

# **Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie**

## **AQUAPE**

**Bericht 2008**

gefördert von: Novo Nordisk Pharma GmbH



unterstützt durch: Medizinische Fakultät der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg



Abteilung Epidemiologie, Universität Ulm



Biometrie: Dr. F.-W. Röhl, G. Hambruch, Institut für Biometrie  
und Medizinische Informatik, Medizinische Fakultät Magdeburg

Fachliche Beratung AGS: Dr. W. Hoepffner, Universitätsklinik und Poliklinik für  
Kinder und Jugendliche der Universität Leipzig  
Prof. Dr. H. Dörr, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche,  
Universität Erlangen  
Prof. Dr. Holl, Abteilung Epidemiologie, Universität Ulm

Programmentwicklung: Dr. M. Grabert, Abteilung Epidemiologie, Universität Ulm  
M. Staib, Abteilung Epidemiologie, Universität Ulm

AQUAPE-Koordinator: PD Dr. K. Mohnike, Zentrum für Kinderheilkunde der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Magdeburg, den 17.11.2008

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Entwicklung des Qualitätssicherungsprojektes	2
2.1.	Programmplattform PEDDA-QS	2
2.2.	Adrenogenitales Syndrom	3
2.3.	Angeborene Hypothyreose	5
3.	Aktueller Datenbestand	7
3.1.	Adrenogenitales Syndrom	7
3.2.	Angeborene Hypothyreose	9
4.	Auswertung	9
4.1.	Auswertestrategie zum Adrenogenitalen Syndrom	9
4.2.	Datenübersicht zum Adrenogenitalen Syndrom	10
4.3.	Körperliche Entwicklung bei Kindern mit AGS	20
4.4.	Zentrumsvergleiche zum AGS	24
5.	Outcomebewertung erwachsener Patienten mit AGS	27
5.1.	Zielstellung	27
5.2.	Datenbasis	27
6.	Weiterentwicklung	30
6.1.	Datenmanagement	30
6.2.	Leitlinienentwicklung	31
6.3.	Datenauswertung	32
7.	Literatur	33
8.	Vorträge und Poster zum Projekt	34
9.	Anhang	35
	Regelwerk „Autorenschaft für Publikationen, Analysen und Ergebnisse im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie“	35
	Danksagung	39

## 1. Einleitung

1997 hat die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) das Projekt zur vergleichenden Qualitätssicherung initiiert. Nach einer Entwicklungszeit von 10 Jahren waren wir gefordert, uns besser der aktuellen Technik zu bedienen, um die Kontinuität dieses Projektes zu wahren und die Förderer und aktiven Teilnehmer zu überzeugen, weiter finanzielle und personelle Ressourcen für diese Arbeit zu investieren.

An der Notwendigkeit einer qualitativ gesicherten Behandlung von Kindern mit endokrinen Erkrankungen gibt es keinen Zweifel, aber es wird unter den Bedingungen der aktuellen Gesundheitspolitik und den damit verbundenen wirtschaftlichen Zwängen zunehmend schwieriger, die personellen Kapazitäten in den Behandlungszentren dafür bereit zu stellen und die Behandlung auf ausgewiesene Zentren zu konzentrieren. Mit der Umstellung auf die elektronische Plattform, die in Ulm entwickelt wurde und die sich über viele Jahre in der Betreuung von an Diabetes mellitus erkrankten Kindern bewährt hat, hoffen wir auf neue Impulse für die Fortführung des Qualitätssicherungsprojektes.

Die bisher übertragenen Daten bieten jetzt schon die Möglichkeit, basierend auf einer nicht unerheblichen Anzahl von Patienten, Langzeitverläufe zu beurteilen und nach prognostischen Faktoren für das Outcome der körperlichen Entwicklung zu suchen. Es ist an der Zeit, hier fundierte Ergebnisse vorzulegen, um über den ersten Schritt der Datensammlung zu Erkenntnissen zu kommen, die dem eigentlichen Zweck der Qualitätssicherung, nämlich der Verbesserung der Patientenbetreuung einen Schritt näher zu kommen.

Die auf der Basis der Daten gewonnenen Ergebnisse und die intensiven Diskussionen auf den Arbeitsgruppensitzungen haben parallel dazu die Entwicklung von Leitlinien angestoßen. Für das Adrenogenitale Syndrom und die Angeborene Hypothyreose sollen dazu in Kürze die Ergebnisse veröffentlicht werden.

Die Datenerfassung und die für den Erfahrungsaustausch wichtigen regelmäßigen Zusammenkünfte sind ohne die industrielle Sponsorschaft durch die Firma NOVO NORDISK nicht denkbar. Es sei aber auch auf die Unterstützung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und die Drittmittelvereinbarungen mit der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie der Universität Ulm verwiesen. Die Mitwirkung der Patienten, deren Daten die Basis sind, darf aber auf keinem Fall vergessen werden. In diesem Punkt sind wir dankbar für die Unterstützung unseres Vorhabens durch die AGS-Initiative und vom Bundesverband 'Kleinwüchsiger Menschen und ihre Familien e.V'.

Unser Qualitätssicherungsprojekt steht außerdem in enger Beziehung zum Netzwerk „Störungen der somatosexuellen Differenzierung: Molekulare Grundlagen, Evaluation von

Behandlungsstrategien und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit uneindeutigem Genitalstatus“.

Im vorliegenden Bericht stellt die Zusammenarbeit zwischen dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik in Magdeburg und der Datenbankzentrale in Ulm den ersten Schwerpunkt dar. Dazu wird der aktuelle Datenbestand präsentiert und auf Programmunterschiede zwischen der ACCESS-Variante und dem Programmsystem PEDAS eingegangen. Einen zweiten Schwerpunkt bilden inhaltliche Aspekte. Es wird der aktuelle Datenstand präsentiert und wir gehen auf das Vorhaben zur Bewertung von Langzeitverläufen bei erwachsenen Patienten ein. Neben dieser schriftlichen Version wird der Bericht auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischen Endokrinologie bereit gestellt: <http://www.paediatische-endokrinologie.de/>.

## **2. Entwicklung des Qualitätssicherungsprojektes**

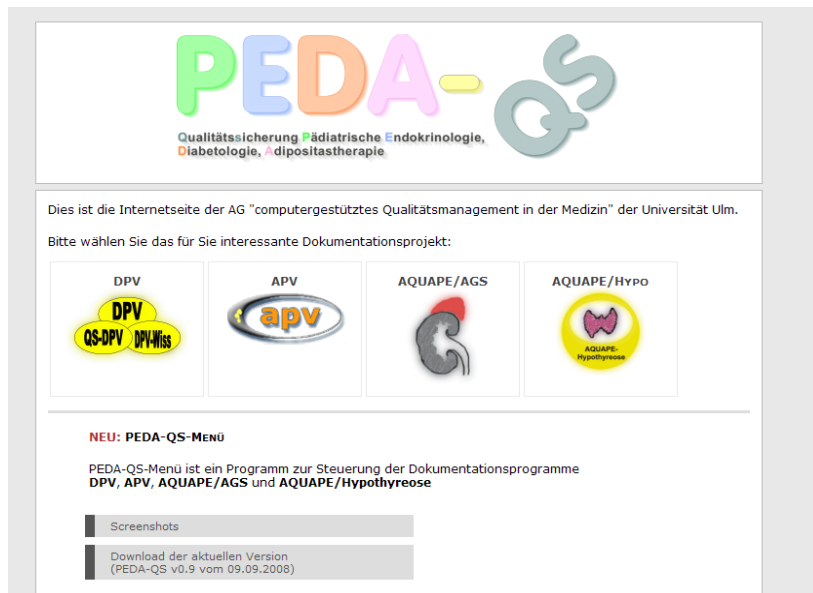
### **2.1. Programmplattform PEDAS**

Seit drei Jahren arbeiten wir daran, die in der Pädiatrie entwickelten Qualitätssicherungsprojekte miteinander zu verknüpfen, um Kosten für Parallelentwicklungen zu sparen und die praktische Arbeit durch Nutzung einer gemeinsamen elektronischen Plattform zu vereinfachen. Nach Einführung der neuen Weiterbildung „Pädiatrische Endokrinologie/ Diabetologie“ ist dies ein sinnvoller Schritt, um die Einheit des Fachgebietes zu unterstreichen. Sowohl das DPV-Programm als auch die Entwicklung der ACCESS-Datenbank für die Pädiatrische Endokrinologie wurden maßgebend von Novo Nordisk Deutschland unterstützt.

Die Programmentwicklung wird unter Leitung von Herrn Grabert in Ulm voran gebracht.

Die erste Testversion einer gemeinsamen Plattform wurde von den Ulmer Kollegen auf der gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie (APE) und Pädiatrische Diabetologie (AGPD) im November 2005 in Münster präsentiert. Das gemeinsame EDV-Programm für die pädiatrisch endokrinologische Qualitätssicherung mit mehreren Modulen - AGS, APV, DPV und Hypothyreose (erweiterungsfähig auf andere Krankheitsbilder) - trägt das Namenskürzel PEDAS. Wo es sinnvoll erscheint, gibt es eine gemeinsame Stammdatenhaltung.

Die Startseite führt zu den einzelnen Anwendungen. Weitere Informationen zur Qualitätssicherung sind abrufbar unter der Web-Adresse <http://www.med.uni-magdeburg.de/aquape>.



**Abb. 1:** Startseite von PEDA-QS

## 2.2. Adrenogenitales Syndrom

Das Krankheitsbild des Adrenogenitalen Syndroms war für die pädiatrischen Endokrinologie die erste Anwendung. Auch in PEDA-QS wurde dieses Krankheitsbild als erstes eingeführt.



**Abb. 2:** Eingangsseite zur AGS-Dokumentation

**Eingabe Stammdaten und Screening/Diagnose**

Stammdaten    Screening / Diagnose

**Patientendaten**

Karyotypanalyse    
 Karyotyp  46, XX     46, XY  
 21-OH-Defekt (Klinik)    
 Pränatale Diagnose      Pränatale Therapie    
 Genitaltyp nach Prader    
 Gendefektnachweis        
 Ergänzung Molekularbiologie    
 Weitere diagn. Sicherung    
 Welche

**Elterndaten**

Körperhöhe der Mutter  cm gemessen    
 Körperhöhe des Vaters  cm gemessen

**AGS-Neugeborenscreening**

Screening    
 Zentrum    
 Datum

AGS in Familie    
 Betroffene Angehörige    
 Datum Therapiebeginn    
 Weitere klin. rel. Erkrankungen    
 Diagnosen

**Abb. 3:** Eingabe der Diagnosedaten zum AGS

Vergleicht man diese Eingabemaske mit Abbildung 40 aus dem Bericht 2006, erkennt man, dass sich die elektronische Datenbank noch in einer Anpassungsphase befindet. Die stetigen Änderungen zur Berücksichtigung der Anwenderwünsche ziehen auch Korrekturen und Überarbeitungen der Auswertesoftware nach sich. Während die zu erfassenden Therapiedaten mit denen der ACCESS-Datenbank weitestgehend übereinstimmen, werden die Laborwerte zur Behandlungskontrolle detaillierter erfasst. Das ist für die unmittelbare Patientenbetreuung ein Vorteil, erfordert aber im Bezug auf die ursprünglichen Zielstellung der Qualitätssicherung einen höheren Dokumentationsaufwand.

Im März 2007 wurden die ersten Versuche unternommen, Daten aus der ACCESS-Datenbank nach Ulm zu übertragen. Bis zur letzten Berichterstattung vom November 2007 waren die technischen Wege für den Datenaustausch geebnet. Daten werden in Form von SAS-Dateien übermittelt. Da es in einzelnen Zentren Anlaufschwierigkeiten mit PEDAS gab, waren Papiermeldungen bis zum 30.6.2008 möglich. Die ACCESS-Datenbank wurde inzwischen geschlossen und archiviert. Neueingaben zum AGS sind nur noch über die Ulmer Plattform vorgesehen. Wenn die Einwilligung für den Datentransfer von der ACCESS-Datenbank nach Ulm vorliegt, können diese Zentren auf die vorhandenen Daten zugreifen und das Programm für die aktuelle Dateneingabe nutzen. Für Neuinstallationen wird jedem Zentrum in Ulm ein Zugangscode zugeordnet.

Die Nutzung der vollen Funktionalität von PEDAS im Zentrum erfordert die Ergänzung personenbezogener Daten.

## 2.3. Angeborene Hypothyreose

Die Hypothyreose ist das zweite Krankheitsbild, für das eine Erweiterung von PEDA-QS vorgenommen wurde. Die Ulmer Kollegen haben die erste anwendungsbereite Version im März 2008 in Bad Nauheim vorgestellt.



**Abb. 4:** Eingangsseite zur Dokumentation der Angeborenen Hypothyreose

Die Stammdateneingabe zeigt hier den Patientenbezug für das betreuende Zentrum.

The screenshot shows the 'Eingabe Stammdaten und Screening' form. The form is divided into three tabs: 'Stammdaten', 'Anamnese', and 'Screening'. The 'Stammdaten' tab is active. It contains several input fields: 'Aktennummer', 'Nachname', 'Vorname', 'Geburtsdatum', 'Geschlecht' (radio buttons for 'männlich' and 'weiblich'), 'Straße', 'PLZ / Ort', 'Land' (dropdown menu), and 'Telefonnummer'. There are also fields for 'Betreuungszentrum' (value: '1-MB'), 'Mehrling' (dropdown menu), 'Adoptivkind' (checkbox), and 'Geburtsdatum der Mutter'. A section for 'Hausarzt / mitbetreuende Einrichtung' contains a table with columns 'Name' and 'Institution', and buttons 'Hinzufügen' and 'Entfernen'. At the bottom, there are buttons for 'Speichern', 'Abbrechen', 'Zurück', and 'Weiter'.

**Abb. 5:** Stammdateneingabe zur Angeborenen Hypothyreose



Der Personenbezug ist nur für das betreuende Zentrum ersichtlich. Die Weitergabe zur Auswertung nach Magdeburg erfolgt in pseudomisierter Form.

Die weiteren Eingabemasken orientieren sich an den Erfassungsbögen mit Stand vom 10.11.2003 (vergleiche AQUAPE-Bericht 2007). Ergänzt wurden die Sceninginformation und die Verlaufsgrafiken.

Abb. 6: Eingabe der Sceninginformation

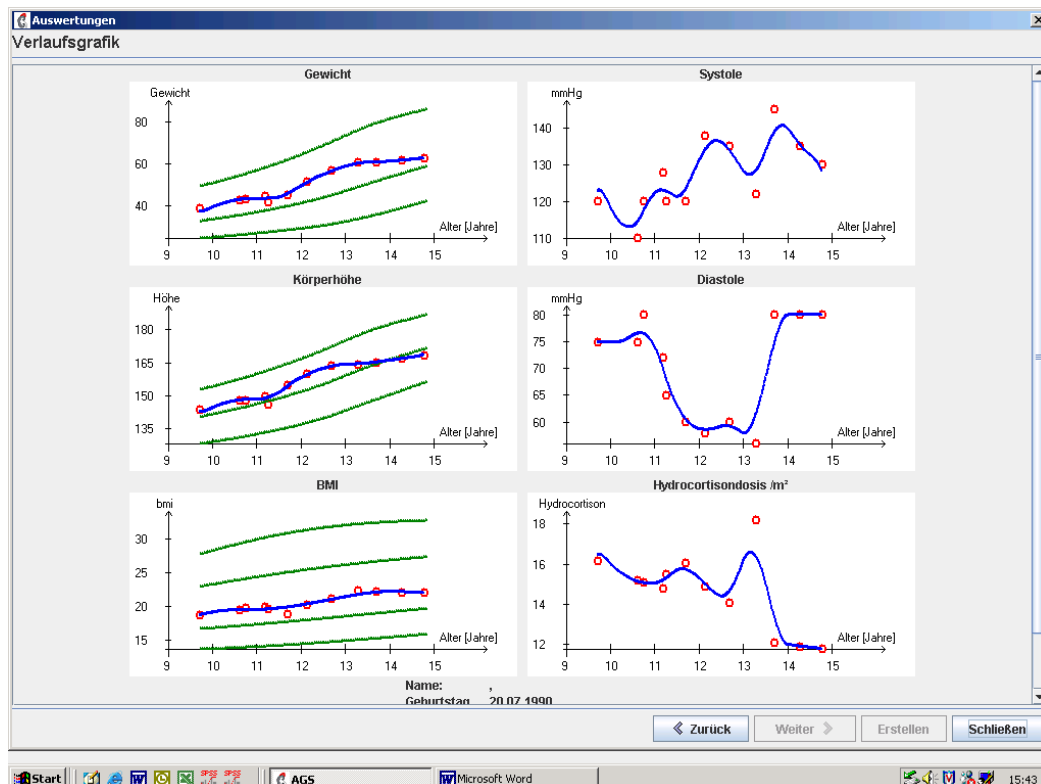


Abb. 7: Grafisches Ergänzungstool zur Therapieüberwachung

Der erste Datentransfer der Hypothyreosedaten aus der ACCESS-Datenbank zu PEDAS-QS erfolgte im Juni 2008. In Vorbereitung auf die 22. Zusammenkunft der AQUAPE wurden im September 2008 Daten nach Magdeburg zur Auswertung transferiert.

Dieser Teil der Datenbank wurde bisher nicht so umfangreich genutzt wie beim AGS. Das liegt daran, dass die Zentren bei der Datenerfassung keine Unterstützung durch studentische Kräfte erhalten haben.

Die Probephase ist abgeschlossen und der Datentransfer zwischen Magdeburg und Ulm wurde getestet. Der Datenaustausch erfolgt auf gleiche Weise wie beim AGS. Für diejenigen Zentren, die ihre Einwilligung zur Datenübertragung aus der ACCESS-Datei nach Ulm gegeben haben, steht dem Zugriff auf die bisher erfassten Daten bzw. deren Ergänzung nichts mehr im Wege.

In nächster Zeit muss noch der Datenabgleich und die Zentrumszuordnung zwischen der ACCESS-Datenbank und dem Ulmer Programmsystem erfolgen. Außerdem sind wir hier in der Frage der Auswertekriterien noch keinen echten Schritt weiter gekommen. Die vorgeschlagene Expertengruppe sollte möglichst bald eine Zielstellung definieren. Die Grundlagen dafür sind vorhanden – der auf der 22. Arbeitsgruppensitzung vorgestellte und diskutierte Leitlinienentwurf bietet beste Voraussetzungen dafür.

Für die Angeborene Hypothyreose ist die Personenidentifikation von substantieller Bedeutung, um die in den Screeningzentren gewonnenen Daten für die Qualitätssicherung nutzbar zu machen. Da wir hier mit einer größeren Fallzahl zu rechnen haben, reicht das Geburtsdatum allein nicht aus.

### **3. Aktueller Datenbestand**

#### **3.1. Adrenogenitales Syndrom**

Der Bericht ist Bestandteil des mit NOVO NORDISK abgeschlossenen Fördervertrages, der eine Laufzeit bis zum 30.06.2008 hatte. Die Auswertung entspricht dem Datenstand vom 27.10.2008.

Die ACCESS-Datenbank wurde mit folgendem Bestand geschlossen:

**Stammdaten:** 888 Kinder aus 32 Zentren

**Untersuchungen:** 13449 auswertbar von 848 Kindern

Von 27 Zentren liegt die Einwilligung zur Datenübertragung nach Ulm vor.

Von weitere 3 Zentren gibt es eine mündliche Zusage.

In der Zwischenzeit gab es Veränderungen in der Betreuungslandschaft, die Auswirkung auf die Zentren hat. Besonders zu nennen sind dabei die neuen Endokrinologika. Da es keine wie ursprünglich über das Geburtsdatum der Mutter zu realisierende eindeutige Identifikation der Kinder gibt, sondern nur das Geburtsdatum als Hilfsorientierung herangezogen werden kann, ist nicht jeder Betreuungswechsel sicher nachzuvollziehen. Damit ist auch nicht auszuschließen, dass im Einzelfall Kinder doppelt registriert werden.

Führt man beide Daten für die Auswertung zusammen, ergibt sich folgender Datenbestand:

**Stammdaten:**     **959** Kinder aus **33** Zentren  
                  davon **531** Mädchen und **428** Jungen  
                  Neueingaben von 8 Zentren

**Untersuchungen 14046** auswertbar von **912** Kindern

Aus den Anfangszeiten der Qualitätssicherung gibt es 40 Kinder von denen zwar die Stammdaten erfasst, aber keine Untersuchungen in die Datenbank eingetragen wurden. Diese werden in Zukunft nicht mehr berücksichtigt. Die Kinder, die beim Zentrumswechsel beim gleichen betreuenden Arzt geblieben sind, wurden vollständig auf die neue Einrichtung übertragen.

Wir haben weitere 7 Kinder identifiziert, die die Betreuungseinrichtung gewechselt haben und mit zwei Stammdateneinträgen registriert sind. Mit oben angegebenem Stichtag ergibt sich für die Stammdaten zum AGS:

auswertbar       **912** Patienten  
                  davon **502** Mädchen und **410** Jungen.  
                  71 Neueingaben über das Ulmer Programm (7 Wechsler)

Verlaufsdaten liegen in PEDDA-QS noch nicht von allen neu eingetragenen Kindern vor.

Eine detaillierte Übersicht ergibt folgende Aufteilungen:

**815** Kinder ab Geburtsjahr 1980, **690** ab Geburtsjahr 1985  
**546** Kinder ab Geburtsjahr 1990  
davon **326** Kinder mit Salzverlust  
und von diesen **264** mit einem Therapiebeginn bis 4 Monate,  
**24** mit einem späteren Therapiebeginn bei **38** fehlenden Angaben.

**Untersuchungen: 14046** auswertbar

**6401** für Kinder ab Geburtsjahr 1990  
davon **4197** mit Therapiebeginn bis 4 Monate  
**3930** mit Salzverlust ab Geburtsjahr 1990  
von **25** Kindern sind bisher keine Untersuchungen eingetragen

### 3.2. Angeborene Hypothyreose

Im Juni 2008, zum Zeitpunkt der Datenbereitstellung über PEDDA-QS, waren in der ACCESS-Datenbank in Magdeburg

**472** Erstuntersuchungen und

**3157** Verlaufsdaten aus **20** Zentren dokumentiert.

In der Zwischenzeit ist die Anzahl erfasster Kinder mit PEDDA-QS auf

**496** aus **28** Zentren gewachsen.

## 4. Auswertung

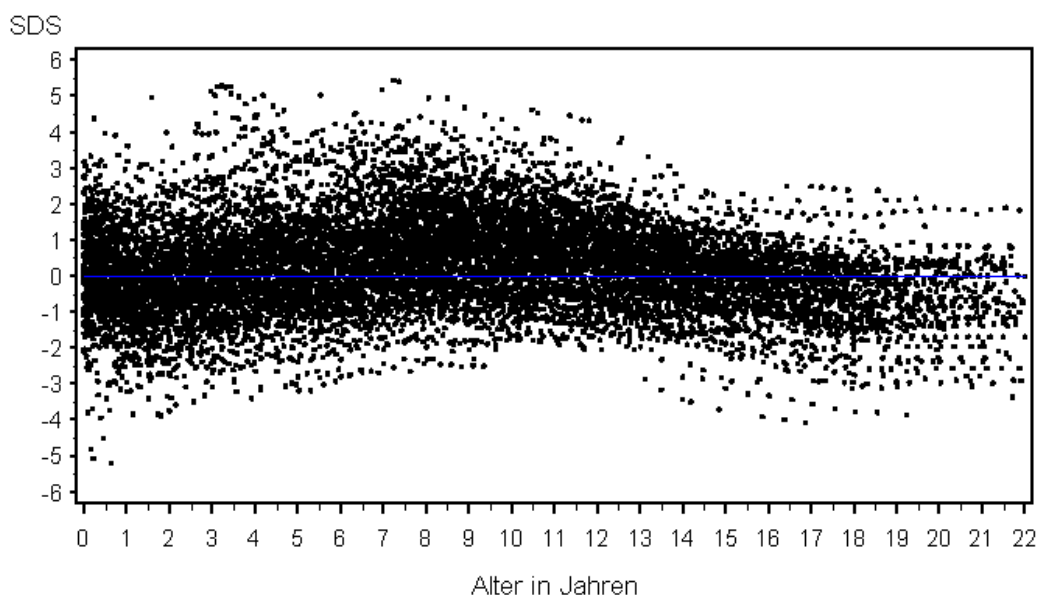
### 4.1. Auswertestrategie zum Adrenogenitalen Syndrom

Bisher wurden vier inhaltliche Schwerpunkte betrachtet:

- Darstellung des Ist-Zustandes
- Zentrumsvergleiche anhand ausgewählter Kriterien
- Körperliche Entwicklung
- Outcomebewertung auf Basis von Langzeituntersuchungen

Die ersten beiden Punkte werden nach bewährtem Muster durchgeführt. Der dritte Punkt der Auswertung orientierte sich bisher an 6 ausgewählten Altersgruppen. Ein Blick auf die Gesamtdarstellung aller Verlaufsuntersuchungen zeigt aber, dass der möglicherweise besonders interessante Altersbereich gerade zwischen 3 und 6 Jahren liegt und bisher nicht die erforderliche Aufmerksamkeit erfahren hat.

### Größenabweichung vom Mittelwert



**Abb. 8:** Abweichungen der gemessenen Körperlängen von den alters- und geschlechts-adjustierten Referenzmittelwerte

## 4.2. Datenübersicht zum Adrenogenitalen Syndrom

Die Tabelle bzw. die nachfolgende Grafik geben eine Übersicht zum aktuellen Datenstand in PEDDA-QS.

Zentrum	Stamm- daten	Untersuchungsbögen	
		gesamt	ab Gebj. 1990
1	102	3720	1536
2	102	1392	634
3	79	1165	366
4	75	540	418
5	59	548	123
6	58	869	305
7	43	998	576
8	42	97	72
9	36	45	31
10	35	1016	350
11	30	1071	129
12	30	157	119
13	25	390	354
14	23	-	-
15	22	390	356
16	20	361	271
17	18	46	16
18	17	213	189
19	16	421	90
20	16	120	87
21	14	221	121
22	13	45	39
23	12	13	13
24	11	36	34
25	6	16	16
26	5	54	54
27	3	47	47
28	2	40	40
29	2	8	8
30	1	4	4
31	1	2	2
32	1	1	1
	919	14046	6401

**Tabelle 1:** Übersicht zu den ausgewerteten Stammdaten und Untersuchungsbögen

Aus den Darstellungen wird die große Spannweite bezüglich der aus den Zentren eingetragenen Daten. deutlich. Die Verteilung der Geburtsjahre präsentiert auch eher die Dokumentationsaktivitäten und nicht so sehr die in diesen Jahren mit AGS geborenen Kinder.

In den nachfolgenden Darstellungen haben wir deshalb eine neue Alterseinteilung gewählt. Um hier keine Überrepräsentation von Kindern zu erhalten, die in kürzeren Abständen untersucht wurden, werden auch bei dieser Einteilung nur die jeweils ersten Untersuchungen eines Altersabschnittes ausgewertet.

Altersgruppe	Untersuchungsintervall	Patientenauswahl	Datensätze gesamt	Anzahl der Kinder
Neugeborene	1 – 120 Tage	ab Geburtsjahr 1990	448	205
Einjährige	320 – 410 Tage	ab Geburtsjahr 1990	163	157
Zweijährige	2 Jahre ± 70 Tage	ab Geburtsjahr 1990	205	164
Dreijährige	3 Jahre ± 3 Monate	ab Geburtsjahr 1990	371	195
Vierjährige	4 Jahre ± 4 Monate	ab Geburtsjahr 1990	330	188
Fünfjährige	5 Jahre ± 4 Monate	ab Geburtsjahr 1990	316	170
Sechsjährige	6 Jahre ± 4 Monate,	ab Geburtsjahr 1990	319	174
Siebenjährige	7 Jahre ± 4 Monate,	ab Geburtsjahr 1990	306	162
Präpubertär Mädchen	7,5 -9 Jahre	ab Geburtsjahr 1985 Brust nach Tanner gleich 1 Hodenvolumen kleiner 4 ml	700	199
Jungen	10 Jahre ± 12 Monate			
Postpubertär	11 – 16 Jahre	ab Geburtsjahr 1985	1793	269
Erwachsene Frauen Männer	> 16 Jahre > 18 Jahre	ab Geburtsjahr 1982	624	138

**Tabelle 2:** Definition ausgewählte Altersgruppen

Bei Beschränkung auf diese Altersgruppen gehen **5575** Untersuchungen in die Auswertung ein, die sich bei ausschließlich erster Untersuchung im jeweiligen Altersabschnitt auf **2021** Datensätze reduzieren.

### Meldeanzahl (n=919)

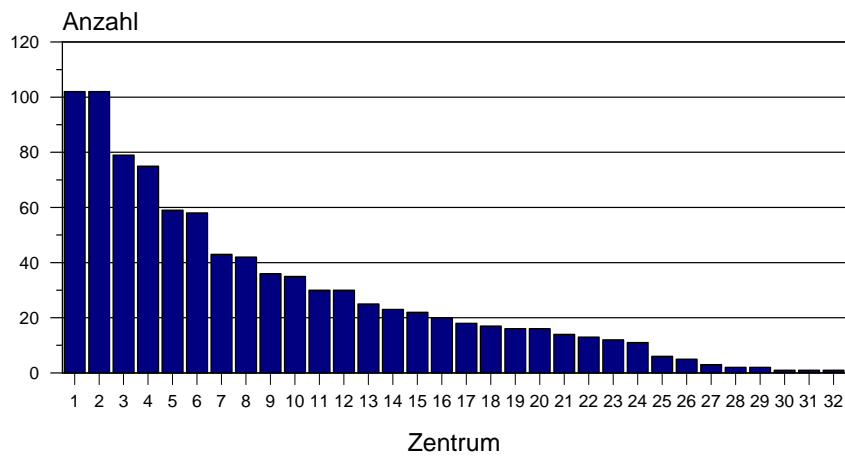


Abb. 9: Verteilung der Betreuungszahlen auf die Zentren

### Meldeanzahl (n=14046)

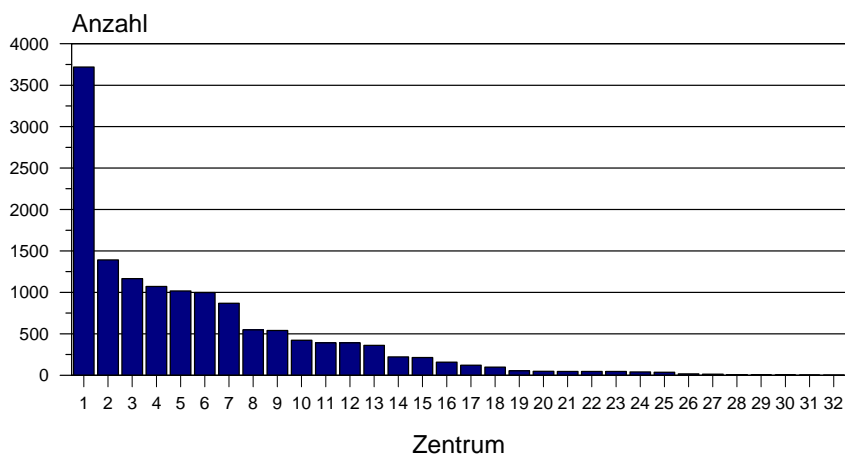


Abb. 10: Anteil der teilnehmenden Zentren an den dokumentierten Untersuchungsbögen

### Verteilung der Geburtsjahre

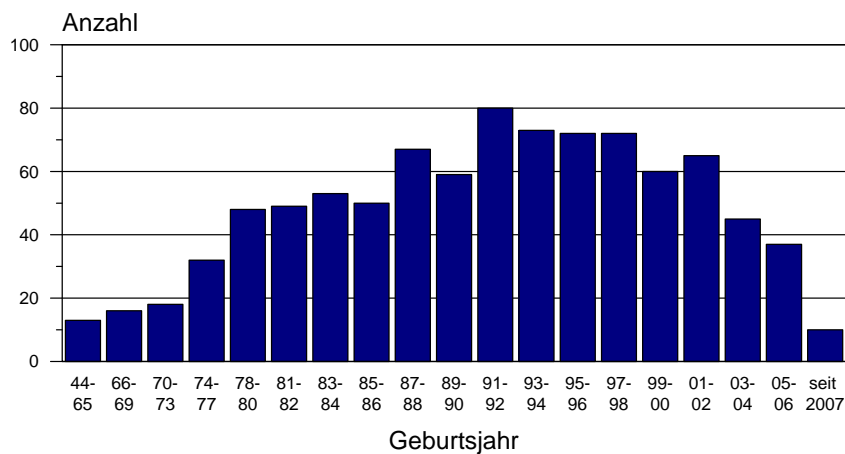
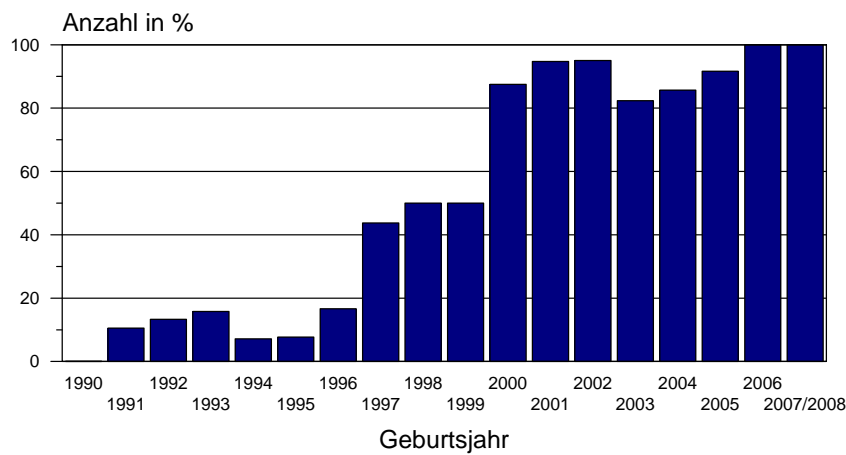


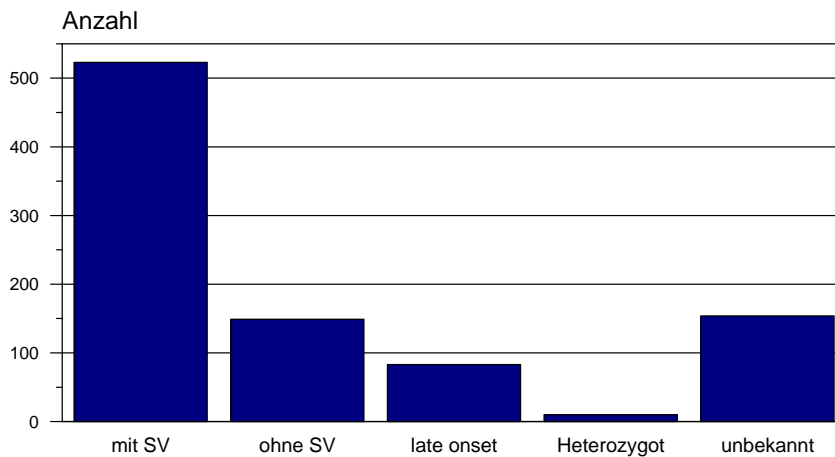
Abb. 11: Verteilung der Geburtsjahre der in der Datenbank erfassten Kinder

### Neugeborenencreening ab 1990 bei Kindern mit SV



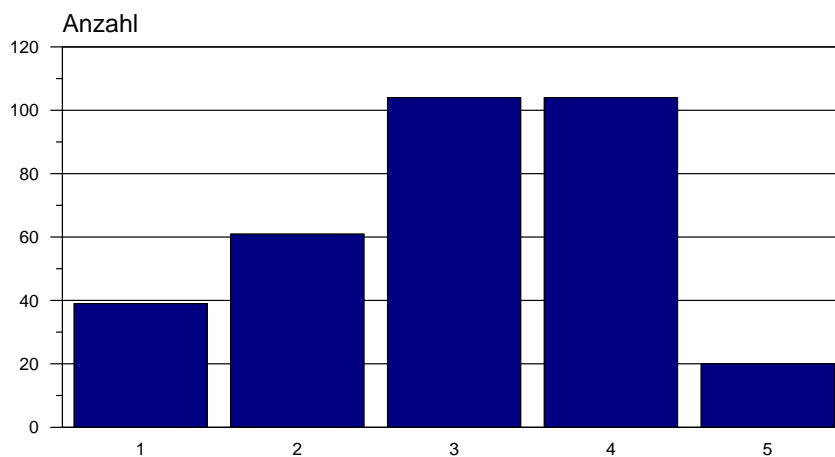
**Abb. 12:** Anteil der im Neugeborenencreening erkannten AGS-Fälle

### 21-OH-Defekt



**Abb. 13:** Verteilung der Phänotypen

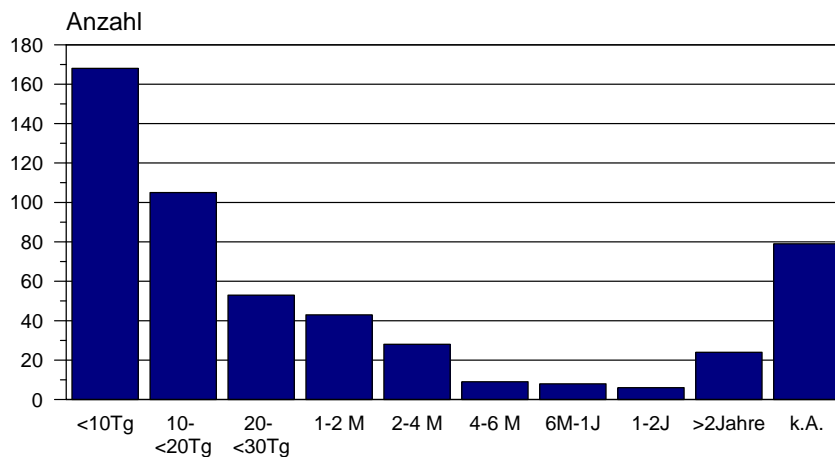
### Praderscores bei Mädchen (n=339)



**Abb. 14:** Verteilung des Praderscores bei den Mädchen

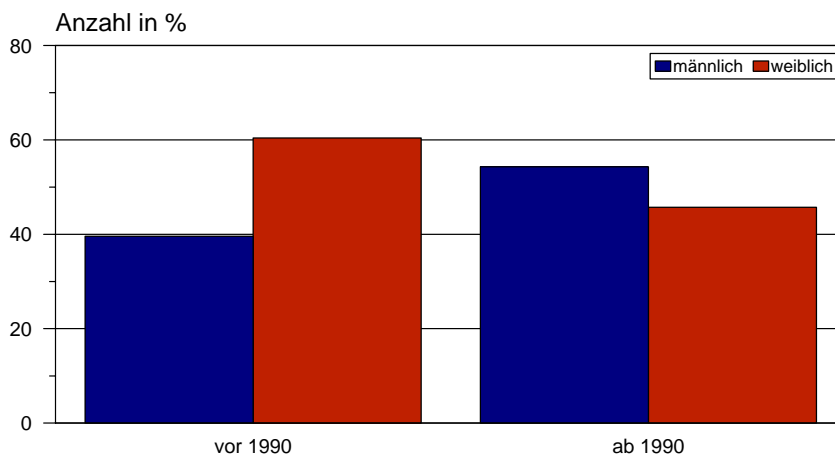


### Therapiebeginn bei Kindern mit Salzverlust (n=523)



**Abb. 15:** Verteilung des Therapiebeginns bei Kindern mit Salzverlust

### Geschlechterverteilung bei Kindern mit Salzverlust (n=523)



**Abb. 16:** Vergleich des Geschlechterverhältnisses unter den betreuten Kindern

Trotz des deutlichen zahlenmäßigen Zuwachses der Datenbank zeigt Abbildung 11, dass es nicht gelungen ist, die Erfassungsrate der neuen Fälle auf konstantem Niveau zu halten. Das liegt nicht nur am kürzeren Berichtszeitraum. Die Neuerfassungen erreichen nicht die Frequenz der historischen Zeiträume (bis 1999). Nimmt man die Angaben aus den Screeninglaboren für 2005 als Basis, so werden in unserer Datenbank etwa 25% der Neuerkrankungen erfasst.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Verteilung einiger Betreuungs- und Behandlungsparameter.

### Geschlechterverteilung

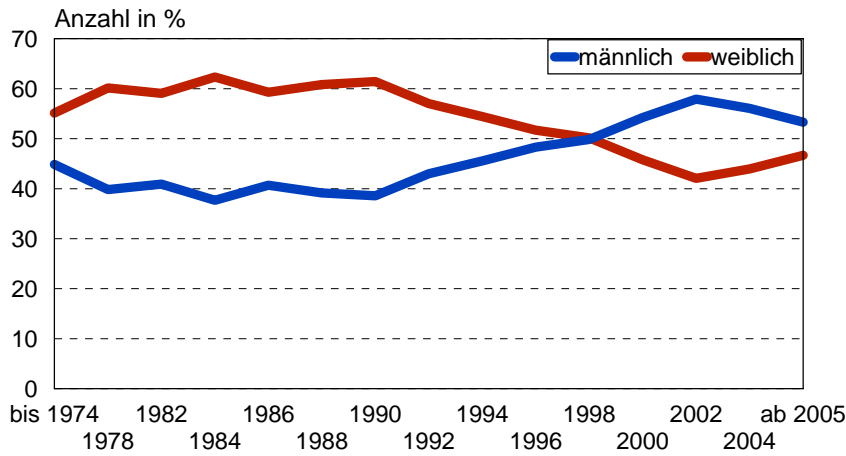


Abb. 17: Vergleich des Geschlechterrelation in Abhängigkeit vom Geburtsjahr

### Eingabe der Labordaten in PEDDA-QS

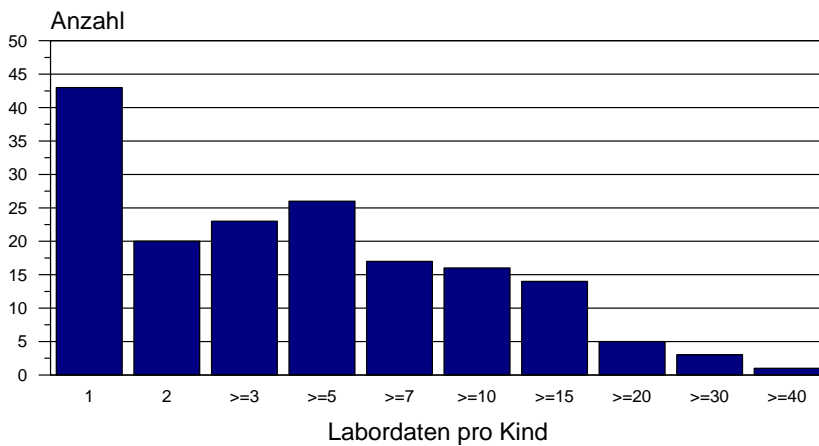


Abb. 18: Untersuchungszeitpunkte mit Labordateneingabe pro Kind

### Eingabe der Labordaten in PEDDA-QS

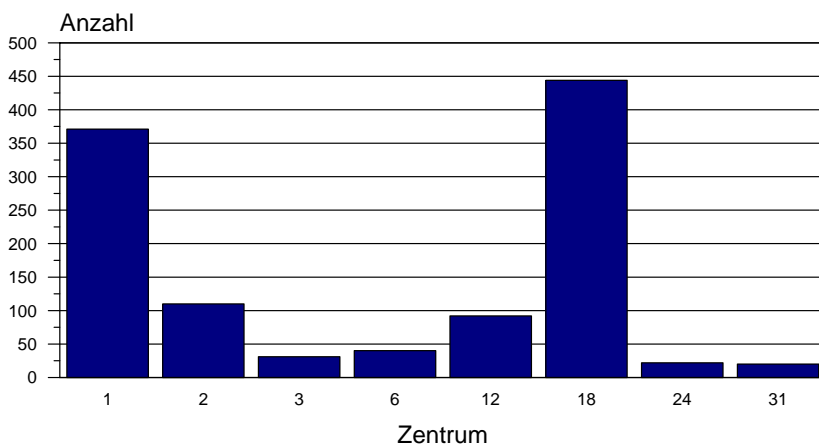
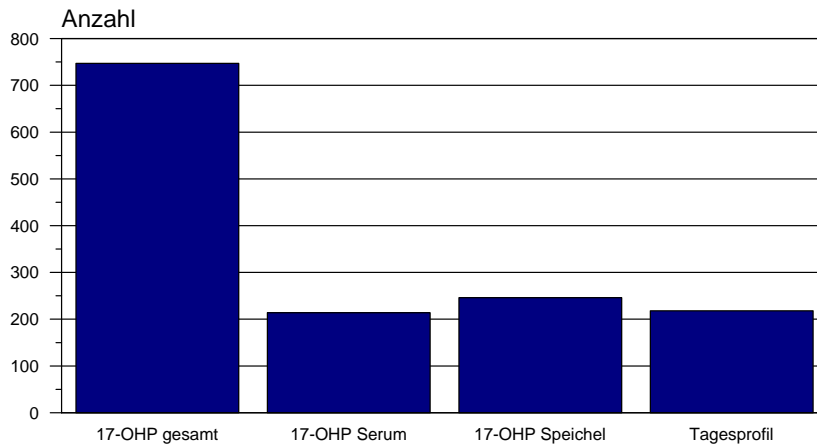


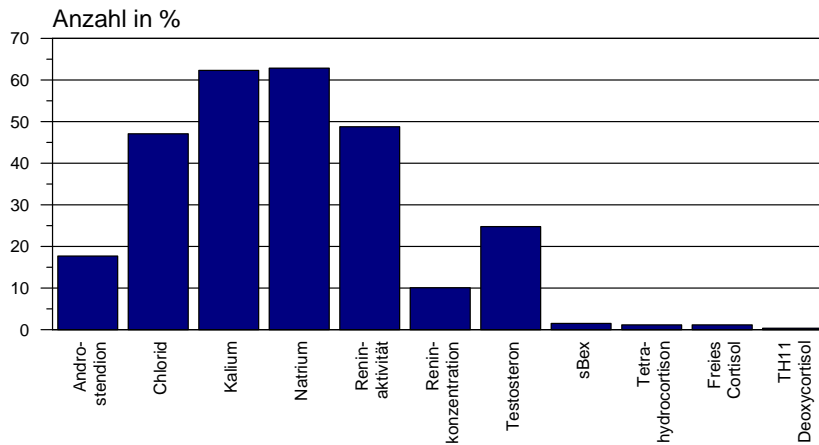
Abb. 19: Zentrumsaktivitäten in der Labordatendokumentationen

### 17-OHP



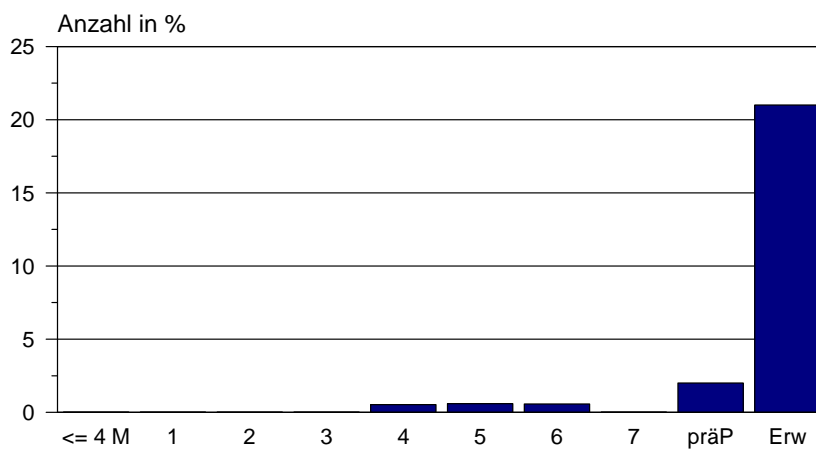
**Abb. 20:** Bestimmung des 17-OHP

### Labor

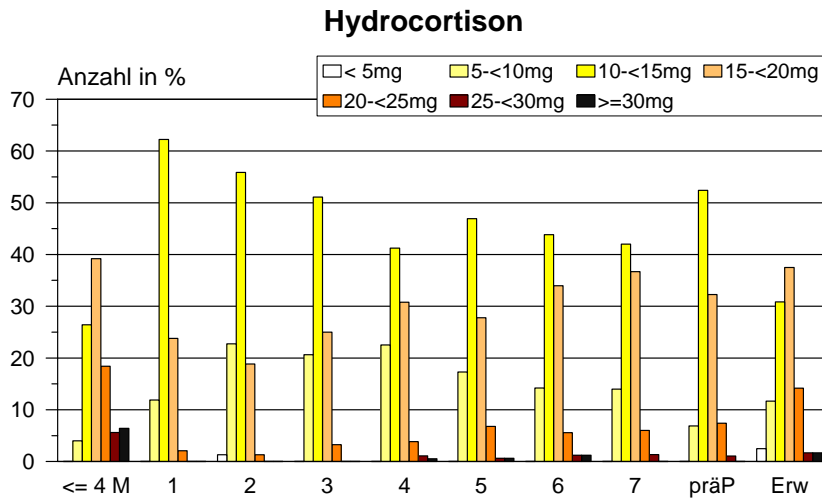


**Abb. 21:** Dokumentationshäufigkeit der einzelnen Laborparameter

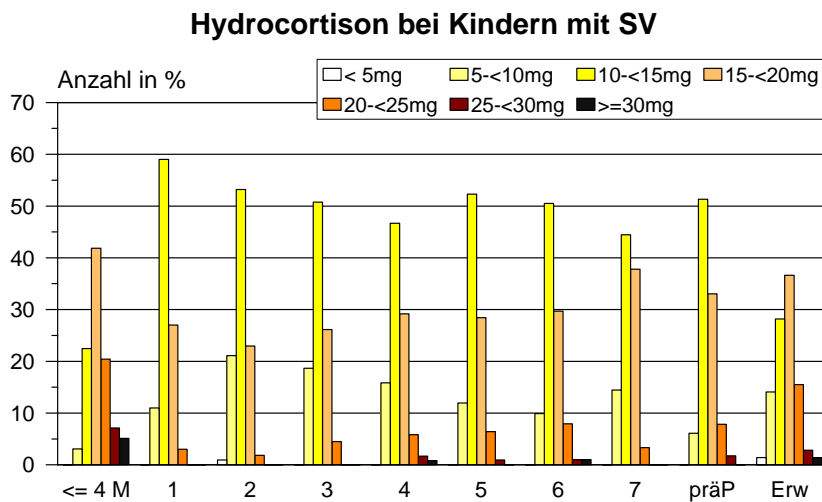
### Dexamethasongabe in den Altersgruppen



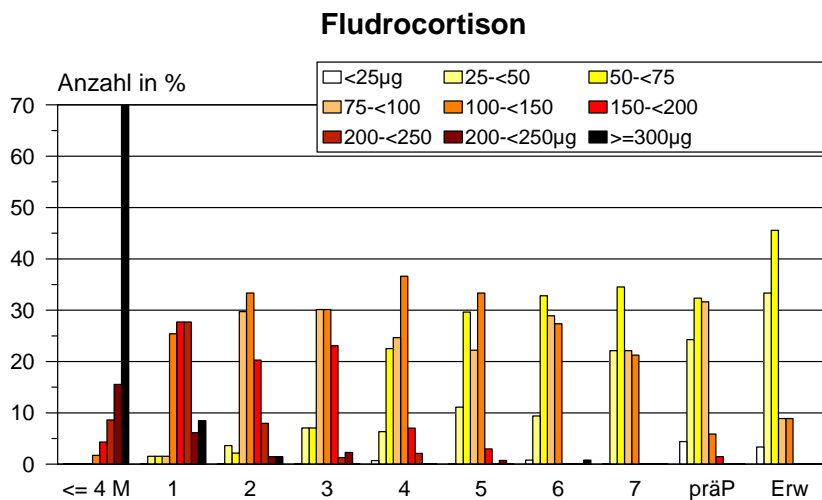
**Abb. 22:** Anteil der Dexamethasongaben in den Altersgruppen



**Abb. 23:** Verteilung der Hydrocortisongaben in ausgewählten Altersstufen (Angaben in mg je m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag)

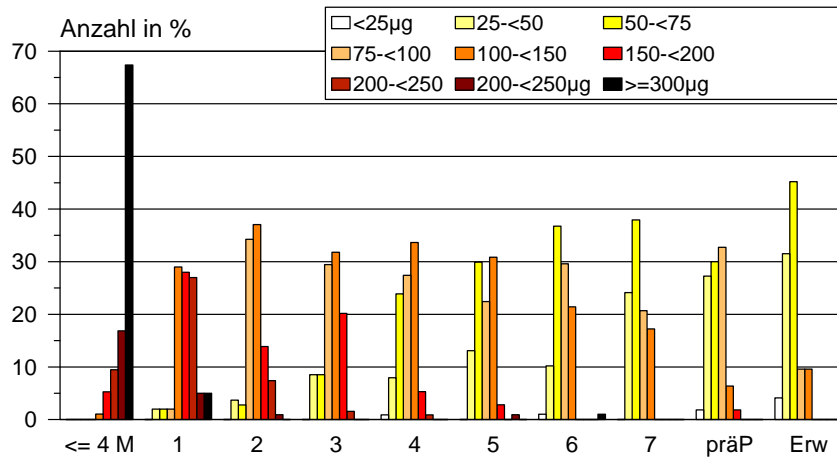


**Abb. 24:** Verteilung der Hydrocortisongaben in ausgewählten Altersstufen Bei Kindern mit Salzverlust (Angaben in mg je m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag)



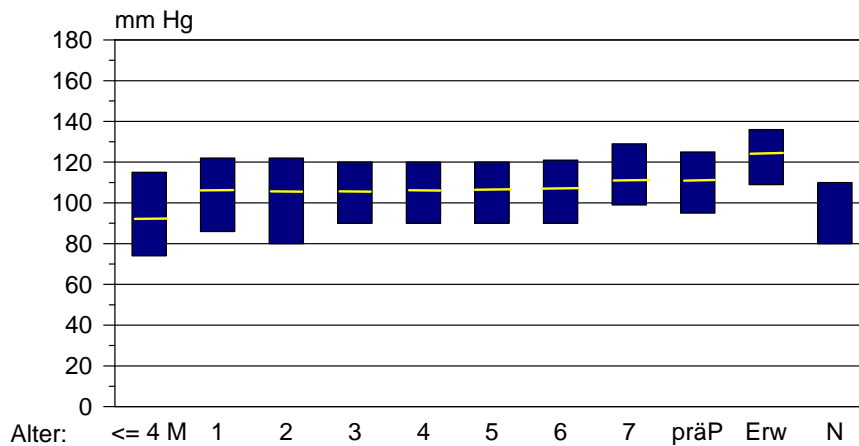
**Abb. 25:** Verteilung der Fludrocortisongaben in ausgewählten Altersgruppen (Angaben in µg je m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag)

### Fludrocortison bei Kindern mit SV



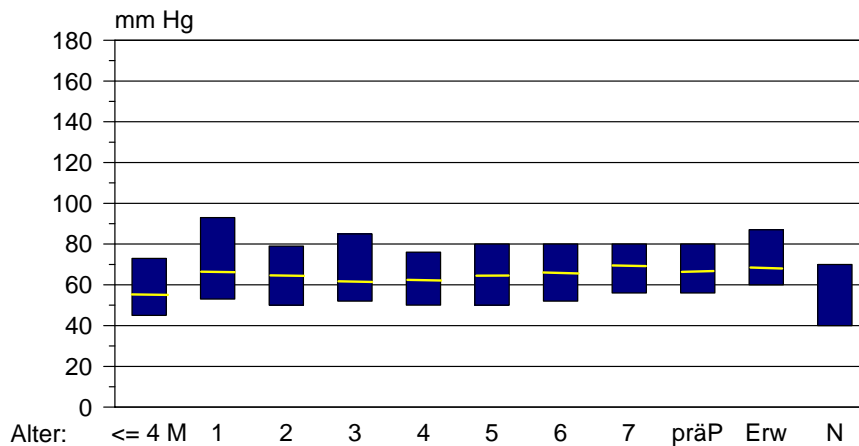
**Abb. 26:** Verteilung der Fludrocortisongaben in ausgewählten Altersgruppen bei Kindern mit Salzverlust (Angaben in µg je m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag)

### Blutdruck systolisch

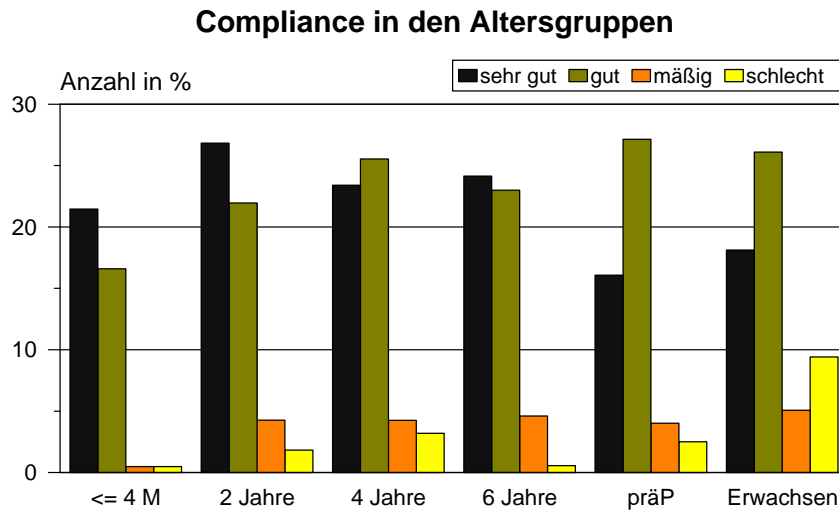


**Abb. 27:** Blutdruckverteilung (systolisch) in ausgewählten Altersgruppen (präP – präpubertäres Alter, N – Referenzpopulation)

### Blutdruck diastolisch



**Abb. 28:** Blutdruckverteilung (diastolisch) in ausgewählten Altersgruppen (präP – präpubertäres Alter, N – Referenzpopulation)



**Abb. 29:** Subjektive Bewertung der Compliance

Ein Vergleich dieser Darstellungen mit den vorausgegangenen Berichten zeigt einige Verschiebungen, deren Ursachen vielschichtig sind. Die Zahl der Zentren hat sich geändert und personelle Veränderungen in den Zentren werden sich ausgewirkt haben. Wir hoffen aber, dass die Diskussionen um unser Qualitätssicherungsprojekt mit dazu beigetragen haben, die eine oder andere Frage neu zu stellen und Behandlungsstrategien kritisch zu hinterfragen. Ein Beispiel dafür sind Änderungen in der Dosierung der Medikation. Diese Frage wird bei der Analyse der Erwachsenen deshalb eine besondere Rolle spielen.

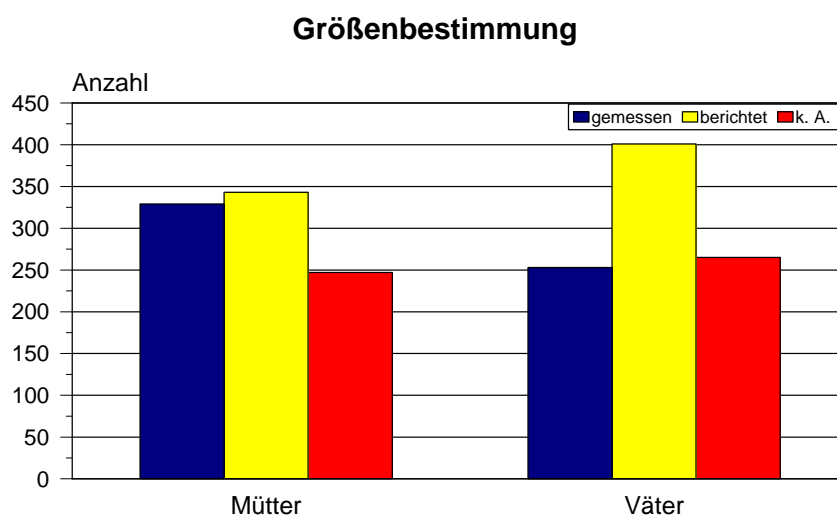
### 4.3. Körperliche Entwicklung bei Kindern mit AGS

Die Beurteilung der körperlichen Entwicklung ist nur unter Einbeziehung der Elterngröße sinnvoll. Statistisch gesehen liefern die verfügbaren Referenzwerte ausreichende Informationen für die allgemeine Beschreibung der Betreuungssituation, aber im Einzelfall kann sich ein Kind mit kleinen Eltern auch am unteren Rand des Referenzbandes altersgerecht entwickeln. Als Referenzwerte benutzen wir die in (6) veröffentlichten Werte von Kromeyer-Hauschild.

Unter Berücksichtigung der Akzeleration, bleibt zwischen mittlerer Zielgröße und den Referenzwerten ein Defizit von etwa 1-2 cm, die die Eltern der an AGS erkrankten Kinder im Durchschnitt kleiner sind als die Normalbevölkerung.

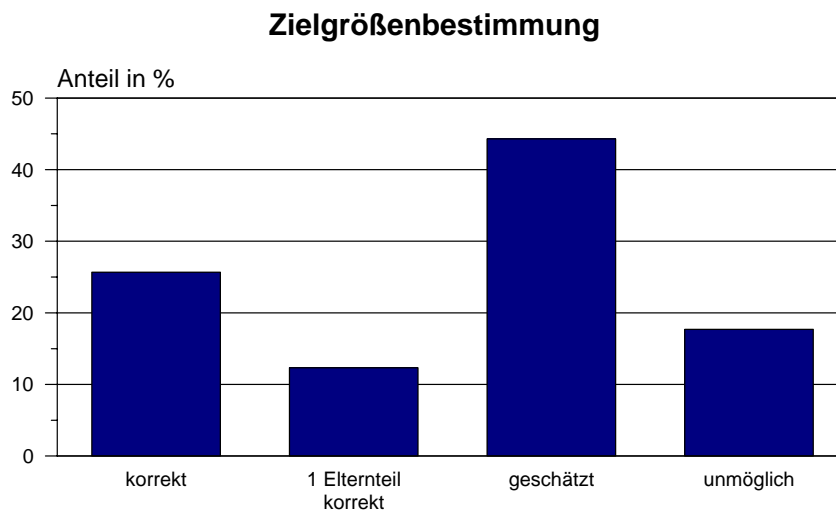
	Geburtsjahr	N	Vater	N	Mutter	N	Zielgröße	Referenz
Mädchen	alle Kinder	402	177,6 ± 7,8	408	164,9 ± 6,9	401	164,7 ± 6,1	168,2 ± 6,9
Jungen		338	177,1 ± 8,1	331	164,7 ± 6,7	331	177,4 ± 6,0	180,7 ± 6,9
Mädchen	ab 1990	221	178,5 ± 8,2	219	165,6 ± 6,9	218	165,6 ± 6,2	168,2 ± 6,9
Jungen		218	177,1 ± 8,4	214	164,7 ± 7,2	2149	177,4 ± 6,5	180,7 ± 6,9

**Tabelle 3:** Mittlere Zielgrößen für die am AGS erkrankten Kinder im Vergleich zu den Referenzwerten



**Abb. 30 :** Angaben zur Bestimmung der Elterngrößen

Wenn es um Fragen der Qualitätssicherung geht, sind die Größenangaben ein am leichtesten zu kontrollierendes Kriterium. Die genaue Betrachtung zeigt die Probleme, die sich in der Routine einstellen, wenn nicht ständig auf die genaue Registrierung dieser körperlichen Maße hingewiesen wird. Es wird sich zu häufig auf die Angabe der Patienten verlassen. Mittlerweile wurden zahlreiche unplausible Einträge korrigiert, aber es gibt noch etwa 200 Verlaufsuntersuchungen, für die keine Größenangaben vorliegen.



**Abb. 31:** Genauigkeit der Zielgrößenbestimmung

Für die abschließende Beurteilung der Ergebnisqualität ist es ein großes Manko, wenn die Zielgröße nicht adäquat bestimmbar ist. In unserem Datensatz können wir diese für 19% der erfassten Kinder nicht berechnen.

In detaillierten Betrachtungen beziehen wir uns auf die Tabelle 1 hervorgehobenen Altersstufen, und benutzen die jeweils erste Messung für ein Kind, damit nicht Kinder, die einer besonderen Betreuung bedürfen, überrepräsentiert sind. Die Grafik 32 zeigt, dass die Kinder in den ersten drei Lebensjahren ein Entwicklungsdefizit haben, das bis zum Alter von 5 Jahren ausgeglichen wird und anschließend zum vorzeitigen Körperwachstum führt. Im Vergleich zu Abbildung 8 ist dieser Effekt hier nicht so prägnant, was darauf zurück zu führen ist, dass problematische Fälle mit kurzen Untersuchungsabständen hier nicht übergewichtet sind. Trotzdem ist postpubertär dann das bis zum Erwachsenenalter weiter zunehmende Wachstumsdefizit erkennbar. In der Darstellung der auf die Zielgröße adaptierten Abweichungen werden diese Abweichungen noch deutlicher und reichen bis zum 7. Lebensjahr. Beim BMI registrieren wir dagegen eine nahezu stetige Zunahme.

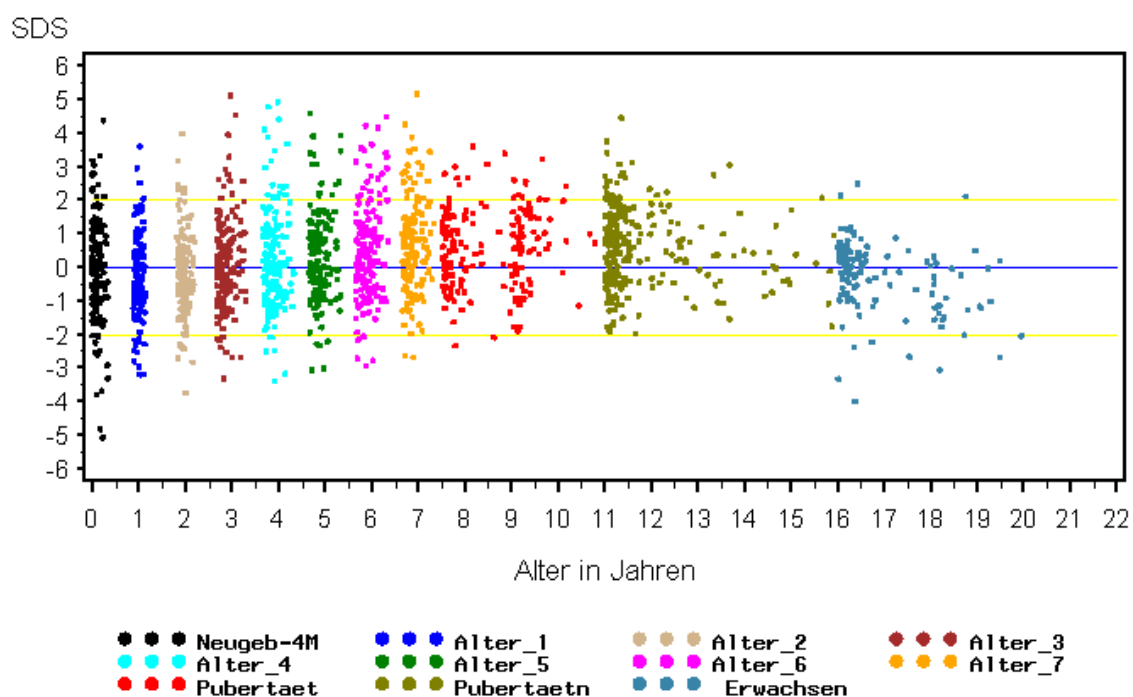
Die Abweichungen von der Referenzpopulation werden in nachfolgender Tabelle deutlich:



Altersgruppe	Anzahl Untersuchungen	SDS-Größe Mittelwert	SDS-Größe (adaptiert) Mittelwert	SDS - BMI
Neugeborene	381	-0.03	0.10	0.12
Einjährige	159	-0.64	-0.29	0.24
Zweijährige	198	-0.41	-0.05	0.33
Dreijährige	365	-0.19	0.13	0.55
Vierjährige	327	0.02	0.29	0.66
Fünfjährige	309	0.06	0.32	0.64
Sechsjährige	307	0.15	0.47	0.83
Siebenjährige	304	0.31	0.67	0.97
Präpubertär	692	0.06	0.53	0.91
Postpubertär	1766	-0.36	0.25	0.97
Erwachsene	616	-1.11	-0.25	0.74

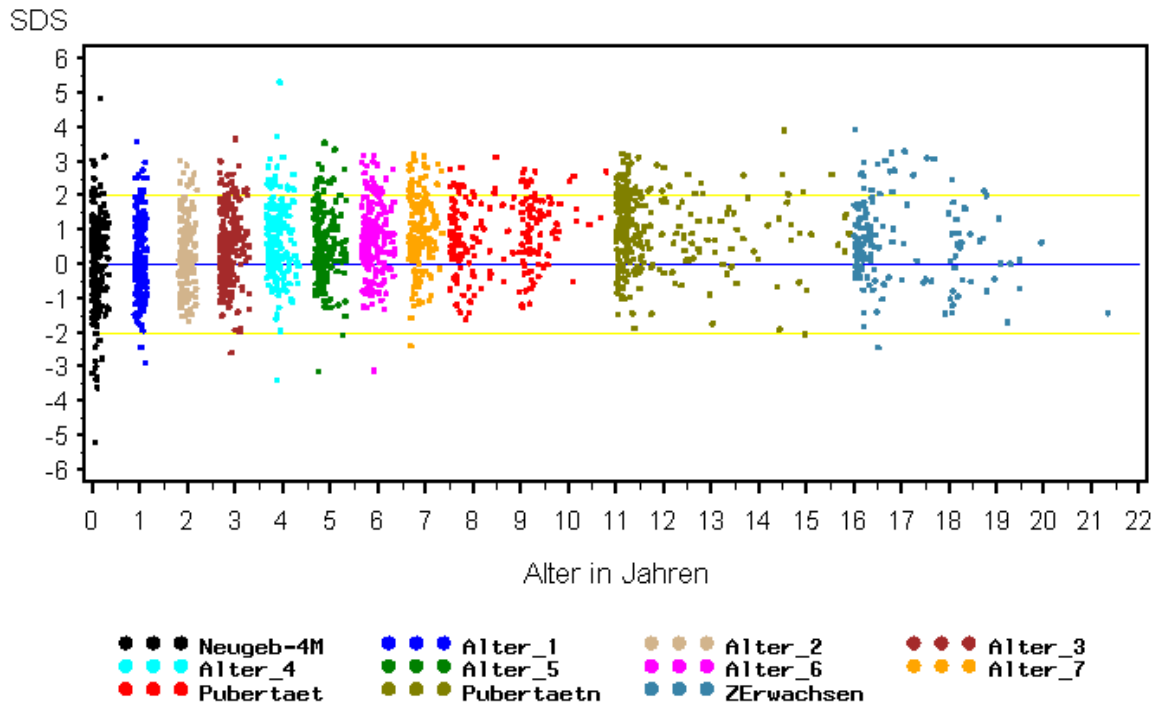
**Tabelle 4:** SDS-Abweichungen in ausgewählten Altersgruppen für die Körperhöhe und den Body-Mass-Index

### Größenabweichung vom Mittelwert



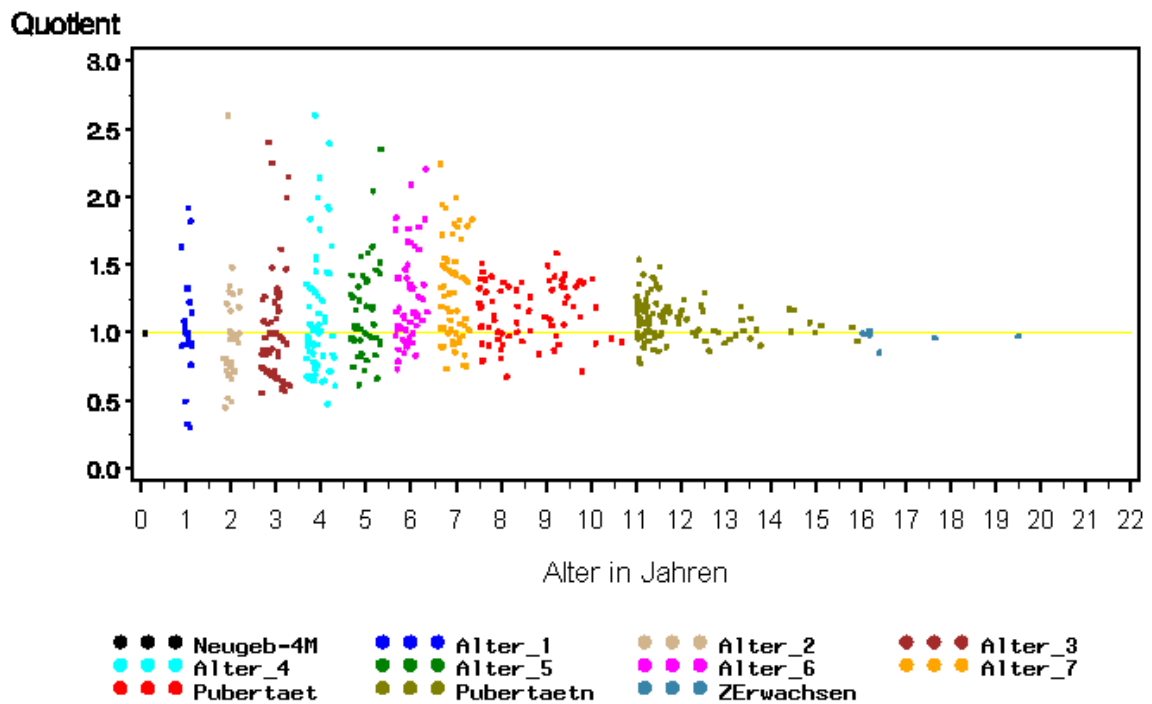
**Abb. 32:** Abweichung der gemessenen Körperlängen von den auf die Zielgröße alters- und geschlechtsadjustierten Referenzmittelwerten für ausgewählte Altersgruppen

## Abweichung des BMI



**Abb. 33:** Abweichung des Body-Mass-Index von den auf die Zielgröße alters- und geschlechtsadjustierten Referenzmittelwerten für ausgewählte Altersgruppen

## Knochenalter/Lebensalter



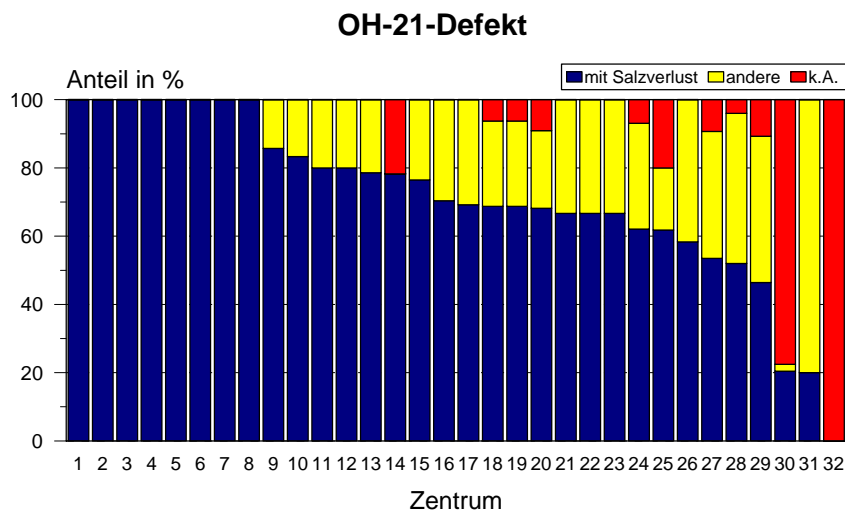
**Abb. 34:** Quotient Knochenalter/Lebensalter in einigen ausgewählten Altersgruppen

Vergleicht man Abbildung 32 mit Abbildung 8, so stellt sich der Wachstumsverlauf deutlich günstiger dar. Das mag insbesondere daran liegen, dass Patienten mit schwierig einzustellender Medikation oder schlechter Compliance, häufiger bestellt und kontrolliert werden.

Dadurch sind diese in der Abbildung 8 überrepräsentiert, während für Abbildung 32 nur der jeweils erste Untersuchungszeitpunkt einer Altersstufe berücksichtigt wurde. Trotzdem bleibt eine Wachstumszunahme ab dem dritten Lebensalter und ein Wachstumsdefizit bei Erwachsenen erkennbar.

#### 4.4. Zentrumsvergleiche zum AGS

Die Beschreibung der Betreuungssituation ist zwar ein wichtiger Bestandteil unseres Vorhabens, aber das Hauptziel ist die vergleichende Qualitätskontrolle. Hierfür werden die Zentren in anonymer Form gegenübergestellt. In die Zentrumsvergleiche werden keine retrospektiven Daten eingeschlossen, und es werden nur die Geburtsjahre ab 1990 berücksichtigt. Die nachfolgenden Grafiken zeigen die unterschiedlichen Ausgangssituationen der beteiligten Zentren. Die Unterschiede erscheinen durch teilweise kleine Zahlen aber gravierender, als sie sich in der Praxis darstellen.



**Abb. 35:** Verteilung der Phänotypen der Kinder ab Geburtsjahr 1990 in den Zentren

### Geschlechterverteilung

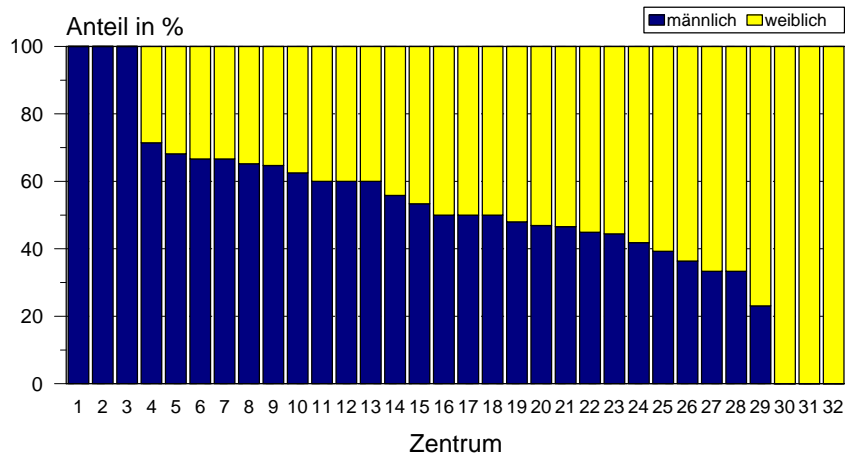


Abb. 36: Geschlechterverteilung der ab 1990 geborenen Kinder

### Behandlungsbeginn

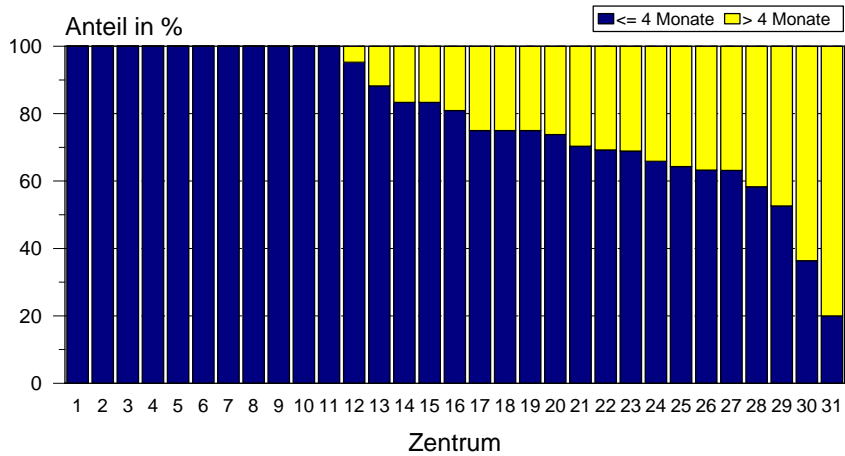


Abb. 37: Behandlungsbeginn der ab 1990 geborenen Kinder

### Behandlungsbeginn der Kinder mit Salzverlust

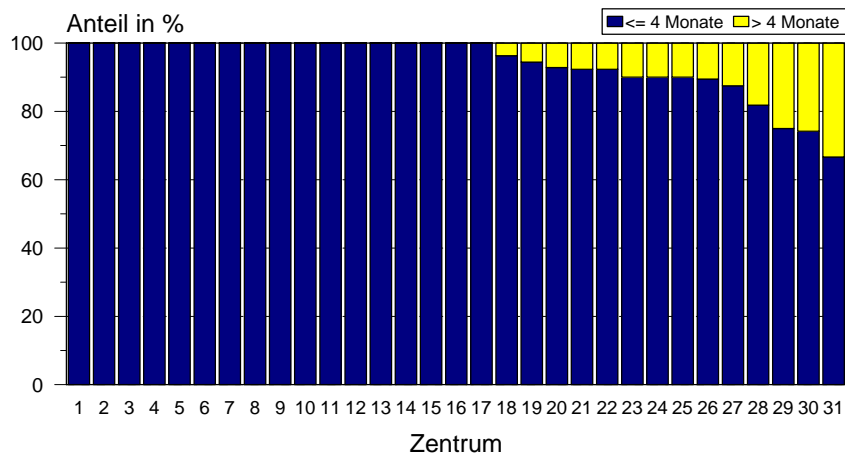


Abb. 38: Behandlungsbeginn der ab 1990 geborenen Kinder mit Salzverlust

Während sich die Ausgangssituation nur bedingt beeinflussen lässt, stellen die nachfolgenden Kriterien Unterschiede in den Betreuungskriterien dar.

Lücken in der Größenmessung entstehen teilweise dann, wenn Untersuchungstermine aufgrund medizinischer Notwendigkeit in kurzen Abständen vergeben werden müssen. In der ACCESS-Datei wurden solche Fehlwerte weitestgehend durch geeignete Schätzwerte ersetzt. In Zukunft müssen die Zentren selbst darauf achten, dass keine Lücken entstehen.

### Ermittlung der Zielgröße

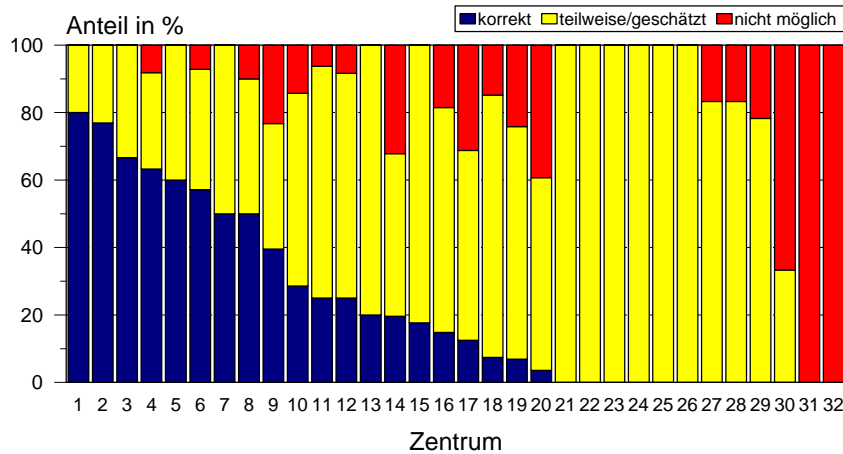


Abb. 39: Möglichkeit zur Bestimmung der Zielgröße der Kinder ab Geburtsjahr 1990

### Gendefektnachweis ab Geburtsjahr 1990

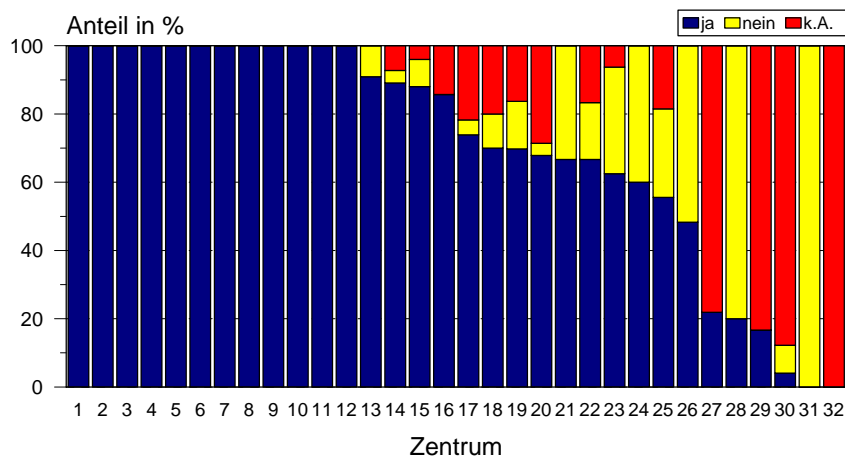


Abb. 40: Anteil der durchgeführten Gendefektnachweise

## **5. Outcomebewertung erwachsener Patienten mit AGS**

### **5.1. Zielstellung**

Das Vorhaben begann mit dem Ziel einer vergleichenden Qualitätssicherung in Anlehnung an die guten Erfahrungen in der Diabetesbetreuung. Unter den anfänglich 5 diskutierten endokrinen Erkrankungen Angeborene Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom, Wachstumshormonmangel, Pubertas praecox und Basedow-Hypothyreose konnte zuerst Einigung über die zu erfassenden Merkmale sowie die Auswertestrategie beim Adrenogenitalen Syndrom erzielt werden. Die Kontrolle der Wachstumsverläufe unter Berücksichtigung der in Tabelle 1 genannten Altersstufen zeigt, dass nicht in jedem Fall das Optimum erreicht wird. Das hat vielfältige Gründe, die im Behandlungsbeginn, der Compliance oder in nicht angezeigten Zusatzbelastungen liegen können. Außerdem müssen sich temporäre Abweichungen nicht zwangsläufig auf das Endergebnis auswirken.

Die gemeinsamen Diskussionen sowohl auf den AQUAPE-Treffen als auch auf den Arbeitsgruppensitzungen während der Jahrestagungen haben deutlich gemacht, dass es signifikante Unterschiede in der Betreuungssituation, den Kontrollmechanismen und in der Medikation gibt. Unsere Datenbank mit ihrem Gesamtumfang von etwa 1000 AGS-Patienten unter Einbeziehung historischer Daten bietet die Chance, aus den Endlängen der erwachsenen Patienten nach Einflussgrößen für das Outcome zu suchen.

### **5.2. Datenbasis**

Der älteste Patient in der Datenbank ist mittlerweile über 40 Jahre alt. Beschränkt man sich auf die Geburtsjahrgänge ab 1980 und setzt eine Mindestbeobachtungszeit bis zum 16. Lebensjahr bei Mädchen und bis zum 18. Lebensjahr bei Jungen stehen folgende Daten der Erwachsenenpopulation in unserer Datenbank :

**Stammdaten:**     **252** Erwachsene aus **21** Zentren  
                      davon **174** Frauen und **78** Männer

**163** Erwachsene aus 21 Zentren mit einem Geburtsdatum ab1980  
                      davon **124** Frauen und **39** Männer

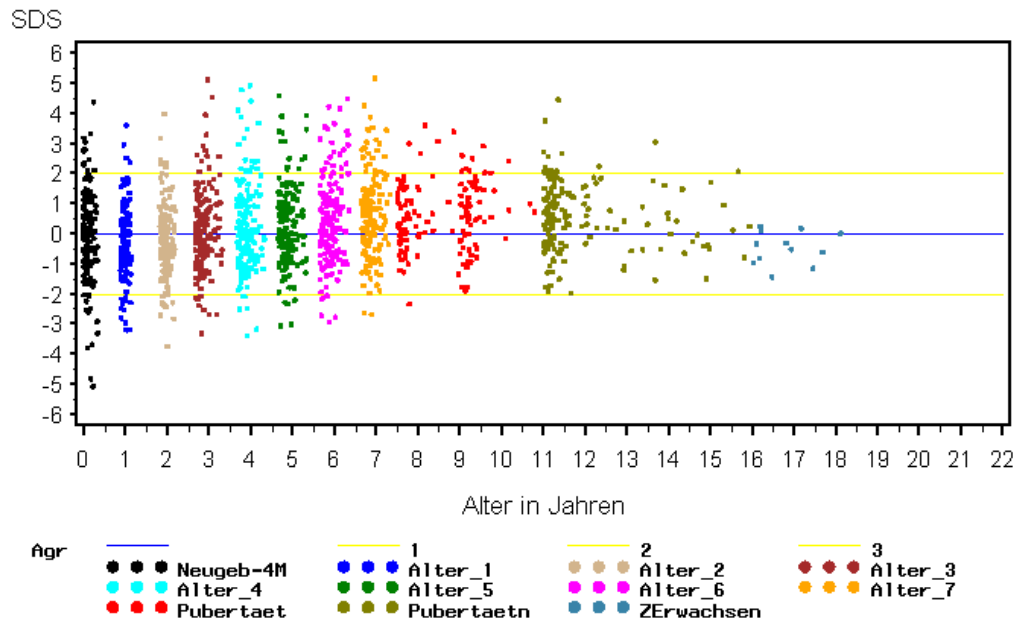
**118** Erwachsene aus **15** Zentren mit einem Geburtsdatum ab1980 und  
                      mindestens 7 Verlaufsuntersuchungen  
                      davon **91** Frauen und **27** Männer

**Untersuchungen: 5761** von 252 Erwachsenen auswertbar

**3767** für Erwachsene ab Geburtsjahr 1980

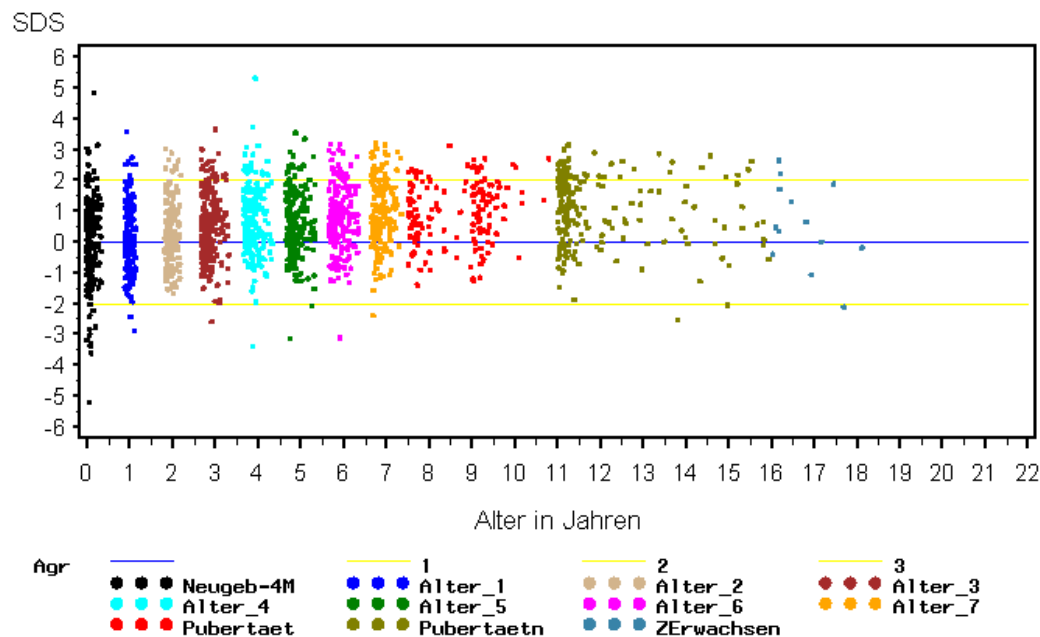
**3635** aus Verläufen mit mindestens 7 Kontrolluntersuchungen ab 1980

### Größenabweichung vom Mittelwert



**Abb. 41:** Abweichungen der gemessenen Körperlängen von den alters- und geschlechts-adjustierten Referenzmittelwerte der Verlaufsuntersuchungen ab Geburtsjahr 1990

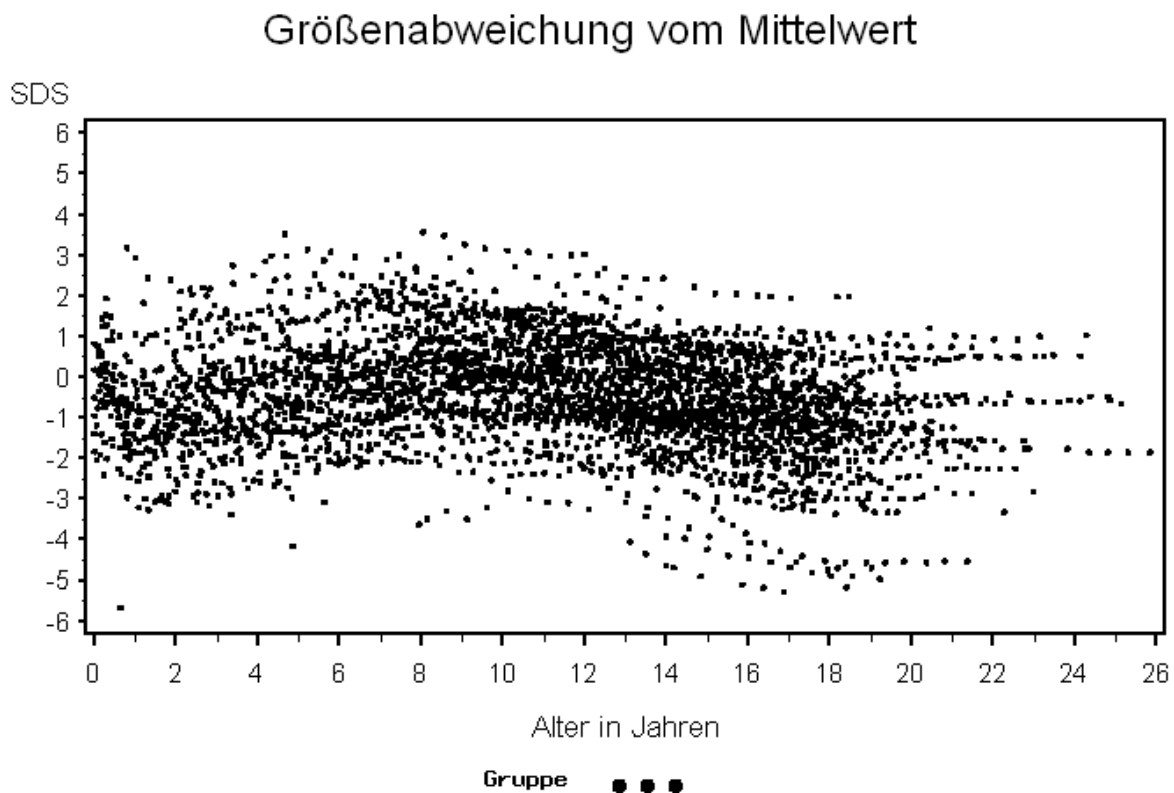
### Abweichung des BMI



**Abb. 42:** Abweichungen des Body-Mass-Index von den alters- und geschlechts-adjustierten Referenzmittelwerte der Verlaufsuntersuchungen ab Geburtsjahr 1990

Die SDS-Abweichungen für das Alter und den BMI zeigen auch für die Kinder ab Geburtsjahr 1990 ein ähnliches Bild wie die Gesamtdarstellung in Abbildung 32 und 33.

Um mögliche Ursachen zu identifizieren werden wir uns näher mit den Entwicklungsverläufen mittlerweile erwachsener Patienten beschäftigen. Für die Analysen stehen uns hierfür die oben genannten Datensätze von 252 Patienten zur Verfügung, die ab 1980 geboren wurden.

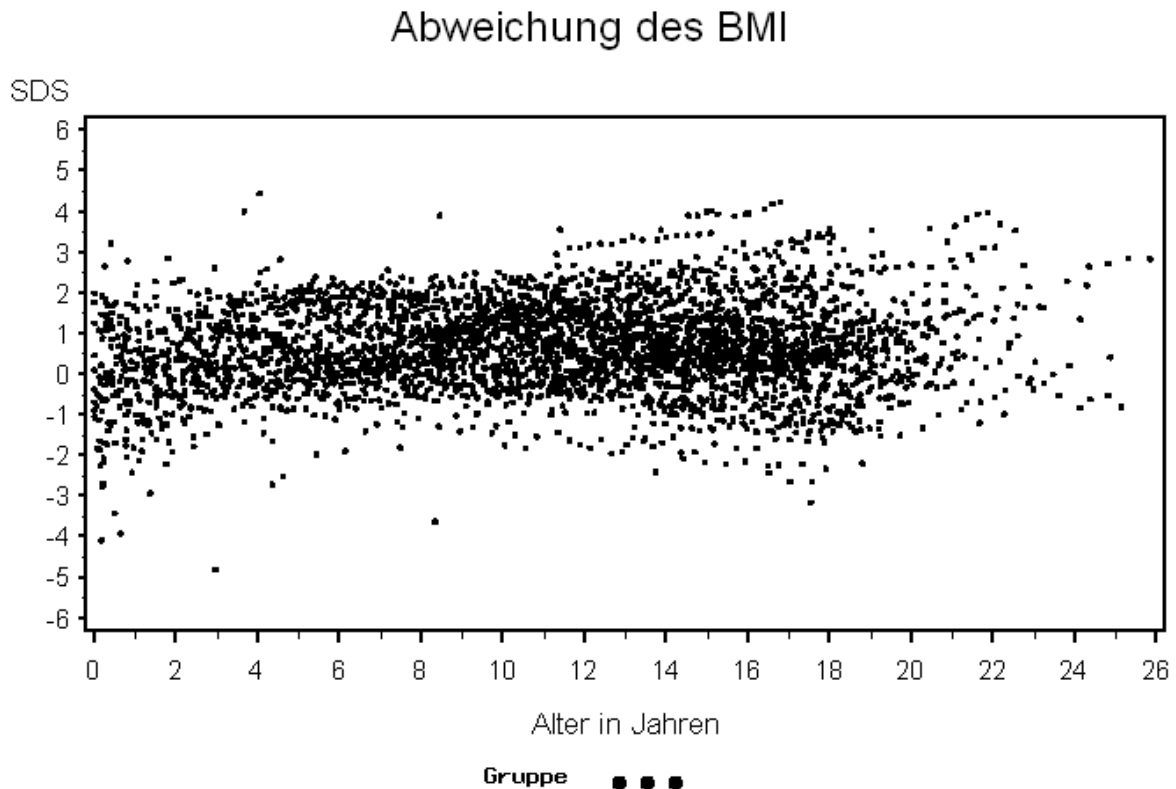


**Abb. 43:** Abweichungen der gemessenen Körperlängen von den alters- und geschlechts-adjustierten Referenzmittelwerte - Erwachsener ab Geburtsjahr 1980

Die bisherigen Analysen veranlassen uns zur Hypothese, dass das erste Lebensjahr und der Altersbereich zwischen 3 und 6 Jahren einen Ansatz für den Vergleich des Outcomes bieten. Das wird auch gestützt in Einzelbetrachtungen, wie wir sie im Bericht 2007 für Musterfälle präsentiert haben. Man erkennt Ausreißer, die näher betrachtet werden müssen.

Zwischenzeitlich wurden Einzeldarstellungen der Entwicklungsverläufe aller Erwachsenen erstellt und diese nach subjektiver Einschätzung in Gruppen mit gutem bzw. defizitärem Wachstumsverlauf eingeteilt. Auf dieser Basis werden wir im nächsten Schritt nach möglichen Einflussfaktoren für das unterschiedliche Outcome suchen.





**Abb. 44:** Abweichungen des Body Mass Index von den alters- und geschlechts-adjustierten Referenzmittelwerten - Erwachsener ab Geburtsjahr 1980

Die Diskussionen auf der 22. Arbeitsgruppensitzung der AQUAPE und zur Erarbeitung des Abstract für die Jahrestagung der DGE 2009 haben erste Ansätze für den statistischen Nachweis von Behandlungseffekten erbracht.

## 6. Weiterentwicklung

### 6.1. Datenbankmanagement

Eine Datenerfassung auf Papier ist für das AGS nicht mehr vorgesehen und sollte für die Angeborene Hypothyreose auch nur noch in der Übergangszeit bis zum Jahresende 2008 erfolgen. Die ACCESS-Datenbank wird zum Ende des Jahres 2008 archiviert und nicht mehr bedient. Solange aber nicht alle schriftlichen Einwilligungen zur Datenübertragung in PEDASQS vorliegen, müssen die beiden Datenstände weiter für die Auswertung in Magdeburg zusammengeführt werden.

Die neue technische Basis hat nicht nur den Vorteil, dass drei Qualitätssicherungsprojekte unter einer Oberfläche zusammengefasst werden, sondern bietet auch weitere Funktionalitäten. Die Nutzung dieser erweiterten Möglichkeiten erfordert aber zuerst die Eingabe

zusätzlicher Daten. Um z.B. die Arztbriefschreibung nutzen zu können, muss ein Personenbezug mit den entsprechenden Daten hergestellt werden. Für die Qualitätssicherung bleibt es weiterhin dabei, dass nur die anonymisierten Daten verwendet werden.

Die Daten werden auf Basis des von den Ulmer Kollegen erarbeiteten Programms im jeweiligen Zentrum einschließlich aller persönlichen Daten erfasst. Hieraus können für die Patientenbetreuung und für die tägliche Arbeit Dokumentationen, Auswertungen oder longitudinale Entwicklungsdarstellungen, wie sie in der Abbildung 7 zu sehen sind, erzeugt werden. Für die vergleichende Qualitätssicherung werden nur die für die allgemein verabredete Zielstellung notwendigen Daten nach Magdeburg weitergegeben. Die Auswertung wird organisatorisch wie bisher erfolgen, da diese in der verabredeten Form weiter durch das Institut für Biometrie und Medizinische Informatik in Magdeburg verantwortet wird. Es ist aber erforderlich, über neue Zielkriterien nachzudenken, die die Möglichkeiten des Programms PEDAS-QS besser nutzen.

## **6.2. Leitlinienentwicklung**

Leitlinien und Kontrolle durch das QS-Instrument sind Mittel die Patientenbetreuung bundesweit zu optimieren. Auf der 22. Arbeitsgruppensitzung hat Herr Mohnike den aktuellen Stand der Leitlinie „Konfirmationsdiagnostik bei auffälligem Neugeborenencreening für das Adrenogenitale Syndrom (AGS) vom Typ des 21-Hydroxylasemangels“ vorgestellt. Im Mai 2008 wurde nach der ersten DELPHI-Runde (bis 29.2.08) mit den Fachgesellschaften das APE-Positionspapier unter der Moderation von Frau Kopp abgestimmt. Für die Leitlinie sowie das integrierte Fließschema werden derzeit der Methodenreport sowie der Hintergrundtext verfasst.

Herr Krude stellte den aktuellen Stand der Leitlinie zur angeborenen Hypothyreose vor. Die Leitlinienentwicklung erfolgte evidenzbasiert mit Outcome-orientierter Literaturbewertung. Der Konsensfindungsprozess fand mit den relevanten Fachgruppen statt, so dass jetzt eine S3-Leitlinie angestrebt wird. Zur Einführung der Diskussion hat Herr Krude die wesentlichen Kernaussagen / Statements vorgestellt, die als Basis für die Festlegung der Auswertestrategie zur Angeborenen Hypothyreose herangezogen werden können.

## **6.3. Datenanalyse**

Veröffentlichungen zeigen im Zusammenhang mit Therapie und Outcome, dass die früh und hochdosierte eingeleitete Therapie bei der Angeborenen Hypothyreose einen entscheidenden Einfluss auf die kognitive Entwicklung hat. Ebenfalls wurden bei den neurologischen

Untersuchungen keine Auffälligkeiten gefunden. Langzeituntersuchungen relativieren diese sehr guten Outcome-Ergebnisse allerdings.

Das motiviert natürlich, die von uns erfassten Daten zu nutzen, um sich an dieser Diskussion zu beteiligen. Das bedeutet, dass es neben der vergleichenden Qualitätssicherung Aufgaben mit wissenschaftlichem Charakter gibt. Um dabei alle aktiven Kollegen gerecht zu beteiligen, müssen die Regeln der wissenschaftlichen Nutzung konkretisiert werden. Die in den Anfangsjahren formulierten Absprachen reichen dafür nicht mehr aus.

In Vorbereitung der 3. gemeinsamen Tagung der AGPD und APE in Bremen wurde von der AQUAPE der Entwurf solch eines Regelwerkes, in dem die Autorenschaft für wissenschaftliche Publikationen, die Daten aus dem Klinischen Register im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie (AQUAPE) verwenden, geregelt wird. Ergänzend hierzu wurden für die beiden Krankheitsbilder ‚Adrenogenitales Syndrom‘ und ‚Angeborene Hypothyreose‘ wissenschaftliche Gremien vorgeschlagen, die den Prozess begleiten und kontrollieren. Dieser Entwurf (siehe Anhang) wurde dem Vorstand der APE zur Entscheidung vorgelegt.

Inhaltlich konzentrieren wir uns beim AGS auf die Diskussion der Einflussgrößen für unterschiedliches Outcome. Hierzu werden speziell diejenigen 231 Patienten der Datenbank betrachtet, von denen es mindestens 7 Verlaufsuntersuchungen gibt.

Für die Angeborene Hypothyreose muss der Leitlinienentwurf in eine Auswertestrategie umgesetzt werden.

Eine der wesentlichen Hauptaufgaben wird weiterhin darin bestehen, die Kollegen für eine kontinuierliche Datenerfassung unter Einhaltung der Richtlinien zu motivieren. Außerdem sind wir ständig darum bemüht, weitere Zentren für unser Vorhaben zu gewinnen.

## 7. Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin: Qualitätssicherung in der Gesundheitsversorgung. Zuckschwerdt-Verlag, München 1999
2. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F et al. Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001, 149: 807-818.
3. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG.: Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res.* 2002;58(4):196-205.
4. Hargitai G, Solyom J, Battelini T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, Kovács J, Waldhauser F, Frisch H; MEWPE-CAH Study Group.: Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. *Horm Res.* 2001;55(4):161-71. Review
5. Joint LWEPES/ESPE CAH Working Group  
Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *Jornal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87: 4048-4053
6. Stickelbroeck Nike MML, van't Hof-Grootenboer Bep AE, Hermus Ad RMM, OTTEN Barto J and van't Hof Martin A. Growth Inhibition by Glucocorticoid Treatment in Salt Wasting 21-Hydroxylase Deficiency: In Early Infancy and (Pre)Puberty. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, 88: 3525-3530
7. Dötsch J, Hohenberger I, Riepe FG, Sippell WG, Dörr HG.: Serum cortisol and cortisone levels in newborns with congenital adrenal hyperplasia before the start of therapy. *J Endocrinol Invest.* 2005 May; 28(5):413-6.
8. Aycan Z, Ocal G, Berberoglu M, Cetinkaya E, Adiyaman P, Evliyaoglu O.: Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 19(3):245-51.
9. Völkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG.: Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2006 Jan; 117(1):e98-105.
10. Dörr HG.: Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:93-9. Review
11. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP.: Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1635-9. Epub 2007 Feb 13.
12. Riepe FG, Sippell WG.: Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Dec;8(4):349-63. Review.
13. Hoepffner W, Kaufhold A, Willgerodt H, Keller E.: Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience. *Horm Res.* 2008;70(1):42-50.

## 8. Vorträge und Poster zum Projekt

Mohnike, K.

Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie.

15. Jahrestagung der APE, Magdeburg, 6.-8. November 1998

Hoepffner, W.

Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie

17. Jahrestagung der APE, Salzburg, 10.-12. November 2000

Mohnike, K.; Röhl, F.-W.; Hoepffner, W. und APE-Arbeitsgruppe Qualitätssicherung

Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie am Beispiel des Adrenogenitalen Syndroms.

18. Jahrestagung der APE gemeinsam mit der Herbsttagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, 9.-11. November 2001, Lübeck

Röhl, F.-W.; Mohnike, K.; Viezens, F.; Lux, A.

Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie

47. Jahrestagung der GMDS, Berlin, 09.09.-12.09.2002

Mohnike, K.; Röhl, F.-W.; Hoepffner, W.; APE-Arbeitsgruppe 'Qualitätssicherung'

Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie am Beispiel des Adrenogenitalen Syndroms.

98. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin in Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, 18.-21. September 2002

Hoepffner, W.; Röhl, F.-W.; Mohnike, K.

AGS-Datenbank im Rahmen der Qualitätssicherungsprogramme der APE

19. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie, 22.-24. November 2002, Recklinghausen

Lieberwirth, M.; Ernst, K.; Pöttsch, S.; Hoepffner, W.; Homoki, J.; Klinghammer, A.; Leitner, C.; Röhl, F.-W.; Waldhauser, F.; Mohnike, K.

Langzeitbetreuung bei Adrenogenitalem Syndrom (AGS) infolge 21-OH-Mangel. Wachstum, Endlänge und Gewichtsverlauf.

21. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie, 5.-7. November 2004, Bergisch-Gladbach

O. Hiort

Vorschlag zur Gründung einer Kommission Qualitätssicherung/Leitlinien

1. Gemeinsame Tagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie (APE) und Pädiatrische Diabetologie (AGPD), 4.-6. November 2005, Münster

R. Holl, F.-W. Röhl, K. Mohnike

Elektronische Datenbank zur vergleichenden Qualitätssicherung in der APE

1. Gemeinsame Tagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie (APE) und Pädiatrische Diabetologie (AGPD), 4.-6. November 2005, Münster

H. Krude, M. Bettendorf

Leitlinienentwicklung zur angeborenen Hypothyreose

1. Gemeinsame Tagung der Arbeitsgemeinschaften Pädiatrische Endokrinologie (APE) und Pädiatrische Diabetologie (AGPD), 4.-6. November 2005, Münster

K. Mohnike

Adrenogenitales Syndrom infolge 21-Hydroxylasemangel: vergleichende Qualitätssicherung.

104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin;

11. – 14.09.2008, München: Posterpreis der DGKJ für den Postervortrag.

## **Anhang**

### **Regelwerk „Autorenschaft für Publikationen, Analysen und Ergebnisse im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie“**

#### **1. Vorbemerkungen**

Wissenschaftliche Arbeit unterliegt rechtlichen und standesrechtlichen Regelungen, Verhaltensregeln wie der Deklaration von Helsinki und professionellen Normen. Die durch die DFG verabschiedeten Empfehlungen zur Guten klinischen Praxis sollen wissenschaftlichen Fehlverhalten vorbeugen. (1)

Das vorliegende Werk regelt die Autorenschaft für wissenschaftliche Publikationen, die Daten aus dem Klinischen Register im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie (AQUAPE) verwenden.

#### **2. Ziele:**

- Qualitätssicherung durch Entwicklung von Leitlinien  
Ein zentrales Ziel ist die Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie. Hierfür wird von der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in Kooperation mit anderen Fachgesellschaften an der Entwicklung von Leitlinien bei verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters gearbeitet. Solche Leitlinien haben die Verbesserung und Weiterentwicklung des diagnostischen oder therapeutischen Vorgehens zum Ziel. Der Erarbeitung von Leitlinien kommt in der Pädiatrischen Endokrinologie eine weitere, besondere Bedeutung zu. Eine Einrichtung zur Versorgung der Patienten muss neben dem Angebot an fachlich qualifiziertem ärztlichem Personal auch über eine personelle Infrastruktur verfügen, um den speziellen Bedürfnissen zu entsprechen. Daher ist es erforderlich eine Struktur zu entwickeln, wie betroffene Kinder optimal versorgt werden können. Auch aus diesem Grund ist eine zentrale Aufgabe die Ausarbeitung von fachspezifischen Empfehlungen, Leitlinien und Standards in der Behandlung und Diagnostik.
- Aussagen zu gesundheitspolitischen Fragen der Versorgung der betroffenen Kinder und Jugendlicher in Deutschland und Strukturen schaffen für eine optimale Patientenversorgung. Ziel ist es, eine Versorgung in spezialisierten Zentren voranzutreiben, da die bestmögliche Patientenversorgung Personal mit speziellen Kenntnissen erfordert.
- wissenschaftlich fundierte Aussagen zu Fragestellungen auf der Basis möglichst großer Stichproben
- Evaluation des NG-Screening
- Publikation qualifizierter Daten national und international

#### **3. Zugriff auf die Daten:**

Grundsätzlich haben die beteiligten Zentren Zugriff auf Ihre erfassten Daten im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie, die selbst regelmäßig zum Aufbau des Datenpools beitragen.

Epidemiologisch/wissenschaftliche Fragestellungen können - nach vorheriger Aufstellung eines Projektplanes und Vorstellung an das AQUAPE-Gremium - durch Mitglieder der AG

bearbeitet werden. Externe Forscher haben nur in Zusammenarbeit mit einem/mehreren Mitglied/ern der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung Zugang zu den Daten, und zwar nur nach ausdrücklicher Zustimmung durch das AQUAPE-Gremium.

Primärdaten als Grundlage von Veröffentlichungen müssen auf haltbaren und gesicherten Trägern in der Institution, wo sie entstanden sind, für mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. (1, Empfehlung 7)

Die Originaldaten verbleiben aus Gründen des Datenschutzes im beteiligten Zentrum, lediglich anonymisierte Daten werden im Institut für Biometrie und Informatik in Magdeburg gesichert und für statistische Analysen genutzt und veröffentlicht.

#### **4. Publikation**

Publikationen zu Projekt/Studienstrategien, Globalergebnissen und Ergebnissen der Projekt/Studienfragestellung erfolgen durch den Projekt/Studienleiter, den Projektstatistiker und Mitglieder der AG entsprechend ihrem speziellen Beitrag zum Projekt/Studie.

Die Autorenschaft richtet sich wesentlich nach der Art der Publikation (Kasuistik, Übersichtsartikel, Projektauswertungen) und der Aktivität der Beteiligten.

Bei kasuistischen Mitteilungen sind immer die behandelnden Kliniken zu beteiligen. Die Initiative kann auch von der behandelnden Klinik ausgehen.

Übersichtsartikel enthalten in der Regel keine neuen, d.h. unveröffentlichte Ergebnisse. Hier benennt der federführende Autor oder der Senior-Autor die Co-Autoren entsprechend der eingebrachten Komponenten.

Die Struktur der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie bringt es mit sich, dass multizentrisch Daten erfasst werden. Da aus diesem Grund viele Personen beteiligt sind, können Auswahl und Reihung der Autoren schwierig sein. Grundsätzlich gilt, dass als Autoren einer wissenschaftlichen Publikation diejenigen, aber auch nur diejenigen genannt werden sollen, die zur Konzeption und Planung bzw. zur Analyse und Interpretation der Daten und zur Formulierung des Manuskripts wesentlich beigetragen und einer Veröffentlichung zugestimmt haben. Einbringen von dokumentierten Patienten in eine Studie/Projekt führt nicht zwangsläufig zur Mitautorenschaft. In allen Publikationen, die Studien/Projektfragen behandeln, sollten im Addendum alle teilnehmenden Kliniken evtl. auch mit Angabe der Zahl der vollständig dokumentierten Patienten und des verantwortlichen Arztes aufgelistet sein.

Zur Reihenfolge der Autoren gilt, dass der Erstautor in der Regel die Person ist, die das Manuskript verfasst hat. Die Stelle als Letztautor kann der Studien/Projektleiter beanspruchen, falls er nicht schon Erstautor ist. Sind mehrere Studien/Projektleiter an einer Studie beteiligt, so einigen sich diese nach Maß ihrer Beteiligung über die Letztautorenschaft. Die übrigen Autoren werden von den an der Studie/Projekt beteiligten Studien/Projektleitern benannt und in eine Reihenfolge gebracht. Corresponding Author ist in der Regel der hauptverantwortliche Projektleiter. Doktoranden sind als Mitautoren zu berücksichtigen, wenn die Ergebnisse ihre Dissertation Teil der Publikation sind.

Bei Unstimmigkeiten über die Autorenschaft kann der Vorstand der APE zur Schlichtung herangezogen werden.

Alle Publikationen aus der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie sind mit einem Zusatz zu versehen, der auf die AQUAPE hinweist.

## **5. Bewerbung um ein Wissenschaftliches Projekt:**

Grundlage jedes Antrags ist eine schriftliche Projektskizze mit folgenden Inhalten:

- Titel des Vorhabens
- Hintergrund (warum sollte diese Auswertung stattfinden, welche Vorkenntnisse/Daten und evtl. eigene Vorarbeiten existieren),
- Fragestellung als wissenschaftliche Hypothese formuliert
- Methode (Statistik-Design),
- Angabe über die mitwirkenden Personen
- Angabe über die zeitlichen Rahmenbedingungen,
- Angaben über die geplante Veröffentlichung der Daten (Kongresse, Publikation, Autorenschaft)

Grundsätzlich sollte die Skizze so formuliert sein, dass sie eindeutig die Voraussetzungen für die Annahme als wissenschaftliche Publikation erfüllen kann. Die Skizze kann jederzeit eingereicht werden.

Wissenschaftliche Auswerteprojekte sollten primär von aktiven Teilnehmern der Initiative formuliert und koordiniert werden. Wenn außenstehende Personen oder Institutionen oder pharmazeutische Firmen Anfragen stellen, so müssen diese Projekte unter Federführung aktiver Anwender und unter vorheriger Information des Wissenschaftlichen Beirates erfolgen. Eine adäquate Finanzierung des Aufwandes ist notwendig.

Das Gremium der AQUAPE tritt bei Bedarf zweimal im Jahr (Jahresmitte und Jahresende) zusammen, ggf. in Form einer Diskussion über e-mail, um Kosten, Zeit und bürokratischen Aufwand zu reduzieren.

## **6. Bewertung der Projektskizze:**

Vorschläge für neue Projekte werden als Projektskizze dem Gremium der AQUAPE vorgestellt. Das Gremium diskutiert, ob die geplante Methode der Fragestellung angemessen ist und informiert den Antragsteller über seine Entscheidung. Danach kann die Auswertung dieser Fragestellung beginnen.

Andere am Thema ebenfalls interessierte Arbeitsgruppen haben die Möglichkeit, ihr Interesse gegenüber dem Wissenschaftlichen Beirat zu äußern, das den Kontakt zu den Erstautoren herstellt. Bei Konflikten entscheidet die erste qualifizierte Projekt-Skizze.

Nach Ablauf der Diskussionszeit von höchstens 8 Wochen wird das Thema an die Antragssteller zur Bearbeitung übergeben. Bei der Übernahme wird ein Termin vereinbart, bis zu dem ein abgabefertiges Manuskript vorgelegt werden soll. Wird dieser um mehr als 3 Monate ohne Begründung überschritten, so gibt der Bearbeiter das Thema zurück.

Das Projekt wird mit den geplanten Zeitvorgaben auf der Homepage aufgeführt. Die Originaldatensätze verbleiben im Institut für Biometrie und Informatik in Magdeburg, nur aggregierte Datensätze ohne Identifikation einzelner Kliniken werden weitergeleitet.



## **7. Zusammensetzung des Gremiums:**

Die Mitglieder des Gremiums sind wissenschaftliche anerkannte Fachleute in der Pädiatrischen Endokrinologie. Das Gremium setzt sich aus folgenden Mitgliedern zusammen.

1. Leiter der AQUAPE, Mohnike
2. Biomathematiker, Röhl
3. Informatiker, Holl, Grabert
4. Leiter der AG Nebenniere, Dörr
5. Leiter der AG Schilddrüse, Krude

außerdem weitere zu wählende Mitglieder der APE, als wissenschaftlicher Beirat, die selbst nicht mehr unter Publikationsdruck stehen. Sie werden vom Vorstand der APE mit Zustimmung der Mitglieder über einen Zeitraum von 3 Jahren berufen. Vorschlag:

1. Andler, Datteln
2. Brämswig, Münster
3. Frisch, Wien
4. Hoepffner, Leipzig
5. Rabl, München
6. Willig, Hamburg

Die Wahlperiode soll 3 Jahre betragen.

## **8. Aufgaben des Gremiums:**

Vertrauensvolle Kooperation aller Beteiligten fördern und die Bürokratie möglichst gering halten.

- Vorauswahl auf der Grundlage der Projektskizzen
- Koordination der Darstellung und Diskussion
- Vergabe des Projektes
- Überwachung der Durchführung, bei fehlender Aktivität kann die Projektvergabe zurückgezogen werden
- Kontakte und Absprachen zur Koordination vor dem Einreichen von Abstracts für Kongresse (national oder international). Hier muss vor allem im Sinne aller Beteiligten kritisch überdacht werden, welche möglichen negativen Konsequenzen aus der Publikation für die Gesamtgruppe entstehen könnten (z. B. Missbrauch im Konkurrenzkampf um die Patienten).
- Information über den aktuellen Stand der Projekte im Rahmen des Anwendertreffens

## **Literatur**

- (1) Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis (DFG-Empfehlungen)
- (2) Richtlinien zur Autorenschaft in internationalen Journalen (<http://icmje.org>)

## Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Kollegen, die aktiv an unserem Projekt beteiligt sind. In die in diesem Bericht präsentierten Daten zum AGS sind Untersuchungen aus den nachfolgenden Zentren eingegangen. (alphabetisch geordnet)

Aue	Kinderklinik
Berlin	Charite Universitäts-Kinderklinik
Bochum	Endokrinologikum Ruhr
Bremen	Zentralkrankenhaus Nord
Chemnitz	Kinderklinik
Cottbus	Kinderarztpraxis
Dresden	Gemeinschaftspraxis
Dresden	Universitäts-Kinderklinik
Erlangen	Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche
Essen	Universitäts-Kinderklinik
Frankfurt	Universitäts-Kinderklinik
Halle/Saale	Kinderklinik
Hamburg	MVZ Dr. Commenz
Hannover	Medizinische Hochschule
Heidelberg	Universitäts-Kinderklinik
Hildesheim	St. Bernward Kinderklinik
Homburg	Universitäts-Kinderklinik
Jena	Universitäts-Kinderklinik
Kiel	Universitäts-Kinderklinik
Krefeld	Kinderklinik
Köln	Städtische Kinderklinik
Köln	Universitäts-Kinderklinik
Leipzig	Universitäts-Kinderklinik
Lübeck	Universitäts-Kinderklinik
Magdeburg	Universitäts-Kinderklinik
München	Gauting Kinderarztpraxis
Münster	Universitäts-Kinderklinik
Nürnberg	Cnopfsche Kinderklinik
Stade	Elbekliniken Kinderklinik
Tübingen	Universitäts-Kinderklinik
Ulm	Endokrinologikum
Ulm	Universitäts-Kinderklinik
Wien	Universitäts-Kinderklinik