



Aus dem Institut für klinische Pharmakologie
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Drewelow)
des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. habil. Bernd Drewelow)
der Universitätsmedizin Rostock

Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter- Ein Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit

Inauguraldissertation
zur Erlangung
des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Franziska Remy

aus Mainz

Rostock, 2012

Verteidigungsdatum 14.05.2013

Einreichungsdatum 27.8.2012

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Reisinger

Betreuer: Prof. Dr. med. Bernd Drewelow

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Bernd Drewelow, Klinische Pharmakologie
Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Herr Prof Dr. med. Gerhard Stuhldreier, Kinderchirurgie
Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher, Kinder- und
Jugendklinik Universitätsklinikum Erlangen

Für Zebedäus

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Ziel der Arbeit	4
2 METHODIK	5
2.1 Definitionen.....	5
2.2 Überblick	6
2.3 Ermittlung von schwerwiegenden UAW	8
2.3.1 Literatursuche UAW	8
2.3.1.1 MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) ..	8
2.3.1.2 DIMDI.....	9
2.3.1.3 Literatúrauswahl.....	9
2.3.2 Gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ	10
2.3.3 Fragebogen	10
2.3.3.1 Auswahl	10
2.3.3.1.1 Krankenhäuser/Kliniken.....	11
2.3.3.1.2 Niedergelassene Pädiater	11
2.3.3.2 Inhalt und Prozeduren.....	12
2.3.3.3 Auswertung	12
2.4 Ermittlung von Medikationsfehlern	13
2.4.1 Literatursuche Medikationsfehler.....	13
2.4.2 Fragebogen	13
2.4.2.1 Auswahl	13
2.4.2.2 Inhalt und Prozeduren.....	13
2.4.2.3 Auswertung	14
3 ERGEBNISSE	15
3.1 Ergebnisse UAW	15
3.1.1 Ergebnisse Literatursuche.....	15

3.1.1.1 Stationärer Bereich	16
3.1.1.2 Ambulanter Bereich.....	18
3.1.1.3 Setting unbekannt	21
3.1.2 Ergebnisse der Recherche in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ	21
3.1.2.1 Arzneimittel mit UAW im Kindes- und Jugendalter.....	21
3.1.2.2 Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW.....	24
3.1.2.3 Arzneimittel mit Todesfolge.....	26
3.1.3 Ergebnisse Fragebogen	27
3.1.3.1 Stationärer Bereich	28
3.1.3.2 Ambulanter Bereich.....	29
3.1.4 Vergleich der Ergebnisse	31
3.1.4.1 Datenbank versus Fragebogen Klinik	31
3.1.4.2 Datenbank versus Fragebogen Praxis	31
3.1.4.3 Fragebogen Klinik versus Fragebogen Praxis	32
3.2 Ergebnisse Medikationsfehler	33
3.2.1 Ergebnisse Literatursuche.....	33
3.2.2 Ergebnisse Fragebogen	36
3.2.3 Vergleich der Ergebnisse	41
4 DISKUSSION	43
4.1 Diskussion zum Vorkommen und Auftreten von UAW	43
4.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche	43
4.1.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche aus dem stationären Bereich.....	43
4.1.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche aus dem ambulanten Bereich.....	45
4.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Recherche in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ.....	46
4.1.2.1 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für UAW im Kindes- und Jugendalter	47
4.1.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für schwerwiegende UAW	49
4.1.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für UAW mit Todesfolge	50
4.1.3 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens	51

4.1.3.1 Diskussion der Antworten auf den Fragebogen aus dem stationären Bereich.....	51
4.1.3.2 Diskussion der Antworten auf den Fragebogen aus dem ambulanten Bereich.....	52
4.1.3.3 Vergleich der Ergebnisse der ambulanten versus der stationären Fragebögen	53
4.1.4 Vergleich der Ergebnisse, die mit unterschiedlicher Methodik und in unterschiedlichen Settings gefunden wurden.....	54
4.2 Diskussion der Ergebnisse aus dem Untersuchungsfeld Medikationsfehler.....	55
4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche	55
4.2.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Arbeiten aus den USA	55
4.2.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Arbeiten aus Ländern außerhalb der USA.....	56
4.2.2 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens	58
5 ZUSAMMENFASSUNG	62
6 THESEN ZUR DISSERTATION	64
Zusammenfassung der Literatur zu UAW im ambulanten Bereich	VII
Zusammenfassung der Literatur zu UAW im stationären Bereich	IX
Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern	XII
Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehler in den USA.....	XVI
Anschreiben pädiatrische Kliniken/Krankenhäuser	XXIII
Anschreiben ambulant tätige Pädiater	XXV
Fragebogen UAW	XXVII
Fragebogen Medikationsfehler.....	XXVIII
Literaturverzeichnis.....	XXX
Danksagung	XXXIX
Lebenslauf.....	XL
Selbständigkeitserklärung.....	XLI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Neugeborenes Kind auf die Größe eines Erwachsenen skaliert..2
Abbildung 2:	Schema der Literatursuche zu UAW.....15
Abbildung 3:	Schema der Literatur zu UAW im stationären Bereich.....16
Abbildung 4:	Anzahl der Publikationen pro Jahr, stationärer Bereich.....17
Abbildung 5:	Alter der Studienpopulation in den einzelnen Studien, stationärer Bereich.....18
Abbildung 6:	Schema der Literatur zu UAW im ambulanten Bereich.....19
Abbildung 7:	Anzahl der Publikationen pro Jahr, ambulanter Bereich.....19
Abbildung 8:	Alter der Studienpopulation in den einzelnen Studien, ambulanter Bereich.....20
Abbildung 9:	Vergleich der Ergebnisse der Datenbank zu dem Fragebogen, stationärer Bereich.....31
Abbildung 10:	Vergleich der Ergebnisse der Datenbank zu dem Fragebogen, ambulanter Bereich.....32
Abbildung 11:	Vergleich der Ergebnisse der beiden Fragebögen, stationärer versus ambulanter Bereich.....33
Abbildung 12:	Schema der Literatursuche zu Medikationsfehlern.....34
Abbildung 13:	Häufigste Medikamentengruppen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern, laut Fragebogen.....36
Abbildung 14:	Häufigste Arten der Medikationsfehler, laut Fragebogen.....38
Abbildung 15:	Zeitpunkt der Medikationsfehler, laut Fragebogen.....39
Abbildung 16:	Rangliste der Fehlerquelle bei der Verordnung, laut Fragebogen.....39
Abbildung 17:	Rangliste der Fehlerquelle bei der Ausgabe, laut Fragebogen.....40
Abbildung 18:	Rangliste der Fehlerquelle bei der Anwendung, laut Fragebogen.....40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit der Medikamente mit UAW in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank.....	23
Tabelle 2:	Häufigkeit der Medikamente in den verschiedenen Altersklassen im Vergleich zum Alter 0-18 Jahre.....	24
Tabelle 3:	Häufigkeit der Medikamente mit schwerer UAW in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank.....	26
Tabelle 4:	Häufigkeit der Medikamente mit UAW Todesfolge in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank.....	27
Tabelle 5:	Häufigkeit der Medikamenten-Nennungen des Fragebogens, stationärer Bereich.....	28
Tabelle 6:	Häufigkeit der Medikamenten-Nennungen des Fragebogens, ambulanter Bereich.....	30
Tabelle 7:	Stationen mit dem größten Handlungsbedarf bei Medikationsfehlern, laut Fragebogen.....	41

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
COX	Cyclooxygenase
CPOE	Computerized Physician Order Entry
DDD	Defined Daily Doses
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INN	International Nonproprietary Name
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
Met-Hb	Methionin-Hämoglobin
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs
S.	Seite
s.c.	subcutan
sog.	sogenannte(n)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

Die Arzneimitteltherapie nimmt in der modernen Medizin einen immer größeren Stellenwert ein. So steigt die Anzahl der Verordnungen in Deutschland seit Jahren kontinuierlich an und erreichte 2009 einen Gesamtwert von 626 Mio. Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses). Das bedeutet einen Gesamtumsatz von 28,5 Mrd. € für diesen Sektor (Arzneiverordnungs-Report 2010).

Die Therapie einer Erkrankung mittels Einsatz von Medikamenten ist jedoch in der Regel nicht ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu erzielen. Zusätzlich können auch Medikationsfehler auftreten. Dies hat neben den individuellen Folgen für den einzelnen Patienten auch erhebliche ökonomische Folgen für das Gesundheitssystem. So werden die Kosten für durch UAW verursachte Krankenhausbehandlungen in Deutschland auf 350 bis 400 Mio. € jährlich geschätzt (Göttler et al, 1997; Schneeweiss et al, 2002). Auf Grund der steigenden Anzahl an Verordnungen werden UAW immer häufiger beobachtet. Zudem haben die Themen UAW und Medikationsfehler durch spektakuläre Marktrücknahmen von Medikamenten auch in der Öffentlichkeit einen erheblichen Aufmerksamkeitswert erhalten.

In der Vergangenheit wurden Arzneimittel in großem Umfang in der Arzneimittelentwicklung lediglich für die Altersgruppe der Erwachsenen (ab 18 Jahre) geprüft und entsprechend zugelassen. Dies führte zwangsläufig zu einem hohen Anteil von sog. Off-Label Gebrauch (Arzneimittel, die außerhalb ihrer Zulassung benutzt werden) im Kindes- und Jugendalter und damit potentiell zu einer verminderten Arzneimittelsicherheit in dieser Altersgruppe, für welche eine altersangepasste Dosierung im Vorfeld der Anwendung nicht erarbeitet worden war. Um die Anwendung von Arzneimittel bei Kindern sicherer zu machen und den zwangsläufigen Off-Label Gebrauch in dieser Altersgruppe einzuschränken, wurde 2006 eine neue EU-Verordnung erlassen, welche pharmazeutische Unternehmen verpflichtet, neue Arzneimittel auch in Studien an Kindern zu prüfen, wenn das Arzneimittel zukünftig in der Behandlung von Kindern eine Rolle spielen wird [Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006].

Um auf dem Feld der Medikationsfehler bessere Forschung betreiben zu können und auch hier zu einer sichereren Anwendung zu kommen sowie um eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens solcher Fehler zu bekommen, wurde die europaweit

geltende Richtlinie 2001/83/EG novelliert, sodass auch Medikationsfehler und Missbrauch von Arzneimitteln im Pharmakovigilanz-System erfasst werden (Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001, Artikel 102).

Kinder, insbesondere Neugeborene, unterscheiden sich im Hinblick auf die Pharmakokinetik deutlich von Erwachsenen (Ginsberg et al, 2002; Hattis et al, 2003; Kearns et al, 2003). Physiologisch ist dies begründet in noch nicht „ausgereiften“ Enzymen (z.B. Cytochrom P450-System) für den Abbau von Arzneimitteln in der Leber (Gow et al, 2001) und einer funktionellen Unreife der Nierenglomerula (Pschyrembel 2011), welche mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate und einer verminderten tubulären Rückresorption einhergehen. Damit werden Arzneimittel bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen mit einer geringeren Geschwindigkeit metabolisiert und renal eliminiert.



Abbildung 1: Neugeborenes Kind auf die Größe eines Erwachsenen skaliert. Die Unterschiede in der relativen Organgröße als einen der Gründe für eine altersabhängige Pharmakokinetik werden deutlich sichtbar (Abraham et al, 2005).

Zum Teil existiert bei bestimmten Stoffen bei Kindern ein Metabolisierungsweg, der bei Erwachsenen keine Rolle spielt (zum Beispiel die Umwandlung von Theophyllin zu Coffein). Weiterhin ist die Proteinbindung bei Säuglingen vermindert, was zu einer erhöhten Konzentration an freiem Arzneimittel führt (Wehling, 2005). Zudem ist die Resorption durch die verzögerte Magenentleerung für bestimmte Stoffe (Penicillin) erhöht (Wehling, 2005). Daneben unterscheiden sich auch die Verteilungsvolumina auf Grund der physiologischen Besonderheiten in Abhängigkeit vom Alter. In diesem Hinblick spielt der hohe Wassergehalt bezogen auf die Gesamtkörpermasse, das hohe extrazelluläre Volumen, der niedrige Fettanteil und das hohe ZNS-Gewicht (12% bei Neugeborenen versus 2% bei Erwachsenen) eine entscheidende Rolle (Bruckner, 2000; Wehling, 2005). Alle diese Veränderungen können bei

Nichtbeachten in der Dosierung zu einer erheblichen, zum Teil lebensbedrohlichen Überdosierung und damit zu vermeidbaren UAW führen.

Daneben gibt es Hinweise darauf, dass Kinder auf Arzneimittel anders als Erwachsene reagieren, dass also auch Unterschiede in der Pharmakodynamik bestehen (Burgis, 2005). Dazu zählen die erhöhte Rezeptorexprimierung, altersspezifische Rezeptoreigenschaften [zum Beispiel erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Morphin (Lüllmann et al, 2008) und Salicylaten], die Unreife des immunologischen Systems (Schütt et al, 2011) sowie die Tendenz zu einer erhöhten Met-Hb-Bildung durch Met-Hb-Reduktasemangel (Dellas, 2006). Weiterhin kommt es zu einem schnelleren Zellstoffwechsel, da sich Kinder noch in der Wachstumsphase befinden.

Ein weiterer Punkt, der die konsequente Erforschung von Arzneimitteln, welche im Kindesalter eingesetzt werden, erforderlich macht, ist die noch lange Lebenserwartung und das damit verbundene höhere Risiko zur Entwicklung von Spätschäden durch die eingenommenen Medikamente. Zudem sind Kinder sehr viel empfänglicher für arzneimittelbedingte Entwicklungsstörungen. Dies betrifft die kognitive Entwicklung sowie den Erwerb der Immunkompetenz und auch die Sexualentwicklung.

Ein weiteres Problem bei der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter stellt die pharmazeutische Verabreichungsform dar. Einige Medikamente sind nicht in für Kinder angemessenen Formen erhältlich und können dadurch gar nicht oder nur durch Veränderungen in dieser Altersklasse gegeben werden. So kann es zum Beispiel zu Verdünnungseffekten der Arzneimittel kommen, welche die Wirkung beeinträchtigen und zu teilweise erheblichen Dosierungsfehlern führen.

Um die Sicherheit der Arzneimitteltherapie in Deutschland zu verbessern, wurde vom Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2007 ein Aktionsplan erstellt. Dieser beinhaltet neben der Sensibilisierung der Bevölkerung für das Thema, verbesserter Information über Arzneimittel sowie einer Initiation der Forschung zu Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) auch Strategien zu Risikominimierung bei bestimmten Patientenpopulationen. Hierzu zählen Kinder und Jugendliche, Schwangere, geriatrische Patienten, Patienten mit Multimedikation und solche mit eingeschränkter renaler Funktion.

1.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit im Kindes- und Jugendalter zu leisten. Konkrete Zielsetzung war dabei Medikamente mit einem erhöhten Risiko für UAW im Kindes- und Jugendalter zu identifizieren, sowie Arzneimittel im Zusammenhang mit Medikationsfehlern und den daran hauptsächlich beteiligten Personen und Prozessen zu erkennen.

Durch diese Identifikation sollen Hinweise geliefert werden, zu welchen Arzneimitteln mehr und eventuell bessere Informationen notwendig sind, um den Umgang mit ihnen sicherer zu machen. Die Daten zu Medikationsfehlern sollten einen ersten systematischen Einblick vermitteln und Anregungen zu weiteren Studien und Forschungen auf diesem Gebiet geben.

2 METHODIK

Um Arzneimittel mit hohem Risiko für UAW und Medikationsfehler im Kindes- und Jugendalter zu identifizieren, wurden verschiedene methodische Ansätze gewählt. Diese setzten sich zusammen aus einer systematischen Literaturrecherche, einer Recherche in der vorhandenen gemeinsamen nationalen Datenbank des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), in welcher Spontanmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesammelt werden, sowie einer repräsentativen, standardisierten Befragung von Pädiatern, sowohl in der stationären wie auch der ambulanten niedergelassenen Versorgung.

2.1 Definitionen

Die in dieser Arbeit benutzten Definitionen entsprechen international üblichen und verwendeten Begriffen.

Für UAW wurde die Definition der WHO (World Health Organisation) gewählt. Demnach stellt eine unerwünschte Arzneimittelwirkung „eine Reaktion auf ein Arzneimittel (dar), die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie eingesetzt werden“ (WHO: International Drug monitoring, 1969). UAW können, je nach Art der pharmakologischen Ursache, die zur Reaktion führte, in unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden (Edwards et al, 2000).

- Typ A Reaktionen (augmented) sind dosisabhängig und entsprechen einer übermäßigen therapeutischen pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels. Durch die bekannten Wirkungen des Arzneimittels sind sie größtenteils vorhersehbar. Die Inzidenz und Morbidität ist hoch, doch die Mortalität der UAW vom Typ A ist gering.
- Typ B Reaktionen (bizarre) sind dosisunabhängig und sind nicht durch die pharmakologische Eigenschaft des Arzneimittels zu erklären. Daher sind sie nicht vorhersehbar. Die Inzidenz und Morbidität ist gering, die Mortalitätsrate von Typ B Reaktionen ist jedoch hoch.
- Typ C Reaktionen (chronic) sind dosis- und zeitabhängig. Sie sind selten und stehen im Zusammenhang mit einer kumulativen Dosisanreicherung.
- Typ D Reaktionen (delayed) treten mit zeitlicher Verzögerung im Hinblick auf die Arzneimitteleinnahme auf. Sie sind selten und zumeist auch dosisabhängig.

- Typ E Reaktionen (end of use) treten beim Absetzen eines Arzneimittels auf. Die Inzidenz dieser Reaktion ist gering.
- Typ F Reaktionen (failure) entsprechen einem unerwartetem Therapieversagen. Sie entstehen häufig durch Interaktionen.

Als schwerwiegend wurde eine Reaktion bezeichnet, die zu einer Therapieverlängerung, Krankenhausaufnahme, Verlängerung eines stationären Aufenthaltes, Aufnahme einer neuen Therapie oder bleibenden Schäden/Invalidität führten, sowie Reaktionen, die lebensbedrohlich oder tödlich sind (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1995; <http://www.who-umc.org/defs.html>).

Medikationsfehler wurden unter Berücksichtigung der Ursache unterteilt in indikationsfremde Anwendung von Arzneimitteln, zusätzliche Dosis/Dosierungsfehler, Unterlassung der Einnahme, falscher Verabreichungsweg, ungeeignete Darreichungsform, falscher Verabreichungszeitpunkt und falsche Verabreichungstechnik (Barker et al, 2002).

2.2 Überblick

Die ab 1999 veröffentlichte Literatur zu UAW und Medikationsfehlern wurde durch Suche in der medizinischen Datenbanken Medline und der Datenbank des deutschen Institutes für medizinische Dokumentation (DIMDI) mit dem Ziel eines systematischen Reviews nach den Vorgaben des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Investigation ausgewählt und ausgewertet (The Cochrane Collaboration, 2006).

Für die Suche wurden als Rahmenbedingungen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien formuliert. Diese orientierten sich an der Fragestellung der Arbeit. Als Einschlusskriterien wurden gewählt:

- 1) Patienten unter Arzneimitteltherapie
- 2) Patienten im Alter zwischen null bis 18 Jahren (Kindes-und Jugendalter)
- 3) Originalarbeiten
- 4) UAW, Medikationsfehler

Demgegenüber waren Ausschlusskriterien:

- 1) Patienten über 18 Jahren
- 2) Arzneimittelabusus, Drogeneinnahme

- 3) Arzneimitteleinnahme in suizidaler Absicht
- 4) Fallberichte, Übersichtsarbeiten (Review)
- 5) Impfungen
- 6) Tierversuche

Als zweite Informationsquelle wurde die gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ mit spontanen Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen verwendet. Die Datenbank besteht aus strukturiert abgelegten spontanen Meldungen von UAW durch Angehörige der Heilberufe an die AkdÄ sowie aus gesetzlich begründeten Meldungen der pharmazeutischen Unternehmer an das BfArM. Aus der Recherche in der Datenbank wurde eine Liste mit den 20 häufigsten Arzneimitteln, welche schwerwiegende UAW im Alter von null bis 18 Jahren verursachen, erstellt.

Diese Liste war Gegenstand einer Befragung von stationär und ambulant tätigen Pädiatern in Deutschland, um die konkrete Erfahrung mit UAW im Kindes- und Jugendalter der täglichen Praxis in Deutschland abbilden zu können. Die Mediziner wurden gebeten anzugeben, ob ihrer Erfahrung nach bei den genannten Medikamenten ein Risiko für schwerwiegende UAW besteht oder nicht. Am Ende der Liste war Platz für zusätzliche Ergänzungen. Zudem war ein Feld vorgesehen, in dem der angeschriebene Arzt sein fachliches Schwerpunktgebiet angeben konnte. So sollte untersucht werden, ob in den einzelnen pädiatrischen Fachabteilungen Unterschiede bezüglich der Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW existieren.

Da davon auszugehen ist, dass Medikationsfehler auf Grund des längeren Aufenthaltes der Patienten in Krankenhäusern und Kliniken dort besser und öfter erkannt werden können als im ambulanten Bereich, wurden die in Krankenhäusern und Kliniken tätigen Pädiater zusätzlich zu Medikationsfehlern befragt. Der Fragebogen hierzu wurde basierend auf den Informationen, die sich aus einer Literaturrecherche ergaben, erstellt. Abgefragt wurde die Art des Medikationsfehlers, beteiligte Personen/Institutionen, Verbesserungsbedarf sowie mit Medikationsfehlern assoziierte Medikamentengruppen und Einzelmedikamente.

Der Fragebogen war so konzipiert, dass Mehrfachnennungen möglich waren. Auf Nachfrage der Ärzte wurde erklärt, dass das Feld „Nein“ auch angekreuzt werden kann, wenn die jeweiligen Arzneimittel nicht bekannt sind oder nicht eingesetzt werden.

2.3 Ermittlung von schwerwiegenden UAW

2.3.1 Literatursuche UAW

Um einen möglichst großen Überblick über die vorhandene Literatur zum Thema UAW im Kindes- und Jugendalter zu bekommen, wurden verschiedene medizinische Literatursuchmaschinen benutzt.

2.3.1.1 MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)

Als erste Suchmaschine wurde MEDLINE benutzt, welche auch die meisten Treffer zum gesuchten Thema brachte. MEDLINE ist eine englischsprachige Datenbank mit wissenschaftlichen Veröffentlichungen im Bereich der Medizin und seinen Randgebieten und wird von der U.S. National Library of Medicine und der National Institutes of Health verwaltet. Die Suche bei MEDLINE erfolgt über die Benutzeroberfläche PubMed. Die Quelle bei MEDLINE sind ca. 4800 biomedizinische Zeitschriften. Die Verschlagwortung geschieht über einen Thesaurus mit polyhierarchischer Struktur (Medical Subject Headings, MeSH). So kann die Suche entweder über verschiedene MeSH-Terms erfolgen oder aber über eine Freitextsuche (http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/me66.htm_945116164.htm). Um möglichst passende Publikationen zu finden, wurde die Suche mit verknüpften MeSH-Terms durchgeführt. Der eingegebene Suchbegriff lautete: "Pharmaceutical Preparations/adverse effects"[Mesh] AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh]) AND ("adverse effects"[all] OR "adverse drug reaction"[all] OR "Drug Interactions"[Mesh] OR "Medication Errors"[Mesh]). Dabei wurden 3087 potentiell relevante Artikel gefunden. Um die Suche weiter einzuschränken und die Anzahl der Artikel zu verringern, wurde zusätzlich noch der Suchbegriff ("epidemiology "[Subheading]) mit einem "AND" als Verknüpfung hinzugefügt. Nun lautete der volle Suchbegriff "Pharmaceutical Preparations/adverse effects"[Mesh] AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh]) AND ("adverse effects"[all] OR "adverse drug reaction"[all] OR "Drug Interactions"[Mesh] OR "Medication Errors"[Mesh]) AND ("epidemiology "[Subheading]). Als Ergebnis dieser Suche verringerte sich wie erwartet die Anzahl der Treffer auf 495 Artikel.

2.3.1.2 DIMDI

Als zweite Quelle diente das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation (DIMDI). Über das DIMDI-Portal kann man in unterschiedlichen Datenbanken eine Suche durchführen lassen. Als Suchbegriff wurde hier ((FT=adverse drug reaction AND FT=children) AND (CT D "epidemiology" OR IT="epidemiology" OR SH="epidemiology")) AND FT=drugs eingegeben. Die Suche führte zu 709 Treffern, von denen 701 der Datenbank Embase und acht der Datenbank Biosis zugeordnet waren.

2.3.1.3 Literatúrauswahl

Die Auswahl der in beiden Suchmaschinen gefundenen Artikel erfolgte im ersten Schritt anhand der jeweiligen Überschrift des Artikels und wurde von drei unabhängigen Begutachtern durchgeführt. Alle Artikel, bei denen zwei oder alle drei Begutachter zustimmten, wurden in die zweite Auswahl mit einbezogen. Gab es keine Mehrheit für die Relevanz des Artikels wurde dieser in die weitere Auswahl nicht mit einbezogen. Durch dieses erste Screening blieben 254 potentiell relevante Artikel übrig. Nun wählten dieselben drei Begutachter anhand der verfügbaren Abstracts weiter aus. Wieder wurden die Artikel mit einer Mehrheit von zwei oder drei Stimmen in die weitere Begutachtung mit einbezogen. Artikel, bei denen kein Abstract zur Verfügung stand, wurden nach dem ersten Screening direkt in die Endauswahl übernommen. Die 114 als relevant eingestuften Artikel, welche nun übrig blieben, wurden im Volltext bestellt und mit der Literatur-Verwaltungssoftware Reference Manager[®] Version 11 verwaltet. Im nächsten Schritt erfolgte die Datenextraktion aus den Artikeln mit Hilfe von MS Excel[®]. Die Extraktion erfolgte nach folgenden Punkten:

Daten hinsichtlich Autor, Datum der Veröffentlichung, Herkunft/Land der Studie
Methodik: Einrichtung (ambulant/stationär)
Studienbeschreibung: Art der Studie, Zeitraum der Studie
Studienpopulation: Alter, spezielle Charakteristika/Diagnosen
Studienergebnis

2.3.2 Gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ

Das gemeinsame Spontanmeldesystem des BfArM und der AkdÄ ist eine Datenbank, welche Verdachtsmeldungen zu UAW enthält. Diese Meldungen erfolgen einerseits von den pharmazeutischen Unternehmen, welche nach § 29 des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind jeden ihnen bekannt gewordenen Verdachtsfall an die Bundesoberbehörde (BfArM) zu melden, sowie andererseits von den Ärzten, welche nach § 6 der ärztlichen Berufsordnung jede UAW an die AkdÄ melden müssen. In der Datenbank sind Angaben zu Alter und Geschlecht des betroffenen Patienten, zur aufgetretenen UAW, zum angeschuldigten Arzneimittel [es werden nur International Nonproprietary Name (INN) verwendet, keine Markennamen] und zum Schweregrad der UAW vorhanden.

In dieser Datenbank wurde eine Suche zu UAW im Kindesalter (null bis 18 Jahre) durchgeführt und die jeweilig beschuldigten Arzneimittel identifiziert. Da in der Datenbank das Alter noch in Unterklassen unterschieden wird, wurde die Suche auch in diesen einzelnen Altersklassen [Neugeborene (null bis 28 Tage), Kleinkinder (29 Tage-drei Jahre), Kinder (drei bis 12 Jahre) und Jugendliche (12-18 Jahre)] durchgeführt, um eventuelle Unterschiede in diesen Untergruppen feststellen zu können. In einem zweiten Schritt wurden Meldungen zu Arzneimitteln, welche schwerwiegende UAW verursachten oder zum Tod führten aus allen Meldungen herausgefiltert. Auch diese Suche wurde zu jeder der oben aufgeführten Altersklasse durchgeführt.

Aus den Ergebnissen wurden Tabellen in Form einer Rangliste auf Grund der Häufigkeit der genannten Arzneimittel erstellt.

2.3.3 Fragebogen

Um den Praxisbezug herzustellen, wurden Pädiater in ganz Deutschland mit einem Fragebogen zu UAW angeschrieben. Es wurden sowohl Ärzte in stationärer (Chefärzte in Krankenhäusern/Kliniken) als auch in ambulanter Versorgung (niedergelassene Pädiater) befragt.

2.3.3.1 Auswahl

Als Grundlage für den Fragebogen wurden die aus der Datenbank ermittelten Arzneimittel übernommen, da diese Meldungen nur Deutschland umfassen und so

mit den Antworten des Fragebogens an deutsche Pädiater gut verglichen werden konnten. Der Fragebogen umfasste die 20 häufigsten Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW bei Patienten im Alter von null bis 18 Jahren (Methylphenidat, Cyclosporin, Atomoxetin, Valproat, Somatropin, Paracetamol, Ethinylestradiol, Methotrexat, Ibuprofen, Risperidon, Faktor VIII, Topiramid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Vincristin, Amoxicillin, Mycophenolat, ASS, Clozapin).

(siehe Anhang S. XXVII)

2.3.3.1.1 Krankenhäuser/ Kliniken

Es wurde beschlossen, alle Krankenhäuser/Kliniken mit einer pädiatrischen Fachabteilung in Deutschland in die Studie einzubeziehen. Die Suche der Einrichtungen erfolgte über das deutsche Krankenhaus Verzeichnis (www.deutsches-krankenhaus-verzeichnis.de) und wurde mittels der Suche nach Fachabteilung Pädiatrie eingegrenzt. Auf diese Weise wurden 348 Krankenhäuser/Kliniken angezeigt, von denen die Chefärzte von 343 Kliniken angeschrieben wurden. Fünf Krankenhäuser/Kliniken waren erkennbare Doppelmeldungen und wurden daher nicht doppelt angeschrieben.

2.3.3.1.2 Niedergelassene Pädiater

Die Adressen der niedergelassenen Pädiater wurden über die jeweilige Kassenärztliche Vereinigung beziehungsweise Landesärztekammer herausgesucht. Es wurde eine Namensliste in alphabetischer Reihenfolge für jeden der 17 „Bezirke“ (Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Hessen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen, Nordrhein, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein, Thüringen, Westfalen-Lippe) ermittelt. Von den so gefundenen 6580 Pädiatern wurden 10% aus jedem Bezirk angeschrieben. Die Auswahl dieser 10% erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Als Methode wurde nach Rücksprache mit dem GESIS–Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften, Center for Survey Design & Methodology in jedem Bezirk der kassenärztlichen Vereinigung jeder zehnte Kinderarzt ausgewählt. Der Startpunkt wurde durch Würfeln einer Zufallszahl zwischen eins und zehn ermittelt. Der Name an dieser Position war der erste angeschriebene Pädiater und von diesem startend

wurde dann jeder zehnte Name aus der Liste ausgewählt. Die Anzahl der ausgewählten und angeschriebenen Ärzte betrug so 658.

2.3.3.2 Inhalt und Prozeduren

Der Versand der Fragebögen erfolgte mit einem Anschreiben, das Ziel und Inhalt der Studie sowie Erläuterungen zum Fragebogen enthielt (siehe Anhang S. XXIII, S. XXV).

Der Fragebogen (siehe Abschnitt 2.3.3.1, S.10) bestand aus einer Liste mit 20 Arzneimitteln in Form des International Nonproprietary Name (INN).

Die befragten Pädiater hatten die Auswahl zwischen den Antworten „Ja“ und „Nein“, wo bei „Nein“ auch dafür stand, dass das Arzneimittel nicht bekannt war oder nicht verwendet wurde. Am Ende des Fragebogens wurden Ergänzungen der Liste auf Grund eigener Erfahrung abgefragt, zudem konnte der fachliche Schwerpunkt angegeben werden.

Ein Rückantwortkuvert war dem Schreiben beigefügt und die Versandkosten wurden von der AkdÄ übernommen, um so eine bessere Rücklaufquote zu erreichen.

2.3.3.3 Auswertung

Die Auswertung der zurückgesandten Fragebögen erfolgte mit Hilfe von MS Excel[®], für die Häufigkeitsauswertung wurde der CommandButton verwendet.

Aus den Rohdaten wurden tabellarische Übersichten sowie graphische Darstellungen gefertigt. Es wurden Vergleiche angestellt zwischen den angeschuldigten Arzneimitteln aus der UAW-Datenbank und den auf dem Fragebogen angekreuzten Arzneimitteln. Zudem wurde verglichen, wie sich die Fragebögen hinsichtlich des stationären und ambulanten Tätigkeitsbereiches unterscheiden. Ebenfalls wurde die Auswertung hinsichtlich der durchgeführten Literatursuche betrachtet.

Aus den angegebenen fachlichen Schwerpunkten sollte untersucht werden, ob in den einzelnen pädiatrischen Fachabteilungen Unterschiede bezüglich der Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW existieren.

2.4 Ermittlung von Medikationsfehlern

2.4.1 Literatursuche Medikationsfehler

Es wurde in gleicher Weise wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.1.1, S.8) eine Literatursuche zum Thema Medikationsfehler gestartet. Diese wurde über die Datenbank MEDLINE und hier über die Benutzeroberfläche PubMed gestartet. Der eingegebene Suchbegriff lautete: "Medication Errors"[Mesh] AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh]). Die Suche ergab 1119 Treffer, welche dann durch eine Zeitbegrenzung ab dem Jahre 1999 eingengt wurde. Auch hier erfolgte das Screening wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.1.3, S.9) und es blieben am Ende 103 relevante Artikel übrig, welche nach folgenden Kriterien einer Datenextraktion unterzogen wurden:

Daten hinsichtlich Autor, Datum der Veröffentlichung, Herkunft/Land der Studie
 Methodik: Einrichtung (ambulant/stationär)
 Studienbeschreibung: Art der Studie, Zeitraum der Studie
 Studienpopulation: Alter, spezielle Charakteristika/Diagnosen
 Studienergebnis

2.4.2 Fragebogen

Es wurden Pädiater an allen Krankenhäuser/Kliniken befragt, welche auch den Fragebogen zu UAW bekamen. Ambulant tätige Pädiater wurden nicht befragt, da davon ausgegangen wurde, dass auf Grund der kurzen Aufenthaltszeit des Patienten beim niedergelassenen Arzt ein Medikationsfehler, der im ambulanten Bereich auftritt, kaum zu diagnostizieren bzw. nachzuvollziehen ist.

2.4.2.1 Auswahl

Die Auswahl der angeschriebenen Pädiater erfolgte wie in Abschnitt 2.3.3.1.1 (S.11) beschrieben.

2.4.2.2 Inhalt und Prozeduren

Der Fragebogen zu Medikationsfehlern (siehe Anhang S. XXVIII) wurde basierend auf der Literatursuche mit PubMed (siehe Abschnitt 2.4.1, S. 13) zusammengestellt. Die am häufigsten erwähnten Arzneimittelgruppen (Analgetika und Opiode,

Antibiotika, Antidiabetika, Antihistaminika, inhalative Antiasthmatica und Bronchodilatoren, Elektrolyte, Psychopharmaka) und Einzelmedikamente wurden zu Listen zusammengestellt, in denen der angeschriebene Pädiateer die Medikamente, welche seiner Erfahrung nach relevant bei Medikationsfehlern sind, ankreuzen sollte. Für Ergänzungen von Seiten der befragten Kinderärzte war am Ende jeder Liste genügend Platz vorgesehen. Weiterhin wurden Arten von Medikationsfehlern [falsche Einzeldosis, aufgeteilt in zu hoch (überdosierte) und zu niedrig (unterdosierte); falsches Dosierintervall; falscher Zeitpunkt; falsche „Route“/Technik (z.B. s.c. anstelle von i.v.); Medikamentenverwechslung; Patientenverwechslung] durch Ankreuzen von „ja“ oder „nein“ abgefragt. Die an Medikationsfehlern häufig beteiligten Personen/Institutionen wurden aufgeteilt nach Verordnung (Arzt-Pflegepersonal, Arzt-Apotheke, Pflegepersonal-Apotheke), Ausgabe (Apotheke-Station, Apotheke-Patient, Station-Patient) und Anwendung (Arzt-Patient, Pflegepersonal-Patient) und wurden in die Befragung mit einbezogen. Hier sollte der jeweilige Punkt je nach Bedeutung auf einen Platz zwischen eins bis drei verteilt werden. Alternativ stand das Feld „weiß ich nicht“ zur Verfügung. Auch hier war jeweils wieder Platz für handschriftliche Ergänzungen. Anhand der Literaturrecherche wurde noch nach dem größten Handlungsbedarf für Verbesserungen gefragt. Hier konnten die Mediziner auswählen zwischen Frühgeborenen-Intensivstation, Intensivstation, onkologischer Station und normaler Station. Für jede dieser Stationen konnte zwischen Verordnung, Ausgabe und Anwendung ausgewählt werden.

2.4.2.3 Auswertung

Die Auswertung der zurückgesandten Fragebögen erfolgte mit Hilfe von MS Excel[®] und dem CommandButton.

Auch hier wurden analog zu der Auswertung zu UAW tabellarische Übersichten sowie graphische Darstellungen aus den Rohdaten gefertigt.

Am Ende der Auswertung sollte der Vergleich der Fragebögen zu den in der Literatur genannten Medikationsfehlern angestellt werden.

Aus den angegebenen fachlichen Schwerpunkten sollte untersucht werden, ob in den einzelnen pädiatrischen Fachabteilungen Unterschiede bezüglich der Medikationsfehler und deren Ursachen bestehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ergebnisse UAW

3.1.1 Ergebnisse Literatursuche

Durch die Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE und DIMDI wurden insgesamt 1204 Artikel gefunden. Durch die oben beschriebene Auswahl (siehe Abschnitt 2.3.1.3, S. 9) durch drei Begutachter blieben am Ende 114 potentiell relevante Artikel übrig. Von den 114 Artikeln wurden beim Lesen des Volltextes 77 Artikel als nicht relevant eingestuft mit folgenden Gründen: 28 Artikel waren Reviews, 14 Artikel ermöglichten keine Unterscheidung zwischen Kindern und Erwachsenen, 22 Artikel waren vor 1999 erschienen, vier Artikel beschrieben Vergiftungen, drei Artikel hatten Medikationsfehler zum Thema, jeweils ein Artikel beschrieb Impfungen und Interaktionen, ein Artikel war ein Fallbericht und bei drei Artikeln konnte keine Information gewonnen werden. Die übrigen 37 Artikel wurden unterschieden anhand ihres Settings (ambulant oder stationär), der Methode und des Herkunftslandes. Zudem gab es Studien welche eine arzneimittelspezifische oder eine UAW-spezifische Ausrichtung hatten.

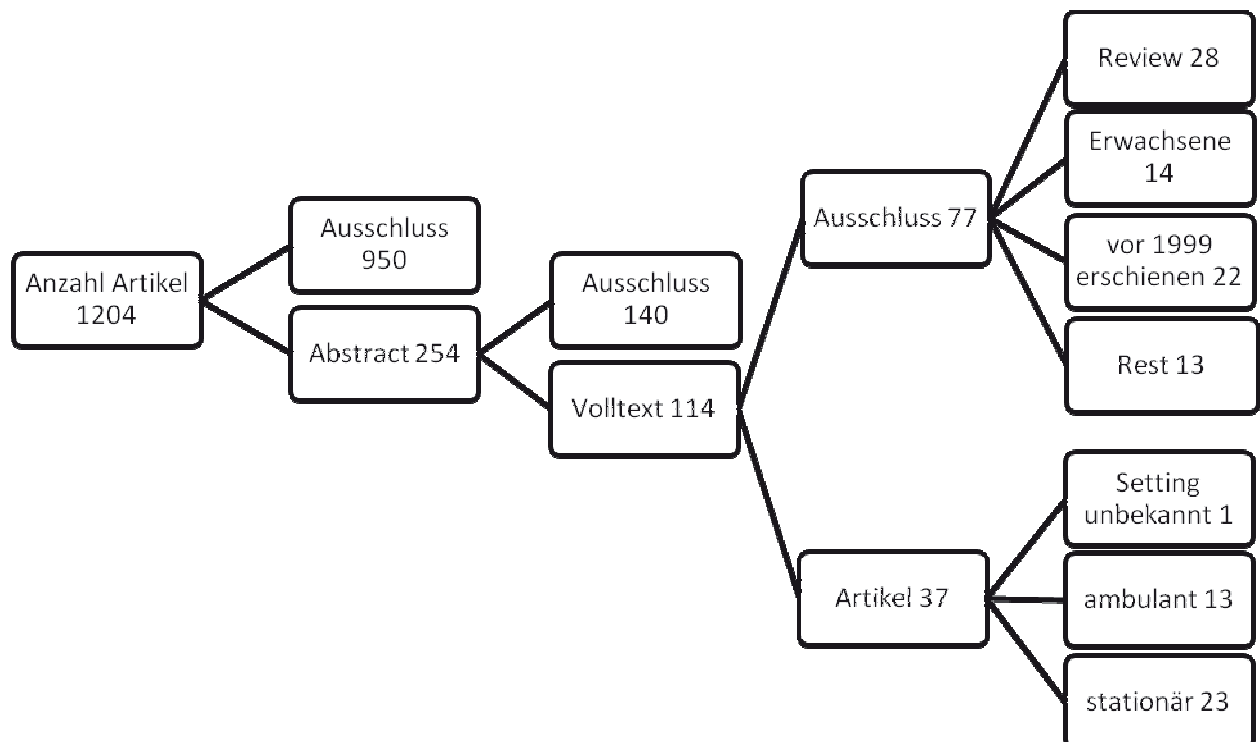


Abbildung 2: Schema der Literatursuche zu UAW

3.1.1.1 Stationärer Bereich

Von den insgesamt 37 Studien waren 23 im stationären Bereich angesiedelt. Diese konnten einerseits nach dem Land der Studie und andererseits nach dem Studiendesign unterschieden werden.

So waren sechs Studien in den USA angefertigt worden, drei in Deutschland, jeweils zwei in Australien, Brasilien und England. Die restlichen acht Studien waren aus Norwegen, Sri Lanka, dem Iran, Venezuela, Israel, Spanien, Italien und Bosnien und Herzegowina.

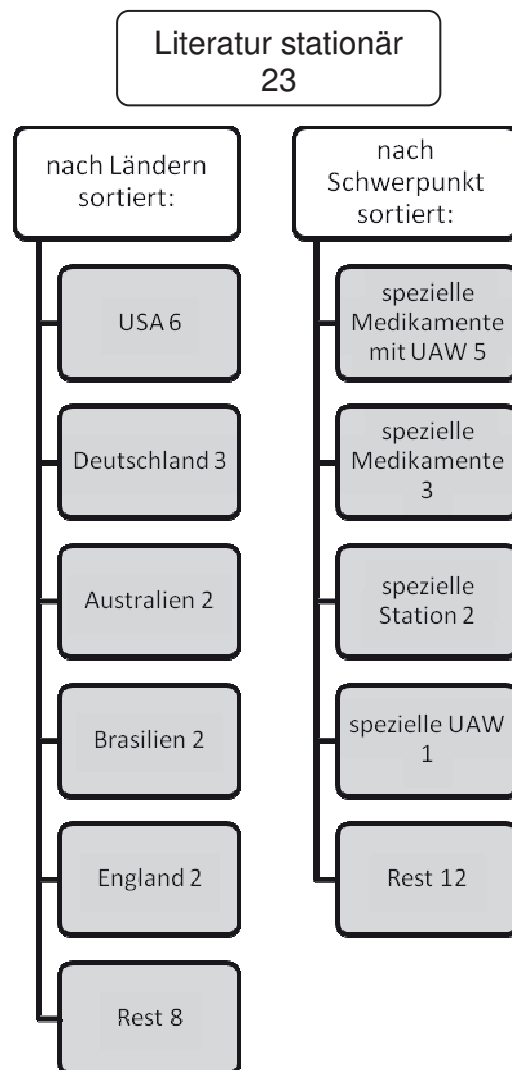


Abbildung 3: Schema der Literatur zu UAW im stationären Bereich

Fünf der Studien wurden zu bestimmten Medikamenten mit speziellen UAW durchgeführt (Cisplatin und Hörverlust, Dexamethason und Lipidintoleranz, i.v. Flüssigkeit und Hyponatriämie bzw. -kaliämie). Zwei Studien beschäftigten sich mit NSAID, eine mit dem Outcome Gesichtssödem, die andere mit generellen Hauterscheinungen. Drei Studien untersuchten ausgewählte Medikamente bzw.

Medikamentengruppen (NSAID, COX-2-Hemmer, Paracetamol; Topiramate, Lamotrigin; Antibiotika) und beachteten dabei alle aufgetretenen UAW. Zwei Studien wurden in speziellen pädiatrischen Abteilungen des jeweiligen Krankenhauses durchgeführt, eine auf einer Kinderintensivstation, die andere auf einer Isolierstation. Eine Studie befasste sich nur mit Urtikaria als UAW. Die restlichen zwölf Studien wurden ohne Schwerpunkt auf ein bestimmtes Medikament oder eine UAW durchgeführt. Eine Studie untersuchte den Anteil von UAW bei Medikamenten, welche im Off-Label-Gebrauch eingesetzt werden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Anteil an UAW höher ist als bei zugelassenen Medikamenten. Die vor allem im Off-Label-Gebrauch eingesetzten Medikamente waren Antihypertensiva, Antidiabetika und Antispasmodika.

Das Jahr der Publikation variierte zwischen 1999 (auf Grund des Ausschlusskriteriums) und 2008. Der Zeitraum den die Studien umfassten, lag zwischen einem Tag und 13 Jahren.

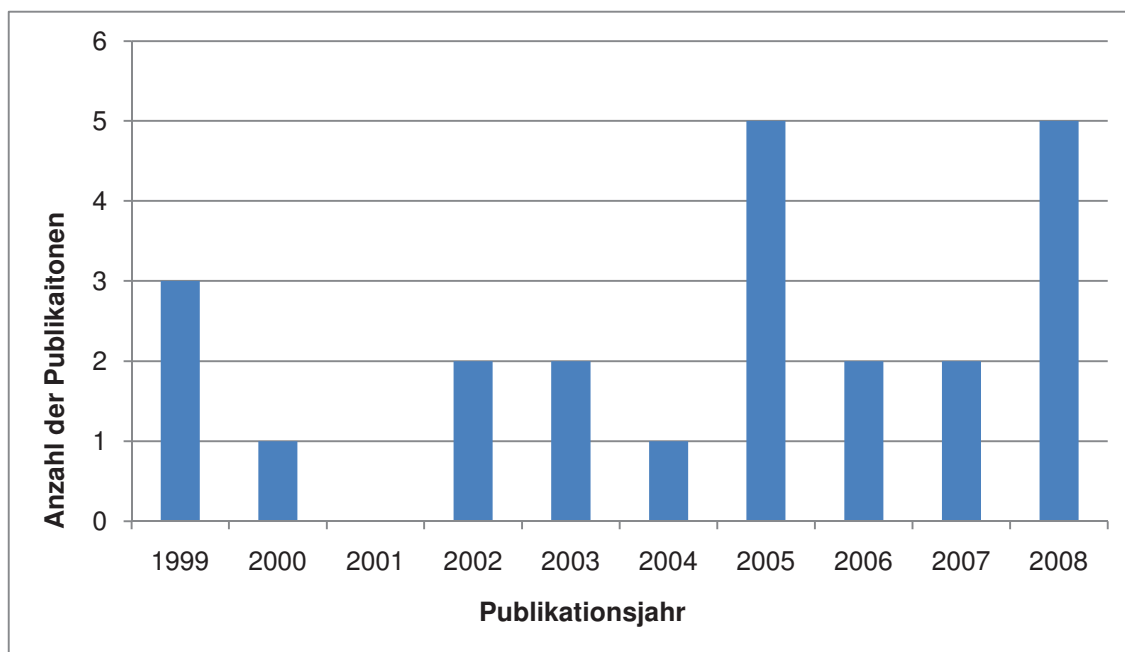


Abbildung 4: Anzahl der Publikationen pro Jahr, stationärer Bereich

Das Alter der untersuchten Population schwankte zwischen Neugeborenen und 22 Jahren. Die meisten Publikationen definierten das Alter der Studienpopulation zwischen null und 16 beziehungsweise 18 Jahren.

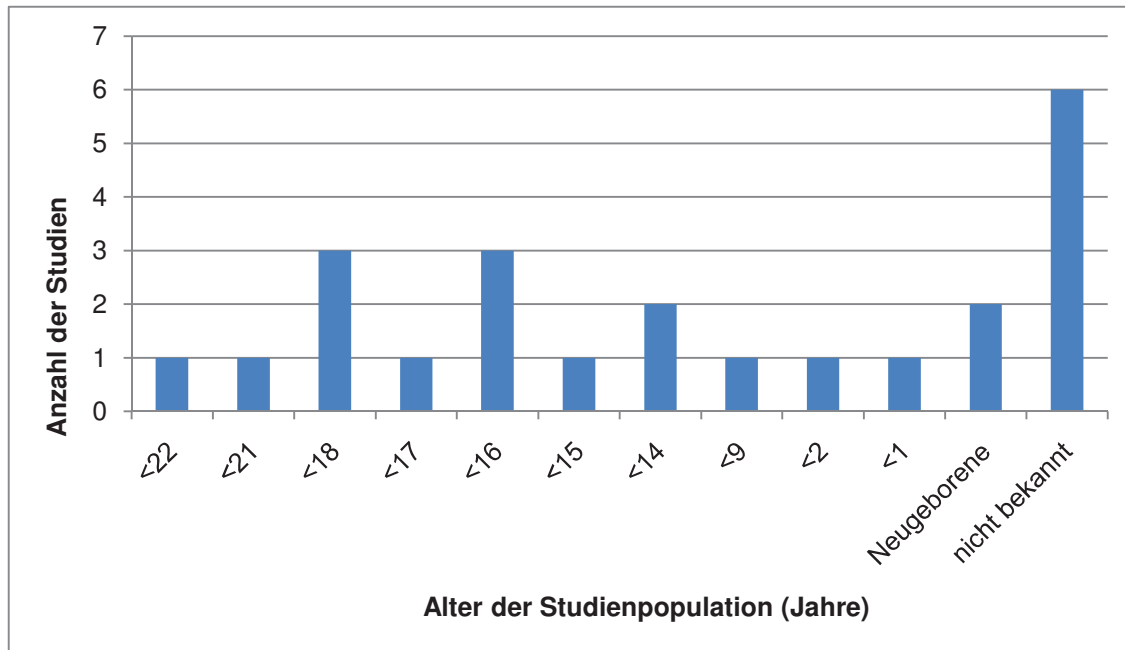


Abbildung 5: Alter der Studienpopulation in den einzelnen Studien, stationärer Bereich

Die Inzidenz für UAW schwankte bei den 23 Studien zwischen 1,6% und 28%.

Bei 12 Studien wurden Antibiotika als für UAW relevant einzustufende Medikamente angesehen. Jeweils vier Studien nannten Antiepileptika und antineoplastische Mittel an vorderer Stelle bei den für UAW anzuschuldigenen Medikamenten. Bei den antineoplastischen Mitteln wurde in einer Studie eine Inzidenz von 100% ermittelt. Diese hohe Inzidenz war bei keinem anderen Arzneimittel bzw. keiner anderen Medikamentengruppe zu finden (Tabelle siehe Anhang S. IX).

3.1.1.2 Ambulanter Bereich

13 der insgesamt 37 Studien waren im ambulanten Bereich angesiedelt. Diese konnten nach Ländern und nach einer speziellen Ausrichtung der Studie unterteilt werden.

Je zwei Studien waren aus Schweden, Italien, den USA, England und Frankreich. Die restlichen drei Studien betrachteten die Türkei, Spanien und Kanada. Zudem waren zwei der Studien nur auf bestimmte Medikamente ausgerichtet.

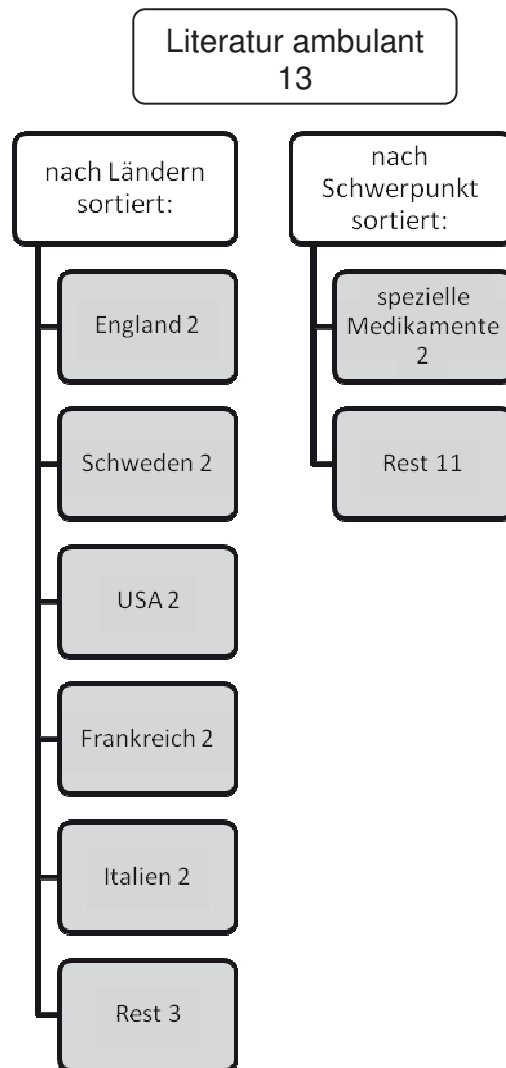


Abbildung 6: Schema der Literatur zu UAW im ambulanten Bereich

Das Jahr der Publikation variierte zwischen 2000 und 2008. Der untersuchte Zeitraum lag zwischen einem und 33 Jahren.

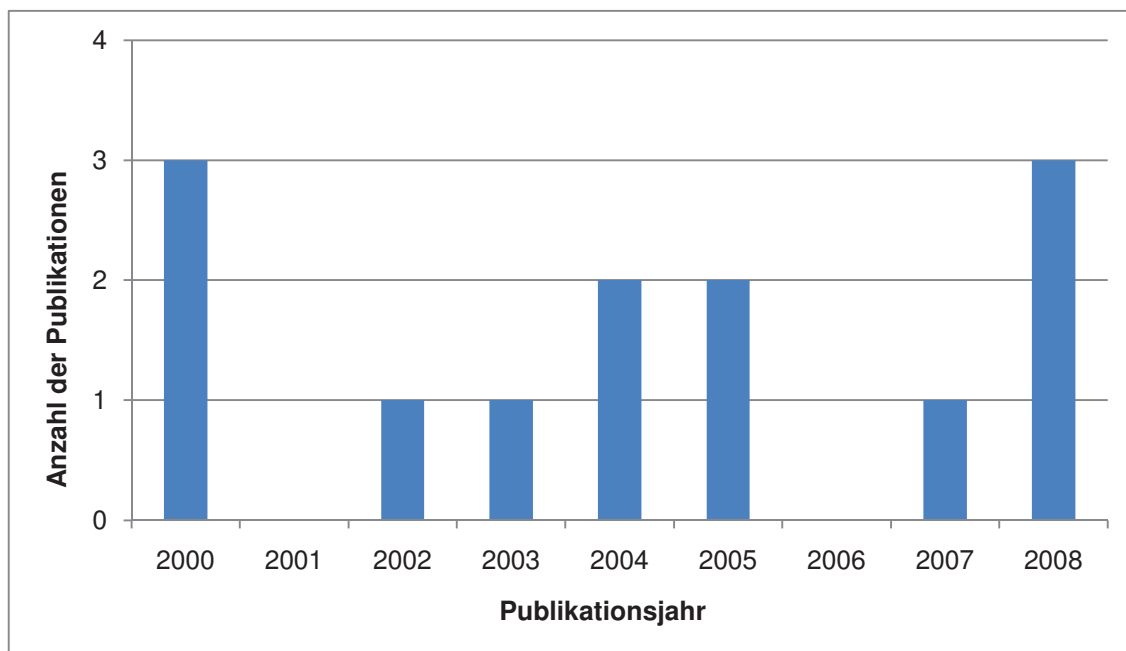


Abbildung 7: Anzahl der Publikationen pro Jahr, ambulanter Bereich

Das Höchstalter der untersuchten Population schwankte zwischen neun und 19 Jahren. Die meisten Publikationen definierten das Alter der Studienpopulation zwischen null und 16 Jahren.

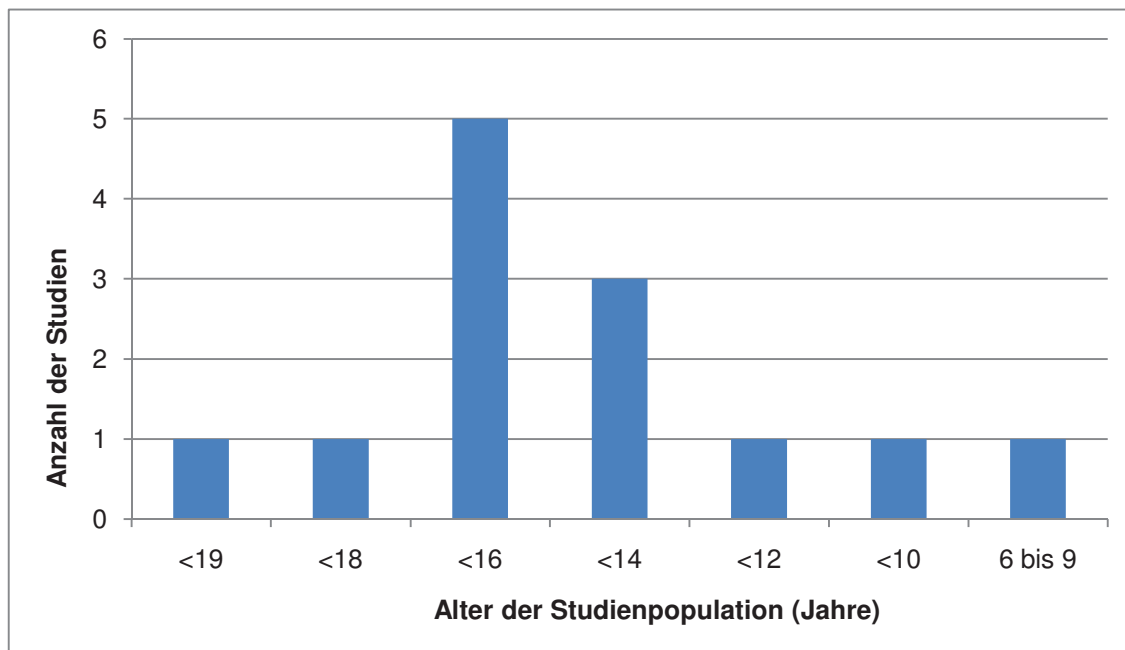


Abbildung 8: Alter der Studienpopulation in den einzelnen Studien, ambulanter Bereich

Bei 69,2% der Studien (neun von 13 Studien) wurden die Daten aus einer Datenbank gesammelt und ausgewertet. Zwei Studien (Clarkson et al, 2002; Cheng et al, 2008) untersuchten nur Todesfälle im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme. Dabei erwiesen sich bei beiden Studien Antikonvulsiva als besonders problematisch.

Bei acht der 13 Studien wurden Antibiotika als für die UAW verantwortliches Medikament beziehungsweise Medikamentengruppe genannt. Zwei der Studien (Menniti-Ippolito et al, 2008; Lesko, 2003), bei denen keine Antibiotika genannt wurden, untersuchten nur bestimmte Medikamente (Propolis; Vergleich zwischen Paracetamol und Ibuprofen). Bei zwei weiteren Studien (Rajab et al, 2004; Wysowski et al, 2005) wurden gar keine Medikamente genannt. Bei sechs der Studien wurden zudem Antikonvulsiva als relevant für UAW genannt.

Bei zwei Studien sank die Inzidenz für UAW mit steigendem Alter, bei einer Studie war bei Neugeborenen und Säuglingen erst ein Anstieg zu verzeichnen, ab dem Alter von einem Jahr sank dann die UAW-Inzidenz wieder ab. Bei einer Studie dagegen stieg die Inzidenz mit steigendem Alter.

In einer Studie wurde ermittelt, dass das Risiko für UAW bei Jungen unter fünf Jahren und bei Mädchen über fünf Jahre erhöht ist (Tabelle siehe Anhang S. VII).

3.1.1.3 Setting unbekannt

Bei einer Studie (Hassani et al, 2008) wurde kein Unterschied zwischen dem ambulanten und stationären Bereich gemacht. Diese Studie untersuchte Hypersensitivitätsreaktionen auf COX-Hemmer (ASS, Ibuprofen und Paracetamol) bei Kindern im Alter von sieben Monaten bis 17 Jahre. Im beobachteten Zeitraum zwischen 1993 bis 2004 wurden bei 49,6% der untersuchten Kinder Hypersensitivitätsreaktionen festgestellt. Dabei war Paracetamol das am besten verträgliche Medikament mit nur 23,3% Reaktion und Ibuprofen das am schlechtesten verträgliche Medikament mit 76,5% Reaktion. ASS wurde mit 60% Reaktion in der untersuchten Population angegeben. Außerdem wurden noch die Kreuzreaktionen untersucht. Dabei hatte Ibuprofen kombiniert mit ASS die höchste Rate an Reaktionen (79,6%); dem gegenüber wurden Kreuzreaktionen zwischen ASS beziehungsweise Ibuprofen kombiniert mit Paracetamol nur in 8% der Fälle gesehen.

3.1.2 Ergebnisse der Recherche in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ

In der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ zu UAW wurden im ersten Schritt Meldungen bei Kindern und Jugendlichen identifiziert. Wie oben beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.2, S. 10) wurden dabei die Altersklassen Säugling (null bis 28 Tage), Kleinkind (28 Tage - drei Jahre), Kind (drei bis 12 Jahre) und Jugendlicher (12 bis 18 Jahre) unterschieden. In einem zweiten Schritt wurden die Meldungen mit schwerwiegenden UAW und solche mit Todesfolge aus allen Meldungen heraus gefiltert.

3.1.2.1 Arzneimittel mit UAW im Kindes- und Jugendalter

Bei der Suche nach Arzneimitteln zu UAW ohne Unterscheidung des Schweregrades ergaben sich für die unterschiedlichen Altersklassen unterschiedliche Häufigkeiten. Arzneimittel mit einer Häufigkeit ab zehn Meldungen wurden für die jeweilige Rangliste berücksichtigt. Die Auswertung wurde zu einer Rangliste der 20 am häufigsten genannten Arzneimittel zusammengefasst (siehe Tabelle 1, S. 23). In der Altersklasse null bis 28 Tage enthält die Liste lediglich 12 Arzneimittel, da nur für diese die Untergrenze von zehn Meldungen erreicht wurde.

Bei den Säuglingen gab es insgesamt 496 Meldungen (3,2%). Das am häufigsten gemeldete Arzneimittel (68 Meldungen, 13,7%) war Ibuprofen, gefolgt von Zidovudin (27 Meldungen, 5,4%), Morphin und Methylprednisolon (je 21 Meldungen, 4,2%).

Im Alter der Kleinkinder (29 Tage - drei Jahre) fanden sich diese Medikamente unter den ersten 20 mit Ausnahme von Ibuprofen gar nicht. In dieser Altersklasse stand an erster Stelle Cefuroxim (188 Meldungen, 5,8%), an zweiter Stelle Clarithromycin (142 Meldungen, 4,4%) und an dritter Stelle Cyclosporin (127 Meldungen, 3,9%). Insgesamt gab es in dieser Altersgruppe 3237 Meldungen (21,1%).

Im Alter der Kinder (drei bis 12 Jahre) fanden sich die Medikamente, die bei den Säuglingen an den ersten drei Stellen waren unter den ersten 20 gar nicht, die der Kleinkinder hingegen schon. Insgesamt gab es bei den Kindern von drei bis 12 Jahren die meisten Meldungen (5847 Meldungen, 38,1%). Mit 531 Meldungen (9,1%) stand an erster Stelle Methylphenidat, dann folgten Atomoxetin (264 Meldungen, 4,5%) und Somatropin (262 Meldungen, 4,5%).

Bei den Jugendlichen (12-18 Jahre) war von den drei ersten Medikamenten der Säuglingen Ibuprofen vertreten, von den drei ersten Medikamenten der Kleinkinder Cyclosporin und von den Medikamente im Alter der Kinder Somatropin und Methylphenidat. Es gab 5755 Meldungen (37,5%) bei den 12- bis 18jährigen. Am häufigsten gemeldet wurde Ethinylestradiol (483 Meldungen, 8,4%) gefolgt von Methylphenidat (232 Meldungen, 4%) und Paracetamol (229 Meldungen, 4%).

Tabelle 1: Häufigkeit der Medikamente mit UAW in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank

0-28 Tage n=496		29 Tage- 3 Jahre n=3237		3-12 Jahre n=5847		12-18 Jahre n=5755	
Ibuprofen	68	Cefuroxim	188	Methylphenidat	531	Ethinylestradiol	483
Zidovudin	27	Clarithromycin	142	Atomoxetin	264	Methylphenidat	232
Morphin	21	Cyclosporin	127	Somatropin	262	Paracetamol	229
Methylprednisolon	21	Valproat	113	Valproat	252	Somatropin	195
Phospholipidfraktion	20	Topiramat	87	Cyclosporin	223	Risperidon	187
Salpetersäure	19	Cefpodoxim	83	Methotrexat	183	Clozapin	173
Cyclosporin	15	Roxithromycin	82	Paracetamol	166	Atomoxetin	166
Topiramat	14	Cefaclor	78	Cefuroxim	165	Isotretionin	161
Cetirizin	13	Paracetamol	76	Clarithromycin	163	Cyclosporin	154
Lamotrigin	13	Amoxicillin	71	Roxithromycin	144	Valproat	148
Valproat	11	Ambroxol	66	Erythromycin	127	Methotrexat	146
Heparin	10	Ibuprofen	62	Oxcarbazepin	112	Desogestrel	141
		Basiliximab	60	Amoxicillin	111	Faktor VIII	126
		Tacrolimus	48	Carbamazepin	107	Levonorgestrel	116
		Cefixim	45	Lamotrigin	98	ASS	111
		Trimethoprim	44	Tacrolimus	94	Olanzapin	109
		Acetylcystein	41	Trimethoprim	92	Lamotrigin	107
		Zink Oxid	41	Vincristin	88	Minocyclin	93
		Lebertran	39	Sulfamethoxazol	86	Amoxicillin	86
		Erythromycin	39	Ambroxol	84	Ibuprofen	86
		Methotrexat	39				

Insgesamt gab es in der Altersklasse null bis 18 Jahre 15.335 Meldungen. Am häufigsten gemeldet wurde Methylphenidat (771 Meldungen, 5%), gefolgt von Valproat mit 525 Meldungen (3,4%) und Cyclosporin (519 Meldungen, 3,4%). Im Vergleich der einzelnen Altersklassen (siehe Tabelle 2, S. 24) ergab sich bei Methylphenidat eine Meldung bei Säuglingen (0,2%), sieben Meldungen bei Kleinkindern (0,2%), 531 Meldungen bei Kindern (9,1%) und 232 Meldungen bei Jugendlichen (4%). Für Valproat gab es elf Meldungen bei Säuglingen (2,2%), 113 Meldungen bei Kleinkindern (3,5%), 252 Meldungen bei Kindern (4,3%) und 149 Meldungen bei Jugendlichen (2,6%). Für Cyclosporin gab es bei den Säuglingen 15 Meldungen (3%), bei den Kleinkindern 127 Meldungen (3,9%), bei den Kindern 223 Meldungen (3,8%) und bei den Jugendlichen 154 Meldungen (2,7%).

Tabelle 2: Häufigkeit der Medikamente in den verschiedenen Altersklassen im Vergleich zum Alter 0-18 Jahre

	0-18 Jahre n=15335	0-28 Tage n=496	29 Tage-3 J. n=3237	3-12 Jahre n=5847	12-18 Jahre n=5755
Methylphenidat	771	1	7	531	232
Valproat	525	11	113	252	149
Cyclosporin	519	15	127	223	154
Ethinylestradiol	499	4	7	5	483
Paracetamol	473	2	76	166	229
Somatropin	470	0	13	262	195
Atomoxetin	432	0	2	264	166
Methotrexat	369	1	39	183	146
Clarithromycin	366	1	142	163	60
Roxithromycin	301	0	82	144	75
Ibuprofen	285	68	62	69	86
Amoxicillin	270	2	71	111	86
Risperidon	268	2	5	74	187
Lamotrigin	246	13	28	98	107
Topiramat	235	14	87	71	63
Faktor VIII	215	0	19	70	126
Carbamazepin	211	5	21	107	78
Erythromycin	202	1	39	127	35
Oxcarbazepin	202	2	27	112	61
Tacrolimus	199	1	48	94	56

3.1.2.2 Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW

Bei der Untersuchung der Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW ergab sich ein leicht verändertes Bild im Vergleich zu allen gemeldeten UAW. Auch hier wurden wieder die zwanzig am häufigsten gemeldeten Medikamente in die Auflistung übernommen, beziehungsweise wurde eine Untergrenze bei 12 Meldungen (auf Grund der geringen Aussagekraft bei geringer Anzahl an Meldungen) in der Altersklasse der Säuglinge gezogen. Daraus ergab sich, wie in Tabelle 3 auf Seite 26 dargestellt, für alle Altersklassen bei Kindern und Jugendlichen (null bis 18 Jahre) an erster Stelle Methylphenidat mit 555 Meldungen (5,9%), an zweiter Stelle Cyclosporin (409 Meldungen, 4,4%) und an dritter Stelle Atomoxetin (407 Meldungen, 4,4%).

Insgesamt wurden 9340 schwerwiegende UAW im Kindes- und Jugendalter gemeldet, das entspricht 60,9% aller gemeldeten UAW.

Nach Altersklassen sortiert wurden Ibuprofen (68 Meldungen, 16,3%), Morphin und Methylprednisolon (je 21 Meldungen, 5%) bei Säuglingen am häufigsten gemeldet. Insgesamt gab es in dieser Altersklasse 417 Meldungen (4,5%). Diese Zahlen entsprechen genau den Meldungen aller UAW ohne Unterscheidung des Schweregrads, sodass alle gemeldeten UAW zu diesen drei Medikamenten als schwerwiegend eingestuft wurden.

Bei Kleinkindern (29 Tage bis drei Jahre) gab es insgesamt 1750 Meldungen (18,7%). 99 Meldungen (5,7%) zu Cyclosporin, 80 Meldungen (4,6%) zu Valproat und 71 Meldungen (4,1%) zu Topiramate. Im Alter drei bis 12 Jahre (Kinder) gab es 3421 Meldungen (36,6%). An erster Stelle war Methylphenidat (363 Meldungen, 10,6%), an zweiter Stelle folgte Atomoxetin (251 Meldungen, 7,3%) und an dritter Stelle Valproat (192 Meldungen, 5,6%). Die beiden ersten Medikamente stimmen mit der Liste aller UAW ohne Unterscheidung des Schweregrads überein. Bei den Jugendlichen (12 bis 18 Jahre) stand an erster Stelle Ethinylestradiol (301 Meldungen, 8%), dann folgten Methylphenidat (186 Meldungen, 5%) und Paracetamol (171 Meldungen, 4,6%). Insgesamt gab es in dieser Altersklasse 3752 Meldungen (40,2%) zu schwerwiegenden UAW.

Tabelle 3: Häufigkeit der Medikamente mit schwerer UAW in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank

0-18 Jahre n=9340		0-28 Tage n=417		29 Tage- 3 Jahre n=1750		3-12 Jahre n=3421		12-18 Jahre n=3752	
Methylphenidat	555	Ibuprofen	68	Cyclosporin	99	Methylphenidat	363	Ethinylestradiol	301
Cyclosporin	409	Morphin	21	Valproat	80	Atomoxetin	251	Methylphenidat	186
Atomoxetin	407	Methylprednisolon	21	Topiramat	71	Valproat	192	Paracetamol	171
Valproat	385	Zidovudin	20	Basiliximab	57	Somatropin	187	Atomoxetin	154
Somatropin	349	Stickstoffmonoxid	19	Ibuprofen	50	Cyclosporin	172	Somatropin	153
Paracetamol	319	Phospholipidfraktion	19	Paracetamol	49	Methotrexat	140	Risperidon	150
Ethinylestradiol	314			Cefaclor	48	Paracetamol	97	Cyclosporin	123
Methotrexat	285	Cyclosporin	15	Amoxicillin	40	Oxcarbazepin	90	Faktor VIII	119
Ibuprofen	240	Topiramat	14	Ambroxol	39	Levetiracetam	71	Methotrexat	119
Risperidon	219	Cetirizin	13	ASS	31	Vincristin	68	Clozapin	108
Faktor VIII	198	Lamotrigin	12	Propofol	29	Erythromycin	65	Valproat	104
Topiramat	196			Levetiracetam	28	Faktor VIII	64	Isotretinoin	103
Levetiracetam	172			Tacrolimus	25	Montelukast	64	Olanzapin	99
Oxcarbazepin	166			Methotrexat	25	Risperidon	63	Levonorgestrel	85
Lamotrigin	165			Oxcarbazepin	24	Amoxicillin	57	Lamotrigin	81
Vincristin	149			Pentoxifyverin	23	Topiramat	55	ASS	73
Amoxicillin	141			Cefixim	22	Ibuprofen	53	Ibuprofen	69
Mycophenolat	133			Cefuroxim	22	Lamotrigin	52	Levetiracetam	66
ASS	130			Montelukast	21	Cyclophosphamid	50	Quetiapin	65
Clozapin	127			Mycophenolat	21	Trimethoprim	49	Desogestrel	63

3.1.2.3 Arzneimittel mit Todesfolge

In einer weiteren Datenbankrecherche wurden die Arzneimittel ausgewertet, für welche Meldungen zu UAW mit Todesfolge im Kindes- und Jugendalter vorlagen (siehe Tabelle 4).

Am häufigsten genannt wurde hierbei Vincristin (96 Meldungen, 12%), gefolgt von Methotrexat (90 Meldungen, 11,3%) und Cyclophosphamid (66 Meldungen, 8,3%). Insgesamt gab es 800 Meldungen zu UAW mit Todesfolge, dies entspricht 5,2% aller gemeldeten UAW in der Altersklasse null bis 18 Jahre.

Bei Säuglingen wurden 65 Meldungen (8,1%) registriert, 36 zu Ibuprofen (55,4%), 7 zu Phospholipidfraktion (10,8%). Ibuprofen war hier, wie auch schon bei allen UAW und den schwerwiegenden UAW, an erster Stelle zu finden.

Bei den Kindern (drei bis 12 Jahre) stand an erster Stelle Methotrexat (44 Meldungen, 15,5%), an zweiter Stelle Vincristin (41 Meldungen, 14,4%) und an dritter

Stelle Cyclosporin (29 Meldungen, 10,2%). Insgesamt gab es 284 Meldungen (35,5%) bei der Altersklasse der drei- bis 12jährigen.

Methotrexat und Vincristin standen auch bei Jugendlichen (12-18 Jahre) an den ersten zwei Stellen (38 und 37 Meldungen, 15,2% und 14,8%). An dritter Stelle folgte Cyclophosphamid (34 Meldungen, 13,6%). Insgesamt gab es 250 Meldungen (31,3%).

Tabelle 4: Häufigkeit der Medikamente mit UAW Todesfolge in den verschiedenen Altersklassen der Datenbank

0-18 Jahre n=800		0-28 Tage n=65		29 Tage- 3 Jahre n=201		3-12 Jahre n=284		12-18 Jahre n=250	
Vincristin	96	Ibuprofen	36	Vincristin	18	Methotrexat	44	Methotrexat	38
Methotrexat	90	Phospholipid-	7			Vincristin	41	Vincristin	37
Cyclo- phosphamid	66	Fraktion				Cyclosporin	29	Cyclo- phosphamid	34
Cyclosporin	56					Valproat	27	Cytarabin	23
Cytarabin	45					Cyclo- phosphamid	25	Doxorubicin	18
Valproat	41					Doxorubicin	17	Asparaginase	17
Ibuprofen	41					Cytarabin	17	Ethinylestradiol	17
Doxorubicin	39					Mercaptopurin	14	Cyclosporin	16
Asparaginase	35					Etoposid	12	Daunorubicin	16
Etoposid	33					Tioguanin	12	Etoposid	16
Mercaptopurin	31					Somatropin	12	Tioguanin	14
Daunorubicin	30					Daunorubicin	11	Mercaptopurin	13
Tioguanin	30					Asparaginase	11	Paracetamol	10
Somatropin	24					Propofol	10	Valproat	10
Propofol	21								
Cortison	20								

3.1.3 Ergebnisse Fragebogen

Kinderärzte in ganz Deutschland bekamen per Post einen Fragebogen zu schwerwiegenden UAW im Kindesalter zugeschickt. Die Auflistung der Medikamente wurde nach dem Ergebnis der Datenbankrecherche zu schwerwiegenden UAW vorgenommen (siehe Abschnitt 3.1.2.2, S. 24). Der Fragebogen umfasste so die 20 häufigsten Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW bei Patienten im Alter von null bis 18 Jahren (Methylphenidat, Cyclosporin, Atomoxetin, Valproat, Somatropin, Paracetamol, Ethinylestradiol, Methotrexat, Ibuprofen, Risperidon, Faktor VIII, Topiramid, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Vincristin, Amoxicillin, Mycophenolat, ASS, Clozapin). Die befragten Kinderärzte hatten die Auswahl zwischen den Antworten „Ja“ und „Nein“, wobei „Nein“ auch dafür stand, dass das

Medikament nicht bekannt war oder nicht verwendet wurde. Am Ende des Fragebogens wurden Ergänzungen der Liste auf Grund eigener Erfahrung abgefragt, zudem konnte der fachliche Schwerpunkt angegeben werden.

3.1.3.1 Stationärer Bereich

Von den 343 angeschriebenen Pädiatern im stationären Bereich antworteten Pädiater von 107 verschiedenen Krankenhäusern/Kliniken (31,2%). Bei vier Kliniken waren die Fragebögen an die verschiedenen pädiatrischen Stationen weitergegeben worden, so dass insgesamt 119 Bögen zurück geschickt wurden (34,7%) (eine Klinik schickte sechs Bögen zurück, von einer weiteren Klinik kamen fünf Bögen zurück, eine Klinik mit drei und eine Klinik mit zwei zurückgeschickten Bögen). Ein Bogen fiel aus der Bewertung heraus, da der angeschriebene Arzt laut eigener Aussage kaum Kinder und Jugendliche behandelt. Bei weiteren fünf Rückantworten wurde die Seite zu UAW nicht zurückgeschickt, sondern nur die Seiten zu den Medikationsfehlern. Die restlichen 113 Bögen wurden ausgewertet (32,9%).

Da Mehrfachnennungen möglich waren, wurde insgesamt 527-mal „ja“ angekreuzt. An erster Stelle stand, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, Valproat mit 70 Nennungen (13,3%), dann folgte Cyclosporin mit 55 Nennungen (10,4%) und an dritter Stelle stand Vincristin mit 48 Nennungen (9,1%).

Tabelle 5: Häufigkeit der Medikamenten-Nennungen des Fragebogens, stationärer Bereich

Valproat	70	13,3%
Cyclosporin	55	10,4%
Vincristin	48	9,1%
Methotrexat	46	8,7%
ASS	38	7,2%
Paracetamol	38	7,2%
Methylphenidat	37	7,0%
Lamotrigin	27	5,1%
Amoxicillin	26	4,9%
Topiramamat	25	4,7%
Oxcarbazepin	22	4,2%
Mycophenolat	15	2,9%
Risperidon	15	2,9%
Levetiracetam	15	2,9%
Atomoxetin	14	2,7%
Ibuprofen	11	2,1%
Faktor VIII	7	1,3%
Somatropin	6	1,1%
Ethinylestradiol	6	1,1%
Clozapin	6	1,1%

Am Ende des Fragebogens war Platz für handschriftliche Ergänzungen. Dieser wurde bei 51 Rückantworten (45,1%) genutzt. Auch dabei kam es zu Mehrfachnennungen. Es wurden als Einzelmedikamente Metoclopramid (sechs Nennungen), Insulin (fünf Nennungen), Azathioprin, Digitalis, Infliximab, Theophyllin (jeweils drei Nennungen), ACTH, Carbamazepin, Dexamethason, Erythromycin i.v., Tacrolimus (jeweils zwei Nennungen), Adrenalin, Amiodaron, Atosil, Cefaclor, Ceftriaxon, Chloramphenicol, Clonazepam, Diazepam, Digoxin, Dopamin, Heparin, Indomethacin, Isoptin, Ketamin, Methamizol, Prostaglandin E2, Phenytoin, Propofol, Sultiam, Tobramycin, Vancomycin, Vasopressin und Verapamil genannt. Als Medikamentengruppen wurden Katecholamine (fünf Nennungen), Opiode (vier Nennungen), Sedativa (drei Nennungen), Aminoglykoside, Antihypertensiva, β -Blocker, Benzodiazepine, Chemotherapeutika, Sulfonamide (jeweils zwei Nennungen), Actilyse, Antiarrhythmika, Antidepressiva, Corticoide, Etomidate, Immunglobuline, Steroide, Thyreostatika und Zytostatika genannt.

Um heraus zu finden, ob es Unterschiede bezüglich der Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW zwischen einzelnen pädiatrischen Fachrichtungen gibt, konnte die jeweilige Spezialisierung angegeben werden. Wurden mehrere oder keine Angaben gemacht, fiel der Fragebogen zur Gruppe „allgemein“. Dort gab es insgesamt 73 Antworten, bei denen vier bei allen aufgeführten Arzneimitteln „nein“ angekreuzt hatten. Unter „Neonatologie“ wurden 17 Fragebögen gerechnet, unter „Neurologie“ acht Fragebögen. Fünf Fragebögen mit der Fachrichtung „Allergologie“ kamen zurück (drei davon hatten bei allen Arzneimitteln „nein“ angekreuzt), vier zu „Gastroenterologie“ und jeweils drei zu „Nephrologie“ und „Hämatologie/Onkologie“. Auf Grund der geringen Anzahl an Fragebögen zu einer Fachrichtung wurden diese nicht einzeln ausgewertet.

3.1.3.2 Ambulanter Bereich

Von den 658 angeschriebenen Pädiatern antworteten 184 (28%). Drei der Antworten wurden in die Auswertung nicht mit einbezogen, zwei Fragebögen, weil die antwortenden Pädiater die Fragebögen für nicht ausfüllbar hielten. Der dritte Fragebogen wurde mit dem Hinweis zurück geschickt, dass der angeschriebene Arzt kaum Kinder und Jugendliche behandelt. So wurden 181 Antwortbögen (27,5%) ausgewertet.

Bei 44 Antworten (24,3%) wurden alle aufgeführten Medikamente mit „nein“ angekreuzt. Bei sechs Fragebögen wurde keines der Medikamente angekreuzt, aber es wurden handschriftliche Ergänzungen vorgenommen. Die restlichen 131 Fragebögen (72,4%) enthielten Angaben zu Medikamenten mit klinisch relevanten schwerwiegenden UAW im Kindes- und Jugendalter, 29 davon zusätzliche Ergänzungen.

Auch hier waren Mehrfachnennungen möglich, so dass insgesamt 704-mal „ja“ angekreuzt wurde. Wie in Tabelle 6 dargestellt, stand an erster Stelle mit 73 Nennungen Valproat (10,4%), gefolgt von Cyclosporin (68 Nennungen, 9,7%) und Vincristin (66 Nennungen, 9,4%).

Tabelle 6: Häufigkeit der Medikamenten-Nennungen des Fragebogens, ambulanter Bereich

Valproat	73	10,4%
Cyclosporin	68	9,7%
Vincristin	66	9,4%
Methotrexat	61	8,7%
ASS	46	6,5%
Methylphenidat	44	6,3%
Risperidon	40	5,7%
Amoxicillin	40	5,7%
Topiramal	36	5,1%
Lamotrigin	34	4,8%
Atomoxetin	33	4,7%
Oxcarbazepin	30	4,3%
Mycophenolat	25	3,6%
Levetiracetam	21	3,0%
Clozapin	19	2,7%
Somatropin	18	2,6%
Paracetamol	16	2,3%
Faktor VIII	13	1,9%
Ibuprofen	11	1,6%
Ethinylestradiol	10	1,4%

Die handschriftlichen Ergänzungen umfassten bei den Einzelmedikamenten Metoclopramid (fünf Nennungen), Cotrimoxazol (drei Nennungen), Salbutamol (zwei Nennungen), Abacavir, Amphetamin, Azathioprin, CCNU, Ceftriaxon, Clindamycin, Coffein, Crasnitin, Cyclophosphamid, Daunoblastin, Desmopressin, Erythromycin, Etanercept, Etoposid, Fluoxetin, Interferon alpha, Isotretionin, Konakion, Montelukast, Nevirapin, Permethrin, Prednison, Prostaglandin, Purinetol, Rocephin, Theophyllin, Vigabatrin und Xylometazolin sowie bei den Medikamentengruppen Steroide, Hyposensibilisierungslösungen (je drei Nennungen), Antiemetika, Cephalosporine, Corticoide, Eisenpräparate, Makrolide, Statine und lang wirksame β^2 Mimetika.

3.1.4 Vergleich der Ergebnisse

3.1.4.1 Datenbank versus Fragebogen Klinik

Im Vergleich der beschuldigten Arzneimittel mit schwerwiegenden UAW im Kindes- und Jugendalter zwischen der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ und der Befragung der stationär tätigen Pädiater in Deutschland ergaben sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 9). So stachen insbesondere Vincristin mit einer Differenz von -6,2 Prozentpunkten, Somatropin mit einer Differenz von +5,8 Prozentpunkten, Valproat mit einer Differenz von -5,7 Prozentpunkten, Atomoxetin mit einer Differenz von +5,3 Prozentpunkten, Ethinylestradiol mit einer Differenz von +5,1 Prozentpunkten und ASS mit einer Differenz von -4,6 Prozentpunkten heraus.

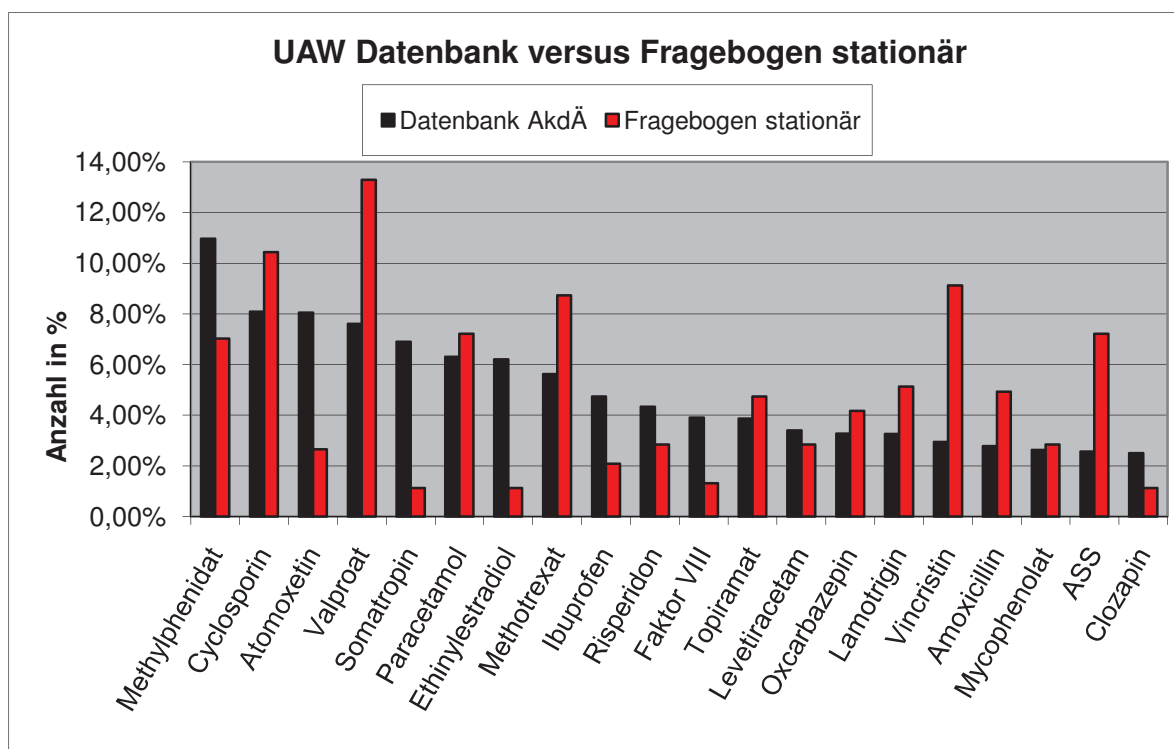


Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse der Datenbank zu dem Fragebogen, stationärer Bereich

3.1.4.2 Datenbank versus Fragebogen Praxis

Der Vergleich der Recherche in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ mit den Ergebnissen der Befragung der niedergelassenen Kinderärzte in Deutschland zeigte, dass die Gewichtung der Arzneimittel, welche schwerwiegende UAW verursachen, unterschiedlich ist. Dabei fielen vor allem Vincristin (-6,5 Prozentpunkte), Ethinylestradiol (+4,8 Prozentpunkte), Methylphenidat (+4,7 Prozentpunkte), Somatropin (+4,3 Prozentpunkte) und Paracetamol (+4 Prozentpunkte) auf (siehe Abbildung 10, S. 32).

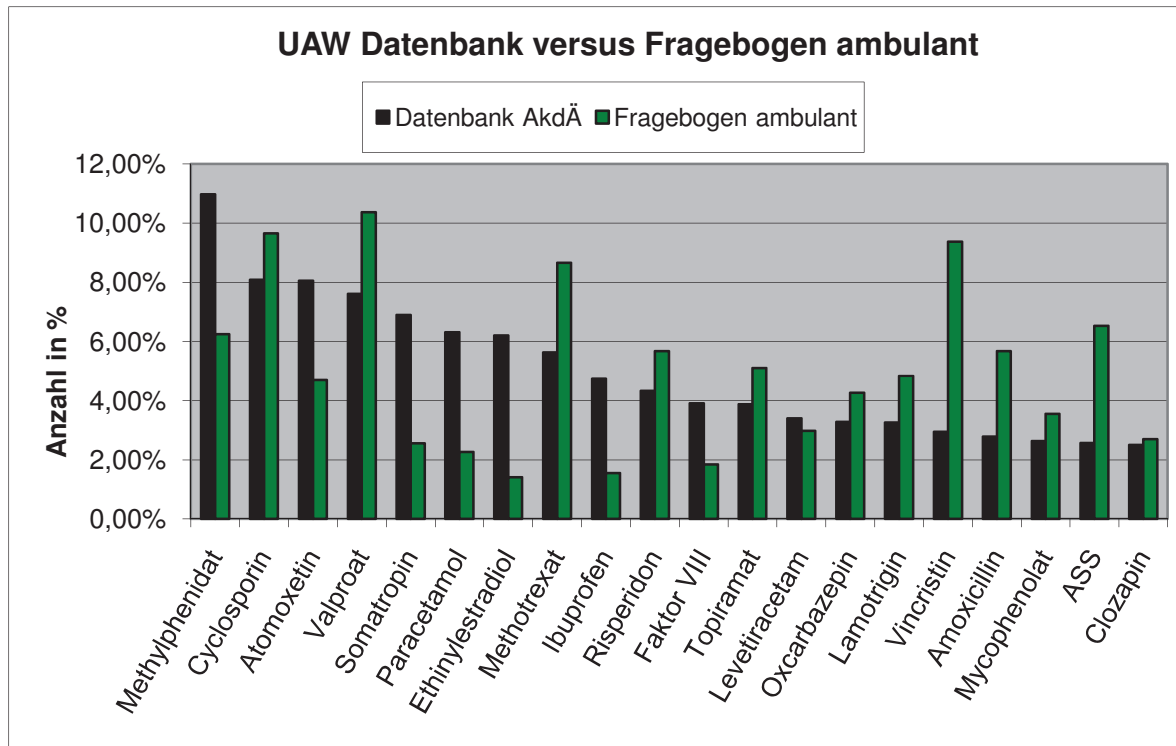


Abbildung 10: Vergleich der Ergebnisse der Datenbank zu dem Fragebogen, ambulanter Bereich

3.1.4.3 Fragebogen Klinik versus Fragebogen Praxis

Beim Vergleich der Befragung von stationär und ambulant tätigen Pädiatern in Deutschland gab es in der Rangfolge der Arzneimittel, welche schwerwiegende UAW verursachen, kaum Unterschiede. Einzig Paracetamol, welches bei der Auswertung der Fragebögen von den stationär tätigen Pädiatern 4,9 Prozentpunkte mehr erhielt als bei den ambulant tätigen Kinderärzten, hatte einen deutlichen Unterschied aufzuweisen (siehe Abbildung 11, S. 33).

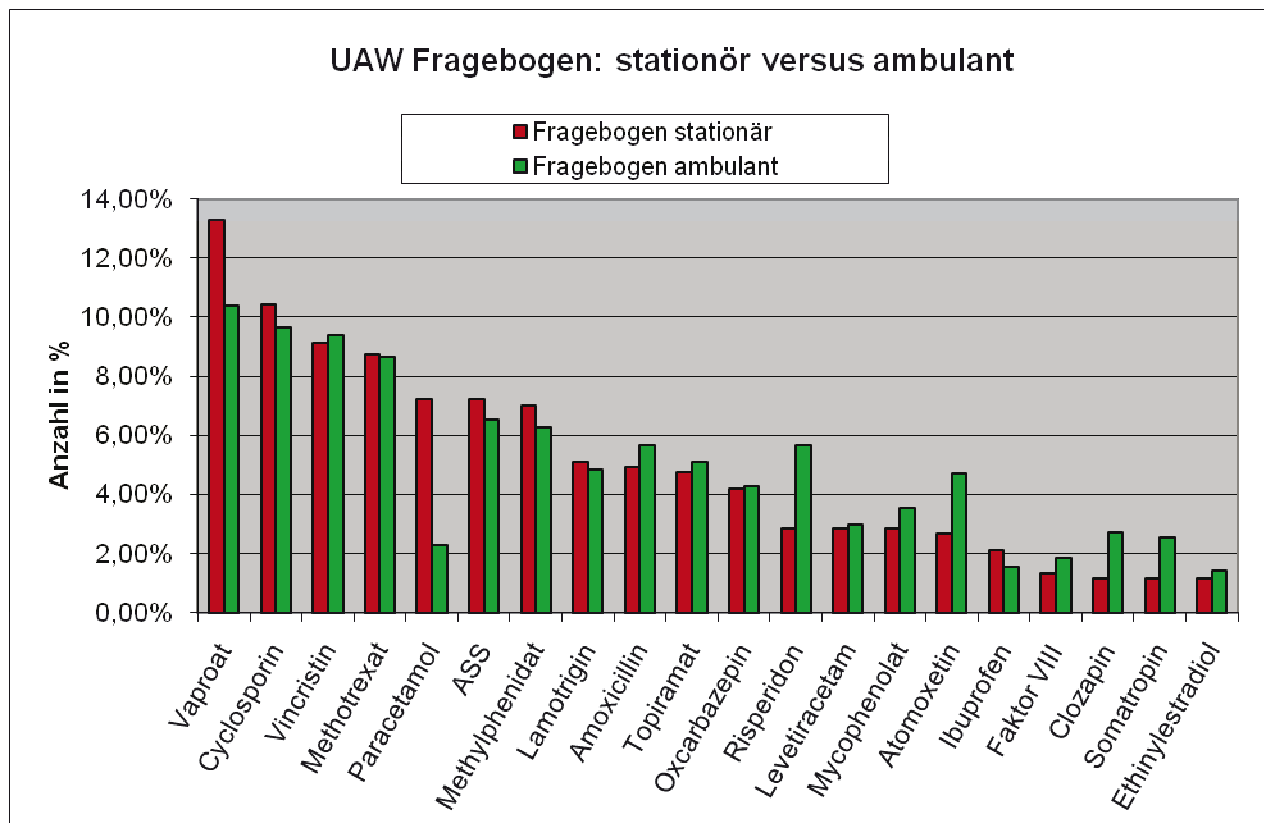


Abbildung 11: Vergleich der Ergebnisse der beiden Fragebögen, stationärer versus ambulanter Bereich

3.2 Ergebnisse Medikationsfehler

3.2.1 Ergebnisse Literatursuche

Bei der Literatursuche zum Thema Medikationsfehler wurden in der Datenbank MEDLINE 1119 als relevant einzustufende Artikel gefunden. Diese wurden durch das in Abschnitt 2.4.1 (S. 13) beschriebene Vorgehen ausgewertet und so blieben 105 Artikel übrig, welche im Volltext durchgearbeitet wurden. Bei der systematischen Auswertung dieser Artikel wurden dann weitere 52 Artikel aussortiert. Bei 13 Artikeln erfolgte dies auf Grund des Erscheinungsdatums, welches vor 1999 lag. 18 Artikel waren Reviews und fielen deshalb unter die in 2.2 (S. 6) genannten Ausschlusskriterien. Weitere 21 Artikel wurden wegen anderer Gründe in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dabei handelte es sich um verschiedene Leitartikel aus Zeitschriften, Briefe an den Herausgeber, Fallberichte und Berichte über Vergiftungen.

Die restlichen 53 Artikel wurden in die Arbeit aufgenommen und nach Herkunftsland unterschieden. Dabei war die überwiegende Anzahl (62,3%) aus den USA, je fünf Arbeiten waren aus England und Kanada. Die restlichen Artikel verteilten sich, wie

aus der Abbildung 12 ersichtlich, auf Brasilien, Spanien, Singapur, Neuseeland, Deutschland und Argentinien.

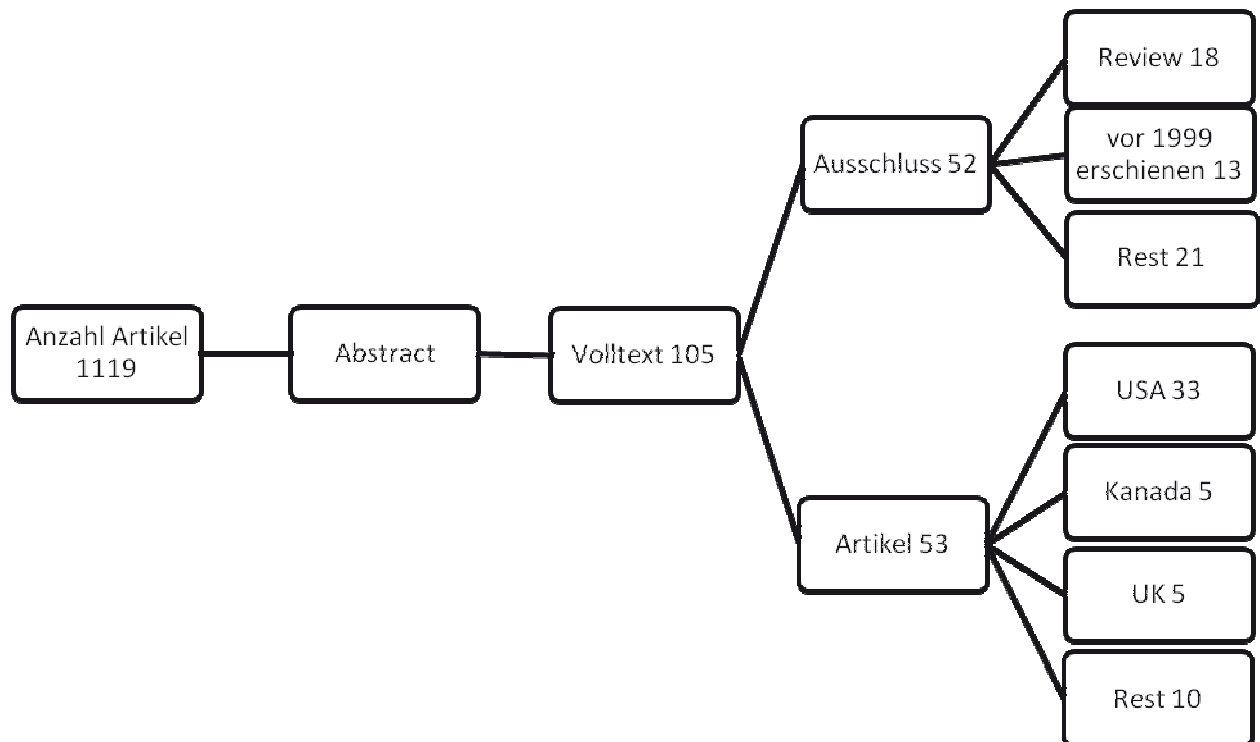


Abbildung 12: Schema der Literatursuche zu Medikationsfehlern

Die am häufigsten gewählte Studienpopulation waren Neugeborenen beziehungsweise eine Neugeborenen Intensivstation (zehn der Studien). Zwei Studien (Rinke et al, 2007; Kim et al, 2006) beschäftigten sich mit der Onkologie und Chemotherapeutika.

Die meisten Studien betrachteten Medikationsfehler vor und nach einer Änderung der Medikamentengabe oder -bestellung. Meist handelte es sich bei der Änderung um eine Computerized Physician Order Entry (CPOE, eine computergestützte Verschreibung, bei der der verschreibende Arzt durch ein Signal auf Fehler hingewiesen wird). Vor allem in den USA wurde diese Methode getestet. Andere Interventionen waren die Einführung eines neuen Bestellformulars, Dosisberechnung per Computer, Einweisung der Eltern und Kinder zur richtigen Einnahme des Medikamentes durch die Krankenschwester, Einführung einer Checkliste zur Vermeidung von Fehlern (fünf "Rights"= richtiges Medikament, richtige Dosierung, im richtigen Intervall, auf der richtigen Applikationsart, zum richtigen Patienten), Beteiligung von Pharmazeuten, neue Ausbildung der Medizinstudenten im Schreiben von Verschreibungen und doppelte Überprüfung von Bestellungen und Verschreibungen. Die meisten Studien beschrieben nach der Einführung eines neuen

Systems, vor allem des CPOE, eine Verminderung der Fehlerrate. Einzig eine Arbeit (Campino et al, 2008) stellte eine Erhöhung der Fehlerrate in der Pilotphase fest. Im Ergebnis einiger Arbeiten wurde festgestellt, dass durch die Einführung des CPOE neue Fehlerquellen auftauchten, welche vorher nicht existierten. Bei einer Arbeit (Sowan et al, 2006) wurde entdeckt, dass bei einer Simulation mit i.v. Pumpen vom CPOE mehr falsch eingestellte Pumpen nicht detektiert wurden, als bei den handgeschriebenen Verschreibungen.

Eine Studie (Guilherme et al, 2007) betraf Mütter mit geringer Schulbildung und geringem Einkommen, die ihren Kindern Acetaminophen oder Dipyron während der letzten 24 Stunden gegeben hatten. Dabei wurde untersucht, welche Dosis die Kinder von ihren Müttern bekommen hatten. Es stellte sich heraus, dass bei der Einnahme von Dipyron häufiger Dosierungsfehler auftraten. Die Studie von Yin et al (2008) kam zu dem Ergebnis, dass ein erhöhtes Risiko für Medikationsfehler bei Familien mit Sprachschwierigkeiten und/oder einem niedrigen sozioökonomischen Status besteht. Eine weitere Studie (Kozer et al, 2004) betrachtete die Medikamentengabe in Reanimationssituationen. Hierbei kam es häufig zu Fehlern durch unvollständige Dosierungsangaben an die Schwestern.

Zwei Studien (Selbst et al, 1999; Chuo et al, 2007) betrachteten die Medikationsfehler im Verhältnis zur Tageszeit. Dabei wurden die meisten Fehler in der Abendschicht (von 18-24 Uhr) gemacht.

Bei der Betrachtung der Fehlerquelle wurde meist die Dosierung oder eine falsche Geschwindigkeit der intravenösen Medikation aufgeführt. Der häufigste Fehler bei der Dosierung war die Dezimalverschiebung, welcher aber relativ oft noch vor der Gabe an den Patienten vom ärztlichen Personal erkannt wurde (Kozer et al (1), 2002). Am häufigsten war dabei der Fehler schon bei der Verschreibung zu finden. Zwei Studien betrachteten die nasogastrale Gabe beziehungsweise die Inhalation als sehr fehlerbehaftete Art der Medikation (Kunac et al, 2008; Burkhart et al, 2005), da gerade bei Kindern die Überprüfung der Ausführung relativ schwer ist. Andere Studien dagegen kamen zu dem Ergebnis, dass die intravenöse Gabe am häufigsten mit Medikationsfehlern assoziiert ist (Ross et al, 2000; Simpson et al, 2004; Wang et al, 2007; Kaushal et al, 2001).

Bei Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen stellten sich Antibiotika, Analgetika/Opioide, Insulin und Antikoagulantien als häufigste Medikamente im Zusammenhang mit Medikationsfehlern dar (Tabelle siehe Anhang S. XII).

3.2.2 Ergebnisse Fragebogen

Der Fragebogen zu Medikationsfehlern wurde an stationär tätige Pädiater in Deutschland verschickt. Die Erstellung der Liste erfolgte anhand der Literatursuche zu Medikationsfehlern (siehe Abschnitt 2.4.1, S. 13).

Von den 343 angeschriebenen Pädiatern kamen 119 Bögen zurück (34,7%), welche von 107 (31,2%) verschiedenen Krankenhäusern/Kliniken abgeschickt wurden. Es gab vier Kliniken, welche die Bögen vervielfältigten und an alle pädiatrischen Stationen im Haus weiter gaben.

Ein Bogen fiel aus der Auswertung heraus, da der antwortende Arzt angab, kaum Kinder zu behandeln und er deswegen den Bogen nicht ausgefüllt hatte. Drei weitere Bögen wurden nicht ausgewertet, da die Seiten zu Medikationsfehlern nicht ausgefüllt waren.

Von den 257 Nennungen bei Medikamentengruppen, welche an Medikationsfehlern beteiligt sind, fielen 75 auf Analgetika (28%), 64 auf Antibiotika (25%) und 56 auf Elektrolyte (22%). Ergänzend hinzugefügt wurden Antikonvulsiva, Kardiaka (jeweils zwei Nennungen), Antiemetika, Benzodiazepine, Immunsuppressiva, Katecholamine, Psychopharmaka, Sedativa und Steroide (siehe Abbildung 13).

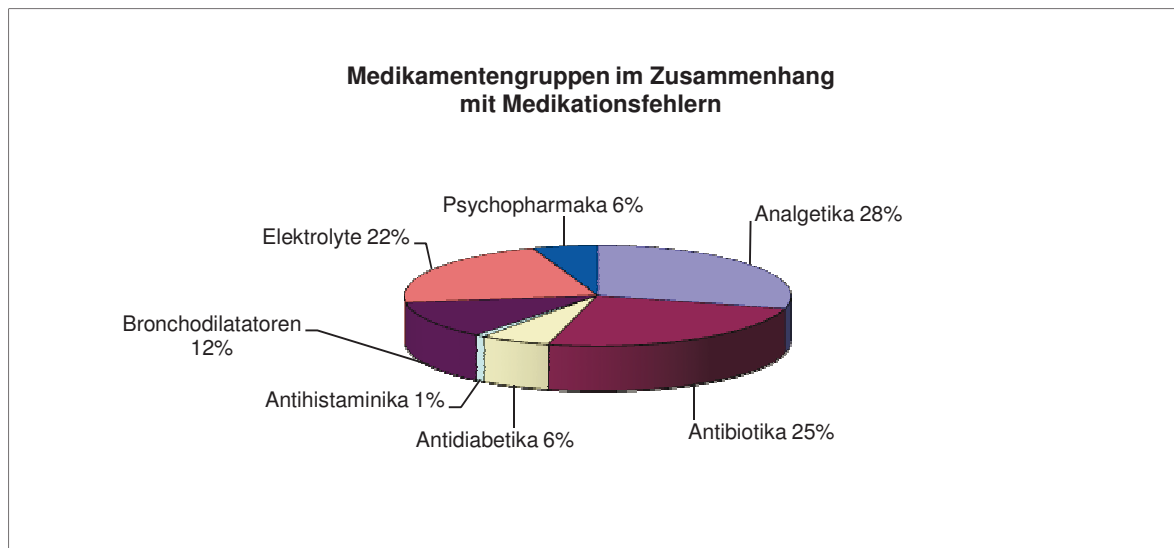


Abbildung 13: Häufigste Medikamentengruppen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern, laut Fragebogen

Bei Einzelmedikamenten im Zusammenhang mit Medikationsfehlern gab es insgesamt 464 Nennungen. An erster Stelle stand mit 39 Nennungen Paracetamol (8,4%), gefolgt von Kalium (34 Nennungen, 7,3%) und Gentamicin (30 Nennungen, 6,5%). Dann folgten Theophyllin (27 Nennungen, 5,8%), Insulin (24 Nennungen, 5,2%), Digitalis (21 Nennungen, 4,5%), Fentanyl (20 Nennungen, 4,3%),

Aminophyllin, Morphin (jeweils 19 Nennungen, 4,1%), Phenobarbital (18 Nennungen, 3,9%), Heparin (17 Nennungen, 3,7%), Metoclopramid (13 Nennungen, 2,8%), Ketamin, Penicillin, Phenytoin, Vancomycin, (jeweils 12 Nennungen, 2,6%), Dopamin (elf Nennungen, 2,8%), Chloral Hydrat, Indomethacin (jeweils zehn Nennungen, 2,2%), Epinephrin (neun Nennungen, 1,9%), Acyclovir, Coffein, Ibuprofen (jeweils acht Nennungen, 1,7%), Codein (sieben Nennungen, 1,5%), Aspirin, Propofol (jeweils sechs Nennungen, 1,3%), Acetaminophen, Atropin, B-desoxycholat, Diphenylhydantoin, Propacetamol, Vincristin (jeweils fünf Nennungen, 1,1%), Chloramphenicol (vier Nennungen, 0,9%), Clonidin, Lidocain (jeweils drei Nennungen, 0,7%), Haloperidol, Methylprednisolon, Vinblastin (jeweils zwei Nennungen, 0,4%), Amphotericin, Bupivacain, Dicyclomin, Mepivacain, Novocain, Rifampin (jeweils eine Nennung, 0,2%).

Handschriftlich ergänzt wurden Amoxicillin, Clonazepam, Methylphenidat, Midazolam, Natrium, Salbutamol und Tobramycin.

Zur Art der Medikationsfehler wurden insgesamt 337 Nennungen gemacht. Am häufigsten genannt wurden Überdosierungsfehler (85 Nennungen, 25,2%) und Unterdosierungsfehler (74 Nennungen, 22%). Dann kamen Medikamentenverwechslungen (48 Nennungen, 14,2%) und falsches Dosisintervall (47 Nennungen, 14%), gefolgt von Patientenverwechslungen (37 Nennungen, 11%), falscher Zeitpunkt (25 Nennungen, 7,4%) und falscher Route (21 Nennungen, 6,2%) (siehe Abbildung 14, S. 38).

Handschriftlich durch die Ärzte ergänzt wurden: Interaktionen (drei Nennungen), falsche Dosierung durch den Patienten/Mutter (zwei Nennungen), Dauer der Infusion, Nichteinnahme durch Patienten (versehentlich oder absichtlich), unleserliche Schrift, Einnahme mit Mahlzeiten oder Milchprodukten, Verwechslung durch Namensänderung der Präparate mit gleichem Inhaltsstoff, Bürokratie, unterschiedliche Ampullen, Präparatwechsel mit unterschiedlicher Bioäquivalenz (gemeint war vermutlich die Bioverfügbarkeit) trotz gleicher Menge und Inhaltsstoff (jeweils eine Nennung).

Auf der ersten Seite des Fragebogens gab es ein Feld, in das die jeweilige Fachrichtung beziehungsweise Spezialisierung eingetragen werden konnte. Wenn mehr als eine Fachrichtung angegeben wurde, wurde der Bogen bei Allgemeinpädiatrie mit gewertet, ebenso bei Fragebögen, bei denen keine Angabe zur Fachrichtung gemacht wurde. In den Diagrammen sind die Nennungen nach Fachrichtung des jeweiligen Pädiateurs gezeigt.

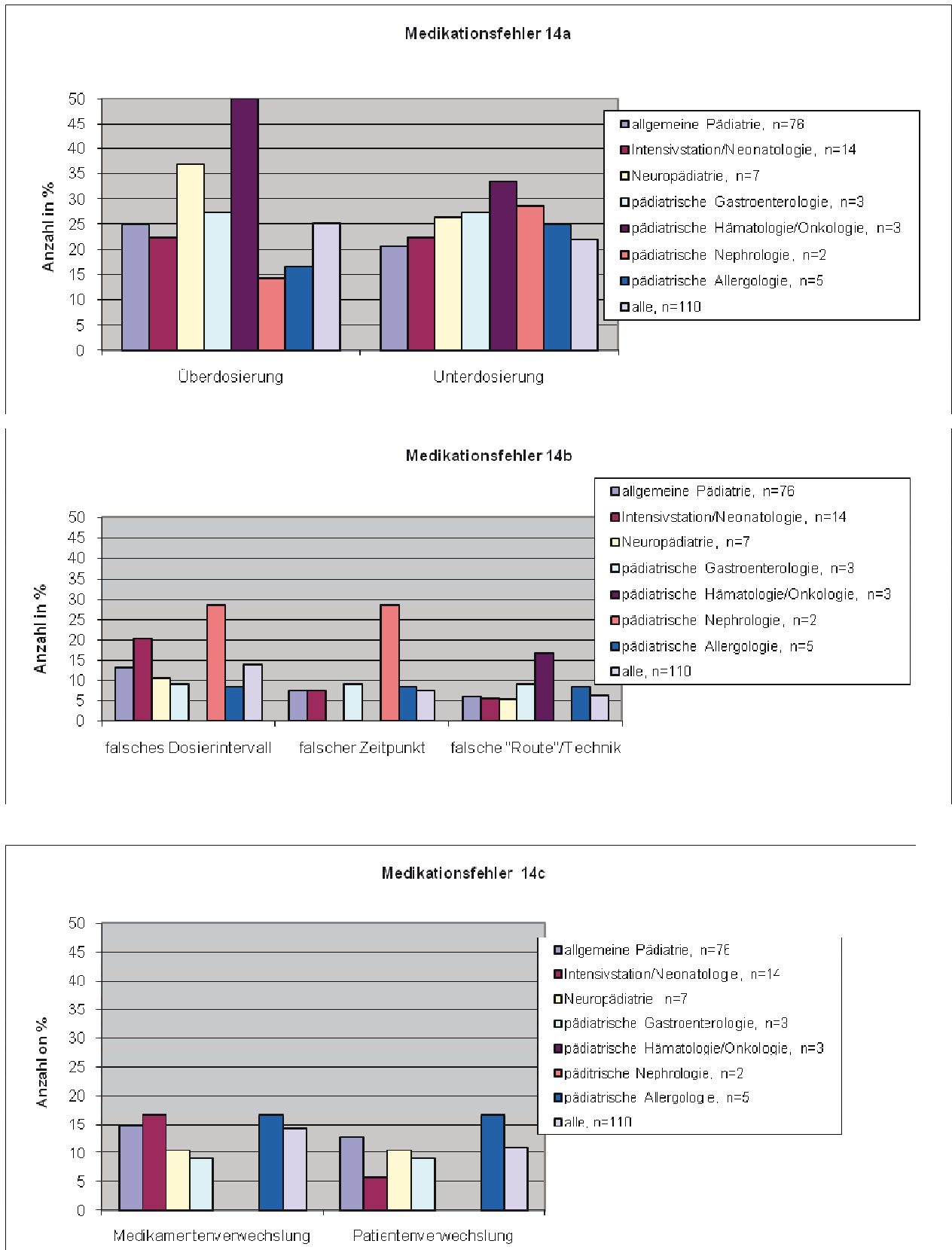


Abbildung 14: Häufigste Arten der Medikationsfehler, laut Fragebogen

Zum Zeitpunkt des Auftretens von Medikationsfehlern wurden die Anwendung (46 Antworten) und die Verordnung (40 Antworten) als fast gleich häufig mit

Medikationsfehlern behaftet eingestuft. Mit nur 20 Antworten wurde die Ausgabe an den Patienten als weniger fehlerbehaftet angesehen (siehe Abbildung 15).

Auch hier gab es Platz für handschriftliche Ergänzungen von Seiten der Ärzte. Mit zwei Nennungen wurden unklare Verordnungen (Berechnung nach kg Körpergewicht) angegeben. Jeweils eine Ergänzung waren Übertragung von einem Krankenblatt auf das nächste und die Kommunikation mit den Angehörigen.

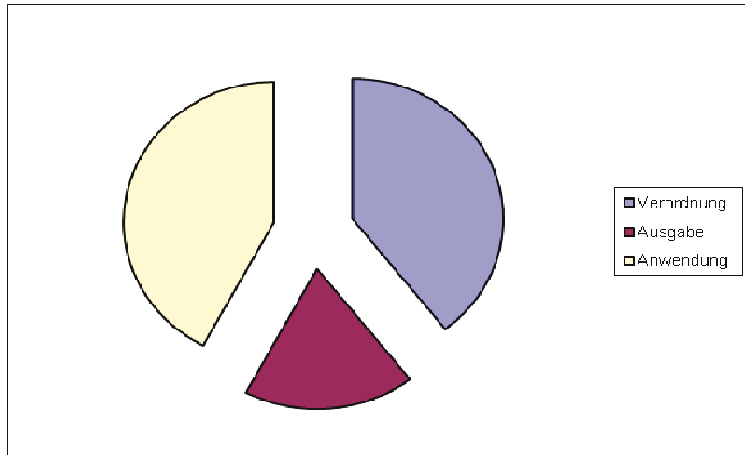


Abbildung 15: Zeitpunkt der Medikationsfehler, laut Fragebogen

Um die an Medikationsfehlern häufig beteiligten Prozesse und Personen heraus zu filtern, konnten die Mediziner Ranglisten erstellen. Beim Punkt „Verordnung“ konnte die Rangliste aus den Beziehungen Arzt-Pflegepersonal, Arzt-Apotheke und Pflegepersonal-Apotheke erstellt werden. Mit 58 Nennungen (65,9%) war auf dem ersten Platz, wie in der Abbildung 16 zu sehen, die Interaktion Arzt-Pflege, die Interaktionen Arzt-Apotheke und Pflege-Apotheke wurden mit 53,3% beziehungsweise 57,5% an dritter Stelle genannt.

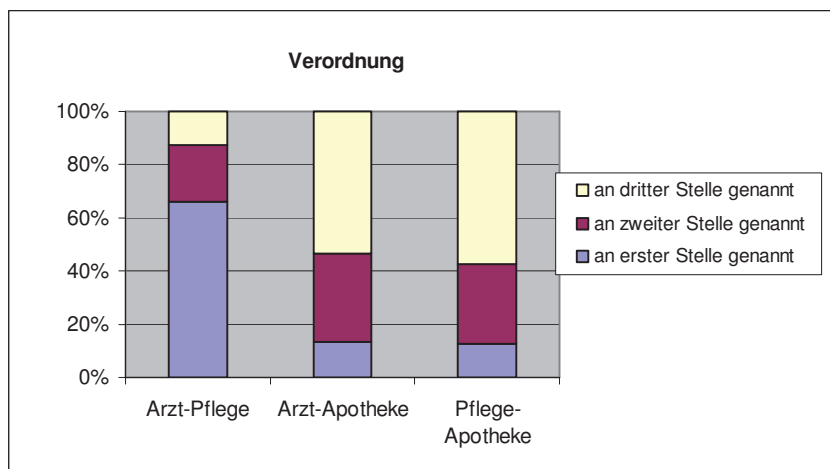


Abbildung 16: Rangliste der Fehlerquelle bei der Verordnung, laut Fragebogen

Beim Punkt „Ausgabe“ war an erster Stelle in der Rangliste die Interaktion Station-Patient mit 29 Nennungen (54,7%), die Interaktionen Apotheke-Station und Apotheke-Patient wurden insgesamt als ungefähr gleichhäufig mit Fehlern behaftet angesehen (siehe Abbildung 17). Dabei wurde die Interaktion Apotheke-Station 23 Mal benannt (59%), die Interaktion Apotheke-Patient bekam 14 Nennungen (48,3%). Hier gab ein Arzt handschriftlich an, dass der Fehler häufiger bei Pflege-Patient auftritt, es aber relevanter und schwerwiegender ist, wenn der Fehler bei Arzt-Patient geschieht.

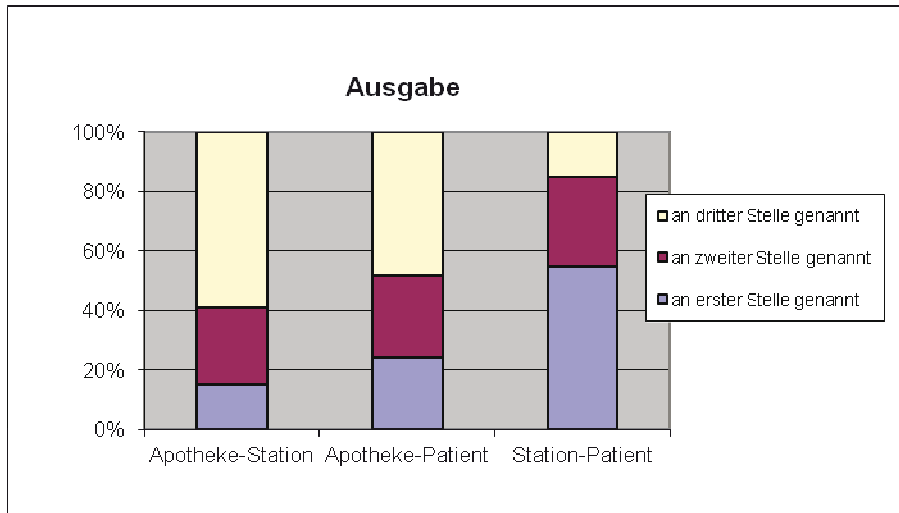


Abbildung 17: Rangliste der Fehlerquelle bei der Ausgabe, laut Fragebogen

Bei der Anwendung an erster Stelle war mit 60 Nennungen die Interaktion Pflege-Patient (71,4%), als weniger fehlerrelevant wurde, wie in Abbildung 18 ersichtlich mit 49 Nennungen die Interaktion Arzt-Patient eingestuft (70%).

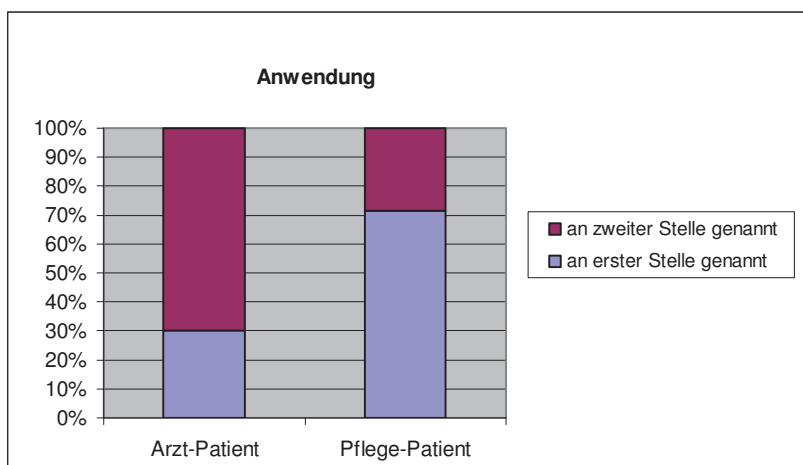


Abbildung 18: Rangliste der Fehlerquelle bei der Anwendung, laut Fragebogen

Als letzten Punkt konnten die Pädiater angeben, auf welcher Station und bei welchem Prozess sie den größten Handlungsbedarf zur Vermeidung von Medikationsfehlern sehen. Es ergab sich ein relativ einheitliches Bild, welches zeigt, dass auf allen Stationen der größte Handlungsbedarf bei der Verordnung und der Anwendung besteht. Vergleicht man die Stationen bei den einzelnen Prozessen miteinander, war bei der Verordnung an erster Stelle „andere Stationen“ mit 30,4%, gefolgt von der Frühgeborenen Station (29,8%), der Intensivstation (25,3%) und der onkologische Station (14,6%). Auch bei der Ausgabe stand „andere Stationen“ an erster Stelle (48,8%), an zweiter Stelle kam die Intensivstationen mit 20%, gefolgt von der Frühgeborenen Station (17,7%) und der onkologischen Station (13,3%). Beim Punkt „Anwendung“ standen „andere Stationen“ mit 29,6% an erster Stelle, gefolgt von Frühgeborenen Station mit 29%, Intensivstation mit 25,6% und onkologischen Stationen mit 15,9%.

Tabelle 7: Stationen mit dem größten Handlungsbedarf bei Medikationsfehlern, laut Fragebogen

	Nennungen	Prozent
Frühgeborenen Station Verordnung	47	44,3%
Frühgeborenen Station Ausgabe	8	7,6%
Frühgeborenen Station Anwendung	51	48,1%
Intensivstation Verordnung	40	42,6%
Intensivstation Ausgabe	9	9,6%
Intensivstation Anwendung	45	47,9%
Onkologische Station Verordnung	23	40,4%
Onkologische Station Ausgabe	6	10,5%
Onkologische Station Anwendung	28	49,1%
Andere Station Verordnung	48	39,3%
Andere Station Ausgabe	22	18,0%
Andere Station Anwendung	52	42,6%

3.2.3 Vergleich der Ergebnisse

Im Vergleich der Ergebnisse der Literatursuche zu Medikationsfehlern und der Befragung der stationär tätigen Pädiater in Deutschland kam es zu keinen großen Unterschieden. Bei den häufigsten Arten von Medikationsfehlern war bei der Literatur

wie auch der Befragung jeweils die Dosierung an erster Stelle zu finden. Auch bei den häufig bei Medikationsfehlern beteiligten Medikamenten ergaben sich übereinstimmende Ergebnisse. Hier standen vor allem Analgetika und Antibiotika an der ersten Stelle.

4 DISKUSSION

4.1 Diskussion zum Vorkommen und Auftreten von UAW

4.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche

Bei der Literaturrecherche fanden sich sehr unterschiedliche Studien vor allem hinsichtlich des methodischen Vorgehens sowie der untersuchten Studienpopulationen. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurden die Studien in Untergruppen nach dem jeweiligen Setting (stationär versus ambulant) aufgeteilt. Da durch diese Aufteilung nur ein Aspekt getroffen wurde, waren die Ergebnisse dennoch sehr heterogen. Insbesondere innerhalb des stationären Bereichs ist auf Grund der unterschiedlichen klinischen Abteilungen (Intensivstation, Onkologie, allgemeine Pädiatrie) die Auswahl der Medikation und damit die Möglichkeit des Auftretens von UAW sehr spezifisch. Man konnte jedoch anhand der einzelnen Studien Trends feststellen. Dadurch ergaben sich Hinweise auf weiteren Forschungsbedarf.

Auffällig war, dass unabhängig vom Setting und der Methode, die meisten Studien und Publikationen aus den USA kamen und die restlichen Länder der westlichen Welt auf diesem Gebiet noch nicht viel Forschung betrieben haben. Die hohe Anzahl an Publikationen aus den Vereinigten Staaten könnte ein Hinweis auf eine stärkere Forschungsförderung auf diesem Gebiet sein (Rammer C, 2004).

4.1.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche aus dem stationären Bereich

Bei der Auswertung der Studien im stationären Bereich fiel auf, dass bei vielen Studien (12 von 23 Studien) Antibiotika an einer der ersten Stellen bei den UAW-verursachenden Medikamenten standen. Dies kann darauf zurück zu führen sein, dass besonders im Kindesalter bei einer stationären Aufnahme oft Antibiotika eingesetzt werden. Daher ist es nachvollziehbar, dass es dann bei dieser Medikamentengruppe auch häufiger zu UAW kommt. Zudem werden Antibiotika im stationären Bereich vermutlich meist in höheren Dosierungen gegeben, als dies im ambulanten Bereich der Fall ist. Auch so kann es zu einer höheren Anzahl an UAW kommen.

Die Inzidenz für UAW schwankte zwischen 1,6% und 28% zwischen den einzelnen Studien. Die meisten Studien gaben Inzidenzen zwischen 10% und 20% an. Die Schwankungen bei der Inzidenz sind teilweise durch die unterschiedlichen

Studiendesigns zu erklären. So kamen 28% UAW bei einer Studie zu Stande, bei der auch die Beobachtungen der Eltern mit berücksichtigt wurden (Buajordet et al, 2002). Da die Eltern in der Regel medizinische Laien und nicht ausgebildete Mediziner sind, können sie nicht immer sicher zwischen einer UAW und einem anderen Ereignis unterscheiden. Weiterhin ist anzunehmen, dass Eltern ihre kranken Kinder sehr genau beobachten und dann auch mehr Auffälligkeiten bemerken, als wenn dies durch medizinisches Fachpersonal, wie Krankenschwestern, geschieht. So kann es zu einem „Overreporting“ von UAW kommen. Bei der Studie, bei der eine sehr geringe Inzidenz an UAW von 1,6% festgestellt wurde (Le et al, 2006), gab es keine genauen Angaben zum Alter der Studienpopulation. Zudem lief die Studie über zehn Jahre und gerade in den ersten Jahren sah man eine sehr geringe Anzahl an UAW. In den späteren Jahren der Studie stieg die Inzidenz stetig an. So könnte man annehmen, dass sich im Laufe der Jahre das Bewusstsein der Mediziner für UAW gestärkt hat. Trotzdem kann dies allein noch nicht den großen Unterschied der Häufigkeiten erklären.

Wenn bestimmte Medikamente betrachtet wurden, traten bei manchen Arzneimitteln bzw. Arzneimittelgruppen UAW deutlich häufiger auf als beim Durchschnitt der Arzneimittel. Beispiele hierfür sind Topiramat (53%) und Antineoplastika (100%). Diese Ergebnisse bestätigen, was aus den pharmakologischen Eigenschaften der Arzneimittel vorhergesagt werden kann. Bei der Unterscheidung nach dem Schweregrad der UAW wurde bei der Studie zu Topiramat festgestellt, dass die meisten der UAW leichte bis mittelschwere UAW waren (Shechter et al, 2005). Auch bei der Studie, bei der bei den antineoplastischen Mitteln eine Inzidenz von 100% auftrat, waren vor allem leichte UAW aufgetreten (Buajordet et al, 2002). Dies verdeutlicht, dass bei Arzneimitteln mit bekannter toxischer Wirkung und hohem UAW-Potential selten ein hoher Schweregrad der UAW zu erwarten ist.

Die Studien, welche untersuchten, bei welcher Population das Risiko für UAW am größten ist, kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass hier vor allem junge Kinder (unter zwei Jahren) und Kinder mit einer Multimedikation betroffen sind (dos Santos et al, 2006; Coradini et al, 2007). Zudem steigt das Risiko mit der Dauer der Behandlung an (Christensen et al, 2007). Zwei der Studien untersuchten zudem die Inzidenz des Off-Label Gebrauchs von Medikamenten und kamen zu dem Ergebnis, dass auch hier das Risiko für UAW mit bis zu 50% wesentlich erhöht ist (Neubert et al, 2004; Turner et al, 1999).

4.1.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche aus dem ambulanten Bereich

Es wurden aus dem ambulanten Bereich weniger Studien zu UAW im Kindes- und Jugendalter veröffentlicht als dies im stationären Bereich der Fall war. Dies könnte daran liegen, dass es im ambulanten Bereich schwieriger ist UAW festzustellen und nach zu verfolgen. Die meisten der veröffentlichten Studien (neun von 13) waren Untersuchungen aus Datenbanken mit Spontanmeldungen, da dies für den ambulanten Bereich die am besten durchzuführende Methode darstellt. Hier muss man nur die hohe Fehlerquelle bei Spontanmeldesystemen durch die in Abschnitt 4.1.2 (S. 46) aufgelisteten Gründe bedenken. Daher können die Untersuchungen im ambulanten Bereich hauptsächlich eine richtungsweisende Komponente beinhalten und müssen mit Vorsicht interpretiert werden.

Erstaunlich bei der Betrachtung der Ergebnisse der einzelnen Studien war, dass bei den beiden einzigen Studien, die Todesfälle im Alter unter 16 Jahren untersuchten (Clarkson et al, 2002; Cheng et al, 2008), Antikonvulsiva auffielen, weil sie jeweils an erster Stelle standen. Unter diesen wurde Natrium-Valproat häufig genannt. Beide Studien waren aus England, aus anderen Ländern gab es keine Studien zu Todesfällen, doch bei fast allen untersuchten Artikeln wurden Antikonvulsiva in Zusammenhang mit UAW im Kindesalter benannt. Das deutet darauf hin, dass man bei dieser Medikamentengruppe ein besonderes Augenmerk auf eventuell auftretende UAW legen sollte. Dieses Ergebnis zeigt auch, dass es nicht an den einzelnen Ärzten oder dem unterschiedlichem Einsatz der Antiepileptika in den einzelnen Ländern liegt, sondern ein grundsätzliches Problem beim Umgang mit diesen Medikamenten besteht. Dieses Problem könnte an der fehlenden Kenntnis des engen therapeutischen Bereiches bei den genannten Medikamenten liegen oder auch am fehlenden Verständnis für den Umgang mit Medikamenten mit engem therapeutischen Bereich.

Auch Antibiotika waren bei vielen Studien die angeschuldigten Medikamente für UAW. Bei acht der insgesamt 13 Studien standen Antibiotika an vorderer Stelle. Dabei handelte es sich um ganz unterschiedliche Studien, wie spontane Meldungen in Datenbanken, Monitorsysteme und Fragebögen an Eltern im Zusammenhang mit einer Querschnittstudie. Da verschiedene Antibiotika bei Kindern sehr oft eingesetzt werden (vor allem Aminopenicilline, Makrolide, Clindamycin, Tetracycline und Cephalosporine; Arzneiverordnungs-Report 2010) und gerade im ambulanten

Bereich auch eine Überprüfung der korrekten Einnahme kaum möglich ist, war die hohe Anzahl an Studien mit Antibiotika im Ergebnis keine Überraschung. Eine Studie untersuchte speziell die Auslösung einer arzneimittelbedingten „Hautreaktion“, wobei als Auslöser Antibiotika bevorzugt in Frage kamen (Orhan et al, 2008).

Interessanterweise schwanken die Angaben zum Anteil an schweren UAW bei verschiedenen Datenbanken erheblich. So kamen Morales-Olivas et al (2000) zu dem Ergebnis, dass 4,4% der UAW als schwerwiegend zu bezeichnen seien. Demgegenüber wurden bei Carleton et al (2007) 61% der UAW als schwerwiegend bezeichnet. Dies könnte zum Teil an der unterschiedlichen Studienpopulation liegen. Carleton et al. (2007) bezogen Kinder und Jugendliche bis 19 Jahre in ihre Studie mit ein und verzeichneten in der Altersklasse der 13- bis 19jährigen einen Großteil der UAW, während Morales-Olivas et al. (2000) eine etwas jüngere Population (Kinder bis 14 Jahre) untersuchten. Neben dieser plausiblen Erklärung kann ein unterschiedliches Meldeverhalten der Ärzteschaft im Hinblick auf den Zeitpunkt der Untersuchung und des jeweiligen Landes der Studie vorgelegen haben.

Ein weiterer Unterschied fällt auf, wenn man die unterschiedlichen Altersklassen und die Anzahl der UAW in jeder dieser Klasse betrachtet. So ist in einer Studie (Menniti-Ippolito et al, 2000) die Häufigkeit der UAW bei Säuglingen (null bis ein Jahr) am höchsten, in einer zweiten (Morales-Olivas et al, 2000) bei Kleinkindern (ein bis vier Jahre) und in einer dritten Studie bei Jugendlichen (Carleton et al, 2007). Da es sich bei allen drei Studien um Recherchen in Datenbanken handelt, könnte ein unterschiedliches Meldeverhalten den Grund für die Unterschiede darstellen.

4.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Recherche in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ

Die häufigsten Medikamente im Zusammenhang mit schwerwiegenden UAW im Kindes- und Jugendalter wurden in der gemeinsamen Datenbank des BfArM und der AkdÄ recherchiert. Bei der Datenbank handelt es sich um ein Spontanmeldesystem für alle deutschen Ärzte und pharmazeutischen Unternehmen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse aus einem Spontanmeldesystem muss man immer beachten, dass von einem massiven Underreporting auszugehen ist. Laut einigen Studien liegt selbst für schwerwiegende UAW die Meldequote bei nur 5-10% (Skejeldestad et al, 2000; Martin et al, 1998; Begaud et al, 2002). Daher kann man keine Rückschlüsse auf die wahre Häufigkeit des Auftretens von UAW aus einem Rechercheergebnis in Datenbanken mit Spontanmeldungen zu UAW ziehen.

Für eine Berechnung der Inzidenz benötigt man Angaben zur Anzahl exponierter Personen und zur Anzahl an Personen mit UAW. Diese Angaben schließen sich bei einem Spontanmeldesystem von vorne herein aus, da es sich immer um Einzelfallmeldungen handelt und nicht bekannt ist, wie viele Personen das jeweilige Medikament eingenommen haben und damit exponiert waren.

Dass Ärzte bei neu eingeführten Medikamenten besonders auf das Auftreten von UAW achten und so bei diesen neuen Präparaten vermehrt Meldungen in das System eingehen, ist hinlänglich bekannt (AkdÄ: AVP, 2005). Weiterhin ist zu beobachten, dass durch wissenschaftliche Berichte oder auch Medienberichte das Meldeverhalten der Ärzteschaft im Bezug auf bestimmte Medikamente oder bestimmte UAW verändert werden kann. Auch ist die Meldung immer in Abhängigkeit vom beurteilenden Arzt zu sehen.

Trotz der genannten Unsicherheiten und Nachteile hat das Spontanmeldeverfahren jedoch den Vorteil, dass mit einem solchen System sehr kostengünstig das gesamte Arzneimittelspektrum dauerhaft überwacht wird und zudem eine große Basispopulation untersucht werden kann. Zudem werden auch seltene Ereignisse erfasst. Ein großer Vorteil liegt weiterhin darin, dass auch besondere Risikogruppen wie alte Menschen, Schwangere und eben auch Kinder durch ein Spontanmeldesystem überwacht werden können. Diese Gruppen sind oftmals von Untersuchungen in Studien aus ethischen Gründen ausgeschlossen und so sind viele Medikamente an diesen Risikogruppen nicht unter Studienbedingungen getestet worden (Müller-Oerlinghausen et al, 2002).

4.1.2.1 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für UAW im Kindes- und Jugendalter

Bei der ersten Recherche wurde ohne Unterscheidung des Schweregrades nach UAW gesucht. Dabei fiel auf, dass bei Säuglingen sehr viel weniger UAW gemeldet wurden als bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen. Das liegt vermutlich in erster Linie daran, dass der Begriff „Säugling“ eine viel kleinere Anzahl an Kindern umfasst, da es sich nur um Kinder im Alter von null bis 28 Tage handelt. Alle anderen Alterseinteilungen bei Kindern umfassen ein größeres Altersspektrum und ergeben so eine größere Gruppe. Andererseits kann es daran liegen, dass bei der Altersgruppe der Säuglinge weniger Medikamente eingesetzt werden und es so auch zu weniger UAW kommt als in den anderen Altersgruppen. Zudem ist es gerade bei

Säuglingen schwer zwischen UAW eines Medikamentes und erkrankungsbedingtem Auftreten von Symptomen zu unterscheiden. Denn wenn Säuglinge Medikamente bekommen, handelt es sich oft um schwerwiegende Erkrankungen und besonders bei Neugeborenen ist es dann nicht leicht eine sichere Unterscheidung zu treffen. Interessant ist, dass bei den Säuglingen auch ganz andere Medikamente in der Datenbank auftauchten als in den restlichen Altersgruppen. So stand bei den Säuglingen an erster Stelle Ibuprofen, welches in den anderen Gruppen nicht unter den ersten zwanzig Medikamenten auftauchte. Umgekehrt waren Medikamente, die in den anderen Gruppen (Kleinkinder, Kinder und Jugendliche) häufig zu finden waren (z.B. Methylphenidat, Ethinylestradiol, Paracetamol), bei der Gruppe der Säuglinge überhaupt nicht gemeldet worden. Dass Ibuprofen bei den Säuglingen an erster Stelle steht, ist nicht verwunderlich, da es in dieser Altersklasse vor allem bei Fieber eingesetzt wird und somit eines der Arzneimittel ist, welches am häufigsten verschrieben wird. Doch stellt sich hier die Frage, ob es allein am häufigen Gebrauch liegt, oder ob es bei Säuglingen UAW von Ibuprofen gibt, welche bisher so noch nicht bekannt sind. Einige der aufgelisteten Medikamente bei der Altersklasse der Säuglinge sind in der Datenbank als UAW im Neugeborenenalter bewertet, obwohl die Behandlung bei den Müttern durchgeführt wurde, jedoch beim Kind dann zu einer UAW geführt haben. Dazu gehören Zidovudin bei HIV-positiven Müttern, Cyclosporin bei Müttern, welche sich vor der Geburt des Kindes einer Transplantation unterziehen mussten und Antiepileptika (Lamotrigin, Valproat). Gerade bei Antiepileptika ist bekannt, dass sie ein Schädigungsrisiko für den Embryo beinhalten (Kategorie D der FDA).

Die Altersklasse 29 Tage bis drei Jahre war die einzige, in welcher Antibiotika (Cefuroxim, Clarithromycin) an erster Stelle standen. Dies ist verständlich, da gerade Kinder in diesem Alter oft an Infekten leiden und deswegen auch häufig Antibiotika verschrieben bekommen. Cyclosporin als Immunsuppressivum dagegen, welches an der dritten Stelle steht, wird nicht sehr häufig im Kindesalter verwendet. Dass es dennoch häufig zu UAW kommt, bestätigt sein bekanntes hohes Risiko UAW zu induzieren. Genauso verhält es sich mit den dahinter folgenden Antiepileptika, Valproat und Topiramate. Es ist nicht auszuschließen, dass für das häufige Auftreten von UAW in dieser Altersgruppe die Schwierigkeit einer altersangepassten Dosierung mit eine Rolle spielen könnte.

Es ist interessant, dass in der Altersklasse der drei- bis 12jährigen Methylphenidat an erster Stelle steht. Die Verordnung dieses Psychostimulans stieg von 2000 bis 2008 von 13 Mio. DDD auf 55 Mio. DDD (Arzneiverordnungs-Report 2010). Dies hat vermutlich einen wesentlichen Einfluss auf die Häufigkeit von Meldungen. Da Methylphenidat und die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) immer wieder in den Medien behandelt und diskutiert werden, könnten die Meldungen auch damit in Zusammenhang gebracht werden. Aber dennoch ist bemerkenswert, dass mit Methylphenidat und Atomoxetin zwei Psychostimulanzien an erster Stelle stehen. Bei Atomoxetin könnte eine Erklärung darin liegen, dass es erst seit 2005 auf dem Markt ist und so höhere Melderaten gerade in der Anfangszeit zu erwarten sind. Die danach aufgeführten Medikamente wie Somatropin, Valproat, Cyclosporin und Methotrexat waren auf Grund des bekannten toxischen Potentials am Anfang der Liste zu erwarten. Nicht unbedingt zu erwarten war die Tatsache, dass Antibiotika erst relativ spät in der Auflistung erscheinen. Dies mag damit zusammen hängen, dass die UAW durch Antibiotika in dieser Altersklasse als bekannt vorausgesetzt werden und somit nicht mehr so oft gemeldet werden.

In der Gruppe der 12- bis 18jährigen steht mit Ethinylestradiol ein Sexualhormon an erster Stelle. Dies ist darauf zurück zu führen, dass es sehr häufig verordnet wird. Auch hier kommt als nächstes Methylphenidat, welches durch den häufigen Gebrauch zum Teil zu erklären ist.

4.1.2.2 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für schwerwiegende UAW

Auffällig war, dass bei den Neugeborenen Ibuprofen an erster Stelle steht. Dies ist ungewöhnlich, da Ibuprofen als relativ ungefährlich gilt. Hier stellt sich die Frage, ob die hohe Rate an Meldungen eventuell auch durch Medikationsfehler verursacht wurde. Eine mögliche weitere Erklärung könnte sein, dass Neugeborene, die Ibuprofen gegen Fieber bekommen, andere Erkrankungen haben und die auftretenden Symptome als UAW gedeutet wurden. Die Auslösung von schwerwiegenden UAW durch andere Medikamente, die aufgeführt werden, ist nicht verwunderlich; es handelt sich bei ihnen um Medikamente, deren enge therapeutische Breite und Toxizität bekannt sind.

Ähnliche Ergebnisse waren in der Altersklasse der Kleinkinder zu verzeichnen. Im Vergleich zur Liste von Arzneimitteln, die UAW besonders häufig auslösen, waren

Antibiotika unter den Arzneimitteln, die schwere UAW auslösen, nicht unter den ersten 20 zu finden. Dieses Ergebnis lässt sich so interpretieren, dass Antibiotika zwar häufig, jedoch keine schwerwiegenden UAW verursachen. Bei Paracetamol wird es sich in den meisten Fällen bei der schweren UAW um Leberzellnekrose handeln, welche bei Kindern schon ab einer Dosis von 125 mg/kg KG auftreten kann (Schneider et al, 2007).

Interessant ist, dass bei den älteren Kindern Psychopharmaka wie Methylphenidat oder Atomoxetin an erster Stelle als schwere UAW auslösend genannt wurden. Dass diese Medikamente bei Kindern offensichtlich häufiger schwere UAW verursachen können, sollte Anlass zu einer strengen Indikationsstellung geben. Nach dem Arzneiverordnungs-Report von Schwabe und Pfaffrath (2010) wurden 2009 87,5 Millionen DDD verordnet. Diese hohe Anzahl lässt die Frage aufkommen, ob in allen Fällen immer eine indikationsgerechte Verordnung vorgenommen wurde.

4.1.2.3 Diskussion der Ergebnisse der Datenbankrecherche für UAW mit Todesfolge

Ibuprofen wurde an erster Stelle als Medikament bei UAW mit Todesfolge bei den Neugeborenen gefunden. Insgesamt war als Ausgang bei 68 UAW-Meldungen zu Ibuprofen bei 36 Meldungen „Tod des Kindes“ angegeben. Ibuprofen wird normalerweise nicht als besonders gefährlich eingeschätzt und wird deswegen auch bei Neugeborenen eingesetzt. Es bleibt offen, welche Konstellation im einzelnen Fall vorgelegen hat.

Bei den Kleinkindern tauchte als einziges Medikament Vincristin mit über 10 Meldungen in der Datenbank auf. Dies war nicht erstaunlich, da Vincristin als Zytostatikum erstens bei schweren Erkrankungen eingesetzt wird und zweitens ein hoch toxisches Medikament ist, welches bekanntermaßen zu schweren UAW führt (Lüllmann et al, 2008). So ist es zu erwarten, dass es auch in Einzelfällen zum Tod führen kann. Erfreulich ist in dieser Altersklasse, dass es nur wenige Medikamente zu geben scheint, welche eine UAW mit Todesfolge auslösen.

Die Altersklasse der drei- bis 12jährigen unterschied sich nur geringfügig von der Altersklasse der 12- bis 18jährigen. In beiden Gruppen stehen Methotrexat und Vincristin an den ersten Stellen, was durch die oben genannten Gründe gut nachvollziehbar ist (siehe Abschnitt 4.1.2.1, S. 47). Insgesamt fanden sich überwiegend Zytostatika, Immunsuppressiva und Antiepileptika in der Auflistung. Es erstaunt, dass in der Gruppe der 12- bis 18jährigen mit Ethinylestradiol ein

Sexualhormon in der Liste der UAW mit Todesfolge auftaucht. Jedoch ist bekannt, dass in Einzelfällen thromboembolische Erkrankungen mit Todesfolge durch orale Kontrazeptiva ausgelöst werden können. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass Paracetamol mit immerhin zehn Meldungen in der Liste auftaucht. Ob es sich hierbei auch um Fälle mit erfolgreichem Suizidversuch handelt, ließ sich aus der Aktenlage nicht erkennen.

4.1.3 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens

Die Auflistung von Medikamenten mit schwerwiegenden UAW im Fragebogen kann die Beantwortung des Fragebogens stark beeinflussen. Um diese Problematik gering zu halten, war am Ende des Bogens Platz vorgesehen, um eigene nicht vorstrukturierte Angaben äußern zu können. In den meisten Fällen wurde dieser Platz nicht genutzt. Dies kann daran liegen, dass die meisten Pädiater alle wichtigen Medikamente in der Auflistung schon vorfanden und es so keinen Grund gab Ergänzungen vorzunehmen.

Als eine Einflussgröße ist die Quote der Rückläufe anzusehen. So kann der Fragebogen von den betroffenen Personen als zu schwer oder missverständlich angesehen und aus diesem Grund nicht zurück geschickt worden sein. Andererseits kann auch das Problem der UAW im Kindesalter als nicht gravierend betrachtet werden, so dass die angeschriebenen Ärzte sich aus diesem Grund nicht die Mühe machten, den Fragebogen auszufüllen und zurückzuschicken. Das Problem einer repräsentativen und nicht verzerrten Auswahl wurde sachgerecht durch eine Zufallsauswahl der angeschriebenen Pädiater gelöst.

Die gewählte Quote von 10% aller niedergelassenen Pädiater erscheint nach Aussage des GESIS-Leibnitz Instituts angemessen hoch.

4.1.3.1 Diskussion der Antworten auf den Fragebogen aus dem stationären Bereich

Bei den an Krankenhäusern und in Kliniken tätigen Pädiatern spielte die Auswahl der anzuschreibenden Kliniken und Krankenhäuser keine Rolle bei der Auswertung, da alle Häuser mit einer pädiatrischen Abteilung in Deutschland angeschrieben wurden. Die Rücklaufquote war mit 31,2% sehr gut, so dass man davon ausgehen kann, dass das Thema bei vielen Pädiatern auf Interesse stieß oder ihnen die Bedeutung des Themas bewusst ist.

Bei der Auswertung war auffällig, dass Valproat mit 13,3% der Antworten mit Abstand an erster Stelle vor Cyclosporin und Vincristin steht. Das verdeutlicht, dass, egal welcher pädiatrischen Fachrichtung der ausfüllende Pädiater angehörte, Antikonvulsiva von den Ärzten als schwierig in Bezug auf UAW angesehen wurden. Dass Immunsuppressiva und Zytostatika vermehrt schwerwiegende UAW verursachen, ist keine Neuigkeit. Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Ergebnisse der Befragung deutlich von den Ergebnissen der Datenbankrecherche abweichen. Dies ist ein Hinweis auf ein deutliches „Underreporting“ der Ärzte in Deutschland. So kann angenommen werden, dass gerade bei Medikamenten wie Immunsuppressiva und Zytostatika das Underreporting besonders hoch ist. Es ist vorstellbar, dass das Melden unterlassen wird, da ein häufiges Auftreten von schwerwiegenden UAW bei diesen Arzneimittelgruppen bekannt ist.

Da die Meldung von UAW und die dadurch gespeicherten Daten in der Datenbank von niedergelassenen und auch stationär tätigen Ärzten erfolgt, kann man die unterschiedlichen Ergebnisse auch darauf zurück führen, dass die Auswertung der Fragebögen getrennt erfolgte und hier nur die Antworten der Klinikärzte in die Ergebnisse einfließen. Wenn man aber die Ergebnisse der Auswertung der Befragung im niedergelassenen Bereich anschaut (siehe Abschnitt 3.1.3.2, S. 29), sieht man, dass die Unterschiede zum stationären Bereich minimal ausfallen und dieselben angeschuldigten Medikamente an den ersten Stellen stehen. So kann dieses Argument nicht als alleinige Erklärung greifen.

Bei den Ergänzungen, für die am Ende des Fragebogens Platz war, wurde von 51 Nennungen sechsmal Metoclopramid genannt. Es scheint, als ob dieses Medikament in einigen Kliniken zu schwerwiegenden UAW führt. Bekannt ist, dass Metoclopramid zu Dystonien führen kann.

4.1.3.2 Diskussion der Antworten auf den Fragebogen aus dem ambulanten Bereich

Bei der Auswertung der Fragebögen der ambulant tätigen Pädiater spielt die Auswahl der angeschriebenen Ärzte eine Rolle. Da nicht alle niedergelassenen Pädiater angeschrieben werden konnten, wurde eine externe Auswahl vorgenommen (Abschnitt 2.3.3.1.2, S. 11). Hierdurch wurde in jedem Bezirk der kassenärztlichen Vereinigung jeder zehnte Pädiater ausgewählt. Durch dieses Vorgehen in der Auswahl waren keine größeren Verzerrungen in der Beantwortung und der Auswertung der Fragebögen zu erwarten.

Wie auch bei den stationär tätigen Pädiatern war die Rücklaufquote der Fragebögen mit 28% sehr hoch. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass auch bei den niedergelassenen Pädiatern erfreulicherweise ein Bewusstsein für das Problem der schwerwiegenden UAW vorhanden ist.

Die drei am häufigsten genannten Medikamente waren Valproat, Cyclosporin und Vincristin. Auch bei den niedergelassenen Pädiatern steht also Valproat als ein Antikonvulsivum an erster Stelle. Das war so nicht unbedingt zu erwarten, da die Arzneiverordnungen der GKV für Antikonvulsiva mit 1196,6 DDD/Kinderarzt erst an 14. Stelle der Häufigkeit verordneter Arzneimittel liegen (Arzneiverordnungs-Report 2010). Dies deutet darauf hin, dass bei Antikonvulsiva im niedergelassenen Bereich sehr häufig schwerwiegende UAW auftreten. Auch beim Einsatz von Immunsuppressiva und Zytostatika liegen die Arzneiverordnungen der GKV im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen mit 162,4 DDD/Kinderarzt sehr niedrig. Erstaunlich im Unterschied zu den Klinikärzten ist die Tatsache, dass Paracetamol bei den niedergelassenen Ärzten als relativ komplikationslos angesehen wurde und mit nur 2,3% Nennungen angegeben wurde. Dies kann daran liegen, dass die meisten niedergelassenen Pädiater bei fieberhaften Infekten im Kindesalter dieses Arzneimittel verschreiben und so aus einem großen Erfahrungsschatz schöpfen können. Im stationären Bereich dagegen kann es durch Gabe von hochdosiertem Paracetamol häufiger zu UAW im Bereich der Leber kommen.

Bei den handschriftlichen Ergänzungen am Ende des Fragebogens fiel auf, dass auch im niedergelassenen Bereich Metoclopramid mit fünf Nennungen am häufigsten angegeben wurde. Es ist bekannt, dass beim Gebrauch von Metoclopramid bei Kindern extrapyramidale Reaktionen wie Dystonien (als Spätmanifestation) auftreten können, welche sich dann vorwiegend beim weiblichen Geschlecht manifestieren (Hagen et al, 2001). Es bleibt offen, ob die häufige Nennung von Metoclopramid auf häufigen Gebrauch zurückzuführen ist oder ob dieses Medikament bei Kindern und Jugendlichen eine erhöhte Rate an UAW aufweist.

4.1.3.3 Vergleich der Ergebnisse der ambulanten versus der stationären Fragebögen

Beim Vergleich der Ergebnisse der Fragebögen im niedergelassenen Bereich mit denen im stationären Bereich, fiel auf, dass das Risiko für UAW von Arzneimitteln bzw. die Erfahrung mit UAW in beiden Bereichen anscheinend gleich eingeschätzt wurde. Lediglich für Paracetamol bestand ein markanter Unterschied. Dies ist nur

schwer zu erklären, da Paracetamol als ein relativ sicheres Arzneimittel gilt und im niedergelassenen Bereich auch so eingeschätzt wurde. Ein möglicher Erklärungsgrund liegt in der Indikationsstellung von Paracetamol im stationären Bereich. Eine weitere Möglichkeit ist, dass bei sehr starken Schmerzen Paracetamol in Kombination mit anderen Analgetika gegeben wird (z. B. Codein, Coffein, ASS) und es so dann auch gehäuft zu UAW kommen kann, die aber nicht immer am Paracetamol liegen müssen. Der Unterschied könnte somit durch den unterschiedlichen Einsatz im stationären Bereich gegenüber dem ambulanten Bereich erklärt werden.

Zudem besteht eine selektive Wahrnehmung der stationär tätigen Ärzte, da sie vermehrt die Kinder sehen, welche Probleme unter der Paracetamoltherapie haben (hepatotoxische Wirkung bei Überdosierung). Diese Fälle gehen in der Wahrnehmung der ambulanten Kinderärzte in der breiten Masse der komplikationslosen Therapien mit Paracetamol unter.

4.1.4 Vergleich der Ergebnisse, die mit unterschiedlicher Methodik und in unterschiedlichen Settings gefunden wurden

Ein Vergleich der Ergebnisse, der mit unterschiedlichen Methoden (Literaturrecherche, Datenbankabfrage und Befragung von Pädiatern mit Fragebögen) durchgeführten Untersuchungen führte zu interessanten Aspekten.

An erster Stelle fiel auf, dass unabhängig von der Methodik der Ermittlung Antikonvulsiva als auslösend für UAW genannt wurden. Dies lässt darauf schließen, dass es bei dieser Medikamentengruppe tatsächlich ein erhöhtes Risiko für UAW, insbesondere auch für schwerwiegende UAW im Kindes- und Jugendalter gibt. Die Häufigkeit der Nennung als UAW auslösend, war unabhängig vom Alter der Kinder, dem Setting der Studie (ob ambulant oder stationär) und vom Land, in welchem das Medikament eingesetzt wurde. Es ist bekannt, dass Antikonvulsiva mehr UAW verursachen als einfache Husten- oder Erkältungspräparate, doch sollten diese Ergebnisse Anlass geben, Maßnahmen zu ergreifen, die dazu dienen können, die Sicherheit dieser Medikamente im Kindes- und Jugendalter zu erhöhen. Die Dringlichkeit wird für diese Arzneimittelgruppe als hoch eingeschätzt, weil es unter dieser Medikation zu schwerwiegenden UAW bis hin zu Todesfällen kommen kann (siehe Abschnitte 3.1.2.2, S. 24; 3.1.2.3, S. 26).

4.2 Diskussion der Ergebnisse aus dem Untersuchungsfeld Medikationsfehler

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse der Literatursuche

Bei der Literatursuche zu Medikationsfehlern ergaben sich bei der Beurteilung der Studie im Hinblick auf die Vergleichbarkeit dieselben Probleme wie auch bei der Literatur zu UAW (siehe Abschnitt 4.1.1, S. 43).

Da allerdings bei den meisten Studien einerseits nicht nach ambulant und stationär unterschieden wurde und zusätzlich der größte Teil der Literatur aus der stationären Versorgung stammte, wurde auf diese Unterscheidung bei der Auswertung verzichtet. Vielmehr wurde hier die Unterteilung nach dem Land der Studie gemacht, da dieser Aspekt relevant erschien. Der Anteil an amerikanischen Studien war mit 62,3% aller in der Recherche ermittelten Arbeiten erheblich. Dieser hohe Anteil an publizierten Studien deutet darauf hin, dass in den USA das Thema Medikationsfehler einen hohen Stellenwert einnimmt, den es in anderen Ländern, eingeschlossen der Länder Europas, noch nicht besitzt.

4.2.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Arbeiten aus den USA

Bei der Literatur zu Medikationsfehlern fanden sich vorwiegend Studien mit Untersuchungen zur Veränderung der Rate an Medikationsfehlern durch eine Intervention (zum Beispiel CPOE). Bei der Literatur aus den USA befassten sich 16 der Studien (50%) mit dieser Frage, davon untersuchten zehn Studien das CPOE (62,5% der Interventionsstudien). Von den 16 Studien berichteten alle außer einer (Walsh et al, 2007) von einer zum Teil erheblichen Verbesserung der Rate an Medikationsfehlern. So konnte mit der Unterrichtung der Patienten durch Krankenschwestern eine Fehlerreduktion von rund 70% erreicht werden. Hier spiegelt sich das große Problem gerade bei Kindern wieder, dass die Einnahme häufig falsch erfolgt und es so zu einer ungenügenden Wirkung des Medikamentes beim Patienten kommt. Dies wird auch deutlich bei der Studie von Zandieh et al (2008). Dort wird beschrieben, dass 70% der Fehler auftraten, wenn die Eltern das Medikament verabreichten. Die Studie von Burkhart et al (2005) zeigt eindrucksvoll, dass eine gute Unterweisung der Patienten oder deren Eltern, wie die Einnahme des entsprechenden Medikamentes zu erfolgen hat, die Fehlerrate deutlich verringert. Bei der einzigen Studie, die eine Erhöhung der Fehlerrate feststellte (Walsh et al, 2007), wurde die Medikation nach Einführung des CPOE bei schwerwiegenden Fehlern häufiger unterbrochen als vor der Einführung. Doch gab es im Vergleich mehr

Dosierungsfehler, was damit zusammen hängen könnte, dass durch das CPOE nur die Verschreibung aber nicht die Ausgabe an den Patienten überwacht wird. Die Erhöhung der Fehlerrate, besonders bei der Dosierung, kann dadurch zu Stande kommen, dass sich das medizinische Personal in Sicherheit wiegt, da es von der Unterstützung durch das Computersystem weiß und so die Konzentration bei der Ausgabe eventuell nachlässt.

In einigen Studien lag der Fokus auf dem Aspekt der Dosierung. Aus ihnen lässt sich ablesen, dass Dosierungsfehler seltener werden, wenn zur Dosisberechnung ein Computer oder Taschenrechner herangezogen wird. So ergab sich eine Fehlerreduktion um 89% nach zwei Jahren bei der Berechnung der Ernährung (Rollins et al, 2004). Diese Studie zeigt gleichzeitig, dass das Etablieren von neuen Systemen auch eine gewisse Zeit braucht und die Verbesserungen erst nach einer gewissen Latenzzeit auftreten können. Auch andere Studien zeigen dies eindrucksvoll. So stieg bei der Studie von Leonard et al, 2006 in der zweiten Phase der Umschulung die Fehlerrate an, bevor sie am Ende der Studie um über 30% absank.

Zwei der Studien untersuchten zu welcher Tageszeit die meisten Fehler auftraten (Chuo et al, 2007, Selbst et al, 1999). Dabei kamen beide Studien zu dem Ergebnis, dass in der Abendschicht beziehungsweise von 18 bis 24 Uhr der Großteil der Fehler geschieht. Es ist denkbar, dass bedingt durch den zirkadianen Rhythmus der Aufmerksamkeit die Konzentration in den Abend- bzw. Nachtstunden geringer ist und die Fehleranfälligkeit hierdurch steigt.

Die Art des Medikationsfehlers wurde vor allem in den Studien untersucht, welche die Datenbank MEDMARX als Basis benutzten. MEDMARX ist die größte Datenbank der USA, welche UAW und Medikationsfehler beinhaltet (<https://www.medmarx.com/>). Die unterschiedlichen Studien untersuchten teilweise unterschiedliche Altersgruppen. Dabei kamen alle zu dem Ergebnis, dass die größte Fehlerquelle bei der Ausgabe des Medikamentes zu finden ist. Eine Studie berichtete, dass die größte Fehlerquelle im Vergessen des Medikamentes liegt (Santell et al, 2005).

4.2.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Arbeiten aus Ländern außerhalb der USA

Ebenso wie bei den Ergebnissen der Studien aus den USA waren ein Großteil der restlichen Studien Untersuchungen zu Fehlern vor und nach der Umstellung auf ein Überwachungssystem. Dabei kamen bis auf eine Studie alle zu dem Ergebnis, dass

nach der Umstellung auf ein computergestütztes Überwachungssystem die Fehlerrate abnimmt. Bei der Studie, die einen Anstieg der Fehlerrate feststellte, war dies aber in der Pilotphase der Intervention der Fall (Campino et al, 2008). Daher kann man annehmen, dass die Mitarbeiter sich an das neue System erst gewöhnen mussten und es in der Umstellungs- und Gewöhnungsphase so zu mehr Fehlern kam. Dieselbe Beobachtung wurde auch bei den Studien aus den USA gemacht (siehe Abschnitt 4.2.1.1, S. 55). Eine Studie untersuchte die Veränderung der Fehlerrate, wenn die Dosis per Computer berechnet wird und ein Alarm ausgelöst wird, sobald eine falsche Dosis an den Patienten abgegeben werden soll (Kirk et al, 2005). Interessanterweise wurde in immerhin 12,6% der Fälle der Alarm des Computers durch den Arzt ignoriert und es kam zu einem Medikationsfehler. Diese Studie zeigt, dass selbst die besten Überwachungssysteme nur dann etwas nützen, wenn das Krankenhauspersonal diese auch als positives Hilfsmittel versteht.

Einen hohen Anteil an vermeidbaren Fehlern zeigte eine Studie aus Neuseeland (Kunac et al, 2008), bei der 92,2% der Medikationsfehler als vermeidbar eingeschätzt wurden. Dabei handelte es sich vor allem um Dosierungsfehler. Zu einer ähnlichen Einschätzung kommt die Studie von Seidel et al (2007), in der 75% der Fehler Überdosierungen auf Grund von falschen Berechnungen waren. Auch dies waren vermeidbare Fehler und daher durch bessere Systeme zur Berechnung der Dosis, besseren Schulungen des Personals oder bessere Kontrollen vor der Ausgabe des Medikamentes zu beheben.

Fünf Studien (26,3%) untersuchten nur Neugeborene, vier davon zusätzlich nur auf Intensivstationen und kamen dabei zu erheblichen Raten an Medikationsfehlern. Dazu passt, dass bei zwei anderen Studien (O'Dowd et al, 2009; Ross et al, 2000) die Fehlerraten bei Kindern unter vier beziehungsweise unter zwei Jahren am höchsten lag. Ross et al (2000) beschrieb zusätzlich, dass 17% der Fehler auf der Intensivstation der Neugeborenen auftraten. Da Neugeborene sehr sensibel reagieren und Medikationsfehler erhebliche Auswirkungen haben können, sollte gerade in dieser Altersgruppe besonders auf die Vermeidung von Fehlern durch entsprechende Sicherheitsvorkehrungen geachtet werden.

In einer weiteren Studie zeigte sich, dass die Dosierungsfehler vom sozioökonomischen Status der Eltern und hier besonders der Mütter abhängig waren (Guilherme et al, 2007). So kam es bei 75% der beobachteten Kinder zu Dosierungsfehlern, wenn die Mütter weniger als vier Jahre Schulbildung hatten und

das Einkommen unter einem Dollar pro Tag lag. Dieses Ergebnis sollte dazu führen, dass bei der Erklärung der korrekten Einnahme von Medikamente besonders Eltern mit niedrigem Bildungsgrad viel Zeit gewidmet wird, um Fehler bei der Medikation zu vermeiden oder zumindest zu minimieren.

4.2.2 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens

Zusätzlich zu dem Fragebogen zu UAW, welcher an alle Kliniken mit pädiatrischer Fachabteilung geschickt wurde, wurde ein zweiter Fragebogen mit Fragen zu Medikationsfehlern verschickt. Der Fragebogen enthielt Fragen zum Umfeld, in dem Medikationsfehler auftreten können, zu häufigen Medikamenten oder Medikamentengruppen im Zusammenhang mit Medikationsfehlern sowie Ort und Zeitpunkt des Medikationsfehlers. Die Ärzte sollten ihre eigenen Erfahrungen mitteilen. Dies bedingt, dass Ärzte vor dem Hintergrund unterschiedlicher Berufserfahrungen die Fragen beantworteten. Erkennen und Bewertung von Medikationsfehlern ist stark durch subjektive Erfahrung und Einstellung geprägt. So ist es möglich, dass bei gleicher Sachlage die Beantwortung der Fragen im Fragebogen durch einen Assistenzarzt anders ausfallen wird, als wenn dies durch einen Ober- oder Chefarzt geschehen würde. Es kann diskutiert werden, ob Medikationsfehler immer entdeckt werden und ob es Arten von Fehlern gibt, die öfter bemerkt werden als andere. Es ist anzunehmen, dass erfahrenen Pflegekräften Medikationsfehler auffallen und von ihnen ohne Intervention eines Arztes behoben werden. Es wäre daher interessant, eine Befragung zu Medikationsfehlern auch bei den Pflegekräften durchzuführen, um deren Erfahrung in eine Analyse mit einbeziehen zu können. Trotz dieser kritischen Reflexion zur Methode der schriftlichen Befragung der Ärzte erscheint diese als ein brauchbares und kostengünstiges Instrument gemessen z.B. an Aufwand und Kosten eines persönlichen Interviews, um Informationen zu erhalten.

Die Rücklaufquote dieser Befragung von 31,2% ist als sehr gut anzusehen und belegt eine hohe Kooperation. Sie verdeutlicht, dass das Thema der Medikationsfehler in den Kliniken eine hohe Relevanz hat und man sich dieses Problems bewusst ist. Warum knapp 70% der Pädiater die zugesandten Fragebögen nicht ausfüllten und zurückschickten, kann nicht beurteilt werden. Man kann vermuten, dass aus einigen Kliniken kein Rücklauf erfolgte, da eine Scheu besteht, zuzugeben, dass auf diesem Sektor in der eigenen Klinik Fehler geschehen. Denn das

Thema Medikationsfehler ist weiterhin mit viel Angst und Schuldgefühlen bei der Ärzteschaft belegt (Bar-Oz et al, 2008). So wäre es wichtig, den behandelnden Ärzten klar zu machen, dass immer Fehler passieren werden und man sich nur verbessern kann, wenn man Fehler zugibt und mitteilt und dadurch alle davon lernen können.

Ein interessanter Punkt der Untersuchung war, dass nach dem Ergebnis dieser Befragung die meisten Fehler in der Anwendung und Verordnung passieren. Die Ausgabe des Arzneimittels stellte sich als nicht so problematisch dar. Auch die Ausgabe von der Apotheke an die Station scheint nicht so fehlerbehaftet zu sein. Wenn in der Ausgabe Fehler passierten, war es meist die Ausgabe von der Station an den Patienten. Dies zeigt, dass die meisten Fehler direkt auf der jeweiligen Station geschehen, so dass auch hier die Intervention und das Training der Fertigkeiten ansetzen muss. Von einem Kollegen wurde angegeben, dass der Ausgabefehler sehr viel häufiger in der Interaktion Pflege-Patient geschieht, es aber meist sehr viel schlimmer ist, wenn der Fehler vom Arzt zum Patienten geschieht. Dies kann man darauf zurückführen, dass Medikamente, welche vom Arzt an den Patienten gegeben werden, meist toxische Medikamente wie Zytostatika sind. Darum wird dieser Medikationsfehler auch häufig schwerwiegendere Auswirkungen auf den Patienten haben. Aus diesem Grund sollte bei diesen Medikamentengruppen wie auch bei Blutprodukten besondere Vorsicht gelten. In den meisten Kliniken ist dies bereits der Fall, doch müssen die Ärzte in regelmäßigen Abständen immer wieder darauf aufmerksam gemacht und dafür sensibilisiert werden. Erstaunlich war, dass Verwechslungen, ob beim Patienten oder beim Medikament, mit immerhin 14,2% und 11% als doch noch relativ häufige Medikationsfehler anzusehen sind. Bei Verwechslungen kann es zum Auftreten von unerwünschten Effekten beim Patienten kommen, deren Ursache nicht schnell eingeschätzt werden kann, da primär nicht an einen Verwechslungsfehler gedacht wird. Fehlabbgaben sind Fehler, welche durch eine bessere Arbeitsorganisation reduziert bzw. vermieden werden könnten.

Ferner ist sehr interessant, dass sich herausstellte, dass nach Ansicht der antwortenden Ärzte die meisten Fehler bei der Dosierung gemacht werden. Dieser Punkt ist gerade bei Patienten im Kindesalter von besonderer Bedeutung, da die Dosierung der meisten Medikamente in diesem Alter über das Körpergewicht berechnet wird und es sich so meist um Berechnungsfehler handeln muss. Falsche Dosierungen, sowohl Über- wie Unterdosierungen, können Ursachen für

unerwünschte Effekte beim Patienten sein. Vor allem Säuglinge und Kleinkinder können auf Grund ihrer besonderen physiologischen Gegebenheiten auf Überdosierungen besonders ausgeprägte Reaktionen aufweisen. Bei Unterdosierungen ist für alle Altersklassen mit der Gefahr einer unzureichenden Wirkung zu rechnen, was besonders bei schwerwiegenden Erkrankungen zu lebensbedrohlichen Folgen führen kann. Andere Arten von Medikationsfehlern, die im Fragebogen aufgeführt waren, wurden als weniger folgenreich angesehen.

Gerade bei Kindern ist die Anwendung eine große Schwierigkeit, da Kinder Tabletten oder Kapseln oft noch nicht schlucken können und so Säfte gegeben werden müssen. Dabei kann man aber nicht kontrollieren, wie viel das Kind davon wirklich schluckt. Gerade bei Säuglingen oder Kleinkindern stellt dies ein Problem dar. So kann man nie wirklich sicher sein, dass der Patient die geplante Dosis, welche er bekommen sollte, auch genommen hat. Da bei Kindern meist die Eltern die Medikamente applizieren, müssen auch diese geschult werden, um eine größtmögliche Sicherheit in der Medikamentengabe zu erreichen. Dieser Punkt wurde von einigen Pädiatern auf dem Fragebogen auch handschriftlich ergänzt.

Dass die Ausgabe als viel geringeres Problem eingeschätzt wurde, liegt sicherlich zum Teil mit daran, dass das Personal bereits jetzt immer wieder geschult wird und vermehrt auf Kontrollen bei der Ausgabe achtet. Vermutlich wurde in Bezug auf Medikationsfehler auf der Seite der Ausgabe am meisten verändert, da es im Vergleich zu den anderen Fehlerquellen, relativ leicht ist hier Verbesserungen zu erreichen. Dazu passt auch, dass Medikamenten- und Patientenverwechslungen nicht an einer der ersten Stellen stehen.

Zudem gab es große Übereinstimmung darin, dass egal auf welcher Station, die Anwendung und Verordnung den größten Bedarf an Verbesserungen haben. Das deckt sich mit den aufgelisteten Fehlerquellen.

Bei den Medikamentengruppen wurden Analgetika und Antibiotika am häufigsten als fehlerbehaftet angegeben. Man kann davon ausgehen, dass die im Fragebogen am häufigsten genannten Medikamentengruppen auch den am häufigsten verordneten Medikamenten im stationären Bereich entsprechen. Dass diese Medikamentengruppen dann auch häufig an Medikationsfehlern beteiligt sind, überrascht nicht. Das gleiche gilt auch für die einzelnen Medikamente. Anhand der Befragung stellten sich hier Paracetamol, Kalium und Gentamicin als häufigste Medikamente heraus. Auch diese sind im stationären Alltag häufig benutzte

Arzneimittel und werden deswegen auch häufiger als andere mit fehlerhaften Prozessen assoziiert sein.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über UAW und Medikationsfehler im Kindes- und Jugendalter sowohl im stationären wie auch im niedergelassenen Bereich geben.

Bei der Beurteilung der UAW wurde die vorhandene Literatur systematisch gesichtet, gelesen und gewichtet, sowie eine Datenbankrecherche und eine schriftliche Befragung von in Deutschland tätigen Pädiatern sowohl im stationären wie auch im ambulanten Bereich durchgeführt. Bei der Befragung ergab sich eine erfreulich hohe Rücklaufquote von 32,9% im stationären sowie 28% im ambulanten Bereich.

Bei der Literatur zeigte sich ein Übergewicht von Studien aus dem stationären Bereich. Durch die unterschiedlichen Studiendesigns konnten die absolute Häufigkeiten von UAW im Sinne einer formalen Metanalyse nicht ermittelt werden. In einer auf die Zahlen der Studien gestützten Schätzung kann man aber davon ausgehen, dass rund 20% aller Patienten von UAW betroffen sind. Im Kindesalter sind besonders Antibiotika (auf Grund ihres häufigen Einsatzes) und Antikonvulsiva für UAW verantwortlich. Ähnliche Ergebnisse resultierten auch aus der Datenbankrecherche und der Befragung der Ärzte, wobei darauf hinzuweisen ist, dass es sich hierbei nur um Verdachtsfälle für UAW handelt. Hier erwiesen sich zudem noch Immunsuppressiva und Zytostatika als Arzneimittel, deren Verordnung häufig UAW auslösten. Um eine Verbesserung der Situation in der Sicherheit der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter herbeizuführen, sollten Handreichungen für den sicheren Umgang mit den genannten Arzneimitteln ausgearbeitet und vermittelt werden. Zudem sollte bei Ärzten wie auch Pharmazeuten das Bewusstsein für die Möglichkeit des Auslösens einer UAW gestärkt werden, um die Abwägung zwischen Nutzen und Risiko eines Arzneimittels vor seinem Einsatz zu fördern.

Zur Bearbeitung der Thematik „Medikationsfehler“ wurde einerseits die vorhandene Literatur systematisch ermittelt und ausgewertet und andererseits eine schriftliche Befragung der stationär tätigen Pädiater in Deutschland durchgeführt. Aus der Literatursuche ergab sich, dass durch verbesserte Ablaufmechanismen gerade bei der Dosisberechnung viele Fehler vermieden werden können. Dosierungsfehler wurden auch in der Befragung der Pädiater als die am häufigsten genannten Medikationsfehler angegeben. Dieses Ergebnis bestätigt somit die im Ausland gemachte Erfahrung mit Medikationsfehlern. Es sollte daher auch in Deutschland

versucht werden, die Berechnung der Dosis gerade bei Kleinkindern mit computergestützten Systemen zu verbessern. Da die häufigsten Fehler in der Phase der Verschreibung und Anwendung geschehen, sollte man auch an diesem Schnittpunkt versuchen durch systematischen Unterricht der betroffenen Personen, die Fehlerrate zu vermindern.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit können folgende Empfehlungen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in Deutschland abgeleitet werden:

- Es sollten Handreichungen für den sicheren Umgang mit Arzneimitteln, die Anlass für das Auftreten von UAW geben, ausgearbeitet und vermittelt werden. Hierzu gehören vor allem Antibiotika, Antiepileptika, Immunsuppressiva und Zytostatika.
- Es sollte eine Unterstützung für die Berechnung einer alters- bzw. entwicklungsgerechten Dosierung erarbeitet und mit Hilfe geeigneter Strategien implementiert werden.
- Mit dem Ziel die Anwendung von Arzneimitteln beim Kind zu verbessern, sollten Ärzte/Ärztinnen, Pflegekräfte und Arzthelfer/innen durch geeignete Maßnahmen darin unterstützt werden, Eltern in der Gabe von Arzneimitteln zu schulen.

THESEN ZUR DISSERTATION

1. Da viele Arzneimittel auf Grund der ethischen Situation nicht an Säuglingen und Kindern geprüft werden, gibt es kaum Information zu UAW und den daran hauptsächlich beteiligten Medikamenten in dieser Altersklasse.
2. Ziel der Arbeit war es, Medikamente mit einem erhöhten Risiko für UAW im Kindes- und Jugendalter zu identifizieren, sowie Arzneimittel im Zusammenhang mit Medikationsfehlern und der daran hauptsächlich beteiligten Personen und Prozesse zu erkennen.
3. Es wurde je eine Literaturrecherche zu UAW und Medikationsfehlern gemacht, zudem wurde eine Suche zu UAW in der Datenbank des BfArM und der AkdÄ gestartet.
4. Aus der Literatur zu Medikationsfehlern wurde ein Fragebogen für stationär tätige Pädiater erstellt; aus der Datenbankrecherche zu UAW wurde eine Liste mit den 20 häufigsten an UAW beteiligten Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter erstellt.
5. Alle Kliniken/Krankenhäuser in Deutschland mit einer pädiatrischen Fachabteilung bekamen den Fragebogen zu UAW und zu Medikationsfehler geschickt; an 10% aller niedergelassenen Pädiater in Deutschland wurde der Fragebogen zu UAW verschickt.
6. Bei der Literatur zu UAW war die Mehrzahl der Studien im stationären Bereich angesiedelt, hier waren vor allem Antibiotika als UAW-auslösend zu finden. Im ambulanten Bereich waren neben antibakteriellen Chemotherapeutika auch Antikonvulsiva als relevant für UAW im Kindes- und Jugendalter anzusehen. Es zeigte sich, dass rund 20% aller Patienten von UAW betroffen sind.
7. Bei der Datenbankrecherche zeigte sich, dass 60,9% aller gemeldeten UAW im Kindes- und Jugendalter als schwerwiegend, gemäß der WHO-Definition, eingeschätzt wurden. Dabei sind Methylphenidat, Cyclosporin und Atomoxetin die drei am häufigsten gemeldeten Medikamente.

8. Je nach Altersklasse variierten die UAW-auslösenden Medikamente; so war bei Säuglingen Ibuprofen, Morphin und Methylprednisolon an den ersten Stellen zu finden, bei Kleinkindern Cyclosporin, Valproat und Topiramid, bei Kindern Methylphenidat, Atomoxetin und Valproat und bei Jugendlichen Ethinylestradiol, Methylphenidat und Paracetamol. Dies lässt sich durch den unterschiedlichen Einsatz von Medikamenten in den unterschiedlichen Altersklassen erklären.

9. Der Rücklauf der Befragung zu UAW war mit 32,9% im stationären Bereich sowie 28% im ambulanten Bereich sehr gut, sodass davon auszugehen ist, dass das Thema UAW eine große Relevanz im Alltag der Pädiater spielt.

10. In beiden Settings (ambulant und stationär) kam es zu ähnlichen Ergebnissen, an erster Stelle mit Valproat, gefolgt von Cyclosporin und Vincristin als UAW-behaftete Arzneimittel. Nur Paracetamol wurde von den ambulant tätigen Pädiatern als weniger UAW-behaftet angesehen als bei den stationär tätigen Kollegen.

11. Die überwiegende Mehrheit der Literatur zu Medikationsfehlern kam aus den USA. Hier zeigte sich, dass vor allem bei der Dosierung häufig und erhebliche Fehler gemacht werden, zudem kamen fast alle Studien zu dem Ergebnis, dass die Installation eines CPOE (Computerized Physician Order Entry) einen großen Nutzen bringt.

12. Bei der Befragung zu Medikationsfehlern war die Rücklaufquote mit 31,2% unerwartet hoch, dies zeugt von großem Interesse der Ärzteschaft am Thema der Medikationsfehler. Die am häufigsten genannten Medikamentengruppen waren Analgetika und Antibiotika. Der häufigste Fehler geschieht bei der Festlegung der Dosierung. Am wichtigsten waren hierbei der Zeitpunkt der Verordnung und der Zeitpunkt der Gabe des Medikamentes im Rahmen der direkten therapeutischen Anwendung am Patienten. Den größten Handlungsbedarf sahen die Pädiater bei der Frühgeborenen- und onkologischen Station bei der Verordnung und Anwendung. Diese Ergebnisse deckten sich weitgehend mit den Ergebnissen der Literatursuche.

13. Als Ergebnis dieser Arbeit sollten Handreichungen für den sicheren Umgang mit den genannten Arzneimitteln (Antibiotika, Antiepileptika, Immunsuppressiva und Zytostatika) herausgearbeitet und vermittelt werden.

14. In Deutschland sollte versucht werden, die Dosierung gerade bei Kleinkindern mit Hilfe von computergestützten Systemen zu verbessern.

15. Das medizinische Personal sollte darin geschult werden, Eltern bei der Gabe von Arzneimitteln zu unterweisen, um so die Anwendung bei Kindern zu verbessern und die Rate von UAW zu verringern.

Zusammenfassung der Literatur zu UAW im ambulanten Bereich

Autor	Land	Jahr	Art der Studie	Zeitraum	Studienpopulation	Ergebnis	Medikamente
Rajab et al	F	2004	Datenbank	1985-2002	<18 Jahre ein Medikament	7786 Fälle mit UAW	
Lapeyre-Mestre et al	F	2000	Datenbank, spontane Meldungen	1998 (1 Jahr)	<16 Jahre 8,1% aller Meldungen	schwere UAW: 80,5% Neugeborene; 25,2% Jugendliche UAW häufiger: Jungen <5 Jahren Mädchen >5 Jahre	Antibiotika (47%), KH-Aufnahme in 32,6%
Clarkson et al	UK	2002	Datenbank, Todesfälle	1964-2002	<16 Jahre	331 Todesfälle von insg. 43755 Meldungen Anteil der Todesfällen : 0,76%	Antikonvulsiva (v.a. Natrium-Valproat), Cytotoxische Medikamente, Antibiotika, Anästhetika
Cheng et al	UK	2008	Fragebogen an Pädiater, Todesfolge	2002-2003	<16 Jahre	7 UAW-Fälle	Enalapril, Natrium-Valproat
Menniti-Ippolito et al	I	2000	Monitorsystem bei Pädiatern	1996-1997	<14 Jahre	15,1/1000 Kinder 0-1 Jahre: 34,1/1000 1-4 Jahre: 26,3/1000 4-7 Jahre: 13,9/1000 7-14 Jahre: 7,4/1000	Cephalosporine, Makrolide; v.a. GI-Trakt (39%) und Haut (36%)
Menniti-Ippolito et al	I	2008	Pharmakovigilanzsystem, Propolis	2002-2007	<10 Jahre	6 Fälle; Asthma, Ekzem, Impetigo	
Kimland et al	S	2005	Langzeit-Studie Datenbank	1987-2001	<16 Jahre	Hautreaktionen (44,6%) 39,9% waren <4 Jahre 13% schwere UAW	Antibiotika (10,1%), Antiasthmatica (4,9%), Antikonvulsiva (3,1%) Glibenclamid, Amlodipin, Propofol, Warfarin, Diazepam, Ketobemidon, Crisantaspase, L-Asparaginase, Valproat, Desogestrel, Ethinylestradiol
Ufer et al	S	2004	Spontanmeldungen	2000 (1Jahr)	<16 Jahre	UAW bei Off-Label: 42,4% schwere UAW bei Off-Label: 51% 112 Meldungen	Antiasthmatica, Antibiotika, Antikonvulsiva, Psycholeptika, Omeprazol, Antihistamika, Antiphlogistika, Antihypertensiva, Antitussiva Off-Label: Antitussiva, Rhinologika, GI
Wysowski et al	USA	2005	Datenbankmeldungen	1969-	<14 Jahre	5% aller UAW Meldungen	

Zusammenfassung der Literatur zu UAW im ambulanten Bereich

Lesko	USA	2003	randomisierte, doppelblind Studie; Vergleich Paracetamol und Ibuprofen	2002	6 Monate-12 Jahre	keine Unterschiede bezüglich UAW-Inzidenz	
Orhan et al	TR	2008	Querschnittsstudie, Fragebogen an die Eltern	2004 (1Jahr)	6-9 Jahre	2,8% v.a. Hautreaktionen	Penicillin+ Beta-Lactam (59,3%), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (11,1%), ASS+NSAID (9,9%)
Morales-Olivas et al	E	2000	Pharmakovigilanzsystem, "Yellow card"	1982-1991	<14 Jahre	Fatal:0,3%, schwer:4,4% <1 Jahr: 12,8%, 1-4 Jahre: 37,9%, 5-9 Jahre: 25%, 0-14 Jahre: 24,3%	Antibiotika (40%), respiratorische Medikamente (22%), ASS, Antikonvulsiva
Carleton et al	CDN	2007	Datenbank, spontane Meldungen	1998 - 2002	<19 Jahre	13-19 Jahre (58,59%), 6-13 Jahre (17,85%), <1 Jahre (11,90%) 61% der UAWs als schwerwiegend deklariert; davon 41 Todesfälle	Isotretionin (4,69%), Paroxetin(3,52%), Methylphenidat (3,44%), Amoxicillin (3,35%), Valproatsäure

Zusammenfassung der Literatur zu UAW im stationären Bereich

Autor	Land	Jahr	Art der Studie	Zeitraum	Studien- population	Ergebnis	Medikamente
Titchen et al	AUS	2005	Datenbank; NSAID, COX-2 Hemmer und Paracetamol	1999-2003	<22 Jahre	3,3% aller UAW 36% vermeidbar	19 Meldungen zu NSAID 6 Meldungen zu Paracetamol
Easton-Carter et al	AUS	2003	Multicenter-Studie	1998-1999; 18 Wochen	<17 Jahre	Insgesamt 3,3% Davon: UAW: 42,1%, Falsches Medikament: 10,7%	Amoxicillin, Paracetamol, Cefaclor, Erythromycin, Amoxicillin+Clavulansäure, Chlorpheniramin+Phenylephrin, Terbutalin, Salbutamol Penicillin
dos Santos et al	BR	2006	prospektive Kohortenstudie, Fragebögen an Eltern	Aug.- Dez. 2001	<16 Jahre	12,50% Risiko: <2 Jahre, männlich, Multimedikation	Antibiotika (53,2%), Hormone (23,4%), Analgetika (17 %) Oxacillin, Dipyron, Vancomycin, Hydrocortison
Coradini et al	BR	2007	Onkologie, Testung des Hörvermögens bei Cisplatin	1991- 2004		52% bilateraler Hörverlust bei hohen Frequenzen TOAE: 22%, DPOAE: 71% Abnormalität Risikofaktoren: junges Alter, beeinträchtigte renale Funktion	
Haffner et al	D	2005	prospektive Studie, Vergleich zw. intensivierter Aufsicht und Computer Aufsicht	Feb.-Mai 2001		Insgesamt 14,1% Davon erkrankt mit -intensivierter Aufsicht: 11,95% -Computer Aufsicht: 5,66%	Antibiotika, Antiasthmatika, Antikonvulsiva, Herz-Kreislauf- Medikamente
Lange et al	D	2008	Fragebogen an Eltern, allergische Reaktion	Mai-Nov. 2004	<9 Jahre	7,50%	Antibiotika (85%), NSAID, respiratorische Medikamente
Neubert et al	D	2004	prospektive pharmako-epidemiologische Befragung, Off-Label use	8 Mon.	<18 Jahre	Off-Label: 28,3%, UAW: 67,4% UAW zugelassene: 7,8% UAW: 17,4%; 12-17 Jahre 27,3%	Antihypertensiva, Antidiabetica, GI, Antispasmodica
Turner et al	UK	1999	prospektive Studie	13 Wochen zw. 1995 und 1996	<18 Jahre	11% Off-Label Gebrauch: 35% UAW bei Off-Label:6% UAW zugelassene:3,9%	Antibiotika, Opiode, Diuretika, Corticosteroide, Vasodilatoren, Sedativa, Bronchodilatoren, parenterale Ernährung

Zusammenfassung der Literatur zu UAW im stationären Bereich

Armon et al	UK	2008	prospektive cross-sectional multicentre Studie, i.v. Flüssigkeit und Hyponatriämie und -kaliämie	1 Tag, Dez. 2004	<16 Jahre	24% Hyponatriämie 23% Hypokaliämie 16% bekamen mehr als 120%, 38% bekamen mehr als 105%	i.v. Flüssigkeit (hypoton oder ohne Kalium)
Sturkenboom et al	I	2005	retrospektive Kohortenstudie, Hautreaktion bei NSAID	1998-2001	<14 Jahre	3,7 /1000 Behandlungstage, leichte Hautreaktion 13,5/100.000 Behandlungstage, schwere Hautreaktion	NSAID
Budnitz et al	USA	2005		Juli-Sep. 2002		1/5 aller UAW bei Kindern	Antibiotika (16,1%), Diabetika (13%), kardiovaskuläre Medikamente (8,5%), KH-Aufnahme: Diabetika (17,3%), kardiovaskuläre Medikamente (23,1%), Antikoagulantien (15,4%)
Takata et al	USA	2008	cross-sectional retrospektive Auswertung der Krankenakten	März-Mai 2002		11,1% UAW allgemein, 15,7 UAW pro 1000 Patiententage 22% vermeidbar	Analgetika/Opiode (51%), Antibiotika, Antimykotika, Antineoplastika
Le et al	USA	2006	retrospektive Kohortenstudie	1995-2004	„Kinder“	1,60%	Antibiotika, Antikonvulsiva, Anästhetika, Anxiolytika, Antineoplastika
Rimsza et al	USA	2008	Review von Krankendaten, Erkältungsmittel	2006	<10 Monate	10 Fälle plötzlicher Kindstod	v.a. frei verkäufliche Erkältungsmittel
Amin et al	USA	1999	prospektive Kohortenstudie, Lipidintoleranz auf Dexamethason		<29 Wochen	Hyperinsulinämie 90%, kombinierte Hypertriglyceridämie- Hyperinsulinämie 60%, vermehrt FFAs im Blut 70%	Dexamethason
Christensen et al	USA	2007	Kohortenanalyse	2002-2006	Neugeborene mit parenteraler (PN) Ernährung	PN für 14-28 Tage: 14% PN für 29-56 Tage: 43% PN für 57-100 Tage: 72% PN über 100 Tage: 85% Risiko: Gewicht <500g	
Buajordet et al	N	2002	Review von Patientenakten unter Einbezug elterlicher	Feb.-Juni 1996	<16 Jahre	28%	Antineoplastika (100%), Antibiotika (19%), Antiasthmatika (15%), ZNS-Medikation (10%)

Zusammenfassung der Literatur zu UAW im stationären Bereich

Lamabadusuriya et al	CL	2003	Beobachtungen	Feb.- Dez. 2002			63 von 39.625 Aufnahmen	Ampicillin, Amoxicillin, Cotrimoxazol, Metoclopramid, Penicillin, Nalidixinsäure, Diclofenac, Erythromycin, Aspirin, Na-Valproat, Lamotrigin, Carbamazepin
Capriles-Behrens et al	YV	2000	retrospektive chart Review, follow-up durch Telefonanrufe; NSAID und Gesichtsangioödem	1987- 1997	<21 Jahre Atopiker		<5 Jahre: 2%; 6-10 Jahre: 3,8%; 11-15 Jahre: 8,2%; 16-21 Jahre: 21,8%	Aspirin (51,2%), Pyrazolon (36,5%), Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam
Shechter et al	IL	2005	Cross-sectional Studie Topiramamat und Lamotrigin	2001- 2002	<18 Jahre		53% bei Topiramamat 31% bei Lamotrigin	
Khoetaei et al	IR	2008	Beobachtung, nur Antibiotika	Feb.-Juli 2004	<14 Jahre		12%	Ceftriaxon, Rifampin, Amphotericin B, Trimethoptim-Sulfamethoxazol, Cephalothin, Ampicillin
Balaban et al	BiH	2002	Kohorten- Studie, retrospektive deskriptive Analyse, Pulmonologie und Allergologie; Urticaria	1993- 1997	<15 Jahre		29,8% bei akuter Urticaria, 9,1 % bei chron. Urticaria; Jungen (59,8%)	Antibiotika, Antipyretika
Martinez-Mir et al	E	1999	prospektive Studie	105 Tage im Sommer, 99 Tage im Winter	<2 Jahre		Inzidenz: 16,60% schwerwiegende UAW: Diazepam, Insulin, Natriumbenzoat (Nahrungsmittelzusatz), Pyridoxin, Tetracosactrin	Antiinfektiva, Analgetika/Antipyretika, Antikonvulsiva

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern

Autor	Land	Jahr	Art der Studie	Zeit- raum	Studien- population	Ergebnis	Medikamente
Jani et al	UK	2008	vor und nach elektronischer Verschreibung	2005-2006	Nephrologie	<u>Vorher:</u> 77,4% Fehler (Route 55,3%, Allergie 31,1%, Gewicht 12,1%, Dosis 8,9%, Patientennamen 6,4%, Frequenz 4,4%, Medikament 4,1%) <u>Nachher:</u> 4,8% Fehler (Medikament 1,5%, Dosis 1,5%, Frequenz 1,2%, Gewicht 0,5%, Applikationsweg 0,2%)	
Ross et al	UK	2000	Review aller gemeldeten Fehler	1994-1999		44% Kinder < 2 Jahre, 22% Kinder < 1 Monat; 59% in med. Abteilung (13% chirurgisch, 17% Neugeborenen Intensiv, 10% pädiatrisch Intensiv); 59% von Krankenschwestern gemeldet; falsche i.v. Rate 15,8%, falsche Dosis 14,8%, extra Dosis 13,8%, Dosis vergessen 12,3%, falsches Medikament 12,3%, falsche i.v. Konzentration 10,3%, Beschriftungsfehler 9,9%, falscher Applikationsweg 4,4%, falscher Patient 3,9%	i.v. 56% (Antibiotika 44%, parenterale Ernährung 16,5%, antineoplastische Medikamente 10,1%, inotrope Medikamente 5,5%, Morphin 4,6%, Steroide 4,6%, Insulin 3,7%) orale Gabe 34%
Sammons et al	UK	2008				Ausbildung von Medizinstudenten in Bezug auf Verschreibungen ist mangelhaft	
Simpson et al	UK	2004	Review der Fehler	2002-2003	Neugeborenen Intensiv	75% durch Pharmazeuten gemeldet 71% Verschreibung (falsche Dosis, falsches Intervall, unvollständige Verschreibung, falsche Einheiten) 29% Verabreichungsprobleme	parenteral 60% (Gentamicin 33%, Benzylpenicillin 16%, Vancomycin 14%, Morphin 10%, Insulin 6%, Aminophyllin 5%, Immunisationen 5%, Tazocin 3%) oral 39%
O'Dowd et al	UK	2009				Dosisfehler bei Kindern < 4 Jahren	
Guilherme et al	BR	2007	cross-sectional Studie, Acetaminophen oder Dipyron in den letzten 24h	Sep. 2004-Februar 2005	3-36 Monate + Fieber, Mütter < 4 Jahre Schulbildung + Einkommen < 1\$/Tag	75% bekamen falsche Dosis Dipyron: 89,7% falsche Dosis (15,2% unterdosiert, 84,8% überdosiert) Acetaminophen: 54,2% falsche Dosis (84,4% unterdosiert, 15,6% überdosiert)	
Lerner et al	BR	2007	Review der Krankenblätter	3 Monate	Neugeborenen Intensiv	54% Fehler; 84,2% Medikationsfehler (88% Infusionspumpe falsch eingestellt, 11,8% falsche Dosis), 8,4% keine Behandlung von Beschwerden, 7,4% "Kommissionsfehler" (falsches Medikament,	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern

Cozer et al	CDN	2004	Beobachtung simulierte Reanimation	Sept. 2001-Mai 2002	Ambulanz Unikinder-klinik	falscher Patient, falscher Zeitpunkt), tagsüber 64%, nachts 34% Risikofaktor: geringes Geburtsgewicht, Frühgeburt, langer Krankenhausaufenthalt 16% falsche Dosis bei Spritzen (Infusion)	Elektrolyte, Glucose, Antikonvulsiva, Amine, Atropin
Larose et al	CDN	2008	Krankenblatt-Review vor und nach neuem Bestellformular	2003-2004 März, Mai, Juli	Notfall-ambulanz	<u>2003</u> : 15% Fehler; Verschreibung 9% (Unterdosierung 4%, Überdosierung 2%, falsche Wahl 2%), Gabe 6% (nicht gegeben 1%, nicht autorisiert 2%, falsche Dosis 2%, falsche Rate 1%, falsche Zeit 1%); falsches Medikament 30% <u>2004</u> : 6% Fehler; Verschreibung 2% (Unterdosierung 2%) Gabe 4% (nicht gegeben 1%, nicht autorisiert 2%, falsche Rate 1%)	i.v. 44% Flüssigkeiten, 21% Sedativa, 11% Analgetika
Cozer et al (1)	CDN	2002		April-Nov. 2000		1 per 22.500 Dosen 10fach Fehler; 5 erreichten Kinder, 15 davor gestoppt; 18 durch Ärzte	Heparin, Penicillin G, Amphotericin B, Captopril, Clonidin, Digoxin, Epinephrin, Milrinon, Morphin, Pancuronium, Albuterol, Ampicillin, Cefazolin, Cefuroxim, Diazoxid, Gentamicin, Indomethacin, Meperidin, Cyclosporin
Cozer et al (2)	CDN	2002	Review der Krankenblätter	12 Tage 2000	Notfall-ambulanz	10,1% Verschreibungsfehler (falsche Dosis 49,1%, falsche Frequenz 43,2%, falscher Applikationsweg 2,6%, falsches Medikament 1,8%, Information 2,6%) 3,9% Verabreichungsfehler Risikofaktoren: zwischen 4:00-8:00 Uhr, Behandlung durch neue Mitarbeiter am Anfang ihres Jahres, Wochenende	Acetaminophen (35%), Antibiotika (20%), Asthmamittel (11%), Antihistaminika (10%), Analgetika (7%)
Koren et al	CDN	2002	Bestellung per PC ab 1993	vor und nach 1993		Allergie, extra Dosis, Vergessen, nicht bestelltes Medikament, falsche Dosis, falscher Applikationsweg, falscher Zeitpunkt, falsche i.v. Rate, falsche i.v. Lösung, Inkompatibilität, Medikament abgelaufen, unauthorisierte Gabe Medikationsfehler um Hälfte gesunken von 1992-1999 Reduktion: Pharmazeuten um 75%, Krankenschwestern und Ärzte um 50%	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern

Campino et al	E	2008	vor und nach Intervention		Neugeborene Intensiv	Pilotphase: 32,8% Fehler (falsche Dosis 13,6%, fehlende Angabe des Applikationsweges 13,1%) vor Intervention: 19,2% Fehler (falsche Dosis 5%, fehlende Angabe des Applikationsweges 13,3%)	
Kirk et al	SGP	2005	prospektive Kohortenstudie; Dosisberechnung per PC	März-Aug. 2003	< 16 Jahre	19,5% Fehler, PC: 12,6% (Alarm wurde ausgelöst, vom Arzt ignoriert), traditionell: 28,2%; Unterdosierung 64%, Frequenz 21%, Überdosierung 8%, zu hohe tgl. Dosis 5%, keine Dosis 1%	Paracetamol 20,8%, Promethazin 14,2%
Otero et al	RA	2008	Vor und nach Intervention: Modifikation der Verschreibung, Interaktion mit Pharmazie, Checkliste	Juni 2002, Mai 2004	< 18 Jahre	<u>2002</u> : 11,4% Fehler; Verschreibung: 17,3% (Vergessen der Zeit 42%, Dosierintervall 22%, Vergessen der Verschreibung 13%, falsche Dosis 10%, unleserliche Bestellung 9%), Verabreichung: 8,4% (Vergessen 47%, falsche Dosis 30%, falsche Infusionsrate 13%, falsche Frequenz 4%, falsche Abgabe 6%) <u>2004</u> : 7,3% Fehler; Verschreibung: 9,2% (Vergessen der Zeit 22%, Dosierintervall 8%, Vergessen der Verschreibung 31%, falsche Dosis 9%, unleserliche Bestellung 15%), Verabreichung: 5,9% (Vergessen 70%, falsche Dosis 10%, falsche Frequenz 18%)	
Kunac et al	NZ	2008	Doppelte Prüfung; Prospektive Kohortenstudie	2002, 12. Woche	< 17 Jahre	14,6% freiwillige Meldung (Krankenschwestern, Pharmazeuten, Eltern, Mediziner) 92,2% waren vermeidbar; falsche Dosis (28,8%) [Überdosierung 15,5%, Unterdosierung 8,4%, extra Dosis 4,9%], Vergessen (25,8%), falsche Zeit (10,1%), falsches Medikament (7,9%), nasogastral (38,5%), Inhalation (23%), oral (18,9%), PEG (18,2%), topisch (16,7%), endotracheal (11,8%), i.v. (11,2%)	Antibakterielle Medikation (20,8%), narkotische Analgetika (12,3%), Analgetika (11,9%); nach Verschreibungsfrequenz: Antidot und Cytoprotektiva (100%), Enzyersatz (66,7%), Blutprodukte (55,6%), antifungale und antivirale Mittel (30,6%)
Kunac et al	NZ	2005	Identifikation potenzieller Fehlerquellen	Jan.-März 2003	Neugeborene Intensiv	Organisation, personelle Fehler, Technologie, Verschreibung, Gabe des Medikamentes, Ausgabe durch Pharmazeuten, Vorbereiten der Gabe auf Station	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern

Pallás et al	E	2008	vor und nach Intervention: Dosisberechnung per PC	118 Tage 2003-2004, 22 Tage 2005	Neugeborenen	<p><u>2003</u>: 39,5% Fehler; falsche Dosis 13,7% [Unterdosierung 71%], Dosis nicht spezifiziert 3,5%, Dosierintervall falsch 4,5%, Dosierintervall nicht spezifiziert 3,3%, Applikationsweg nicht spezifiziert 11,5%, falsche Abkürzung 4,6%, Einheit nicht benannt 3,4%</p> <p><u>2005</u>: 11,7% Fehler; falsche Dosis 3,6% [Unterdosierung 76%], Dosierintervall nicht benannt 2,2%, Applikationsweg nicht benannt 3,7%</p>	<p>Dopamin (87% ohne Applikationsweg), Fentanyl (67% ohne Applikationsweg), Ranitidin (78% falsche Dosis), EPO (66% falsche Dosis per KgKG)</p> <p>Dopamin (48% ohne Applikationsweg), Fentanyl (24% ohne Applikationsweg), Ranitidin (5% falsche Dosis), EPO (28% falsche Dosis per KgKG)</p>
Seidel et al	D	2007	Anrufe in der Informationszentrale gegen Vergiftung	1999-2006	< 18 Jahre	<p>0,2 % der Anrufe waren iatrogene Vergiftungen; 52% Klinikärzte, 17% niedergelassene Ärzte, 2% Apotheker, 2% Notärzte; 56% symptomlos, 22% leichte Beschwerden, 7% mittelschwere Symptome, 0,5% schwere Symptome</p> <p>75% Überdosierung durch Rechenfehler, 15% falscher Applikationsweg</p>	<p>15% Analgetika, 15% Antibiotika, 8% Psychopharmaka, 6% Antiemetika, 6% Antiepileptika</p>

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Autor	Land	Jahr	Art der Studie	Zeit- raum	Studien- population	Ergebnis	Medikamente
Sard et al	USA	2008	retrospektive Kohortenstudie vor und nach CPOE (Liste mit 75 Medikamenten)	2005		Vorher: 31% Fehler Nachher: 14% Fehler (weniger falsche Dosis, falsche Frequenz, falscher Applikationsweg; gar keine Fehler bei falscher Zubereitung, Allergie, Interaktion) Ohne Kurzliste 18,28% Fehler	
Lehmann et al	USA	2006	online Infusionsbestellungssystem			Vorher: 27% Fehler Nachher: 13,6% Fehler (12% immer noch handgeschrieben, davon 70% mit Fehler)	Morphin 50%, Insulin 48%, Natriumbicarbonat 43%, Dopamin 25%, Phenylephrin 21%, Norepinephrin 20%, Fentanyl 17%, Terbutalin 13%, Epinephrin 11%, Milrinon 7%
Santell et al	USA	2005	Meldungen an MEDMARX	2001-2003	<16 Jahre	3,2% aller Meldungen betrafen Kinder, schwere Schäden 4% Vergessen 28%, falsche Dosis, falsche Zeit, unauthorisiertes Medikament, falsche Zubereitung, extra Dosis, falscher Patient, falsche Form, falsche Technik, falscher Applikationsweg, abgelaufenes Produkt, Kommunikation, Übertragungsfehler, Computereingabe, Dokumentation, Berechnungsfehler Krankenschwestern 50,9%, Pharmazeuten 15%, Ärzte 8%, Atemtherapeuten 8%, Pharmazieingenieur 8% <u>Verbesserungsvorschläge</u> : Überprüfung der Medikation vor der Gabe, Berechnung mithilfe eines Computers, doppelte Überprüfung durch Pharmazeuten, klare Unterscheidung zwischen Medikament für Kinder und Erwachsene, bei Hochrisikomedikamenten extra Kontrollsysteme, Eltern besser unterrichten über Gabe	Medikamente mit Schäden für Kinder: Insulin, Morphin, Fentanyl, Dopamin, Albuterol, Ceftriaxon, Gentamicin, Kaliumchlorid, Vancomycin
Gray et al	USA	2003			Neu- geboren Intensiv	5 "Rights" = richtiges Medikament in richtiger Dosierung im richtigen Intervall via richtigem Applikationsweg zum richtigen Patienten	
Sowan et al	USA		handgeschrieben versus CPOE, Simulation mit i.v. Pumpen		Intensiv	53% falsch eingestellte Pumpen mit CPOE nicht erkannt, 40% handgeschrieben nicht erkannt schneller mit CPOE	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Payne et al	USA	2007	MEDMARX	1998-2004	<17 Jahre	Ausführungsdefizit (51%), Protokoll nicht gefolgt (28%), Wissensdefizit (18%), Berechnungsfehler (16%), Kommunikation (16%), Dezimalstelle falsch (5%)	Morphin 20%, Acetaminophen 13%, Meperidin 9%, Fentanyl 6%, Acetaminophen+Codein 5%, Cefazolin 5%, Ampicillin+Sulbactam 3%, Dextrose 3%, Diphenhydramin 3%, Ketorolac 3%, LR Lösung 3%
Taylor et al	USA	2008	vorher-nachher Studie mit CPOE	2004-2005; 2005-2006	Neugeborenen Intensiv	Vorher: 9,9% falsche Zeit, 4,0% falscher Applikationsweg Nachher: 6,7% falsche Zeit	
Ferranti et al	USA	2008	Review von PC-Beobachtung (ADE-Beobachtung) und freiwilligen Meldungen	2004-2006		freiwillige Meldungen 16,6 pro 1000 Patiententage; davon 11% ADE; 24,7% Medikamentengabe (12,9% Rate, 2,2% Medikament, 2,2% Route, 3,2% Bestellung, 1,1% Übertragung, 3,2% verschiedene i.v. Sachen), 16,1% vergessen, 26,9% i.v. Infiltrate Neugeborenen Intensiv: 33,3%, Intensiv: 28%, normale Station 26,9%, Knochenmarktransplantation: 10,8%	Antikoagulantien 2,2%, C.difficile 2,2%, Hyperkaliämie 3,2%, Hypoglycämie 3,2%, Narkotika/Benzodiazepine 5,4%, nephrotoxische Medikamente 6,5%
Holds-worth et al	USA	2003	Review der Daten von Pharmazeuten, Medizingabe, Laboraten	Sept. 2000- Mai 2001		Computersystem 32,3 pro 1000 Patiententage; davon 5,1% ADE normale Station: 46,2%, Knochenmarktransplantation: 23,1%, Neugeborenen Intensiv: 15,4%, Intensiv: 9%, Neugeborenen: 6,4%	Antikoagulantien 7,7% (davon Heparin 6,4%, Vitamin K 1,3%), C. difficile 16,7%, Hyperkaliämie 10,3% Hypoglycämie 11,5%, Narkotika/Benzodiazepine 19,3% (davon Flumazenil 1,3%, Meperidin 1,3%, Naloxon 16,7%), nephrotoxische Medikamente 20,7% (davon Gentamicin 10,3%, Amikacin 1,3%, Tacrolimus 1,3%, Tobramycin 2,6%, Vancomycin 2,6%)
Holds-worth et al	USA	2006	vorher-nachher Studie, CPOE	Vorher: s.o.		6 ADE pro 100 Einweisungen, 61% vermeidbar; 76% signifikant, 13% erheblich, 11% lebensbedrohlich; Unterdosierung 63%, falsches Medikament 18%, Überdosierung 8%	PICU: Antibiotika 41,3%; normale Station: Opiate 33,3%
						3 ADE pro 100 Einweisungen, 2 vermeidbare ADE pro 100 Einweisungen; Ausgabefehler: 0,33%, Überdosierung: 0,99%, Unterdosierung 3,06%, falsches	falsche Analgesie, Antibiotika (Aminoglycoside: 12 vorher versus 0 nachher,

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Walsh et al	USA	2007		vorher-nachher Studie CPOE	Nachher: April-Okt. 2004 Sept. 2001-März 2002, Sept. 2002-Mai 2003	Medikament: 0%	Cephalosporine: 14 versus 2)
Rinke et al	USA	2007		MEDMARX	1999-2004	<18 Jahre, Chemotherapie	<p>Vorher: 44,7 pro 1000 Patiententage; schwere Fehler: 31,7 pro 1000 Patiententage, nicht unterbrochene schwerwiegende Fehler: 23,1 pro 1000 Patiententage Nachher: 50,9 pro 1000 Patiententage, schwerwiegende Fehler: 33 pro 1000 Patiententage, nicht unterbrochene schwerwiegende: 20,6 pro 1000 Patiententage; Dosierungsfehler höher; Verabreichung, Überwachung, unvollständige Bestellungen niedriger; neue Fehlerquelle durch Computer nichtunterbrochene schwerwiegende Fehler im September höher als im März</p> <p>26,1% Universitätskliniken->40% Meldungen, 53,6% Kreiskrankenhaus->46,5% Meldungen, 8,7% ambulant->2,6%, 5,8% Kinderkrankenhaus->7,1%; 31,9% Häuser 300-599 Betten->51% Meldungen, 30,4%>100 Betten->13,2%, 18,8% 100-299 Betten->13,2%, 14,5% >600 Betten->19%, 33,3% Häuser >200.000 Dosis pro Jahr->66,1% Meldungen, 10,1% <9999 Dosis->3,5%, 11,6% 10.000-39.999->2,9%, 10,1% 40000-69999->7,4%, 7,2% 70.000-99.999->3,5%, 13% 100.000-199.999->9% 85% erreichten Patienten, 15,6% Überwachung oder Therapie; 48,1% Verabreichung, 30,3% Abgabe, 10,3% Verschreibung, 7,1% Übertragung/Dokumentation, 22,9% ungenaue Dosis, 22,6% falsche Zeit (davon 97% erreichten Patienten, 9,5% Überwachung oder Therapie), 14,1% Vergessen, 12,2% falsche Gabetechnik, 8% Verschreibung, 6,1% Zubereitung falsch, 3,4% extra Dosis, 3,4% falsches Medikament, 2,4% falscher Patient 41,3% Ausführungsdefizit, 12,4% Ausstattung, 8,8% Kommunikation, 6,8% Wissensdefizit, 5,5% geschriebene Bestellung, 4,2% Übertragung, 3,8%</p> <p>39,5% Antimetabolite, 14% Alkylantien, 9,3% Anthrazykline, 9,3% Topoisomerase-Hemmstoffe; 15,3% Methotrexat, 12,1% Cytarabin, 8,3% Etoposid, 6,2% Doxorubicin, 5,9% Cyclophosphamid, 5,7% Vincristin, 3,9% Mercaptopurin, 3,4% Thioguanin, 3,1% Ifosfamid, 2,8% Tretionin, 2,6% Mesna, 2,3% Daunorubicin, 2,1% Asparaginase, 1,8% Cisplatin, 1,8% Hydroxyurea, 1,3% 5-Fluorouracil</p>

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Kim et al	USA	2006	vorher-nachher CPOE	2001-2002, 2003-2004	Onkologie	Berechnung, 3,3% menschlich bezogener Computerfehler, 67% menschlicher Fehler, 14% Kommunikation vorher: kumulative Dosis 18%, Berechnung 5,8%, Checkliste 4,8%, Bestellformular/Behandlungsplan 4%, Bestellformat 2,3% Nachher: kumulative Dosis 5,7%, Bestellformular/Behandlungsplan 2,6%, Checkliste 2,5%, Berechnung 0,54%, Bestellformular 0,06%	
Leonard et al	USA	2006	Studie in 6 Phasen, Verschreibungsfehler	2003-2004		1.Phase: 78,3% Fehler; 50% beinhalteten richtige gewichtsabhängige Dosis, 40% beinhalteten Indikation 2.Phase=Schulung des neuen Personals anhand eines Web-basierten Programms zur Verschreibung: 80,50% Fehler 3.Phase=Schulung des gesamten Personals, elektronische Dosisreferenz: 73,40% Fehler 4.Phase=null-Toleranz, alle falschen oder inkompletten Verschreibung wurden zurück geschickt: 35,70% Fehler 5.Phase=Feedback an alle Verschreiber: 36,80% Fehler 6.Phase=akademische Präsentation: 35,30% Fehler 7.Phase=neue Grundlinie: 40,20% Fehler; 74% beinhalteten richtige gewichtsabhängige Dosis, 82% beinhalteten Indikation	
Marcin et al	USA	2007	retrospektive Kohortenstudie, kein Computer zur Berechnung, keine Pharmazeuten	Jan. 2000- Juni 2003	< 17 Jahre, Notfallambulanz	Medikament gegeben aber nicht bestellt 47,6%, Medikament bestellt aber nicht gegeben 21,4%, falsches Medikament 1,2%, Überdosierung 9,5%, Unterdosierung 8,3%, falsches Medikament bestellt 4,8%, falsche Verabreichungstechnik 1,2%, falscher Applikationsweg 4,8%, falsche Dosierungsform 1,2%	
Zandieh et al	USA	2008	prospektive Kohortenstudie	Juli 2002- April 2003	<21 Jahre, 2 Kliniken, 2 Krankenhäuser, 2 Praxen	14% ADE, 3% vermeidbar; 70% bei Gabe durch Eltern, 26% bei Bestellung	Amoxicillin/Amoxicillin-Clavulansäure 26%, Steroide 11%, topische antiglykolytische Mittel 7%, Antihistaminika 7%, Bronchodilatoren 5%
Walsh et al	USA	2006	3 Monate nach CPOE, Alarm bei Allergie, Interaktionen,	Sept. 2002- Mai 2003		104 Fehler per 1000 Patiententage, davon 33 mit geringem Schaden, 71 mit schweren Schaden (46 erreichten Patienten); 19% aller Fehler waren Computerbezogen (7 mit schweren Schaden); 71% bei	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Wang et al	USA	2007	doppelter Bestellung, falscher Dosierung pädiatrische Pharmazeuten schauen alle Bestellungen durch vor der Eingabe und Beurteilung ob durch CPOE Vermeidung der Fehler	Feb-April 2002		Bestellung, 2,6% Übertragung, 15,8% bei Verabreichung, 7,9% bei Überwachung	i.v. 47%, oral 20%, Inhalation 6,5%, rektal 4,3%, i.m. 1,3% Antibiotika 15%, i.v. und Elektrolyte 9,2%, Analgetika und Antipyretika 8,7%, Opiate 7,4%, Bronchodilatoren 4,2%, Benzodiazepine und Barbiturate 3,9%, Laxantien 3,7%
Suresh et al	USA	2004	freiwilliges, anonymes, Internetbasiertes Reportingsystem	Okt. 2000-März 2002; März 2002-Jan. 2003	Neugeboren Intensiv	Phase 1=freie Texteingabe in 4 Felder: 522 Meldungen; 7,2% Fehldiagnose, 2,4% falscher Patient bei Diagnose, 47,2% falsches Medikament/falsche Dosis/falsche Infusionsrate, 14,3% Fehler in Behandlung oder Gabe des Medikaments, 6,9% falscher Patient, 4,3% Fehler bei OP/Test/Behandlung, 3,2% vermeidbare Verspätung einer Behandlung, 1,3% Kommunikationsfehler Phase 2=Auswahlmöglichkeiten, Verbesserungsvorschläge: 708 Meldungen; Protokoll nicht gefolgt 47%, Unaufmerksamkeit 27%, Kommunikationsprobleme 22%, Dokumentationsfehler 13%, Ablenkung 12%, Beschriftungsfehler 10%, Unerfahrenheit 10%, schlechtes Teamwork 9%	27% Schaden, geringer Schaden 25%, schwerer Schaden 1,9%, Tod 0,2%; Patient nicht erreicht 25%, kein Schaden 34%
White et al	USA	2005	vor und nach Intervention durch obligatorisches Bestellformular, Kohortenstudie		<18 Jahre, Intensiv, i.v. Kaliumchlorid >4,5mmol/L	Vorher: 7,7%; bei erhöhtem Creatinin >2mg/dl: 28,4% Nachher: 0%; bei erhöhtem Creatinin >2mg/dl:14,2%	
Burkhardt et al	USA	2005	randomisierte Studie, vor und nach Unterricht durch Krankenschwestern		7-11 Jahre Asthma-mittel, falsche Einnahme	vorher: 92% falsche Einnahme, davon 17% ganz schlecht (Atem nicht 10 Sec angehalten 56%, nicht 1 min zwischen Inhalationen gewartet 50%, falsches Schütteln 42%, keine volle Inhalation 42%, kein Spacer benutzt 22%) nachher: 19% falsche Einnahme, davon 0% ganz	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Bundy et al	USA	2008	MEDMARX	2003-2005	<17 Jahre ADHS, ambulant	schlecht (Atem nicht angehalten 11%, keine volle Inhalation 11%, falsches Schütteln 8%) Problem: Eltern sehen Fehler der Kinder nicht Verteilung 49%, Verschreibung 36%; falsche Dosis 42%, Verschreibungsfehler 25%, Vergessen 11%, falsche Form 10%, falsches Medikament 10%; Abgabefehler 60%, Verschreibung 23%, Gabe 12%	Methylphenidat, Dexamethylphenidat 43%, Dextroamphetamin Sulfat 41%, Bupropion 8%, Atomoxetin 6%, Imipramin Hydrochlorid 1%, Amphetamin Sulfat 0,3%
Upperman et al	USA	2005	vor und nach CPOE	Jan.-Okt. 2002		<u>vorher</u> : 80% Compliance <u>nachher</u> : 95% Compliance (mit CPOE werden 1 ADE auf 64 Patiententage verhindert)	
Rollins et al	USA	2004	Online Taschenrechner zur Berechnung der Ernährung			Fehlerreduktion um 61 % 2 Jahre später: Reduktion um 89% auf 1,2/100	
Rinke et al	USA	2008	Dosierung gewichtsbasiert, Review der Krankenblätter Review der Verschreibungen AMBULANT	2004 17 Tage April-Sept. 2005	Notaufnahme	19,4% der Krankenblätter wenigstens einen Fehler, 12,5 % der Anforderungen wenigsten einen Fehler meist Berechnungsfehler, falsch geschrieben, falsche Dosis 4,3% mit einem Fehler, falsche Dosis 2,0%, falsch geschrieben 2,3%	Analgetika, Narkotika, Antibiotika, Antihistaminika, Antikonvulsiva, Antiemetika, Benzodiazepine, Antipsychotika, Epinephrin, Methylprednisolon Antibiotika, Analgetika, Antihistaminika, Antiemetika, Protonenpumpen-Hemmer
Landis et al	USA	2001	Identifikation von Krankenblättern, freiwillige Meldung	April-Mai 1999		16%; Schwer 45%, signifikant 39%; 4 von 5 Fehlern vermeidbar Neugeborene höchste Rate an ADE	
Yin et al	USA	2008	randomisiertes kontrolliertes Experiment	Juli-Dez. 2006	30 Tage-8 Jahre, Eltern und Pfleger	ohne Hilfsmittel beim Verstehen der Medikation (HELP Pictogram) mehr Fehler in Dosierung, Verabreichungsform erhöhtes Risiko: Flüssigmedikation, Familien mit Sprachschwierigkeiten, niedrigerem sozioökonomischen Status	

Zusammenfassung der Literatur zu Medikationsfehlern in den USA

Chuo et al	USA	2007		2000-2005	Neugeborenen Intralipid	3,6% der Medikationsfehler, Hypertriglyceridämie, reduzierte pulmonale Funktion, Hämolyse, Infektionen, Fettembolisation 93,2% in Gabephase, falsche Dosis 69,30%, Ausführungsdefizit 26,8%, falsche Pumpenanwendung 25,8% 27,4% von 18-24 Uhr, 7,1% von 24- 6 Uhr, 13,9% von 6-12 Uhr, 20,7% von 12-18 Uhr
Hicks et al	USA	2006	Analyse, MEDMARX	Jan. 1999- Juni 2001; Juli 2001- Dez. 2003	<17 Jahre	falsche Dosis, Vergessen, Verschreibungsfehler, falsche Präparation, falsche Zeit, falsche Gabetechnik, extra Dosis, unauthorisiertes Medikament, falscher Applikationsweg, falsche Form, falscher Patient
Selbst et al	USA	1999	retrospektive Beobachtung der Krankenblätter	1991-1996	Notaufnahme	Abendschicht 61%, Nachtschicht 24% falsche Dosierung 36% auf Grund falscher Gewichtsangabe (9%), falsches Medikament 30%, Allergie 9%, falsche i.v. Rate 9%, falscher Zeitpunkt 6%, falscher Patient 3%, falsche Verabreichung 3%
Stratton et al	USA	2004	Fragebogen an Kranken-schwestern			67% der Fehler werden berichtet Unterbrechung 50%, Schwester-Patient Verhältnis 37%, viele Medis für viele Patienten 35%, keine doppelte Kontrolle 28%, von Pharmazeuten falsch gebracht 25%, Überstunden 12%, Krise 10,5%, unklare Verpackung 10,5%, schlecht geschriebene Gabe 9%, keine i.v. Pumpe zur Hand 7%, schlechte Ausrüstung 7%
Kaushal et al	USA	2001	KH A:Schwestern übertrugen Bestellung; KH B: Verwaltungsangestellte übertrugen Bestellung, von Schwestern berechnet, Rundgang mit Pharmazeuten	April-Mai 1999		5,7% Medikationsfehler, 0,24% ADE davon 19% vermeidbar höchste Rate bei Neugeborenen auf Intensivstation Dosierung 28%, Applikationsweg 18%, Administration/Dokumentation 14%, Datum 12%, Frequenz 9,4%, Gewicht 3,7%, unleserliche Bestellung 2,3%, Allergie 1,3%, falsches Medikament 1,3%, falscher Patient 0,16%
						Opiode 11,5%, Antimikrobielle Medikamente 7,5%, Antidiabetika 4,5%, Elektrolyte 4,4%
						Antibiotika 27%, i.v. Flüssigkeiten 27%, Bronchodilatoren 21%, Sedativa 6%, Anästhetika 3%, Antikonvulsiva 3%, Narkotika 3%, Glucocorticoide 3%
						i.v. 55%, oral 21%, Inhalation 7,5% Elektrolyte 26%, Antinfektiva 20%, Analgetika und Sedativa 16%, Bronchodilatoren 7,1%



**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK
Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Klinische Pharmakologie

AkdÄ · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Schillingallee 70
18057 Rostock
Telefon: 03 81/4 94-57 80/1
Fax: 03 81/4 94-57 82
E-Mail: bernd.drewelow@med.uni-rostock.de

Mitwirkung an einer Studie „Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindesalter - ein Beitrag zur Arzneimittelsicherheit“

14.04.2009
Telefon
030 400456-500
Telefax
030 400456-555

E-Mail
sekretariat@akdae.de

Seite
1 von 1

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zurzeit arbeitet Frau cand. med. Franziska Remy an einer Doktorarbeit über das Thema „Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindesalter – ein Beitrag zur Arzneimittelsicherheit“, die in Zusammenarbeit von dem Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in Berlin entsteht. Herr Professor Rascher, Kommission Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin berät das Projekt. Das Ergebnis der Arbeit soll helfen, Arzneimittel mit einem erhöhtem Risiko bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren und zu einer sichereren Arzneimitteltherapie in dieser Altersklasse zu führen.

Neben Datenbanken und Literatursauswertungen soll auch die praktische Erfahrung einbezogen werden. Darum ist Ihre Mithilfe bei dieser Arbeit sehr erwünscht und notwendig. Zusätzlich zur Identifizierung von Medikamenten mit schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) soll auch ermittelt werden, welche wichtigen Medikationsfehler in der Praxis auftreten können.

Anbei finden Sie als Ergebnis unserer Literaturrecherche eine Liste mit Medikamenten, welche schwerwiegende UAW verursachen können, sowie eine Liste mit häufig beobachteten Medikationsfehlern und daran beteiligten Medikamenten. Wir möchten Sie bitten, die beiliegenden Listen, die aus überwiegend ausländischen Quellen zusammengestellt wurden, im Lichte Ihrer Erfahrung zu überprüfen.

Falls Medikamente, bei denen Sie aus Ihrer Erfahrung heraus ein hohes Risiko für UAW beobachten, in der Liste nicht enthalten sind, fügen Sie diese bitte am Ende des Fragebogens an. Ebenso bitten wir um Korrekturen und Ergänzungen der Liste der häufigsten Medikationsfehler und daran beteiligten Arzneimittel.

Ihre Angaben fallen selbstverständlich unter den Datenschutz und werden anonymisiert verwendet.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

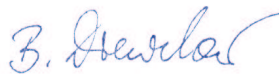
sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Es ist uns bewusst, dass unser Anliegen für Sie mit Mehrarbeit neben Ihrem normalen Arztalltag verbunden ist. Doch da Ihre Angaben einen wesentlichen Beitrag zu der Arbeit und der damit angestrebten verbesserten Arzneimittelsicherheit darstellen – nämlich den alltäglichen Praxisbezug – wären wir Ihnen sehr verbunden, wenn Sie sich die Zeit für die Beantwortung nehmen würden.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen und herzlichem Dank für Ihre Mithilfe



Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy
Stellv. Vorsitzende der AkdÄ



Prof. Dr. med. B. Drewelow
Direktor des Instituts für
Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Rostock



cand. med. Franziska Remy



Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher
Direktor d. Kinder- u. Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen

Anlagen

Fragebogen:

Arzneimittel mit klinisch relevanten schwerwiegenden
UAW bei Kindern und Jugendlichen

Fragebogen:

Häufige Medikationsfehler/Medikamente im Zusammenhang
mit Medikationsfehlern

Frankierter Rückumschlag



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer
Wissenschaftliches Sekretariat Aktionsplan AMTS

Berlin, 07.10.2008

Telefon
030 400456-503

Telefax
030 400456-555

E-Mail
ap-amts@akdae.de

AkdÄ · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Seite
1 von 1

Mitwirkung an einer Studie „Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindesalter - ein Beitrag zur Arzneimittelsicherheit“

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

zurzeit arbeitet Frau cand. med. Franziska Remy an einer Doktorarbeit über das Thema „Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindesalter - ein Beitrag zur Arzneimittelsicherheit“, die in Zusammenarbeit von dem Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Rostock und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Berlin (AkdÄ) entsteht. Herr Professor Rascher, Kommission Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, berät das Projekt. Das Ergebnis der Arbeit soll helfen, Arzneimittel mit einem erhöhtem Risiko bei Kindern und Jugendlichen zu identifizieren und zu einer sichereren Arzneimitteltherapie in dieser Altersklasse zu führen.

Neben Datenbanken und Literaturlauswertungen soll auch die praktische Erfahrung einbezogen werden. Darum ist Ihre Mithilfe bei dieser Arbeit sehr erwünscht und notwendig. Wir möchten Sie daher bitten den beiliegenden Fragebogen auf Grund Ihrer Erfahrung zu überprüfen und ausgefüllt an die AkdÄ zurück zu senden.

Falls Medikamente, bei denen Sie aus Ihrer Erfahrung heraus ein hohes Risiko für Arzneimittelnebenwirkungen (UAW) beobachten, in der Liste nicht enthalten sind, fügen Sie diese bitte am Ende des Fragebogens an.

Falls Sie sich spezialisiert haben und Sie dadurch mit speziellen Medikamenten häufig zu tun haben, würden wir Sie bitten, Ihr jeweiliges Spezialgebiet anzugeben.

Ihre Angaben fallen selbstverständlich unter den Datenschutz und werden anonymisiert verwendet.

Es ist uns bewusst, dass unser Anliegen für Sie mit Mehrarbeit neben Ihrem normalen Arztalltag verbunden ist. Doch da Ihre Angaben einen wesentlichen Beitrag zu der Arbeit und der damit angestrebten verbesserten Arzneimittelsicherheit darstellen –nämlich den alltäglichen Praxisbezug-, wären

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Postfach 12 08 64
10598 Berlin

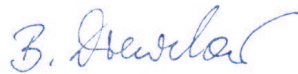
Telefon 030 400456-503
Telefax 030 400456-555
ap-amts@akdae.de
www.akdae.de

wir Ihnen sehr verbunden, wenn Sie sich die Zeit für die Beantwortung nehmen würden.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen und herzlichem Dank für Ihre Mithilfe



Prof. Dr. med. U. Gundert-Remy
Stellv. Vorsitzende der AkdÄ



Prof. Dr. med. B. Drewelow
Direktor des Instituts für
Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Rostock



cand. med. Franziska Remy



Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher
Direktor d. Kinder- u. Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen

Anlagen

Fragebogen:

Arzneimittel mit klinisch relevanten schwerwiegenden UAW bei Kindern und Jugendlichen

Frankierter Rückumschlag

Arzneimittel mit klinisch relevanten schwerwiegenden UAW bei Kindern und Jugendlichen

Nach meiner Erfahrung:

	Ja	Nein
1. Methylphenidat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cyclosporin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Atomoxetin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Valproat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Somatropin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Paracetamol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ethinylestradiol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Methotrexat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ibuprofen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Risperidon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Faktor VIII	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Topiramate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Levetiracetam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Oxcarbazepin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Lamotrigin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vincristin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Amoxicillin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Mycophenolat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. ASS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Clozapin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Andere Medikamente mit hohem Risiko nach Ihrer Erfahrung:

Meine Schwerpunkte sind:

Häufige Medikationsfehler

Nach meiner Erfahrung:

	Ja	Nein
Falsche Einzeldosis		
Zu hoch (überdosiert)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zu niedrig (unterdosiert)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falsches Dosierintervall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falscher Zeitpunkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falsche „Route“/Technik (z.B. s.c. anstelle von i.v)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medikamentenverwechslung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenverwechslung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ergänzungen:

Medikationsfehler treten in folgender Häufigkeit auf.

Am häufigsten:	Durch:	1	2	3	weiß ich nicht
<input type="checkbox"/> Verordnung	Arzt-Pflegepersonal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Arzt-Apotheke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pflegepersonal-Apotheke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ausgabe	Apotheke-Station	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Apotheke-Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Station-Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Anwendung	Arzt-Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
	Pflegepersonal-Patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Ergänzungen:

Medikationsfehler:

Wo würden Sie den größten Handlungsbedarf für Verbesserungen sehen:

	Verordnung	Ausgabe	Anwendung
Frühgeborenen-Station	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Intensivstation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Onkologische Station	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere Stationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medikamente im Zusammenhang mit Medikationsfehlern

Nach meiner Erfahrung:

Medikamentengruppen

Analgetika, Opioide	<input type="checkbox"/>
Antibiotika	<input type="checkbox"/>
Antidiabetika	<input type="checkbox"/>
Antihistaminika	<input type="checkbox"/>
Asthma Spray, Bronchodilatoren	<input type="checkbox"/>
Elektrolyte	<input type="checkbox"/>
Psychopharmaka	<input type="checkbox"/>

Ergänzungen:

Einzelmedikamente

Acenocoumarin	<input type="checkbox"/>	Ibuprofen	<input type="checkbox"/>
Acetaminophen	<input type="checkbox"/>	Indomethacin	<input type="checkbox"/>
Acyclovir	<input type="checkbox"/>	Insulin	<input type="checkbox"/>
Aminophyllin	<input type="checkbox"/>	Kalium	<input type="checkbox"/>
Amphotericin	<input type="checkbox"/>	Ketamin	<input type="checkbox"/>
B-desoxychloat	<input type="checkbox"/>	Labetalol	<input type="checkbox"/>
Aspirin	<input type="checkbox"/>	Lidocain	<input type="checkbox"/>
Atracurium	<input type="checkbox"/>	Mepivacain	<input type="checkbox"/>
Atropin	<input type="checkbox"/>	Methylergometrin	<input type="checkbox"/>
Benzalkonium Chlorid	<input type="checkbox"/>	Methylprednisolon Acetat	<input type="checkbox"/>
Bupivacain	<input type="checkbox"/>	Metoclopramid	<input type="checkbox"/>
Busulfan	<input type="checkbox"/>	Morphin	<input type="checkbox"/>
Caffein	<input type="checkbox"/>	Nevirapin	<input type="checkbox"/>
Chloral Hydrat	<input type="checkbox"/>	Ninhydrin	<input type="checkbox"/>
Chloramphenicol	<input type="checkbox"/>	Novocain	<input type="checkbox"/>
Clonidin	<input type="checkbox"/>	Olanzapin	<input type="checkbox"/>
Codein	<input type="checkbox"/>	Oxytocin	<input type="checkbox"/>
Cytarabin	<input type="checkbox"/>	Paracetamol	<input type="checkbox"/>
Digitalis	<input type="checkbox"/>	Penicillin	<input type="checkbox"/>
Diphenylhydantoin	<input type="checkbox"/>	Phenobarbital	<input type="checkbox"/>
Dipyron	<input type="checkbox"/>	Phenytoin	<input type="checkbox"/>
Dicyclomin	<input type="checkbox"/>	Propacetamol	<input type="checkbox"/>
Dopamin	<input type="checkbox"/>	Propofol	<input type="checkbox"/>
EDTA	<input type="checkbox"/>	Rifampin	<input type="checkbox"/>
Epinephrin	<input type="checkbox"/>	Syntometrin	<input type="checkbox"/>
Ergometrin	<input type="checkbox"/>	Theophyllin	<input type="checkbox"/>
Eronovin	<input type="checkbox"/>	Vancomycin	<input type="checkbox"/>
Fentanyl	<input type="checkbox"/>	Venlafaxin	<input type="checkbox"/>
Gentamicin	<input type="checkbox"/>	Vinblastin	<input type="checkbox"/>
Golytely	<input type="checkbox"/>	Vincristin	<input type="checkbox"/>
Guanfacin	<input type="checkbox"/>		
Haloperidol	<input type="checkbox"/>		
Heparin	<input type="checkbox"/>		

Ergänzungen:

Literaturverzeichnis

Abraham K, Mielke H, Huisinga W, Gundert-Remy U. *Elevated internal exposure of children in simulated acute inhalation of volatile organic compounds: effects of concentration and duration.* Arch Toxicol. 2005; 79(2): 63-73

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis, Pharmakovigilanz.* Arzneiverordnung in der Praxis, Band 32; Sonderheft 1, April 2005; S.16

Amin SB, Sinkin RA, McDermott MP, Kendig JW. *Lipid intolerance in neonates receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia.* Arch Pediatr Adolesc.Med 1999; 153: 795-800

Armon K, Riordan A, Playfor S, Millman G, Khader A. *Hyponatraemia and hypokalaemia during intravenous fluid administration.* Arch Dis Child. 2008; 93: 285-287

Balaban J. *Medicaments as the possible cause of urticaria in children.* Acta Dermatovenerol.Croat. 2002; 10: 155-159

Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL: *Medication errors observed in 36 health care facilities.* Arch Intern Med 2002; 162: 1897-1903

Bar-Oz B, Goldman M, Lahat E, Greenberg R, Avgil M, Blay A, Herman A, Berkovitch M. *Medication Errors and Response Bias: The Tip of the Iceberg.* IMAJ 2008; 10: 771-774

Bruckner JV. *Differences in Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: The HAS Panel Report.* Regulatory Toxicology and Pharmacology 2000; 31: 280-285

Buajordet I, Wesenberg F, Brørs O, Langslet A. *Adverse drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian university hospital.* Acta Paediatr. 2002; 91: 88-94

Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. *Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system.* Ann Emerg Med 2005; 45: 197-206

Bundy DG, Rinke ML, Shore AD, Hicks RW, Morlock LL, Miller MR. *Medication Errors in the ambulatory treatment of pediatric attention deficit hyperactivity disorder.* The joint commission journal on quality and patient safety 2008; 34: 552-559

Burgis E. *Intensivkurs spezielle und allgemeine Pharmakologie.* Urban&Fischer, 3. Auflage, 2005; S. 640-642

Burkhart PV, Rayens MK, Bowman RK. *An evaluation of children's Metered-dose inhaler Technique for Asthma medications.* Nurs Clin N Am 2005; 40: 167-182

Campino A, Lopez-Herrera MC, Lopez-de-Heredia I, Valls-i-Soler A. *Medication errors in a neonatal intensive care unit. Influence of observation on the error rate.* Acta Paediatrica 2008; 97: 1589-1594

Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M et al: *NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population.* J Investig. Allergol.Clin Immunol. 2000; 0: 277-279

Carleton BC, Smith MA, Gelin MN, Heathcote SC. *Paediatric adverse drug reaction reporting: understanding and future directions.* Can J Clin Pharmacol 2007; 14: 45-57

Cheng K, Masters S, Stephenson T, Cooke R, Ferner R, Ashworth M, Nunn AJ. *Identification of suspected fatal adverse drug reactions by paediatricians: a UK surveillance study.* Arch Dis Child 2008; 93: 609-611

Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. *Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease.* J Perinatol 2007; 27: 284-290

Chuo J, Lambert G, Hicks RW. *Intralipid medication Errors in the neonatal intensive care unit.* The joint commission journal on quality and patient safety 2007; 32: 104-111

Clarkson A, Choonara I. *Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK.* Arch Dis Child 2002; 87: 462-466

The Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6, Updated September, 2006.

Coradini PB, Cigana L, Selistre SGA, Rosito LS; Brunetto AL. *Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer.* J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 355-360

Dellas Claudia. *Crashkurs Pharmakologie.* Urban&Fischer Verlag, 2. Auflage, 2006; S. 336

Deutsches Krankenhaus Verzeichnis, <http://www.deutsches-krankenhaus-verzeichnis.de> (zuletzt geprüft am 01.08.2011)

Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/me66.htm_945116164.htm (zuletzt geprüft am 01.08.2011)

Dos Santos DB, Luna HL. *Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 635-640

Easton-Carter KL, Chapman CB, Brien JE. *Emergency department attendances associated with drug-related problems in paediatrics.* J Paediatr.Child.Health 2003; 39: 124-129

Edwards IR, Aronson JK: *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.* Lancet 2000; 356: 1255-1259

Ferranti J, Horvath MM, Cozart H, Whitehurst J, Eckstrand J. *Reevaluating the Safety Profile of Pediatrics: A Comparison of Computerized Adverse Drug Event Surveillance and Voluntary Reporting in the Pediatric Environment*. Pediatrics 2008; 121: 1201-1207

Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R. *Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature*. Toxicol Sci. 2002; 66:185-200.

Göttler M, Schneeweiss S, Hasford J. *Adverse drug reaction monitoring-cost and benefit considerations part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997; 6: 79-90

Gow PJ, Ghabrial H, Smallwood RA, Morgan DJ, Ching MS. *Neonatal Hepatic Drug Elimination*. Pharmacology and Toxicology 2001; 88: 3-15

Gray JE, Goldmann DA. *Medication errors in the neonatal intensive care unit: special patients, unique issues*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 472–473

Guilherme J, Neto FJC, Almeida CDC, Dornelas N. *Dipyron and acetaminophen: correct dosing by parents?* Sao Paulo Med J. 2007; 125:57-59.

Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thürmann PA. *Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values*. Drug Saf 2005; 28: 453-464

Hagen EM, Farbu E, Bindorff L. *Acute dystonia caused by metoclopramid (Afipran) therapy*. Tidsskr Nor Laegeforen 2001; 121: 2162-2163

Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. *Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases*. Eur J Dermatol 2008; 18: 561-565

Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, Smolenski S, Russ A, Kozlak M, Goble R. *Differences in pharmacokinetics between children and adults--II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling*. Risk Anal. 2003; 23:117-142.

Hicks RW, Becker SC, Cousins DD. *Harmful medication errors in children: a 5-year analysis of data from the USP's MEDMARX program*. Journal of Pediatric Nursing 2006; 21: 290-298

Holdsworth MT, Fichtl RE, Behta M, Raisch DW, Mendez-Rico E, Adams A, Greifer M, Bostwick S, Greenwald BM. *Incidence and Impact of Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 60-65

Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Behta M, Mendez-Rico E, Wong CL, Cohen J, Bostwick S, Greenwald BM. *Impact of Computerized Prescriber Order Entry on the Incidence of Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients*. Pediatrics 2007; 120: 1058-1066

Stratton KM, Blegen MA, Pepper G, Vaughn T. *Reporting of Medication Errors by Pediatric Nurses*. Journal of Pediatric Nursing 2004; 19: 385-392

Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, Goldmann DA. *Medication Errors and Adverse Drug Events in Pediatric Inpatients*. JAMA. 2001; 285(16): 2114-2120

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med. 2003;349: 1157-1167

Khotaei GT, Fattahi F, Pourpak Z, Moinfar Z, Aghaee FM, Gholami K, Moin M. *Adverse reactions to antibiotics in hospitalized Iranian children*. J Microbiol Immunol.Infect 2008; 41: 160-164

Kim GR, Chen AR, Arceci RJ, Mitchell SH, Kokoszka KM, Daniel D, Lehmann CU. *Error Reduction in Pediatric Chemotherapy Computerized Order Entry and Failure Modes and Effects Analysis*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160: 495-498

Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. *Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14: 493-499

Kirk RC, Li-Meng Goh D, Packia J, Min Kam H, Ong BKC. *Computer Calculated Dose in Paediatric Prescribing*. Drug safety 2005; 28: 817-824

Koren G. *Trends of Medication Errors in Hospitalized Children*. Journal of Clinical Pharmacology, 2002;42:707-710

Kozer E (1), Scolink D, Keays T, Shi K, Luk T, Koren G. *Large Errors in the Dosing of Medications for Children*. N Engl J Med 2002; 346: 1175-1176

Kozer E (2), Scolnik D, Macpherson A, Keays T, Shi K, Luk T, Koren G. *Variables Associated With Medication Errors in Pediatric Emergency Medicine*. Pediatrics 2002; 110: 737-742

Kozer E, Seto W, Verjee Z, Parshuram C, Khattak S, Koren G, Jarvis DA. *Prospective observational study on the incidence of medication errors during simulated resuscitation in a paediatric emergency department*. BMJ 2004; 329: 1321.

Kunac DL, Reith DM. *Identification of Priorities for Medication Safety in Neonatal Intensive Care*. Drug Safety 2005; 28 (3): 251-261

Kunac DL, Reith DM. *Preventable medication-related events in hospitalised children in New Zealand*. NZMJ 2008; 1272: 17-32

Lamabadusuriya SP, Sathiadas G. *Adverse drug reactions in children requiring hospital admission*. Ceylon.Med J 2003; 48: 86-87

Landis. *Adverse drug events in children analyzed*. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58: 944-946

Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. *Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children.* *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 9: 634-638

Lapeyre-Mestre M, Hoedt B, Monatstruc J-L. *Adverse reactions in children: A survey from spontaneous reporting in France.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 14

Larose G, Bailey B, Lebel D. *Quality of Orders for Medication in the Resuscitation Room of a Pediatric Emergency Department.* *Pediatric Emergency Care* 2008; 24,: 609-614

Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. *Adverse drug reactions among children over a 10-year period.* *Pediatrics.* 2006; 118: 555-562

Lehmann CU, Kim GR, Gujral R, Veltri MA, Clark JS, Miller MR. *Decreasing errors in pediatric continuous intravenous infusion.* *Paediatr crit care Med* 2006; 7: 225-230

Leonard MS, Cimino M, Shaha S, McDougal S, Pilliod J, Brodsky L. *Risk Reduction for Adverse Drug Events Through Sequential Implementation of Patient Safety Initiatives in a Children's Hospital.* *Pediatrics* 2006; 118: 1124-1129

Lerner RB, de Carvalho M, Vieira AA, Lopes JM, Moreira ME. *Medication errors in a neonatal intensive care unit.* *J Pediatr (Rio J),* 2008; 84(2):166-170

Lesko SM. *The safety of ibuprofen suspension in children.* *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 50-53

Lüllmann H, Mohr K, Lutz H. *Taschenatlas Pharmakologie.* Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, 2008; S. 72, S. 280

Marcin JP, Dharmar M, Cho M, Seifert LL, Cook JL, Cole SL, Nasrollahzadeh F, Romano PS. *Medication Errors Among Acutely Ill and Injured Children Treated in Rural Emergency Departments.* *Ann Emerg Med.* 2007; 50: 361-367

Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Rubio E, Morales-Olivas FJ. *A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children.* *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 681-688

Medmarx, International Reporting, <https://www.medmarx.com/> (zuletzt geprüft am 01.08.2011)

Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis.* *Drug Saf* 2008; 31: 419-423

Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L. *Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacosurveillance Multicenter Group.* *Lancet* 2000; 355: 1613-1614

Morales-Olivas FJ, Martínez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. *Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain.* J Clin Epidemiol 2000; 53: 1076-1080

Müller-Oerlinghausen B, Tiaden JD: *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.* Internist 2002; 43: 482–492

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. *The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients.* Drug Saf 2004; 27:1059-1067

O'Dowd A. *Watchdog warns of high drug dosage errors among children* BMJ 2009; 338: 2500

Orhan F, Karakas T, Cakir M, Akkol N, Bahat E, Sonmez FM, Gedik Y. *Parental-reported drug allergy in 6- to 9-yr-old urban schoolchildren.* Pediatr Allergy Immunol. 2008; 9: 82-85

Otero P, Leyton A, Mariani G, Cernadas JMC. *Medication Errors in Pediatric Inpatients: Prevalence and Results of a Prevention Program.* Pediatrics 2008; 122: 737-743

Pallás CR, De-la-Cruz J, Del-Moral T, Lora D, Malalana MA. *Improving the Quality of Medical Prescriptions in Neonatal Units.* Neonatology 2008; 93: 251–256

Payne CH, Smith CR, Newkirk LE, Hicks RW. *Pediatric Medication Errors in the Postanesthesia Care Unit: Analysis of MEDMARX Data.* AORN J 2007; 85: 731-740

Pschyrembel W. *Praktische Geburtshilfe und geburtshilfliche Operationen.* Berlin, New York (DE GRUYTER), 2011, im Original erschienen 1973; S. 760

Rajab M, Lagier G, Eftekhari P, Ginisty S, Bazire A, Garbier R. *Child overdose: the value of the French pharmacovigilance causality assessment method.* Therapie 2004; 59: 603-606

Rammer C, Polt W, Egel J, Licht G, Schibany A. *Internationale Trends der Forschungs- und Innovationspolitik.* ZEW Wirtschaftsanalysen, Baden-Baden, 2004; Band 73, S.74

Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001, Artikel 102; 20.07.2009

Rimsza ME, Newberry S. *Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications.* Pediatrics. 2008; 122: 318-322

Rinke ML, Moon M, Clark JS, Mudd S, Miller MR. *Prescribing Errors in a Pediatric Emergency Department.* Pediatric Emergency Care 2008; 24:1-8

Rinke ML, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Miller MR. *Characteristics of Pediatric Chemotherapy Medication Errors in a National Error Reporting Database.* Cancer 2007; 110:186–95

Rollins G. *Online Calculator Reduces Nutrition-Related Pediatric Adverse Drug Events*. MMCMC 2004, 10-12

Ross LM, Wallace J, Paton JY. *Medication errors in a paediatric teaching hospital in the UK: five years operational experience* Arch Dis Child 2000; 83: 492–497

Sammons H, Conroy S. *How do we ensure safe prescribing for children?* Arch Dis Child 2008; 93: 98-99

Santell JP, Hicks R. *Medication Errors involving pediatric patients*. Journal of Quality and Patient safety 2005; 31: 348-353

Sard BE, Walsh KE, Doros G, Hannon M, Moschetti W, Bauchner H. *Retrospective Evaluation of a Computerized Physician Order Entry Adaptation to Prevent Prescribing Errors in a Pediatric Emergency Department*. Pediatrics 2008; 122: 782–787

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. *Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study*. Eur J Clin Pharmacol. 2002; 58: 285-91

Schneider D, Richling F. *Fakten. Arzneimittel 2007*. Georg Thieme Verlag, 3. Auflage, 2007; S. 19

Schütt C, Bröker B. *Grundwissen Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag, 3. Auflage, 2011; S. 95

Schwabe U, Pfaffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2010*. Springer Verlag; S. 4, S. 305, S. 829f, S. 926

Selbst SM, Fein JA, Osterhoudt K, Ho W. *Medication errors in a pediatric emergency departement*. *Pediatric emergency care* 1999; 15:1-4

Shechter T, Shorer, Kramer U, Lerman-Sagie T, Ronen E, Rotem R, Gorodischer R. *Adverse reactions of Topiramate and Lamotrigine in children*. Pharmacoevidemiol Drug Saf 2005; 14: 187-192

Simpson JH, Lynch R, Grant J, Alroomi L. *Reducing medication errors in the neonatal intensive care unit*. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004; 89: 480–482

Sowan AK, Gaffoor M, Soeken K, Mills ME, Johantgen M, Vaidya V. *A Comparison of Medication Administrations Errors Using CPOE Orders vs. Handwritten Orders for Pediatric Continuous Drug Infusions*. AMIA 2006 Symposium Proceedings Page – 1105

Sturkenboom M, Nicolosi A, Cantarutti L, Mannino S, Picelli G, Scamarcia A, Giaquinto C. *Incidence of mucocutaneous reactions in children treated with niflumic acid, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, or nonopioid analgesics*. Pediatrics. 2005; 116: 6-33

Suresh G, Horbar JD, Plsek P, Gray J, Edwards WH, Shiono PH, Ursprung R, Nickerson J, Lucey JR, Goldmann D. *Voluntary Anonymous Reporting of Medical Errors for Neonatal Intensive Care*. Pediatrics 2004; 113:1609-1618

Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. *Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals*. Pediatrics. 2008; 21: 927-935

Taylor JA, Loan LA, Kamara J, Blackburn S, Whitney D. *Medication Administration Variances Before and After Implementation of Computerized Physician Order Entry in a Neonatal Intensive Care Unit*. Pediatrics 2008; 121: 123-128

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: *ICH Topic E2A: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting*. PMP 1995; 377: 95

Titchen T, Cranswick N, Beggs S. *Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital*. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 718-723

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. *Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study*. Acta Paediatr. 1999; 88: 965-968

Ufer M, Kimland E, Bergman U. *Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 147-152

Upperman JS, Staley P, Friend K, Neches W, Kazimer D, Benes J, Wiener ES. *The impact of hospitalwide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital*. Journal of pediatric surgery 2005; 40: 57-59

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006

Walsh KE, Adams WG, Bauchner H, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, Landrigan CP. *Medication Errors Related to Computerized Order Entry for Children*. Pediatrics 2006;118: 1872-1879

Walsh KE, Landrigan CP, Adams WG, Vinci RJ, Chessare JB, Cooper MR, Hebert PM, Schainker EG, McLaughlin TJ, Bauchner H. *Effect of Computer Order Entry on Prevention of Serious Medication Errors in Hospitalized Children*. Pediatrics 2008; 121: 421-427

Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. *Prevention of Pediatric Medication Errors by Hospital Pharmacists and the Potential Benefit of Computerized Physician Order Entry*. Pediatrics 2007; 119: 77-85

Wehling M. *Klinische Pharmakologie*. Georg Thieme Verlag, 2005; S.649

White JRM, Veltri MA, Fackler JC. *Preventing adverse events in the pediatric intensive care unit: Prospectively targeting factors that lead to intravenous potassium chloride order errors.* *Pediatr. Crit. Care. Med* 2005; 6: 25-31

WHO: International Drug Monitoring. *The role of the hospital. Report of a WHO meeting.* *World Health Organ Tech Rep Ser* 1969; 425: 1-24

WHO: Uppsala Monitoring Centre-Definitions; <http://www.who-umc.org/defs.html>

Wysowski DK, Swartz L. *Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions.* *Arch Intern Med* 2005; 165: 1363-1369

Yani YH, Ghaleb MA, Marks SD, Cope J, Barber N, Wong ICK. *Electronic Prescribing reduces prescribing errors in a paediatric outpatient clinic.* *J Paediatric* 2008; 152: 214-218

Yin HS, Dreyer BP, van Schaick L, Foltin GL, Dinglas C, Mendelsohn AL. *Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(9): 814-822

Zandieh SO, Goldmann DA, Keohane CA, Yoon C, Bates DW, Kaushal R. *Risk Factors in Preventable Adverse Drug Events in Pediatric Outpatients.* *J Pediatr* 2008; 152: 225-31

Danksagung

Ich möchte mich bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ganz herzlich bedanken für die Vergabe des Promotionsthemas und die immer freundliche und engagierte Hilfe bei der Auswertung und Erstellung der Arbeit.

Mein ausdrücklicher Dank gilt außerdem Herrn Pacht von der Arzneimittelkommission, der mir unermüdlich immer neue Literatur bestellte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Professor Dr. med. Drewelow, der meine Promotion von Rostock aus betreute.

Besonders danke ich Frau Professor Dr. med. Gundert-Remy für die Betreuung der Dissertation in Berlin und die nette Beherbergung während meiner Zeit in Berlin.

Auch meinem Onkel Dietrich danke ich von ganzem Herzen für die Hilfe und Unterstützung.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern, die mich bei der Arbeit tatkräftig unterstützten.

Auch meine Geschwister waren mir eine sehr große Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit.

Lebenslauf

Name	Franziska Remy
Geburtsdatum	26.11.1985
Geburtsort	Mainz

Schulischer Werdegang

1992-1996	Besuch der Grundschule Freiherr-vom-Stein in Eltville
1996-2005	Besuch des Gymnasiums, St. Ursula-Schule in Geisenheim
15.06.2005	Abitur an der St. Ursula-Schule, Geisenheim

Universitärer Werdegang

2006	Chemiestudium an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz, ein Semester
2006-2008	Vorklinischer Studienabschnitt des Medizinstudium in Pécs, Ungarn
10.06.2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.06.2008	Anrechnung des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
2008- voraussichtlich 2012	Klinischer Studienabschnitt des Medizinstudiums in Rostock
15.08.2011- 25.03.2012	Absolvierung des Tertials der Inneren Medizin und der Chirurgie am Länssjukhuset Sundsvall-Krankenhaus, Sundsvall, Schweden

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst, die benutzte Literatur sowie Hilfsmittel vollständig erwähnt habe und die Dissertation von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist. Diese Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Sofern fremde Abbildungen zur Illustration kopiert wurden, ist dies als Quelle und im Literaturverzeichnis angegeben.

Sundsvall, den

