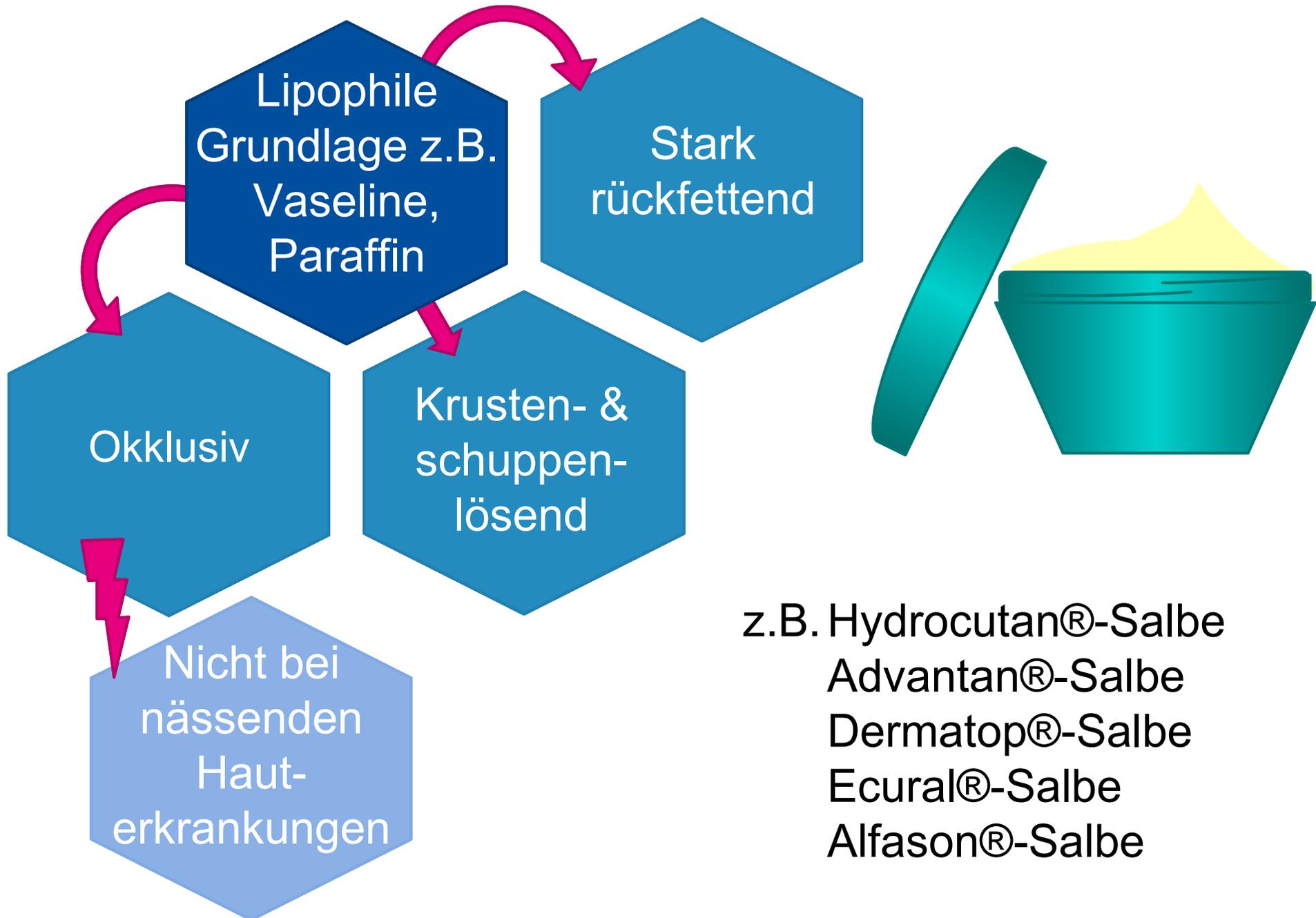
z.B. Macrogolsalbe DAC

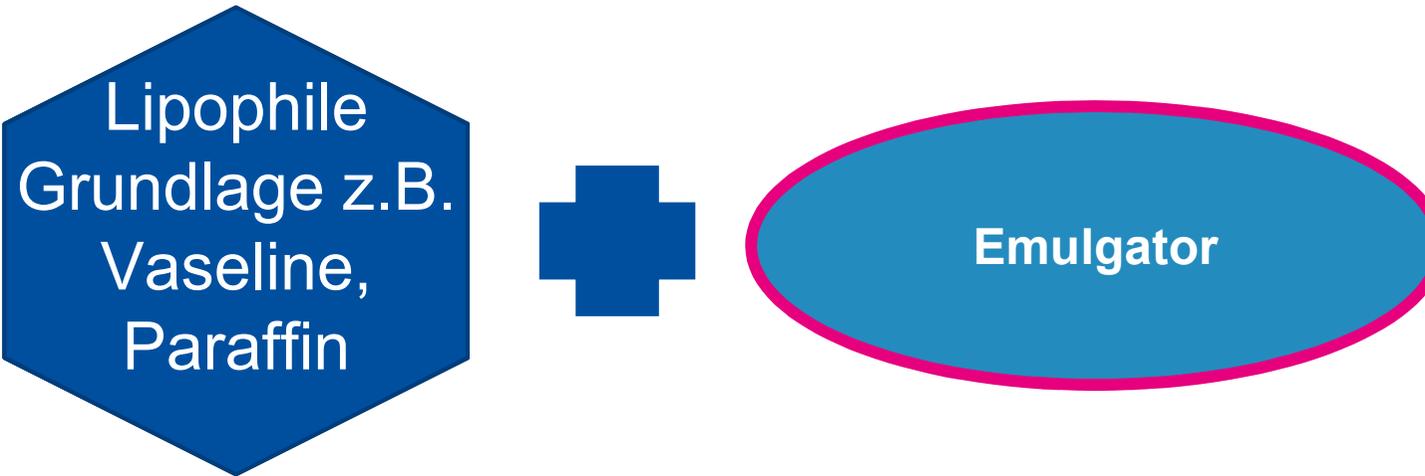


Hydrophile Salbe DAC: **KEINE** hydrophile Salbe per Definition

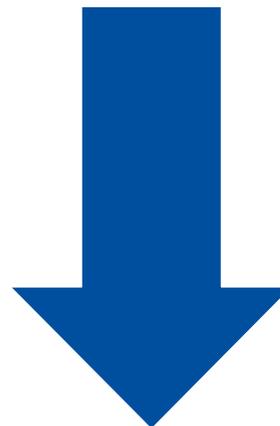
➤ Lipidhaltige Grundlage

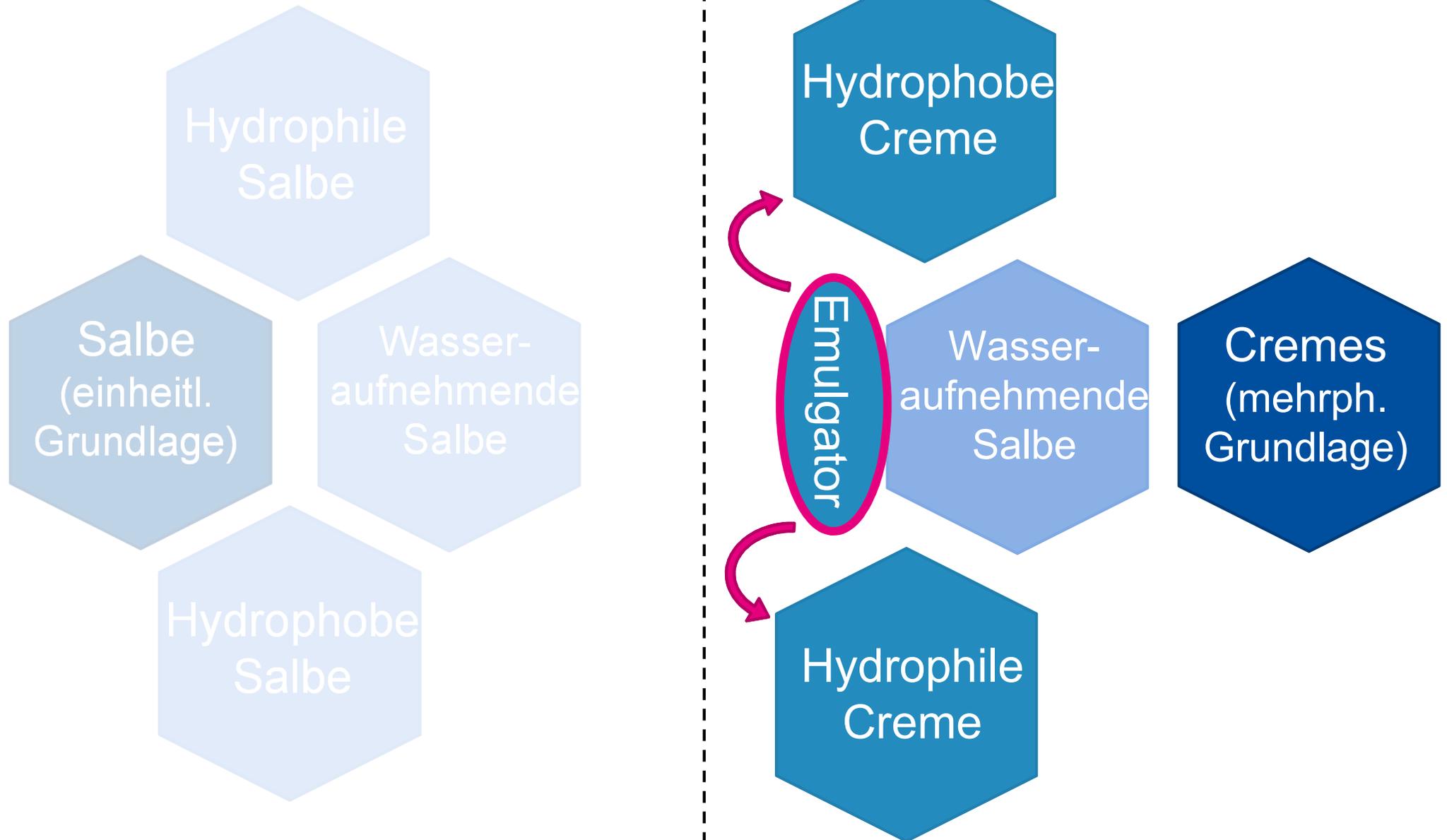
➤ Enthält Emulgatoren => mit Wasser mischbar

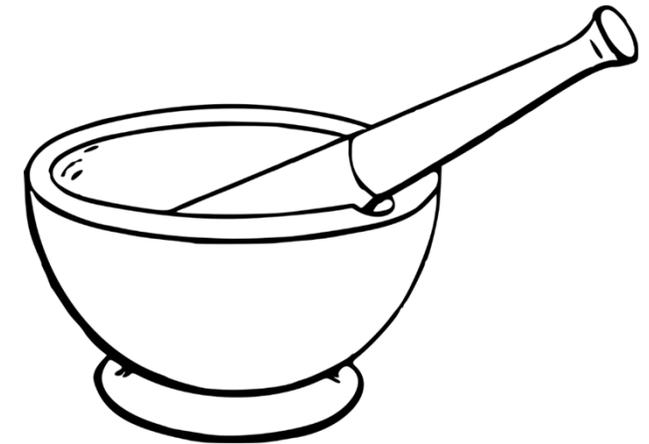
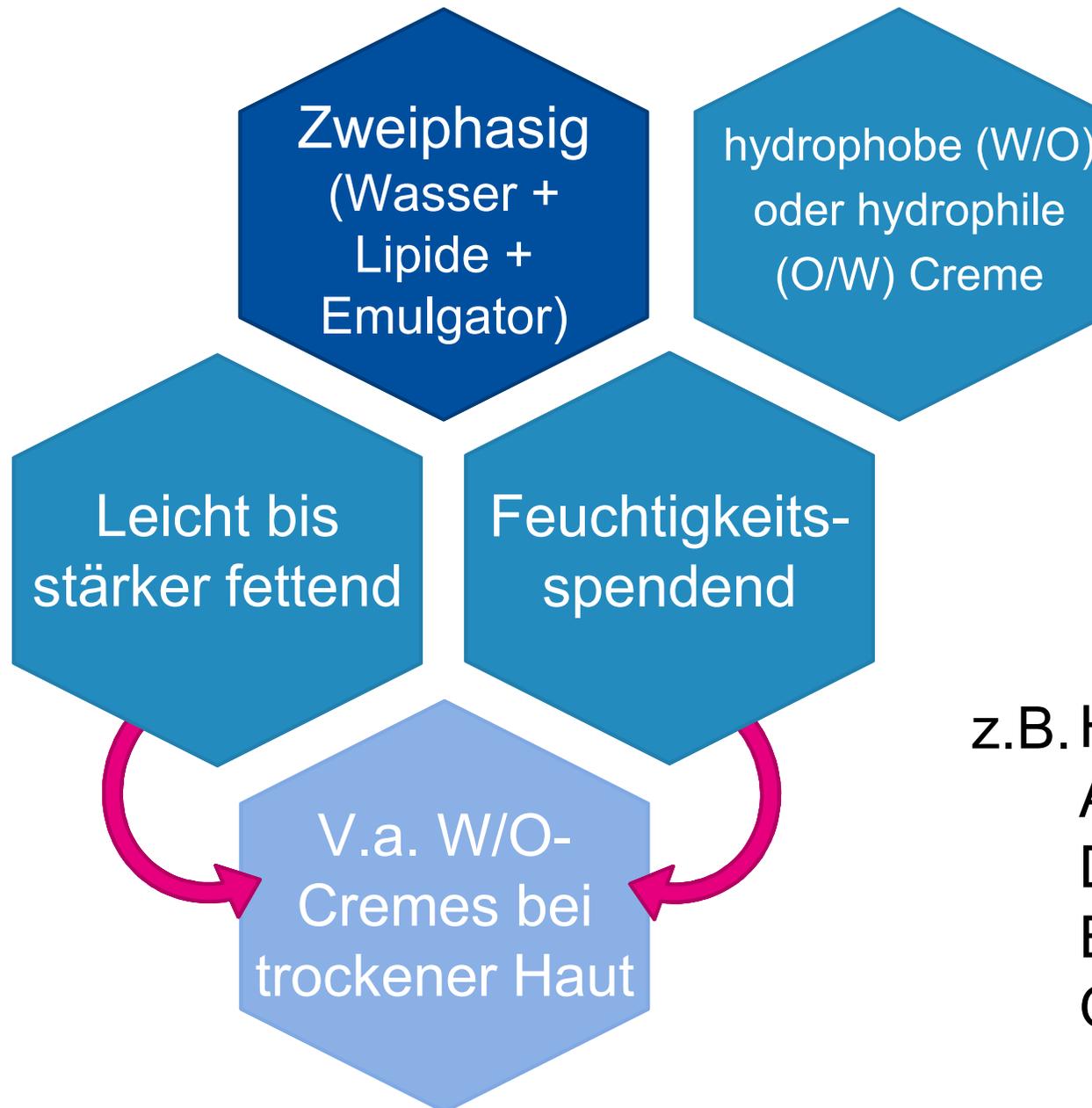




Wasseraufnehmende Salbe







- z.B. Hydrocutan®-Creme
- Advantan®-Creme
- Dermatop®-Creme
- Ecural®-Creme
- Optiderm®-Creme



Zur Behandlung chronisch verlaufender Hautprozesse bei trockener Haut

<https://www.allergika.de/wp-content/uploads/2016/11/Allergika-Basissalbe-01.jpg>



Zur Behandlung akuter nässender Hauterkrankungen

<https://images.medpex.de/medias/66454/wGG9s4zEMFO87DeVnFIVka-30.jpg>

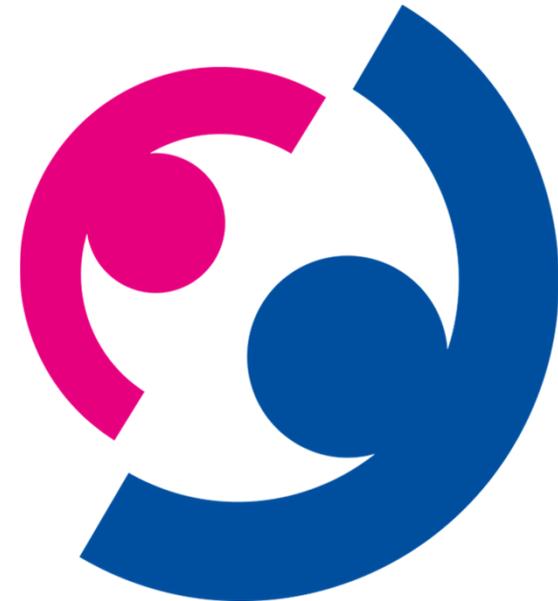
	Eigenschaften	Wirkung
Lösung	flüssig	kühlend, austrocknend
Emulsion	flüssig bis halbfest	kühlend, leicht fettend
Creme	halbfest	feuchtigkeits-spendend, leicht bis stärker fettend
Salbe	halbfest	Hydrophobe Salben: stark rückfettend, krustenlösend, okklusiv Hydrophile Salben: austrocknend
Paste	halbfest bis fest	stark okklusiv, aufsaugend
Hydrogele	halbfest	kühlend, austrocknend

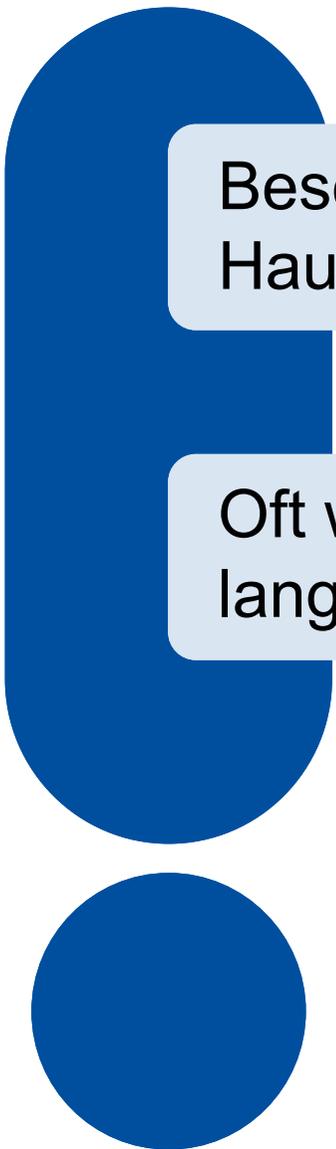
Fallstricke in der Therapie des atopischen Ekzems



Anwendung auf großer Hautfläche

Besonders kritisch bei geschädigter Haut oder
Barrierestörungen (atopisches Ekzem, Psoriasis)

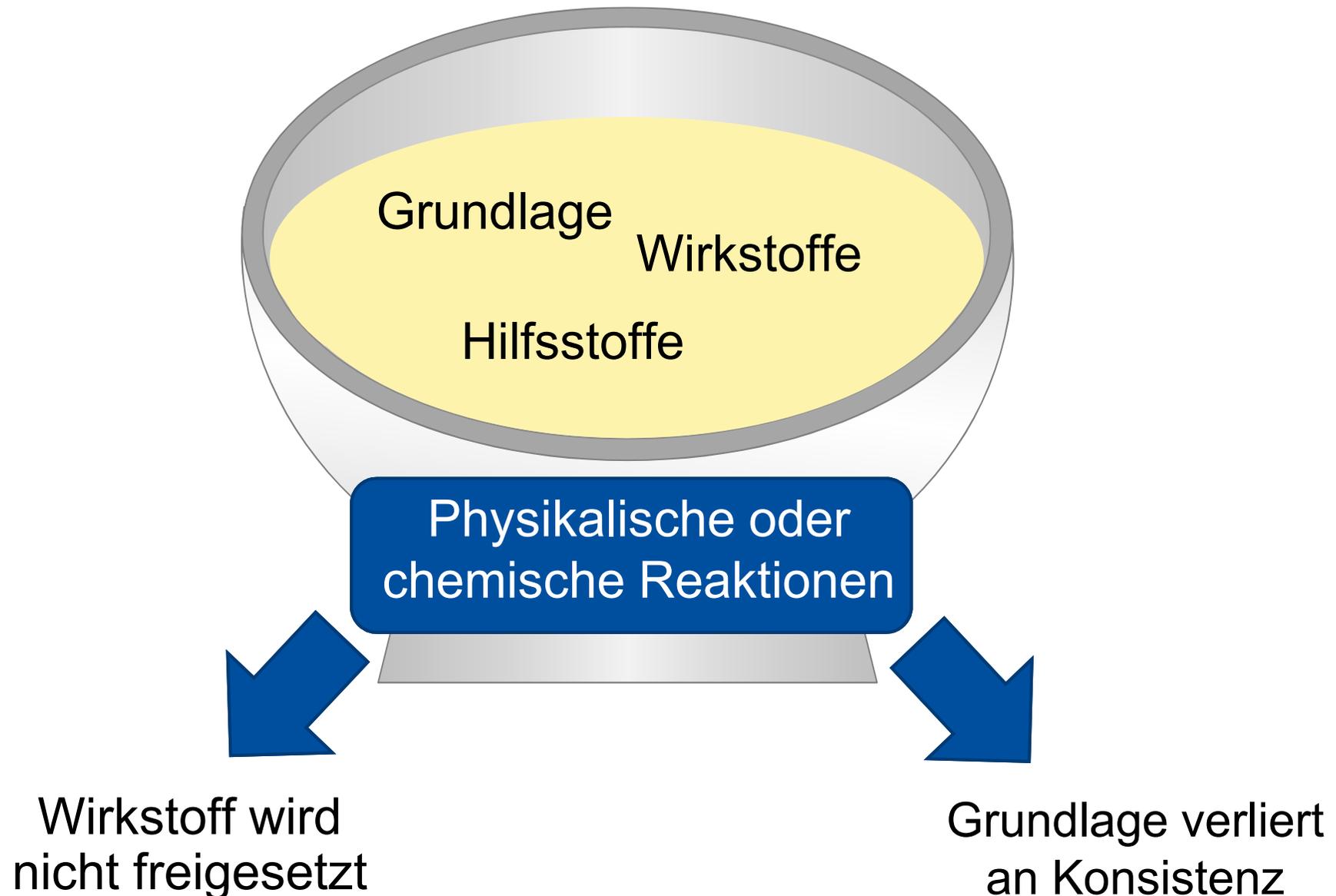


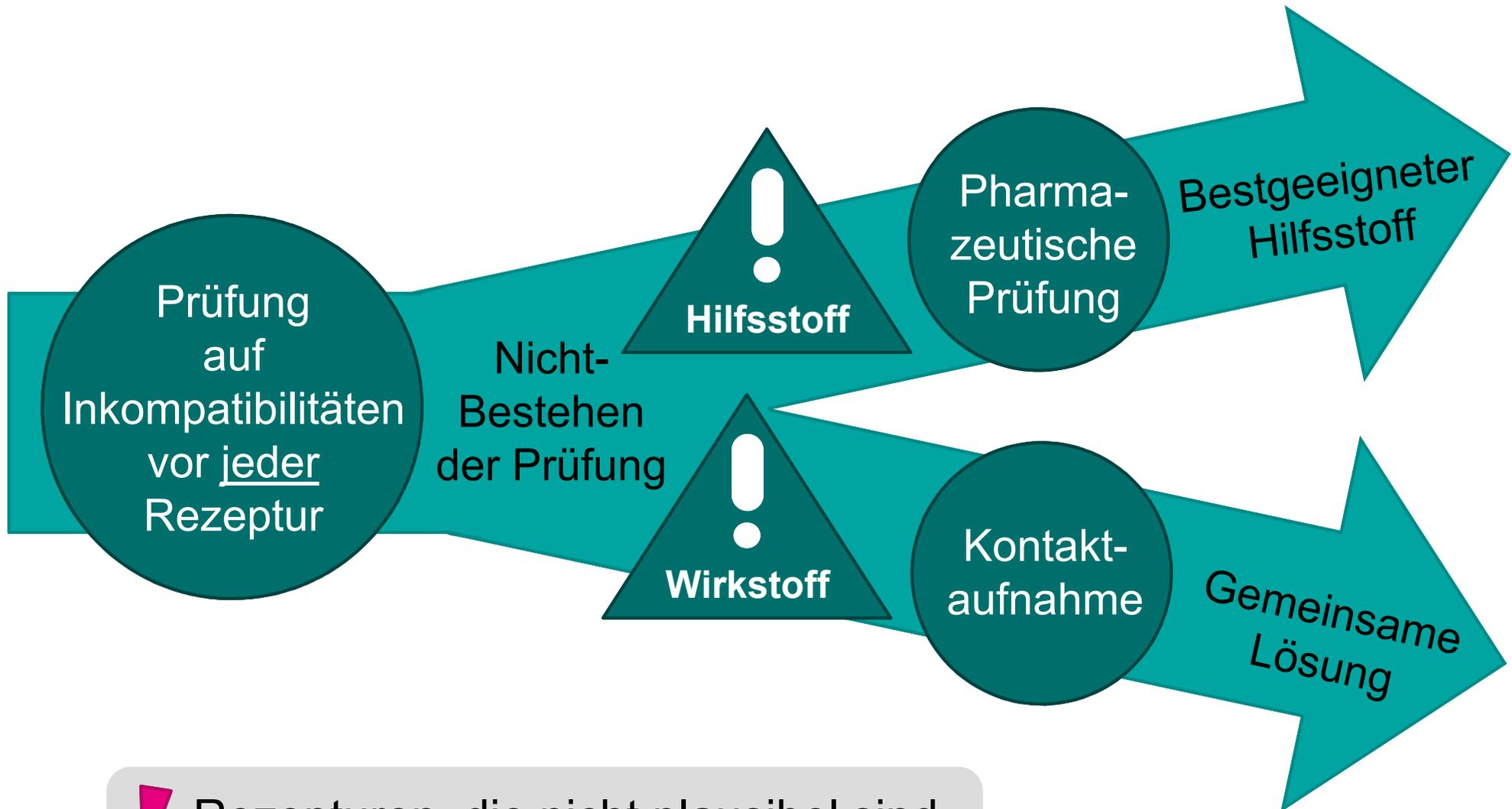


Besonders relevant bei infektiösen
Hauterkrankungen

Oft wird nicht häufig genug bzw.
lange genug angewendet







Rezepturen, die nicht plausibel sind, dürfen nicht hergestellt werden!

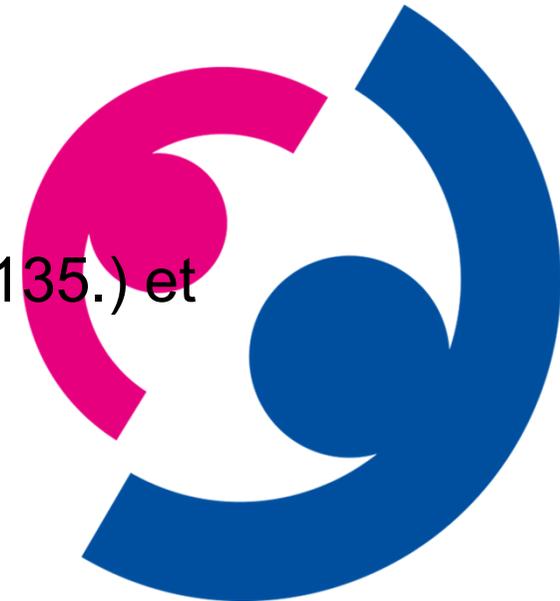
- Verordnet ist Triclosan 2% et Hydrocortison 0,5% ad Basiscreme DAC 100g
- Optimierte Verordnung:

Lipophile Triclosan-Creme 1% (NRF 11.122.) et Hydrocortisonacetat 0,5% ad 100g

ODER

Hydrophile Triclosan-Creme 1% (NRF 11.135.) et Hydrocortisonacetat 0,5% ad 100g

➤ Anwendungshinweise ergänzen



Verwendung von Kosmetika in Rezepturen

- Für die Herstellung in der Apotheke dürfen nur Grundstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachvollziehbar ist
 - Prüfzertifikat des Herstellers muss den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen
 - Zusätzlich muss die Identität analytisch überprüft werden

Minimierung des
Infektionsrisikos beim
Patienten

Verhindern von UAW
beim Eincremer



**Hände vor und direkt nach
der Anwendung gründlich
mit Seife waschen.**



KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.





OTC Arzneimittel in der Pädiatrie



OTC Arzneimittel in der Pädiatrie

= „Over the counter“

= Apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel

- Schmerztherapie
- Erkältungskrankheiten
- Gastrointestinaler Infekt



Nicht-Opioide:

- NSAIDs
 - **Ibuprofen**
 - Acetylsalicylsäure
! Reye-Syndrom
! kann nicht in Zäpfchen
oder Säfte verarbeitet werden
 - Diclofenac
- **Paracetamol**
- Metamizol

Vergleich der Vor- und Nachteile von Ibuprofen und Paracetamol in der Schmerztherapie*1

	Ibuprofen	Paracetamol
Vorteile	starke analgetische Wirksamkeit hohe therapeutische Breite geringe Toxizität bei Überdosierung schmackhafte Säfte bessere Verträglichkeit bei Kindern < 2 Jahren mit Anamnese von obstruktiven Bronchitiden Dosissicherheit (3 × 10 mg/kg/d) lange Wirkdauer von 8 Stunden	Zulassung für Säuglinge < sechs Monate keine Thrombozytenaggregationshemmung i.v.-Zubereitung erhältlich
Nachteile	Gefahr des akuten Nierenversagens bei Vorbestehen einer relevanten Dehydratation	Dosisunsicherheit – geringe therapeutische Breite – extrem hohe Toxizität bei Überdosierung – schwache analgetische Wirksamkeit wenig schmackhafte orale Zubereitung

	Wichtige Darreichungsformen
Ibuprofen	Zäpfchen (ab 5kg/3. Lebensmonat) 60mg, 75mg; 125mg (ab 12,5kg/2J.), 150mg (ab 15kg/3J.) Säfte 2% (ab 6. Lebensmonat), 4% (ab 1J.) Kautabletten 100mg ab 6J., Schmelztabletten/ Tabletten/ Direktgranulat 200mg ab 6J., Tabletten/Direktgranulat 400mg ab 12J.
Diclofenac	Zäpfchen 25mg ab 9J. Tabletten 25mg ab 14J.
Metamizol	Zäpfchen 300mg ab 4J. Tropfen ab 3. Lebensmonat Tabletten ab 15J.
Paracetamol	Zäpfchen (ab 3kg) 75mg/125mg/250mg/500mg/1000mg, Säfte (ohne Altersbeschränkung), Direktgranulat 250mg ab 4J., Direktgranulat 500mg ab 11J., Tabletten/ Brausetabletten/ Kapseln 500mg

Für weitere Informationen siehe Monographien zu den Wirkstoffen im **Kinderformularium**

Dosierungsempfehlungen für einige ausgewählte NSAID und Metamizol*1

Substanz	Applikationsweg	Einzel dosis (mg/kg)	Dosierungsintervall (h)	Tageshöchst dosis (mg/kg/d)
Ibuprofen	p. o./rektal	10–15	8	30–40 absolut: 2 400 mg/d
Diclofenac	p. o./rektal	1–2	8–12	3 absolut: 150 mg/d
Metamizol	p. o./rektal/i.v. Kurzinfusion/ Dauertropfinfusion	10–15	4–6	60–75 absolut: 5 000 mg/d

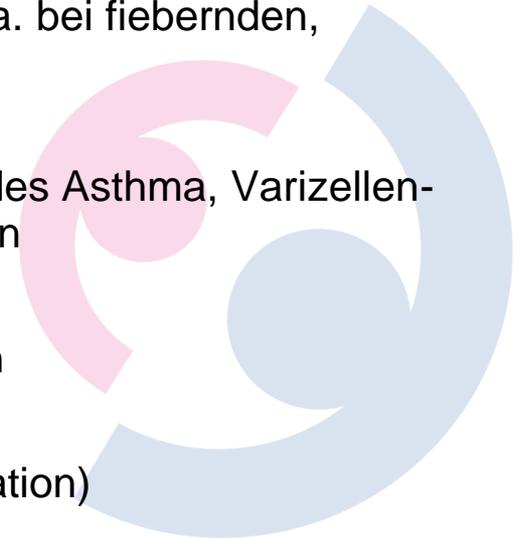
Dosierungsempfehlungen für Paracetamol*1

	Einzel erst dosis bei Therapiebeginn (mg/kg)	Folgedosis (mg/kg)	Dosierungsintervall (h)	Tageshöchst dosis (mg/kg/d)
Rektal				
Frühgeborene 28–30 SSW	20	15	12	35
Frühgeborene 31–38 SSW	20	15	12	45
Neugeborene und Säuglinge bis zum 6. Lebensmonat	30	15	8	60
Säuglinge nach dem 6. Lebensmonat	35–45	15–20	6–8	60
Kleinkinder > 1 Jahr	35–45	15–20	(4–)6	75
Kinder > 6 Jahre	35–45	15–20	(4–)6	90 absolut maximal 4 000 mg/d
Oral				
Neugeborene und Säuglinge bis zum 6. Lebensmonat	20	20	8	60
Säuglinge nach dem 6. Lebensmonat	30	10–20	(4–)6	60
Kleinkinder > 1 Jahr	30	15	(4–)6	75
Kinder > 6 Jahre	30	15	(4–)6	90 absolut maximal 4 000 mg/d
Intravenös				
alle Altersgruppen	15	15	6	60 absolut maximal 4 000 mg/d

Nach rektaler Gabe wird der maximale Plasmaspiegel aufgrund langsamer und variabler Resorption erst nach 2 bis 3 Stunden erreicht (e18). Bei p. o. oder rektaler Gabe sollte mit Therapiebeginn eine Sättigungsdosis gegeben werden. Bei intravenöser Therapie entfällt die Sättigungsdosis. Die maximale Analgesie wird 1 bis 2 Stunden nach zügiger (innerhalb von 10 min) i.v.-Gabe erreicht (e18). Wegen der geringen therapeutischen Breite sollte die altersadaptierte maximale Tagesdosis nicht überschritten und nicht länger als 48 Stunden verabreicht werden. *1 Modifiziert nach (11, e19)

Martino, Maurizio de; Chiarugi, Alberto; Boner, Attilio; Montini, Giovanni; De' Angelis, Gianluigi L. (2017): Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children. An Evidence-Based Appraisal. In: *Drugs* 77 (12), S. 1295–1311.

- Gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil, sicherstes NSAR für den Einsatz bei Kindern
- Gesteigerter Einsatz (auch im OTC-Bereich) → Steigerung der Meldungen von UAW in vermutetem Zusammenhang mit Ibuprofen.
In 52% der analysierten Studien wurde Ibuprofen zur Therapie von fiebrigen und grippe-ähnlichen Symptomen eingesetzt.
Meiste Nebenwirkungen betreffen GIT-Trakt, Nieren (v.a. bei fiebernden, dehydrierten Patienten) und Bronchialsystem.
- Kontraindikationen u.a.: Bronchospasmus, persistierendes Asthma, Varizellen-Infektion, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Ibuprofen als 1. Wahl bei inflammatorischen Schmerzen
- Paracetamol als Alternative benannt (z.B. bei Dehydratation)



Juni 2018: **Pharmakovigilanz-Umfrage** zu Ibuprofen und Ketoprofen durch französische nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten (ANSM)

Grund: **Fälle von infektiösen Komplikationen mit Ibuprofen und Ketoprofen** (z.B. Infektionen der Haut und der Weichgewebe wie nekrotisierende Faszitis, Pleuraempyeme)

➡ Ergebnis der Umfrage 844 Fälle – 639 Ibuprofen, 205 Ketoprofen

Wahrscheinliche Ursache: Unterdrückung der Entzündungssymptome, Verschleierung der Diagnose

Januar 2019: **Signalverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA** gestartet. Bewertung und Empfehlung durch das PRAC wird für November 2019 erwartet.

Vorläufiges Fazit: Bis zur Vorlage des Europäischen Ausschusses für die Bewertung der Verschreibung von Ibuprofen

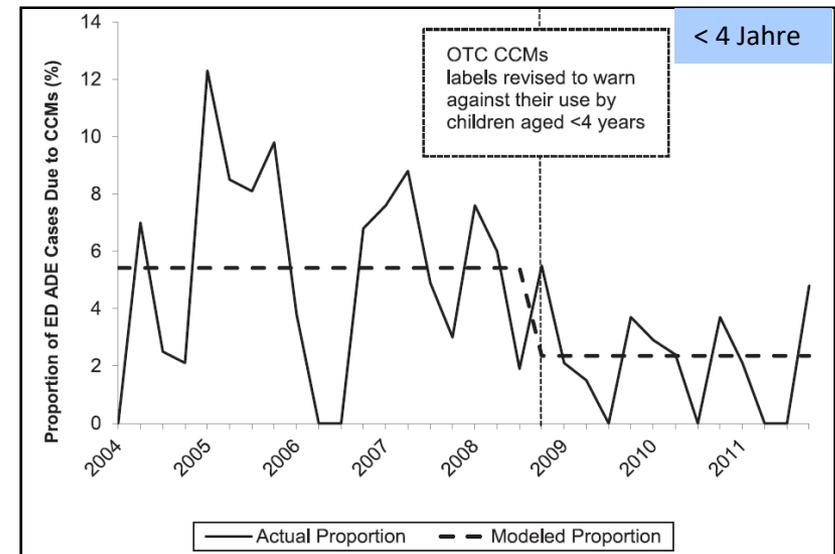
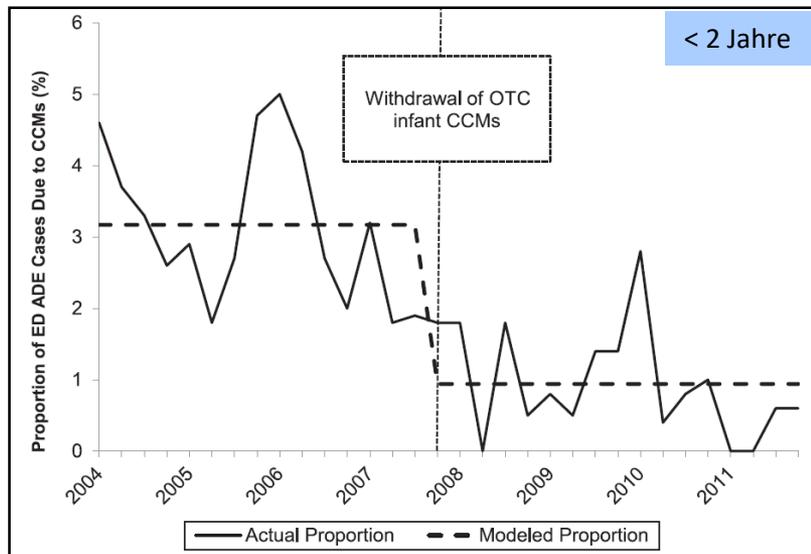
**Bewertung des PRAC: zurzeit keine
Notwendigkeit für weitere Maßnahmen**

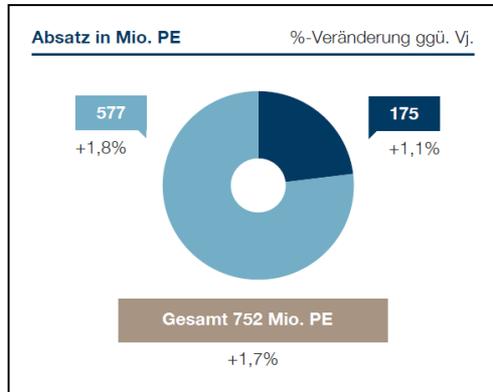
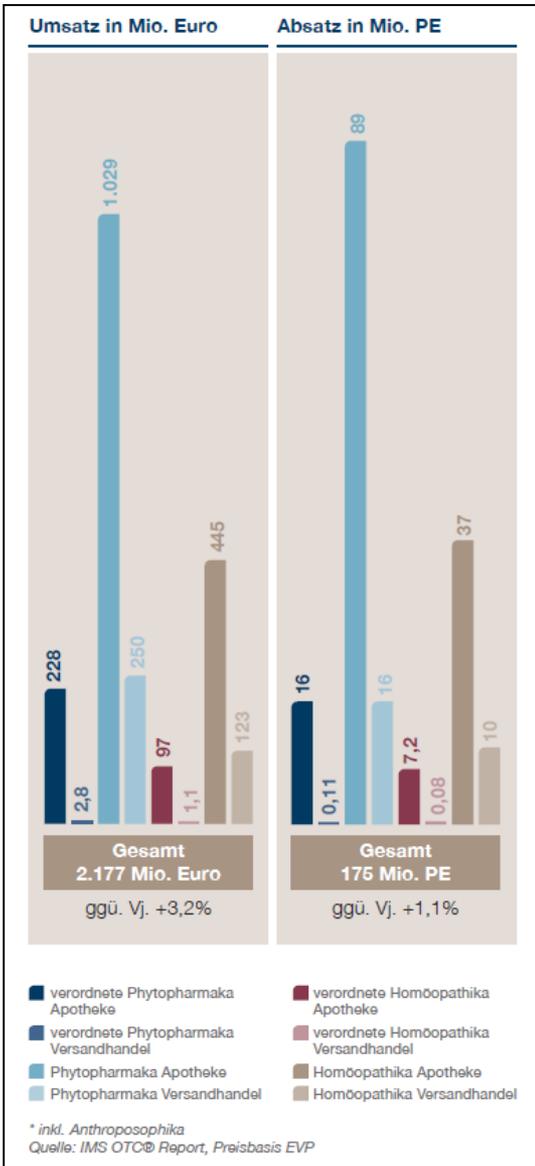
November 2019

Rückgang von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Erkältungsmittel (Cough and Cold Medication = CCM) bei Kindern < 2 Jahre bzw. < 4 Jahre nach Rücknahme des OTC Angebots (USA)

Rücknahme von Präparaten mit **Dekongestiva, Antitussiva und/oder Expektorantien alleine oder in Kombination miteinander und/oder Analgetika und Antihistaminika.**

Enthaltene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in den zurückgerufenen Präparaten waren bspw.: Pseudoephedrin, Kombination Dextrometorphan + Guaifenesin, Kombination Dextrometorphan + Phenylephrin, Kombination Paracetamol + Pseudoephedrin und Kombination Diphenhydramin + Phenylephrin

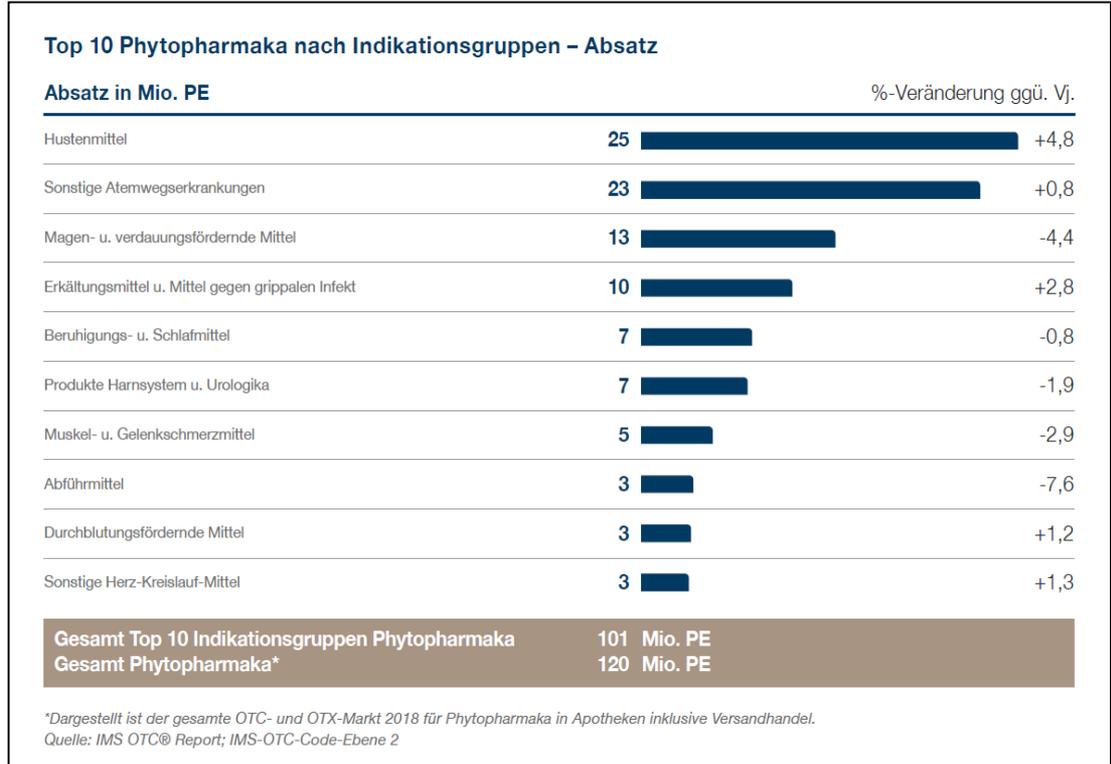




- Summe rezeptfreier Phytopharmaka und Homöopathika (inkl. ärztl. verordnet)
- Summe anderer rezeptfreier Arzneimittel (inkl. ärztl. verordnet)

* inkl. Anthroposophika
Quelle: IMS OTC® Report, Preisbasis EVP

Quelle: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland. Zahlen und Fakten (2018)



Wirkstoff eines chemisch-synthetischen Arzneimittels

Isolierte Substanz



Wirkstoff eines pflanzlichen Arzneimittels

komplex zusammengesetztes, natürliches Vielstoffgemisch

Zwei pflanzliche Arzneistoffe (selbst mit derselben Pflanzenkombination und in der selben Darreichungsform) sind **nicht austauschbar**.

Gründe: Vielstoffgemische, unterschiedliche Extrakt-Arten, verschiedene Pflanzenteile, die verwendet werden.

➔ Ergebnisse der Studien mit Phytopharmaka gelten nicht für die untersuchte(n) Pflanze(n), sondern nur für das getestete Präparat.

Wirkstoff	Handelspräparat	Zulassung	Indikation	Evidenz
Codein	Paracodin®, Codeintropfen-CT® 1mg/Tropfen etc.	ab 12J.	Symptomatische Therapie von Reizhusten (unproduktiver Husten).	S3-Leitlinie: Nicht wirksamer als Placebo (DGP)
Dextrometorphan	Silomat® DMP, Silomat® DMP gegen Reizhusten, Silomat® DMP intensiv gegen Reizhusten, Hustenstillerratiopharm® Dextrometorphan	Hartkapseln ab 12J. Lutschpastillen ab 6J.		S3-Leitlinie: Nicht wirksamer als Placebo (DGP)
Noscapin	Capval® Saft, Tropfen, Dragees	Saft und Tropfen ab 6 Monate; Dragees ab 6J.		S3-Leitlinie: Keine adäquaten Daten (DGP)
Pentoxyverin	Silomat® gegen Reizhusten Pentoxyverin Saft; Sedotussin® Hustenstillter 30mg/ml, Tropfen etc.	Ab 2J.		S3-Leitlinie: Keine adäquaten Daten (DGP)

Pflanze	Handelspräparat	Zulassung	Indikation	
Eibisch	Phytohustil® Hustenreizstillter Pastillen, Phytohustil® Sirup	Sirup ab 1J. Pastillen ab 6J.	Linderung von Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundenem trockenen Reizhusten	Kontrollierte Studien fehlen, Anwendungsbeobachtungen und Monographien liegen vor. Keine Leitlinienempfehlung
Spitzwegerich	Broncho-Sern® Sirup	ab 2J.	Katarrhe der Luftwege	

Wirkstoff	Handelspräparat	Zulassung	Indikation	
Acetylcystein	ACC® akut 200mg, ACC® Kindersaft, FLUIMUCIL® Kindersaft, etc.	Ab 2J.	Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.	Keine Leitlinien-Empfehlung (DEGAM) S3-Leitlinie DPG: kann verwendet werden
Bromhexin/Ambroxol	Mucosolvan® Kindersaft/ Lutschpastillen/ Retardkapseln etc.+	Saft keine Altersbeschränkung, Lutschpastillen ab 6J., Retardkapseln ab 12J.		
Guaifenesin	WICK® Hustenlöser Sirup, FAGUSAN® Lösung	Ab 14J.		

Übersichtsarbeiten zu chemisch-synthetischen Expektoranzien zeigen unklare Evidenzlage.

(z.B. Poole, Phillipa; Sathananthan, Kavin; Fortescue, Rebecca (2019): Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 5, CD001287.)

Randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Ambroxol: Ambroxol, Cefuroxim und Gelomyrtol jeweils besser als Placebo, untereinander keine großen Unterschiede (geringfügige Überlegenheit von Gelomyrtol)

(Matthys, H.; Mey, C. de; Carls, C.; Ryś, A.; Geib, A.; Wittig, T. (2000): Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. In: *Arzneimittel-Forschung* 50 (8), S. 700–711.)

	sekretolytisch	sekreto- motorisch	antiviral	antibakteriell	broncho- spasmolytisch	haut-/ schleimhaut- reizend	antiphlogistisch
Efeu	x	-	-	-	x	x	-
Thymian	-	x	x	x	x	-	-
Primel	x	-	-	-	-	-	x

Handelspräparat	Inhaltsstoffe	Zulassung	Indikation
Aspecton® Hustensaft	Dickextrakt aus Thymiankraut	ab 1J.	Zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungskrankheiten der Atemwege mit zähflüssigem Schleim + zur Besserung der Beschwerden bei akuter Bronchitis.
Bronchicum® Saft	Dickextrakt aus Thymiankraut und Dickextrakt aus Primelwurzel	ab 1J.	Zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungskrankheiten der Atemwege mit zähflüssigem Schleim.
Bronchipret® Saft	Fluidextrakt aus Thymiankraut	ab 1J.	Zur Besserung der Beschwerden bei akuter Bronchitis mit Husten und Erkältungskrankheiten mit zähflüssigem Schleim.
Prospan® Kindersaft	Trockenextrakt aus Efeublättern	Keine Altersbeschränkung (unter einem Jahr nur in ärztl. Rücksprache)	Zur Besserung der Beschwerden bei chronisch-entzündlichen Bronchialerkrankungen; akute Entzündungen der Atemwege mit der Begleiterscheinung Husten.

Leitlinie DPG: „Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten“ Februar 2019:

Wirksame Therapieoptionen: Präparate aus Efeu, Cineol, Myrtol, Pelargonium sidoides und Kombinationspräparate aus Efeu + Thymian sowie Primeln + Thymian. Datenlage für diese Phytotherapeutika für die Indikation akute Bronchitis häufig besser als für synthetische Expektoranzen.

Handelspräparat	Inhaltsstoffe	Zulassung	Indikation	
Sinupret®	Enzianwurzel, Schlüsselblume n, Holunderblüten, Ampher, Eisenkraut	Sinupret® Saft und Tropfen ab 2J. Sinupret® Tabletten ab 6J. Sinupret® forte ab 12J. Sinupret® extract ab 18J.	akute und chronische Entzündungen der Nasennebenhöhlen	Empfehlung für Sinupret Extract in S2k-Leitlinie Rhinosinusitis zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis.
Soledum®	Cineol (kein Vielstoffgemisch, zählt nicht als Phytopharmakon)	Soledum® Kapseln ab 2J. Soledum® forte ab 12J.	Behandlung der Symptome bei Bronchitis und Erkältungskrankheiten der Atemwege. Zur Zusatzbehandlung bei chronischen und entzündlichen Erkrankungen der Atemwege (z. B. der Nasennebenhöhlen).	Empfehlung für definierte Eucalyptusextrakte in S2k-Leitlinie Rhinosinusitis zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis.
Gelomyrtol® forte	Eukalyptusöl, Süßorangenöl, Myrtenöl, Zitronenöl	ab 6J.	Sekretolytische Therapie und Erleichterung des Abhustens bei akuter und chronischer Bronchitis + sekretolytische Therapie bei Sinusitis	

S2k-Leitlinie Rhinosinusitis 2017: Therapie der akuten Rhinosinusitis

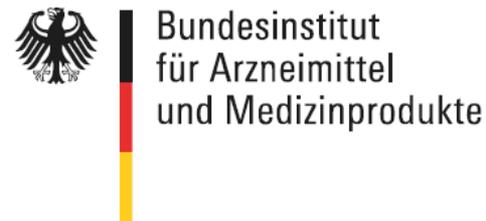
- Dekongestiva zur symptomatischen Linderung
Topische Dekongestiva sollten kein Benzalkoniumchlorid enthalten
Anwendung nicht länger als 10 Tage
- Schmerzmittel zur symptomatischen Therapie
- lokale Anwendungen mit physiolog. Kochsalz-Lösung und Inhalation heißer Dämpfe (38-42°Celsius)

S2k Leitlinie akute infektiöse Gastroenteritis im Kindesalter, 2019:

Empfehlung: orale Rehydratation
Einsatz von Antiemetika nicht empfohlen
Einsatz von Probiotika kann sinnvoll sein

Auszug aus der Fachinformation Vomex A®
Kinder-Suppositorien:

Studien haben gezeigt, dass die Gabe von Dimenhydrinat an Säuglinge und Kleinkinder zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis keinen Vorteil im Vergleich zu einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten zeigt. Vor dem Hintergrund eines gehäuft auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Kindern bis drei Jahren in dieser Indikation soll Dimenhydrinat nicht zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis eingesetzt werden. Da Dimenhydrinat besonders bei Kleinkindern einen Krampfanfall auslösen kann und diese Patientengruppe ebenfalls zu Fieberkrämpfen neigt, sollte Dimenhydrinat nicht bei fieberhaften Infekten gegeben werden. Die Indikation ist bei Kindern bis 3 Jahren streng zu stellen. Die empfohlene Höchstdosis darf bei dieser Altersgruppe auf keinen Fall überschritten werden.



Risikobewertungsverfahren

Dimenhydrinat und Diphenhydramin: Überdosierung oraler und rektaler Darreichungsformen bei Kindern bis 3 Jahre

Datum 22.12.2017

Wirkstoff Dimenhydrinat, Diphenhydramin

Postulierte Effekte: Verkürzung der Erkrankungsdauer + Minderung der Schwere der Erkrankung + Minderung der Ansteckungsfähigkeit

Publikationen/ Leitlinien

Britische Leitlinie (NICE): wegen unzureichender Qualität und Heterogenität (verschiedene untersuchte Probiotika) der Studien keine Therapieempfehlung für Kleinkinder

Evidenz-basierte Leitlinie der ESPGHAN: trotz geringer Evidenzqualität Erwägung des Einsatzes von „effektiven“ Probiotika. **Lactobacillus GG (LGG)** und **Saccharomyces (S.) boulardii** können die Dauer eines Krankenhausaufenthaltes um etwas weniger als einen Tag verkürzen.

ESPGHAN: Evidenz-basiertes Positionspaper zur Verwendung von Probiotika bei akuter Gastroenteritis: trotz geringer Evidenzqualität werden **LGG** (Dosis >10¹⁰ CFU/Tag) und **S. boulardii** (250–750 mg/Tag) zusätzlich zur Rehydration in der Therapie empfohlen.
Eine Therapie mit **L. reuteri** DSM 17938 (10⁸ bis 4 x 10⁸ CFU/Tag) und Hitze-inaktiviertem *L. acidophilus* LB wird eingeschränkt auf der Basis sehr schwacher Evidenz in Erwägung gezogen.

→ Neue systematische Metaanalyse zu L. reuteri: breitere, aber immer noch heterogene Studien- und Datenlage
→ ESPGHAN-Leitlinie empfiehlt den Einsatz bei hospitalisierten Kindern mit akuter Gastroenteritis zu erwägen.

zwei große randomisierte Studien (n=971 bzw. n=886) mit **L. rhamnosus GG bzw. L. rhamnosus GG in Kombination mit L. helveticus R0052**: bei moderater oder schwerer AGE im Kleinkindesalter: keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Durchfalldauer, Dauer des Erbrechens oder der Übertragung auf Haushaltsmitglieder gegenüber Placebo.

Für **andere Probiotika** gibt es bisher keine ausreichende Datenlage für entsprechende Empfehlungen.

Cochrane Review 2019: Probiotika zur Prävention von pädiatrischer Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe

23 Studien wurden überprüft (6352 Kinder (Alter: 3 Tage - 17J.): Gabe von Probiotika zusammen mit Antibiotika um AAD zu verhindern; Studiendauer zwischen 5 und 12 Wochen

- Probiotische Gruppe: Inzidenz von AAD 8% ↔ 19% in der Kontrollgruppe
Pro 9 behandelter Kinder verhinderten Probiotika einen Fall von Durchfall. Besonders Probiotika mit höherer Dosis (≥ 5 Milliarden KBEs pro Tag) konnten das Auftreten von AAD reduzieren. Die Evidenz deutet darauf hin, dass Probiotika für eine mäßige Verkürzung der Dauer von Durchfall (fast einen Tag) wirksam sind.
- Gute Verträglichkeit; selten kleinere Nebenwirkungen (z.B. Ausschlag, Übelkeit, Gas, Blähungen, aufgeblähter Bauch, Verstopfung)
- Schwere Nebenwirkungen bei stark geschwächten oder immunsupprimierten Kindern. (vgl. Perenterol: kontraindiziert bei Patienten mit zentralem Venenkatheter, schwerkranken Patienten oder immunsupprimierten Patienten aufgrund des Fungämierisikos, Roter Hand Brief 2018)



⇒ ***Lactobacillus rhamnosus* oder *Saccharomyces boulardii* (5 bis 40 Milliarden KBEs/Tag)** am besten geeignet für die Prävention von AAD bei Kindern.

PaedZIRK

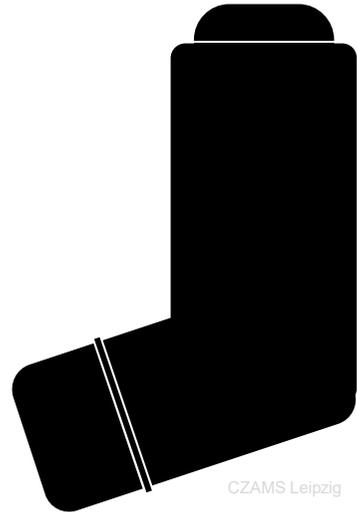


Aufbaumodul 2

Probleme bei der Anwendung von Arzneimitteln

- Tropfer und Inhalanda -





CC0 <https://pixabay.com/de/illustrations/familie-vater-mutter-kind-m%C3%A4dchen-2057307/>; 20.9.19



CC0 <https://pixabay.com/de/vectors/frage-die-entscheidung-%C3%BCber-die-2003955/>; 20.9.19



CZAMS Leipzig



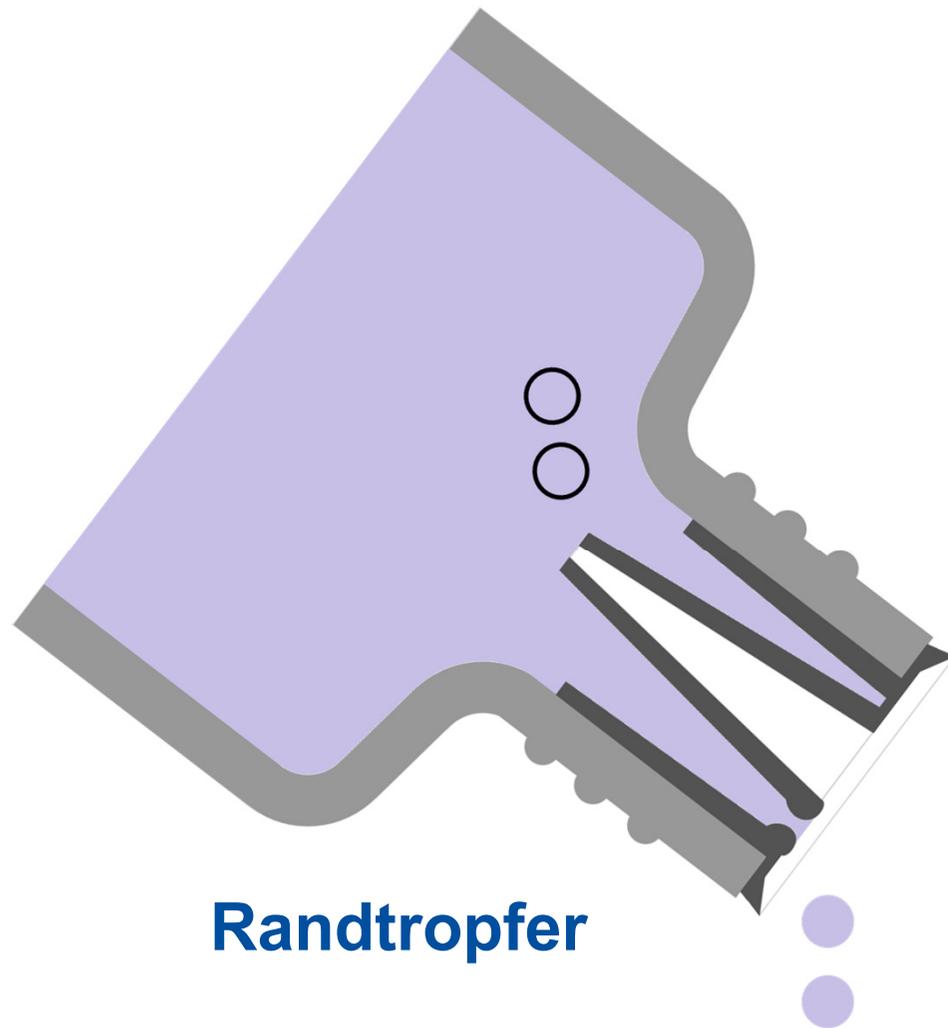
CC0 <https://pixabay.com/de/vectors/baby-kriechen-kinder-kleinkind-147416/>; 20.9.19



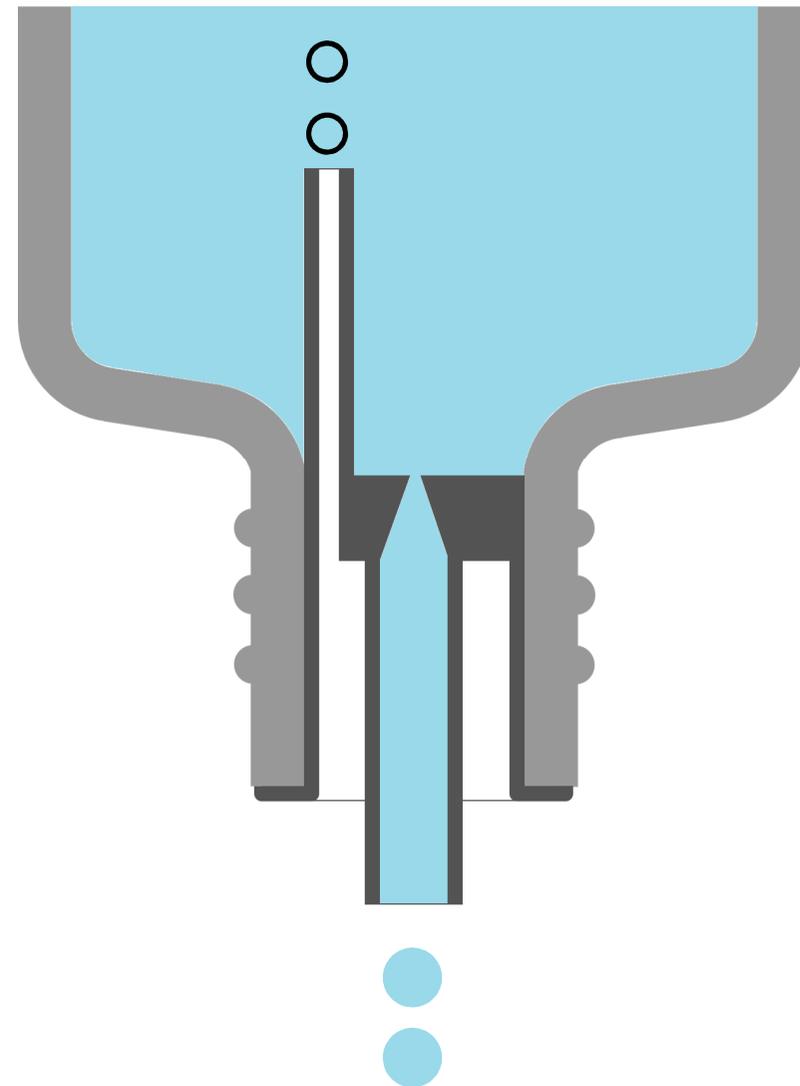
Randtropfer



Zentraltropfer



Zentraltropfer





Randtropfer

- Iberogast[®]
- Symbioflor[®]
- Tramadol axcount[®]

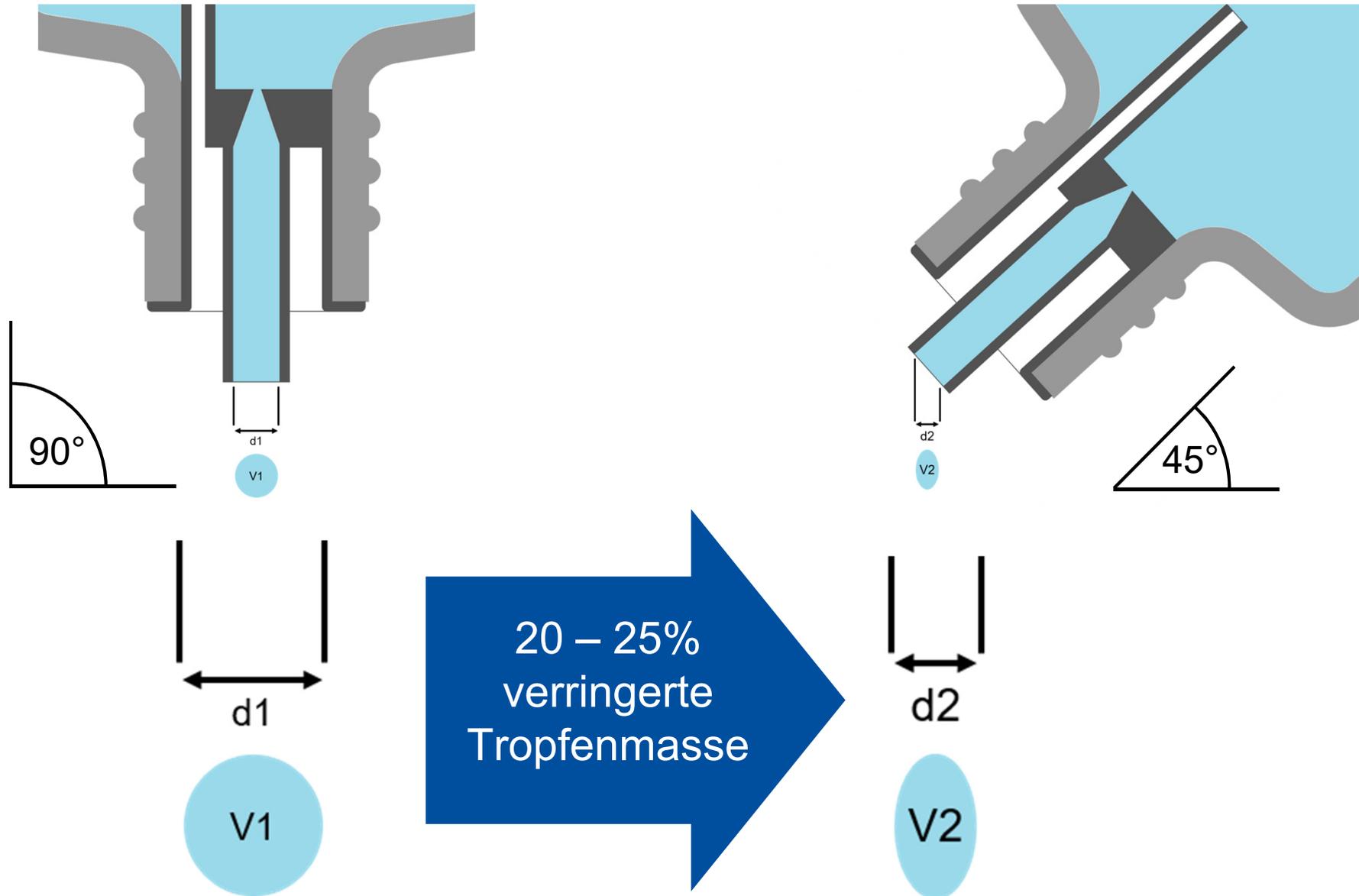


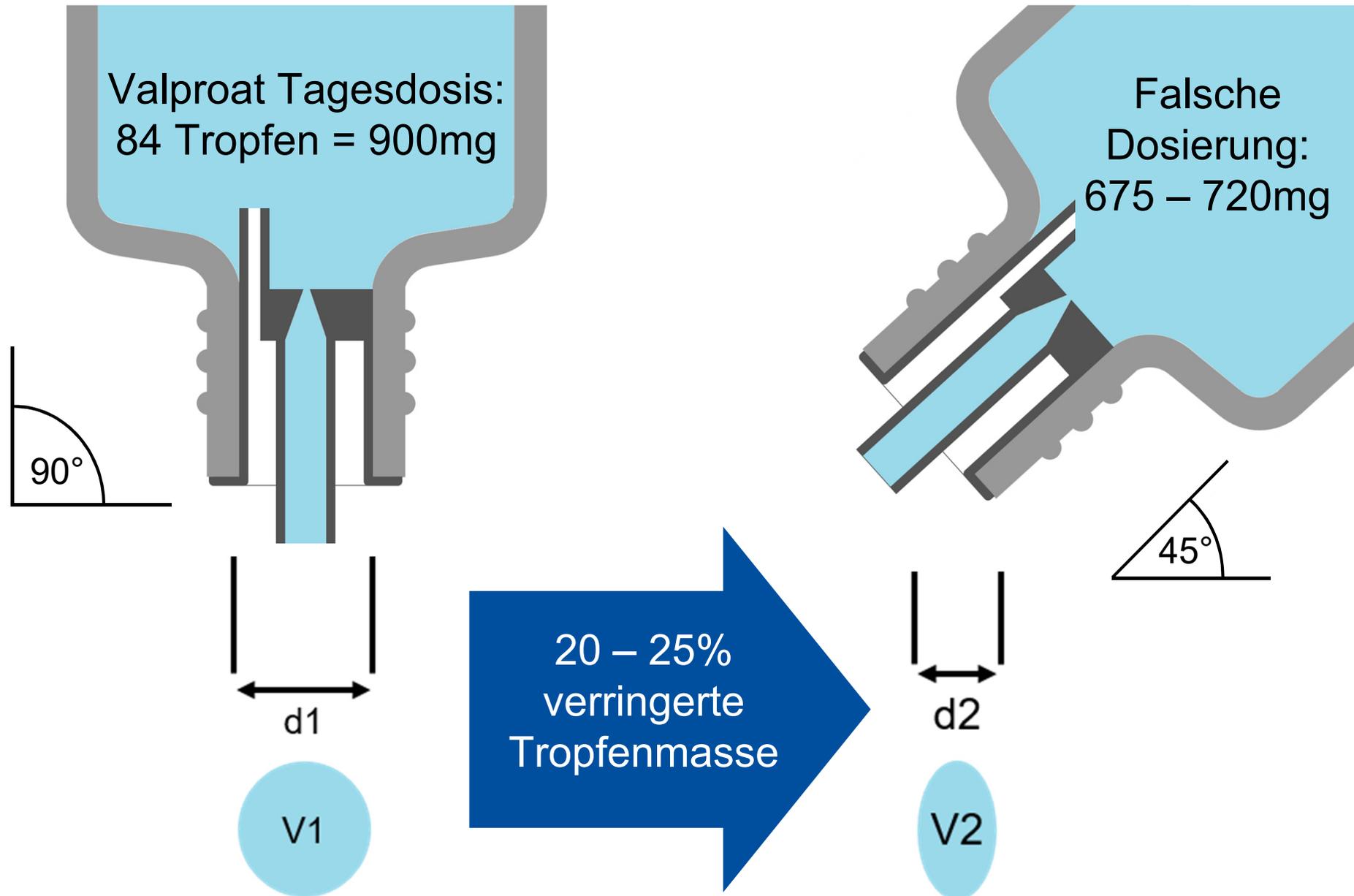
Zentraltropfer

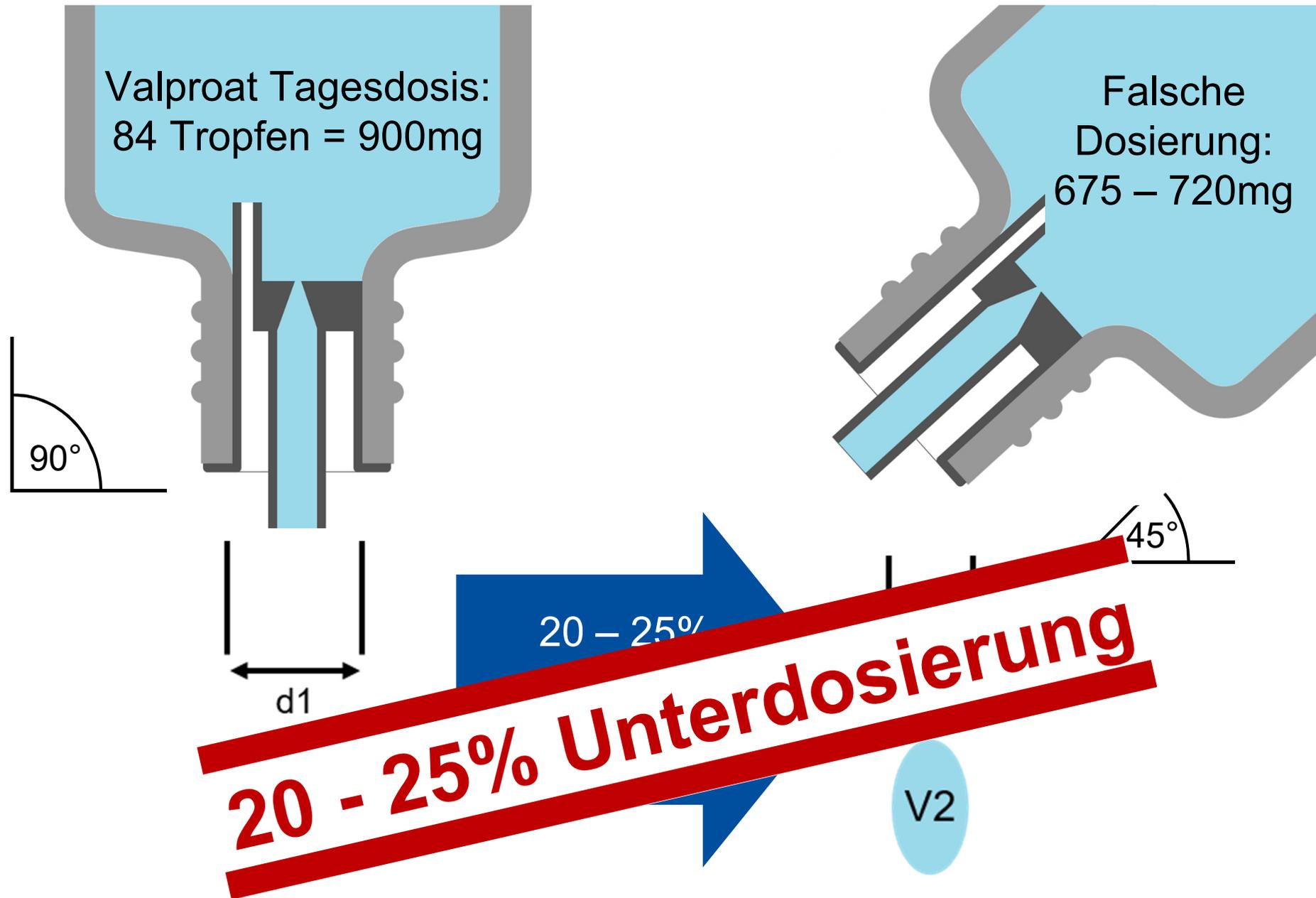
- Laxoberal[®]
- Novalgin[®]
- Vigantol-Öl[®]
- Valproat-neuraxpharm[®]



- Art des Tropfers oft nur durch Öffnen herauszufinden
- Teils keine Informationen in GI/FI
- Teils keine Auskunft von MedInfo-Abteilung







Dosieraerosole



Pulverinhalatoren



Dosieraerosole

- Wirkstoff als Lösung oder als Suspension
- Treibgas meist Norfluoran
- Lösung:
 - Atrovent[®]
 - Budair[®]
 - Foster[®]
- Suspension:
 - Sultanol[®]
 - Flutide[®]
 - Viani[®]



Pulverinhalatoren



Nachteile

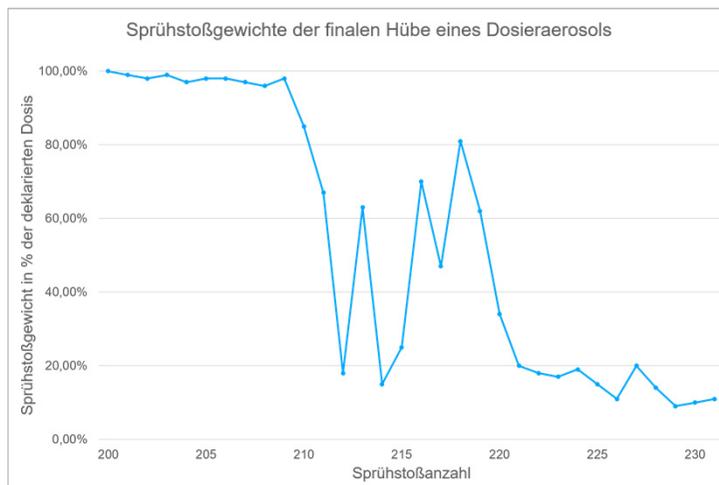
- Temperaturempfindlich
- Suspensionen schütteln!
- Sprüh-Atemkoordination
- Kein Zählwerk

Korrekte Lagerung
v.a. bei höheren
Temperaturen

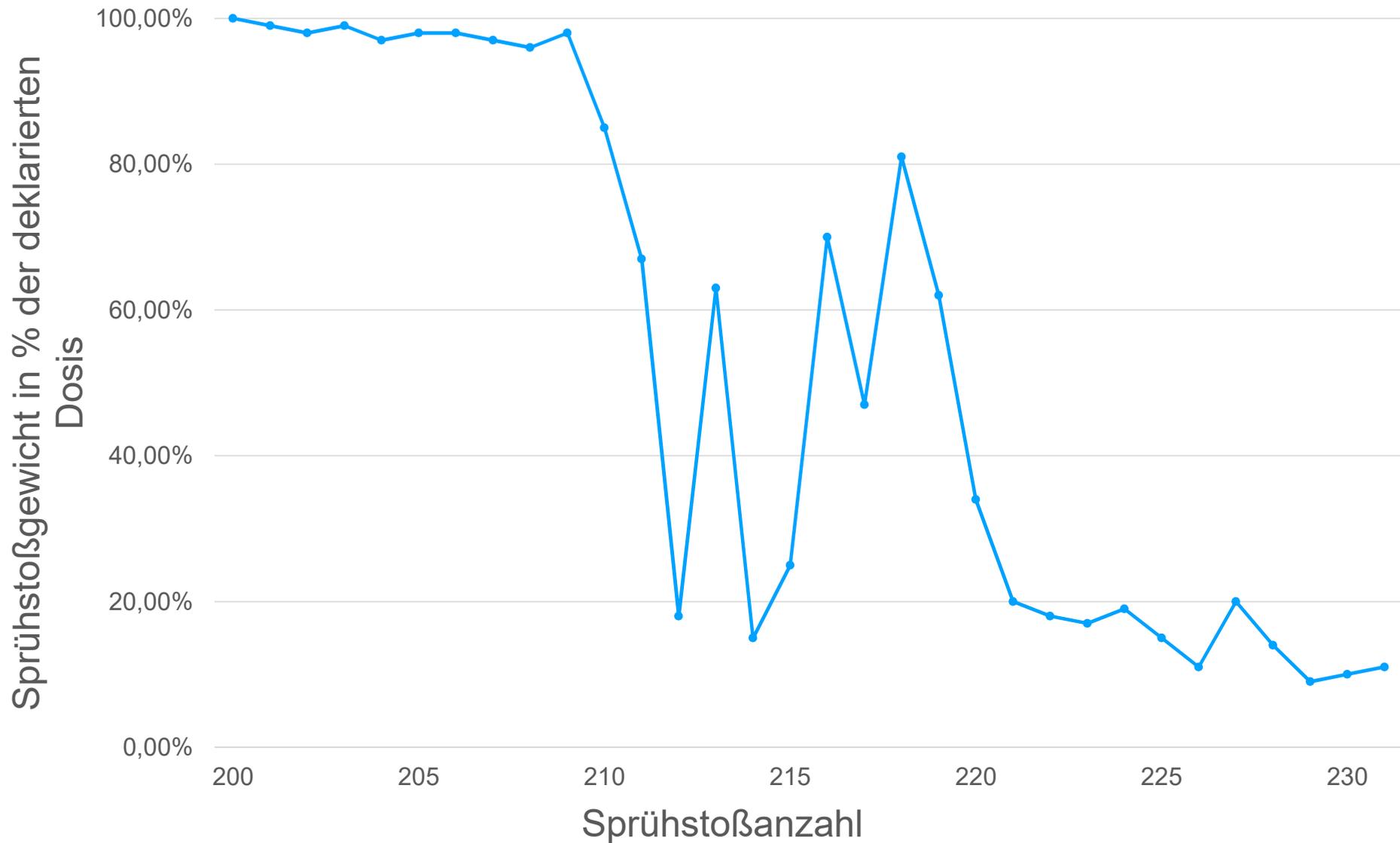


Aufklärung!

Spacer



Sprühstoßgewichte der finalen Hübe eines Dosieraerosols



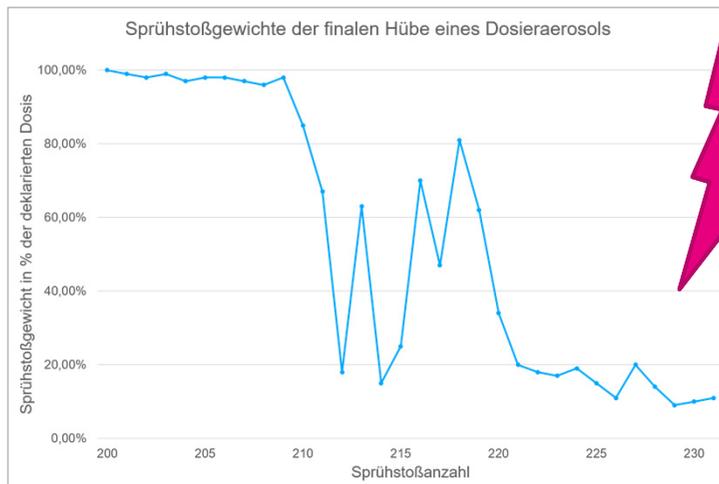
Nachteile

- Temperaturempfindlich
- Suspensionen Schütteln!
- Sprüh-Atemkoordination
- Kein Zählwerk

Korrekte Lagerung
v.a. bei höheren
Temperaturen



Aufklärung!



- Zeitraum ausrechnen
- Sprühstöße zählen

Spacer

Dosieraerosole



Pulverinhalatoren

- Wirkstoff in Kapseln, Blisterreservoirs oder Mehrdosenbehältnissen
- Treibgasfrei
- Atemzuggesteuert



- Diskus[®]
- HandiHaler[®]
- Turbohaler[®]

Vorteile

- Zählwerk

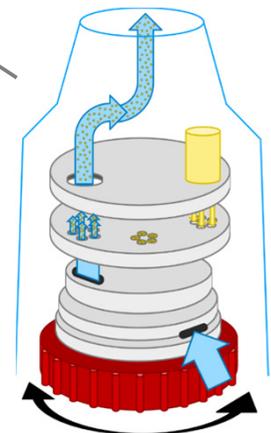
Korrekte Lagerung

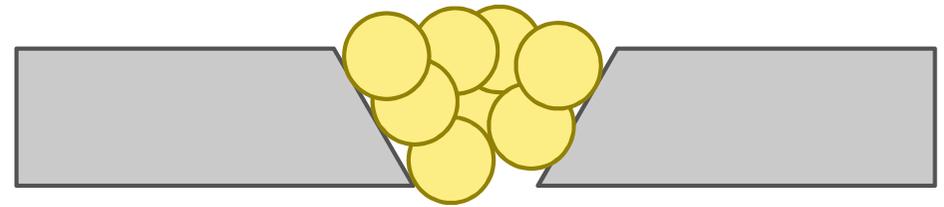
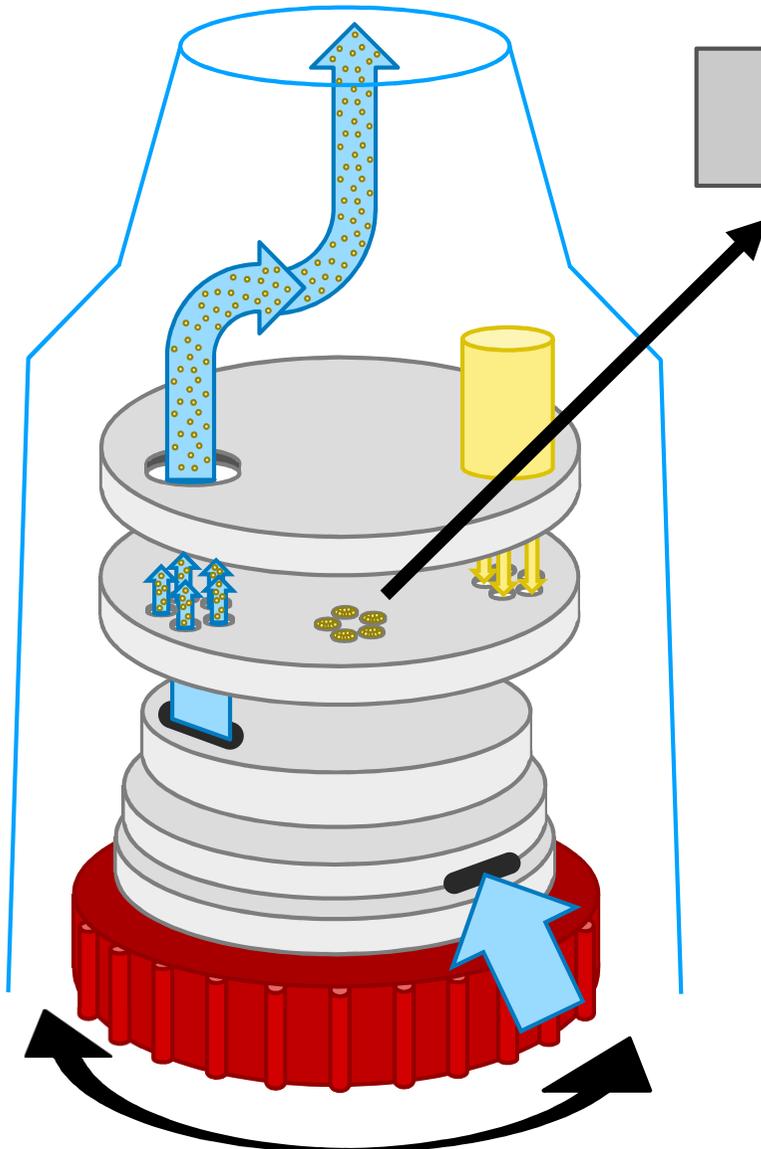
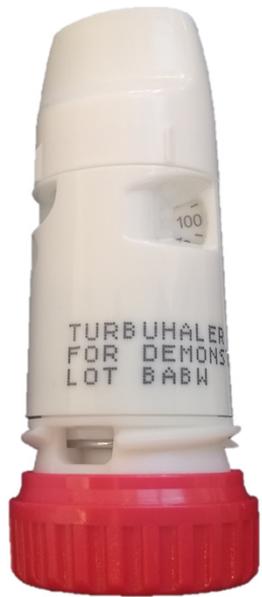
Atmung trainieren

Aufklärung und Schulung!

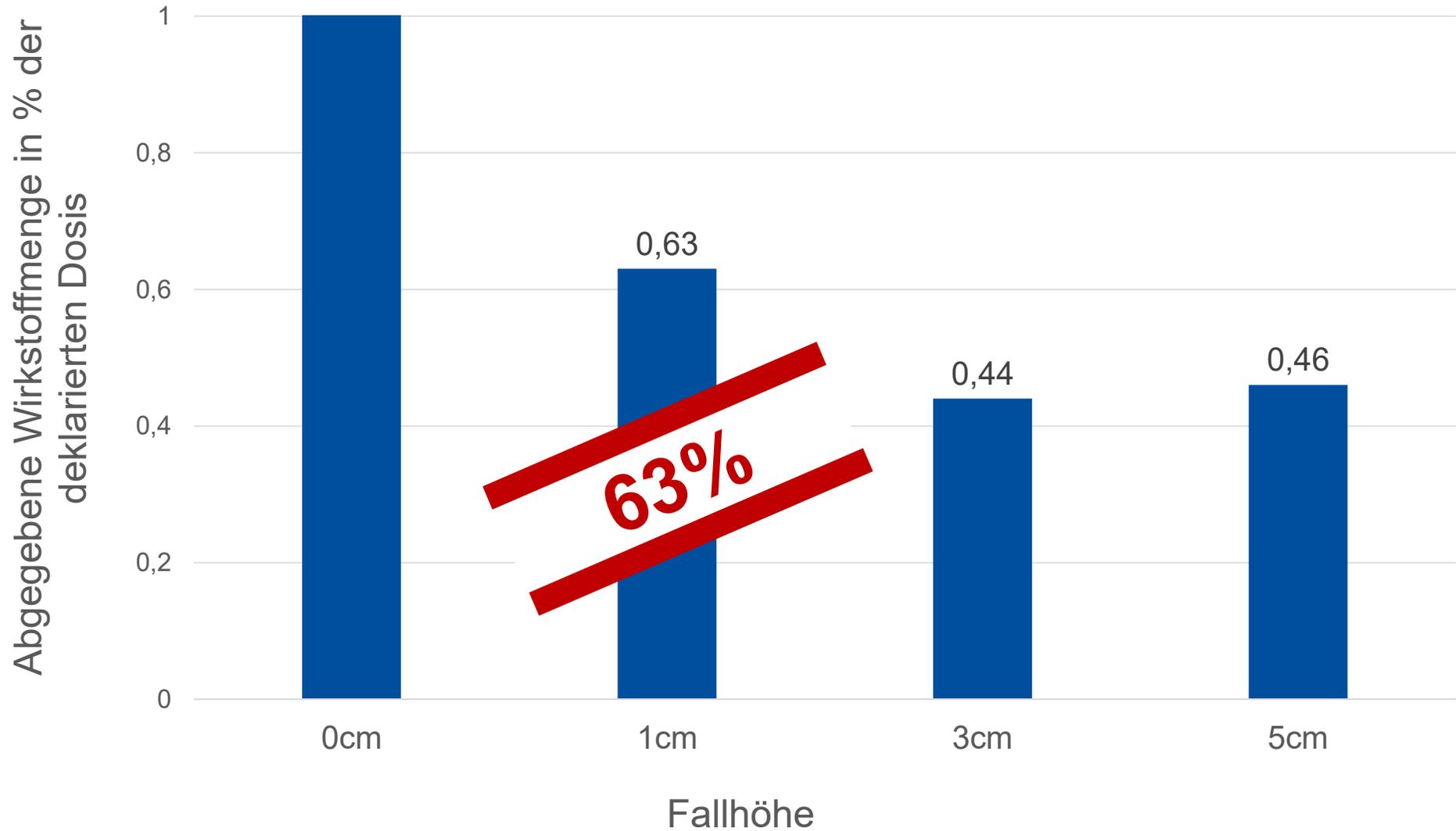
Nachteile

- Feuchtigkeitsempfindlich
- Kräftige Atmung nötig
- Verwechslung mit peroraler Einnahme
- Teils sehr unterschiedliche Handhabung
- Stoßempfindlich (Turbohaler)





Wirkstoffabgabe eines Turbohalers nach Erschütterungen aus verschiedener Fallhöhe



Der Patient

12-Jähriger Asthmatiker

Therapie Stufe 3:

- Beclometason 0,10 mg
(2 Hub – 0 – 2 Hub)
- Salbutamol (b.B.)

Der Arztbesuch

- Grund: Salbutamol-Bedarf
mehrmals pro Woche
- Maßnahme:
Therapieintensivierung
 - Montelukast 5 mg (0 – 0 – 1)

Was der Arzt nicht weiß

Beclometason wird nur sporadisch bei verschlechterter Atmung genutzt



Unterscheidung zwischen Dauer- und Bedarfsmedikation leider nach wie vor häufig unklar!



KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Arzneimitteltherapiesicherheit



Wimmer S, Neubert A, Rascher W: The safety of drug therapy in children. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 781–7.

Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher und PD Dr. Antje Neubert
Im Namen des KiDSafe Konsortiums

6 Monate altes Mädchen – Verstopfung
3 Wochen nach Anal-OP

Erhält vom Arzt Klistier (Fa. Fresenius
Kabi), Kind verfällt nach 3 Stunden

Schwere Azidose (pH 6.74, BE -29)
Hohes Phosphat (26,6 mmol/l)

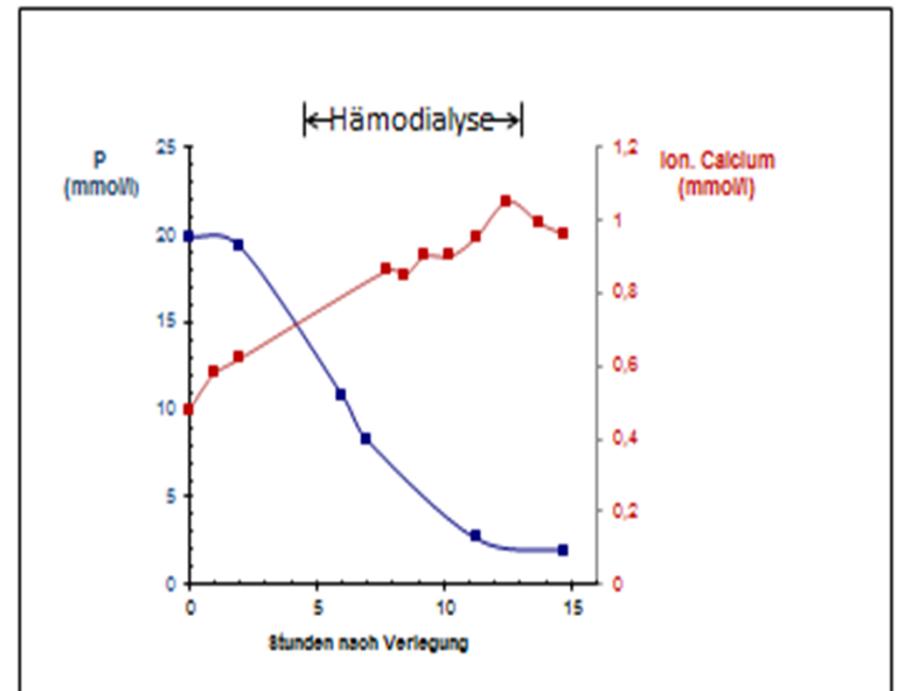
Tod durch Phosphatvergiftung

Arzt angeklagt
wegen fahrlässiger
Tötung



6 Monate alter Junge, seit 1 Woche
keinen Stuhlgang,
Klysma 200 ml Verschlechterung,
Verlegen bei V. a. Sepsis –
Phosphat 19,9 mmol/l

Die Klinik kannte das Risiko



ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Schwere Hyperphosphatämie nach Anwendung von phosphathaltigen Klistieren bei Säuglingen

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 111 | Heft 40 | 3. Oktober 2014



Klistier

Gebrauchsfertiges Einmal-Klistier

2016 noch ein weiterer Fall –
durch Dialyse Kind gerettet

Neu

Kinder

Klistier Fresenius darf nicht bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

Die Anwendung bei Kindern kann zu schweren Komplikationen, auch mit tödlichem Ausgang führen, insbesondere sind dies Elektrolytstörungen, vor allem Hyperphosphatämie und Hypocalcämie sowie deren klinische Folgen wie Tetanie und Herzrhythmusstörungen.

Fresenius Kabi Deutschland GmbH © August 2018

Arzneimittelsicherheit beinhaltet die laufende und **systematische Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels** mit dem Ziel, dessen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch auftretenden **unerwünschten Wirkungen zu entdecken, zu bewerten und zu verstehen**, um entsprechende Maßnahmen zur **Risikominimierung** ergreifen zu können.

Gewährleistung der **Sicherheit des Produktes** Arzneimittel



Koordinierungsgruppe des BMG zum Aktionsplan AMTS
Aly F. Deutsches Ärzteblatt 2014; 111 (44): A-1892

AMTS umfasst die Gesamtheit der **Maßnahmen zur Gewährleistung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs** eines Arzneimittels. Damit wird eine optimale **Organisation des Medikationsprozesses** mit dem Ziel angestrebt, unerwünschte Arzneimittelereignisse insbesondere in Folge von **Medikationsfehlern zu vermeiden** und damit das Risiko für den Patienten bei einer Arzneimitteltherapie zu minimieren.

Gewährleistung der Qualität und Sicherheit **des Medikationsprozesses**

Koordinierungsgruppe des BMG zum Aktionsplan AMTS
Aly F. Deutsches Ärzteblatt 2014; 111 (44): A-1892

AMS: Produkt ist sicher, Sicherheitsbericht der Firma

Valsartan: chargenbezogener Rückruf valsartanhaltiger Arzneimittel, deren Wirkstoff von dem chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical produziert wurde

Pressemitteilung 5/18

Pressemitteilung Nummer 5/18

Ausgabejahr 2018

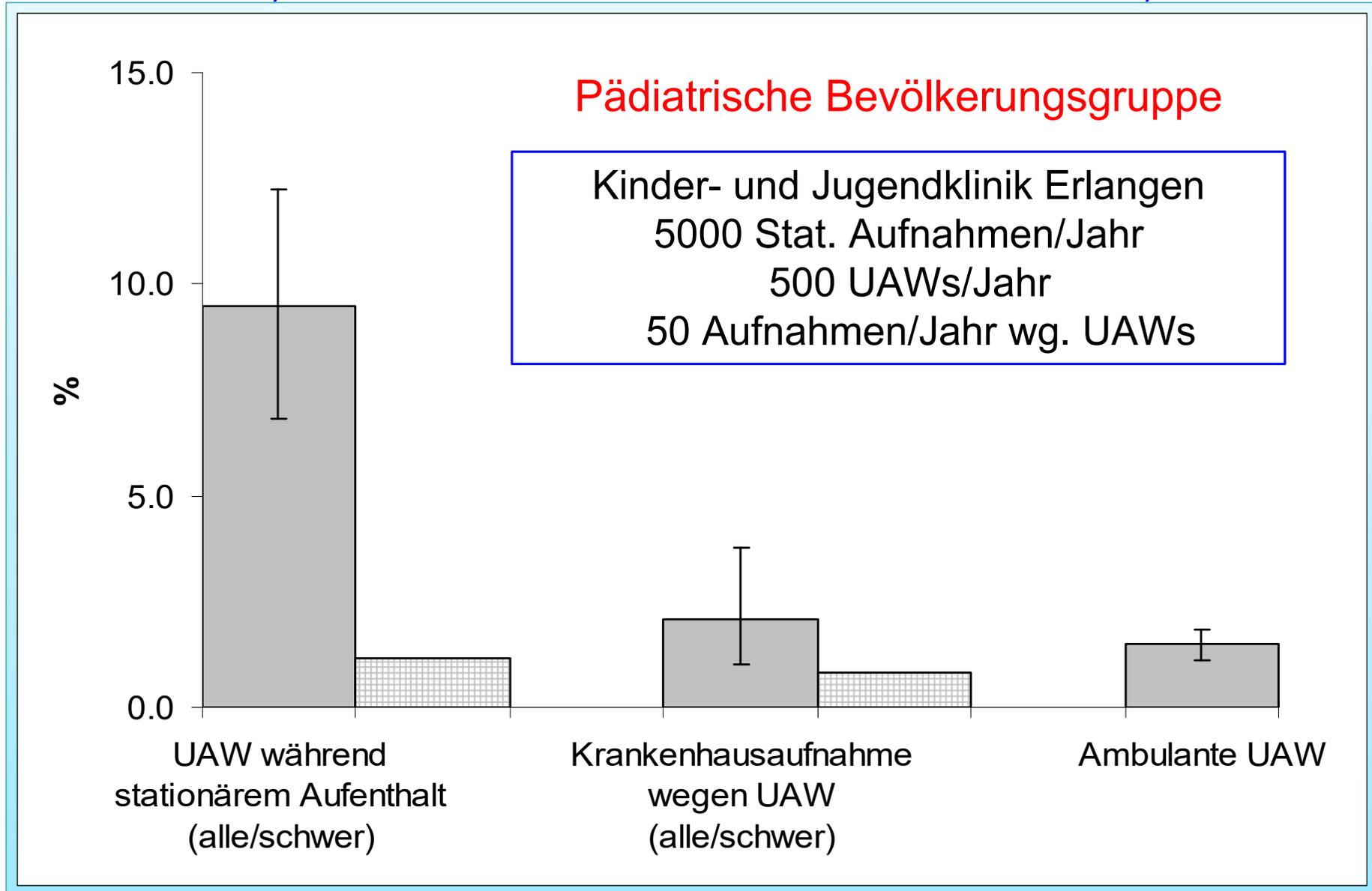
Datum 04.07.2018

AMTS: Gabe ist sicher, Medikationsprozess (Verordnung – Bereitstellung – Anwendung) ohne Fehler

Vermeidbare Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch Anwendungsfehler oder Medikationsfehler (MF)
Ca. 3 bis 5 % der stationären Aufnahmen sind durch UAW und MF



nach Impiccatore et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 52:77-82
 aus Neubert A, Rascher W: Monatsschrift Kinderheilkd. 2007; 155:700



Ein Medikationsfehler ist jeder **nicht bestimmungsgemäße Gebrauch** von Arzneimitteln, bei deren Einsatz zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken, bei dem mit vertretbarem Risiko ein Behandlungserfolg nicht zu erwarten ist

Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess, das zu einer **grundsätzlich vermeidbaren Schädigung** des Patienten führt oder führen könnte.

Medikationsfehler sind grundsätzlich vermeidbar!

Medikationsfehler können im gesamten Medikationsprozess auftreten, insbesondere bei der **Verordnung (Verschreibung), Abgabe (Verteilung) oder Anwendung (Applikation, Einnahme)** der jeweiligen Arzneimittel.

Koordinierungsgruppe des BMG zum Aktionsplan AMTS
Aly F. Deutsches Ärzteblatt 2014; 111 (44): A-1892

	Pädiatrie	Erwachsene
	n: 10.778	n: 10.070
MF	616 (5,7%)	530 (5,3%)
UAE	25 (0,24%)	24 (0,25%)
Potentiell UAE	115 (1,1%)	35 (0,35%)

**Risiko für Medikationsfehler
Kinder/Erwachsene 3:1**

Kaushal et al, JAMA, 2001; 285:2114



Perspective
DECEMBER 6, 2007



Over the Counter but No Longer under the Radar — Pediatric Cough and Cold Medications

Joshua M. Sharfstein, M.D., Marisa North, B.A., and Janet R. Serwint, M.D.

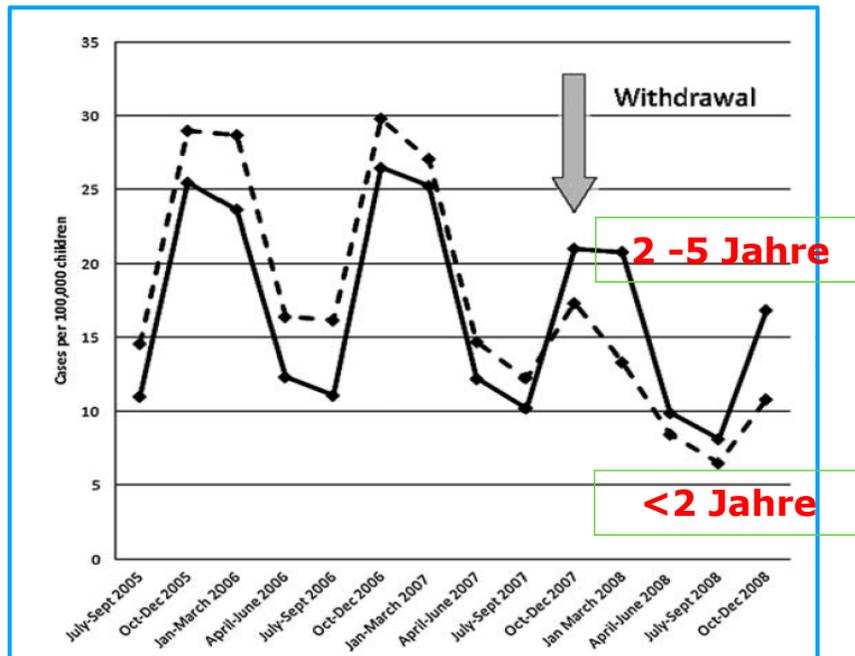
Sharfstein JM, North M, Serwint JR (2007)
N Engl J Med 357:2321-2324

FDA: **123 Todesfälle** bei Kindern unter 6 Jahren durch unkritische Anwendung von **Erkältungsmittel** in den **USA** in den letzten Jahrzehnten. Oft UAW bei Erkältungsmitteln (Notfallambulanz)

FDA warnt wegen des Sicherheitsrisikos und des schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor der Anwendung von Erkältungsmitteln bei Kindern unter 2 Jahren.

Verkauf der Medikamente für **Kinder unter 2 Jahren** wurde **freiwillig** durch die pharmazeutischen Unternehmer **eingestellt**.

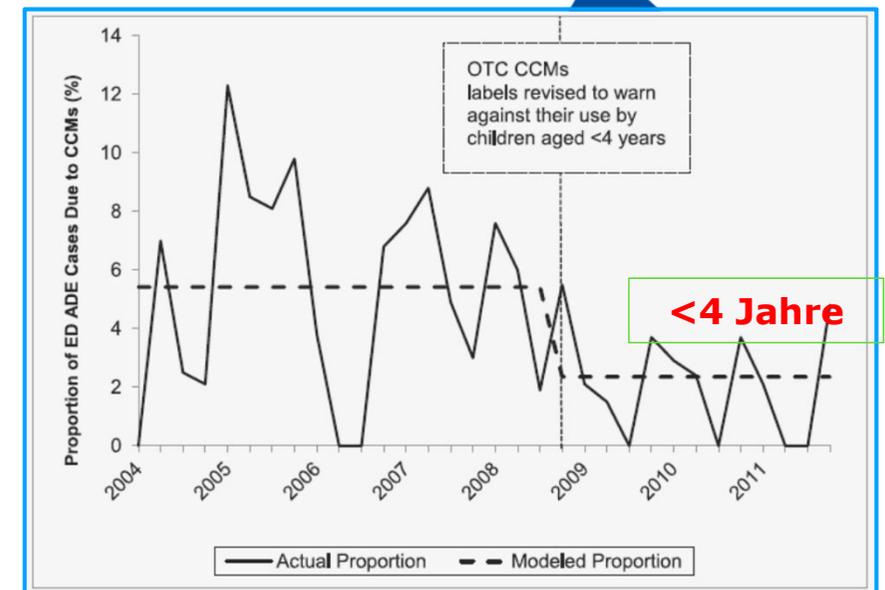
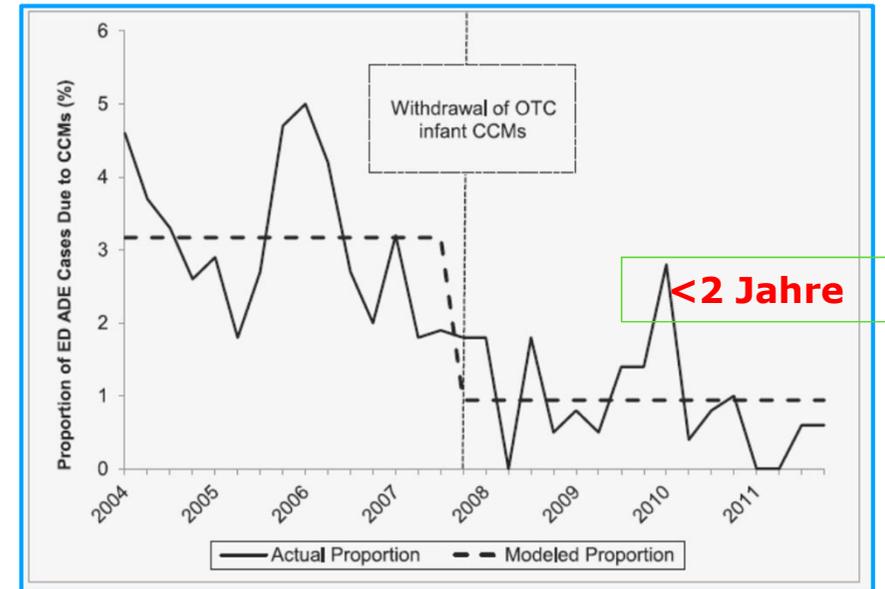




Klein-Schwartz et al, *Pharmacoepidemiol. Drug Safety* 2010, 19:819

Folge der Maßnahme: Weniger Kinder landen in Notfallambulanzen wegen vermeidbaren Nebenwirkungen

Hampton et al, *Pediatrics* 2013;132:1047-1054



PÄDIATRIE

Rezeptfreie Antihistaminika bergen Risiken für Kleinkinder

Für eine Reihe von Präparaten mit Antihistaminika der ersten Generation fordert die Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin die Rezeptpflicht.

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 109 | Heft 37 | 14. September 2012

2012

BfArM (2012): Risikohinweis

- ZNS -Nebenwirkung
- paradoxe Reaktion
- Herzrhythmusstörung
- (QT-Verlängerung)

H.W. Seyberth¹ · G. Kauert² · H. Bratzke²¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Philipps-Universität Marburg² Zentrum der Rechtsmedizin, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main³ Landau

Letale Intoxikation mit Diphenhydramin bzw. Dimenhydrinat (Vomex A[®])

Monatsschr Kinderheilkd 2013 · 161:943–945

2013

W. Rascher

Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Verordnungsfreie Arzneimittel mit Todesfolge



Stufenplanverfahren, Stufe II

39 Berichte schwerwiegender UAW:
5 Fälle mit tödlichem Ausgang bei Kindern bis 3 Jahre
Häufig und überproportional bei Kindern < 3 Jahre gemeldet:
Krampfanfälle, Überdosis, Somnolenz und Pulsänderungen.

Risikobewertungsverfahren

8/2017

Dimenhydrinat/Diphenhydramin bei Säuglingen und Kleinkinder keinen Vorteil zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis im Vergleich zu einer alleinigen Substitution mit Flüssigkeit und Elektrolyten.

Nicht zur Behandlung einer banalen Gastroenteritis

Nicht bei fieberhaften Infekten

(Fachinformation wird geändert)

Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis



11/2011

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Risiko von venösen Thromboembolien bei Einnahme von Drospirenon-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva

(Yasmin[®]/Yasminelle[®], Aida[®], Yaz[®], Petibelle[®])

12/2013

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Cerebrale venöse Thrombosen im Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva

9/2014

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

UAW-News International

Bei der Verschreibung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva sollte das Risiko für thromboembolische Ereignisse berücksichtigt werden

2/2015

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Akutes Leberversagen unter Methylphenidat-Therapie

9/2015

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Hirnblutung bei einem Säugling nach unzureichender Vitamin-K-Prophylaxe

5/2017

BUNDESÄRZTEKAMMER

Bekanntmachungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

Propofolinfusionssyndrom – Empfehlungen für eine erhöhte Sicherheit

Kürzlich Änderung der Fachinformation

Codein	erst ab 12 Jahre
Metoclopramid	nur Chemotherapie (second line)
Dimenhydrinat/ Diphenhydramin	nicht bei Gastroenteritis, nicht bei Fieber
Doxylamin	Verschreibungspflicht für Kinder
Phosphathaltige Klysmen	erst ab 12 Jahre

Gund: Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis

UAWs und Medikationsfehler sind bei Kindern ein Problem

AkdÄ: Bewertet Meldung – gibt Warnung heraus

EMA und Bundesoberbehörden reagieren zum Schutz der Kinder

Ärzeschaft - muss Warnungen beachten
- muss UAWs und Medikationsfehler melden

Auch Eltern dürfen Medikamente nicht sorglos anwenden

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/bulletin-inhalt.html>



Bulletin zur Arzneimittelsicherheit -
Informationen aus BfArM und PEI



1. Komplexe Dosierungen/Dosisberechnungen
2. Off label – fehlende oder mangelnde Evidenz
3. Fehlende Risikoüberwachung (AMS)
4. Höheres Risiko für Medikationsfehler (AMTS)

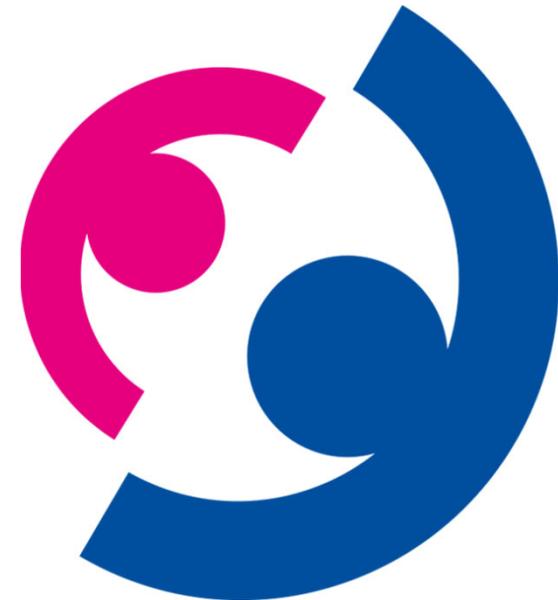
Kinder sind deswegen in der Arzneimitteltherapie benachteiligt und tragen ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler (MF).

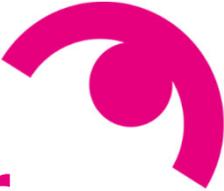
Für Kinder gilt:
Die richtige Dosis ist so wichtig wie das richtige Medikament

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt - Projektleitung:

PD Dr. rer. nat. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel: 09131-8536874
E-Mail: ki-kidsafe@uk-erlangen.de





Inhalationstherapie bei obstruktiver Bronchitis und Asthma

Behandlung nach dem Stand der Wissenschaft

Off-label Anwendung

Indikation



Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher und PD Dr. Antje Neubert
Im Namen des KiDSafe Konsortiums

Feuchtinhalation
(z.B. Pari-Boy)

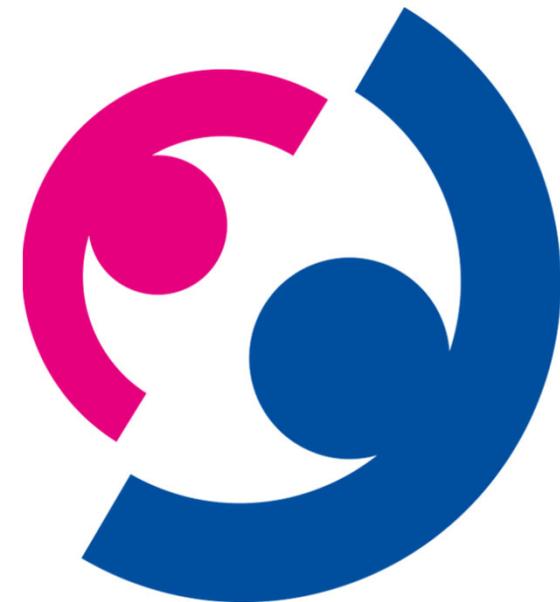
wenig effektiv, aufwändig,

Dosieraerosol und Spacer
(Inhalationshilfe,
engl: Holding chamber)

effektiver, einfacher



Aerochamber, Dt. Atemwegsliga Jetspacer, Dt. Atemwegsliga





Aerochamber®



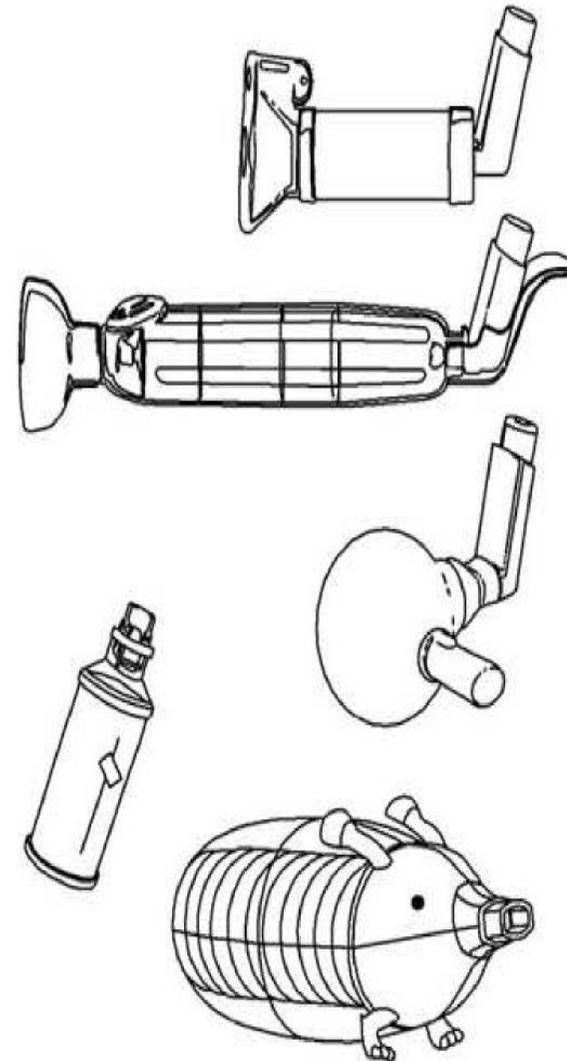
Babyhaler®*

Rondokugel®



Vortex®

Watchhaler®



Schnellwirksame β 2-Mimetika (RABA)

Salbutamol, [Fenoterol, Reproterol, Terbutalin]

Bronchienerweiterung durch Muskelerschlaffung
Hemmung der Sekretion

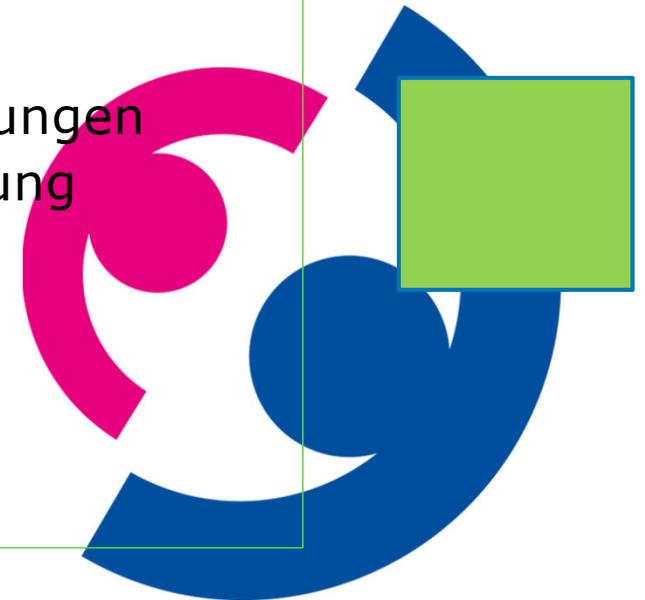
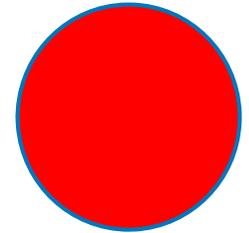
Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid)

Inhalative Glukokortikoide (Steroide)

Antientzündlich, abschwellend
Keine signifikanten systemischen Nebenwirkungen
Verhindert Umbauvorgänge und Chronifizierung

Anwendung

2x tgl. über einen längeren Zeitraum
Wirkeintritt nach mehreren Tagen
Vor dem Essen, Mund ausspülen, Spacer



Medikamente zur Inhalation:

Salbutamol (0,1 mg pro 1 Sprühstoß)

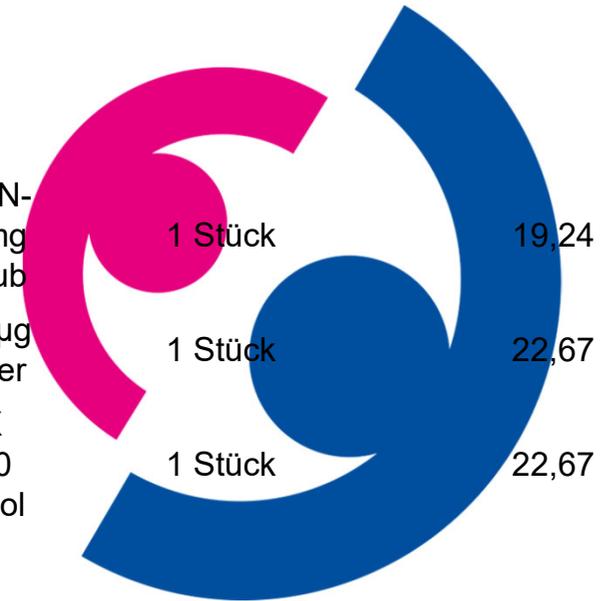
Stiftung Warentest
Stand: 15.10.2018

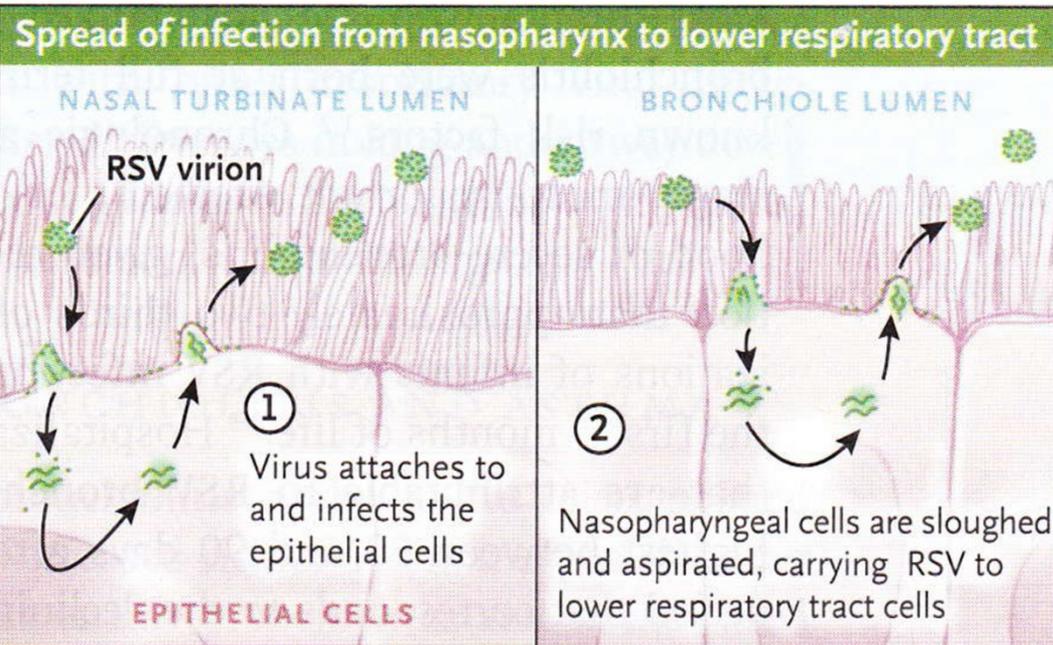
Tagesdosen verschiedener inhalativer Glukokortikoide für Kinder und Jugendliche (in µg) (modifiziert [1–3])

Wirkstoff	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis
Beclometason	100–200	200–400	> 400
Budesonid	100–200	200–400	> 400
Ciclesonid	80	160	–
Fluticason	< 200	200–250	250
Mometason	200	200–400	> 400

Handelsname	Packungsgröße	Preis in Euro
SALBUHEXAL N Dosieraerosol 200 Hub	1 Stück	15,27
SALBUTAMOL- ratiopharm N 200 Hub Dosieraerosol	1 Stück	15,27
BRONCHOSPRAY novo 200 ED Dosieraerosol	1 Stück mit 200 Einzeldosen	15,54
BRONCHOSPRAY Autohaler 0,1 mg Dosieraerosol	1 Stück mit 200 Einzeldosen	21,54

BECLOMETASON- ratiopharm 0,05mg Dosieraer.200 Hub	1 Stück	19,24
JUNIK Junior 50 µg 200 Hub Autohaler	1 Stück	22,67
SANASTHMAX Junior 50 µg 200 Hub Dosieraerosol	1 Stück	22,67





Husten bei Virus-infektion (Erkältung)

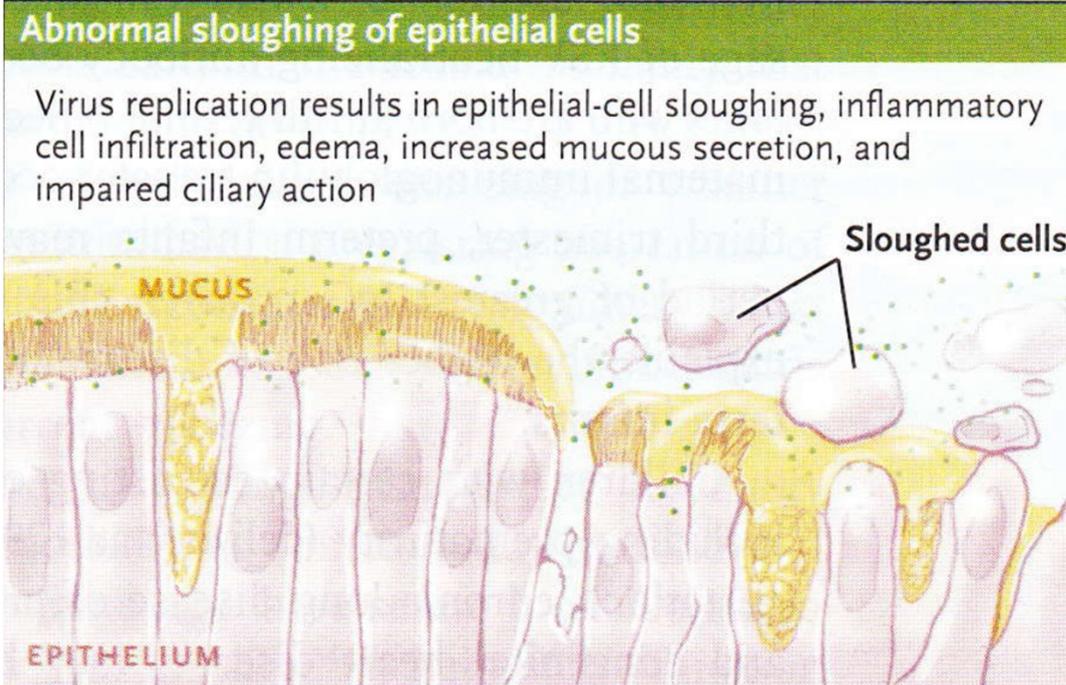
Das Virus befällt die Epithelzellen

Die Epithelzellen lösen sich und werden aspiriert oder ausgestoßen

Es kommt durch Virusreplikation zu einer Entzündung und Störung der Zilienfunktion

Also ist Aushusten sinnvoll

Meissner HC: Viral bronchiolitis in children. NEJM 374: 62, 2016



1. Komplexe Dosierungen/Dosisberechnungen
2. Off label – fehlende oder mangelnde Evidenz
3. Fehlende Risikoüberwachung (AMS)
4. Höheres Risiko für Medikationsfehler (AMTS)

Kinder sind deswegen in der Arzneimitteltherapie benachteiligt und tragen ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler (MF).

Für Kinder gilt:
Die richtige Dosis ist so wichtig wie das richtige Medikament

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt - Projektleitung:
PD Dr. rer. nat. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel: 09131-8536874
E-Mail: ki-kidsafe@uk-erlangen.de



Relevante Arzneimittelinteraktionen



Version Juni 2019



Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher und Prof. Dr. Antje Neubert
Im Namen des KiDSafe Konsortiums

Gegenseitige Beeinflussung von Arzneimitteln (oder auch Arzneimittel – Nahrungsmittel) bei gleichzeitiger Einnahme
Folge: **Wirkung verstärkt – vermindert – aufgehoben**

Arzneimittel-Interaktion \neq UAW

Cave: Nutzen und UAW liegen oft dicht beieinander !!!

Pharmakodynamische Interaktionen
(z. B. Beta-Mimetikum und Beta-Blocker)

Pharmakokinetische Interaktionen auf der Ebene

- der Resorption und Exkretion (z. B. Calcium-haltige Nahrungsmittel und Ciprofloxacin, Levothyroxin)
- des Arzneistoffmetabolismus, z. B. von Cytochrom-P450-Enzymen (z. B. Valporat und Lamotrigen)



Medikamentencheck

Sie haben den Beipackzettel verlegt? Hier finden Sie Informationen zu Ihrem Medikament und dessen Anwendung. Nehmen Sie mehrere Arzneimittel ein, können Sie mögliche Wechselwirkungen mit unserem Check überprüfen.

Überprüfen Sie die Wechselwirkungen zwischen allen von Ihnen eingenommenen Medikamenten:

[Wechselwirkungen »](#)

Hier finden Sie einen gut verständlichen Beipackzettel für alle von Ihnen eingenommenen Medikamente:

[Beipackzettel »](#)

LAMOTRIGIN 100 mg AAA Pharma Tabletten und
VALPROAT-1A Pharma 300 mg Retardtabletten

Was kann passieren?

Bei Kombination der Arzneimittel kann die Wirkung von LAMOTRIGIN 100 mg AAA Pharma Tabletten verstärkt und damit die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Wirkungen erhöht werden. In diesem Zusammenhang können beispielsweise Hautausschlag, Erbrechen, Zittern, Müdigkeit, Verwirrtheit oder Koordinationsstörungen auftreten.

Was ist zu tun?

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, da bei der Kombination dieser Arzneimittel verstärkte Kontrollen oder weitere Maßnahmen (zum Beispiel geänderte Dosierung) nötig sein können. Suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn Sie eine oder mehrere der beschriebenen unerwünschten Wirkungen an sich beobachten.



Vergleich :

Micromedex® Drug-Reax

www.micromedexsolutions.com

Drug Interaction Facts®

www.drugs.com/drug_interactions.htm

Lexi-Interact®

www.uptodate.com

Pharmavista®

www.pharmavista.net

Mangelnde Übereinstimmung (nur 11 %)

Verfügbare kommerzielle und Open-Source-DDI-Software unterscheidet sich erheblich in Bezug auf die Identifizierung, Kategorisierung und Übereinstimmung mit der klinischen Beurteilung.

Somit sollte die DDI-Software als Entscheidungshilfe in der Klinik mit großer Vorsicht eingesetzt werden ([Entscheidungsunterstützung](#)).

[Roblek et al, Eur J Clin Pharmacol \(2015\) 71:131–142](#)

Siehe auch: [Arzneimittelbrief 2017; 51, 56DB01](#)

Kinder mit komplexen chronischen Krankheiten haben ein höheres Risiko für klinisch relevante UAWs durch Interaktionen

Psychopharmaka	(z. B. Citalopram, Fluoxetin, Venlafloxin)
Makrolid-Antibiotika	(z. B. Clarithromycin, Erythromycin)
Azol-Antimykotika	(z. B. Fluconazol, Ketoconazol)
Immunsuppressiva	(z. B. Ciclosporin, Tacrolimus)
Antiepileptika	(z. B. Valproat, Lamotrigin)
Analgetika	(z. B. Ibuprofen, Metamizol, ASS)
Proteaseinhibitoren	(z. B. Ritonavir, Indinavir)

u.a. Feinstein et al, Pediatrics, 2014; 133, e1575



Ibuprofen war 2018 das in der BRD meistverordnete NSAID (nicht steroidale Antiphlogistikum) - NSAIDs Abbau über **CYP2C9**

Bei Akuttherapie keine klinisch relevanten Probleme

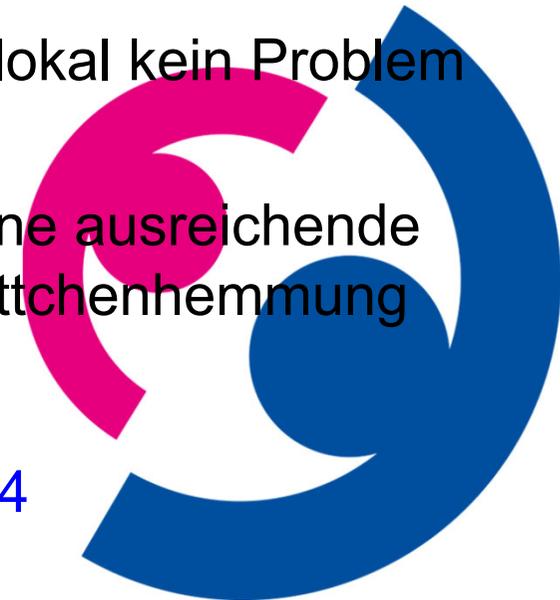
Bei Dauertherapie Hemmung des Abbaus durch **Amiodron**, **Fluconazol**, **Voriconazol**, **Phenprocumon**, damit erhöhte Plasmakonzentration von **Ibuprofen** und **Naproxen**.

Miconazol-Mundgel in der Kurzzeittherapie und lokal kein Problem

Niedrig-dosiertes ASS plus Metamizol

Keine ausreichende
Plättchenhemmung

Petri H. Deutsches Ärzteblatt 2019; 116, A 143-4



16 Jahre altes Mädchen, Sturzereignis mit Zungenbiss, Verletzung rechtes Auge bei bekannter Juveniler myoklonischer Epilepsie und Diabetes mellitus Typ 1 (Insulinpumpe).

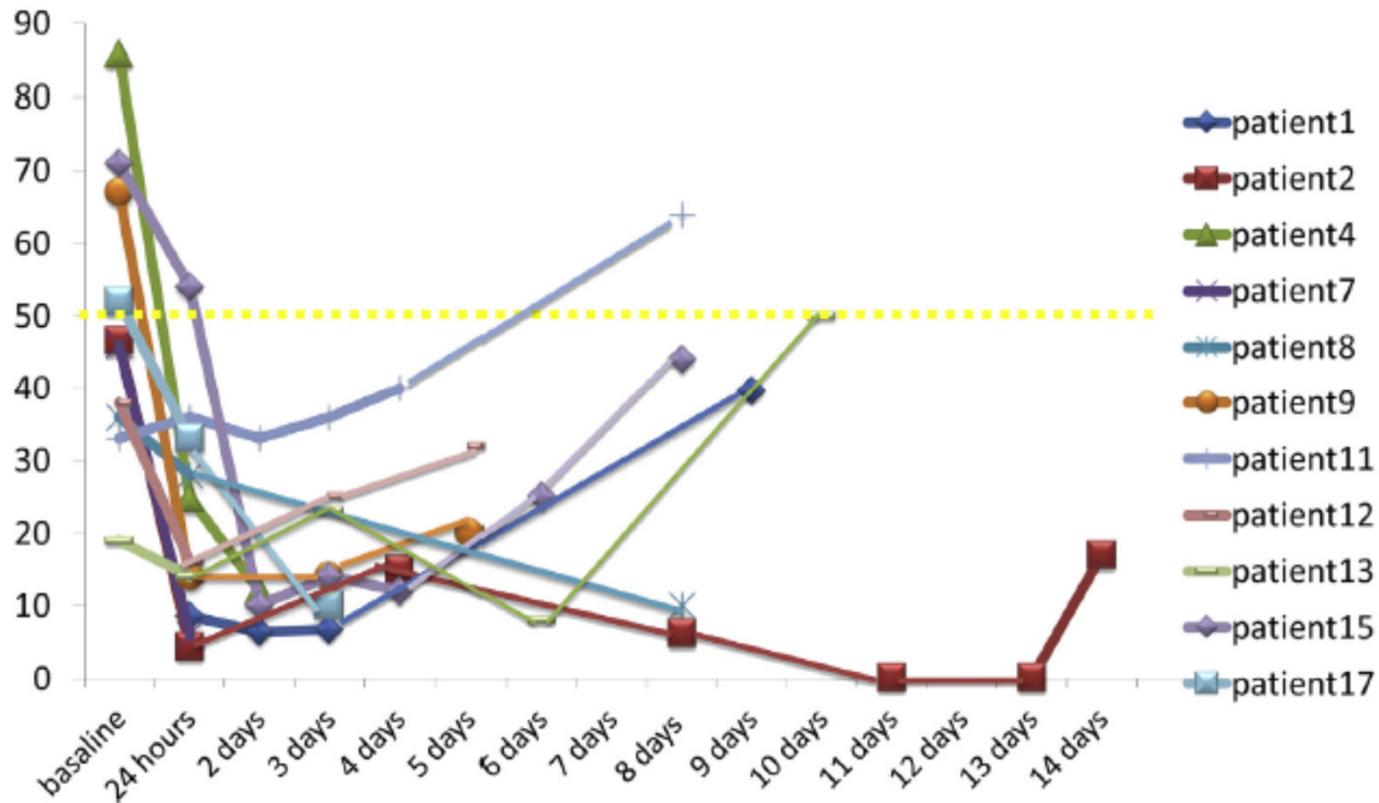
Lamotrigin (LTG, Lamictal®) bei Aufnahme mit 3,5 mg/l unter ihrem „Wirkspiegel“. Anamnese: **Pille** seit 4 Wochen, Asumate 30® (Ethinylestradiol 0,03 mg, Levonorgestrel 0,15 mg)

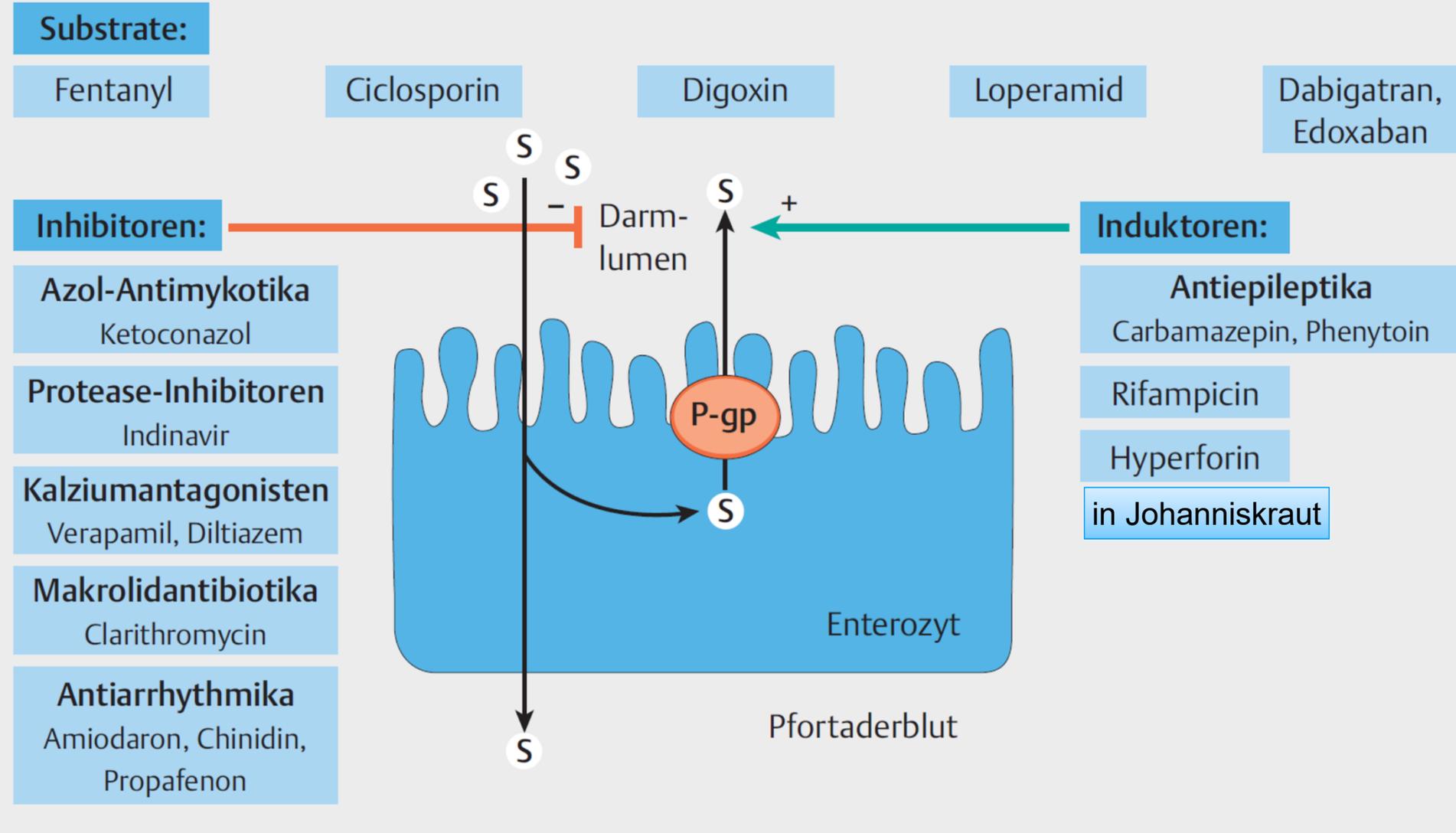
Zerebraler Krampfanfall durch **Medikamenten-Interaktion**. Ethinylestradiol induziert die UDP-Glycosyltransferase, Abbau von LTG verstärkt.

LTG wird über UGT1A4 abgebaut, das vermehrt in der Placenta gebildet wird. Die Serumkonzentration fällt **in der Schwangerschaft** über 50 % ab, somit Gefahr von erneuten Krampfanfällen.

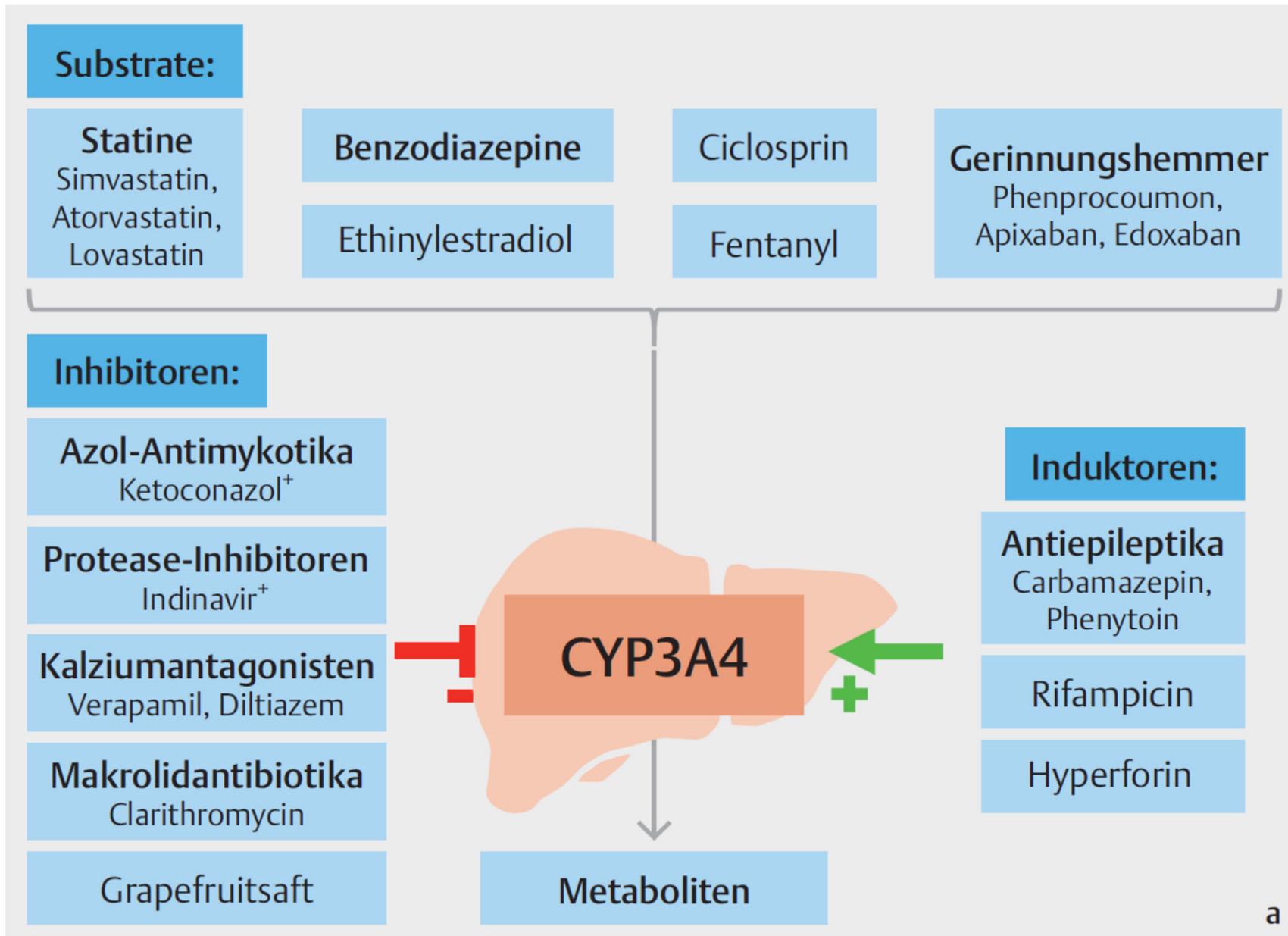


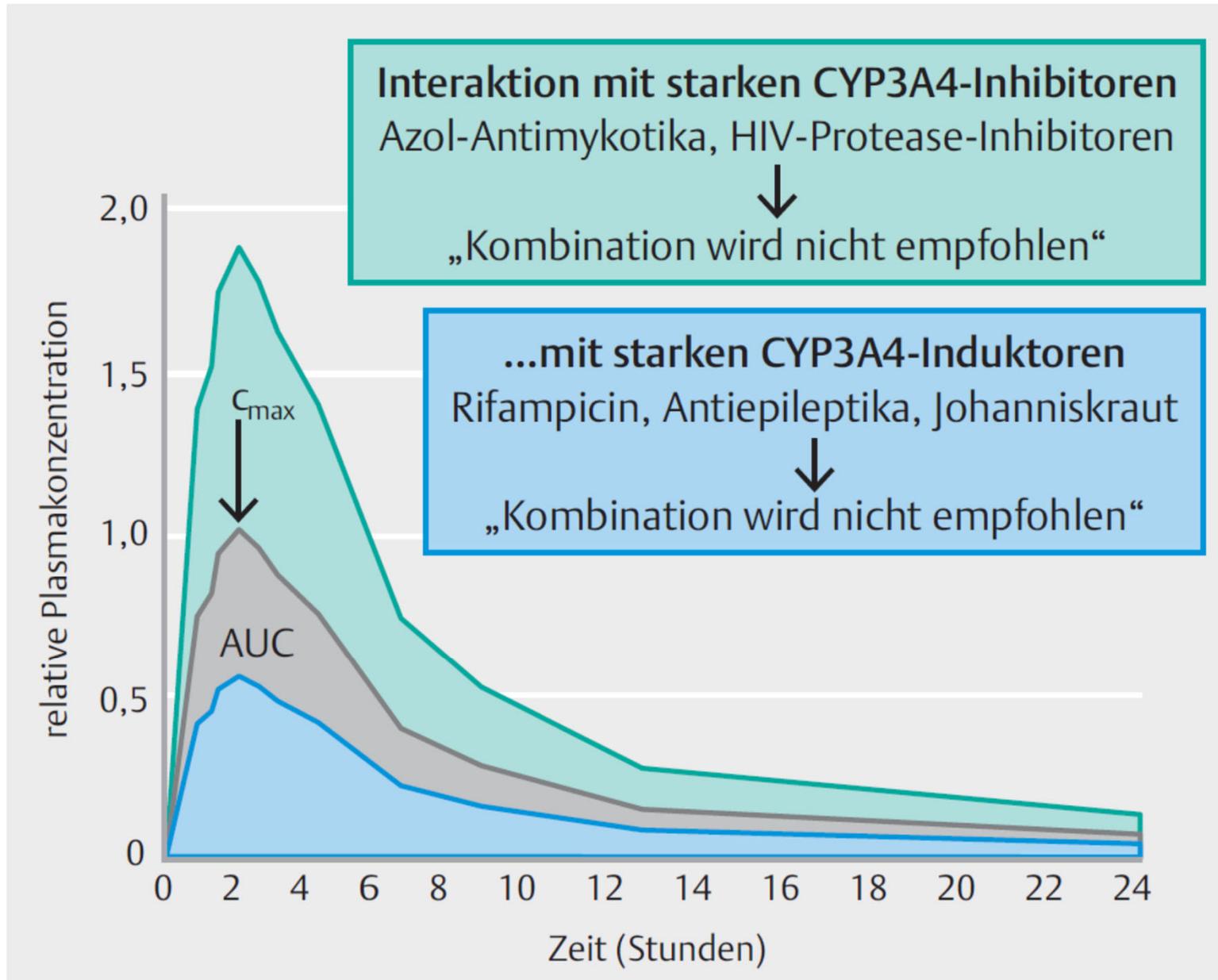
Zerebraler Krampfanfall unter Therapie mit Meropenem,
Seit Jahren kein Krampfanfall unter Valproat.





Substrate, Inhibitoren und Induktoren des P-Glykoproteins (P-gp)



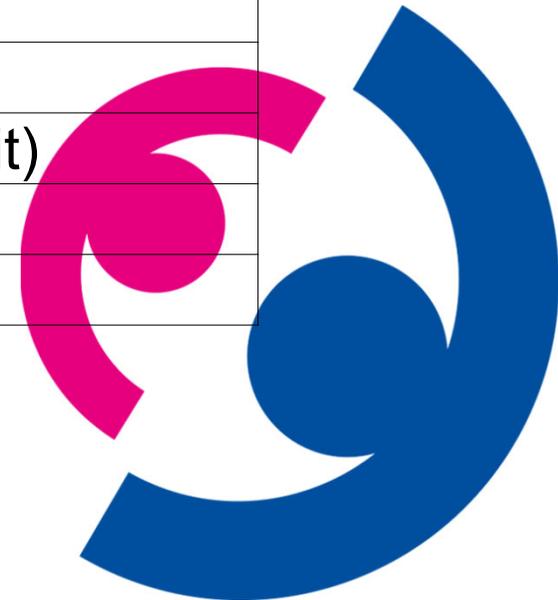


Cytochrom-P450-assoziierte Interaktionen - Azol-Antimykotika

Übersicht der Cytochrom-P450-assoziierten Interaktionen der Azol-Antimykotika

Substanz	CYP450: Metabolisierung und modulierende Wirkungen ¹	Interaktion durch CYP450- Modulatoren	Interaktions- risiko	Bemerkungen/Pharmakogenetik ²
Fluconazol	Starker Inhibitor von CYP2C9 Starker Inhibitor von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	Nicht relevant		Hohes Potenzial für Torsade-de-pointes-(TdP-) Arrhythmien
Isavuconazol	Substrat von CYP3A4 Mittelstarker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		
Itraconazol	Substrat von CYP3A4 Starker Inhibitor von CYP3A4	CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren		
Posaconazol	Starker Inhibitor von CYP3A4	Nicht relevant		Substrat von Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4
Voriconazol	Substrat von CYP2C19 Mittelstarker Inhibitor von CYP2B6 Mittelstarker Inhibitor von CYP2C9 Starker Inhibitor von CYP3A4	CYP2C19-Inhibitoren und -Induktoren		Etwa 2–5 % der Mitteleuropäer sind langsame Metabolisierer („poor metabolizer“, PM), bei Asiaten sind es 10–25 %. Etwa 20 % der Mitteleuropäer sind heterozygote oder homozygote Träger des CYP2C19*17-Allels und dadurch schnelle oder ultraschnelle Metabolisierer („ultrarapid metabolizer“, UM)

Enzyminduktion (Steigerung des Abbaus)	Enzyminhibition (Hemmung des Abbaus)
Carbamazepin	Ciclosporin
Diphenhydramin	Clarithromycin
Kortikoide	Erythromycin
Rifampicin	Fluoxetin
	Itraconazol
	Ketoconazol
	Naringin (Grapefruit)
	Ritonavir
	Saquinavir



- Makrolide (Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin)
- Chinolone, Gyrasehemmer (Ciprofloxacin)
- Azol-Antimykotika (z.B. Flucoazol, Ketoconazol)
- Risperidon (atypischen Neuroletikum)
- Fluoxetin (SSRI-Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
- Antihistaminika (Clemastin, Diphenhydramin)
- Antiepiletika (Valproat, Lamotrigin, Carbamazepin)



Medikament 1	Medikament 2	Interaktion
Ciclosporin	Rifampicin	Abfall Ciclosporin-Konzentration durch Enzyminduktion (CYP3A4)
Ciclosporin/ Tacrolimus	Clarithromycin	Anstieg Ciclosporin-Konzentration durch Enzyminhibition (CYP3A4)
Lamotrigen	orale Kontrazeptiva	Induktion Lamotrigenabbau (Spiegelmessung, Dosisanpassung)
Ciprofloxacin	Theophyllin	Anstieg Theophyllin-Plasmakonzentration durch Enzyminhibition (CYP1A2)
Meropenem	Valproat	Abfall Valproat-Plasmakonzentration
Protonenpumpen- inhibitoren z. B. Omeprazol	Propranolol	Verminderte Resorption von Propranolol



Medikament 1	Medikament 2	Interaktion
ACE-Hemmer	Spironolacton	Anstieg Serumkalium-Konzentration
ACE-Hemmer	Allopurinol	Steigerung der Gefahr lebensbedrohlicher Hautreaktionen
Azathioprin/ Mercaptopurin	Allopurinol	Inhibition Xanthinoxidase durch Allopurinol hemmt Abbau von Azathioprin, Dosisreduktion von Allopurinol auf 25 % erforderlich
Betablocker	Insulin	Abschwächung der Warnsymptome (z. B. Zittern, Hunger) bei Hypoglykämie
Betablocker (Propranolol)	Betamimetika, (Salbutamol)	Gegenseitige Hemmung der Wirkung

Medikamentöse Therapie (Auszug):

Immunsuppression: Cyclosporin und Mycophenolatmofetil (MMF)

MMF wird wegen Durchfall durch **Azathioprin** ersetzt,

Wegen Hyperurikämie wird **Allopurinol** verordnet

Verschlechterung der Nierenfunktion,

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie (Panzytopenie)

Fachinformation Allopurinol:

Wird **Allopurinol** gleichzeitig mit **6-Mercaptopurin** oder **Azathioprin** eingenommen, muss deren **Dosis auf 25 %** der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da der Metabolismus dieser Wirkstoffe bei Xanthinoxidase-Hemmung verlangsamt und somit ihre Wirkung verlängert ist.



Antiepileptika-Antikonvulsiva

Medikament 1	Medikament 2	Interaktion
Carbamazepin/ Oxcarbacin	Lamotrigin/ Valproat	Enzyminduktion, erhöhter Abbau
Phenobarbital	Carbamazepin/ Lamotrigin	Enzyminduktion, erhöhter Abbau
Lamotrigin	Valproat	Enzymhemmung, verminderter Abbau



Antibiotika

Antibiotikum	Medikament 2	Interaktion
Cefuroxim	Phenprocumon (Marcumar®)	verstärkte Wirkung – Blutung
Metronidazol	Phenprocumon (Marcumar®)	verstärkte Wirkung – Blutung
Amoxicillin	Methotrexat	verstärkte Wirkung (renal)
Meropenem	Valproat	Krampfanfall
Clarithromycin	Ciclosporin/ Tacrolimus	verstärkte Immunsuppression und UAW
Clarithromycin	Statine	verstärkte Wirkung der Statine
Clarithromycin	diverse	QT-Zeit-Verlängerung
Ciprofloxacin	diverse	QT-Zeit-Verlängerung
Ciprofloxacin	Carbamazepin	Verstärkte Wirkung Carbamazepin

Kombination mehrerer QT-Zeit verlängernder Wirkstoffe

Clarithromycin	+	Colchicin
Clarithromycin	+	SSRI (Fluoxetin, Quetiapin)
Ciprofloxacin	+	Diphenhydramin (Dimenhydrinat)
Ciprofloxacin	+	Fluconazol
Ciprofloxacin	+	Ondansetron

Steigerung der Toxizität, Herzrhythmusstörungen
Lebensgefahr



Antiarrhythmika

- ▶ Ajmalin
- ▶ Amiodaron
- ▶ Propafenon
- ▶ Sotalol

Antibiotika (Makrolide)

- ▶ Azithromycin
- ▶ Clarithromycin
- ▶ Clindamycin
- ▶ Erythromycin

Antibiotika (Fluorchinolone)

- ▶ Levofloxacin
- ▶ Moxifloxacin

Antihistaminika

- ▶ Clemastin
- ▶ Diphenhydramin

Antidepressiva

- ▶ Amitriptylin
- ▶ Clomipramin
- ▶ Desipramin
- ▶ Doxepin

Neuroleptika

- ▶ Amisulprid
- ▶ Chlorpromazin
- ▶ Clozapin
- ▶ Haloperidol
- ▶ Melperon
- ▶ Olanzapin
- ▶ Risperidon

selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

- ▶ Fluoxetin
- ▶ Sertralin

Antikonvulsiva

- ▶ Valproinat

Antiparkinsonmittel

- ▶ Amantadin

Immunsuppressiva

- ▶ Tacrolimus

Peptide

- ▶ Octreotid

Virustatika

- ▶ Foscarnet

Kunz u. Meybohm
 Anästhesiol Intensivmed
 Notfallmed Schmerzth
 2014; 49: 336-342

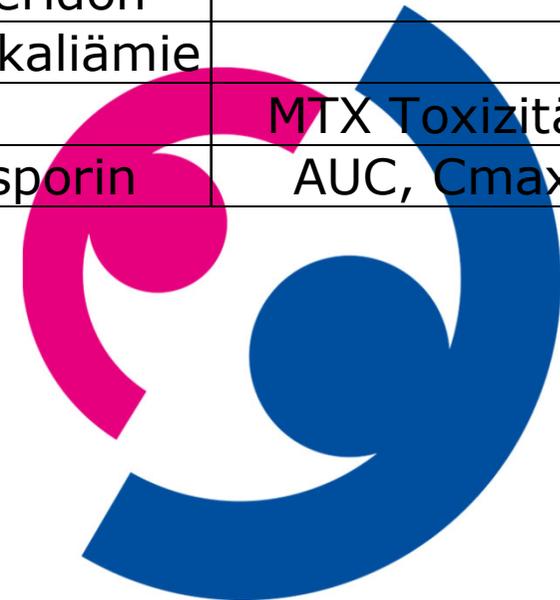
6-Jahre altes Mädchen nach Herztransplantation – stabil unter Immunsuppression mit **Ciclosporin** und Mycophenolsäure (MMF).
Bei V.a. Mykoplasmen-Pneumonie Gabe von **Clarithromycin**.
Infolge Wechselwirkung signifikanter Anstieg von Ciclosporin, deshalb deutliche Dosisreduktion.
Nach Beendigung der Clarithromycintherapie:
Transplantatabstoßung. Ursache?

Abfall der Ciclosporinkonzentration, da Wiederaufnahme der früheren Dosis vergessen wurde.

Frühgeborenes der 31.+ 6 SSW nach Gastrochisis - Peritonitis mit Pyoderma gangraenosum. Später Keimbeseidlung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) .
Beatmung, Dauertherapie mit **Fentanyl** und Midazolam. Bei Re-OP **Linezolid**. Linezolid ist ein MAO-Hemmer, der mit Fentanyl ein Serotonin-Syndrom auslösen kann. Dies geschah auch, als zur Prophylaxe einer Pilzinfektion Fluconazol verabreicht wurde.

Fluconazol hemmt über CYP3A4 den Abbau von Fentanyl und hat in Kombination mit Linezolid ein Serotonin-Syndrom ausgelöst (Unruhe, arterielle Hypertonie, Krampfanfälle, Arrhythmien).

Fälle	Patienten	Med. 1	Med. 2	Risiko	Mechanismus
46	12	Valproat	Lamotrigin	↑ Lamotrigen	AUC, Cmax
5	4	Cotrimoxazol	Methotrexat	↑ freies MTX	MTX Toxizität
3	3	Omeprazol	Fluconazol	↑ Omeprazol	AUC, Cmax, t1/2
3	2	Omeprazol	Methotrexat	↑ MTX	MTX Toxizität
3	1	Fluvastatin	Ciclosporin	↑ Fluvastatin	AUC, Cmax
3	2	Prednison	Fluconazol	Addisonkrise	nach Absetzen von Fluconazol
3	2	Carbamazepin	Risperidon	↓ Risperidon	
1	1	KCl	Spironolacton	Hyperkaliämie	
1	1	Doxycyclin	Methotrexat	↑ MTX	MTX Toxizität
1	1	Fluconazol	Ciclosporin	↑ Ciclosporin	AUC, Cmax



Interaktionen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen, damit sind diese vermeidbar.

Interaktionen sind oft nur ein theoretisches Problem, da die klinischen Relevanz nicht immer gezeigt ist.

Das Risiko steigt mit Polypharmazie

Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)

Antibiotika – Antiepileptika – (AIDS-Therapie)

Blutungen (COX-Hemmung, seltener bei Kinder)

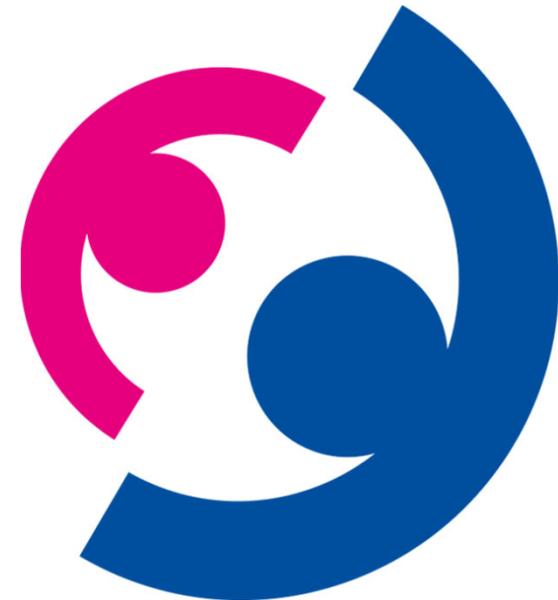
Rhythmusstörungen (QT-Zeitverlängerung)

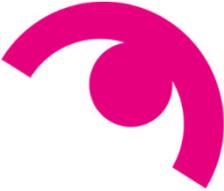
Abbauhemmung durch CYP3A4 – CYP2D6

-ole, -azole, -azine, und mycine interagieren gerne

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt - Projektleitung:
Prof. Dr. rer. nat. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel: 09131-8536874
E-Mail: ki-kidsafe@uk-erlangen.de





**Wenn sich die Evidenz ändert –
Neue Daten zu sicheren Anwendung**



Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfgang Rascher und Prof. Dr. Antje Neubert
Im Namen des KiDSafe Konsortiums

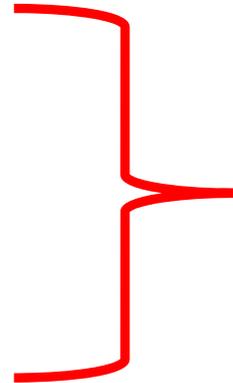


gemeinsame
Einrichtung (GbR)
von
Bundesärztekammer
und Kassenärztlicher
Bundesvereinigung.

Grad	ÄZQ
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller, deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/ Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen, und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Codein
Isoniazid und
Tuberkulostatika
Vancomycin
Migräneprophylaxe



Neue Evidenz,
Behörden reagieren,
Neue Texte in der Fachinformation

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

PEI: Paul Ehrlich Institut

PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EMA



- Neugeborenes am 7. Tag lethargisch,
- am 12. Tag graue Hautfarbe, trinkfaul
- am 13. Tag **Tod im Bett**
- Welche Ursache? - Was ist zu tun?

Anamnese:

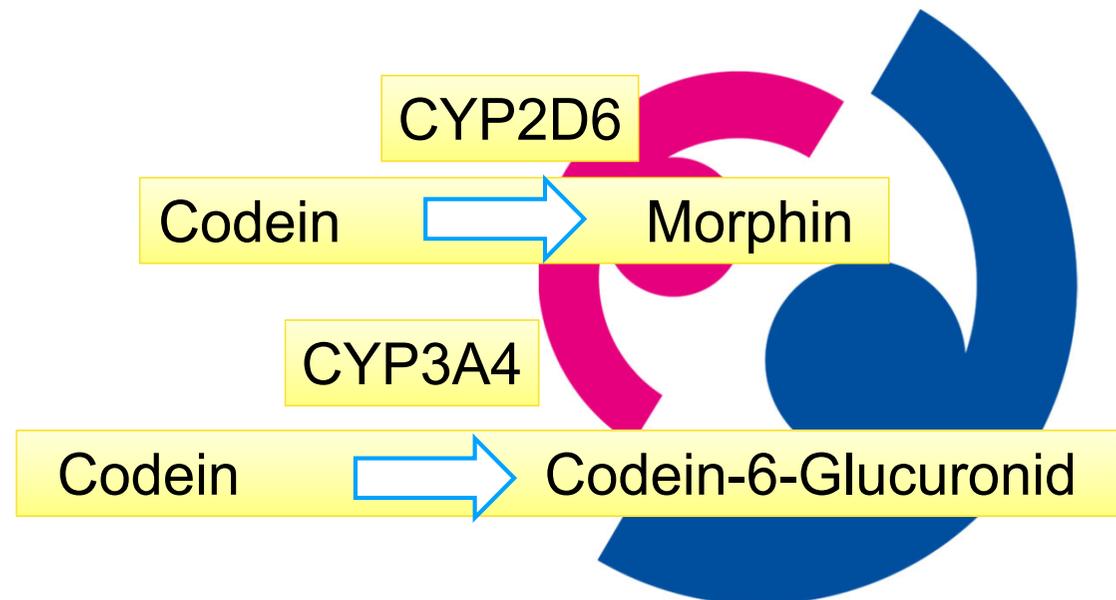
Mutter Schmerzen (Episiotomie-Schnitt)

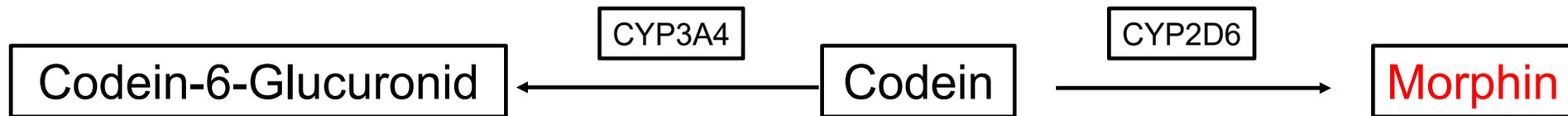
2 x pro Tag (Codein 30 mg + Paracetamol 500 mg)

nach 2 Tagen Dosis reduziert wegen Obstipation und Müdigkeit

Wie wirkt Codein?

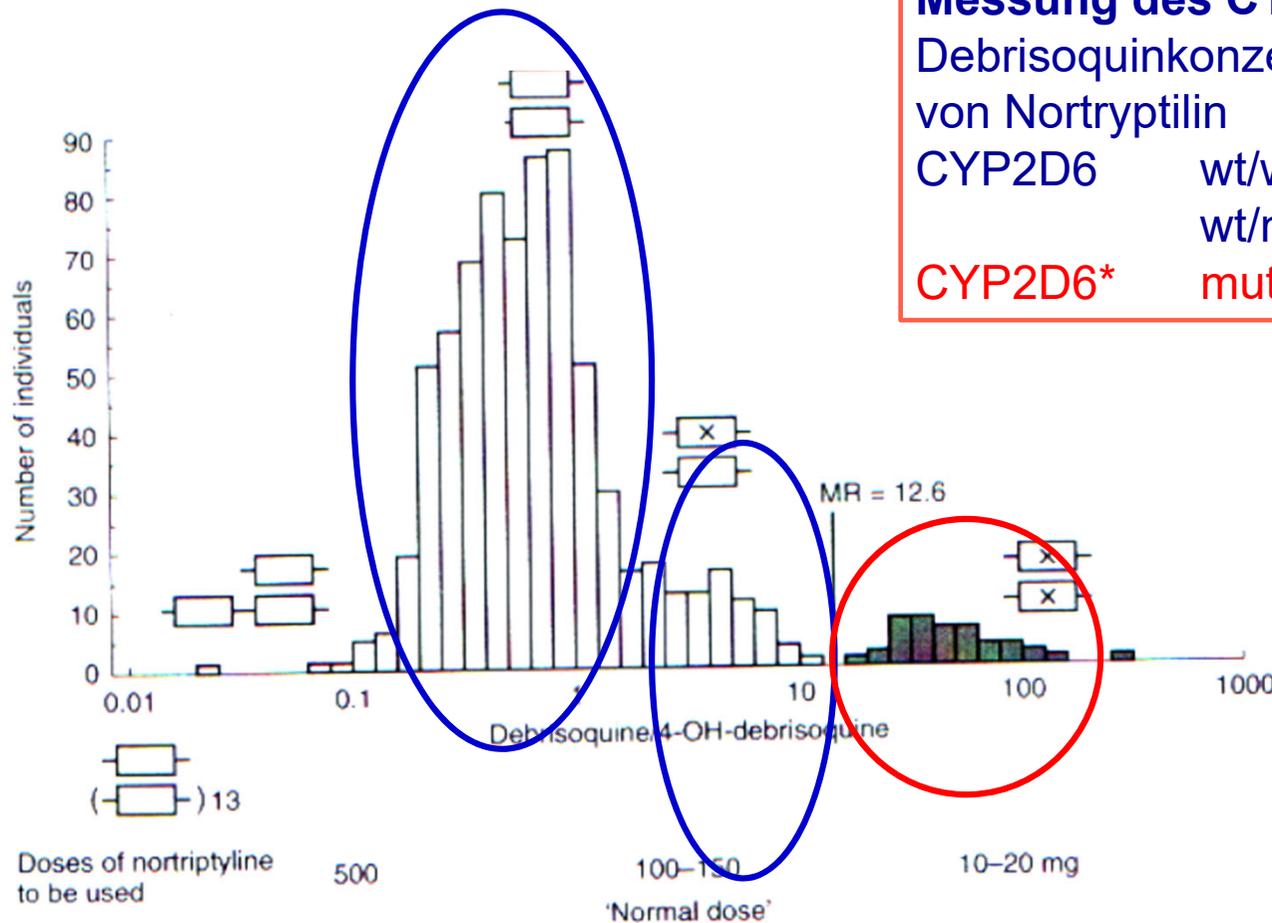
Wie wird Codein
verstoffwechselt?





Messung des CYP2D6-Stoffwechsels:
 Debrisoquinkonzentration im Urin nach Gabe von Nortryptilin

CYP2D6	wt/wt
	wt/mut
CYP2D6*	mut/mut (Ultrarapid Metabolizer)



Messung der Plasma-Konzentration von **Morphin**

Morphin-Plasma Kind	70 ng/ml	(normal 0,0 – 2,2)
Morphin-Muttermilch (eingefroren, 10.Tag)	87 ng/ml	(normal 1,9 – 20,5)

Tod des Neugeborenen durch **Morphin-Intoxikation** über die Muttermilch, da Mutter „Ultrafast-Metabolizer“- (**CYP2D6-Mutation**)

Es wurden weitere Todesfälle (in den USA nach Tonsillektomie) bekannt. Codein als Schmerzmittel und als Hustenstiller von der EMA kritisch bewertet (Risikobewertungsverfahren)

Koren G. et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet. 2006;19:368(9536):704.

Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012;129:e1343e1347

- Juni 2013

Ausschuss für Risikobewertung (PRAC) der EMA:
Anwendungsbeschränkung Codein-haltiger Arzneimittel in
der **Indikation Schmerzen** für Kinder unter 12 Jahren

- April 2015

Anwendungsbeschränkung Codein-haltiger Arzneimittel in
der **Indikation Husten und Erkältung** für Kindern unter 12
Jahren.

PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee



Neue pharmakokinetische Daten Tuberkulostatika (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol) zeigen, dass die aktuellen Behandlungsempfehlungen in den Fachinformationen in Europa nicht mehr korrekt sind.

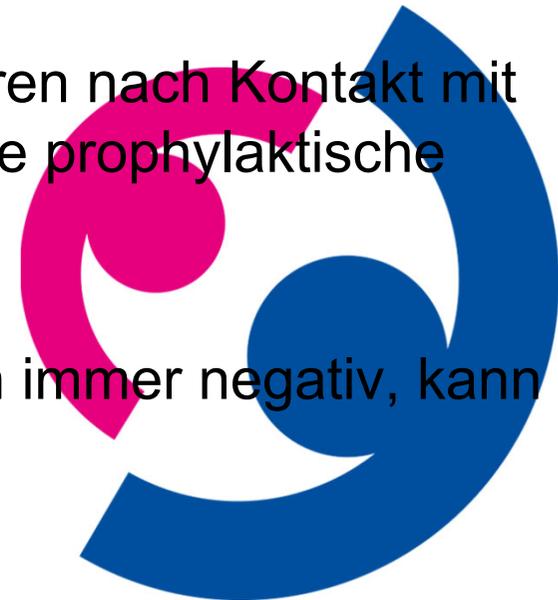
	WHO 2005	WHO 2008/EMA 2012
Isoniazid (INH)	10 (8-12) mg/kg	10 (10-15) mg/kg
Rifampicin (RMP)	5 (4-6) mg/kg, max. 300 mg	15 (10-20) mg/kg
Pyrazinamid (PZA)	25 (20-30) mg/kg	35 (30-40) mg/kg
Ethambutol (EMB)	Kinder 20 (15-25) mg/kg, Erwachsene 15 (15-20) mg/kg	20 (15-25) mg/kg

Neue pharmakokinetische Daten – WHO reagiert

Frankreich triggert über die EMA die Änderung des Fachinformationen

EMA: Anti-tuberculosis medicinal products containing isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, rifabutin: posology in children. Assessment report, EMA/227191/2012,

- **Isoniazid (1 Monat bis 18 Jahre)**
10 - 15 mg/kg/Tag in 1 Dosis, max. 300 mg/Tag.
- Behandlungsdauer: Tuberkulose: 6 Monate (Verdacht auf)
Tuberkulöse Meningitis/ Miliartuberkulose/ Gelenk- oder
Knochentuberkulose: 9-12 Monate
- Bei Exposition benötigen (Kinder unter 5 Jahren nach Kontakt mit
einem Patienten mit offener Tuberkulose) eine prophylaktische
Therapie
- Ist der Tuberkulintest nach 2-3 Monaten noch immer negativ, kann
die Prophylaxe beendet werden.



Tuberkulosetherapie (aktive TBC):

- pos. Tuberkulintest + Primärkomplex bzw. Hiluslymphknoten:
- (Kombinationstherapie)
- Isoniazid (INH) 10 (10-15) mg/kg/Tag) für 6 -9 Monate
- Rifampicin 15 (10-20) mg/kg/Tag) für 6 -9 Monate
- Pyrazinamid 35 (30-40) mg/kg/Tag) für 2 Monate
- Ethambutol 20 (15-25) mg/kg/Tag

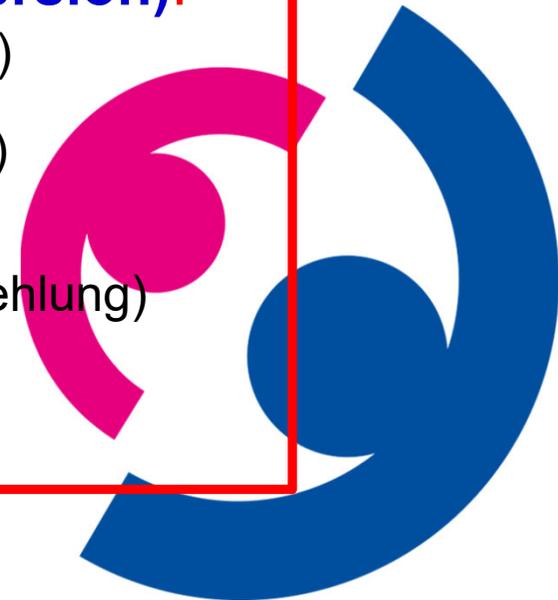
Latente Tubekuloseinfektion (Tuberkulinkonversion):

(ohne Klinik und ohne pathologische Rö-Thoraxaufnahme)

- Isoniazid (INH) 10-15 mg/kg/Tag (+Vit. B6 - Pyridoxin)
- Rifampicin (RMP) 10 mg/kg/Tag) für 3 Monate
(oder INH 9 Monate als Monotherapie - frühere Empfehlung)

Tuberkulinexposition (ohne Konversion):

Isoniazid (INH) 10-15 mg/kg/Tag für 3 Monate



Vancomycin **bisherige Dosisempfehlung**

1 Monat bis 18 Jahre

40 mg/kg/Tag in 3 Dosen, max: 4 g/Tag. . Über 1-2 h per Infusion verabreichen.

Ziel-Talspiegel: <10-15 mg/l; Spitzenspiegel 20-40 mg/l

Vancomycin **aktuelle Dosisempfehlung** wegen Wirksamkeit bei MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus)

1 Monat bis 18 Jahre

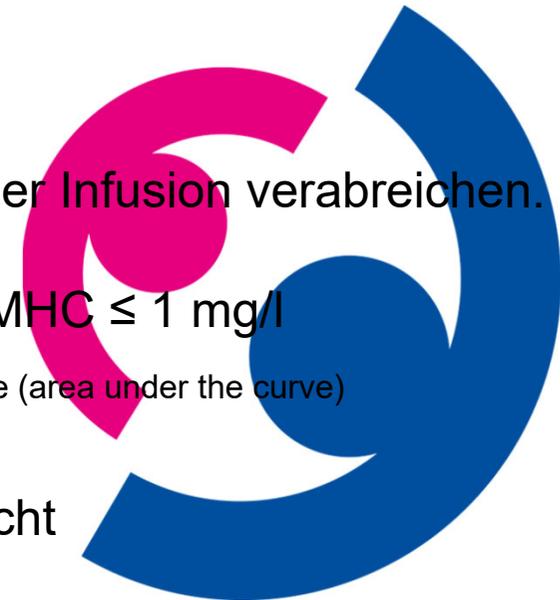
60 mg/kg/Tag in 4 Dosen, max: 4 g/Tag. . Über 1-2 h per Infusion verabreichen.

Dosierung je nach Spiegeln..

Ziel-Talspiegel: 10-15 mg/l; Ziel: $AUC/MHC \geq 400$ bei $MHC \leq 1$ mg/l

MHC= minimale Hemmkonzentration, AUC= Fläche unter der Konzentrationskurve (area under the curve)

Bei ausgeprägter Adipositas Dosierung nach Idealgewicht



Kopfschmerz:	3 – 6 Jahre:	20,2% [1]
	7 – 10 Jahre:	40,8% [1]
	11 – 13 Jahre:	43,7% [1]
	14 – 17 Jahre:	66,3% [1]

Migräne:	5 – 12 Jahre	3,8% [2]
	12 – 15 Jahre	6,9% [3]

Prävalenz steigend* [4]

Kinder ♀ = ♂ ↔ Jugendliche, E wachsende (♀: ♂ 3:1) [2,5]

* Für Deutschland keine Daten

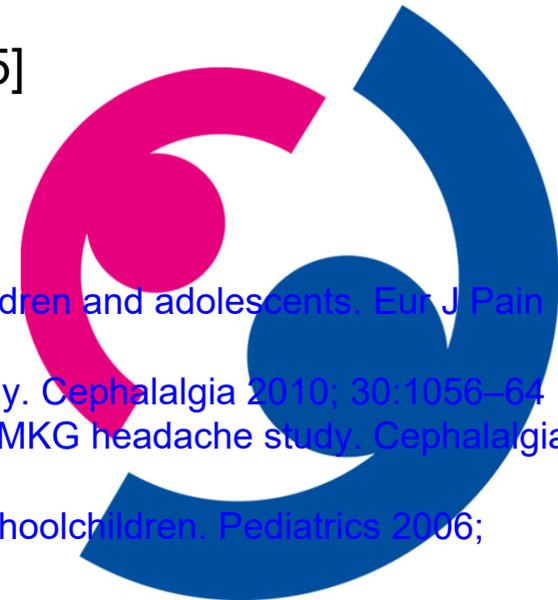
1 Du Y, et al. Pain perceived in a national community sample of German children and adolescents. *Eur J Pain* 2011; 15:649–57

2 Arruda MA et al. Primary headaches in childhood—a population-based study. *Cephalalgia* 2010; 30:1056–64

3 Fendrich K et al. Headache prevalence among adolescents—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007; 27:347–54

4 Anttila P et al. Long-term trends in the incidence of headache in Finnish schoolchildren. *Pediatrics* 2006; 117:e1197–201

5 AWMF-Leitlinie (S1) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (030/057) 2018



- Ibuprofen ED 10 mg/kg KG ^[1]
- ASS ED 500 mg (ab 12 Jahre) ^[1]
- Paracetamol 15 mg/kg KG (2. Wahl) ^[1]
(wenn 30 mg/kg als ED, max. 60 mg/kg/Tag)

- **Sumatriptan**

- nasal (zugelassen ab 12 Jahren) ^[1,2]
 - ≥ 6 Jahre < 40kg: ED 10 mg, THD 20 mg
 - ≥ 6 Jahre ≥ 40kg: ED 20 mg, THD 40 mg
- oral

Die Wirksamkeit und Sicherheit von bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren konnte in klinischen Studien, die in dieser Altersgruppe durchgeführt wurden, nicht nachgewiesen werden. Daher wird die Anwendung bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren nicht empfohlen. ^[3]

1 AWMF-Leitlinie (S1) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (030/057) 2018

2 Kinderformularium

3 Fachinformation Imigran Filmtabletten, Stand 07/2018



- Mutterkornalkaloide
 - Ergotamintartrat
 - oral (zugelassen ab 16 Jahre) ^[1]
 - ≥ 16 Jahre: ED 2 mg, THD 4 mg
 - *Angesichts der schlechteren Wirkung und der vermehrten Nebenwirkungen sollten Ergotamine nur ausnahmsweise zur Behandlung akuter Migräneattacken eingesetzt werden.* ^[2]
- Antiemetika
 - Domperidon (kein MCP!)
 - oral (zugelassen ab 12 Jahre & ≥ 35 kg KG) ^[3]
 - ED 10 mg, THD 30 mg
 - Cave: Aktueller Roter Hand Brief

1 Fachinformation Ergo-Kranit® Migräne, Stand 12/2015

2 AWMF-Leitlinie (S1) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (030/057) 2018

3 Fachinformation Motilium® Tropfen 10 mg/ml Suspension, Stand 11/2017



- Strenge Indikationsstellung
- ≥ 3 Migräneattacken/Monat
- Hoher Leidensdruck, z. B. durch häufiges Schulversäumnis, sowie sehr starke Schmerzen, lange Anfallsdauer (> 48 h), anhaltende neurologische Anfälle
- Fehlende Wirksamkeit oder Nebenwirkungen von Akutmedikation



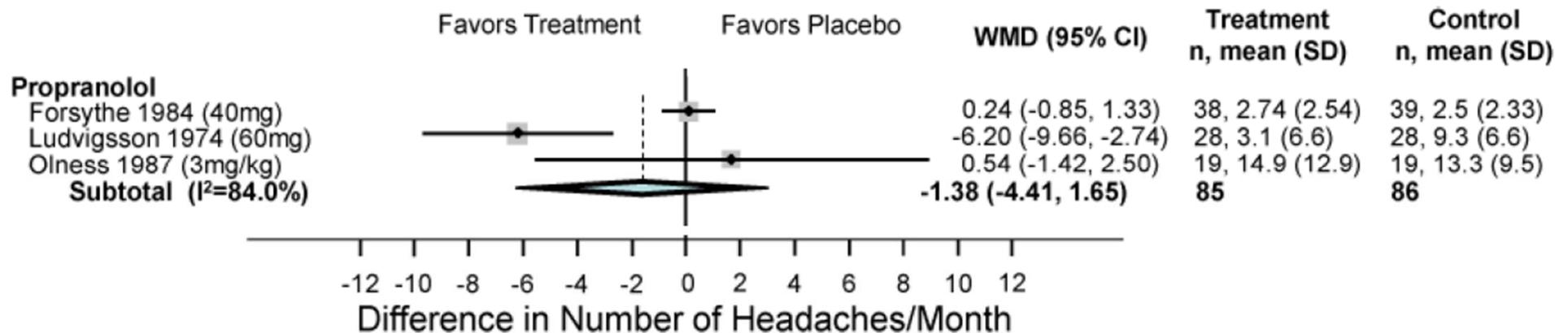
Propranolol

oral (off-label < 18 Jahre)

TD 0,5 – 2 mg/kg KG

Bei Erwachsenen in D zur Migräneprophylaxe zugelassen.

3 kleinere Studien zeigen insgesamt eine Tendenz Richtung Überlegenheit gegenüber Placebo [1-4]



1 Ludvigsson J. Acta Neurol Scand. 1974; 50:109-15

2 Forsythe WI et al. Dev Med Child Neurol. 1984; 26:737-41

3 Olness K, et al.. Pediatrics. 1987; 79:593-7

4 El-Chammas K et al.. JAMA Pediatr. 2013; 167:250-8

Metoprolol(tartrat)

oral (off-label < 18 Jahre)

8-16 Jahre ^[1]

<40kg: TD 50 mg

>40kg: TD 100 mg

Bei Erwachsenen in D zur Migräneprophylaxe zugelassen

Eine Studie bei päd. Patienten zeigte eine Unterlegenheit gegenüber psychologischer Behandlung / Entspannungstraining ^[1]

Timolol

oral (off-label)

Eine Studie bei Kindern konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen. ^[2]

1 Sartory G. et al.. Behav Res Ther. 1998;36(12):1155.

2 Noronha MJ. Cephalalgia. 1985; 5 (suppl 3):174–5



Valproinsäure (off-label)

Negative Bewertung durch den G-BA für Patienten < 18 Jahre
(pos. Bewertung bei Erwachsenen) ^[1]

Topiramamat

oral (off-label < 18 Jahren, FDA Zulassung ab 12 Jahren)

≥ 12 Jahre: TD 50 – 100mg bzw. 1 – 2 mg/kg KG (Titration nach Wirkung)

Evidenz unsicher, vorzeitiger Abbruch einer Großen Studie (CHAMP-Trial), nachdem keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte (hohe Placeboresponse). ^[2]

Insgesamt negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis

1 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)

2 Powers SW et al.. N Engl J Med 2017; 376: 115–124



	Topiramat		Placebo	
	N	%	N	%
Winner et al, 2005	59	54,6%	23	46,9%
Lakshimi et al, 2007	20	95,2%	11	55,0%
Lewis et al, 2009	45	64,3%	15	45,5%
Powers et al, 2017	72	55,4%	20	60,6%
Summe	196	59,60	69	50,7%
Gesamtzahl	329		136	

Le K, Yu D, Wang J et al. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain. 2017;18: 69

	Wirksamkeit	Unerwünschte Wirkungen
Topiramamat	55%	Parästhesie 38 %, Gewichtsverlust 8 %, 1 Patient Suizidversuch
Placebo	61%	Parästhesie 8 %, Gewichtsverlust 0 %
Amitriptylin	52%	Müdigkeit 30%, Mundtrockenheit 20 %, 3 Patienten ernsthafte Veränderung der Stimmungslage

Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis

Powers SW et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med 2017; 376: 115–124

Amitriptylin

oral (off-label < 18 Jahre)

TD 1 mg/kg KG

Amitriptylinhydrochlorid bei Erwachsenen in D zur Migräneprophylaxe zugelassen (nicht Amitriptylinoxid)

Evidenz unsicher, vorzeitiger Abbruch einer großen Studie (CHAMP-Trial), nachdem keine Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden konnte ^[1]

Keine weiteren placebokontrollierten RCTs bei Kindern

Insgesamt negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei pädiatrischen Patienten.

1 Powers SW et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. N Engl J Med 2017; 376: 115–124



- **Flunarazin** (Calciumantagonist)
 - oral (off-label < 18 Jahre)
 - TD 1 mg/kg ^[1]
 - Bei Erwachsenen in D zur Migräneprophylaxe zugelassen.
 - 3 kleinere Studien zeigen insgesamt eine Tendenz Richtung Überlegenheit gegenüber Placebo ^[1-3]

1 AWMF-Leitlinie (S1) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne (030/057) 2018

2 Sorge F, De Simone R, Marano E, et al. Cephalalgia. 1988 ; 8:1-6

3 Sorge F, Marano E. Cephalalgia. 1985; 5 Suppl 2:145-8

4 Garaizar C, Prats JM, Zuazo E. Rev Neurol. 1998; 26:380-5.



- Monoklonale Antikörper gegen Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP).
- Erenumab / Aimovig® (off-label < 18 Jahre)
 - EU-Zulassung für Pt. > 18 Jahre (seit November 2018 in D im Handel)
 - Beträchtlicher Zusatznutzen nur bei Patienten mit ≥ 4 Attacken/Monat und nach vorheriger Anwendung von min. 2 der folgenden Wirkstoffen: Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure. 1x pro Monat (s.c.)^[1]

1 Fachinformation Aimovig 70mg / 140mg Injektionslösung, Stand 05/2019

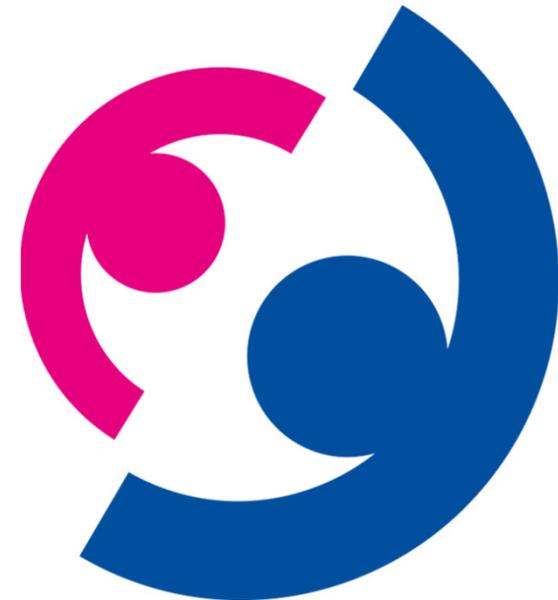


- Ausreichend Behandlungsmöglichkeiten für akute Migräne-attacken
- Aktuell kein Arzneimittel in Deutschland zur Migräneprophylaxe bei Patienten < 18 J. zugelassen
 - Studien für Monoklonale Antikörper ausstehend
- Hohe Placeboresponse in Studien → Nicht medikamentöse Therapie im Vordergrund
- Hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und Datenlage am ehesten Prophylaxe mit Propranolol



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Kontakt - Projektleitung:
Prof. Dr. rer. nat. Antje Neubert
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder und Jugendklinik
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel: 09131-8536874
E-Mail: ki-kidsafe@uk-erlangen.de





Psychopharmakologie im Kindes- und Jugendalter

Teil 1



TEIL 1

- Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Psychopharmakotherapie mit Psychostimulanzien
- Psychopharmakotherapie mit Antidepressiva

TEIL 2

- Psychopharmakotherapie mit Antipsychotika
- medikamentöse Therapie ausgewählter Störungsbilder
- kinder- und Jugendpsychiatrische Notfälle



Pharmakovigilanz

Arzneimittelsicherheit bei der Behandlung von Kindern
und Jugendlichen (mit Psychopharmaka)





- Wirksamkeit?
- Verträglichkeit?
- (langfristige) Sicherheit?
- Erwartungen Patient/ Eltern?

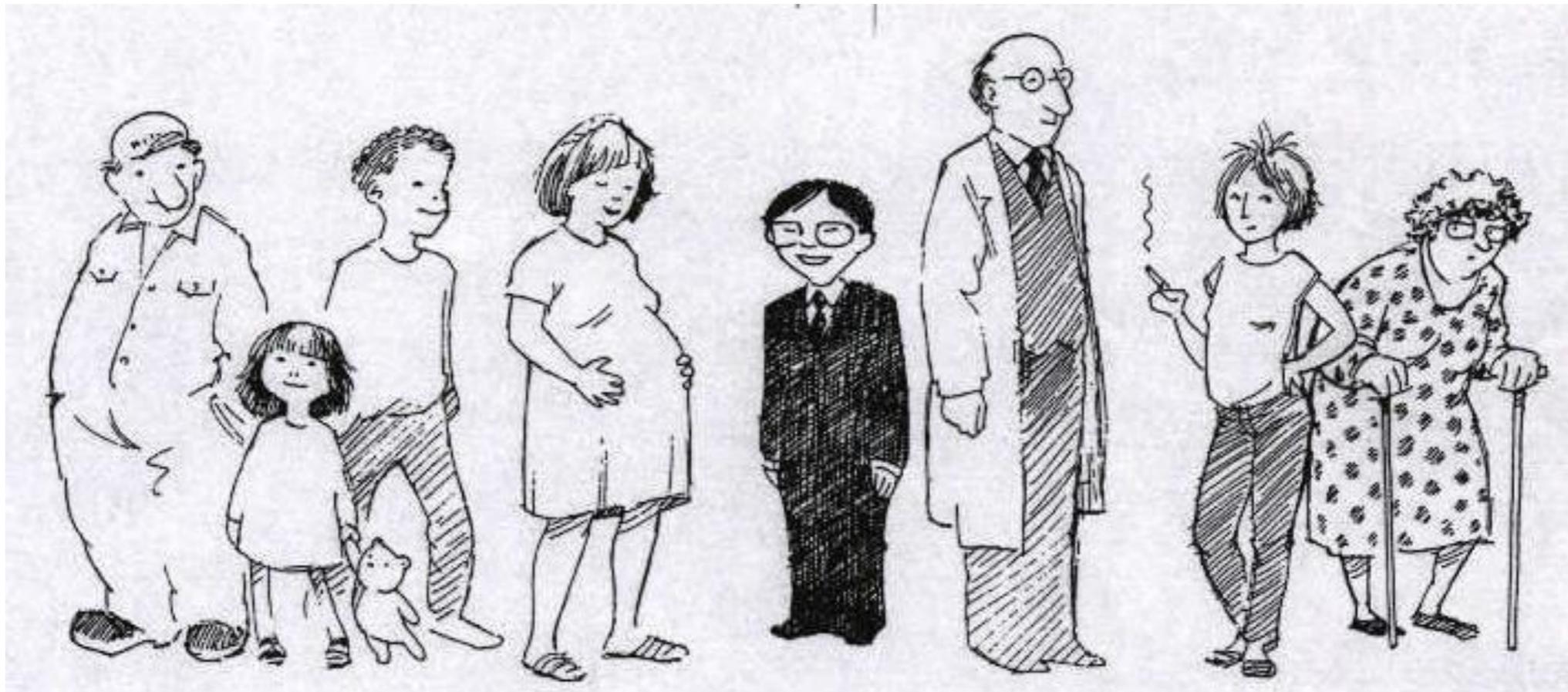
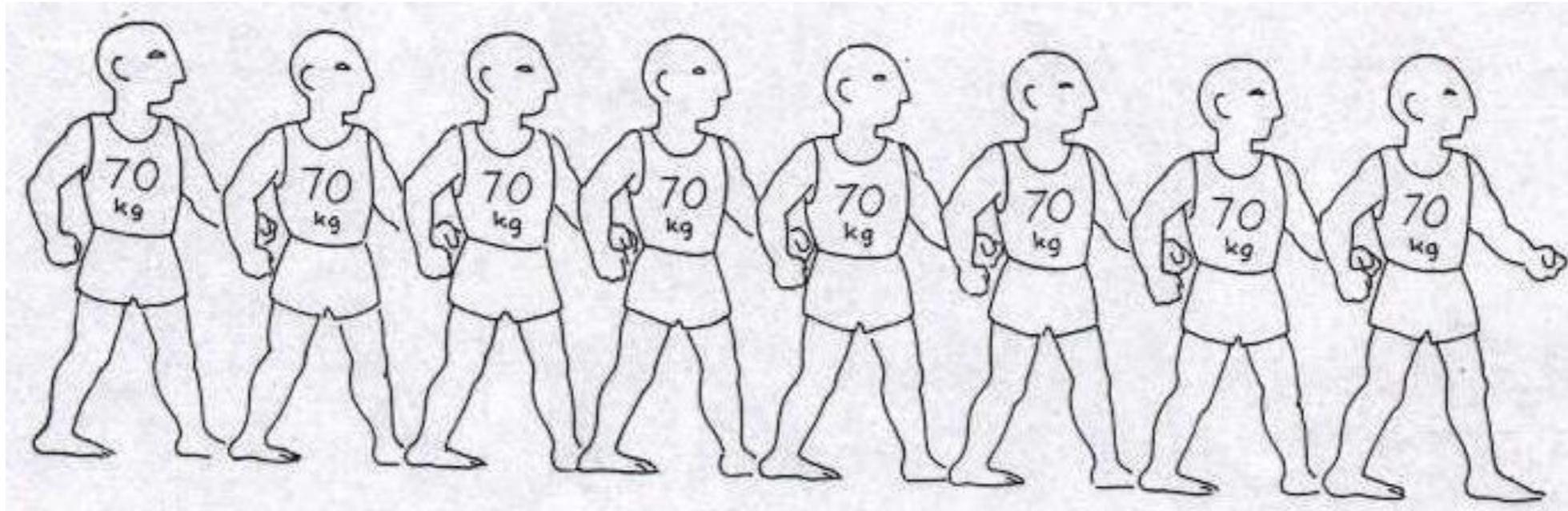
**Kinder unbekanntes
Risiko für UAW!**



1) Mangel an kontrollierten (Langzeit-)Studiendaten

- fehlende Wirknachweise
- off-label-Use
- fehlende altersspezifische Dosierempfehlungen
- fehlende offizielle Sicherheits-Leitlinien für den Behandler
- Mangel an kindgerechten Zubereitungen

2) Unterschiede in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

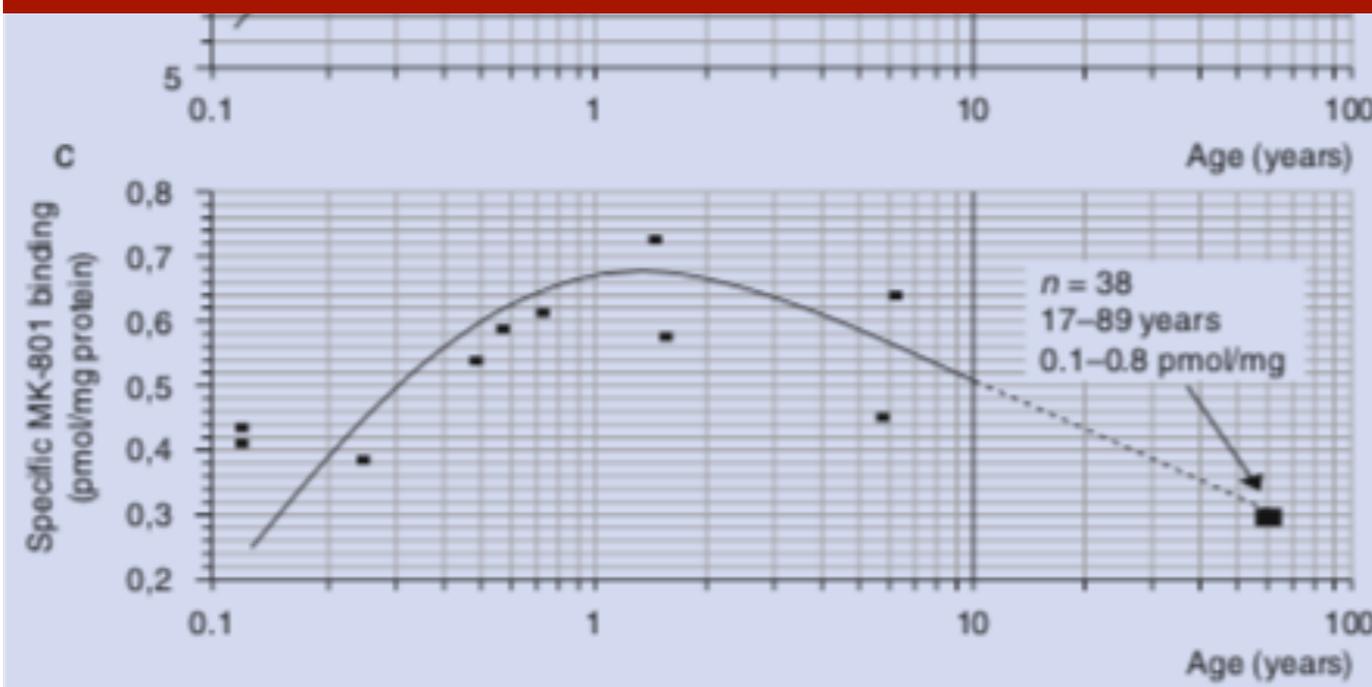


Age group	Half-life (h)	Distribution volume (l/kg)	Relative clearance (ml/h/kg)
Infants	10.6 ± 2	1.3 ± 0.2	98.5 ± 13.8
Children	17.3 ± 3	2.6 ± 0.5	102.1 ± 9.7
Adults	24.1 ± 5	2.3 ± 0.3	66.7 ± 5.4

Bsp. Entwicklung der glutamatergen Neurotransmission

gleiche Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort

→ möglicherweise unterschiedliche klinische Effekte bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen



NDMA-Rezeptor-Dichte

Einschlusskriterien kinderpsychiatrische Arzneimittel-Studie

- Alter, Diagnose, IQ > 70
- Patient und Sorgeberechtigte „angemessene Kommunikationsmöglichkeiten“, „zuverlässig erscheinen hinsichtlich Einhaltung der Visitenzeitpunkte“, „Bereitschaft zu allen vom Protokoll geforderten Untersuchungen“ (...)
- Patienten müssen Kapseln schlucken können

Beispiele der 28 (!) Ausschlusskriterien

- Suizidalität
- Psychose, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Bipolar I,II
- Epilepsie
- Bekannte Arzneimittelallergie oder Unverträglichkeiten
- Alkohol- oder Substanzmissbrauch
- Ernste, akute oder instabile somatische Erkrankung
- Kardiovaskuläre Erkrankung, Z.n. Herzoperation
- Familienanamnese mit vererbbarem Herzleiden
- Behandlung mit weiteren psychotropen Substanzen
- Geplanter Umzug
- Einnahme diverser somatischer Medikamente
- Behandlung mit einem nicht zugelassenem Präparat bis vor 30 T.
- Körpergewicht < 20 kg oder > 85 kg

Multizentrische Pharmakovigilanz-Studie zur Erfassung von Informationen zum Verordnungsverhalten von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter mittels eines internetbasierten Patientenregisters

Teilprojekt 1

- (Off-Label) Antidepressiva/
Antipsychotika
- **Klinische Studie nach AMG**

Teilprojekt 2

- Arzneimittelbedingte Risiken von Psychostimulanzien
- Beobachtungsstudie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Neu auf Antidepressiva und Antipsychotika (Off-Label-) ODER Psychostimulanzien einzustellende kinder-/ jugendpsychiatrische Patienten• vom 4. bis zum 18. Lebensjahr
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Bestehende absolute Kontraindikation zur Verabreichung des Prüfpräparats• Teilnahme an anderen klinischen Prüfungen



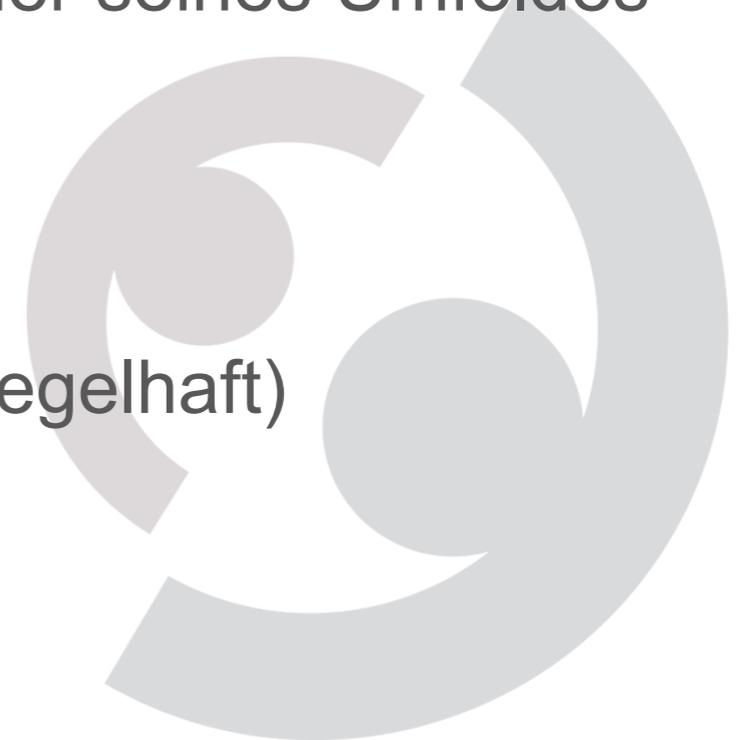
Die psychopharmakologische Behandlung der ADHS

Psychostimulanzien zur Behandlung der ADHS-
Kernsymptomatik

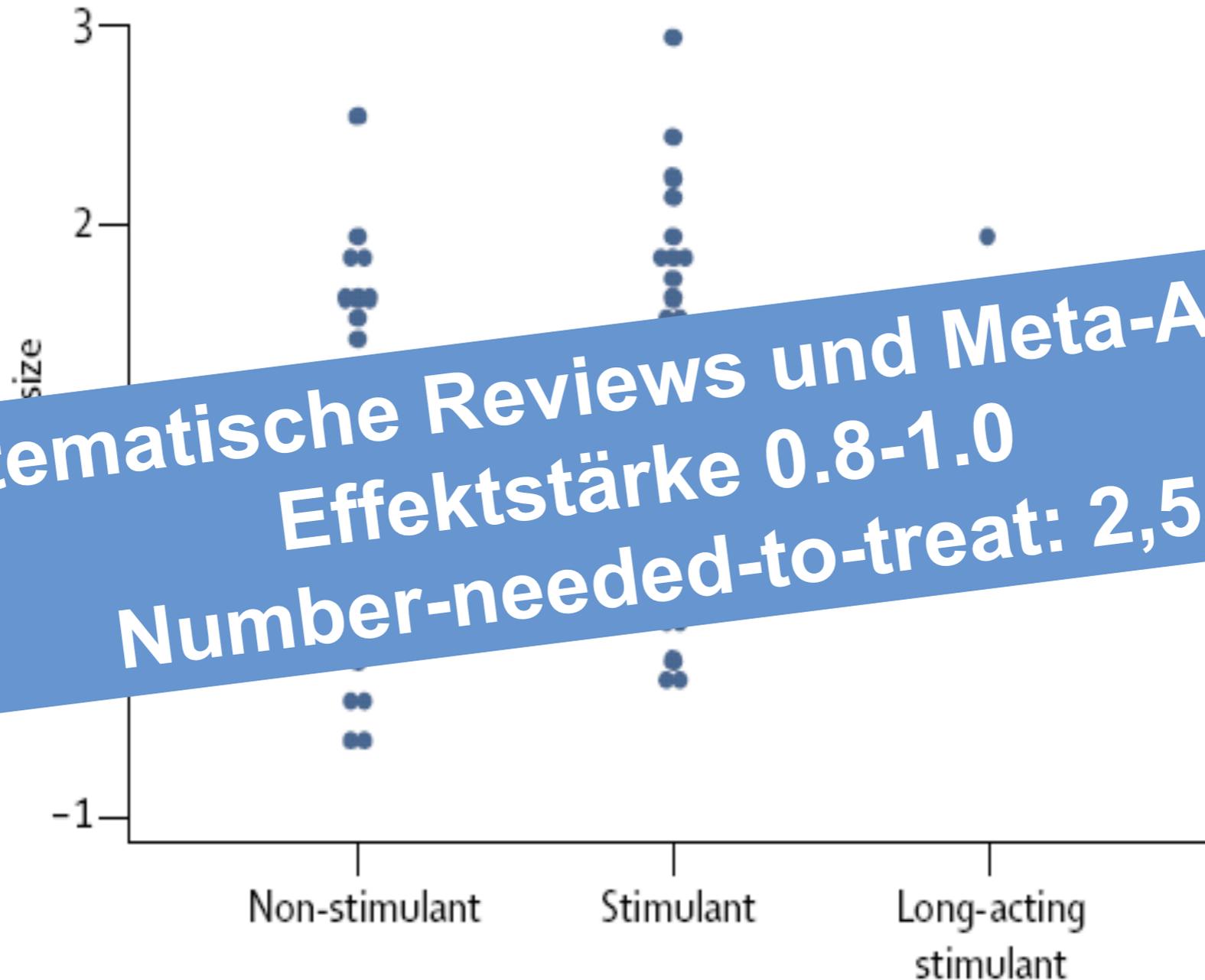
**Vor der Therapie muss eine Diagnostik
entsprechend der Leitlinien erfolgen!**



- Psychoedukation des sozialen Umfelds obligat
- Verhaltenstherapeutische Interventionen (Eltern-Kind-Training, Selbstmanagement)
- Pharmakotherapie bei situationsübergreifender Symptomatik mit erheblicher Beeinträchtigung des Patienten oder seines Umfeldes
- Psychosoziale Maßnahmen
- Behandlung der assoziierten Störungsbilder (regelmäßig)



1. Wahl - Methylphenidat



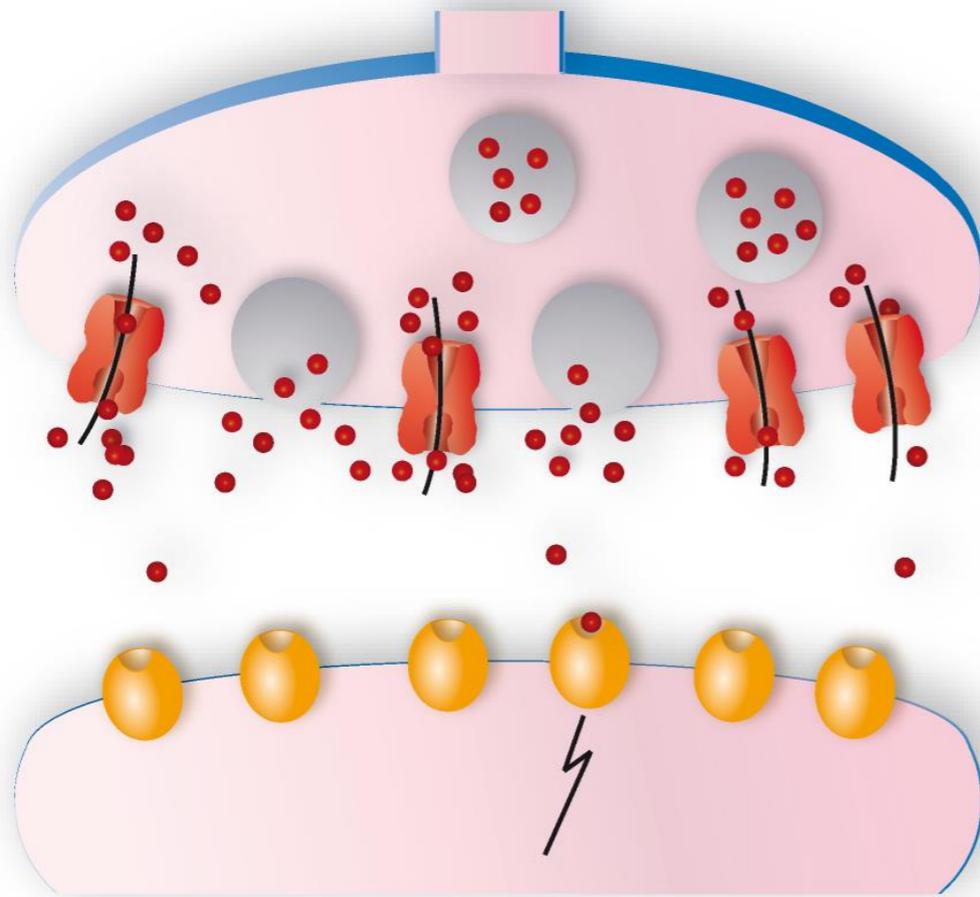
Biederman J & Faraone S, Lancet, 2005

Faraone S., Medscape Psychiatry Ment Health 2003

King et al, Health Technol Assess, 2006

Banaschewski et al., ADHD and hyperkinetic disorder, Oxford Psychiatr Libr, 2nd Ed., 2015

Faraone & Buitelaar, Eur Child Adolesc Psychiatry, 2010



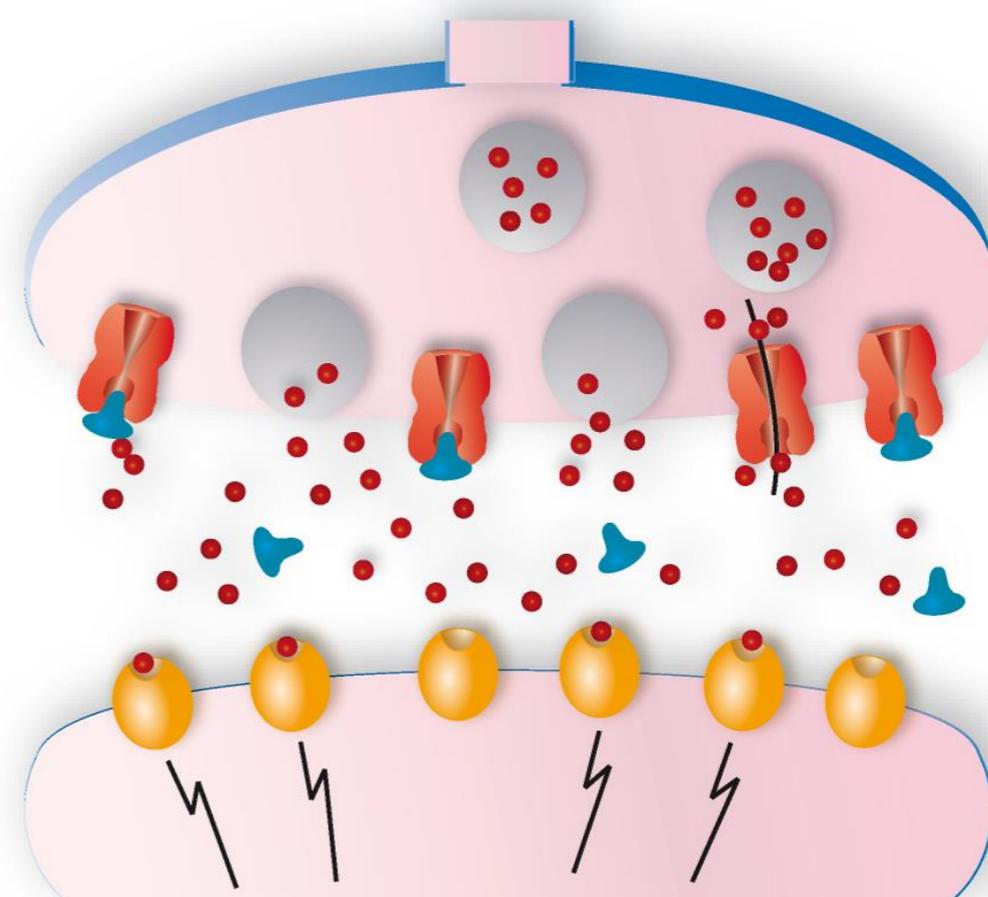
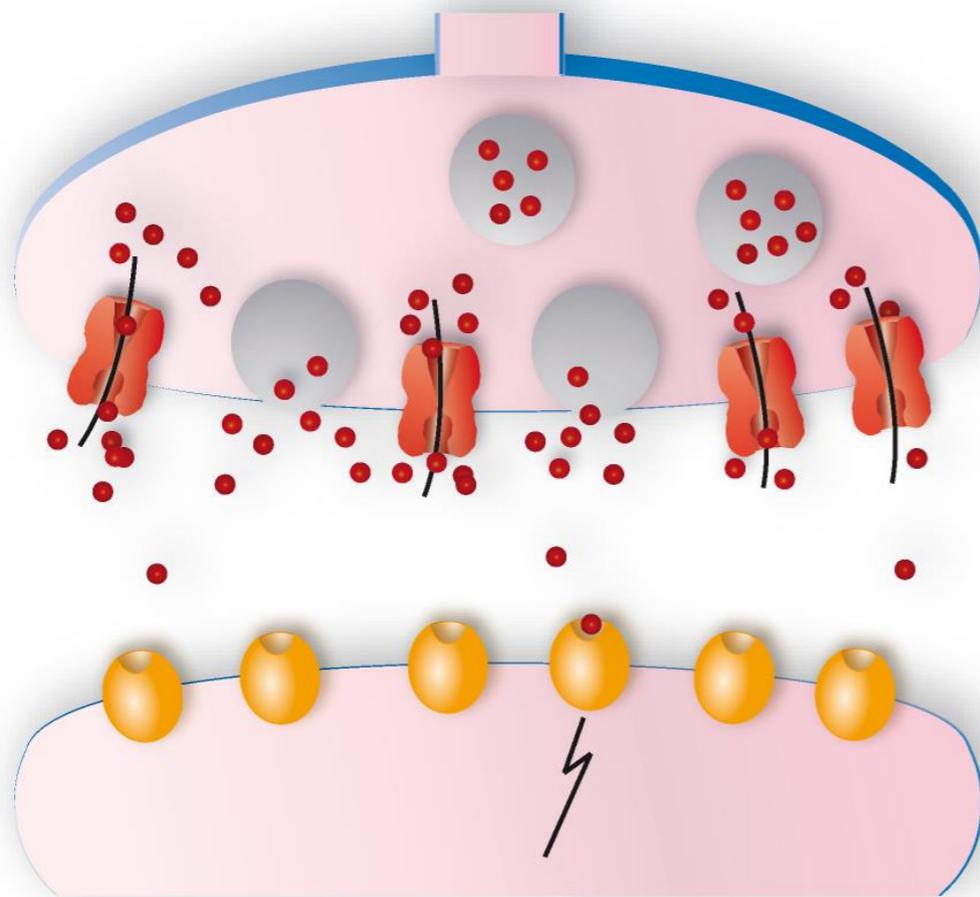
Dopamintransporter



Dopamin



Dopaminrezeptor



Dopamintransporter



Dopamin

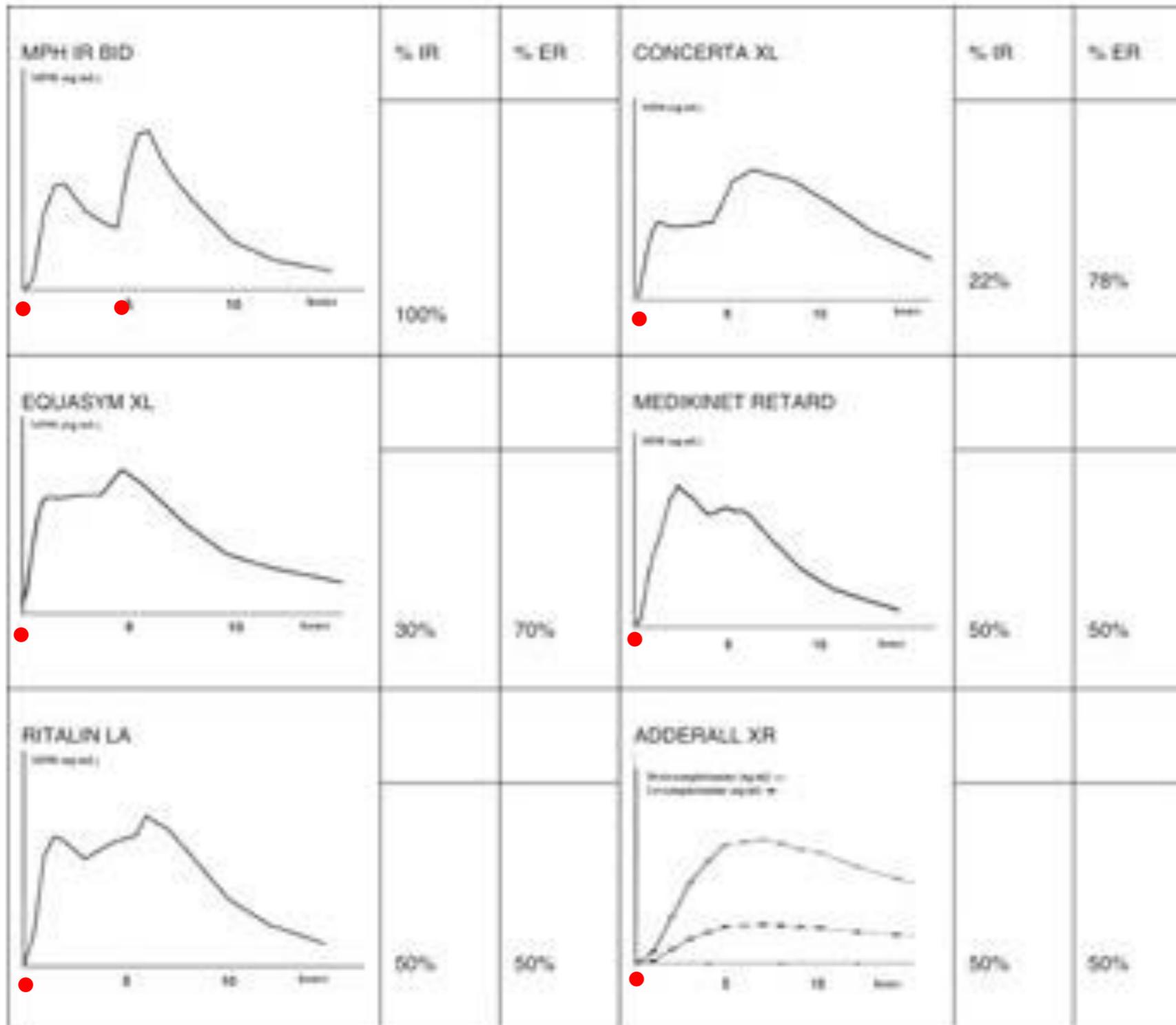


Dopaminrezeptor



Methylphenidat

Mph
unretardiert



Concerta

Equasym
(30/70*)

Medikinet ret.
(50/50)

Ritalin LA
(50/50)

Adderall XR

*Verhältnis aus schnell freisetzendem und retardiertem MPH

eher häufig und transient	eher selten
Appetitminderung	depressive Verstimmung (bei Überdosierungen regelhaft)
Kopf- und Bauchschmerzen, Schwindel	Auslösung/Verstärkung von Tics
Puls- und Blutdruckerhöhung	Allergie mit Hauterscheinung, Haarausfall
Schlafstörungen bei später Gabe am Tag	sehr selten: Konvulsionen, Blutbildveränderungen, Leberfunktionsstörungen

Lisdexamfetamin und Dexamfetamin



- **Wirkmechanismus:** hemmen DAT und NAT und so die Wiederaufnahme von Dopamin/Noradrenalin aus synaptischem Spalt, zusätzlich transportervermittelte Freisetzung von Dopamin und NA
- **Pharmakokinetik:**

Lisdexamfetamin = Prodrug

Prodrug-Effekt von LDX führt zu einer späteren t_{max} (3,5h vs. 1,5h) und längerer Wirkdauer (6-8h vs. 9-13h)

bei i.v.-Gabe langsame hydrolytische Spaltung -> evtl. geringeres Missbrauchsrisiko





- **Wirkmechanismus:** hemmt v.a. NAT, indirekter Agonist peripherer/zentraler α -/ β -adrenerger Rezeptoren, Antagonist NMDA-Rezeptor
- **Dosierung:** Einstieg 0,5mg/kg KG, Erhaltung 1,2 mg/kg KG
- **Wirklatenz:** volle Wirksamkeit erst nach bis zu 12 Wochen
- **Indikation:** Medikation der Wahl bei Tic-Störung
- **FI:** Warnhinweis Suizidalität; Suizidgedanken häufiger, jedoch in Studien keine Suizide





- **Wirkmechanismus:** α 2-Adrenozeptor-Agonist
- **Dosierung:** Einstieg 1mg/d, Aufdosierung 1mg/Woche, Erhaltung 1-4mg/d
- **Indikation:** bei Nicht-Ansprechen auf andere Präparate, komorbider Tic-Störung
- Wirklatenz 2 Wochen, in Kombination mit Psychostimulanzien einsetzbar
- **Monitoring:** Familienanamnese, RR, Puls, EKG (QTc-Verlängerung Gewicht (Adipositas))

- Aufklärung!
- Regelmäßige Verlaufskontrollen
- Auslassversuche (jährlich)
- Fahrtauglichkeit/ Reisen/ Sportwettkämpfe
- Missbrauch, „Hirndoping“
- Weiterverordnung im Erwachsenenalter



Die psychopharmakologische Behandlung mit Antidepressiva

SSRI als Substanzklasse mit einem günstigen
Wirkungs-Nebenwirkungsprofil



SSRI

Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin,
Escitalopram, Citalopram

SNRI

Venlafaxin

α 2-Adrenozeptor- Antagonisten

Mirtazapin, Mianserin

trizyklische AD

Cave:

**Herz-Kreislaufnebenwirkungen,
Blutbildveränderungen,
Krampfanfälle, Intoxikation**

Johanniskraut

	Substanz	Alter	Indikation
SSRIs	Escitalopram	12 (USA!)	Depression
	Fluoxetin	8	Depression
	Fluvoxamin	8	Zwangsstörung
	Sertralin	6	Zwangsstörung
trizyklische AD		12	
	Clomipramin	5	funktionelle Enuresis
	Imipramin	5	funktionelle Enuresis
sonstige	Johanniskraut	12	depressive Symptomatiken

- **Aufdosierung:** Dosiserhöhung ca. alle 5-7 d, Wirklatenz von 2-3 Wochen
- **Cave:** initiale Antriebssteigerung (ggf. sedierende Medikation dazu)
- **Serotonin-Syndrom** („Grippegefühl“, Tremor, gesteigerte Reflexe)
- **Intoxikation: geringe Toxizität, große therapeutische Breite** (ggf. Tachykardie, Krampfanfälle)
- Absetzsyndrom



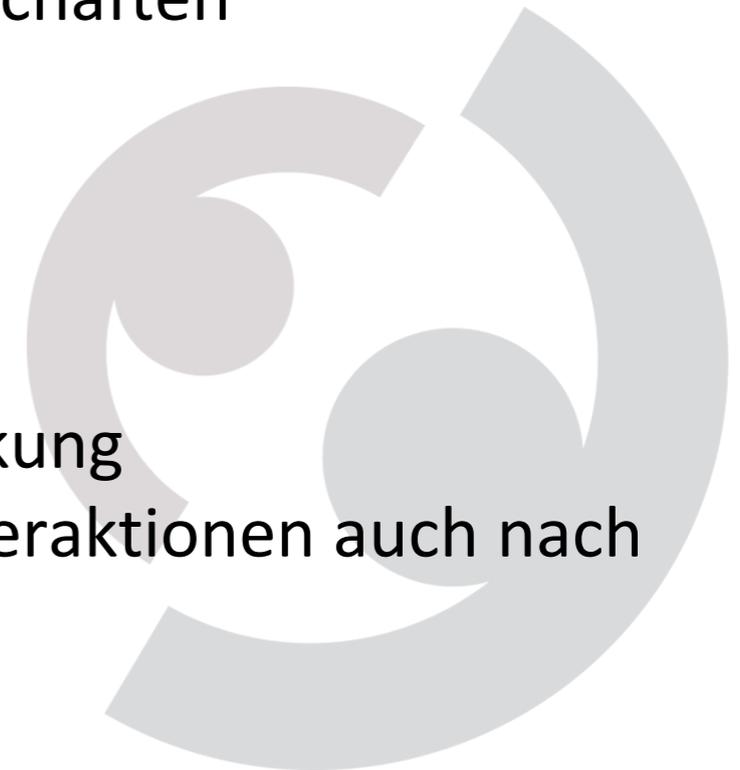
- Dosissteigerung bis 40-60mg; oftmals 20mg ausreichend
- Besonders zu beachtende Nebenwirkung: Aktivierung
- Selten serotonerges Syndrom bei Absetzen

Pharmakodynamik:

- Wirkung: Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin in Synapsen
- Inhibitor von CYP2D6: Interaktion mit anderen AM!! (Benzos, Neuroleptika)
- Keine anticholinergen/antihistaminergen Eigenschaften

Pharmakokinetik:

- Hauptmetabolit: Nor-Fluoxetin
- Lange HWZ 1-3 Tage: kumuliert
- Vorteil: Vergessen einer Dosis hat kaum Auswirkung
- Nachteil: Absetzen dauert lange, Gefahr von Interaktionen auch nach Absetzen
- CAVE: Kombination mit MAO-Hemmern



- 2-3-fach höheres Aktivierungsrisiko bei Kindern unter SSRI, v.a. unter Fluoxetin (Safer et al. 2006, Reinblatt et al. 2009)
- Festlegung des Behandlungssettings bei suizidalen Gedanken/Impulsen
- detaillierte Aufklärung und Dokumentation des Aufklärungsgesprächs (Off-Label-Gebrauch)
- Absprache eines Sicherheitsmanagements
- ggf. initial sedierende Komedikation



Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents

Robert D. Gibbons, Ph.D.

C. Hendricks Brown, Ph.D.

Kwan Hur, Ph.D.

Sue M. Marcus, Ph.D.

Dulal K. Bhaumik, Ph.D.

Joëlle A. Erkens, Pharm.D., Ph.D.

Ron M.C. Herings, Pharm.D., Ph.D.

J. John Mann, M.D.

Objective: In 2003 and 2004, U.S. and European regulators issued public health warnings about a possible association between antidepressants and suicidal thinking and behavior. The authors assessed whether these warnings discouraged use of antidepressants in children and adolescents and whether they led to increases in suicide rates as a result of untreated depression.

Method: The authors examined U.S. and Dutch data on prescription rates for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) from 2003 to 2005 in children and adolescents (patients up to age 19), as well as suicide rates for children and adolescents, using available data (through 2004 in the United States and through 2005 in the Netherlands). They used Poisson regression analyses to determine the overall association between antidepressant prescription rates and suicide rates, adjusted for sex and age, during the periods preceding and immediately following the public health warnings.

Results: SSRI prescriptions for youths decreased by approximately 22% in both the United States and the Netherlands after the warnings were issued. In the Netherlands, the youth suicide rate increased by 49% between 2003 and 2005 and shows a significant inverse association with SSRI prescriptions. In the United States, youth suicide rates increased by 14% between 2003 and 2004, which is the largest year-to-year change in suicide rates in this population since the Centers for Disease Control and Prevention began systematically collecting suicide data in 1979.

Conclusions: In both the United States and the Netherlands, SSRI prescriptions for children and adolescents decreased after U.S. and European regulatory agencies issued warnings about a possible suicide risk with antidepressant use in pediatric patients, and these decreases were associated with increases in suicide rates in children and adolescents.

(Am J Psychiatry 2007; 164:1356-1363)

Vergleich: Verordnungen SSRI und Suizidraten
 2003-2005 Kinder und Jugendliche
 22% Rückgang der SSRI Verordnungen (US & NL)
 49% Anstieg Suizidraten NL
 14% Anstieg Suizidraten US

FIGURE 1. SSRI Prescription Rates in the United States, 2002–2005, Stratified by Age Group and Expressed as a Percentage of the 2003 Rate

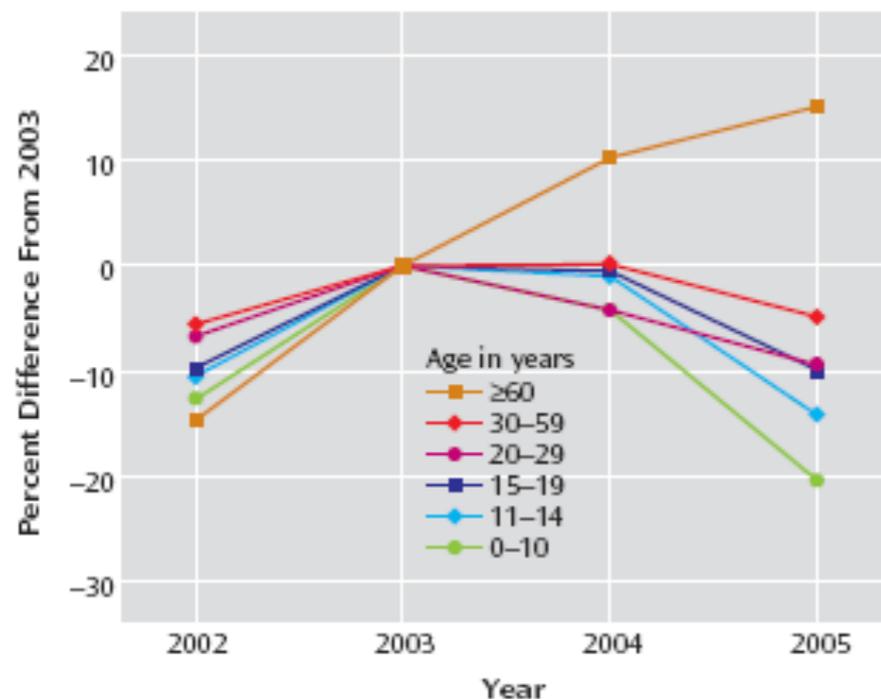
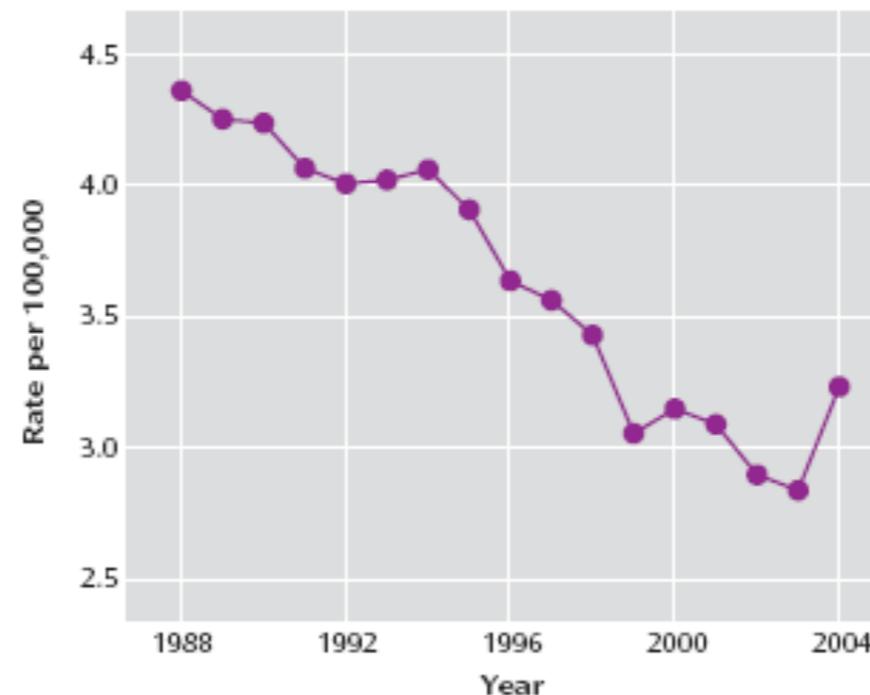


FIGURE 2. Suicide Rate in Children and Adolescents (Ages 5–19 Years) in the United States, 1988–2004



Anregungen/ Fragen?





KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



Spezielle Psychopharmakologie im Kindes- und Jugendalter

Überblick über die medikamentöse Therapie
ausgewählter Störungsbilder und Notfallsituationen





Altersgruppe	1. Wahl	Alternativen
< 8 Jahre	keine Empfehlung	keine Empfehlung
> 8-18 Jahre	Fluoxetin (Empfehlungsgrad A)	Escitalopram, Citalopram Sertralin (<i>Klinischer Konsenspunkt</i>)
Adoleszente	Fluoxetin (Empfehlungsgrad A)	Escitalopram, Citalopram Sertralin (<i>Klinischer Konsenspunkt</i>) auch Mirtazapin, Venlafaxin

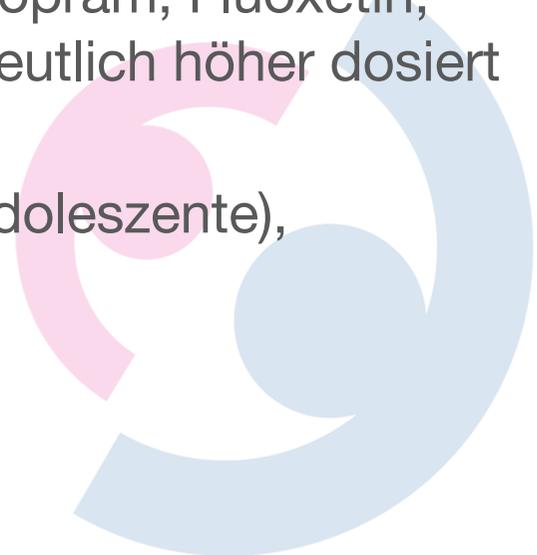
- leichte bis mittelschwere Depression: vorrangig Psychotherapie
- schwere Depression: Kombination PT und Antidepressivum



Indikation: bei schwerer Symptomatik, Chronifizierung, fehlender Motivation für Psychotherapie

Medikation der 1. Wahl: SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin), bei Angst eher niedriger, bei Zwang deutlich höher dosiert

Alternativen nicht der 1. Wahl: Venlafaxin (Angst, Adoleszente), Clomipramin (Zwang)



Einsatz von Antipsychotika:

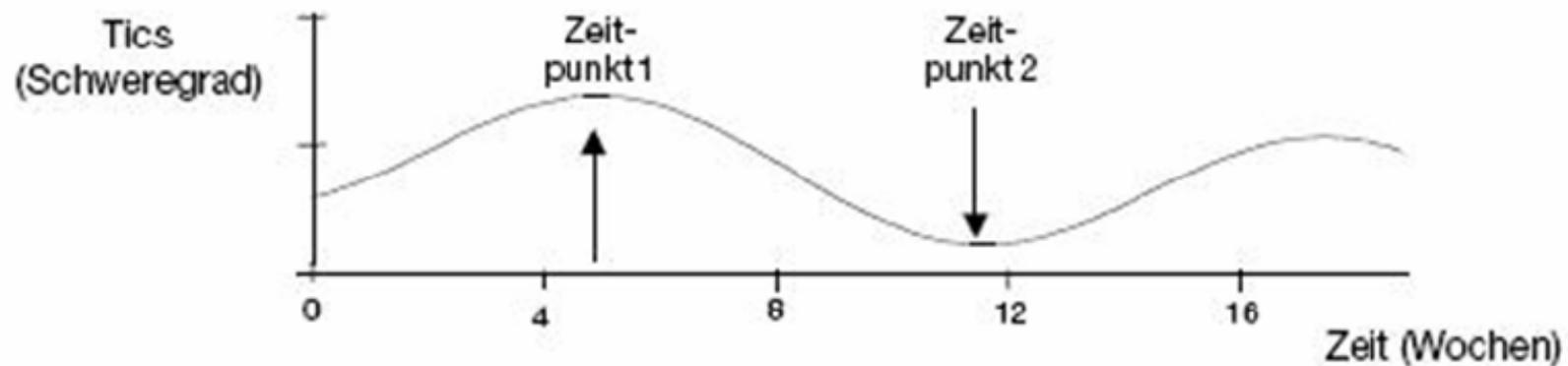
- Abgrenzung gesteuertes vs. impulsives Verhalten!
- Medikation keine Behandlung 1. Wahl
- keine Monotherapie, sondern multimodaler Ansatz
- beste Datenlage für Risperidon (Alternativen: Aripiprazol, Quetiapin etc.)

Gewicht	Startdosis	Titrationsschema	Dosierungs-bereich
<20 kg	0.25 mg/d	0.25 mg/Woche	0.25 – 1.25 mg/d
20-45 kg	0.5 mg/d	bis zu 0.5 mg/Woche	0.5 – 2.5 mg/d
>45 kg	0.5 mg/d	bis zu 0.5 mg/Woche (Woche 1) bis zu 1.0 mg/Woche (nach Woche 1)	0.5 – 3.5 mg/d

***UAW Somnolenz reduziert sich meist nach 20d
noch Wirkanstieg nach 6 Wochen möglich -> mind. 8 Wochen behandeln***



- Indikation für Antipsychotika nur gegeben, wenn Alltagsfunktionen über längeren Zeitraum beeinträchtigt sind und Leidensdruck besteht
- nur wenn Einsatz von reinen VT-Maßnahmen nicht ausreichend
- Behandlung erschwert durch hohe Fluktuation der Symptomatik



Wirkstoff	Bewertung	Dosierungsempfehlung
Tiaprid	1. Wahl	bei Kindern ca. 300 mg/Tag, ca. 5-10mg/kgKG, 3 Gaben/Tag
Risperidon	2. Wahl	0,5-max. 4mg/Tag, 1-2 Gaben/Tag
Aripiprazol	2. Wahl	Tagesdosis: (5)-10-20mg
Sulpirid	Mittel der Wahl bei emotionalen, Angst-/ Zwangs-Symptomen	Tagesdosis: 2x 200-400mg
Haloperidol Pimozid Ziprasidon	3. Wahl	Tagesdosis: max 4mg/Tag Tagesdosis: 1-6mg

Einsatz von Antidepressiva:

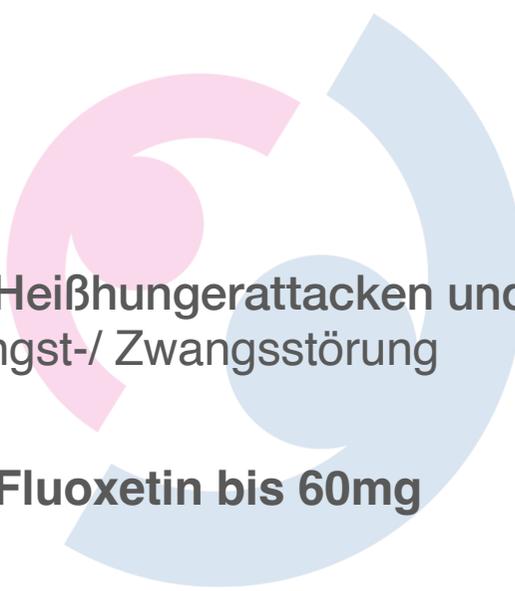
Anorexia nervosa

Ind. für SSRI: depressive Symptomatik nach Gewichtsrehabilitation, komorbide Angst-/ Zwangsstörung

Bulimia nervosa

Ind. für SSRI: Reduktion von Heißhungerattacken und Erbrechen, komorbide Angst-/ Zwangsstörung

höhere Dosierungen! z.B. Fluoxetin bis 60mg





Einsatz von Antipsychotika:

- unzureichende Studienlage
- aus bisherigen Ergebnissen noch kein systematischer Einsatz von Antipsychotika der 2. Generation zu rechtfertigen
- bei extremer Gewichtspubie und Hyperaktivität passagerer Behandlungsversuch zu rechtfertigen
- dann häufig Olanzapin verwendet
- Cave: mögliche QTc-Zeit-Verlängerung bei stark starvierten Patientinnen





Psychopharmakotherapie je nach Komorbidität:

- **ADHS:** Stimulanzen: cave vermehrte UAW -> langsames Aufdosieren, evtl. niedrigere Tagesdosen
- **(auto-)aggressives Verhalten, Stereotypien und Irritierbarkeit:** atypische Antipsychotika (Risperidon, Aripiprazol, etc.)
- **Angst- und Zwangsstörung:** SSRIs
- **Depression:** SSRI, Venlafaxin, Mirtazapin, Reboxetin?





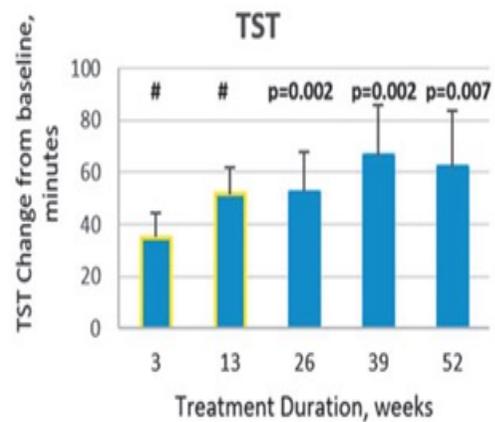
Indikationen

- **Depression:** Mirtazapin (7,5-15mg), Mianserin
- **Autismus/Intelligenzminderung/ADHS:** V.a. bei Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus Melatonin (2- max. 10 mg/d in Studien)

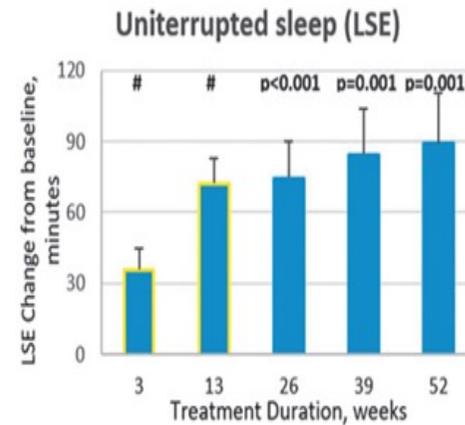


Melatonin (Circadin®): ca. 2-5(10)mg

Veränderung in Gesamtschlafdauer
(total sleep time)



Veränderung der Dauer der längsten
Schlafepisode
(longest sleep episode)



Maras et al. 2018

Indikationen

- Depression: **Mirtazapin** (7,5-15mg), Mianserin
- Autismus/Intelligenzminderung/ADHS: V.a. bei Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus **Melatonin** (2- max. 9mg/d in Studien)

weitere mögliche Psychopharmaka-Klassen

- niedrigpotente Neuroleptika: Melperon, Pipamperon
- Benzodiazepin: höchstens kurzfristige Gabe



Indikation	Substanz(klasse)	Verabreichungsform
hoher Selbstverletzungsdruck	niedrig-/mittelpotente AP (Pipamperon, Melperon, Levomepromazin etc.)	oral
schwere akute Suizidalität	Benzodiazepine (z.B. Lorazepam) niedrig potente Antipsychotika (Reduktion Angetriebenheit)	oral
schwere Dissozialität	Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Zuclopenthixol	oral/ i.m.
akute Manie/ Psychose	Haloperidol , Risperidon, Olanzapin evtl. plus Lorazepam (starke Angst/Affekt oder als Krampfschutz bei hoher Dosis AP)	oral o. i.m. oral o. i.v.

- Serumsp
Wochen
- Indikatio

KOMPETENZNETZ

TDM KJP e.v.

**THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING
KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE E.V.**

ind. 2

akon

AGNP: gen

ndlichen

- Verbesserung der Medikamenten-Effektivität und -sicherheit



Danke für Ihr Interesse und Ihre Aufmerksamkeit!





KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Das zugrundeliegende Projekt wird mit Mitteln des
Innovationsausschusses beim Gemeinsamen
Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen
01NVF16021 gefördert.



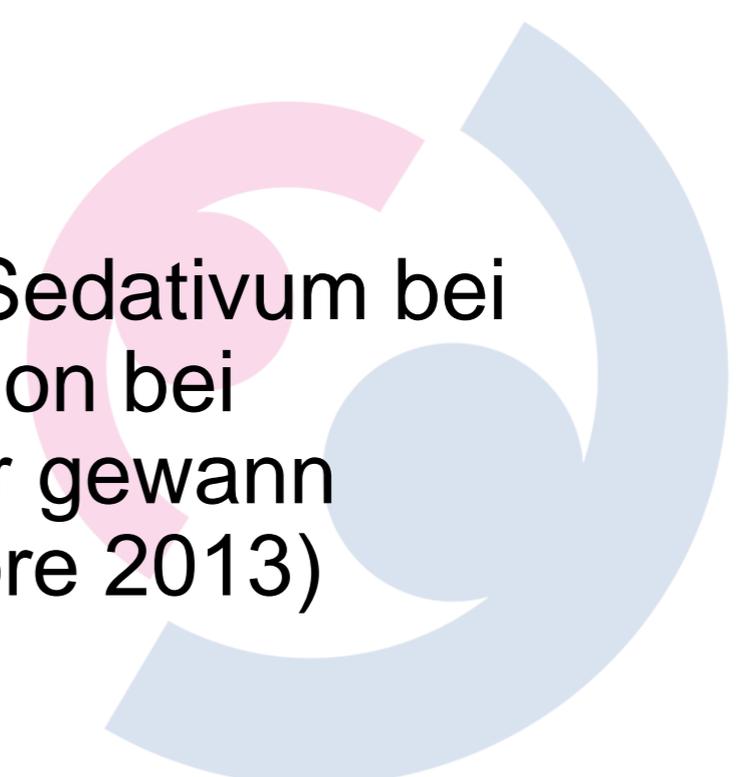
Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie



Stefanie Fekete
Regina Taurines

- Definition Pharmakovigilanz
- Pharmakovigilanz in der Psychiatrie und KJP
- Häufigkeit von Neuro-/Psychopharmaka bei UAW-Reports
- Klassifikation der UAW
- UAW-Meldungen
- Beispiele von schweren UAW in der KJP
- Therapeutisches Drug Monitoring
- Beispiele schwere UAW und TDM



- Pharmakovigilanz ist neben der Analyse und Abwehr von Arzneimittelrisiken jede Aktivität, die zur Entdeckung, Beurteilung, zum Verständnis sowie zur Vorbeugung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder anderen Problemen in Verbindung mit Arzneimitteln dient (Definition der WHO, 2000)
 - 1950er Jahre „Thalidomid“ – „sicheres Sedativum bei Schwangeren“ – kongenitale Malformation bei Neugeborenen (Mc Bride 1961). Seither gewann „Pharmakovigilanz“ an Bedeutung (Moore 2013)
- 

Beispiele:

- Antipsychotika – Malignes neuroleptisches Syndrom
- MAO-Hemmer + tyraminreiche Nahrung – hypertensive Krisen
- Clozapin – Agranulozytose



Beispiele:

- Zimelidine (SSRI) – Guillain-Barré Syndrom (Fagius et al. 1985)
 - Nomifensine (NA- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer) – Hämolytische Anämie (Stonier 1992)
 - Remoxipride (atyp. Antipsychotikum) - Aplastische Anämie (Nadal 2001)
 - Alpidem (Anxiolytikum), Amineptine (TCA) – schwere Leberschädigung (Berson et al. 2001, Lazaros et al 1996)
 - Pemoline (Stimulanz) – Hepatotoxisch
 - Tetrazepam (Benzodiazepin) – Schwere Hautreaktionen
- 

- Neuro-/Psychopharmaka werden in Kombination mit Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen bei (schweren) psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt (ADHS, Schizophrenie, Depressionen, Zwang, Angst, Tourette-Syndrom)
- hoher „off-label Use“!

Black box-Warnungen:

- Stimulanzien – kardiovaskuläre UAW, neuropsychiatrische Symptome
- Antidepressiva (SSRI), Atomoxetin – Erhöhtes Risiko von Suizidalität bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Spezielle Warnungen in der Fachinformation:

- Citalopram/Escitalopram – QTc-Zeit-Verlängerung (dosisabhängig)



FDA Report (1998-2005) (Moore et al. 2007)

- Antipsychotika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon)
- Antidepressiva (Duloxetin, Sertralin, Paroxetin, Bupropion)
- Stimmungsstabilisatoren (Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin)
- ADHS-Medikamente (Atomoxetin)

Europa (2002-2004) (Harmark and von Groothest 2008)

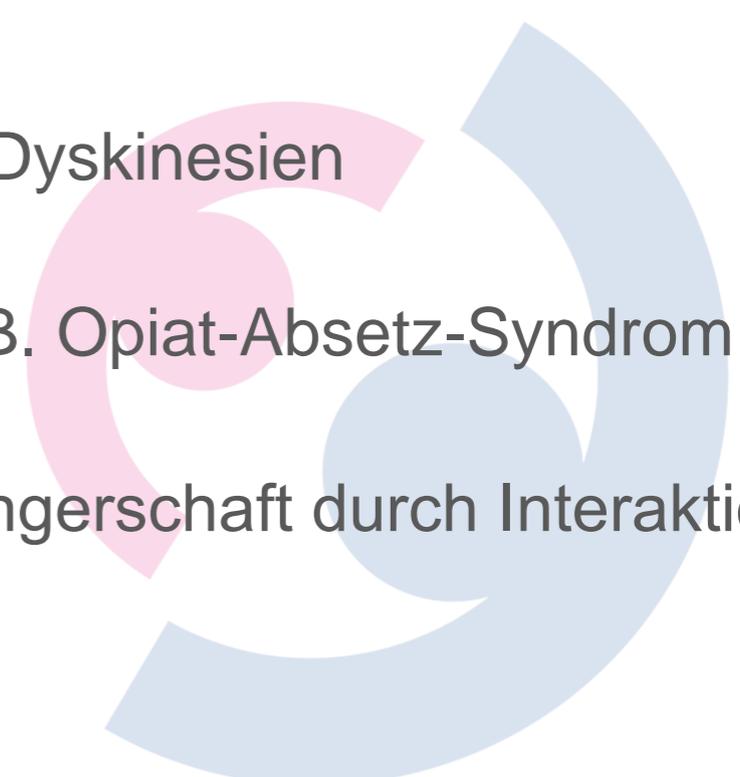
- Epileptischer Anfall - Bupropion
- Suizidalität - SSRI





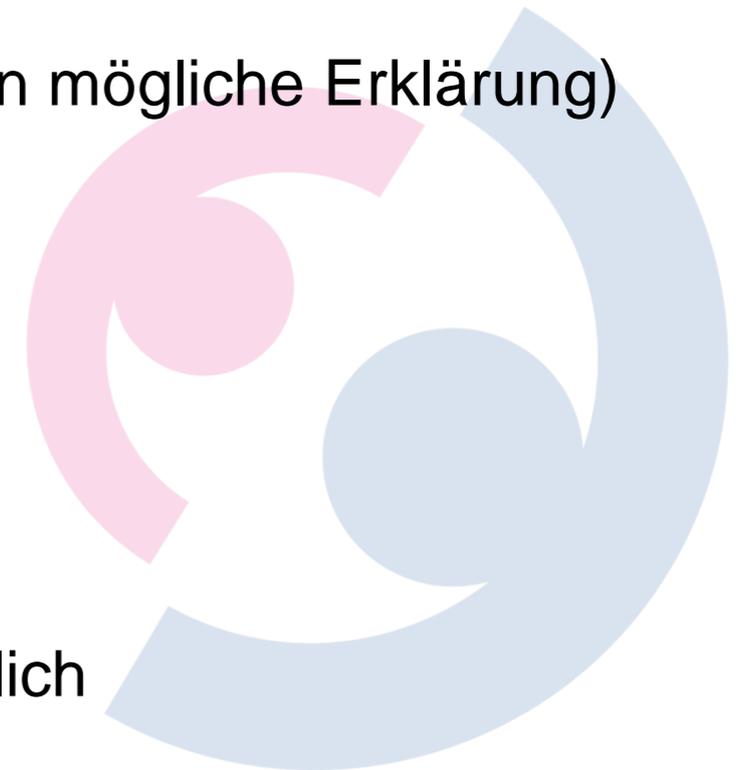
Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)



- Typ A: „augmented effects“, dosisabhängig, z.B. med.-induziertes Parkinson Syndrom, serotonerges Syndrom bei SSRIs, anticholinerger Effekt bei TCA
 - Typ B: „bizarre effects“, dosisunabhängig, z.B. Clozapin-induzierte Agranulozytose
 - Typ C: „chronic effects“, dosisabhängig und zeitbezogen, z.B. Propofol-Infusionssyndrom
 - Typ D „delayed effects“: Zeitbezogen, z.B. tardive Dyskinesien
 - Typ E: „End of treatment effects“, Absetz-UAW, z.B. Opiat-Absetz-Syndrom
 - Typ F: „Failure of therapy“, z.B. ungewollte Schwangerschaft durch Interaktion zwischen Kontrazeptiva und Johanneskraut
- 

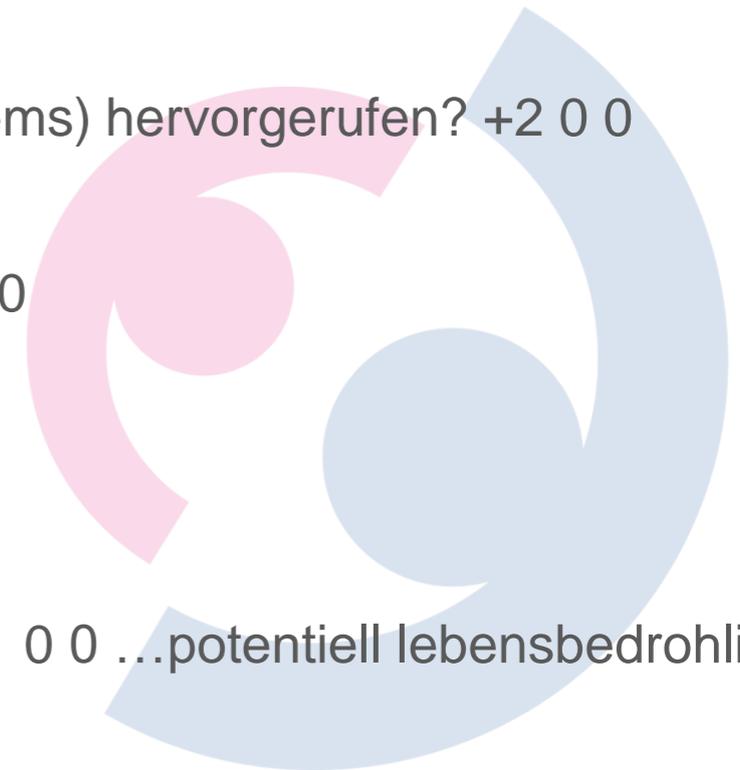
- sicher (zeitlicher Zusammenhang, DD ausgeschlossen, Medikation abgesetzt, *)
- wahrscheinlich
- möglich (kein Absetzversuch)
- unwahrscheinlich (Krankheit oder anderes Med. liefern mögliche Erklärung)
- unklassifiziert (Info unvollständig, nachreichbar)
- unklassifizierbar

*Reexpositionstest nicht zwingend erforderlich



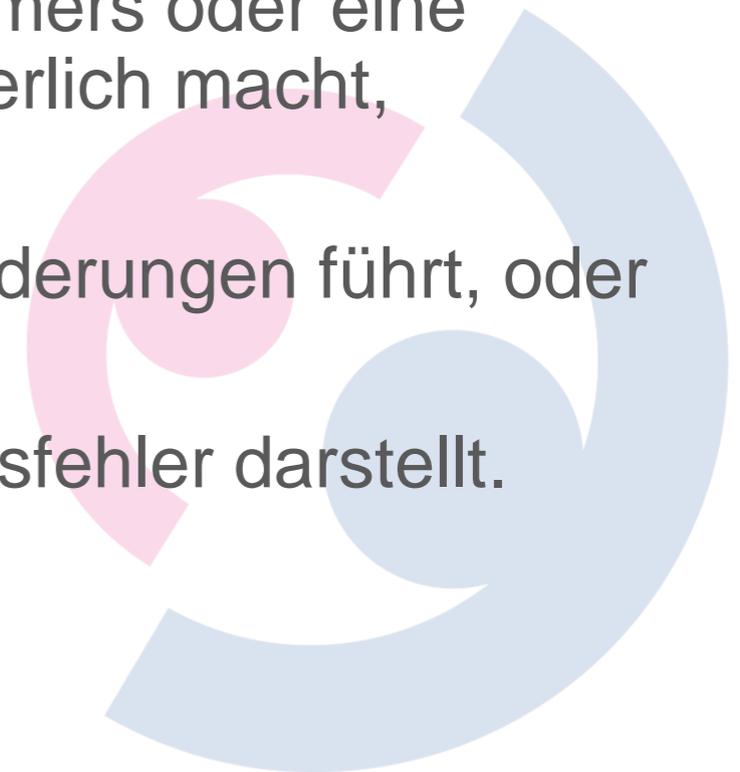
1. Beeinträchtigte die UAW die Lebensqualität des Patienten? +1 -1 0
2. War die (sofortige) Unterbrechung der Verabreichung des Medikamentes notwendig oder wünschenswert? +1 0 0
3. War der Gebrauch eines anderen Medikaments oder anderer Therapie notwendig oder wünschenswert? +1 0 0
4. Hat die UAW zur Aufnahme in ein Krankenhaus geführt oder den Aufenthalt verlängert? +1 0 0
5. Hat die UAW eine vorübergehende Fehlfunktion eines Organs (-systems) hervorgerufen? +2 0 0
6. Verursachte die UAW eine vorübergehende Arbeitsunfähigkeit? +1 0 0
7. Hat die UAW zu einer dauerhaften Arbeitsunfähigkeit geführt? +2 0 0
8. Verliefe die UAWpotentiell gefährlich (stationäre Behandlung)? +1 0 0 ...potentiell lebensbedrohlich (Behandlung auf einer Intensivstation)? +2 0 0

...tödlich? +3 0 0

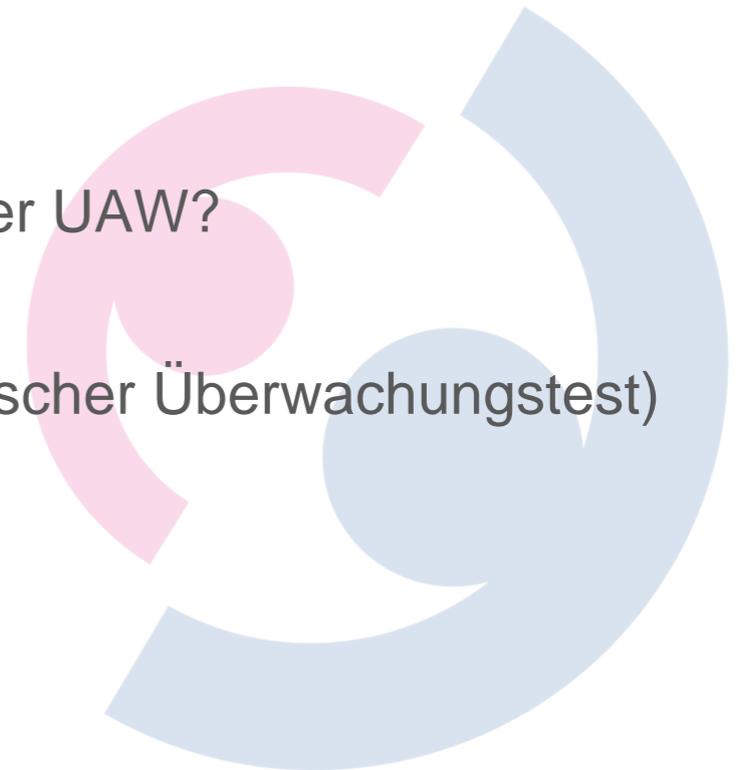


Eine **schwere UAW** ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das

- zum Tode des Patienten führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt, oder
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.



- War das verdächtige Medikament unangemessen für den klinischen Zustand des Patienten?
 - War die Dosis, Anwendungsform oder das Zeitintervall der Gabe des Medikaments unangemessen für das Alter, Gewicht oder den Gesundheitszustand des Patienten?
 - Wurden „therapeutisches drug monitoring“ oder notwendige Laboruntersuchungen nicht durchgeführt?
 - Gab es eine positive Anamnese für eine Allergie oder eine frühere Reaktion auf dieses Medikament?
 - Stand eine Medikamenteninteraktion im Zusammenhang mit der UAW?
 - Wurde eine toxische Serumkonzentration (oder ein laborchemischer Überwachungstest) dokumentiert?
 - Stand schlechte Adhärenz im Zusammenhang mit der UAW?
- **Sobald eine oder mehr Fragen mit “Ja” beantwortet wurde, gilt die UAW als vermeidbar**





www.akdae.de

www.bfarm.de

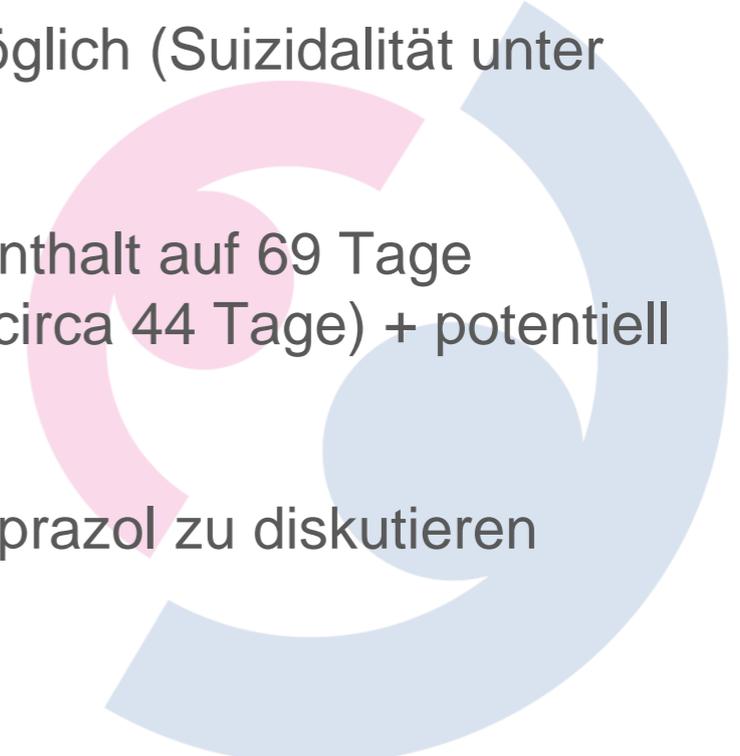


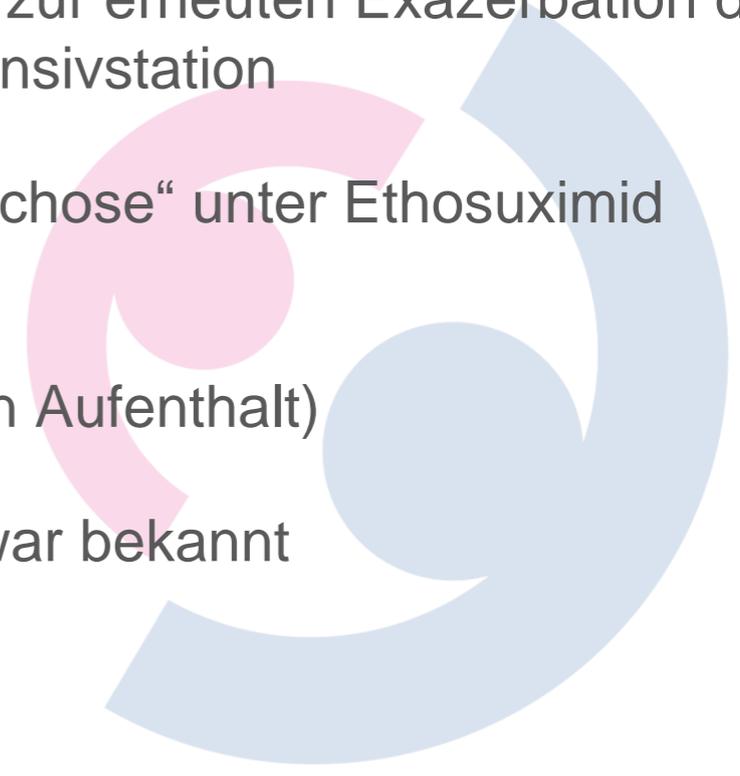


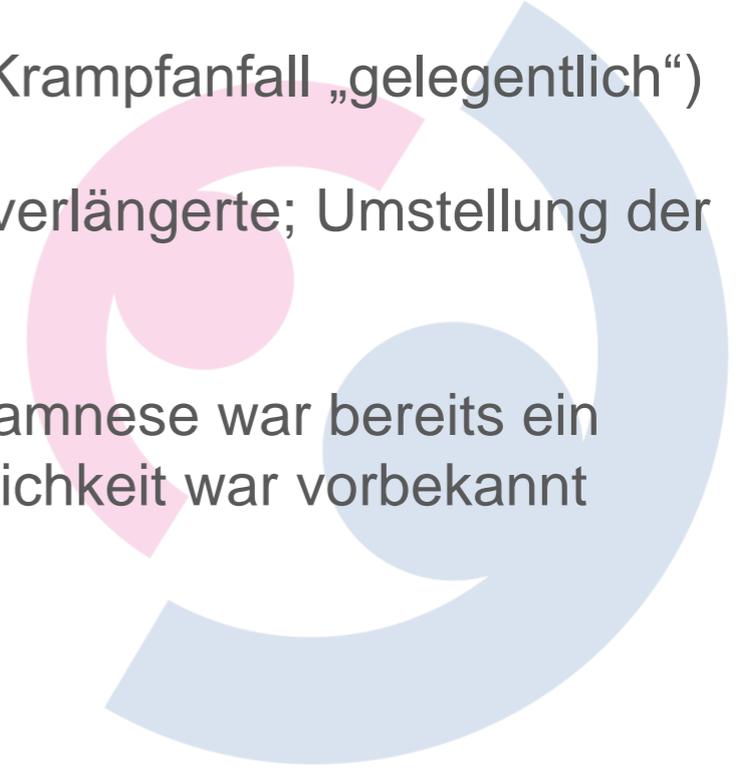
Beispiele schwere UAW in der KJP



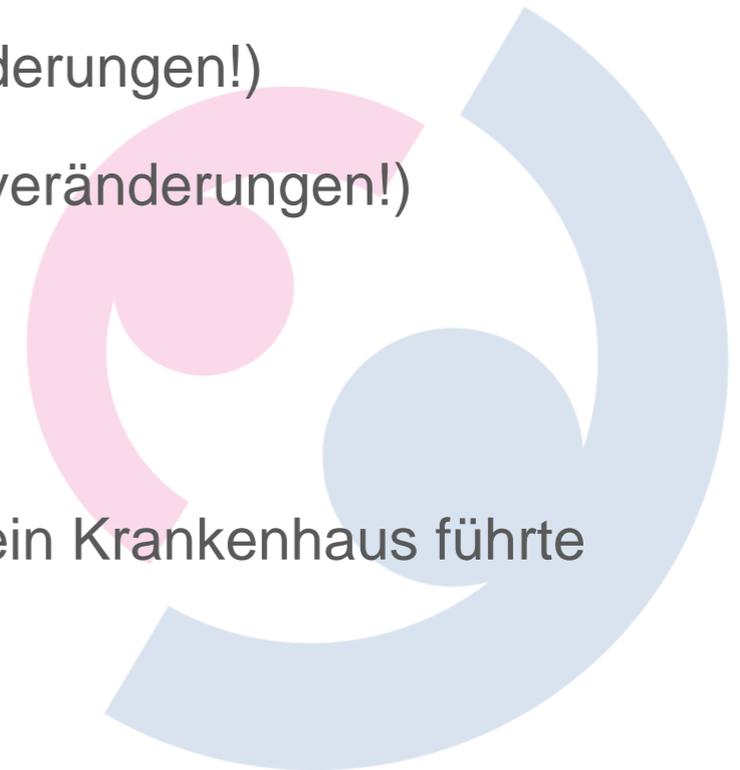
- 14-jährige Patientin; Dg: Bindungsstörung des Kindesalters mit Enthemmung (F94.2), ADHS (F90.0), Intelligenzminderung (F70.1)
- Symptomatik: Schwere Auto- und Fremdaggressionen (Kopfschlagen, kratzen, beißen, Strangulationen)
- Med: Quetiapin 350mg + Sertralin 150mg + Chlorprothixen 120mg
- UAW nach Aufdosierung von Sertralin: **plötzlich Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie (135/min), Rückbildungsstörungen im EKG**
- **Zusammenhang nach WHO:** möglich (Symptome einer Überdosierung von Sertralin beinhaltet Serotonin-vermittelte UAW: durch Erbrechen-> met. Alkalose-> EKG-Veränderungen?)
- **Schweregrad nach AMG:** schwer (Verlegung ITE-Pädiatrie, Verlängerung des stationären Aufenthalts)
- **Vermeidbarkeit nach Schumock:** Interaktions-UAW (serotonerger Effekt?)

- 16-jährige Patientin mit Zwangserkrankung (F4) (zunächst V.a. Schizophrenie (F2))
 - Schwere UAW: **drängende Suizidgedanken** (verdächtiges Medikament: Sertralin)
 - Weitere UAW: EPMS (Aripiprazol, Quetiapin); Kopfschmerzen (Aripiprazol, Sertralin);
 - Management: Verlegung auf die Intensivstation KJP (Suizidgedanken, SVV), Reduktion der Dosis (Aripiprazol) & Absetzen der Medikation (Quetiapin),
 - **Kausalzusammenhang mit Medikation nach WHO:** möglich (Suizidalität unter Sertralin)
 - **Schweregrad nach AMG:** schwer (verlängerte den Aufenthalt auf 69 Tage (durchschnittlicher Aufenthalt bei F4 auf Therapiestation circa 44 Tage) + potentiell lebensbedrohlich
 - **Vermeidbarkeit nach Schumock:** Kombination mit Aripiprazol zu diskutieren (serotonerger Effekt?)
- 

- 17-jähriger Patient mit Epilepsie wurde wegen **V.a. Psychose** auf die Therapiestation aufgenommen
 - Jugendlicher beschrieb „Gefühl der Beklommenheit und des Weggetreten Seins“; V.a. Unverträglichkeit für Ethosuximid
 - Besserung der Symptomatik nach Absetzen von Ethosuximid
 - Erneutes Ansetzen von E. im ambulanten Rahmen führte zur erneuten Exazerbation der psychotischen Symptome mit erneuter Aufnahme auf Intensivstation
 - **Kausalzusammenhang nach WHO:** möglich (UAW „Psychose“ unter Ethosuximid vorbeschrieben)
 - **Schweregrad nach AMG:** schwer (führte zum stationären Aufenthalt)
 - **Vermeidbare UAW nach Schumock:** Unverträglichkeit war bekannt
- 

- 17-jährige Patientin mit Schizoaffektive Psychose (F25.1)
 - Setting: Intensivstation
 - Schwere UAW: **Grand-Mal-Anfall**
 - Verdächtiges Medikament: Quetiapin 600mg/Tag
 - **Kausalzusammenhang nach WHO:** möglich (Fachinfo: Krampfanfall „gelegentlich“)
 - **Schweregrad nach AMG:** schwer, da es den Aufenthalt verlängerte; Umstellung der Medikation
 - **Vermeidbarkeit nach Schumock:** vermeidbar; in der Anamnese war bereits ein Grand-Mal Anfall unter Quetiapin beschrieben; Unverträglichkeit war vorbekannt
- 

- 14-jährige Patientin, Dg: Mittelgradige Intelligenzminderung : Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert (F71.1) + Sonstige arzneimittelinduzierte **aplastische Anämie** (Leukozyten: 2300/μl, Thromobzyten: 104.000/μl)
- Symptomatik: Epistaxis
- Medikation:
 - **Lamotrigin 100-0-150-0 mg (verdächtiges Medikament)**
 - Tiaprid 100-0-0-0mg
 - Melperon 6,25-6,25-25-0 mg (Vorsicht bei Blutbildveränderungen!)
 - Zuclopenthixol (Ciatyl-Z®) 2-0-2-0 gtt (Cave bei Blutbildveränderungen!)
- **Management:** Verlegung in Pädiatrie
- **Kausalzusammenhang nach WHO:** möglich
- **Schweregrad nach AMG:** schwer, da es zur Aufnahme in ein Krankenhaus führte
- **Vermeidbarkeit nach Schumock:** nicht vermeidbar



- 14-jährige Patientin, Diagnose: Schizophrenie (F2)
- UAW: **Gewichtszunahme (+16kg)**, QTc (452ms), EPS, Akanthosis nigricans, Sedierung
- Verdächtiges Medikament: Olanzapin, Aripiprazol
- Behandlungsdauer: insg. 84 Tage
- Management: Umstellung auf Monotherapie mit Aripiprazol
- **Kausalzusammenhang mit Medikation nach WHO:** wahrscheinlich
- **Schweregradeinschätzung nach AMG:** schwer, da Aufenthalt verlängert auf 84 Tage (durchschnittlicher Aufenthalt bei F2 auf Therapiestation 58,9 Tage (SD 67,5))
- **Vermeidbarkeit nach Schumock: ?**
 - Interaktion: Olanzapin+Aripiprazol: OLZ hohes Risiko einer Gewichtszunahme, Aripiprazol geringes Risiko
 - (Fehlerhafte) Indikation: Olanzapin/Aripiprazol „off-label“, aber Nutzen-Risiko-Abwägung bei F2; Dosierung: OLZ: 20mg/Tag; Aripiprazol 15mg/Tag; TDM erfolgt: im TR

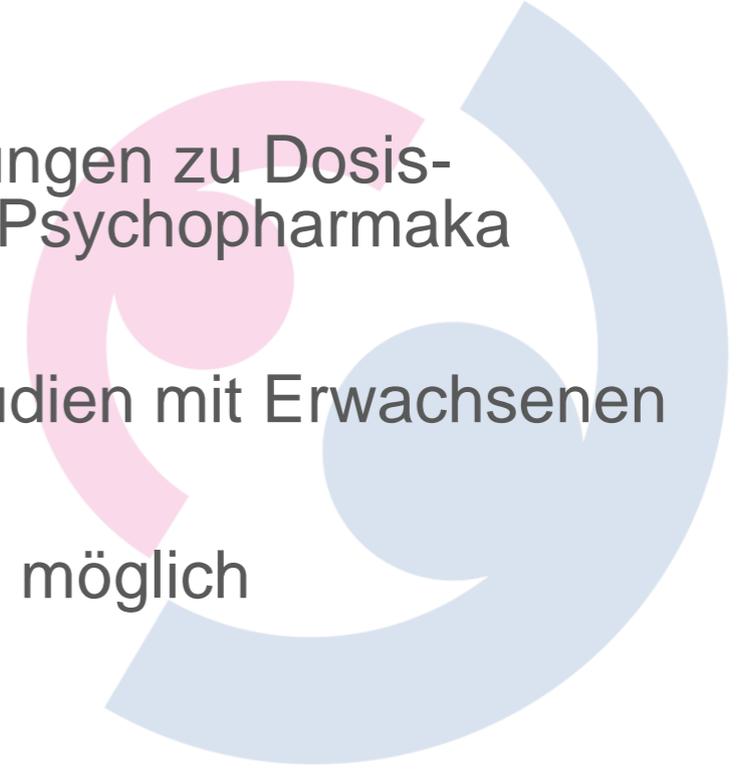


Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)



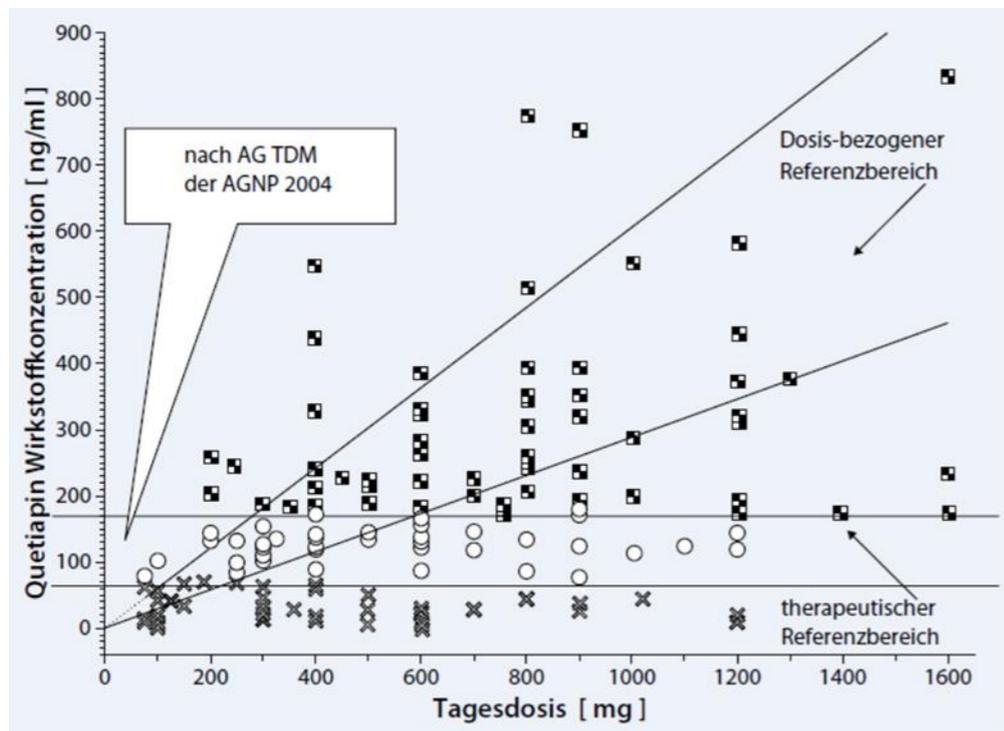
- Die Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) wird bei Kindern und Jugendlichen sehr empfohlen
- hoher „off-label Use“
- TDM erhöht die Medikamentensicherheit bei Kindern und Jugendlichen

Aber

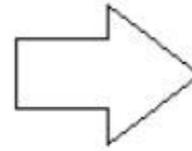
- Kaum systematische, altersspezifische Untersuchungen zu Dosis-Konzentrations-Wirkungsbeziehungen von Neuro-/Psychopharmaka
 - Therapeutische Referenzbereiche basieren auf Studien mit Erwachsenen
 - Keine 1:1-Übertragung auf Kinder und Jugendliche möglich
- 

- Der **Dosisbezogener Referenzbereich** gibt an, welche Serumkonzentration normalerweise bei einer bestimmten Dosishöhe zu erwarten wäre
- Im klinischen Alltag hilft der Referenzbereich pharmakokinetische Abweichungen und Non-Adhärenz zu identifizieren

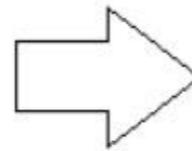
Haen et al. Wirkstoffkonzentrations-bestimmungen zur Therapieleitung. Der Nervenarzt; 2008; 79:558



- Rapid Metabolizer
- Adherence-Mangel
- Kein Steady-State bei Aufdosierung



- Slow Metabolizer
- Überdosierung/Übercompliance
- Kein Steady-State bei Dosisreduktion



		therapeutischer Referenzbereich		
		zu niedrig	passend	zu hoch
dosisbezogener Referenzbereich	zu niedrig			
	passend			
	zu hoch			



ungenügender
Wirkeffekt



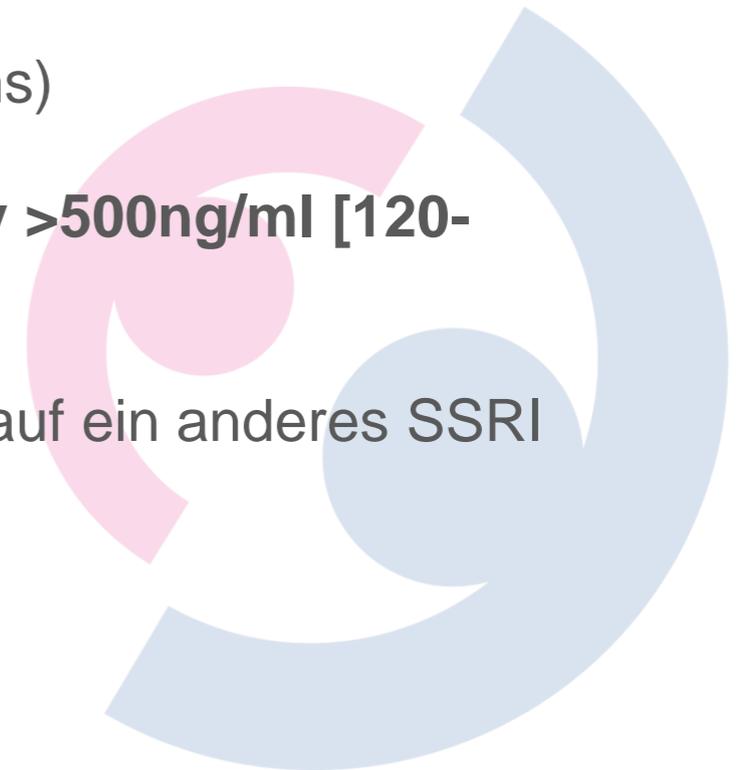
unerwünschte
Arzneimittel-
wirkungen
(UAW)

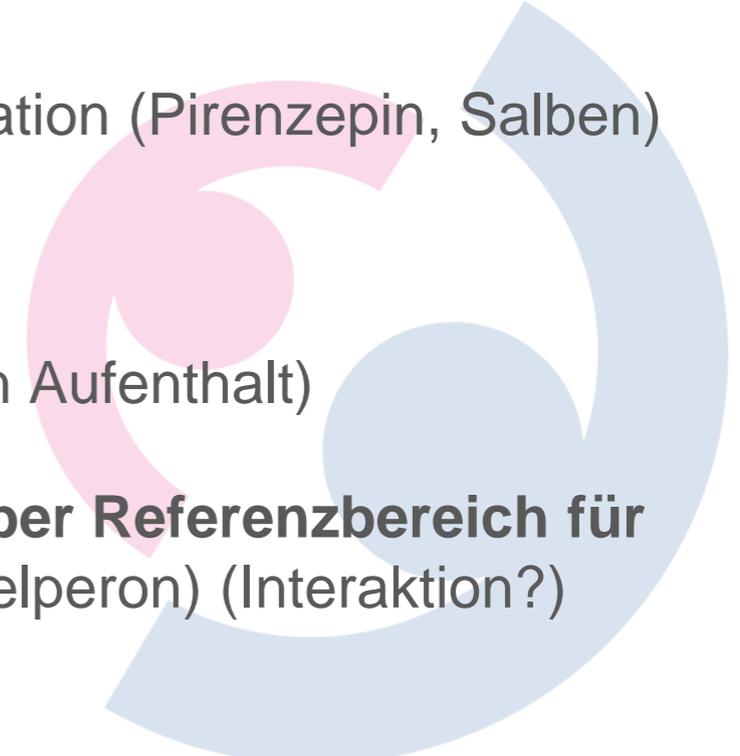
Vergleich des durchschnittlichen DRC-Faktors von Minderjährigen und Erwachsenen*	Antidepressiva	Antipsychotika	Antiepileptika/ Stimmungsstabilisatoren	Medikamente bei ADHS
Höher (> 1 SD)	<u>Citalopram</u> <u>Clomipramin</u> <u>Fluvoxamin</u> <u>Imipramin</u>	<u>Olanzapin</u> <u>Haloperidol</u>		Amphetamin Methylphenidat
gleich	<u>Duloxetin</u> <u>Escitalopram</u> <u>Fluoxetin</u> <u>Paroxetin</u> <u>Sertralin</u>	<u>Aripiprazol</u> <u>Clozapin</u> <u>Risperidon</u> <u>Ziprasidon</u>	<u>Carbamazepin</u> <u>Lithium</u> <u>Valproat</u>	<u>Atomoxetin</u> <u>Guanfacin</u>
Niedriger (< 1 SD)		Quetiapin	<u>Lamotrigin</u> <u>Oxcarbazepin</u> <u>Topiramant</u>	

Fekete et al. Dose-Related Concentrations of Neuroactive/Psychoactive Drugs Expected in Blood of Children and Adolescents. Ther Drug Monit 2020; 42, 2

Hiemke et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018; 51:9-62

- 14-jährige Patientin
- Diagnose: Mittelgradige depressive Episode (F32.1)
- Therapie: Fluoxetin 30mg/Tag ambulant eindosiert
- Einweisung in die Klinik wegen Aggravierung der Symptomatik
- „Zufallsbefund“: **QTc-Zeit Verlängerung** (QTc-Zeit: 473ms)
- **TDM-Spiegel: Fluoxetin + Norfluoxetin = active moiety >500ng/ml [120-500ng/ml]**
- Management: Reduktion der Dosierung; ggf. Umstellung auf ein anderes SSRI empfohlen



- 17-jährige Patientin; Diagnose: paranoide Schizophrenie (ICD-10 F20.0)
 - Med: vorher: Quetiapin + Aripiprazol; Später Umstellung wegen mangelndem Therapieeffekt: Clozapin + Lorazepam + (später) Melperon
 - UAW: Leukopenie (3800Leu/ μ l), Gewichtszunahme (+5 kg in 4 Monaten), Juckreiz, QTc-Zeit Verlängerung, erhöhter Speichelfluss
 - Management: Kardio- und Dermatologie-Konsil; Bedarfsmedikation (Pirenzepin, Salben)
 - **Kausalzusammenhang nach WHO:** wahrscheinlich
 - **Schweregrad nach AMG:** schwer (verlängerte den stationären Aufenthalt)
 - **Vermeidbarkeit nach Schumock:** zu diskutieren: **Clozapin über Referenzbereich für Erwachsene (888ng/ml [350-600])** (CAVE: Kombination mit Melperon) (Interaktion?)
- 

- Serumspiegel-Bestimmung im Steady State ($5 \times t_{1/2}$) (mind. 2 Wochen warten bei Fluoxetin, Aripiprazol!)
- Indikationen: Einstellung auf ein neues Psychopharmakon
Auftreten von UAWs
Umstellung
Komedikation
medikamentöse Augmentation
Frage nach Compliance

AGNP: generelle Indikation für TDM bei Kindern und Jugendlichen

- Verbesserung der Medikamenten-Effektivität und -sicherheit



KOMPETENZNETZ TDMKJP e.v.

THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING
KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE E.V.

Danke für Ihr Interesse und Ihre Aufmerksamkeit!



Datenmanagement-Protokoll

Projekt KiDSafe



Autoren Freia De Bock, Martina Wankmüller

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und
Informatik
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Gebäude 902
55131 Mainz

Version 1

INHALTSVERZEICHNIS

Ziel der Studie.....	3
Übersicht Datenmanagement-Protokoll	3
<i>Datenerhebung</i>	3
<i>Erfassungsinstrumente</i>	4
<i>Erhebungspfade</i>	5
<i>Frequenz und Muster der Erhebungen in Kliniken, Praxen und weiteren Einrichtungen</i>	6
Datenhaltung am IMBEI.....	7
<i>Verwaltung der Daten-Zuflüsse durch die Medizinische Dokumentation</i>	7
Qualitätssicherung bei der Datenerhebung.....	7
<i>Allgemeine Maßnahmen und Schulung</i>	7
<i>Studienmonitoring Kliniken</i>	7
<i>Monitoring im Setting Praxis</i>	8
<i>Datenbearbeitung vor der statistischen Auswertung</i>	9
Datenarchivierung und Datenlöschung	9
Routinen im Studienverlauf	9
Anhang.....	10
<i>Verweis auf Variablenliste</i>	10
<i>Datenbanken/Datenlieferungen</i>	10
<i>Datenbankdokumentation</i>	10

Ziel der Studie

Internationale Studien belegen, dass Kinder bei der Versorgung mit Arzneimitteln im Hinblick auf deren Sicherheit und nachgewiesene Wirksamkeit benachteiligt sind und besser vor vermeidbaren Fehlern in der Arzneimitteltherapie geschützt werden müssen. Ziel der Studie KiDSafe ist es daher, Versorgungsdefizite in der medikamentösen Therapie von Kindern und Jugendlichen durch die Einführung einer rationalen, evidenzbasierten Pharmakotherapie zu vermindern und die medizinische Versorgung mit Arzneimitteln sicherer zu machen. Hierzu implementiert das Klinikum Erlangen in 12 Clustern von einer Kinderklinik und bei ca. 20 umliegenden niedergelassenen Kinder- und Jugendärzt*innen deutschlandweit eine entsprechende Intervention, welche vom IMBEI der Universitätsmedizin Mainz evaluiert wird. Für mehr Details siehe Studienprotokoll.

Übersicht Datenmanagement-Protokoll

Das vorliegende Datenmanagement-Konzept beschreibt sowohl die Prozesse rund um die Datenerhebung bzw. Datenhaltung in/an den beteiligten Kliniken und Praxen sowie auch die technischen Instrumente zur Datenerfassung und -weiterleitung ans IMBEI zum Zwecke der Evaluation. Darüber hinaus werden die Routinen im Studienverlauf und die jeweils zu beachtenden Datenschutzaspekte skizziert.

Für detailliertere Ausführungen zum Datenschutz verweisen wir auf das separate Datenschutzkonzept.

Datenerhebung

Die für das Evaluationsteam am IMBEI relevanten Daten werden von mehreren Kooperationspartnern geliefert (siehe auch Abb.1):

- teilnehmende Kinderkliniken liefern Daten für den primären Endpunkt und KIS-Daten (1),
- teilnehmende Kinderarzt- oder Hausarztpraxen liefern Daten zu Patientenzahlen/Quartal und Verordnungen (2),
- Nutzungsdaten zu PaedAMIS werden via Google-Analytics erfasst (4),
- das Schulungsorganisationszentrum in Stuttgart liefert Daten zu Durchführung, Dokumentation und Evaluation von Schulungen (5),
- die Daten für die geplante qualitative Prozessevaluation werden durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin des IMBEI direkt erhoben (3),
- die UAE-Koordinierungsstelle in Erlangen steht zur Validierung der UAE-Verdachtsfälle im Datenaustausch mit den teilnehmenden Kliniken (6,7).

Die Datenerhebung erfolgt durch das jeweils verantwortliche Personal über Erhebungspfade (Nummerierung), die unten in Tabelle 1 näher erläutert werden. Alle an das IMBEI nicht direkt elektronisch gelieferten Daten werden durch die Medizinische Dokumentation des IMBEI eingegeben.

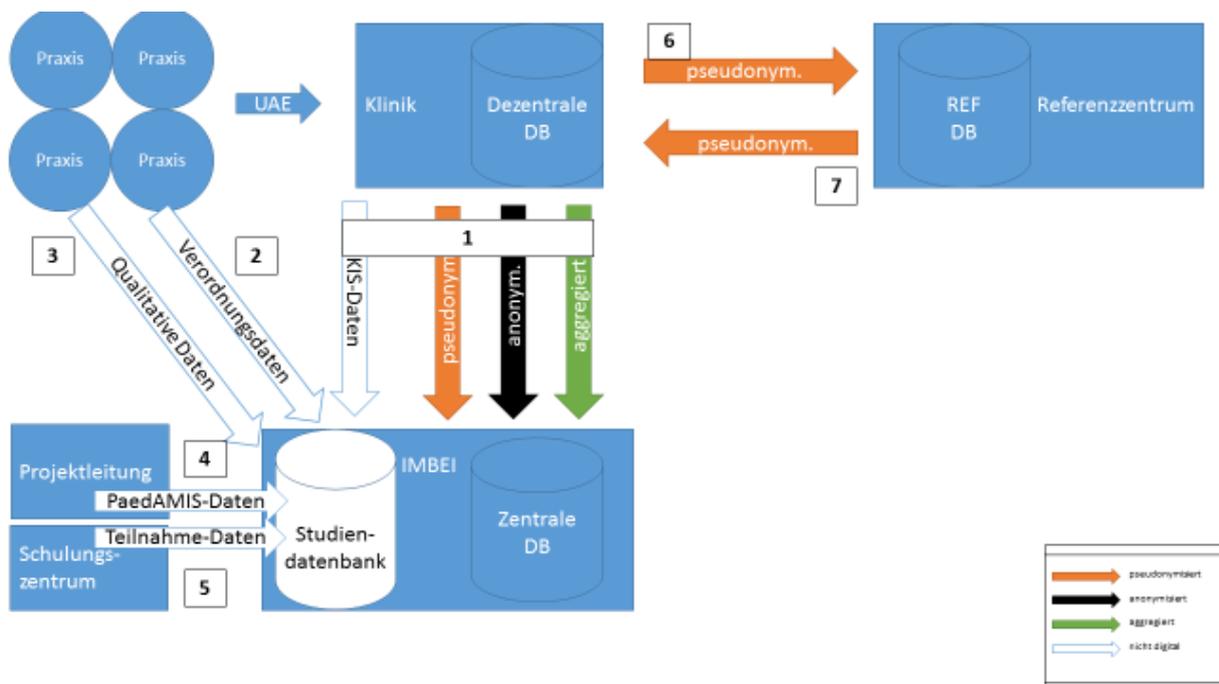


Abb.1: Datenfluss von beteiligten Kooperationspartnern, Kliniken und Praxen an das IMBEI im Rahmen der Evaluation. Zahlen bezeichnen die Erhebungspfade, die unter Tabelle 1 erläutert werden.

Um die Daten der beteiligten Institutionen für die Evaluation zu übernehmen werden unterschiedliche Instrumente und Übertragungswege angeboten.

Erfassungsinstrumente

A. Dezentrale Datenbank (technische Details siehe DSP)

In jeder der Cluster-Kliniken steht eine dezentrale Datenbank für die Erfassung des primären Endpunkts (Anteil UAE-assoziierter stationärer Aufnahmen an allen nicht-elektiven Aufnahmen aus Teilnehmepraxen) zur Verfügung, in welche das lokale Studienteam jeweils die nicht-elektiv aufgenommenen Patienten erfasst. Je nach Medikamentenanamnese erfolgt die Erfassung mindestens *in Form eines Minimaldatensatzes*. Vollständig erfasst werden die Daten der Fälle mit positiver Medikamentenanamnese, bei denen entweder der diensthabende Arzt oder/und das lokale Studienteam durch eine Checkliste (Algorithmus) einen Verdacht auf UAE als Grund für die stationäre Aufnahme stellen.

Über eine Exportfunktion können die gespeicherten Datensätze aus der Datenbank heraus in mehreren Formaten übermittelt werden: (a) als aggregierte bzw. anonymisierte Daten für die monatliche Erfassung des primären Endpunkts durch das IMBEI und (b) für die Übermittlung von pseudonymisierten UAE-Verdachtsfällen zur Validierung an das UAE-Koordinierungszentrum.

B. Fragebogen mit Rücksendung per Fax/per Email

Strukturell-organisatorische Daten aus Kliniken und Praxen (z.B. KIS-Daten, Alter/Geschlecht der Praxisärzte etc.) werden über die Zusendung von Fragebögen erhoben. Die Fragebögen werden lokal ausgefüllt und per Fax, als eingescanntes Dokument per Email oder bei Problemen mit Lesbarkeit per Post mit Vorfrankierung zurück ans IMBEI geschickt. Die Daten zur PaedAMIS-Nutzung werden in einem Exportformat der PaedAMIS-Datenbank (z.B. csv-Datei o.ä.) via elektronischem Weg und durch Google-Analytics an das IMBEI gemeldet.

C. Interviews, Beobachtungen sowie Befragungen über Telefon

Die für die qualitative Prozessevaluation relevanten Daten werden über leitfadengestützte Telefoninterviews mit Praxisärzten und teilnehmende Beobachtungen (samt persönlicher Interviews) in ausgewählten Praxen erhoben. Die Interviews werden, das Einverständnis des Interviewpartners vorausgesetzt, mittels digitaler Diktiergeräte aufgenommen und als Audio-Datei elektronisch gespeichert. Darüber hinaus wird der Interviewer/Beobachter Notizen und Beobachtungsprotokolle anfertigen, welche im IMBEI archiviert werden.

Das Telefon kann auch im Rahmen der *quantitativen* Effekt- und Prozessevaluation zum Einsatz kommen und die Instrumente **B** und **C** ergänzen.

D. Ergänzend, weil dieses Instrument nur folgendermaßen eingesetzt wird

In der UAE-Koordinationsstelle nimmt eine lokal installierte Datenbank die UAE-Verdachtsfälle aus den Kliniken zur Validierung entgegen. Diese Datenbank kommuniziert bidirektional mit den dezentralen Datenbanken der jeweiligen Kliniken und erlaubt bei Abschluss der Validierung durch die UAE-Koordinationsstelle die bearbeiteten Daten direkt in die dezentralen Datenbanken in den Kliniken zurück zu übertragen. Damit wird der dort vorhandene unvalidierte Datensatz durch den jeweiligen validierten Datensatz überschrieben. Für Rücksprachen ist eine verblindete Kommunikation zwischen der UAE-Koordinationsstelle und den Kliniken möglich.

Erhebungspfade

Um den Datenfluss von Seiten der Kooperationspartner zu ermöglichen, kommen verschiedene Erhebungspfade zum Einsatz (siehe auch Ziffer 1 bis 7 aus Abb. 1)

Nr.	Beschreibung des Erhebungspfads	Zugehörige Erfassungsinstrumente
1	<p>Alle Daten zu Verdachtsfällen UAE-assoziierter stationärer Aufnahmen sowie zu allen nicht-elektiven Patienten mit Medikamentenanamnesen erfassen die Kliniken in ihrer lokalen dezentralen Studiendatenbank. Über eine Exportfunktion werden die gespeicherten Datensätze in mehreren Formaten übermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immer: als kumulativer aggregierter Datentransfer <i>monatlich an das IMBEI</i> - Je nach Gesetzeslage bzw. EWE Status zusätzlich als anonymisierter bzw. pseudonymisierter Datentransfer <i>monatlich an das IMBEI</i>. <p>Aus dem KIS benötigte Daten übermittelt das Studienteam <i>monatlich</i> per Fax-Formular oder eingescannt per Email.</p>	A B
2	Die Verordnungsdaten aus der Praxis werden <i>dreimalig (T0: bei Rekrutierung, T1: nach 12 Monaten, T2: am Ende der Studie nach 21 Monaten)</i> via vorgefertigtem Formular per Fax oder Scan übermittelt ggf. durch telefonisches Nachhaken angefordert.	B, C
3	Die qualitativen Daten der Prozessevaluation werden in ausgewählten Praxen über telefonische Interviews mit Ärzten bzw. Assistenzpersonal bzw. über teilnehmende Beobachtung mit deren Einwilligungserklärung erhoben. Die Erhebungszeitpunkte richten sich nach dem	C

	Interventionsbeginn (<i>t1: innerhalb der Monate 1-3 nach Ende der Schulung, t2: ab dem vierten Monat nach Ende Schulung</i>).	
4	Die Nutzungsdaten von PaedAMIS werden für alle teilnehmenden Praxen <i>monatlich</i> unter Pseudonym der Praxis vom IMBEI auf der Google-Plattform abgerufen. Dies kann in tabellarischer Form oder als csv-Datei geschehen.	B
5	Das Schulungszentrum leitet Dokumentation zu den einzelnen wahrgenommenen Qualitätszirkeln zur Evaluation an das IMBEI weiter .	B
6	Alle Fälle mit Verdacht auf UAE-assoziierte stationäre Aufnahme werden zur Validierung über die dezentrale Datenbank der Kliniken <i>in Echtzeit</i> in Form eines pseudonymisierten Datensatzes an die UAE-Koordinierungsstelle geschickt (nur möglich für Fälle mit EWE).	A
7	Nach Validierung sendet die UAE-Koordinierungsstelle die UAE-Fallinformation über einen bidirektionalen Datenaustausch zwischen dezentraler Datenbank in den Kliniken und der Datenbank in der UAE-Koordinierungsstelle zurück an die Kliniken und überschreibt die dort noch vorhandene „nicht-validierte“ Information.	D

Tabelle 1: Beschreibung der Erhebungspfade und der dabei eingesetzten Instrumente

Frequenz und Muster der Erhebungen in Kliniken, Praxen und weiteren Einrichtungen

Den zeitlichen Ablauf der Datenerhebung in den verschiedenen Settings (Klinik, Praxis, UAE-Koordinierungsstelle) über den Studienzeitraum von 21 Monaten hinweg ist als Übersicht in der folgenden Abbildung 2 dargestellt.

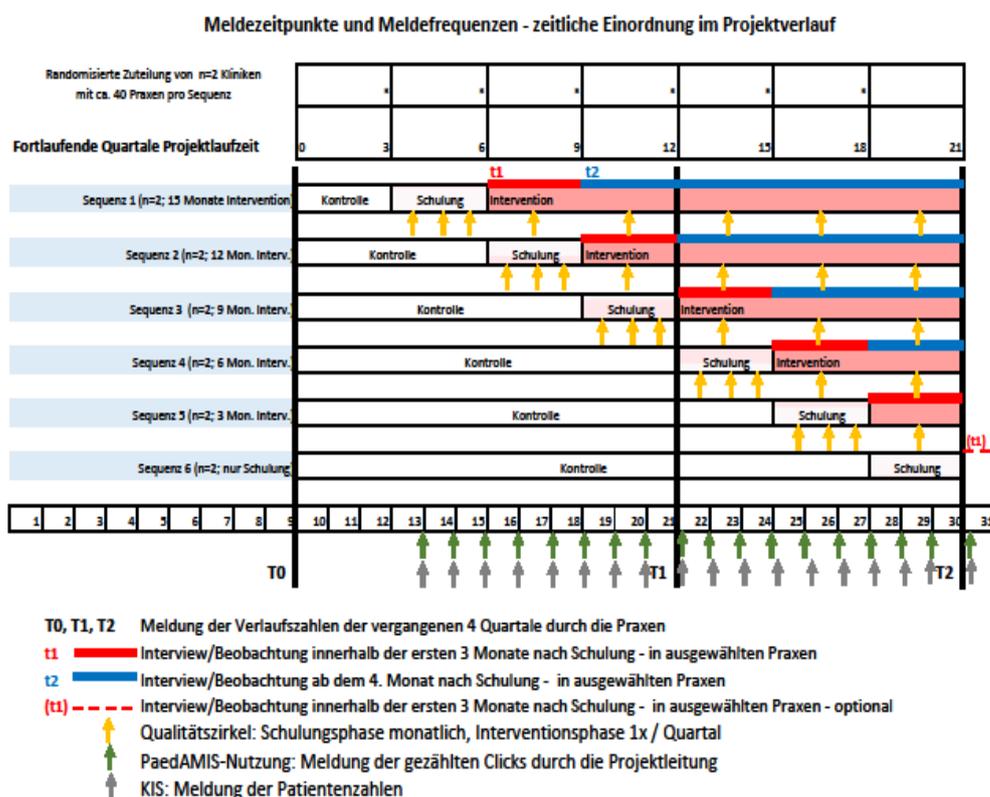


Abb. 1: Melde-Frequenzen und zugehörige Erhebungszeitpunkte der Datenlieferungen im Projektverlauf pro Datenquelle

Datenhaltung am IMBEI

Für die zentrale Erfassung der (1) von den Kliniken gelieferten Daten, (2) in PaedAMIS gesammelten Parameter über dessen Verwendung und (3) über die Struktur und Prozesse der Kliniken und Praxen dokumentierten Parameter nutzt das IMBEI die im Kapitel „Erfassungsinstrumente“ oben genannten Instrumente. Die im IMBEI zusammengeführten Daten aus den dezentralen Datenbanken bzw. den anderen Instrumenten werden zunächst in verschiedene Datenbanken gespeichert.

Die qualitativen Daten und deren Auswerteformate werden getrennt von den im Vorigen genannten quantitativen Daten gehalten, als pseudonymisierte Audiodateien auf dem Forschungsserver der Universität Mainz.

Verwaltung der Daten-Zuflüsse durch die Medizinische Dokumentation

Die o.g. Datenflüsse werden von der Medizinischen Dokumentation im Projekt KiDSafe über eine **Melddatenbank für Kliniken** (Strukturdaten, Meldedaten), eine **Melddatenbank für Praxen** (Strukturdaten, Meldedaten, Verordnungsdaten, interventionsbezogene Prozessdaten, aggregierte UAE-Verdachtsfälle) und eine **UAE-Datenbank** (pseudonymisierte bzw. anonymisierte UAE-Verdachtsfälle) erfasst. Alle Datenbanken liegen auf dem Forschungsserver der Universität Mainz, dort unter Projekte in einem Ordner Daten (Zugriff nur durch Medizinische Dokumentation), datenschutzrechtlich korrekt organisiert.

Zur Organisation und Kontrolle der Dateneingänge werden Kontaktdaten – Adressen, Ansprechpartner etc. - der Kooperationspartner/Kliniken/Praxen und der jeweilige Stand der von dort eingegangenen Lieferdaten festgehalten (Status: geliefert/offen).

Qualitätssicherung bei der Datenerhebung

Allgemeine Maßnahmen und Schulung

Das Evaluationsteam wird das Studententeam in den Kliniken und die Praxisteam in die jeweiligen Aufgaben und Handlungsabläufe einweisen. Dafür werden für Kliniken und Praxen unterschiedliche Ordner/Schnellhefter mit den jeweils erforderlichen Informationen vorbereitet.

Für die Meldung der aggregierten Daten und strukturellen Daten (bspw. Patientenzahl, Rezeptanzahl etc.) in Kliniken und Praxen werden Erfassungs- resp. Fax-Vorlagen vorbereitet, um alle benötigten Parameter zu erhalten. Diese können vom Studententeam/Praxisteam ausgefüllt und per Email oder Fax/Scan und Email ans IMBEI zurückgeschickt werden. Die Papiervorlagen werden – um Rücksprachen möglich zu machen – in o.g. Ordnern/Schnellheftern archiviert.

Bereits bei der Erfassung der gemeldeten Daten durch die Medizinische Dokumentation im IMBEI können vorprogrammierte Hinweise an den Datenerfasser erfolgen, falls die üblichen Ausprägungen eines Parameters deutlich über- oder unterschritten werden. Ggf. werden Rücksprachen mit der datenliefernden Stelle gehalten und die Gespräche als Telefonnotiz protokolliert. Ergibt die Rücksprache eine Änderung, so wird diese auf der Originalmeldung korrigiert und von der Medizinischen Dokumentarin mit Datum/Handzeichen abgezeichnet.

Studienmonitoring Kliniken

1. Erster Schritt: Formale Prüfung durch medizinische Dokumentation vor Ort

Das Studienmonitoring erfolgt hauptsächlich durch Besuche der medizinischen Dokumentarin des IMBEI vor Ort in den Studienkliniken.

Neben der Überprüfung der Vollständigkeit der Angaben in den Medikationsanamnesen und des Ausführens des Algorithmus wird der Übertrag der UAE-Fälle von den Papierdokumenten in die dezentrale Studiendatenbank sowie im Besonderen die Variable Teilnahmepraxis (j/n) monitoriert. Da die Prüfung der Datenqualität auf pseudonymisierten Daten beruht, die Monitorin jedoch keinen Einblick in die Fallakten von Patienten ohne Einwilligungserklärung (EWE) erhält, wird das Monitoring - im seltenen Falle fehlender EWE - gemeinsam mit einem der Schweigepflicht unterliegenden und zum Bereich der Klinik gehörenden Arzt durchgeführt. Damit ist für den Monitor im Sinne des Datenschutzes kein Rückschluss auf einen konkreten Patienten möglich. Etwaige Abweichungen zwischen Patientenakte und Datensatz in der dezentralen Datenbank werden vom Monitor in der letztgenannten korrigiert.

2. Zweiter Schritt: Prüfung bei Auffälligkeiten bei Erhebung des primären Endpunkts via Telefon

Der Ablauf der Endpunkterfassung in einer Klinik hat folgenden Datenfluss

- | | |
|---|-----------|
| 1) Medikamentenanamnese | pos – neg |
| 2) Verdacht auf UAE durch aufnehmenden Arzt | j/n |
| 3) Verdacht auf UAE durch Trigger_Tool | pos - neg |
| 4) Meldung an UAE-Koordinierungsstelle | j/n |
| 5) Bestätigung durch UAE-Koordinierungsstelle | j/n |

Zur Qualitätssicherung dieses Prozesses verfolgt das IMBEI den Fluss von Fällen in jeder Phase des Erfassungsprozesses. Dies ist möglich, da alle nicht-elektiven Aufnahmen, bei denen die Medikationsanamnese durchgeführt wird, in Form eines Minimaldatensatzes in der dezentralen Datenbank festgehalten werden. Sollte es nicht-elektive Aufnahmen geben, zu denen keine Medikationsanamnese vorliegt, ist es Aufgabe des lokalen Studienteams, diese nachzuholen.

Der zweite Schritt des Studienmonitorings, nämlich die Prüfung der Endpunkterfassung, erfolgt in Kliniken mit Auffälligkeiten in den Prozessen: z.B. ein sehr kleiner oder sehr großer Anteil an initialen UAE-Verdachtsfällen, die im weiteren Verlauf nicht bestätigt werden und daher auch nicht an die UAE-Koordinierungsstelle geleitet werden bzw. eine geringe Verdachts-, Melde- oder Bestätigungsrate von UAE trotz hoher Zahlen positiver Medikamentenanamnesen.

Zunächst wird u.a. mit Hilfe von Telefonnachfragen eruiert, inwiefern organisatorische oder motivationale Faktoren die Auffälligkeiten plausibel erklären können. Falls dies nicht der Fall ist, erfolgt ein dritter Schritt:

3. Schritt: Vor-Ort Monitoring durch fachkundige Person

Mittels vor-Ort Monitoring durch fachkundige Personen (Apothekerin, Studienmonitorin). Durch eine Patientenaktenprüfung soll so stichprobenartig das Ergebnis der Medikamentenanamnese und der Triggertool-Bewertung überprüft werden und evtl. fehlerhafte Vorgänge aufgedeckt ggf. nachgeschult werden.

Monitoring im Setting Praxis

Die Praxen geben Quartalswerte zu Patienten und Rezeptverordnungen mindestens dreimal im Verlauf der Studie an das IMBEI durch (T0, T1, T2). Diese aggregierten Daten können aufgrund der Praxenzahl im Projekt nicht vor Ort monitoriert werden. Hier wird nach Eingang der Daten über Plausibilitätsabfragen ein Qualitätscheck vorgenommen. Die hierfür erforderlichen Annahmen rekrutieren sich an den vorab von der Praxis gemeldeten Werte für die Kontrollphase.

Datenbearbeitung vor der statistischen Auswertung

Alle Daten werden seitens der Medizinischen Dokumentation bereits nach Eingang im IMBEI diversen Datenchecks unterzogen, um ggf. bei fehlenden oder unplausiblen Werten mit der datenliefernden Institution Rücksprache zu halten. Diese Vorgänge werden protokolliert.

Die Daten werden entsprechend den Erfordernissen der statistischen Auswertung zusammengestellt (Codierung, Variablenlabelling etc.). Dies umfasst auch erste Operationalisierungen von Covariaten nach Vorgabe des SAP. Diese Vorgänge werden protokolliert.

Die für die Evaluation vom IMBEI gesammelten aggregierten Daten für den primären Endpunkt aus den dezentralen Datenbanken der Kliniken werden monatlich als Rohdaten gespeichert; diese Rohdaten werden überprüft und falls sich Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben, werden diese in einer weiteren Datenbank festgehalten, so dass der Rohdatensatz unverändert bleibt.

Basierend auf den Rohdaten wird durch Plausibilisierung zum Zeitpunkt 12 Monate nach T0 für eine erste Interimsanalyse durch die Statistik ein Arbeitsdatensatz erstellt. Ein zweiter finaler Arbeitsdatensatz wird zum Studienende erstellt.

Datenarchivierung und Datenlöschung

Sämtliche Ausgangsdatensätze und daraus entstandene Auswertungsdatensätze, Bearbeitungs- und Auswertungsprogramme werden archiviert und dokumentiert und auf durch Firewalls gesicherten Servern des IMBEIs gespeichert. Die Datenhaltung ist pseudonym bzw. anonym oder aggregiert, je nach Vorhandensein von EWE und für die Datenherkunftsklinik zutreffender Rechtslage. Zwei Jahre nach Studienende werden alle Studiendaten anonymisiert und bleiben auch nach Studienende für weitere Analysen erhalten. Die papiergebundenen Fragebögen und qualitativen (Audio)-Dateien werden nach 10 Jahren durch die Organisation zur Entsorgung sensibler Daten der Universitätsmedizin Mainz vernichtet.

Routinen im Studienverlauf¹

(Stand 1.12.2017)

Die Routinen im Studienverlauf werden hier in Form eines lebendigen Dokuments geplant. Folgende Bereiche der Studie werden durch Routinen abgedeckt:

- Organisation und Logistik der Kommunikation mit datenliefernden Institutionen
 - Kontaktpflege Praxis
 - Kontaktpflege Klinik
 - Vorgehen bei Praxisschließung an Erhebungstagen der Medikamenten-Strichliste
- Schulung der Praxen und Kliniken für Datenerhebung
- Erstellung und Einsatz von Plausibilisierungsabfragen zu verschiedenen Datenlieferungen
- Verbindung von Datenlieferung mit Incentiveauszahlung
- Austausch Medizinische Informatik und Dokumentation

¹ Wird im Laufe der Studie kontinuierlich ergänzt

Anhang

Verweis auf Variablenliste

Eine Master-Variablenliste steht auf dem Sharepoint bereit.

Datenbanken/Datenlieferungen

Name	Inhalte (die diverse Gruppen)	Lieferweg	Lieferfrequenz	
Melde_Klinik	Kontaktdaten Strukturdaten Lief_dat Lief_dat_komp Lief_dat_offen . . die diversen Meldedaten . .	FAX, Brief	monatlich	
Melde_Praxisx	Kontaktdaten Strukturdaten Lieferdatum Lief_dat_komp Lief_dat_offen . . die diversen Meldedaten . .	FAX, Brief	Jahresmeldung März 2018 Januar 2019 Januar 2020	
Melde_Qali-Zirk	Datum QZ Praxis	xls-Datei	monatlich	
Melde_PaedAmis	Klicks pro TN-Px	csv-Datei; xls	monatlich	
UAE_Datenbank	UAE-Meldungen aus dez. DBs	elektronisch	monatlich	

Datenbankdokumentation

Die Dokumentationen der einzelnen Datenbanken des Projektes sind nicht Teil dieses Datenmanagementprotokolls. Sie werden entsprechend den Vorlagen der Med. Dokumentation erstellt und aufgebaut: Jeweils ergänzt um die entsprechenden Regeln zur Datenerfassung, wo nötig, und um spezifische Entscheidungen und Abfragen zur Plausibilisierung.

Datenschutzkonzept

Projekt

KiDSafe



Autoren

Lars Hadidi, Dennis Kadioglu, Freia De Bock
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Gebäude 902
55131 Mainz

Version

3

Inhalt

- Inhalt 2
- 1. Einleitung 4
 - 1.1 Zielsetzung..... 4
- 2. Synopsis zum Datenschutz 5
 - Datenhaltung..... 5
 - Verpflichtung zum Datenschutz 6
 - Datenweitergabe an die UAE-Koordinierungsstelle 6
 - Datenweitergabe ans IMBEI 6
 - Weitere Daten 7
 - Datenschutz beim Studienmonitoring 7
 - Technische Umsetzung des Datenschutzes 7
- 3. Detaillierte Beschreibung der Vorgehensweisen 7
 - 3.1 Überblick über die Datenverarbeitung 7
 - 3.2 Rechtsgrundlage..... 8
 - 3.3 Träger..... 8
- 4. Datenverarbeitende Komponenten 8
 - 4.1 Register 8
 - Komponenten und Funktionen 8
 - Benutzer, Rollen und Rechte 9
 - 4.2 Patientenliste 9
 - Pseudonyme 9
 - Anonymisierung..... 9
 - 4.3 Teiler 9
 - 4.4 Metadaten- und Formular-Repository 10
- 5. Datenverarbeitende Prozesse 10
 - 5.1 Manuelle Dateneingabe..... 10
 - Anlegen eines Patienten 10
 - Auswahl von Patienten, Dateneingabe 10
 - Workflowunterstützung 10
 - 5.2 Pseudonymisierung 10
 - Manuelle Patientenregistrierung..... 10
 - 5.3 Datenexport..... 11
- 6. Organisatorische Rahmenbedingungen 11
 - 6.1 Betrieb der Komponenten..... 11

6.2	Zugriff durch Systemadministratoren.....	11
7.	Maßnahmen zum Datenschutz	12
7.1	Informationelle Gewaltenteilung.....	12
7.2	Autorisierung und Authentifizierung.....	12
	Autorisierung von Benutzern	12
	Autorisierung von Komponenten	12
	Authentifizierung von Benutzern.....	12
	Authentifizierung von Komponenten.....	12
7.3	Maßnahmen in der IT-Infrastruktur	12
	Sicherheit der gespeicherten Daten	12
	Sicherheit der Kommunikation.....	12
	Protokollierung	13
8.	Wahrung von Betroffenenrechten	13
8.1	Aufklärung und Einwilligung.....	13
8.2	Auskunft über gespeicherte Daten	13
8.3	Widerruf, Löschung, Anonymisierung	13
8.4	Dauer der Speicherung	14
9.	Anhang.....	15
9.1	Patienteneinwilligung.....	15

1. Einleitung

1.1 Zielsetzung

Die Sicherheit der Arzneimitteltherapie bei Kindern ist verbesserungswürdig. Das Projekt KiDSafe hat zum Ziel, die Qualität der Versorgung von Kindern und Jugendlichen in Kinderarztpraxen bzw. in Kinderkliniken durch eine verbesserte Arzneimittelsicherheit zu erhöhen. Dies soll mit Hilfe eines von der Kinder- und Jugendklinik Erlangen entwickelten Software-Systems für eine rationale, evidenzbasierte Pharmakotherapie und mit Hilfe begleitender Qualitätszirkel für Praxisärzte erreicht werden.

Dabei ist das ausgleichende Versorgungsdefizit bei der Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- Fehlende Informationen zur Anwendung von off-label-Medikamenten, nicht nur bezüglich des Arzneimittels und der Dosis, sondern auch hinsichtlich der Darreichungsform.
- Im Vergleich zur Erwachsenenmedizin erhöhte Rate an vermeidbaren Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehlern (MF).
- Fehlende systematische und kontinuierliche Überwachung der für Kinder und Jugendliche verschriebenen Medikamente.

Durch eine pragmatische Umsetzung des pädiatrisch-pharmakologischen Wissens in die Praxis soll die medikamentöse Therapie strukturierter und sicherer werden, wodurch weniger pädiatrische Patienten eine vermeidbare UAW oder einen vermeidbaren MF erleiden.

Das Projekt KiDSafe wird vom G-BA als „neue Versorgungsform“ gefördert. Damit ist das Projekt als Maßnahme zur Verbesserung der Qualität der Versorgung in Kinderarztpraxen anzusehen.

Für die Evaluation wird in KiDSafe eine Sonderform einer cluster-randomisierten Studie (Stepped-Wedge-Design) implementiert. Ziel ist es, das Bewusstsein für die korrekte Anwendung von Pharmaka bei Kindern und Jugendlichen (richtiges Medikament, richtige Dosis, richtige Anwendung) und das Erkennen für UAE zu stärken und darüber die Patientensicherheit zu verbessern.

Evaluiert werden die Machbarkeit, die praktische Umsetzung und die Effekte der Einführung einer strukturierten Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen in der Praxis.

Finales Ziel ist es, die UAE-bedingten stationären Aufnahmen um 33% zu reduzieren.

Im Rahmen des Projektes werden die folgenden drei Module implementiert:

1. Digitales Kinderarzneimittel-Informationssystem (PaedAMIS)
2. Pädiatrisch-pharmakologische Qualitätszirkel (PaedZirk)
3. System zur nationalen Meldung von UAW bei off-label-Verschreibung und Medikationsfehlern bei Kindern (PaedReport)

Die teilnehmenden Praxen erhalten Zugang zum PaedAMIS-System und die Effekte der Interventionsmodule werden evaluiert.

Der Endpunkt für die Effektevaluation ist die Inzidenz UAE-bedingter stationärer Aufnahmen aus Teilnehmepraxen, die in den zugehörigen regionalen Kinderkliniken erhoben wird. Die medizinischen Daten der UAE-bedingten Aufnahmen werden an den jeweiligen Kliniken in einer eigens dafür bereitgestellten, dezentral betriebenen Datenbank (*Dezentrale Datenbank*) gespeichert.

Zur Evaluation des Projekts KiDSafe ist die regelmäßige Übermittlung aggregierter und anonymisierter Daten an das IMBEI notwendig. Die Weiterleitung der anonymisierten Daten fällt nicht unter den Datenschutz. Damit ist hierfür keine Einwilligungserklärung (EWE) von den betroffenen Patienten erforderlich. Zudem handelt es sich bei dem vorliegenden Projekt um eine Maßnahme der Qualitätssicherung der Versorgung. Zur Qualitätssicherung dürfen

gemäß der meisten Landeskrankenhausgesetze anonymisierte Daten gesammelt werden. Die praktische Umsetzung der faktischen Anonymisierung ist weiter unten erläutert. Wichtig dabei ist, dass das lokale Pseudonym vollständig und unwiederbringlich vom Individualdatensatz getrennt wird und somit eine Rückverfolgung nicht möglich ist.

Für die klinisch-pharmakologische Validierung der aufgetretenen UAE-Verdachtsfälle müssen im Rahmen des Projekts jedoch auch patientenbezogene Daten an ein Referenzzentrum, die sogenannte UAE-Koordinierungsstelle, weitergeleitet werden. Um die mit der Validierungsaufgabe der UAE-Koordinierungsstelle verbundenen Rückfragen zu Patienten und deren Daten bzw. den Transfer von Daten zu ermöglichen, müssen die patientenbezogenen Daten auch in pseudonymisierter Form vorliegen. Um dies bei einer maximalen Anzahl von UAE-Fällen zu garantieren, wird von möglichst allen Patienten eine Einwilligungserklärung zur pseudonymisierten Datenweiterleitung eingeholt. Liegt eine solche vor, werden die Daten zusätzlich in pseudonymisierter Form an das UAE-Koordinierungsstelle und auch an das IMBEI weitergeleitet.

2. Synopsis zum Datenschutz

- *Exzerpt der für Datenhaltung und Datenschutz relevanten Kapitel aus dem offiziellen Studienprotokoll* -

Datenhaltung

Datenhaltung an Kliniken: Für eine möglichst einfache Bereitstellung der für die dezentrale Datenerfassung erforderlichen Software wird entweder ein Docker-Container oder eine Virtuelle Maschine bereitgestellt. Der Docker-Container sollte auf einem zentralen Server innerhalb der IT-Infrastruktur der Klinik installiert und ausgeführt werden. Die Eingabemaske kann über den üblicherweise auf einem klinischen Arbeitsplatz installierten Webbrowser aufgerufen und ausgefüllt werden. Durch Konfiguration der vorhandenen Firewall kann der Zugriff, falls erforderlich, auf bestimmte Arbeitsplatzsysteme beschränkt werden. Sollte ein solcher Docker-Container an einer Klinik nicht bereitgestellt werden können besteht alternativ die Möglichkeit, eine Virtuelle Maschine (VirtualBox oder VMWare), die ebenfalls die benötigten Softwarekomponenten beinhaltet, zu verwenden. Diese kann auf einem bereitgestellten Arbeitsplatzsystem oder Laptop installiert und genutzt werden.

Datenhaltung am IMBEI: Für die zentrale Erfassung der (1) von den Kliniken gelieferten Daten, (2) in PaedAMIS gesammelten Parameter über dessen Verwendung und (3) über die Struktur und Prozesse der Kliniken und Praxen dokumentierten Parameter nutzt das IMBEI die unter 7.5.1 genannten Instrumente. Die im IMBEI zusammengeführten Daten aus den dezentralen Datenbanken bzw. den anderen Instrumenten werden durch die Medizinische Dokumentation vor der Übergabe an die statistische Auswertung auf fehlende Werte und durch Plausibilitätsabfragen geprüft, ggf. werden Rücksprachen mit Klinik oder Praxis geführt. Diese Vorgänge werden protokolliert. Die qualitativen Daten und deren Auswerteformate werden getrennt von den im Vorigen genannten quantitativen Daten gehalten, als pseudonymisierte Audiodateien auf dem Forschungsserver der Universität Mainz.

Datenhaltung an der UAE-Koordinierungsstelle: Für die Validierung der UAE-Fälle wird eine vom IMBEI zur Verfügung gestellte Datenbank verwendet, welche das IMBEI für die UAE-Koordinierungsstelle an seinem Standort lokal betreibt. Diese beinhaltet eine dem Datensatz entsprechende Datenbank und eine browserbasierte grafische Benutzeroberfläche, mit der Daten angezeigt, bearbeitet und kommentiert werden können. Diese lokale Datenbank der **UAE-Koordinierungsstelle** wird von den dezentralen Datenbanken der Kliniken als Aktualisierungsquelle der entsprechenden Daten verwendet und erlaubt so die von der UAE-Koordinierungsstelle bearbeiteten Daten direkt in die dezentralen Datenbanken zu übertragen und vorhandene, unvalidierte Datensätze durch die validierten Datensätze zum jeweiligen UAE-Fall zu überschreiben. Kommentare der UAE-Koordinierungsstelle zu einem Pseudonym werden in der entsprechenden dezentralen Datenbank angezeigt. Dieses Feld kann auch bearbeitet werden. Die Vorgänge werden protokolliert.

Verpflichtung zum Datenschutz

Alle am Projekt KiDSafe beteiligten Institutionen und Einrichtungen verpflichten sich, das Datengeheimnis zu wahren. Alle mit dem Forschungsvorhaben befassten Personen sind schriftlich auf das Datengeheimnis (§5 BDSG) verpflichtet, über dessen Inhalt und Bedeutung unterrichtet und auf mögliche Konsequenzen bei Verstößen hingewiesen. Das Studienkonzept, bezogen auf die Datenerhebung, -erfassung und -übermittlung wird im Rahmen der Studienvorbereitung von den jeweiligen Datenschutzbeauftragten der Projektpartner sowie evtl. von den zuständigen Landesdatenschutzbeauftragten vor Studienbeginn geprüft. Die technische Datensicherheit bei der Datensammlung und -verarbeitung am IMBEI wird durch die Abteilung Medizininformatik und die Strukturgruppe Infrastruktur des IMBEI sichergestellt.

Datenweitergabe an die UAE-Koordinierungsstelle

Für die Weiterleitung von UAE-Falldaten aus den Kliniken an die UAE-Koordinierungsstelle ist ein pseudonymisiertes Format wichtig, da die UAE-Koordinierungsstelle Rückfragen klären muss und evtl. weitere patientenbezogene Informationen zur Validierung des Verdachts auf eine UAE anfordern muss. Daher können zur Validierung durch die UAE-Koordinierungsstelle nur UAE-Verdachtsfälle von Patienten weitergeleitet werden, für die eine Einwilligungserklärung der Eltern zur Datenweitergabe vorliegt. Zur Verblindung der UAE-Koordinierungsstelle gegenüber der Klinik, aus der UAE-Verdachtsfälle begutachtet werden, erhält die UAE-Koordinierungsstelle die Meldung der Daten unter einem Pseudonym. Diese Meldung erfolgt automatisiert aus den lokalen Datenbanken der Kliniken an eine lokale Datenbank in der UAE-Koordinierungsstelle. Diese lokale Datenbank der UAE-Koordinierungsstelle kommuniziert bidirektional mit den dezentralen Datenbanken der Kliniken. Sie erlaubt, bei Abschluss der Validierung durch die UAE-Koordinierungsstelle, die von der UAE-Koordinierungsstelle bearbeiteten Daten direkt in die dezentralen Datenbanken zu übertragen. Dabei überschreibt sie evtl. noch vorhandene unvalidierte Datensätze durch den validierten Datensatz zum jeweiligen UAE-Fall. Im Hintergrund werden alle Bearbeitungsepisoden im IT-Code gespeichert und können bei Bedarf unter Zuhilfenahme der Medizininformatik des IMBEI ausgelesen werden.

Datenweitergabe ans IMBEI

Im Rahmen der Evaluation müssen sowohl quantitative Daten zur Effektevaluation, wie auch quantitative und qualitative Prozessdaten an das IMBEI übermittelt werden.

Alle Daten werden von der Klinik personenbezogen in eine vom IMBEI bereitgestellte lokale Datenbank an der Klinik eingegeben, in der lokalen Datenbank auf Basis der „Mainzliste“-Software pseudonymisiert (s. 7.7.6) und so gespeichert.

Die für die Erfassung des primären Endpunkts notwendigen Daten werden dann auf Klinikebene innerhalb der dezentralen Datenbank vollanonymisiert oder aggregiert (je nach Rechtslage und in dieser Form (vollanonymisiert oder aggregiert)) durch die Datenbank automatisiert an das IMBEI übermittelt. Für diese aggregierte bzw. vollanonymisierte Datenweitergabe wird keine Einwilligung der Eltern oder des Patienten eingeholt. Die Vollanonymisierung wird durch eine bei der Weiterleitung der Daten automatisch vorgenommene Entfernung aller personenbezogenen Angaben (z.B. Name, Adresse, Geburtsdatum) und Pseudonyme (IDs), des genauen Aufnahmedatums sowie durch eine Vergrößerung weiterer identifizierender Merkmale (z.B. Alter der Patienten) gewährleistet.

Bei Vorliegen einer Einwilligungserklärung werden die lokal gesammelten patientenbezogenen Individualdatensätze in pseudonymisierter Form an das IMBEI übermittelt.

Das IMBEI erhält somit lediglich vollanonymisierte bzw. aggregierte Daten, und nur für die Fälle bei denen eine Einwilligungserklärung der Eltern zur Datenweitergabe (EWE) vorliegt, pseudonymisierte Daten.

Weitere Daten

Bei den weiteren zu erhebenden Daten handelt es sich nicht um personenbezogene Daten, sondern um Strukturdaten der Kliniken und Praxen sowie um Interviewinhalte. Da diese Daten mit Einverständnis der teilnehmenden Kliniken und Praxen erhoben werden, unterliegt ihre Erhebung und Weiterleitung nicht dem Datenschutz. Die Interviewdaten (z.B. Audio- und Transkriptionsdaten) werden ausschließlich pseudonymisiert und mit Einwilligung des Befragten gespeichert und verarbeitet. Dementsprechend sind keine über die an Kliniken üblichen Datenschutz- und Datensicherheitsmaßnahmen hinausgehenden Vorkehrungen erforderlich.

Datenschutz beim Studienmonitoring

Neben der Erhebung von Daten erfolgt im Rahmen der Evaluation auch ein Studienmonitoring seitens des IMBEI. Dieses erfolgt dezentral, d.h. vor Ort in der jeweiligen Klinik, unter Zugriff auf die pseudonymisierte Ansicht der UAE-Verdachtsfalldaten in der dezentralen Datenbank. Der Vergleich zwischen Studiendatensatz und Fallakte erfolgt durch den Studienmonitor, wobei dessen Fragen von einem auf Abstand sitzenden Klinikmitarbeiter auf Basis der nur diesem einsehbaren Fallakte beantwortet werden. Voraussetzung für das Durchführen des Studienmonitorings auf Basis der pseudonymisierten Fallansicht ist das Vorliegen einer Einwilligungserklärung (EWE).

Technische Umsetzung des Datenschutzes

Die über das Datenerfassungsinstrument „lokale (dezentrale) Datenbank“ regelmäßig erfassten aggregierten bzw. vollanonymisierten Daten werden ausschließlich über transportverschlüsselte Verbindungen an die Server des IMBEI übermittelt. Sämtliche an den Kliniken erfassten individuellen Patientendaten werden in den dezentralen Datenbanken ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert. Dafür werden die identifizierenden Daten an eine an der jeweiligen Klinik betriebene Instanz der Pseudonymisierungslösung „Mainzelliste“ übermittelt und das daraufhin zurückgemeldete Pseudonym für die dezentrale pseudonymisierte Datenhaltung der Patientendaten genutzt.

3. Detaillierte Beschreibung der Vorgehensweisen

3.1 Überblick über die Datenverarbeitung

Die Erhebung der Patientendaten erfolgt innerhalb der jeweiligen Kliniken. Zu diesem Zweck wird vom IMBEI eine Software-Lösung zur Verfügung gestellt - auf Basis des OSSE-Registersystems¹, die von den Kliniken jeweils vor Ort als dezentrale Datenbank, bestehend aus Register und Patientenliste, betrieben wird. Der browserbasierte Zugang zu diesem Register ist ausschließlich vor Ort für entsprechend autorisiertes Personal möglich.

Die Daten werden manuell über eine browserbasierte grafische Benutzeroberfläche erfasst. Eine (teil-) automatisierte Übernahme aus anderen Systemen, z.B. Krankenhausinformationssystem, ist nicht vorgesehen.

Folgende Arten von Daten werden erhoben:

- Identifizierende Daten (IDAT): Sie enthalten demografische Daten (z.B. Name, Geburtsdatum, Geschlecht), die eine eindeutige Identifikation des Patienten erlauben. Sie werden nicht im Register, sondern separat in einer Patientenliste gespeichert.
- Medizinische Daten (MDAT): Dazu gehören alle Daten, die über die Erkrankung und deren Verlauf erfasst werden sowie Angaben zur medikamentösen Behandlung.

¹ <https://www.osse-register.de>

IDAT werden in einer Patientenliste gespeichert, die auf Basis der Softwarelösung Mainzliste² realisiert wird. Analog zur Register-Software wird an jeder teilnehmenden Klinik jeweils eine eigene Instanz betrieben und so sichergestellt, dass IDAT niemals die jeweilige Klinik verlassen. Mit Hilfe der Pseudonymisierungs- und Record-Linkage-Funktionen der Mainzliste wird eine dezentrale Pseudonymisierung realisiert. Für den Fall, dass individuelle Patientendaten exportiert und bereitgestellt werden sollen, erfolgt dies mit nicht-rückführbaren Exportpseudonymen (ausgenommen: pseudonymisierte Übermittlung an die UAE Koordinierungsstelle mit EWE).

3.2 Rechtsgrundlage

Für die Evaluation werden vom IMBEI aggregierte Daten und pseudonymisierte (bei Vorliegen einer EWE) bzw. anonymisierte (ohne Vorliegen einer EWE) Individualdaten herangezogen. Sollte die Übermittlung von anonymisierten Daten an das IMBEI aufgrund von Einschränkungen des jeweiligen Landeskrankenhausgesetzes und/oder anderweitiger Begründung von der zuständigen Ethikkommission abgelehnt werden, erfolgt ausschließlich die Übermittlung von aggregierten Daten an das IMBEI. So kann eine betroffene Klinik dennoch berücksichtigt werden, bei vertretbarer Einschränkung der Evaluationsmöglichkeiten.

Die informierte Einwilligung des Patienten (siehe Abschnitt 8.1 „Aufklärung und Einwilligung“) bildet wiederum die Rechtsgrundlage für die Übermittlung pseudonymisierter Daten an die UAE-Koordinierungsstelle. Sie nennt explizit die Institutionen und den Datenumfang, den diese verarbeiten und nutzen dürfen. Auch die spätere, nach Abschluss der Studie geplante, pseudonymisierte (nicht rückführbar) Zusammenführung der in den Registern der teilnehmenden Kliniken gespeicherten Daten wird dort berücksichtigt.

3.3 Träger

Träger des Vorhabens sind in der Rolle der Projektleitung das Universitätsklinikum der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, für die Evaluation das IMBEI der Universitätsmedizin Mainz und im Rahmen der Implementierung das IKP Stuttgart.

4. Datenverarbeitende Komponenten

4.1 Register

Komponenten und Funktionen

Die Register-Software dient der Erfassung und Speicherung medizinischer Stamm- und Verlaufsdaten von Patienten, die die Einschlusskriterien für KiDSafe erfüllen. Alle Datenelemente und zu verwendenden Erfassungformulare sind extern in einem zentralen Metadaten-Repository bzw. Formular-Repository registriert und beschrieben, um die Einheitlichkeit der erfassten Daten zu gewährleisten. Es handelt sich bei diesen sogenannten Metadaten jedoch explizit nicht um konkrete Patientendaten.

Die Eingabe der Daten erfolgt an den Standorten über die browserbasierte grafische Benutzungsoberfläche. Alle Daten werden versioniert gespeichert, d.h. geänderte und gelöschte Werte bleiben in der Datenbank erhalten und können ggf. extrahiert werden.³

Identifizierende Daten werden nicht im Register, sondern in der Patientenliste erfasst. Die Kommunikation zwischen Patientenliste und Register findet über den Browser statt. Für den Benutzer erscheint die Eingabemaske der Patientenliste integriert in die Benutzungsoberfläche des Registers. Das zurückgelieferte Pseudonym, „PSN_{OSSE}“ (siehe 4.2), wird mit den MDAT gespeichert, aber nicht angezeigt, so dass auch manuell keine Zuordnung der IDAT

² <https://www.mainzliste.de>

³ Ausgenommen ist die Löschung auf Wunsch eines Patienten, siehe Anmerkungen zum Widerrufsrecht in Abschnitt 8.3.

mit dem PSN_{OSSE} außerhalb der Patientenliste möglich ist. Da medizinische Daten behandlungsnah lokal erfasst werden, können IDAT und MDAT aber im Browser zusammen angezeigt werden. Dies geschieht mithilfe temporärer Identifikatoren, über die der Browser z.B. Name und Vorname des Patienten abrufen und sicherstellen, dass die Zuordnung zwischen dem PSN_{OSSE} und den IDAT des Patienten außerhalb der Patientenliste nicht bekannt wird.

Benutzer, Rollen und Rechte

Zugriffsberechtigungen werden rollenbasiert vergeben. Jeder Benutzer besitzt entsprechend seiner Funktion eine oder mehrere Rollen, mit denen er sich jeweils anmeldet. Für die Dezentralen Datenbanken gibt es entsprechend der Einwilligungserklärung, der beteiligten Standorte und organisatorischen Erfordernisse folgende Rollen:

- Study Nurse: Diese Rolle wird von den an der jeweiligen Klinik involvierten Mitarbeitern dazu genutzt, neue Patienten und deren MDAT zu erfassen, einzusehen und ggf. zu bearbeiten. IDAT werden angezeigt.
- IMBEI: Diese Rolle wird von den Mitarbeitern des IMBEI im Rahmen von Besuchen vor Ort dazu verwendet, die im Register erfassten Daten anhand der jeweiligen Fallakte zu überprüfen. IDAT werden nicht angezeigt, sondern lediglich ein Pseudonym. Die Study Nurse kann dann die zum Pseudonym passende Fallakte herausuchen und die von den Mitarbeitern des IMBEI vorgelesenen Angaben abgleichen.

Alle Zugriffe werden protokolliert (siehe 7.3 „Maßnahmen in der IT-Infrastruktur“).

4.2 Patientenliste

Pseudonymisierung ist ein zur Aufrechterhaltung eines hohen Datenschutzniveaus notwendiger Schritt, um den Patienten vor Rückidentifizierung zu schützen. Anstelle seiner IDAT treten Pseudonyme. Bei der Anforderung eines neuen Pseudonyms in der Patientenliste wird der Datensatz auf Übereinstimmung mit den schon vorhandenen Datensätzen überprüft (Record Linkage). Je nach Grad der Übereinstimmung der IDAT und nach den eingestellten Schwellwerten, wird ein neues Pseudonym erzeugt oder ein vorhandenes zurückgeliefert.

Pseudonyme

Für die Pseudonymisierung betreibt jede Klinik neben ihrem Register zusätzlich eine Patientenliste. Diese erzeugt für jeden Patienten einen eindeutigen Identifikator (PID) und ein Pseudonym zweiter Stufe (PSN_{OSSE}).

Die Patientenliste erzeugt außerdem nicht-rückführbare Exportpseudonyme für den Export von Patientendaten zu Forschungszwecken. Die Patientenlisten der Kliniken ermöglichen also eine datenschutzgerechte Zusammenführung der zu verschiedenen Zeitpunkten und an mehreren Kliniken erfassten Individualdaten, jedoch ohne dass Daten identischer Patienten aus verschiedenen Kliniken einander zugeordnet werden können.

Anonymisierung

Die Anonymisierung wird durch eine bei der Weiterleitung der Daten automatisch vorgenommene Entfernung aller personenbezogenen Angaben und IDs, des genauen Aufnahmedatums sowie durch eine Vergrößerung weiterer identifizierender Merkmale (z.B. Alter der Patienten) gewährleistet.

4.3 Teiler

Der Teiler ist eine Software-Komponente, mit welcher der Datenverantwortliche einen Datenexport anstoßen kann. Die exportierten Daten enthalten je nach Anwendungsfall entweder nicht-rückführbare Exportpseudonyme (IMBEI) oder auf Seiten der jeweiligen Klinik rückführbare Exportpseudonyme (UAE Koordinierungsstelle) anstelle der in OSSE gespeicherten Pseudonyme. Es muss sichergestellt werden, dass die Weitergabe der exportierten Daten mit der in den Einwilligungen beschriebenen Datennutzung konform ist. Darüber hinaus ermöglicht der Teiler auch die

(regelmäßige) Übermittlung von Daten an das IMBEI sowie die regelmäßige Übermittlung von pseudonymisierten Daten an die UAE Koordinierungsstelle.

4.4 Metadaten- und Formular-Repository

Alle Datenelemente (MDAT), die im Register gespeichert werden, sind in einem für alle Register zentral betriebenen Metadaten-Repository (MDR) registriert und beschrieben. Es handelt sich hierbei jedoch lediglich um die sogenannten Metadaten in maschinenlesbarer Form, z.B. Angaben wie Datentyp und eine Liste gültiger Ausprägungen für jedes Datenelement (Syntax) und deren Bedeutung (Semantik), d.h. es werden keinerlei Individualdaten im MDR gespeichert. Diese Metadaten werden in den im Browser dargestellten Formularen für die Datenerfassung und anschließende Speicherung in der Datenbank als Grundlage benutzt. Da das MDR sowie das Formular-Repository keine Nutzdaten und damit auch keine personenbezogenen Daten verarbeiten, wird innerhalb dieses Datenschutzkonzepts nicht weiter eingegangen.

5. Datenverarbeitende Prozesse

5.1 Manuelle Dateneingabe

Anlegen eines Patienten

- 1) Der Benutzer gibt die IDAT in die Maske der Patientenliste (im Browser eingebettet in die Benutzungsoberfläche des Registers) ein.
- 2) Das Register erhält ein Pseudonym (detailliert siehe 5.2 „Pseudonymisierung“), das mit dem Datensatz gespeichert wird.

Auswahl von Patienten, Dateneingabe

Der Benutzer erhält eine Liste der Patienten, entweder mit Klartextnamen oder Pseudonym, entsprechend seiner Nutzerrechte. Nach Auswahl eines Patienten können dessen Formulare bearbeitet werden.

Workflowunterstützung

UAE-Verdachtsfälle werden in die dezentrale Datenbank aufgenommen und pseudonymisiert an die UAE Koordinierungsstelle weitergeleitet. Dabei erhält jeder Datensatz, der einem Fall entspricht, den Status *open*. Nach der Übermittlung an die UAE Koordinierungsstelle erhält dieser den Status *reported*. Nach der Prüfung und evtl. Modifikation des Datensatzes durch die UAE Koordinierungsstelle wird dieser inklusive aller Ergänzungen/Änderungen zurückgesendet. Dabei erhält er den Status *validated*, wenn keine Nachfragen seitens der UAE Koordinierungsstelle an die jeweilige Klinik notwendig sind. Falls die UAE Koordinierungsstelle zur finalen Validierung weitere Informationen (z.B. klinische bzw. Labordaten, Arztbriefe) von den Kliniken benötigt, erhält der Datensatz wieder den Status *open*. Die zusätzlichen Informationen können von den Kliniken über das System der dezentralen Datenbank hochgeladen werden, z.B. als Scans anonymisierter Arztbriefe. Die dafür erforderliche Kommunikation erfolgt dabei über die Möglichkeit, einen Datensatz zu kommentieren. Der Kommentar durch die UAE Koordinierungsstelle zu einem pseudonymisierten Datensatz wird dem Benutzer der dezentralen Datenbank in der jeweiligen Klinik durch eine E-Mail mitgeteilt. Lediglich im Status *open* kann der Datensatz in der dezentralen Datenbank editiert werden. Somit wird sichergestellt, dass die Beurteilung durch die UAE Koordinierungsstelle als Goldstandard erhalten bleibt.

5.2 Pseudonymisierung

Manuelle Patientenregistrierung

Gleichermaßen für die Registrierung eines neuen Patientendatensatzes wie auch für das Wiederfinden eines vorhandenen gibt der Benutzer die identifizierenden Daten in eine Eingabemaske der Patientenliste, die im Browserfenster angezeigt wird, ein. Die identifizierenden Daten müssen vollständig eingegeben werden, da hier nicht, wie beispielsweise in einem klinischen Arbeitsplatzsystem, Auswahllisten nach Eingabe von Namensteilen angezeigt

werden können. Ein Record-Linkage-Algorithmus prüft, ob der Patient bereits in der Patientenliste registriert ist. Falls nicht, so wird der Patient neu angelegt, indem die IDAT gespeichert und ein nicht-sprechender PID sowie das PSN_{OSSE} als Pseudonym zweiter Stufe erzeugt werden. Der Benutzer wird automatisch auf eine Webseite des Registers zurückgeleitet, auf der MDAT zum neu angelegten oder ausgewählten Patienten eingegeben werden können. Browser und Register kommunizieren dabei mittels temporärer Identifikatoren. Das PSN_{OSSE} wird für den Benutzer nicht sichtbar, d.h. es erscheint auch nicht im HTML-Code der angezeigten Formulare oder in HTTP-Anfragen des Webbrowsers. Mit diesem Verfahren ist sichergestellt, dass PSN_{OSSE} und IDAT zu keinem Zeitpunkt außerhalb der Patientenliste einander zugeordnet werden können. Eine Re-Identifizierung (De-Pseudonymisierung) kann nur kontrolliert mithilfe der Patientenliste durchgeführt werden.

5.3 Datenexport

Daten können zu Auswertungszwecken exportiert werden. Dafür wird das interne Pseudonym des Registers im Exportschritt durch ein Exportpseudonym ersetzt.

Werden Daten aus verschiedenen Registern zusammengeführt, so werden bei jedem Export einheitliche nicht-rückführbare Exportpseudonyme erzeugt, die eine konsistente Aktualisierung der zusammengeführten Datensätze erlaubt, wobei identische Patienten verschiedener Kliniken jedoch nicht erkannt werden können.

6. Organisatorische Rahmenbedingungen

6.1 Betrieb der Komponenten

Der Betrieb der dezentralen Datenbanken erfolgt durch die jeweilige Klinik. Datenerfassende Standorte für KiDSafe sind:

1. Aachen – Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
2. Chemnitz – Klinikum Chemnitz
3. Coburg - Klinikum Coburg GmbH Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
4. Erlangen – Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen
5. Krefeld - HELIOS Klinikum Krefeld
6. Landshut - Kinderkrankenhaus Sankt Marien gGmbH Landshut
7. Leipzig - Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Leipzig
8. Mainz - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
9. Minden - Johannes Wesling Klinikum Minden
10. Rostock – Kinder- und Jugendklinik
11. Sankt Augustin - Asklepios Klinik
12. Wuppertal - HELIOS Klinikum Wuppertal Abteilung für Pädiatrie

Den Betrieb der zentralen Komponenten (Datenbank für Evaluation, MDR und Formular-Repository) übernimmt das IMBEI. Die Datenbank für die Validierung wird von der UAE-Koordinierungsstelle betrieben.

6.2 Zugriff durch Systemadministratoren

Die in den dezentralen Datenbanken gespeicherten Daten können prinzipiell von den Administratoren der jeweiligen Klinik eingesehen werden. Zugriffe auf die Daten durch Administratoren dürfen nur erfolgen, wenn dies zur Erfüllung ihrer Aufgaben zwingend erforderlich ist. Das Vorgehen beim Datenzugriff ist durch folgenden Prozess

geregelt: Falls ein Administrator Zugriff auf die Datenbank benötigt, ist von eben diesem eine entsprechende Begründung zu dokumentieren. Weiterhin wird der Zugriff des Administrators auf die Datenbank protokolliert. Alle Administratoren sind entsprechend zu instruieren und zur Verschwiegenheit zu verpflichten⁴.

7. Maßnahmen zum Datenschutz

7.1 Informationelle Gewaltenteilung

Die Patientenliste wird logisch und organisatorisch getrennt von allen Komponenten betrieben, die MDAT speichern. So ist sichergestellt, dass Personen, die im Register außerhalb des Behandlungszusammenhangs Zugriff auf MDAT haben, keine Zuordnung von Daten zu den tatsächlichen Patienten herstellen können.

7.2 Autorisierung und Authentifizierung

Autorisierung von Benutzern

Die Autorisierung von Benutzern (Zuweisung zu definierten Rollen) des Registers erfolgt entsprechend der unter 2.1 genannten Vorgaben.

Autorisierung von Komponenten

Der Zugriff von IT-Komponenten untereinander wird in der jeweiligen Konfiguration festgelegt. Dazu werden die IP-Adresse des zugreifenden Systems und ein Passwort erfasst.

Authentifizierung von Benutzern

Die Authentifizierung von Benutzern gegenüber einem Register erfolgt über Benutzername und Passwort.

Authentifizierung von Komponenten

Zugriffe zwischen verschiedenen IT-Komponenten finden nur nach erfolgreicher Authentifizierung statt. Die Authentifizierung erfolgt serverseitig über Serverzertifikate und clientseitig (je nach technischer Möglichkeit) über IP-Adresse und Nutzername/Passwort oder über Clientzertifikate.

7.3 Maßnahmen in der IT-Infrastruktur

Sicherheit der gespeicherten Daten

Sämtliche Daten (MDAT und IDAT) werden auf einem Server, der von der jeweiligen Klinik bereitgestellt und betreut wird, gespeichert. Ein Zugriff von außerhalb der Klinik wird durch die Infrastruktur und die Firewalls der jeweiligen Klinik ausgeschlossen.

Sicherheit der Kommunikation

Die Vertraulichkeit der Kommunikation zwischen den Komponenten wird durch folgende Maßnahmen sichergestellt:

- Die Kommunikation zwischen den Komponenten erfolgt grundsätzlich über verschlüsselte Verbindungen (HTTPS).
- Durch Firewalls ist sichergestellt, dass die Server, auf denen die Komponenten laufen, nur über diejenigen Protokolle und Ports erreichbar sind, die für die Kommunikation mit Benutzern oder anderen Komponenten erforderlich sind (in der Regel HTTPS-Verbindungen). Jeglicher Zugang ist auf das Intranet des Betreibers beschränkt.

⁴ Dies sollte in der Regel im Rahmen des Arbeitsverhältnisses an der zuständigen Institution ohnehin geschehen sein.

Protokollierung

Es erfolgt eine Protokollierung der Zugriffe von Forschern auf die Komponenten sowie Zugriffe zwischen den Komponenten. Das Protokoll enthält mindestens:

- Die Identität der zugreifenden Person oder Komponente.
- Datum und Uhrzeit des Zugriffs.
- Den Inhalt des Zugriffs (die übermittelten Daten, ggf. aggregiert) oder Informationen, aus denen dieser rekonstruiert werden kann (z.B. Verweis auf einen Datenbankeintrag o.ä.).

Das Protokoll wird zusammen mit den Nutzdaten des entsprechenden Servers gespeichert und mindestens sechs Monate aufbewahrt. Die aufgezeichneten Daten dürfen nur im Rahmen der technischen Administration (insbesondere zur Fehlersuche) und bei der Verfolgung von Missbrauch eingesehen werden.

8. Wahrung von Betroffenenrechten

8.1 Aufklärung und Einwilligung

Die informierte Einwilligung (Volltext siehe Anhang) ist Rechtsgrundlage für die pseudonymisierte Validierung der Daten in der UAE-Koordinierungsstelle sowie für die anonymisierte Zusammenführung aller Daten für nachgeordnete Forschungszwecke. Mit der Einwilligung erklärt sich der Patient insbesondere dazu bereit, dass

- seine identifizierenden Daten an die jeweilige Patientenliste der Klinik übermittelt und dort gespeichert werden,
- medizinische Daten des Patienten in einer Datenbank an der jeweiligen Klinik gespeichert werden und
- medizinische Daten des Patienten aus der Datenbank einer Klinik mit einem durch Dritte nicht-rückführbaren Exportpseudonym exportiert und für die Evaluation an das IMBEI und zur Validierung an die UAE-Koordinierungsstelle übermittelt werden dürfen.

Mit Einholen der Einwilligung wird der Patient über sein Recht auf Auskunft, Widerruf und Löschung der Daten informiert.

8.2 Auskunft über gespeicherte Daten

Patienten haben das Recht, Auskunft über die im Register über sie gespeicherten Daten zu erhalten. Der Antrag auf Auskunft ist schriftlich an die behandelnde Klinik zu stellen. Diese fordert über die Benutzungsoberfläche einen Datenexport an und erhält ein Exportpseudonym für den Patienten sowie dessen Daten. Der Export wird anschließend in eine menschenlesbare Form gebracht, zum Beispiel PDF, der in einem versiegelten Umschlag, markiert mit dem Exportpseudonym, bereitgestellt wird, der dann dem Patienten ausgehändigt werden kann.

8.3 Widerruf, Löschung, Anonymisierung

Patienten haben das Recht, die Einwilligung in die Verarbeitung ihrer Daten zu widerrufen. Der Widerruf ist schriftlich an die behandelnde Klinik zu richten. Der betroffene Patient kann mit dem Widerruf zusätzlich die vollständige Löschung seiner Daten beantragen. Fehlt dieser Antrag, so erfolgt eine Anonymisierung, sofern der Datenbestand eine faktische Anonymisierung zulässt. Kann aufgrund der geringen Fallzahlen und der spezifischen Ausprägungen

keine „sinnvolle“⁵ Anonymisierung durchgeführt werden, werden die Daten gelöscht. Ausgenommen von der Löschung sind Daten, die bereits Grundlage einer veröffentlichten Studie sind⁶. Diese Daten werden dann besonders geschützt (z.B. gesondert archiviert) und der Zugriff auf sie gesperrt.

Im Falle einer Löschung werden alle dem Patienten zugeordneten Datensätze in der Patientenliste und dem Register gelöscht. Im Falle der Anonymisierung werden die Datensätze in der Patientenliste gelöscht und das PSN_{OSSE} des Patienten durch ein zufälliges Pseudonym ersetzt. Für den Fall, dass Daten archiviert wurden, wird dieser Vorgang ebenso für die archivierten Datensätze durchgeführt. Durch den Algorithmus zur Pseudonymerzeugung ist sichergestellt, dass die Pseudonyme eines gelöschten oder anonymisierten Patienten nicht mehr für neue Patienten verwendet werden.

Die Löschung bzw. Anonymisierung ist von den zuständigen Betreibern zeitnah, maximal innerhalb von 14 Werktagen, vorzunehmen⁷. Der Abschluss der Löschung oder Anonymisierung wird dem Patienten schriftlich bestätigt.

8.4 Dauer der Speicherung

Die erhobenen Daten bleiben in den dezentralen Datenbanken bis 2 Jahre nach Studienende pseudonymisiert gespeichert. Dann erfolgt in den Kliniken vor Ort eine Anonymisierung. Alle Daten bleiben somit anonymisiert für weitere wissenschaftliche Analysen erhalten. Dies gilt entsprechend für die anonymisierte Gesamtdatenbank, die am Ende der Studie durch Zusammenführen aller dezentralen Datenbanken entsteht.

⁵ Bei der Anonymisierung muss erreicht werden, dass eine Mindestanzahl von Fällen mit gleichen Merkmalsausprägungen existiert, damit Patienten nicht anhand ihrer medizinischen Daten erkannt werden können. Das wird beispielsweise durch Vergrößerung von Merkmalsausprägungen in Form von Kategorien (z.B. Alterskohorten) realisiert. Eine solche Vergrößerung ist nur sinnvoll, wenn das ursprüngliche Ziel der Datenverarbeitung damit weiterhin erreicht wird.

⁶ §20 BDSG

⁷ Die meist impraktikable Löschung oder Anonymisierung in Datensicherungen ist verzichtbar, sofern die Sicherungen nur durch den zuständigen Systemadministrator eingesehen werden können und alte Sicherungen regelmäßig gelöscht werden.

9. Anhang

9.1 Patienteneinwilligung



Version 1.0 vom 28.11.2017

Patienteninformation und Einwilligungserklärung Projekt KiDSafe

Worum handelt es sich bei dem Projekt KiDSafe?

Die xxx Klinik nimmt an dem durch das höchste Arzneimittelgremium Deutschlands, dem Gemeinsamen Bundesausschuss, geförderten Projekt KiDSafe teil. Im Rahmen dieses wissenschaftlichen Projektes wird untersucht, ob die Einführung eines digitalen Arzneimittelinformationssystems für Kinder- und Jugendliche im Zusammenspiel mit regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und einem Erfassungssystem für Unerwünschte Arzneimittelereignisse die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen erhöhen kann. Nach erfolgreicher Evaluation dieser Maßnahme soll diese durch die Krankenkassen anerkannt und in den Routinebetrieb übernommen werden. Das Projekt dient der Qualitätssicherung der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter und soll die Medikation Ihres Kindes sicherer machen.

Welche Daten werden erfasst?

Im Rahmen von KiDSafe überwacht die xxx Klinik in besonderer Weise die Behandlung ihres Kindes mit Medikamenten. Für die Überprüfung der Medikamente, der richtigen Dosierung und für den Fall, dass Nebenwirkungen auftreten oder vermutet werden, möchten wir gerne routinemäßig erhobene Informationen zur Arzneimitteltherapie Ihres Kindes wie Alter, Geschlecht, Allergien und Vorerkrankungen sowie eingenommenen Medikamente (Dauer und Häufigkeit der Einnahme, Dosierung, eventuell aufgetretene Probleme) erfassen. Außerdem werden die im Routinebetrieb erhobenen Daten zu Laborwerten und Untersuchungen im Rahmen der stationären Aufnahme Ihres Kindes mit zur Qualitätssicherung verwendet.

Welche zusätzlichen Daten werden erhoben?

Ihr Kind wird wie üblich behandelt und es kommt zu keiner anderen Behandlung und zu keiner zusätzlichen Belastung, da nur die Namen und Mengen der Medikamente und die Krankheitszeichen, die zur stationären Aufnahme führen, ohne Namensnennung gespeichert werden.

Was passiert mit den Daten?

Die Daten werden pseudonymisiert (d.h. verschlüsselt durch eine Identifikationsnummer, ohne Namensnennung, ohne Angaben von Initialen und Geburtsdatum) und an einem gesicherten Ort des Klinikums gespeichert. Eine Zuordnung der Identifikationsnummer zu der Person Ihres Kindes ist nur durch eine Identifikationsliste möglich, zu der ausschließlich die Projektleiter und die zuständigen Studienmitarbeiter am Zentrum, die der Schweigepflicht unterliegen, Zugang haben.

Die pseudonymisierten Daten werden zum Zwecke einer Referenzbeurteilung und zur statistischen Auswertung an kooperierende wissenschaftliche Institute im Projekt KiDSafe weitergeleitet (Auflistung siehe unten). Ausgewertet wird, inwieweit bei der stationären Aufnahme ihres Kindes ein Arzneimittel ursächlich war oder nicht. Die Daten werden zunächst für 2 Jahre in pseudonymisierter Form und danach vollständig anonymisiert und auf unbegrenzte Zeit gespeichert.

Eine Veröffentlichung der wissenschaftlich ausgewerteten Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.



Widerrufsrecht

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit (auch nach Abschluss der Behandlung) ohne Angabe von Gründen und ohne, dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen, mündlich oder schriftlich widerrufen. In diesem Fall wird der Name Ihres Kindes aus der Identifikationsliste entfernt.

Ob die bis dahin bereits erhobenen Daten vernichtet werden sollen oder weiterverwendet werden dürfen, können Sie dann entscheiden.

Einwilligungserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich über die Nutzung und Weitergabe der routinemäßig erhobenen Daten meines Kindes umfassend und ausreichend informiert wurde. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und alle meine Fragen wurden voll umfänglich beantwortet.

- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung zur Qualitätssicherung der Arzneimitteltherapie über mein Kind erhobenen Daten aufgezeichnet und in einer separaten lokalen Datenbank in der Klinik gespeichert werden. Sie dürfen pseudonymisiert (verschlüsselt, d.h. ein Personenbezug anhand dieser Daten kann nicht hergestellt werden) wissenschaftlich ausgewertet und an kooperierende wissenschaftliche Institute weitergegeben werden. Die persönlichen Daten meines Kindes unterliegen dem Datenschutzgesetz.

Ich bin ebenfalls damit einverstanden, dass ich für den Fall, dass aus dem Projekt weitere wissenschaftliche Fragestellungen resultieren, erneut kontaktiert werden darf, um weitere Informationen einzuholen. Dem Einholen dieser Information muss ich zum gegebenen Zeitpunkt erneut explizit zustimmen.

- Ja Nein

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum)

(Unterschrift Erziehungsberechtigter/
gesetzlicher Vertreter)

KiDSafe Kooperationspartner

Universitätsklinikum Erlangen, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie (IKP Stuttgart), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) und Universitätsklinikum), Universitätsklinikum Würzburg, Universität Leipzig, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Aachen, Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH, Techniker Krankenkasse