

# **Arbeitsgruppe Qualitätssicherung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie**

## **AQUAPE**

### **Bericht 2009**

Ulrich Dittmann  
Dr. Friedrich-Wilhelm Röhl

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, Ulrich Dittmann, 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 12.11.2009

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung	1
2.	Entwicklung des Qualitätssicherungsprojektes	2
2.1.	Programmplattform PEDDA-QS	2
2.2.	Leitlinienentwicklung	4
2.3.	Auswertestrategie	5
2.3.1.	Adrenogenitales Syndrom	5
2.3.2.	Connatale Hypothyreose	6
2.4.	Veröffentlichung von Ergebnissen	8
3.	Aktueller Datenbestand	9
3.1.	Adrenogenitales Syndrom	9
3.2.	Angeborene Hypothyreose	11
4.	Auswertung der Datenbank zur angeboren Hypothyreose	13
4.1.	Geburtszeitpunkt	13
4.2.	Behandlungsergebnisse	17
4.3.	Körperliche Entwicklung	22
4.4.	Zentrumsvergleiche zur angeborenen Hypothyreose	25
5.	Ausblick	28
5.1.	Datenmanagement	28
5.2.	Publikationen	29
6.	Literatur	30
7.	Vorträge und Poster zum Projekt	31
8.	Anhang	33
	Regelwerk „Autorenschaft für Publikationen, Analysen und Ergebnisse im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie“	33
	Danksagung	37

## 1. Einleitung

Mit der Weiterentwicklung der Technik und strikter Orientierung auf elektronische Datenerfassung in der Medizin war es auch für das Qualitätssicherungsprojekt der APE notwendig, die Papiererfassung abzulösen. Diese Umstellung war nicht nur ein technischer Prozess sondern wurde für die intensive Diskussion inhaltlicher Aspekte und die Abstimmung mit anderen Aktivitäten zur Betreuung chronischer Erkrankungen von Kindern genutzt. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Schaffung einer gemeinsamen Datenplattform für die Pädiatrische Endokrinologie, die Diabetologie und die Adipositasbetreuung.

Die Verknüpfung der in der Pädiatrie entwickelten Qualitätssicherungsprojekte wurde mit dem Ziel verfolgt,

1. Kosten für Parallelentwicklungen zu sparen,
2. die praktische Arbeit durch Nutzung einer gemeinsamen elektronischen Plattform zu vereinfachen,
3. die Einheit des Fachgebietes zu unterstreichen und zu präsentieren und um
4. als Hauptziel optimale Behandlungsstrategien für die Patienten. zu entwickeln.

Für das Adrenogenitale Syndrom wurde dieser Prozess 2007 abgeschlossen. Für die angeborene Hypothyreose wurde 2008 mit dem Umstellungsprozess begonnen. Basis dafür war die Weiterentwicklung von PEDAS-QS durch die Ulmer Kollegen.

Im vorliegenden Bericht werden wir weniger auf das Programmsystem eingehen, sondern uns auf die Darstellung der Abstimmung zwischen der ACCESS-Basis und PEDAS-QS, die Merkmalsanpassung und die inhaltliche Aspekte eines Vorschlages zur Auswertestrategie zur Angeborenen Hypothyreose konzentrieren. Die AGS-Daten werden nur als Übersicht präsentiert ohne die Gesamtauswertung mit den aktuellen Daten zu präsentieren.

Die praktische Umsetzung in Magdeburg wurde durch das Praktikum von Herrn Ulrich Dittmann unterstützt. Dazu gab es eine enge Zusammenarbeit und rege Diskussionen mit den Ulmer Kollegen, die die Datenerfassung in das Gesamtkonzept von PEDAS-QS eingebunden und den Datentransfer nach Magdeburg realisiert haben. Die Resultate dieser Arbeit wurden zuletzt auf der 23. Arbeitsgruppensitzung der AQUAPE im Juni 2009 in Mainz vorgestellt und diskutiert.

Die Arbeitsgruppensitzungen, die für ein solches Vorhaben von fundamentaler Bedeutung sind, wären ohne die industrielle Sponsorschaft durch die Firma NOVO NORDISK nicht denkbar. Die AQUAPE versteht sich als Teil der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und stimmt die Vorhaben mit dem Vorstand ab. Eine wichtige Grundlage unserer Arbeit sind die Drittmittelvereinbarungen mit der Medizinischen Fakultät der Otto-

von-Guericke-Universität Magdeburg sowie der Universität Ulm. Wir sind den Selbsthilfeorganisationen `AGS-Initiative e.V.` und `Schmetterlinge e.V.` dankbar für die Unterstützung unseres Vorhabens. Hier erhalten Patienten Kenntnis und Information zur Zielstellung der Qualitätssicherung und können auf die betreuenden Ärzte zugehen.

Da das Qualitätssicherungsprojekt in enger Beziehung zum Netzwerk „Störungen der somato-sexuellen Differenzierung: Molekulare Grundlagen, Evaluation von Behandlungsstrategien und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit uneindeutigem Genitalstatus“ stand, hoffen wir, dass auch aus dieser Zusammenarbeit Publikationen entstehen, die eine positive Ausstrahlung auf die Qualitätssicherung haben. Auf den Jahrestagungen werden die Arbeitsgruppensitzungen für die Fortsetzung konstruktiver Diskussion genutzt. Auf der 4. Gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie in Kiel ist der Qualitätssicherung Raum für eine komplette Sitzung eingeräumt worden.

Im vorliegenden Bericht wird der aktuelle Datenbestand zur congenitalen Hypothyreose in einer ersten umfassenden Auswertung präsentiert, die auf die jetzt vorliegende S3-Leitlinie (Publikation auf der AWMF-Homepage durch den Leitlinienkoordinator Prof. Krude ist in Vorbereitung) abgestimmt wurde. 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**

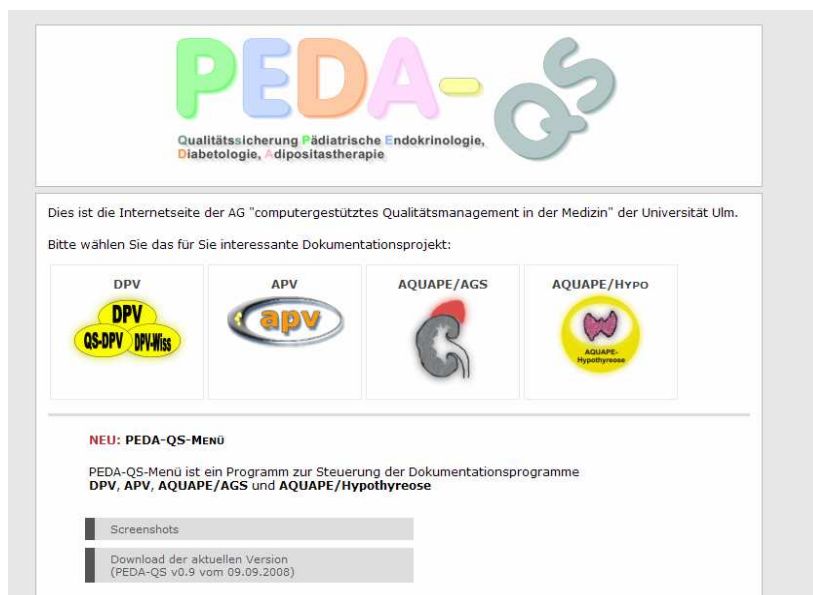
### **2.1. Programmplattform PEDA-QS**

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. Die patientenbezogene Datenhaltung ist dezentral organisiert. In die zentrale Datenbank werden die Parameter in pseudomischierter Form eingespeist, zusammengefasst und als SAS-Dateien für die Auswertung bereit gestellt. Die Umstellung von der ACCESS-Datenbank auf PAEDA-QS wurde zunächst für das Adrenogenitale Syndrom getestet. Im März 2008 wurde die erste anwendungsbereite Version für das Krankheitsbild der congenitalen Hypothyreose vorgestellt. Im PAEDA-QS wurden die ursprünglichen Erhebungsbögen digitalisiert und durch

Laborparameter sowie weitere Personen bezogenen Daten zur direkten Arztbriefschreibung ergänzt. Die Startseite führt zu den einzelnen Anwendungen.

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 transferiert, um die technische Kommunikation zu testen. Von diesem Zeitpunkt an konnten diejenigen Zentren, die ihre Einwilligung zur Datenübertragung aus der ACCESS-Datei nach Ulm gegeben hatten, auf die bisher erfassten Daten zugreifen, um die eingegebenen Daten zu prüfen.



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

Die Datenübertragung war keine 1:1-Übernahme der ACCESS-Struktur, sondern die vorhandenen Daten mussten auf das Gesamtkonzept von PEDAS-QS angepasst werden. So sollte z.B. – durchaus ein logischer Schritt – zwischen der Erst- und den Folgeuntersuchungen kein Unterschied mehr gemacht werden.

Um einen solchen Vergleich durchführen zu können, müssen die Beobachtungsvariablen in Bezeichnung und Format in beiden Datenbanken übereinstimmen, was zahlreiche Umbezeichnungen und Formatanpassungen nach sich zog. Die beiden Datenbanken bestehen zudem jeweils aus mehreren Tabellen. Die ACCESS-Datenbank hat die Tabellen „Patient“, „Erstuntersuchung“ und „Verlaufsuntersuchung“. PEDAS-QS fasst die Erst- und Verlaufsuntersuchungen zusammen, besteht aber für die Laborwerte aus mehreren Tabellen, weil z.B. die Einheiten extra geführt werden. Da zu den Kriterien der Plausibilitätsprüfung die

Kontrolle der Untersuchungszeitpunkte gehört, in der ACCESS-Datenbank die Ersterfassung und die erste Untersuchung oft am gleichen Tag realisiert werden, musste hier eine Überarbeitung vorgenommen werden, die die ursprüngliche Datenstruktur ändert.

Der mühsame Prozess der Datenübertragung und des Datenabgleichs wird in der Praktikumsarbeit von Herrn Dittmann [15] beschrieben.

## **2.2. Leitlinienentwicklung**

Beide Erkrankungen – AGS infolge 21-Hydroxylasemangel und Angeborene Hypothyreose – werden im Neugeborenen-Screening mit dem Ziel der vollständigen und frühzeitigen Erkennung sowie der qualitätsgesicherten Therapie erfasst. In der Kinder-RL (zuletzt geändert am 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009; Nr. 114: S. 2 672, Anlage 2 erweitertes Neugeborenen-Screening, §10) wird bei screeningpositivem Befund der Kontakt zum Pädiatrischen Endokrinologen empfohlen. Damit hat die APE als zuständige Fachgesellschaft auch einen spezifischen Betreuungsauftrag, durch Leitlinien und QS-Instrument die Patientenbetreuung bundesweit zu optimieren.

Auf der 22. Arbeitsgruppensitzung der AQUAPE im September 2008 war die Leitlinienentwicklung ein Schwerpunkt der Diskussion. Zur Einführung der Diskussion hat Herr Krude die wesentlichen Kernaussagen / Statements vorgestellt, die als Basis für die Festlegung der in diesem Bericht verwendeten Auswertestrategie zur Angeborenen Hypothyreose dienen.

Inzwischen ist die Arbeit soweit gediehen, dass eine voll ausformulierte S3-Leitlinie vorliegt. Hier wird in der Zielstellung die Bedeutung des Neugeborenen-Screenings betont, dass ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn für die normale Entwicklung der Kinder entscheidend ist. Für die Behandlung der Primären Angeborenen Hypothyreose existieren allerdings keine Studien zur Dosierung des Schilddrüsenhormons, die prospektiv und randomisiert angelegt waren. In mehreren retrospektiven Studien konnte mit mittlerweile erwachsenen Patienten gezeigt werden, dass die Behandlung mit L-Thyroxin bei den meisten Patienten zu einer normalen körperlichen und mentalen Entwicklung führt. Die vorliegenden Daten aus verschiedenen Studien erlauben somit eine evidenzbasierte Behandlung der Primären Angeborenen Hypothyreose.

Die Leitlinie fasst die wichtigsten Erkenntnisse zu Diagnose und Therapie bis zu den Therapiekontrollen zusammen und gibt einen Überblick, an Hand welcher verfügbaren Evidenzen die Behandlung durchgeführt werden soll. Letztendlich muss aber jeder Fall individuell betrachtet und entschieden werden. Das sollte möglichst in einem

kinderendokrinologischen Zentrum oder zumindest in Zusammenarbeit mit einem Kinderendokrinologen geschehen.

## **2.3. Auswertestrategien**

### **2.3.1. Adrenogenitales Syndrom**

In die Auswertung können nur Datensätze eingehen, die einige Grundforderungen bezüglich der Vollständigkeit und Qualität der Daten erfüllen. Darüber hinaus kann der Zentrumsvergleich nur unter Berücksichtigung solcher Zentren erfolgen, die eine Mindestanzahl an Patienten betreuen, sich aktiv an der Datenerfassung beteiligen und die Verlaufsdaten für die Patienten eingegeben haben.

Die Auswertung orientiert sich dabei an den Schwerpunkten

- Darstellung des Ist-Zustandes,
- Zentrumsvergleiche anhand ausgewählter Kriterien,
- körperliche Entwicklung des Patienten und
- Outcomebewertung auf Basis von Langzeituntersuchungen.

An den ersten drei Schwerpunkten hat sich seit der ersten Präsentation im Bericht 2002/2003 wenig geändert. Dem 4. Schwerpunkt haben wir uns erstmals im Bericht 2007 gewidmet.

Beim Ist-Zustand werden die Verteilung der Betreuungszahlen und Geburtsjahrgänge, der Anteil der im Neugeborenencreening erkannten AGS-Fälle und die Verteilung der Phänotypen dargestellt. Weitere Merkmale sind die Geschlechtsverteilung und das Alter bei Therapiebeginn der Patienten mit Salzverlust. Auch die subjektive Bewertung der Compliance in den Altersgruppen sowie die Blutdruckverteilung (systolisch und diastolisch) werden ausgewertet.

Die körperliche Entwicklung der Patienten stellt einen Schwerpunkt der Analyse dar. Dazu gehören Angaben zur Bestimmung der Elterngrößen und der Zielgröße. Die Abweichungen der gemessenen Körperlängen werden in „Standard Deviation Scores“ von den auf die Zielgröße alters- und geschlechtsadjustierten Referenzmittelwerte angegeben.

Die Kontrolle der Wachstumsverläufe zeigt, dass nicht in jedem Fall das Optimum erreicht wird. Neben dem Behandlungsbeginn, der Dosierung und die Compliance oder nicht angezeigten Zusatzbelastungen kommen dafür verschiedene Gründe in Betracht. Außerdem müssen sich temporäre Abweichungen nicht zwangsläufig auf das Endergebnis auswirken.

Beschränkt man sich bei diesen Betrachtungen nicht nur auf die bisher favorisierten Altersgruppen (vergl. Abb. 41-44, Bericht 2008), scheint es, als würden wir mit der Altersauswahl



Zeitabschnitte aussparen, in denen das Wachstumsdefizit beginnt und die für das Outcome besonders wichtig sind.

Die Diskussion von Einflussgrößen für unterschiedliches Outcome basiert auf einer Teilmenge von Patienten, die die Endlänge erreicht haben und für die eine Mindestanzahl an Verlaufsuntersuchungen vorliegt. Die individuelle Darstellung von Langzeitverläufen, wie sie im Bericht 2007 zu finden sind, unterstützt die Hypothese, dass neben der Betreuung auch eine genetische Komponente wesentlichen Einfluss auf das Outcome haben könnte. Es finden sich Kinder, bei denen alles für eine gute Behandlung und Compliance spricht, das Wachstumsdefizit mit zunehmendem Lebensalter aber immer größer wird. Nach einer ersten Übersicht, die von Herrn Riepe auf der 23. AQUAPE-Arbeitsgruppensitzung vorgestellt wurde, wurden bei den meisten der nach 1990 geborenen Kindern eine Genanalyse durchgeführt.

Das Hauptziel der vergleichenden Qualitätskontrolle, der Zentrumsvergleich ist noch ausbaufähig und sollte Thema einer Überarbeitung der Auswertestrategie sein. Zu den bisher analysierten Kriterien gehören zum Beispiel die Verteilung der Phänotypen der Kinder, die Geschlechtsverteilung, Behandlungsbeginn und die Möglichkeit der exakten Zielgrößenbestimmung. Hier gibt es sicher noch weitere interessante Aspekte, die die Betreuung charakterisieren und Einfluss auf das Endergebnis haben.

### **2.3.2. Connatale Hypothyreose**

In den Berichten bis 2005 sind auch für dieses Krankheitsbild erste Ansätze zur Datenanalyse zu finden. Diese wurden danach immer mal wieder auf den Arbeitsgruppensitzungen vorgestellt. Im Gegensatz zum AGS waren das Überlegungen, die allein auf der Datenbasis beruhten und über einen Kurzbericht zum Ist-Stand nicht hinaus gekommen sind. Es gab nur hin und wieder einzelne Anregungen und Vorschläge. Es fehlte eine intensive Diskussion der Fachvertreter und die Abstimmung in der AQUAPE.

Ergänzt man die in die Leitlinienentwicklung eingeflossenen Erfahrungen der Fachkollegen mit Aussagen verschieden Publikationen, die durchaus nicht einhellig sind, haben wir eine solide Ausgangsbasis. Mit entsprechenden in der Datenbank gesammelten Verlaufsdaten können wir uns an der Diskussion beteiligen, die im Zusammenhang mit Therapie und Outcome zeigen, dass die früh und hoch dosiert eingeleitete Therapie bei der Angeborenen Hypothyreose einen entscheidenden Einfluss auf die kognitive Entwicklung hat und den Anteil der bei den neurologischen Untersuchungen nachzuweisenden Auffälligkeiten

reduziert. Denn es gibt auch Langzeituntersuchungen, die diese sehr guten Outcome-Ergebnisse relativieren.

Aufbauend auf den von Herrn Krude auf der 22. Arbeitsgruppensitzung formulierten Kernaussagen wurde in Magdeburg eine Konkretisierung vorgenommen und mit Abschluss der Datenübertragung in PEDDA-QS erstmals für diesen Bericht umgesetzt. Die dafür verwendeten Daten repräsentieren den Stand vom 27. Mai 2009.

Zunächst wurde festgelegt, dass lediglich Patienten Berücksichtigung finden, die ab dem Jahr 1989 geboren wurden, weil seit 1989 in der gesamten Bundesrepublik ein Screening bei Neugeborenen durchgeführt wird. Berücksichtigt werden die drei Themenschwerpunkte

- Darstellung des Ist-Zustandes,
- körperliche Entwicklung des Patienten und
- Zentrumsvergleiche anhand ausgewählter Kriterien.

Aus den Stammdaten wurden dazu ermittelt:

- Patienten und Untersuchungen pro Zentrum
- Verteilung der Geburtenjahrgänge und Geschlechter
- Körperhöhe der Eltern
- Geburtsgewicht der erfassten Patienten
- Gestationsalter
- mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft
- TSH-Menge bei Screening
- Normalisierung des TSH-Wertes
- Apgar-Score nach 5 und 10 Minuten
- Apgar-Score bei vorhandenen Fehlbildungen

Leider zählen noch nicht alle registrierten Zentren zu wirklich aktiven Teilnehmern mit regelmäßiger Meldeaktivität. Einige stecken noch im Versuchsstadium. Darüber hinaus gibt es 6 Zentren, die Testdatensätze in die ACCESS-Datenbank eingebracht haben, aber in PEDDA-QS noch nicht registriert sind.

Neben der Anzahl der Untersuchungen werden folgende Einflussfaktoren ermittelt bzw. analysiert:

- Auslassversuch (Alter, Dauer)
- Audiometrietest (Alter, Ergebnis)
- Entwicklungs- und Intelligenztest (Alter, Ergebnis)
- L-Thyroxin-Dosis pro kg
- Größen- und Gewichtsverlauf

Für echte Zentrumsvergleiche fehlt die adäquate Datenbasis. Um die Anonymität in dieser ersten Phase der vergleichenden Qualitätssicherung zu gewährleisten, haben wir hierfür nur Zentren ausgewählt, die mindestens 9 Patienten ab Geburtsjahr 1989 mit mehr als 3 Untersu-

chungen pro Patient eingegeben haben. Das traf nur für neun Zentren zu. Leider fehlen in diesem Abschnitt dadurch auch Zentren mit größeren Betreuungszahlen.

#### **2.4. Veröffentlichung von Ergebnissen**

Für ein Projekt, das mit dem Ziel gestartet ist, eine vergleichende Qualitätssicherung für 5 Krankheitsbilder der Pädiatrischen Endokrinologie zu realisieren und mittlerweile über 10 Jahre fortbesteht, ist es kein gutes Aushängeschild, über eine Anfangspublikation über das Vorhaben [2], Vorträgen und Postern auf den Jahrestagungen der DGKJ, APE und APS nicht hinaus gekommen zu sein. 2009 wurden auf Basis der Datenbank zwei Poster auf dem 8th Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / European Society for Pediatric Endocrinology in September 2009 in New York präsentiert.

Es gab schon frühzeitig Diskussionen zu den Regeln der Publikationsrechte von Daten aus der APE-Datenbank (vergl. Protokoll der 7. Arbeitsgruppensitzung vom April 2001). In nachfolgenden Diskussionen (Bettendorf, 2007) wurde immer betont, dass bei Publikationen die AQUAPE und deren Mitstreiter zu nennen sind. Auch kleine Zentren mit nur wenigen Patienten haben ihren Anteil am Gelingen des Projektes.

Diese Fragen traten mit der elektronischen Plattform von PEDAS-QS und stärkeren wissenschaftlichen Ambitionen jüngerer Kollegen neu auf die Tagesordnung. 2007 wurde mit der Erarbeitung eines entsprechenden Regelwerkes begonnen, dass unter Berücksichtigung der Erfahrungen anderer Fachgesellschaften und unter Einbeziehung des Vorstandes der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie einen Konsens schaffen sollte. Im Bericht 2008 wurde dieser Entwurf allen Beteiligten zur Kenntnis gegeben. Die Kommentare von Fachkollegen wurden am 5. 5. 2009 mit dem APE-Vorstand abgestimmt und mit den AQUAPE-Teilnehmern auf der 23. Arbeitsgruppensitzung im Juni 2009 erneut ausführlich diskutiert. Mit diesem Regelwerk zur „Autorenschaft von Publikationen, Analysen und Ergebnissen im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie“ wird der Zugriff auf die Daten, die Erarbeitung wissenschaftlicher Projekte unter Verwendung der Daten des Qualitätssicherungsprojektes und die Mitwirkung an Publikationen geregelt. Trotz dieser einvernehmlichen Regelung kann es bezüglich der Autorenschaft im Einzelfall schwierig sein, einen Konsens bei Auswahl und Reihenfolge der Autoren zu finden - wir haben es mit einem multizentrischen Vorhaben unter Beteiligung vieler Personen zu tun. Deshalb sollten soweit als möglich im Addendum alle teilnehmenden Kliniken und die verantwortlichen Fachvertreter aufgelistet werden. Zwingend erforderlich ist ein Hinweis auf die AQUAPE.

Um geplante Projekte zu bewerten, wurde von der AQUAPE ein Gremium mit folgender Zusammensetzung gebildet:

1. jeweils aktueller Moderator der AQUAPE,
2. Moderator der AG Nebenniere bzw. AG Schilddrüse,
3. Betreuer für PEDAS-QS und Biometrie,
4. ein Mitglied des APE-Vorstandes.

Damit werden die Rechte aktiver Zentren, die eigenen Daten für Qualifikationsarbeiten von Mitarbeitern oder als Teil von Publikationen mit dieser Teilpopulation zu verwenden, nicht eingeschränkt. Das ist allein schon durch die dezentrale Datenhaltung, bei der die Originaldaten im Zentrum verbleiben, gewährleistet.

### 3. Aktueller Datenbestand

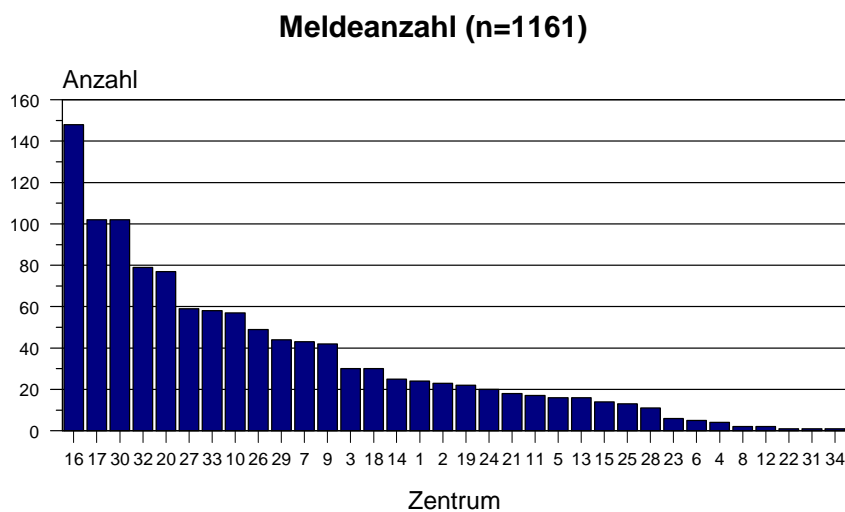
#### 3.1. Adrenogenitales Syndrom

Der Bericht ist Bestandteil des mit NOVO NORDISK abgeschlossenen Fördervertrages, der eine Laufzeit bis zum 30.06.2009 hatte. Die Auswertung entspricht dem Datenstand vom 30.10.2009. Aktuell können wir auf folgenden Datenbestand zurückgreifen:

**Stammdaten:** 1201 Kinder aus 35 Zentren

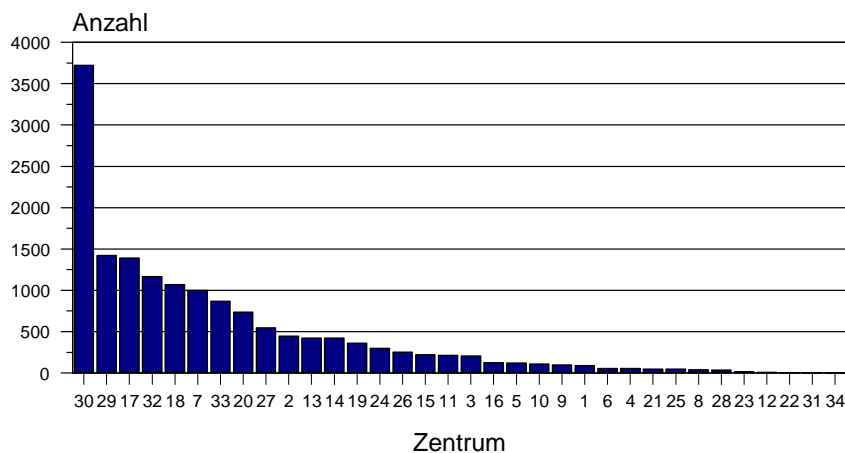
Davon 528 männlich und 673 weiblich

**Untersuchungen** 15602 auswertbar von 1161 Kindern.



**Abb. 2:** Verteilung der Betreuungszahlen auf die Zentren

### Meldeanzahl (n=15602)



**Abb. 3:** Anteil der teilnehmenden Zentren an den dokumentierten Untersuchungsbögen

Wie oben erwähnt, steht die inhaltliche Diskussion zum Adrenogenitalen Syndrom in diesem Jahr nicht im Fokus des vorliegenden Berichtes. Die Datenbasis hat sich nicht so entscheidend geändert, dass es hier neue oder überraschende Resultate zu vermelden gäbe. Diese Ergebnisse werden nach Abschluss der Jahrestagung und der Diskussion in der Arbeitsgruppensitzung „Nebenniere“ auf der Homepage der Gesellschaft bereit gestellt.

Inhaltlich neue und interessante Ergebnisse sind erst nach einer Aktualisierung der Auswertestrategie zu erwarten. Diskussionspunkte, die dabei Berücksichtigung finden sollten, sind:

- Auswahl von Altersgruppen
- Outcomebewertung bei Erwachsenen
- Genetik
- Laborparameter.

Mit oben angegebenem Stichtag ergibt sich für die Stammdaten zum AGS:

auswertbar **1161** Patienten aus **34** Zentren, **663** mit Salzverlust  
davon **512** Mädchen und **649** Jungen.

Eine detaillierte Übersicht ergibt folgende Aufteilungen:

**993** Kinder ab Geburtsjahr 1982

**730** Kinder ab Geburtsjahr 1990

davon **365** mit einem Therapiebeginn bis 4 Monate, 213 ohne Angabe

**436** Kinder ab Geburtsjahr 1990 mit Salzverlust

und von diesen **297** mit einem Therapiebeginn bis 4 Monate,

**26** mit einem späteren Therapiebeginn bei **113** fehlenden Angaben.

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

**Untersuchungen: 15602** auswertbar

**7753** für Kinder ab Geburtsjahr 1990

davon **5019** mit Therapiebeginn bis 4 Monate

**4748** mit Salzverlust ab Geburtsjahr 1990

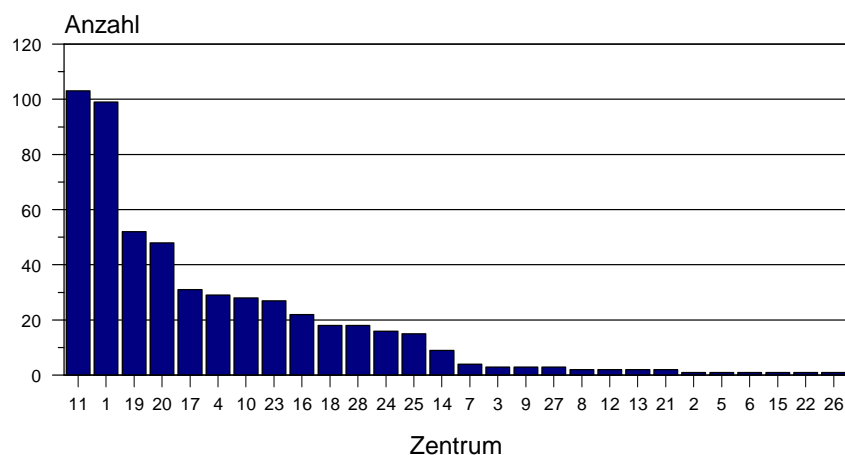
von **45** Kindern sind bisher keine Untersuchungen eingetragen

### 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. Die nachfolgenden Auswertungen beziehen sich auf den Datenbestand im PEDDA-QS zum Stichtag 27.05.2009.

**Stammdaten:** **584** Kinder aus **28** Zentren  
**542** Kinder aus **28** Zentren mit einem Geburtsjahr ab **1990**  
davon **345** Mädchen und **197** Jungen

**Meldeanzahl (n=542, ab 1990)**



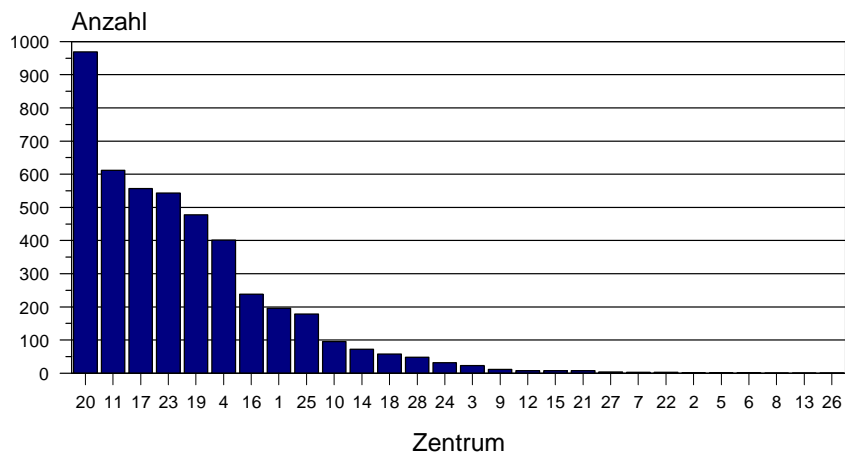
**Abb. 4:** Verteilung der Betreuungszahlen zur connatalen Hypothyreose auf die Zentren beschränkt auf die Geburtsjahre ab 1990

**Untersuchungen:** **5142** Untersuchungen aus **25** Zentren  
(im PEDDA-QS keine Unterscheidung zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung mehr)

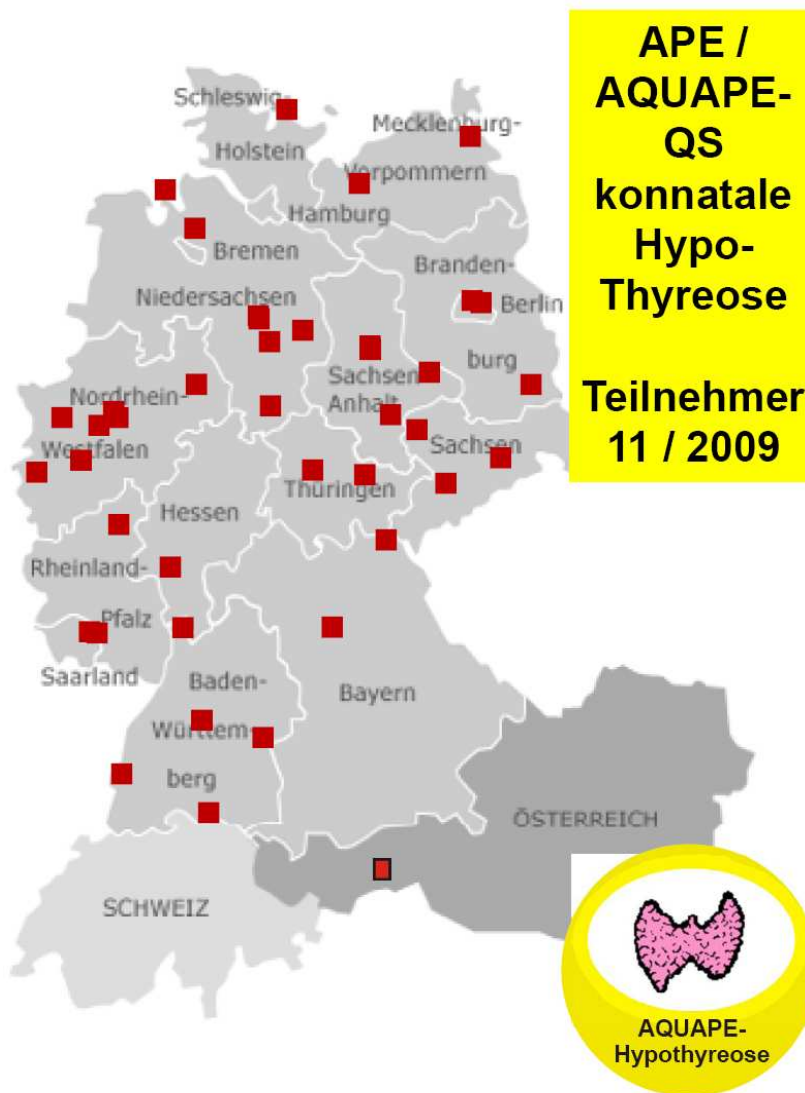
**4548** Untersuchungen aus **24** Zentren für Patienten mit Geburtsjahren ab **1990**

**Labordaten:** von etwa **4000** Untersuchungen

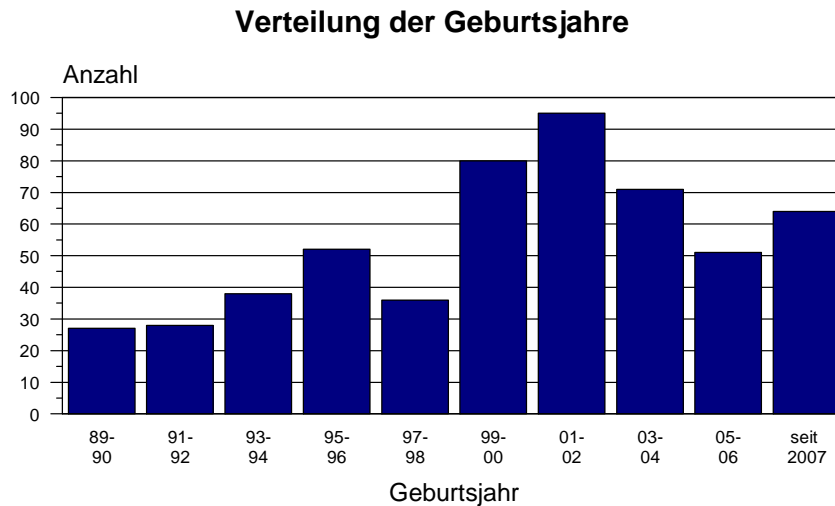
**Meldeanzahl (n=4548, ab 1990)**



**Abb. 5:** Verteilung der aus den Betreuungszentren eingegangenen Untersuchungen beschränkt auf die Geburtsjahre ab 1990



**Abb. 6:** Territoriale Verteilung der Zentren



**Abb. 7:** Verteilung der Kinder auf die Geburtsjahre ab 1989

## 4. Auswertung der Datenbank zur angeborenen Hypothyreose

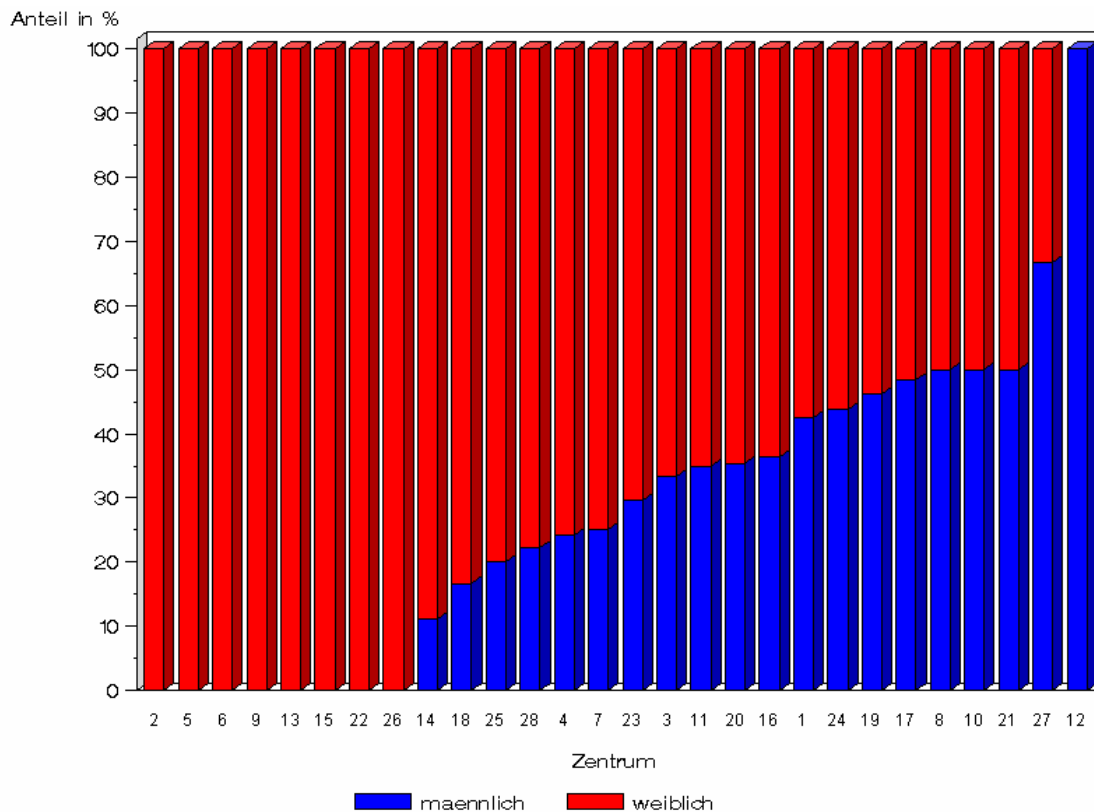
### 4.1. Geburtszeitpunkt

Wie oben erwähnt, gibt es in der Datenbank nur 42 Kinder, die vor 1989 geboren wurden. Bei der angeborenen Hypothyreose gab es keine Initiative, historische Daten zu erfassen und in die Datenbank zu integrieren. Die Diskussionen zur Zielstellung liefen eher darauf hinaus, das Neugeborenencreening als Bezugsgrundlage in die Betrachtungen einzubeziehen.

Hier wird genau wie beim AGS sichtbar, dass die Geburtsjahrgänge der Anfangsphase unseres Vorhabens am häufigsten vertreten sind. Es bleibt zu hoffen, dass sich der mit Einführung der elektronischen Datenerfassung andeutende Anstieg stabilisiert oder vielleicht sogar fortsetzt. Mit Stand vom 30. Oktober 2009 sind immerhin 724 Kinder aus 42 Zentren in der Datenbank dokumentiert.

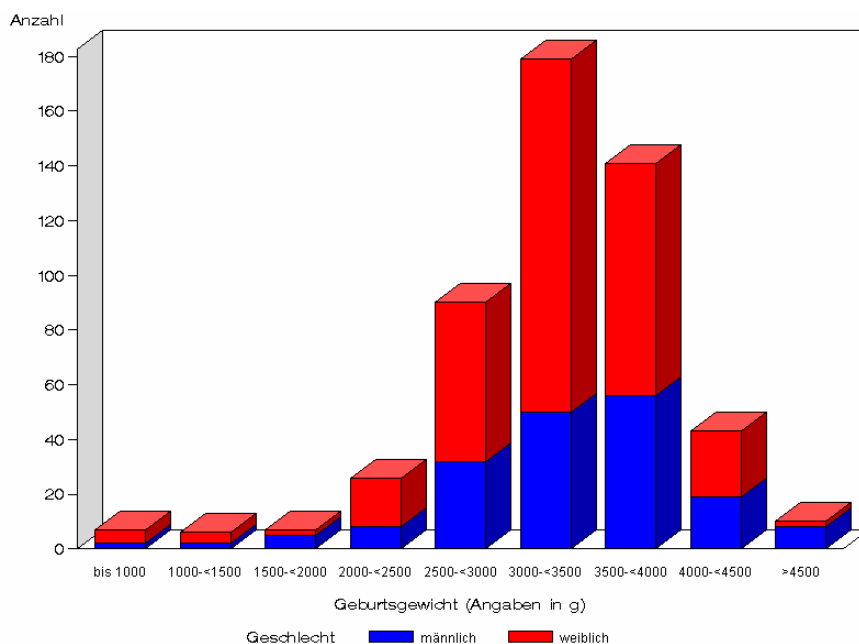
Die nachfolgenden Ergebnisse folgen der Auswertestrategie, wie sie im Abschnitt 2.3.2 beschrieben wurde. An dieser Stelle geht es nicht primär darum die Ergebnisse zu bewerten, sondern eher darum, unseren Vorschlag der Datenauswertung zur Diskussion zu stellen.



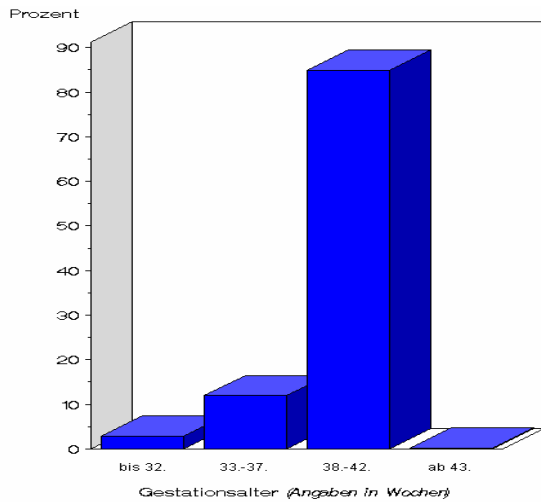


**Abb. 8:** Geschlechtsverteilung in den beteiligten Zentren

In dieser Darstellung entsteht durch die große Streuung in den Meldezahlen ein verzerrtes Bild. Von den 9 Zentren, bei denen die Bilanz 100% eines Geschlechtes ausweist, sind maximal 2 Kinder registriert. Diese Zentren befinden sich offensichtlich noch in der Testphase. Inwieweit wir diese als aktive Mitstreiter gewinnen können, muss die Zukunft zeigen.

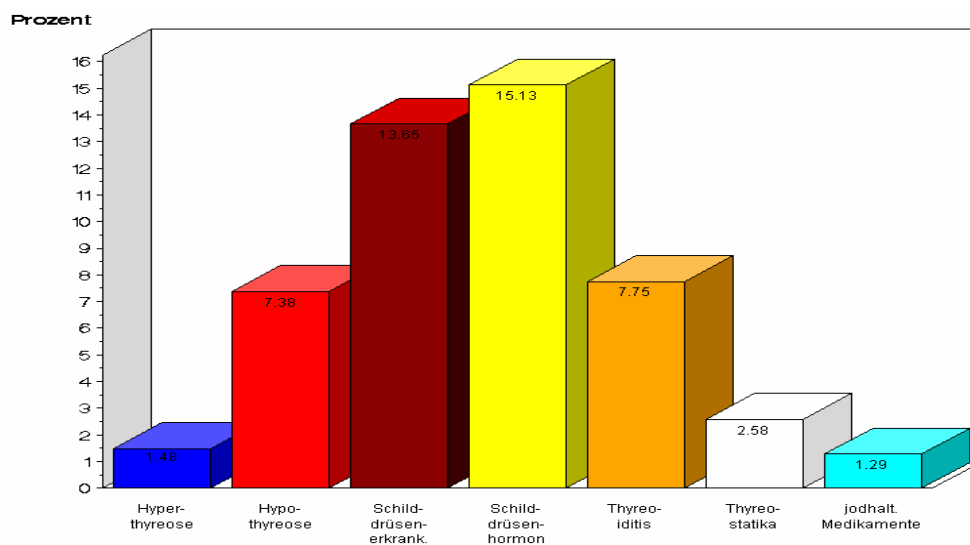


**Abb. 9:** Verteilung des Geburtsgewichtes mit Geschlechtsdifferenzierung

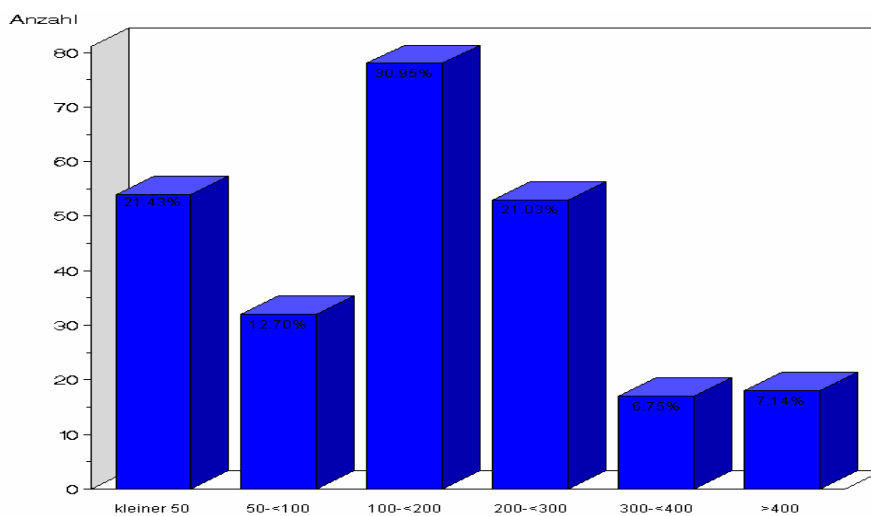


**Abb. 10:** Häufigkeitsverteilung der Gestationswochen

In unserer Datenbank sind 15 % der dokumentierten Kinder vorzeitig (<38.Schwangerschaftswoche) geboren. Da liegt es nahe, bei zukünftigen Betrachtungen diesen Kindern besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

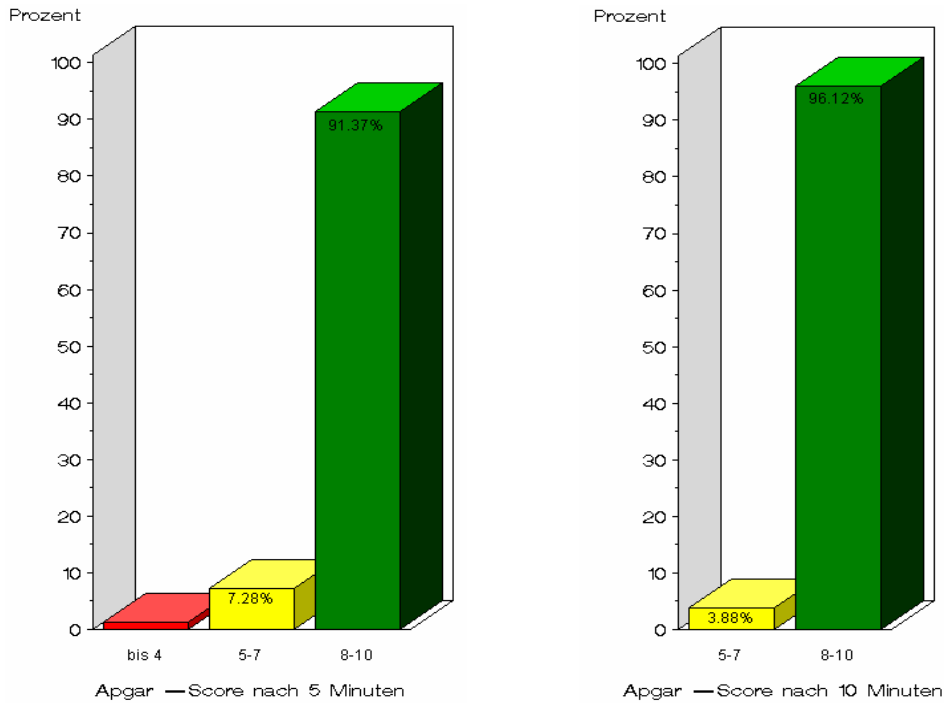


**Abb. 11:** Auffälligkeiten während der Schwangerschaft bei den Müttern (prozentualer Anteil)



**Abb. 12:** Verteilung der TSH-Werte im Screening (Angaben in mU/l)

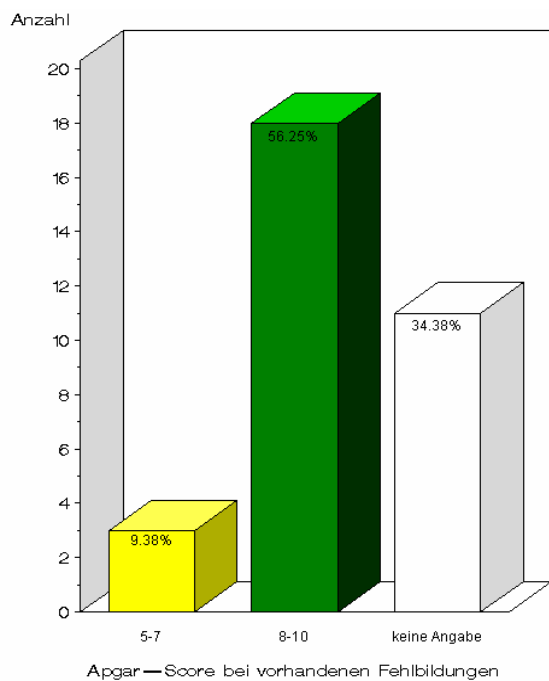
Liegt die TSH-Menge zum Zeitpunkt des Sreenings über 50 mU/l gilt es in der Regel als sicher, dass eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion vorliegt. In der Datenbank ist aber auch eine größere Gruppe (21%) registriert, bei denen nur ein Verdacht vorliegt.



**Abb. 13:** Lebensvitalität bewertet durch Apgar-Score

Der Apgar-Score wird hier in den drei Hauptkategorien dargestellt. Die Grafiken zeigen 8 Prozent der erfassten Patienten mit kritischer Beurteilung.

Die Darstellungen zeigen, dass einige Kinder eine gewisse Startphase benötigen.



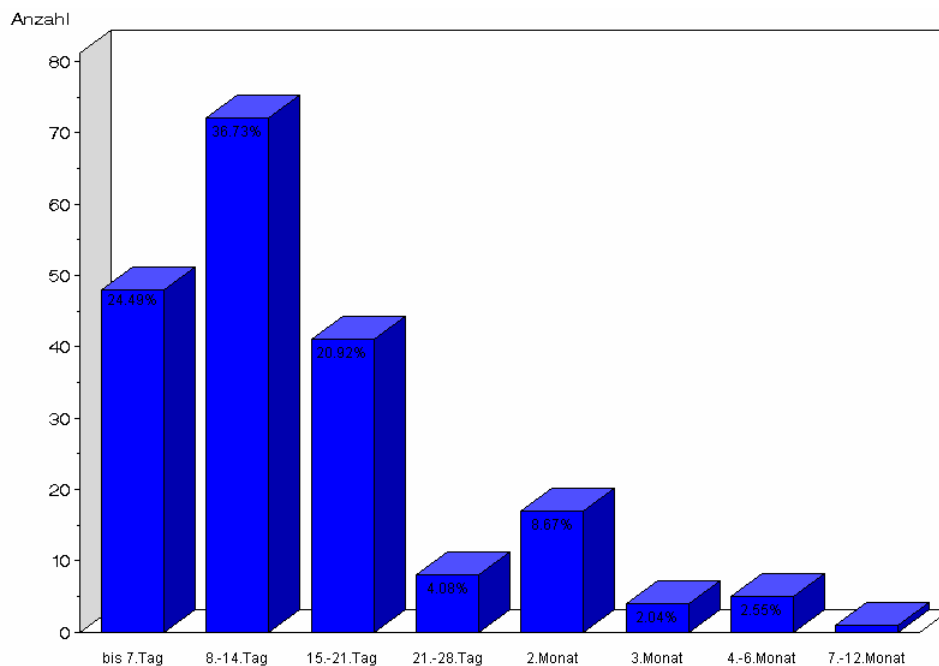
**Abb. 14:** Lebensvitalität bei vorhandenen Fehlbildungen

Insgesamt waren bei 27 Patienten Fehlbildungen angegeben. Wie zu erwarten, ist der Anteil mit eingeschränkter Lebensvitalität in dieser Gruppe größer als in der gesamten Patientengruppe. Hier fehlt aber leider 1/3 der Angaben.

## 4.2. Behandlungsergebnisse

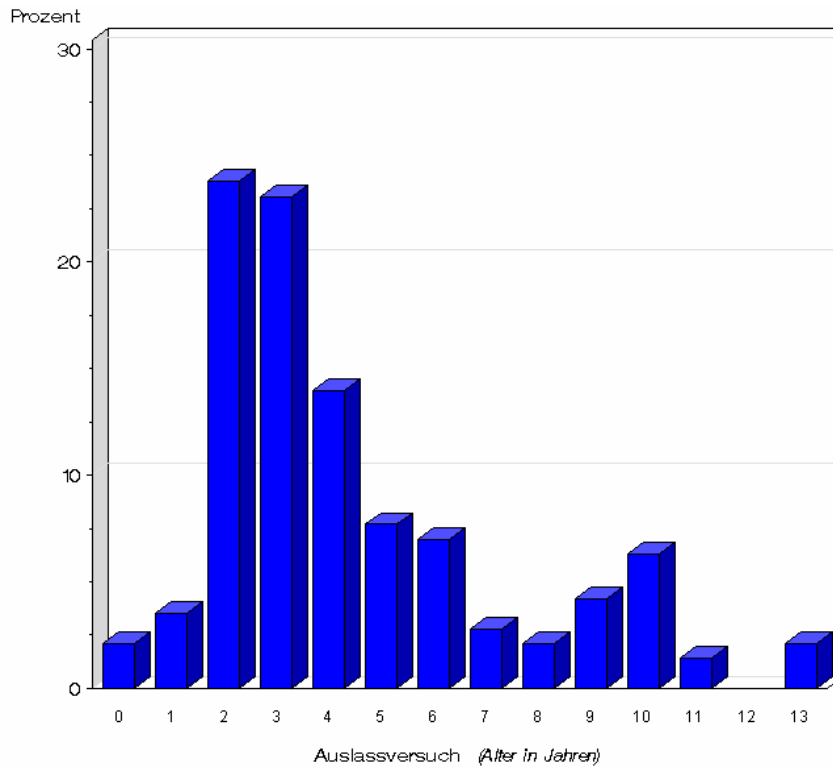
Die Zeitspanne bis zur Normalisierung des TSH-Wertes gehört zu den wichtigsten Kriterien einer adäquaten Behandlung dieser Störung. Nach dem Screening ist die schnelle Normalisierung entscheidend für die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes. Als normalisiert gilt der Wert in der Regel dann, wenn der Wert unter 10 mU/l gesunken ist. Die Bewertung der Situation hängt aber nicht nur von diesem Richtwert ab, sondern bedarf einer sorgfältigen klinischen Bewertung durch den behandelnden Arzt. Denn neben dem Laborwert sind die Abnahmegeschwindigkeit des TSH-Wertes und die soziale Kompetenz der Eltern entscheidend für den Behandlungserfolg. Hierbei sind auch praktische Belange wie Wege und Zeit für die Konsultation im Betreuungszentrum mit einzubeziehen.

Um zu gewährleisten, dass der Patient keine bleibenden geistigen und körperlichen Folgeschäden davon trägt, sollte der Wert aber spätestens nach 21 Tagen normalisiert sein. Die Grafik 13 zeigt, dass bis zum 14. Tag 61 % aller Patienten normalisiert sind. Bis zum Ende der 3. Lebenswoche erreichen 82 % der Patienten den gewünschten Zustand. Bei 14% dauert es länger als einen Monat. Bei 5% der untersuchten Kinder ist entweder die Angabe der Zeit bis zur Normalisierung unkorrekt angegeben oder die Behandlung ist kritisch zu hinterfragen.

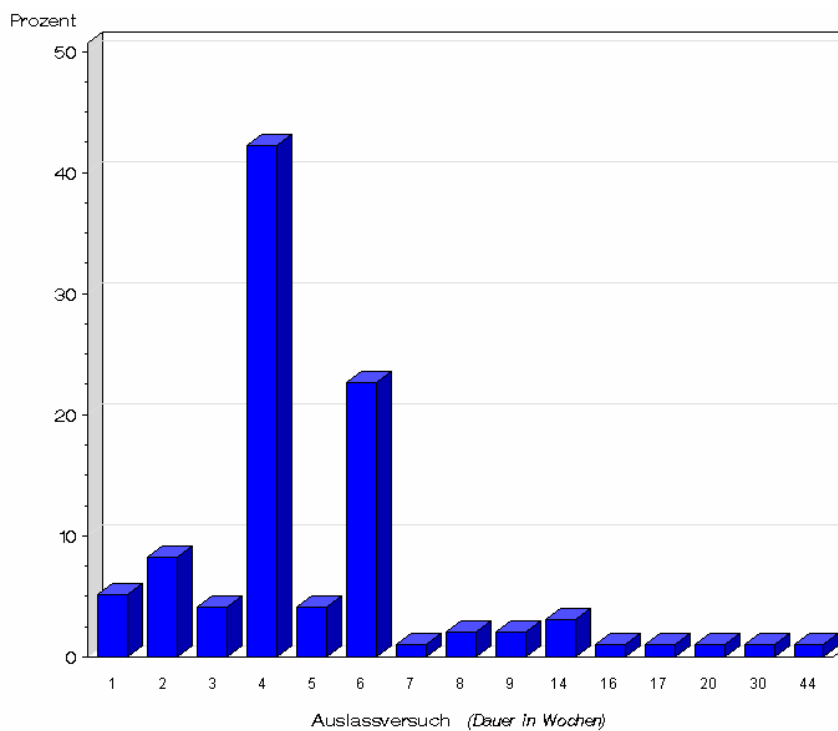


**Abb. 15:** Normalisierung des TSH-Wertes nach Therapiebeginn

In den nachfolgenden Grafiken werden die Daten in prozentualen Relationen dargestellt, da es hier in der Dokumentation noch entscheidende Lücken gibt und die Anzahl für jedes Auswertekriterium anders ausfällt.

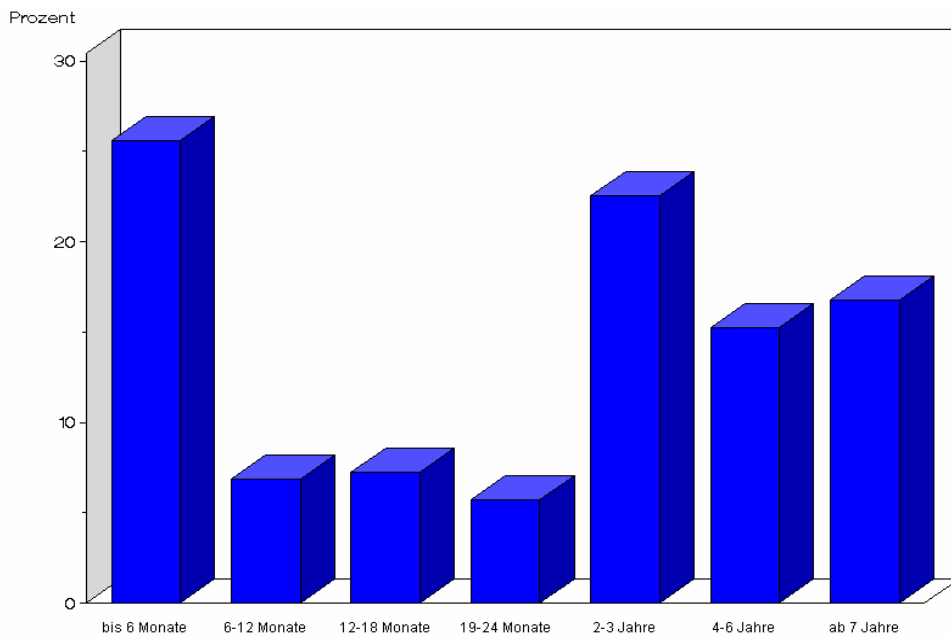


**Abb. 16:** Alter bei Auslassversuch

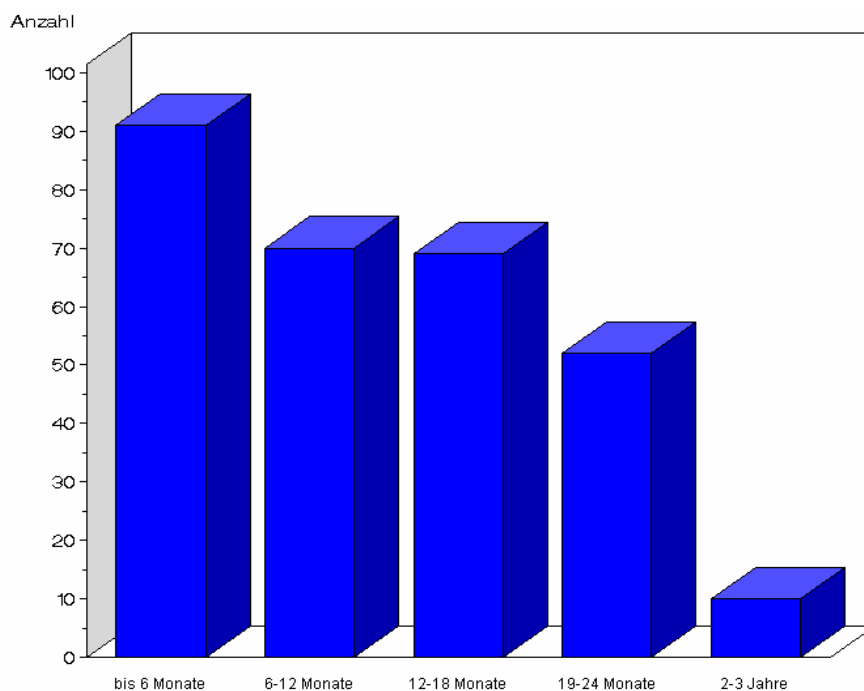


**Abb. 17:** Dauer des Auslassversuches

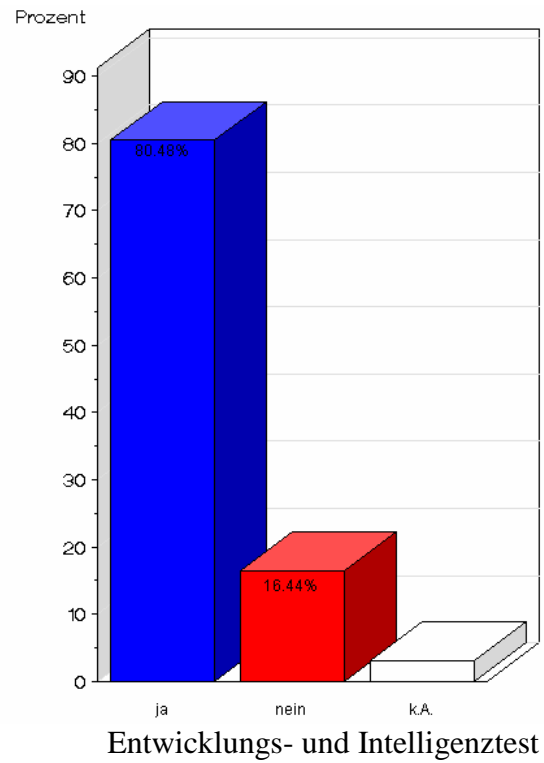
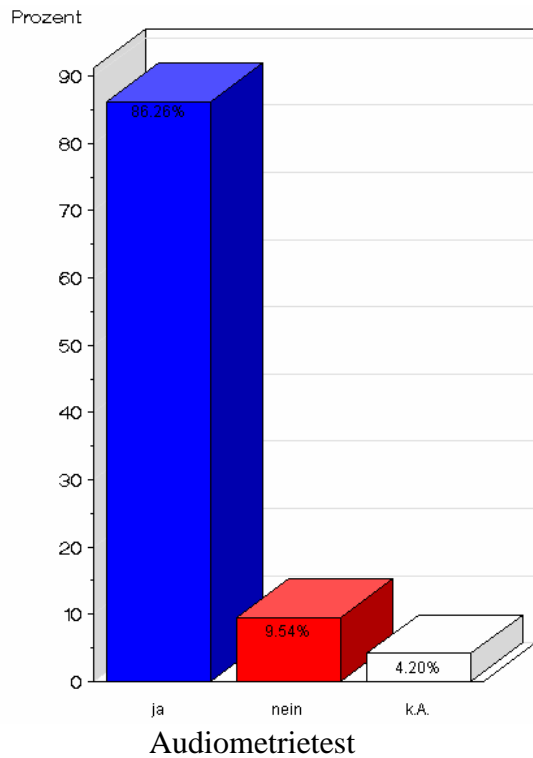
Den Leitlinien entsprechend wird etwa die Hälfte der Auslassversuche im Alter von 2-3 Jahren durchgeführt. Die davor liegenden Angaben erscheinen eher fraglich, während später durchgeführte Auslassversuche teilweise auf die kritische Haltung von Eltern zurück zu führen sind, die negative Entwicklungen durch die Absetzung der Medikation befürchten. Die Angaben beim Audiometrie sowie Entwicklungs- und Intelligenztest scheinen nicht alle logisch, da es nicht vorstellbar ist, dass die Zentren so schlecht arbeiten.



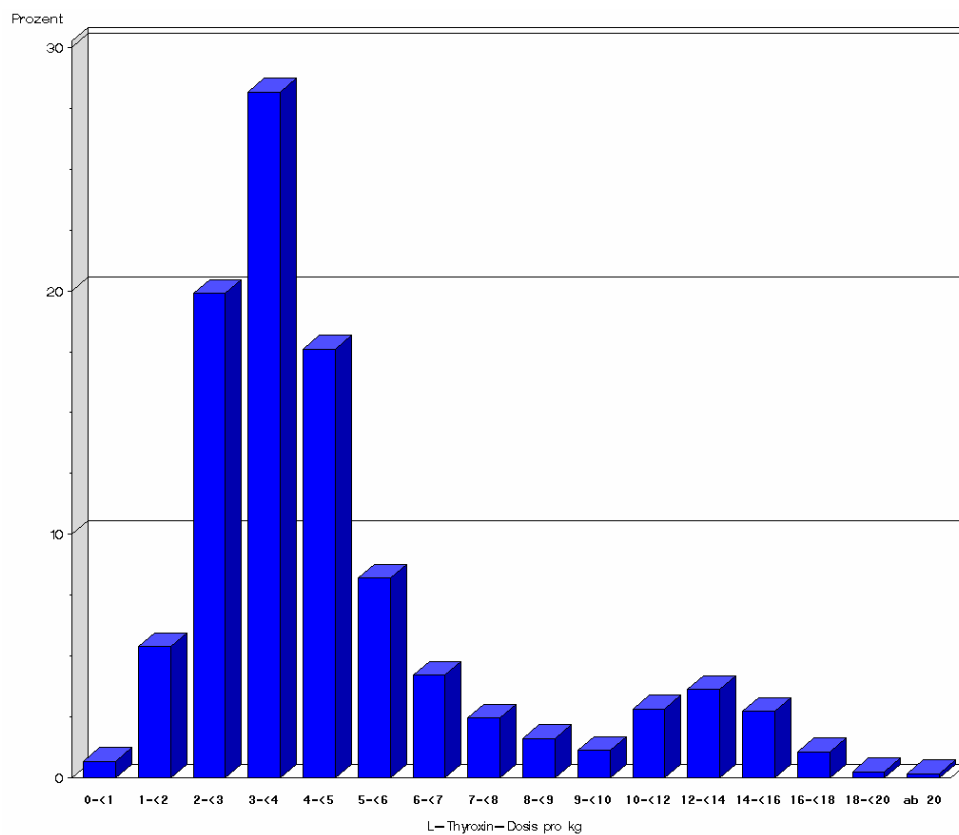
**Abb. 18:** Alter bei Durchführung des Audiometrietestes



**Abb. 19:** Alter zum Zeitpunkt des Entwicklungs- und Intelligenztests



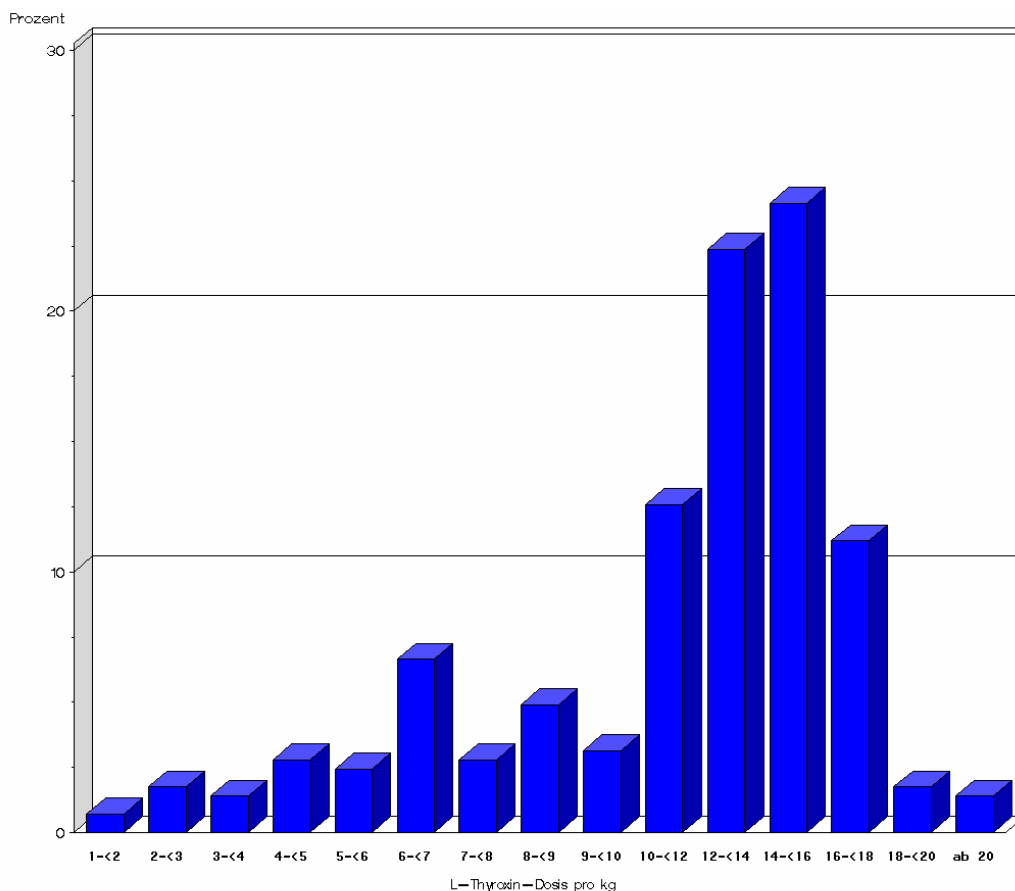
**Abb. 20:** Ergebnis von Audiometrie sowie Entwicklungs- und Intelligenztests ( ja=normal)



**Abb. 21:** L-Thyroxin-Dosis in µg pro Tag und kg als Übersicht zu allen Untersuchungen

Die L-Thyroxin-Dosis ist ein Maß dafür, wie viel vom Schilddrüsenhormon T4 der Patient verabreicht bekommt. Die Menge ist vom Gewicht abhängig. In der Datenbank sind die Absolutwerte der L-Thyroxin-Dosis gut dokumentiert, aber beim Gewicht hapert es. Hier fehlen etwa 10% der Angaben, so dass die interessierenden Werte (L-Thyroxin-Dosis pro kg und Tag) nicht immer bestimmt werden können.

Die Zweigipfligkeit dieser Darstellung entsteht durch die Zusammenfassung der Erstuntersuchung mit den Langzeitbehandlungen. Bei Erstuntersuchungen und auch evtl. folgenden Untersuchungen im 1. Lebensjahr ist die Dosis in der Regel höher.



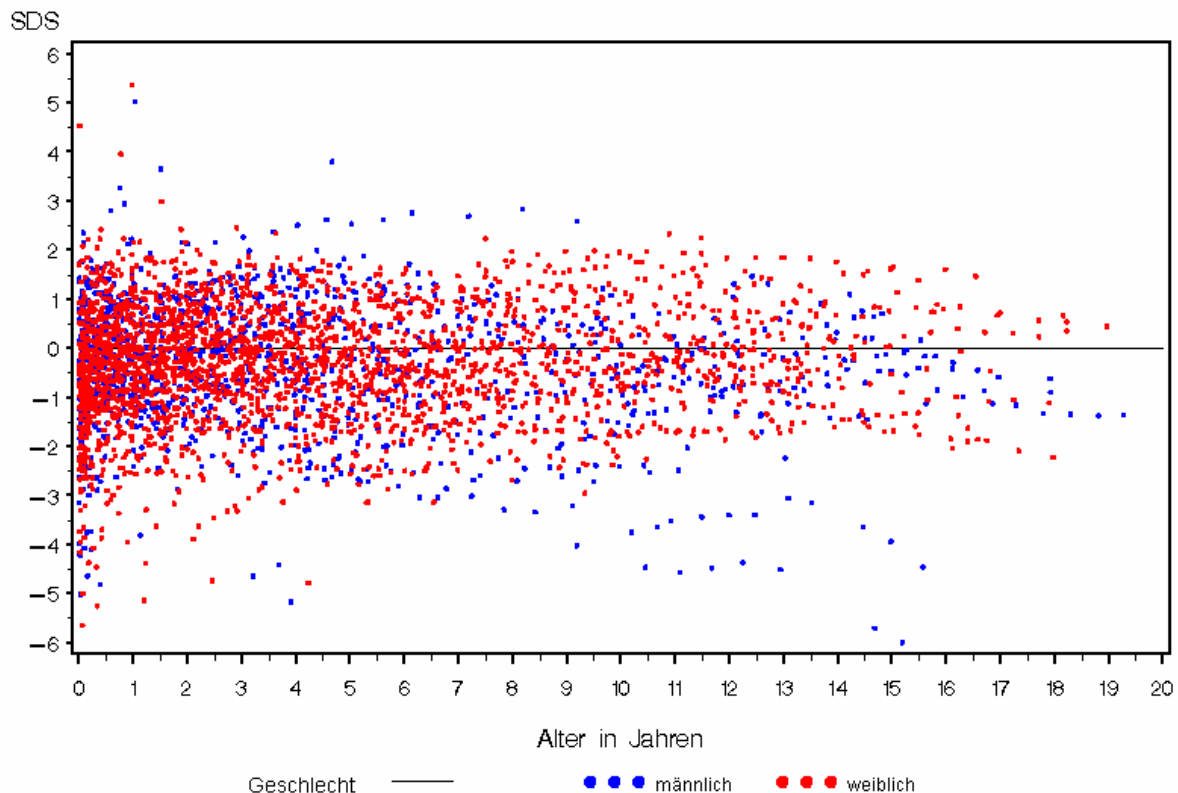
**Abb. 22:** L-Thyroxin-Dosis in  $\mu\text{g}$  pro Tag und kg bei Erstuntersuchungen, die im ersten Lebensjahr dokumentiert wurden

In der Abbildung 22 wurde nur die jeweils erste Untersuchung berücksichtigt, so dass die Anzahl mit der Anzahl der Kinder übereinstimmt, für die es Einträge im ersten Lebensjahr gibt.



### 4.3. Körperliche Entwicklung

Die Gesamtdarstellung aller Körperlängenmessungen zeigt in Abbildung 23, dass diese Angaben einer kritischen Überprüfung bedürfen.

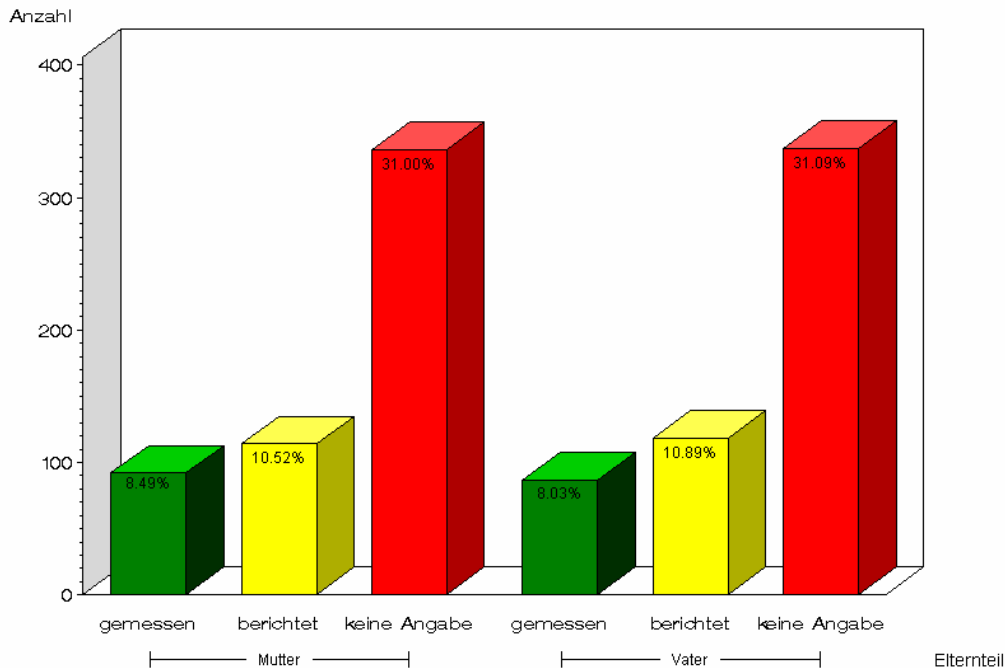


**Abb. 23:** Alters- und geschlechtsadaptierte Größenabweichungen vom Mittelwert der Referenzpopulation.

Während man in den höheren Altersklassen Punktlinien erkennen kann, die vermutlich einzelnen Kindern zuzuordnen sind, die über einen größeren Entwicklungszeitraum zwar mit größeren Abweichungen vom Mittelwert der Referenzpopulation aber gleichmäßig wachsen, deuten andere Punkte auf Kinder hin, bei denen sich ein zunehmendes Wachstumsdefizit entwickelt. Die Extremwerte in den jüngeren Altersklassen deuten da eher auf die eine oder andere fehlerhafte Eingabe hin, denn positive Abweichungen von 6 SDS im Alter von 1 Jahr erscheinen sehr unwahrscheinlich. Für das Mädchen wurde im Alter von 12 Monaten eine Größe von 91 cm dokumentiert.

Leider ist die Dokumentation der Körpermaße bei der angeborenen Hypothyreose nicht besser als beim Adrenogenitalen Syndrom. Eine auf die Zielgröße berechnete Größenabweichung ist nur für weniger als die Hälfte der Werte möglich.

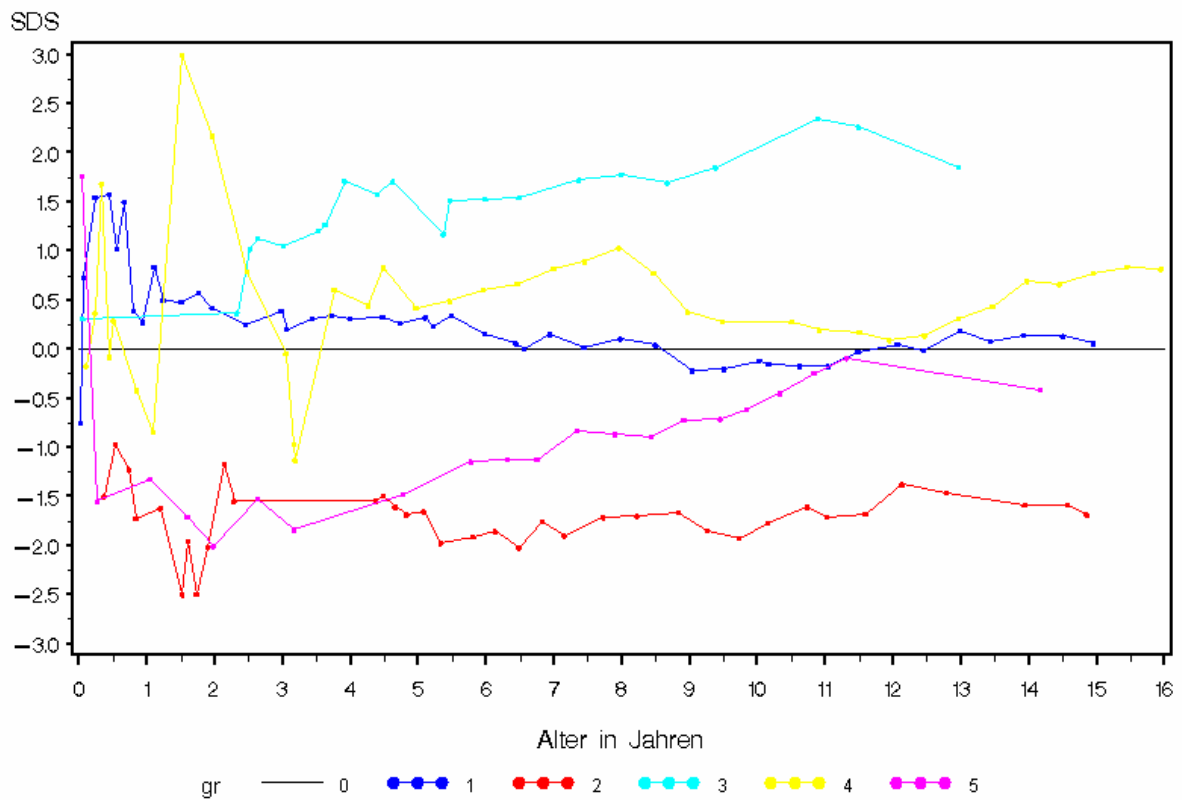
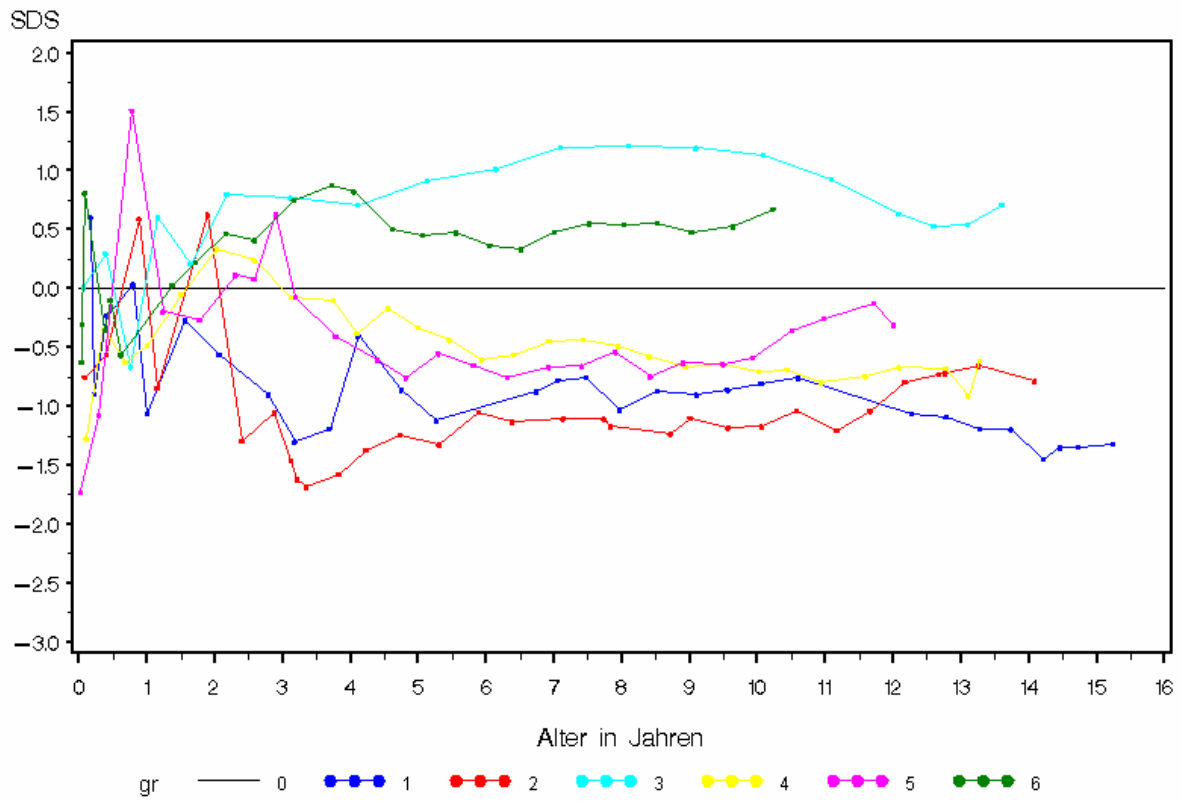
Hier besteht dringender Ergänzungsbedarf, wenn die körperliche Entwicklung ein Qualitätskriterium sein soll.



**Abb. 24:** Größenangaben der Eltern

Macht man sich die Mühe und nimmt Einzelverläufe unter die Lupe, lassen sich einige Besonderheiten heraus filtern. Im Bereich von zwei bis vier Jahren ist z.B. ein Mädchen zu identifizieren, dass im Alter von zwei Jahren bei  $-4$  SDS liegt und hier ein kontinuierlicher Anstieg bis  $-2.2$  SDS im Alter von vier Jahren zu verzeichnen ist. Bei dieser Patientin begann das Aufholwachstum offensichtlich erst sehr spät. Das wirft auch hier die Frage auf, wie es sich mit „Changern“ und „Nonchangern“ bzgl. der körperlichen Entwicklung bei entsprechenden Geburtsdefiziten verhält. An dieser Stelle darf man natürlich das Gestationsalter nicht außer Acht lassen. Das bietet interessante Ansätze für statistische Betrachtungen. Weitere Auffälligkeiten sind bei zwei Jungen im Alter von bis 9 bzw. 10 bis 13 Jahren sind zu sehen, die bei etwa  $-4$  bzw.  $-4.5$  SDS liegen. Bei diesen Patienten wurde die angeborene Hypothyreose möglicherweise zu spät erkannt.

Um weitere Anregungen für entsprechende Betrachtungen zu geben, haben wir anschließend noch einige Langzeitverläufe dargestellt.



**Abb. 25a und b:** Langzeitverläufe für das Wachstum einiger ausgewählter Kinder, dargestellt in „Standard Deviation Scores“ von der Referenzpopulation

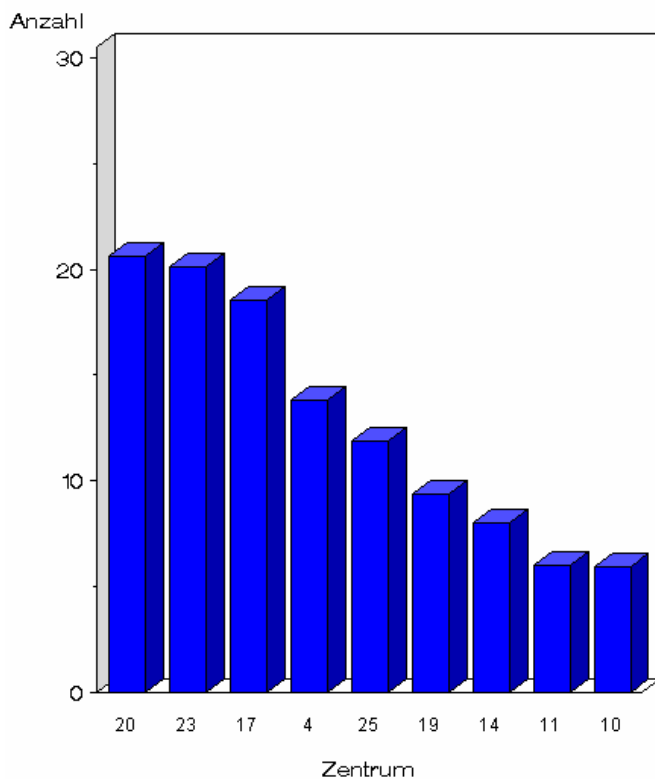
#### 4. 4.Zentrumsvergleiche zur angeborenen Hypothyreose

Dieses Kapitel „Zentrumsvergleiche“ war ursprünglich das Hauptziel unseres Vorhabens. Leider müssen wir immer noch zu viel Kraft in die Datenanalyse und die Fehlerbeseitigung stecken. Richtigen Sinn macht solch ein Vergleich außerdem nur, wenn die Datensätze vollständig dokumentiert werden. An dieser Stelle beschränken wir uns bei den Zentrumsvergleichen auf diejenigen Zentren, die folgende Bedingungen erfüllen:

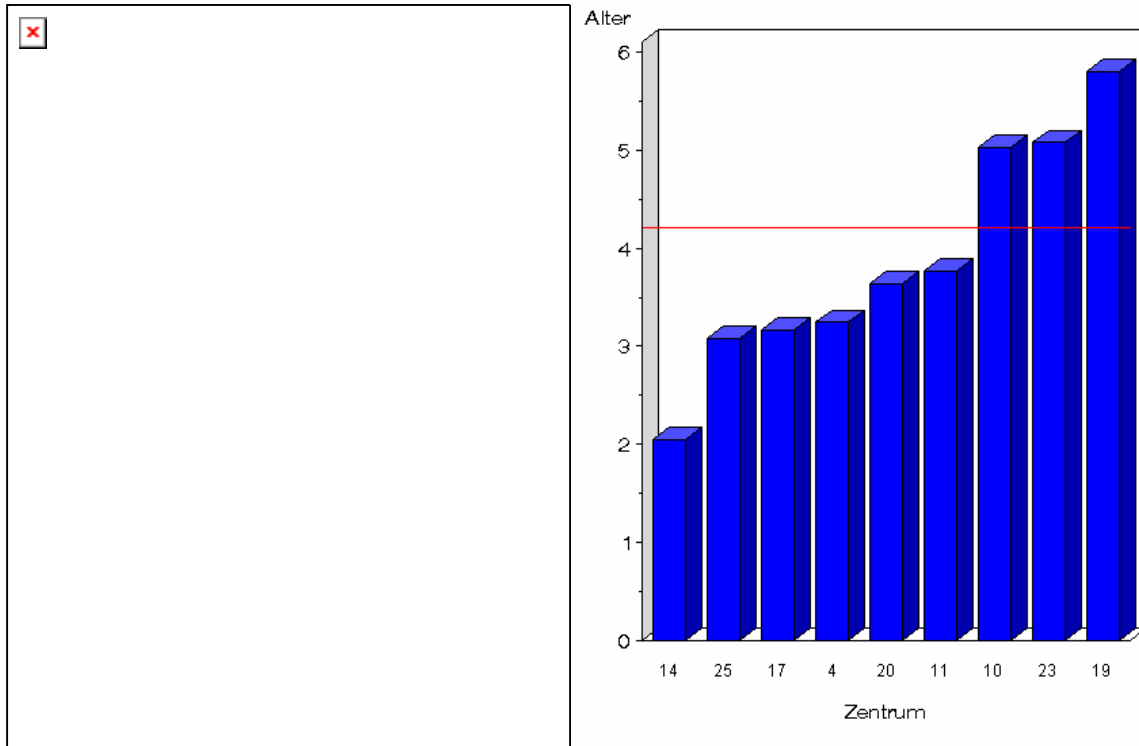
- mindestens 9 Patienten ab Geburtsjahr 1989
- mehr als 3 Untersuchungen pro Patient

Nur so kann die Anonymität gewahrt werden und ein oder zwei Untersuchungen sagen wenig über die Betreuungssituation aus. Selbst drei oder vier Untersuchungen sind nur ein Zugeständnis an den Diskussionscharakter dieses Abschnittes. Leider bleiben dadurch auch Zentren unberücksichtigt, von denen zwar größere Patientenzahlen registriert aber nicht fortlaufend dokumentiert sind.

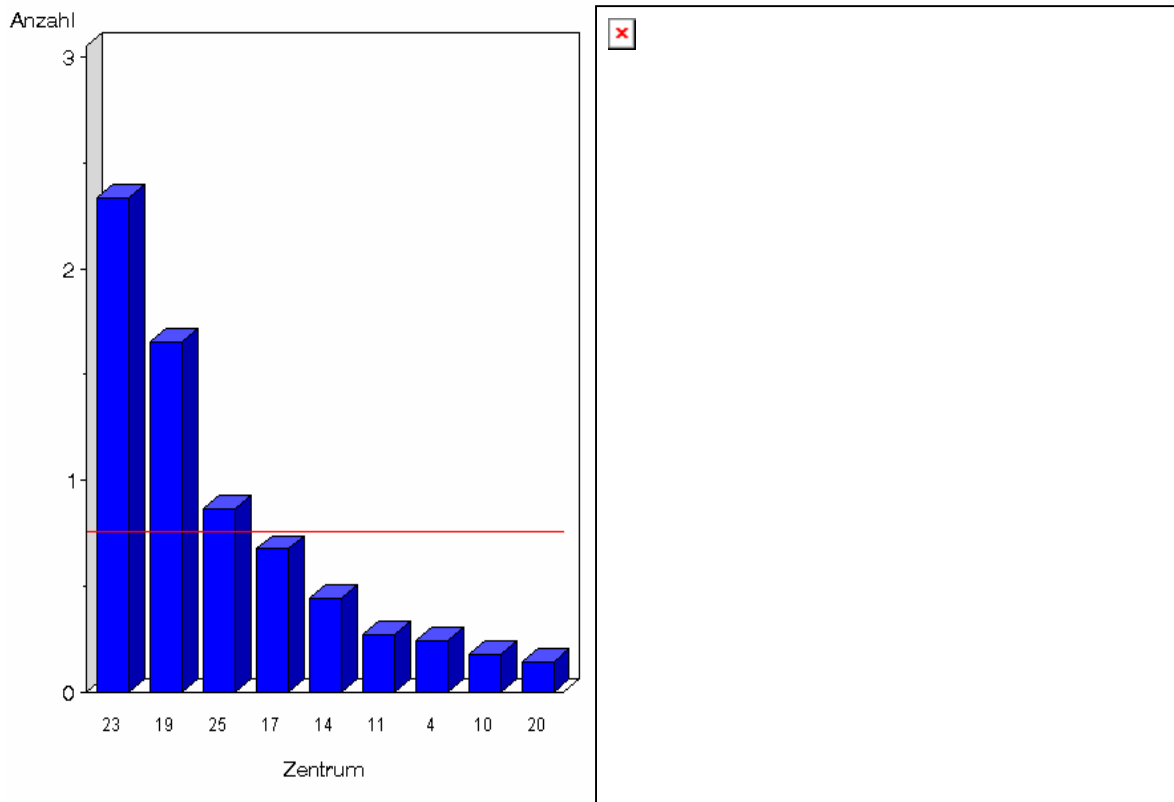
Als ersten Vergleich wurde die durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Patient betrachtet.



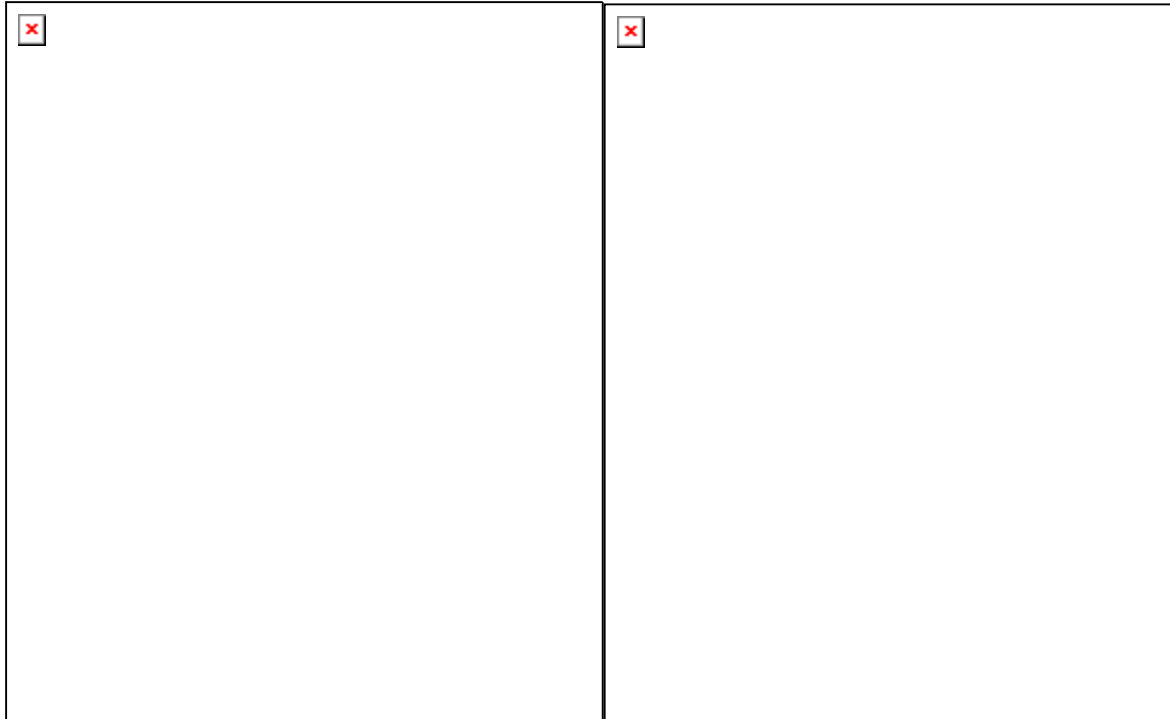
**Abb. 26:** Zentrumsvergleich – durchschnittliche Anzahl an Untersuchungen pro Patient



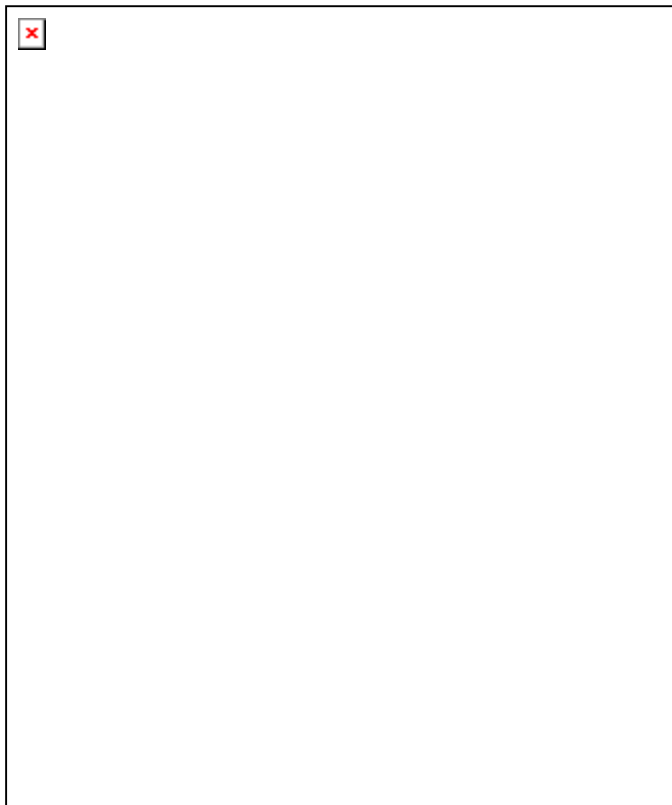
**Abb. 27:** Auslassversuch, a) Gesamtanzahl bezogen auf Anzahl betreuer Kinder  
 b) Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des Auslassversuches  
 — gewichtetes Mittel der beteiligten Zentren



**Abb. 28:** Audiometrietest, a) Gesamtanzahl bezogen auf Anzahl betreuer Kinder  
 b) Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des Audiometrietests  
 — gewichtetes Mittel der beteiligten Zentren



**Abb. 29:** Entwicklungs- und Intelligenztest  
 a) Gesamtanzahl bezogen auf Anzahl betreuter Kinder  
 b) Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt des Audiometrietests  
 — gewichtetes Mittel der beteiligten Zentren



**Abb. 30:** L-Thyroxin-Dosis pro kg Körpergewicht bei der Erstuntersuchung  
 — gewichtetes Mittel, - - - - empfohlene Dosis

## 5. Ausblick

### 5.1. Datenbankmanagement

Die Umstellung auf PAEDA-QS ist für das „Adrenogenitales Syndrom“ und die „Angeborene Hypothyreose“ vollzogen. Durch die dezentrale Datenhaltung hat jeder Teilnehmer direkten Zugriff auf seine Daten und ist für individuelle Betrachtungen nicht mehr zwingend auf die Unterstützung der Auswerter der zentralen Datenbank angewiesen. In Zukunft ist eine halbjährliche Berichterstattung mit festen Terminen angedacht. Die Datenübertragung der Archive aus den Zentren nach Ulm sollte danach jeweils Ende Februar zur Vorbereitung der Arbeitsgruppensitzung der AQUAPE und Ende August in Vorbereitung der Jahrestagung erfolgen.

Auf der 23. Arbeitsgruppensitzung der AQUAPE wurde noch einmal über die Beteiligung der Fachvertreter diskutiert, die sich um die inhaltliche Zielstellung kümmern und die Auswertestrategie diskutieren. Danach sind für inhaltliche Belange als Ansprechpartner benannt:

Adrenogenitales Syndrom:

- PD Dr. F. Riepe (*Leiter des Fachgremiums*)
- Prof. Dr. J. Brämswig
- Prof. Dr. H.G. Dörr
- Dr. W. Hoepffner
- PD Dr. K. Mohnike
- PD Dr. M. Peter
- Dr. F.-W. Röhl (*für die Auswertung*)

Angeborene Hypothyreose

- PD Dr. H. Krude (*Leiter des Fachgremiums*)
- Prof. Dr. M. Bettendorf
- Dr. S. Fricke-Otto
- Dr. R. Mühlenberg
- Prof. Dr. R. Holl (*für die Auswertung*)

In der Diskussion spielte auch die Auswertung eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang geht es nicht nur um die technische Umsetzung der von den Fachkollegen vorgeschlagenen Auswertestrategie. Viel Aufwand steckt in der Datenkontrolle und der Kommunikation mit den Zentrumsvertretern, um die Datenbasis zu verbessern.

Im Zuge dieser Diskussion hinsichtlich des Verantwortlichen für PEDAS-QS und die Biometrie hat Herr Dr. Röhl vorgeschlagen, die Verantwortlichkeit der beiden Krankheitsbilder aufzuteilen. Danach wurde die Verantwortung für das Krankheitsbild der Angeborenen Hypothyreose voll in die Hand von Herrn Prof. Holl gelegt, einschließlich der Auswertung.

Die in diesem Bericht präsentierte Auswertung zur Angeborenen Hypothyreose, ist die letzte, die im Institut für Biometrie und Medizinische Informatik in Magdeburg umgesetzt wurde.

Die zusätzlich erfassten Personen bezogenen Daten, die für die tägliche Routinebehandlung benutzt werden und im Tool „Arztbriefschreibung“ Verwendung finden, werden nicht in die zentrale Datenbank transferiert. Für die Qualitätssicherung bleibt es weiterhin dabei, dass nur die anonymisierten Daten verwendet werden.

Die Ulmer Kollegen haben ein offenes Ohr für die Wünsche und Vorschläge der Nutzer. Soweit es die Kapazitäten erlauben, werden Vorschläge, die die Akzeptanz und Nutzerfreundlichkeit des Systems verbessern, schrittweise umgesetzt. Änderungswünsche an der Datenstruktur bzw. die Neuaufnahme von Merkmalen, die Qualitätskriterien darstellen und Auswirkungen auf die Auswertung haben, sollten nur in größeren Zeitabständen vorgenommen und sorgfältig diskutiert werden. Die Bewertung von Langzeitergebnissen bedarf einer Kontinuität im Grundaufbau der Datenbank. Auch wenn interessante wissenschaftliche Zielstellungen eine Merkmalerweiterung wünschenswert erscheinen lassen, darf der damit einher gehende zusätzliche Aufwand bei der Datenerfassung nicht außer Acht gelassen werden. Das primäre Ziel ist die Qualitätssicherung, die nur erfolgreich ist, wenn ein großer Teilnehmerkreis das Vorhaben mit trägt.

## **5.2. Publikationen**

Mit den beiden Postern auf der ESPE-Tagung in NEW York wurden Ergebnisse aus dem Qualitätssicherungsprojekt zum ersten Mal auch international präsentiert. Basierend auf dieser Resonanz und den Erfahrungen aus den Gesprächen sollten zeitnah Publikationen entwickelt werden. Die Diskussionen zum Regelwerk über die Autorenschaft haben durchaus das Interesse dafür signalisiert, nur die Abstimmung der Fachkollegen untereinander scheint ein schwieriger Prozess zu sein. Es ist zu hoffen, dass es hier neue Initiativen gibt, wenn dieses Regelwerk (siehe Anhang) auf der 4. Gemeinsamen Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaften für Pädiatrische Endokrinologie und Pädiatrische Diabetologie in Kiel verabschiedet wird. Hier findet man auch die Ansprechpartner des wissenschaftlichen Gremiums mit dem solche Projekte abzustimmen sind.



## 6. Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin: Qualitätssicherung in der Gesundheitsversorgung. Zuckschwerdt-Verlag, München 1999
2. Grüters, A. (Schriftführerin) Angeborene Hypothyreose. Schriftenreihe der APE, ISSN 1437-4773 Veröffentlichung als Beilage in „Der Kinderarzt“, 1999, 30
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Joint LWEPE/ESPE CAH Working Group  
Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87: 4048-4053
7. Stichelbroeck 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Dörr HG.: Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:93-9. Review
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Dittmann, U.: Praktikumsarbeit, Hochschule Magdeburg-Stendal, Juni 2009
16. Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis (DFG-Empfehlungen)
17. Richtlinien zur Autorenschaft in internationalen Journalen (<http://icmje.org>)

## 7. 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.

S. Fricke-Otto, R. Mühlenberg, M. Bettendorf., S. Heger, A. Hubner, E. Schoenau,

G. Simic-Schleicher, K. Salzgeber, E. Voss, R. Holl., F.-W. Roehl, K. Mohnike

Normalization of TSH serum levels in 342 neonates with congenital hypothyroidism

8th Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / European Society for Pediatric Endocrinology in September 2009, New York City

W.-S. Liu, K. Schaaf, A. Grabensee, K. Mohnike, M. Bettendorf, G. Binder, J. Brämwig, H.-G. Dörr, S. Empting, W. Hoepffner, R. Hol<sup>8</sup>, J. Homoki, C. Kamrath, K. Lieber, E. Pottkämper, F. Riepe, F.-W. Röhl, F. Waldhauser, B. P. Hauffa

Time-dependent changes in the sex ratio of children with 21-hydroxylase deficiency in a patient registry: Effects of the implementation of neonatal screening program in Germany

8th Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / European Society for Pediatric Endocrinology in September 2009, New York City

## 8. Anhang

### **Regelwerk Autorenschaft für Publikationen von Daten, die im Rahmen der Qualitätssicherung der APE/AQUAPE erhoben werden (Stand 30.10.2009)**

#### 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)

Die Arbeitsgruppe `Qualitätssicherung` ist im Auftrag der APE und in enger Abstimmung mit anderen APE-Arbeitsgruppen tätig.

Im Folgenden wird die Autorenschaft für wissenschaftliche Publikationen geregelt, die Daten aus dem Klinischen Register im Rahmen der Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Endokrinologie (AQUAPE) verwenden.

#### 2. Aufgaben der AQUAPE:

Die AQUAPE als Arbeitsgruppe der APE hat die Aufgabe, die Qualitätssicherung in der Patientenversorgung voranzutreiben. Ein wesentlicher Beitrag dazu ist die Entwicklung von Leitlinien, die in enger Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen der APE und dem Vorstand der APE entwickelt werden.

#### 3. Zugriff auf die Daten und Auswerte-Projekte

Neben der Qualitätssicherung sind Publikationen und andere wissenschaftliche Projekte durch die Datenbank zu unterstützen. Die teilnehmenden Zentren werden dazu um eine grundsätzliche Erklärung zur Nutzung der Daten für Publikationszwecke aufgefordert. Gleichzeitig sind die Datenschutzbestimmungen einzuhalten. Die informierte Einwilligung der Sorgeberechtigten (sh. Einwilligungsfeld APE-Homepage/ Qualitätssicherung) ist in der Patientenakte aufzubewahren.

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 der O.-v.-Guericke-Universität Magdeburg gesichert und für statistische Analysen genutzt und veröffentlicht.

Die Originaldaten verbleiben aus Gründen des Datenschutzes im beteiligten Zentrum, lediglich anonymisierte Daten werden für statistische Analysen genutzt und veröffentlicht. Die auswertenden Institutionen sichern den jeweiligen für die Analyse benutzten Datenstand. Die Auswerter erhalten die jeweiligen Originaldaten, so wie sie von den Zentren erzeugt werden.

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

Wenn ein Antrag auf ein wissenschaftliches Projekt (Auswerte Projekt) durch das AQUAPE-Gremium genehmigt wird, erhalten die Antragsteller hierzu den Zugriff auf die gesamte Datenbank.

#### 4. Publikationen

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 jeden 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
- Angaben über finanzielle Förderung des Projektes, insb. Unterstützung durch die Dritte (z. B. Industrie)

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 Auswertungen sollten primär von aktiven Teilnehmern an der Datenbank 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 Gremiums der AQUAPE erfolgen. Eine adäquate Finanzierung des Aufwandes ist notwendig.

## 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. Der Antragsteller kann bei Ablehnung seiner Projektskizze eine Schlichtung über den APE Vorstand beantragen.

Projektskizzen, die beim AQUAPE-Gremium beantragt werden, werden allen beteiligten wissenschaftlichen Kooperationspartnern zur Einsicht zugeschickt, mit dem Angebot, sich an dem Projekt aktiv beteiligen zu können.

An dem Thema interessierte Wissenschaftler haben die Möglichkeit, ihr Interesse gegenüber dem Gremium der AQUAPE zu äußern, das den Kontakt zu den Erstautoren herstellt.

Bei Konflikten wird chronologisch nach Eingabedatum der ersten qualifizierten Projekt-Skizze entschieden.

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 eine Zusammenfassung der Ergebnisse, z.B. als 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 aus der Pädiatrischen Endokrinologie.

Das Gremium setzt sich aus folgenden Mitgliedern zusammen.

1. Moderator der AQUAPE
2. Moderator der durch das Thema betroffenen AG
3. abgeordnetes Mitglied des APE Vorstandes sowie
4. ein Vertreter des Institutes für Med. Biometrie und Informatik, Universität Magdeburg

#### 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.

Beim AGS sind das in alphabetischer Reihenfolge:

Aue	Kinderklinik
Berlin	Charite Universitäts-Kinderklinik
Bochum	Endokrinologikum Ruhr
Bremen	Zentralkrankenhaus Nord
Chemnitz	Kinderklinik
Cottbus	Kinderarztpraxis
Datteln*	Kinderklinik
Dresden	Gemeinschaftspraxis
Dresden	Universitäts-Kinderklinik
Erlangen	Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche
Essen	Universitäts-Kinderklinik
Frankfurt	Universitäts-Kinderklinik
Halle/Saale*	Kinderarztpraxis
Hamburg*	MVZ Dr. Commenz
Hannover	Medizinische Hochschule
Hannover	Endokrinologikum
Hannover	Kinderkrankenhaus
Heidelberg	Universitäts-Kinderklinik
Hildesheim	St. Bernward Krankenhaus
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



In die Analysen zur angeborenen Hypothyreose (Stand 30.5.2009) sind Daten eingegangen aus (alphabetischer Reihenfolge)

Berlin*	Charite Universitäts-Kinderklinik
Braunschweig	Städtisches Klinikum
Bremen	Zentralkrankenhaus Nord
Cottbus*	Kinderarztpraxis
Dresden	Universitäts-Kinderklinik
Freiburg	Universitäts-Kinderklinik
Gotha	Kreiskrankenhaus
Greifswald	Universitäts-Kinderklinik
Hagen	Allgemeines Krankenhaus
Hagen*	Kinderarztpraxis
Halle/Saale	Krankenhaus St. Elisabeth
Hannover	Medizinische Hochschule
Hannover	Endokrinologikum
Hannover	Kinderkrankenhaus
Heidelberg	Universitäts-Kinderklinik
Herdecke	Gemeinschaftskrankenhaus
Hildesheim*	Klinikum
Hof	Klinikum
Homburg	Universitäts-Kinderklinik
Kiel	Universitäts-Kinderklinik
Koblenz*	Kinderarztpraxis
Köln	Universitäts-Kinderklinik
Krefeld	Kinderklinik
Magdeburg	Universitäts-Kinderklinik
Magdeburg	Klinikum Olvenstedt
Nürnberg	Cnopfsche Kinderklinik
Paderborn	Kinderklinik
Tübingen*	Universitäts-Kinderklinik
Ulm	Endokrinologikum
Wittenberg*	Lehrkrankenhaus

\* *Daten aus der ACCESS-Datenbank*