

# Versorgungs-Report 2015/2016

## „Kinder und Jugendliche“

Jürgen Klauber / Christian Günster /  
Bettina Gerste / Bernt-Peter Robra /  
Norbert Schmacke (Hrsg.)

Schattauer (Stuttgart) 2016

Auszug Seite 71-88



<b>3</b>	<b>Trends bei der Verordnung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen.....</b>	<b>71</b>
	<i>Thomas Michael Kapellen, Carsten Telschow und Anette Zawinell</i>	
3.1	Einleitung .....	71
3.2	Datengrundlage und Methoden.....	72
3.2.1	Klassifikationsdaten .....	72
3.3	Arzneimittelanalysen der Verordnungen für Kinder .....	73
3.3.1	Zehnjahres-Rückblick über die Arzneimittelverordnungen für Kinder und Jugendliche im Jahr 2013 gegenüber 2004.....	73
3.3.2	Verordnungsstarke Arzneimittelgruppen bei Kindern und Jugendlichen .....	74
3.3.3	Arzneimitteltherapie des Diabetes im Kindes- und Jugendalter.....	80
3.4	Schlussbetrachtung .....	85

# 3 Trends bei der Verordnung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen

Thomas Michael Kapellen, Carsten Telschow und Anette Zawinell

## Abstract

Der Beitrag zeigt Besonderheiten der Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen und Veränderungen der letzten zehn Jahre. Als häufig verordnete Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen werden Antibiotika, Antiasthmatica, Schmerz und Fieber senkende Mittel, Sexualhormone und als Schwerpunkt Antidiabetika näher betrachtet. Insbesondere bei notwendiger Dauertherapie – wie bei der Anwendung von Sexualhormonen und der Diabetesmedikation – ist für Kinder und Jugendliche bei der Auswahl der Medikamente zu beachten, dass bei gleicher Wirkung das bestmögliche Sicherheitsprofil im Vordergrund steht und daher Arzneimittel mit Langzeitstudien und aussagefähigen Daten hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Sicherheit bevorzugt werden. Nach wie vor stehen nicht ausreichend zugelassene Arzneimittel für Kinder zur Verfügung, sodass viele Arzneimittel off-label bei Kindern angewendet werden.

The article shows specifics of drug therapy in children and adolescents and changes in the past decade. The authors take a closer look at antibiotics, anti-asthmatics, pain and fever lowering agents, sex hormones and – with a special focus – antidiabetics as frequently prescribed medicines in children and adolescents. Particularly in case of a necessary long-term therapy, such as the use of sex hormones and diabetes medication, the best possible safety profile is paramount in the selection of drugs for children and adolescents and therefore drugs with long-term studies and meaningful data regarding their benefits and their safety should be preferred. Still not enough authorized medicinal products for children are available so that many drugs are used off-label in children.

## 3.1 Einleitung

Kinder und Jugendliche bekommen weniger und andere Arzneimittel verordnet als Erwachsene. Naturgemäß liegen die Schwerpunkte der medikamentösen Behandlung auf akuten Erkrankungen. Eine besondere Bedeutung haben jedoch Arzneimittel, die dauerhaft und unter Umständen ein ganzes Leben lang eingesetzt werden müssen. Die differenzierte Darstellung der Arzneimittelverordnungen aller Altersgruppen innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgt jährlich im Arzneiverordnungs-Report (Schwabe und Paffrath 2014). Wie sich die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen innerhalb von zehn Jahren insgesamt und

in ausgewählten Indikationsgebieten gewandelt hat und wie sich die Auswahl der Medikamente im Vergleich zu der Behandlung Erwachsener unterscheidet, soll dieser Beitrag zeigen.

## 3.2 Datengrundlage und Methoden

Datengrundlage der Auswertungen sind zum einen alle zu Lasten der GKV ausgestellten Rezepte des Jahres 2013, die über öffentliche Apotheken abgerechnet wurden und in verschiedenen Kontexten für Analysen genutzt werden (Schröder et al. 2004). Die Daten von rund 645 Mio. Verordnungen für knapp 70 Mio. GKV-Versicherte im Jahr 2013 stehen ohne Personenbezug zur Verfügung, sodass zwar Informationen zu Alter und Geschlecht der Personen verfügbar, jedoch keine personenbezogenen Analysen möglich sind. Eine vollständige Analyse nach einzelnen Indikationsgruppen für alle Altersgruppen und nach Geschlecht findet sich bei Schaufler und Telschow (2014).

Des Weiteren basieren die Analysen auf den anonymisierten Abrechnungsdaten der knapp 26 Mio. AOK-Versicherten mit mindestens einem Versicherungstag im Jahr 2013. Diese Daten ermöglichen es zusätzlich, die Arzneimittelverordnungen personenbezogen bspw. in Verbindung mit den häufigsten Diagnosen zu betrachten. Durch die Anonymisierung der Daten ist keine Zuordnung zu einem bestimmten Versicherten möglich.

Je nach Fragestellung wurden entweder die GKV-Verordnungsdaten (ohne Personenbezug) oder die AOK-Verordnungsdaten (mit Personenbezug) für die Analyse herangezogen.

### 3.2.1 Klassifikationsdaten

Als wesentliche methodische Grundlage der nachfolgenden Auswertungen zu Arzneimitteln wurde das anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem (ATC-System) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), das speziell für Studien über den Arzneimittelverbrauch entwickelt wurde, angewendet. Diese Klassifikation wird im Rahmen des GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo) für die spezifischen Belange des deutschen Arzneimittelmarktes erweitert und ermöglicht Analysen nach Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen. Als Maß für die verordnete Arzneimittelmenge wird in diesem Beitrag in erster Linie die Definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Gegenüber anderen Messgrößen wie der Anzahl der abgegebenen Packungen hat die DDD den Vorteil, dass der Verbrauch eines Arzneimittels anhand einer zuvor festgelegten Wirkstoffmenge direkt gemessen wird. Veränderungen anderer Messgrößen, die ebenfalls durch das Ordnungsverhalten beeinflusst sind – etwa Änderungen der Packungsgrößen oder der Dosisstärken – können den in DDD gemessenen Verbrauch nicht verfälschen. Eine ausführliche Beschreibung der methodischen Grundlagen der Arzneimittelklassifikation findet sich bei Fricke et al. (2014). Zur anschaulichen Darstellung sind mehrere verwandte ATC-Bereiche in Arzneimittelgruppen zusammengefasst.

### 3.3 Arzneimittelanalysen der Verordnungen für Kinder

Im ersten Teil der Analyse werden die Veränderungen der Arzneimittelverordnungen für Kinder innerhalb von zehn Jahren allgemein im Hinblick auf die verordnete Menge in den einzelnen therapeutischen Bereichen dargestellt. An den Ergebnissen orientiert werden im nächsten Schritt einzelne Therapiegruppen hinsichtlich ihres veränderten Wirkstoffspektrums näher beleuchtet. Im Anschluss folgt eine Schwerpunktbetrachtung zur Arzneimitteltherapie des Diabetes im Kindesalter. Als Differenzierung der Altersgruppen werden in diesem Beitrag 5-Jahres-Gruppen verwendet (0 bis < 5, 5 bis < 10 und 10 bis < 15 Jahre). Mit dieser Einteilung können die größeren Entwicklungsstadien von Kindern und Jugendlichen dargestellt werden.

#### 3.3.1 Zehnjahres-Rückblick über die Arzneimittelverordnungen für Kinder und Jugendliche im Jahr 2013 gegenüber 2004

Die Aufstellung über die 15 meistverordneten Arzneimittelgruppen im Jahr 2013 in Tabelle 3–1 gibt einen Überblick über die Arzneimittelversorgung der drei betrachteten Altersgruppen und die prozentuale Veränderung der Gruppen gegenüber dem Jahr 2004. Damit sind bereits über 96 % aller Arzneimittelverordnungen für diese Altersgruppen erfasst.

Tabelle 3–1

#### Verordnungen in definierten Tagesdosen (DDD) je GKV-Versicherte nach Altersgruppen für Kinder von 0 bis <15 Jahren im Jahr 2013 und Änderung gegenüber 2004

Arzneimittelgruppe	0 bis <5	5 bis <10	10 bis <15	0 bis <15	Änderung
Stomatologika	8,6	54,9	61,7	43,6	110 %
Erkältungsmittel	52,5	27,5	9,4	28,3	–9 %
Vitamine und Mineralstoffe	78,8	1,6	1,7	24,6	16 %
Dermatika	16,4	10,9	8,4	11,6	–27 %
Antiasthmatika	8,7	7,4	7,1	7,7	17 %
Schmerz- und Fiebermittel	11,7	8,2	3,7	7,6	84 %
Erkrankungen der Augen und Ohren	12,8	5,3	2,7	6,6	–8 %
Psychische Erkrankungen	1,2	3,7	10,0	5,3	135 %
Antiallergika	1,1	5,4	8,3	5,2	18 %
Antibiotika	5,8	4,9	3,9	4,8	–8 %
Magen-Darm-Erkrankungen	6,4	3,1	2,6	3,9	36 %
Sexualhormone	2,5	0,7	4,3	2,5	3 %
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	3,3	1,4	1,1	1,9	28 %
Schilddrüse	0,5	1,0	2,5	1,4	–48 %
Antidiabetika	0,3	0,8	2,0	1,1	51 %

Datenquelle: GKV-Arzneimittelindex: GAmSi Verordnungsdaten 2013 und 2004

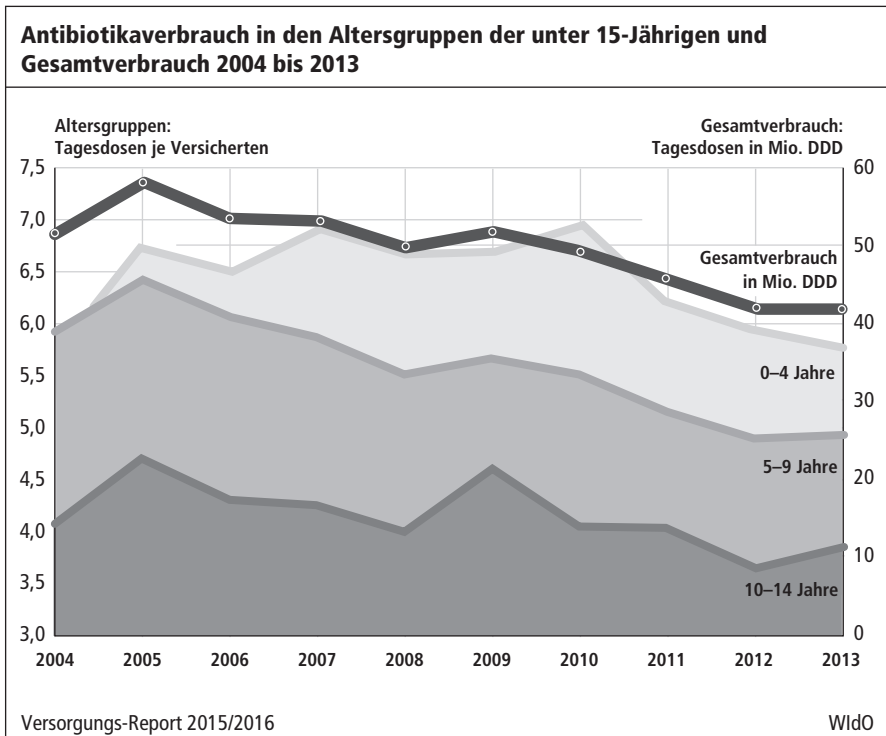
Die am häufigsten verordneten Arzneimittel werden zur Behandlung von – insbesondere bei den jüngsten Kindern häufig vorkommenden – akuten Infekten eingesetzt (Erkältungsmittel sowie Erkrankungen der Augen und Ohren, Fiebermittel und Antibiotika). Ein weiterer Schwerpunkt ist die altersspezifische Unterstützung der Entwicklung und Prävention (Stomatologika, hauptsächlich Fluoride zur Kariesprophylaxe, sowie Vitamine und Mineralstoffe). Die Psychopharmaka werden hier nicht tiefergehend betrachtet, da sie in Kapitel 5 dieses Bandes (Abbas et al.) differenziert dargestellt sind. Im Folgenden wird eine Auswahl relevanter Arzneimittelgruppen näher analysiert und deren Entwicklung in den vergangenen Jahren nachgezeichnet.

### 3.3.2 Verordnungstarke Arzneimittelgruppen bei Kindern und Jugendlichen

#### Antibiotika

Die Verordnung von Antibiotika ist insgesamt in den vergangenen Jahren leicht gesunken: 2004 wurden noch 52 Mio. DDD an 10 Mio. Kinder und Jugendliche verordnet, 2013 waren es noch 42,4 Mio. an 8,8 Mio. Versicherte. Jedem GKV-Versicherten dieses Alters sind im Jahr 2013 somit 4,8 Tagesdosen eines Antibiotikums verordnet worden; gegenüber 2004 ist diese Menge um 7,6% zurückgegangen.

Abbildung 3–1



gen. Je jünger die Kinder sind, desto mehr Antibiotika werden ihnen verschrieben (Abbildung 3–1). Das Breitspektrum-Penicillin Amoxicillin ist mit mehr als 12 Mio. DDD (28,7%) das insgesamt mit Abstand am häufigsten verordnete Antibiotikum bei Kindern und Jugendlichen, sein Anteil hat sich seit 2004 praktisch nicht verändert. An zweiter Stelle steht Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), dessen Anteil jedoch von 18,2% auf 14,7% im Jahr 2013 leicht rückläufig war. Bei der Detailbetrachtung der weiteren Wirkstoffe fällt auf, dass das Cephalosporin Cefaclor insgesamt von Rang 4 auf Rang 2 aufgestiegen ist und nun mit 7,9 Mio. DDD einen Anteil von 18,6% einnimmt, 2004 waren es noch 10,7%. Besonders der jüngsten Altersgruppe wurde der Wirkstoff Cefaclor verordnet, hier liegt der Anteil sogar bei 24,2%. Noch deutlicher war im gleichen Zeitraum die Zunahme bei einem weiteren Cephalosporin: Cefuroxim hatte 2004 noch einen Anteil von 1,8%, 2013 waren es 7,0%. Die Verordnungen der Makrolide gingen hingegen zurück: Bei Erythromycin von 11,2% auf 6,9%, bei Clarithromycin von 5,8% auf 4,4%. Die Gruppe der Chinolone spielen 2013 mit 0,2 Mio. DDD ebenso wie die Tetracycline mit 0,8 Mio. DDD in den betrachteten Altersgruppen praktisch keine Rolle.

Antibiotika werden insgesamt bei Kindern bis zehn Jahre häufiger als in den meisten anderen Altersgruppen verordnet: Fast 70% aller unter 5-jährigen AOK-Versicherten haben im Jahr 2010 mindestens eine Antibiotikaverordnung erhalten, bei den älteren Altersgruppen sind es ca. 40% (5 bis 9 Jahre) bzw. 30% (10 bis 14 Jahre) (Kern et al. 2014). Die gefundenen Mengen entsprechen den jährlichen Verordnungsraten in einem europäischen Vergleich (Holstiege et al. 2014): Auch dort wird auf die hohen Raten der Cephalosporine in Deutschland hingewiesen, die im Vergleich mit dem Verbrauch in anderen europäischen Ländern ein deutsches Phänomen zu sein scheinen. In Leitlinien stellen die Oralpenicilline die Mittel der Wahl bei ambulant behandelten Atemwegsinfektionen dar; Cephalosporine werden eher als nachrangige Mittel gesehen, bei Harnwegsinfektionen stellen sie jedoch die Therapie der Wahl dar (DGPI 2013; AKDÄ 2013; KBV 2012). Vor dem Hintergrund der möglichen erhöhten Resistenzbildung durch den Einsatz von Makroliden sowie deren häufige unerwünschte gastrointestinale Wirkungen erscheint der Rückgang dieser Substanzgruppe folgerichtig (PEG-Expertenkommission 2006). Chinolone sollen an Kinder nur in Ausnahmefällen verordnet werden, was sich in ihrer geringen Bedeutung niederschlägt. Allgemein zu berücksichtigen ist, dass eine Antibiotikagabe bei einfachen Atemwegsinfekten nicht indiziert ist, in allen anderen Fällen sollte die therapeutische Effektivität bei Antibiotika das entscheidende Kriterium der Wirkstoffauswahl sein (DGPI 2013; AKDÄ 2013; PEG-Expertenkommission 2006).

### **Antiasthmatica**

Die Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale beträgt bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nach Ergebnissen des Robert Koch-Instituts im Rahmen der Langzeitstudie KiGGS (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland 2014) 6,3%. Asthma bronchiale ist somit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. In der Nationalen Versorgungsleitlinie zu Asthma (Bundesärztekammer et al. 2013) wird der Grad der Asthmakontrolle in kontrolliert, teilweise kontrolliert und unkontrolliert als Beurteilung und Grundlage für eine Therapie herangezogen, wobei fünf medikamentöse Stufen

Tabelle 3–2

### Die häufigsten antiasthmatischen Arzneimittel 2004 und 2013: Verordnungen an Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre mit Anteilen definierter Tagesdosen in Prozent in den Jahren 2004 und 2013.

	Jahr 2004	Jahr 2013
Salbutamol inhalativ	22,9	38,0
Montelukast	15,3	14,2
Salmeterol und Fluticason	10,5	13,9
Budesonid	12,8	13,4
Beclomethason	3,0	4,6
Fluticason	4,0	3,7
Fenoterol und Ipratropium bromid	6,2	2,4
Salbutamol systemisch	0,1	2,0
Formoterol und Budesonid	3,4	1,9
Ipratropium bromid	1,9	1,6
Clenbuterol, Kombinationen	4,5	1,0
Reproterol und Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz	4,5	0,3
Cromoglicinsäure	3,7	0,1
Weitere	7,1	2,8

Datenquelle: GKV-Arzneimittelindex: GAmSi Verordnungsdaten 2013 und 2004

Versorgungs-Report 2015/2016

WIdO

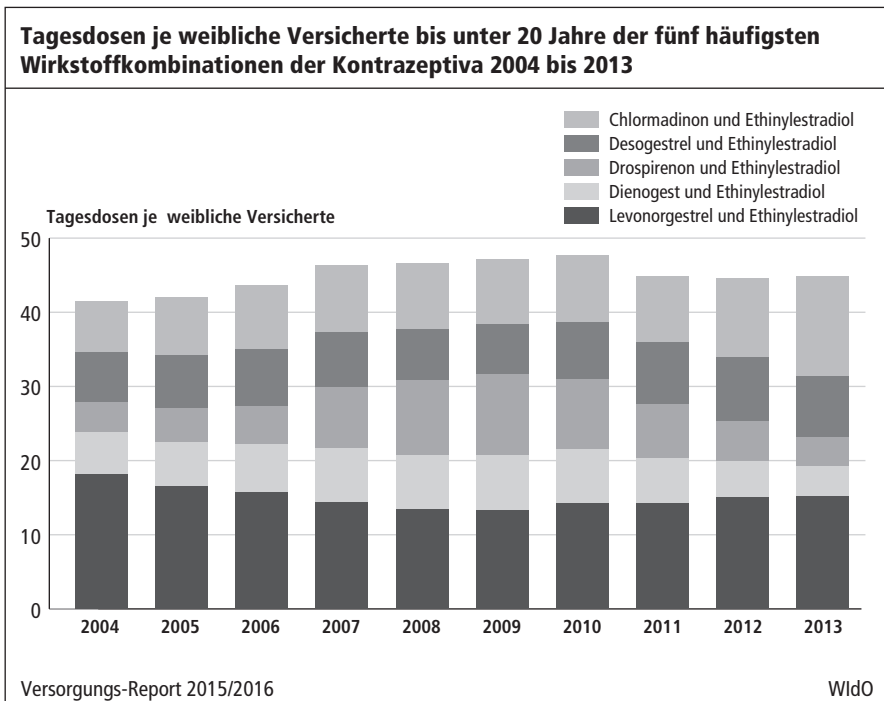
empfohlen werden. Je nach Ansprechen ergibt sich daraus eine unterschiedliche Anzahl an Arzneimitteln. Die Steigerung von insgesamt 65,9 Mio. verordneten Tagesdosen im Jahr 2004 auf 68,0 Mio. im Jahr 2013 lässt aufgrund der empfohlenen bedarfsorientierten Therapie keinen Rückschluss auf die Anzahl behandelter Kinder zu. Gleichwohl können durch die Betrachtung der zehn meistverordneten Wirkstoffe 2004 und der Vergleich zum Jahr 2013 einige Rückschlüsse gewonnen werden. Im Jahr 2013 entfielen auf die zehn am häufigsten verordneten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen dieser Indikationsgruppe 96 % aller Verordnungen, im Jahr 2004 waren es nur 88 %. Drei häufig verschriebene Arzneistoffe sowie Arzneistoffkombinationen aus dem Jahr 2004 – Reproterol und Cromoglicinsäure (z. B. *Aarane*), Clenbuterol-Kombinationen (z. B. *Spasmo-Mucosolvan*) und Cromoglicinsäure (z. B. *CromoHEXAL*) – wurden im Jahr 2013 kaum noch verordnet (Tabelle 3–2). In der Versorgungsleitlinie finden sich entsprechende Hinweise. Zu Cromoglicinsäure ergab ein Cochrane-Review bei Kindern, dass die Wirksamkeit gegenüber Placebo nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte und das oral eingesetzte langwirkende Clenbuterol insbesondere bei Kindern unerwünschte Arzneimittelwirkungen besitzt. Stattdessen wird das kurzwirksame inhalative Salbutamol (z. B. *Salbutamol AL*) vermehrt eingesetzt. Es wird in der ersten Stufe zur Bedarfsmedikation des Asthma bei Kindern und Jugendlichen in der Nationalen Versorgungsleitlinie empfohlen (Bundesärztekammer et al. 2013).

## Sexualhormone

Sexualhormone als Arzneimittel werden bei Kindern und Jugendlichen zum weitest- aus größten Teil in Form der hormonellen Kontrazeptiva (Pille) und als Estrogencremes verordnet. Insgesamt erhielten im Jahr 2013 gesetzlich krankenversicherte Kinder bis zu 15 Jahren 22,3 Mio. Tagesdosen an Sexualhormonen, zehn Jahre zuvor waren es 24,6 Mio. Tagesdosen. Jüngeren Kindern bis zehn Jahre wurden nahezu nur Estrogencremes (z. B. Linoladiol N Creme) verordnet. Normalerweise werden diese vaginal bei postmenopausalen Frauen mit Estrogenmangel eingesetzt. Eine Anwendung an Kindern ist in den Fachinformationen der zugelassenen entsprechenden Arzneimitteln nicht benannt. Die Analyse an AOK-Versicherten Kindern und Jugendliche bis zu 15 Jahren im Verordnungsyear 2013 ergab, dass drei Viertel der Cremes an Mädchen, insbesondere unter fünf Jahren, und ein Viertel an Jungen bis zu zehn Jahren verordnet wurden. Unter den häufigsten ambulanten ICD-Codes fanden sich eine Verschmelzung der Labien und die Vorhauthypertrophie, Phimose und Paraphimose. In diesen Fällen ist von einem Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln an Kinder und Jugendlichen aufgrund nicht vorhandener Arzneimittelzulassungen auszugehen. Eine gesicherte Datenlage sowie Therapieempfehlungen existieren nicht.

In dem Altersbereich von 10 bis 15 Jahren wurden hauptsächlich kombinierte hormonelle Kontrazeptiva verordnet. Von jungen gesunden Mädchen zur Schwangerschaftsverhütung eingenommen, steht bei der Wahl der Pille eine positive Nut-

Abbildung 3-2





zen-Schaden-Bilanz sowie das bestmögliche Sicherheitsprofil im Vordergrund. Der europäische Risikobewertungsausschuss im Bereich der Arzneimittelsicherheit (PRAC) bescheinigt allen niedrig dosierten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva eine positive Nutzen-Schaden-Bilanz, erkennt aber geringe Unterschiede im Risiko venöser Thromboembolien (VTE). Diese Einschätzung hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) übernommen und empfiehlt bei der Verordnung und Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva insbesondere für Erstanwenderinnen levonorgestrelhaltige Kontrazeptiva, die ein bekannt niedrigeres VTE-Risiko aufweisen (BfArM 2014).

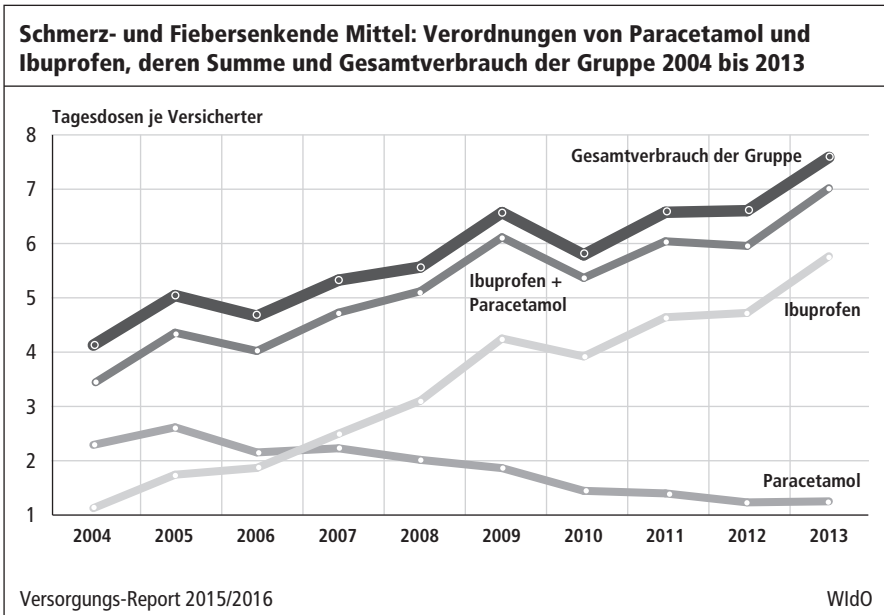
Bei zusätzlicher Auswertung der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen sind die verordneten Mengen ungleich größer: Im Jahr 2013 wurden insgesamt 52,1 Tagesdosen je weiblicher Versicherter verordnet, davon 48,5 Kontrazeptiva. In der Altersgruppe der bis unter 15-Jährigen allein waren es 5,2 Tagesdosen, davon 3,0 Kontrazeptiva. Dabei zeigt sich eine vergleichbare Verteilung der häufigen Wirkstoffkombinationen für die Kontrazeptiva: In Abbildung 3–2 ist eine Übersicht der Verordnungen der fünf häufigsten Wirkstoffkombinationen der Einphasenpräparate aus den Jahren 2004 bis 2013 dargestellt. (Nur) Ein Drittel der verordneten Tagesdosen entfallen auf die vom BfArM empfohlenen levonorgestrelhaltigen Kontrazeptiva. Kontrazeptiva mit den Gestagenen Dienogest oder Chlormadinon wurden mit einem Anteil von zusammen über 40% verordnet, obwohl bei diesen Gestagenen bisher keine abschließende Beurteilung hinsichtlich des VTE-Risikos getroffen werden konnte. Die Verordnungsmengen der Kombinationen mit Desogestrel und mit Drospirenon sind in den vergangenen Jahren stark gesunken. Sie besitzen gegenüber den levonorgestrelhaltigen Kontrazeptiva ein doppelt so hohes Risiko einer venösen Thromboembolie.

### Schmerz und Fieber senkende Mittel

Bei Schmerz und Fieber senkenden Arzneimitteln haben Kinder und Jugendlichen im Jahr 2013 insgesamt 67 Mio. Tagesdosen verbraucht, was 7,6 DDD pro Versichertem entspricht. Gegenüber 2004 stellt dies eine deutliche Zunahme je Versicherten um 84% dar (41,3 Mio. DDD). Dabei zeigen sich erhebliche Unterschiede in den Altersgruppen: Säuglingen und Kleinkindern bis unter fünf Jahre wurden 11,7 Tagesdosen verordnet, den 10- bis unter 15-Jährigen hingegen nur 3,7 DDD. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die nicht rezeptpflichtigen Schmerzmittel in der Regel nur für Kinder bis zwölf Jahre zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig sind. Dies erklärt teilweise den deutlich geringeren Verbrauch zulasten der GKV bei den 10- bis unter 15-jährigen. Trotz des geringen Preises der Präparate kann aber davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der tatsächlich verbrauchten Präparate ärztlich verordnet und in den betrachteten Altersgruppen erfasst sind.

Seit Jahren stehen in dieser Substanzklasse zwei Wirkstoffe, Ibuprofen und Paracetamol, im Fokus: 2004 erreichte Paracetamol noch einen Anteil nach Tagesdosen von 56%, während es 2013 nur noch 17% waren. Nicht so deutlich vollzogen hat sich der Rückgang in der jüngsten Altersgruppe: 2013 entfielen mehr als 25% der DDD-Mengen in dieser Wirkstoffgruppe auf Paracetamol, bei den Jugendlichen waren es dagegen nur 7%. Dieser Unterschied ist auch darauf zurückzuführen, dass Ibuprofen erst ab einem Lebensalter von sechs Monaten zugelassen ist, während

Abbildung 3–3



Paracetamol auch davor verabreicht werden kann. Im gleichen Zeitraum stieg die verordnete Menge von Ibuprofen: 2007 wurden von diesem Wirkstoff erstmals mehr Tagesdosen verbraucht als von Paracetamol, im Jahr 2013 lag dessen Gesamtmenge bei Kindern und Jugendlichen 4,5-fach höher. In diesem Zeitraum nahm sein Anteil unter allen Schmerzmitteln von 27% auf 76% zu (Abbildung 3–3).

Da Schmerz und Fieber senkende Mittel bei Kindern und Jugendlichen eher bei akuten Infekten angewendet werden, erklärt sich, dass andere als die zwei genannten Wirkstoffe praktisch kaum eine Rolle spielen. Zwar wurden 2004 noch 117 Tagesdosen Diclofenac je 1000 Kinder und Jugendliche verordnet (2,8% aller Schmerzmittel), 2013 waren es jedoch nur noch 55 Tagesdosen (0,7%). Der Anstieg der Ibuprofen-Verordnungen in diesen Altersgruppen ist auch darin begründet, dass der Wirkstoff erst 2004 für Kinder unter zwölf Jahren zugelassen wurde. Der deutliche Rückgang der Paracetamol-Verordnungen ist sicherlich zu großen Teilen darauf zurückzuführen, dass die toxischen Effekte dieses Wirkstoffs auf die Leber bei Überdosierung in den letzten Jahren zunehmend negativ bewertet wurden. Gleichwohl sollte auch Ibuprofen nicht leichtfertig eingesetzt werden, da es zu Nierenschäden führen kann, was bei fiebrigen Kindern aufgrund einer möglichen Dehydrierung berücksichtigt werden muss. Überdosierungen – beispielsweise bei falscher Dosierung oder wiederholter Gabe – sind bei beiden Substanzen gefährlich. Daher sind auch bei Heranwachsenden diese Wirkstoffe achtsam zu dosieren. Antipyretika sind insgesamt nur in ausgewählten Situationen sinnvoll und Eltern sollten auf die Gefahren mittels einer entsprechenden Aufklärung durch Ärzte und Apotheker hingewiesen werden (Nichues 2013; Sullivan et al. 2011).

### 3.3.3 Arzneimitteltherapie des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

#### Epidemiologie und Pathophysiologie

Diabetes mellitus ist die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Nach aktuellen Schätzungen leben in Deutschland ca. 17 500 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 14 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes (diabetes-DE 2015). Die EURODIAB-Studiengruppe konnte zeigen, dass die Neuerkrankungsrate des Typ-1-Diabetes in der Altersgruppe der 0- bis 14-Jährigen in Europa in den letzten 20 Jahren um etwa 3 bis 4% pro Jahr angestiegen ist. Insbesondere für 0- bis 4-Jährige wurde ein besonders starker Zuwachs beobachtet und bis zum Jahr 2020 eine Verdopplung der Neuerkrankungen vorhergesagt (Patterson et al. 2012; Patterson et al. 2009). In Deutschland lag der Inzidenzanstieg in den letzten 20 Jahren zwischen 2 und 6% pro Jahr. Aktuell (2004 bis 2008) erkrankten etwa 22 von 100 000 Kindern und Jugendlichen pro Jahr an einem Typ-1-Diabetes, insgesamt also etwa 2 400 pro Jahr (Patterson et al. 2012; Rosenbauer et al. 2012; Rosenbauer et al. 2010).

Mehr als 90% der an Diabetes erkrankten Kinder und Jugendlichen in Deutschland haben einen Typ-1-Diabetes. Der Typ-2-Diabetes ist, anders als beispielsweise in den USA und Asien, in diesem Alter sehr viel seltener. Derzeit bewegt sich der Anteil von Neuerkrankungen bei Jugendlichen bei etwa 5% (diabetesDE 2015).

Der Typ-1-Diabetes beruht auf der autoimmunologischen Zerstörung der  $\beta$ -Zellen bei genetisch prädisponierten Individuen. Es gibt mehr als 50 Risikogene, die insgesamt jedoch nur zu etwa 20 bis 30% zu dem des Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes beitragen (Achenbach et al. 2014). Die meisten Patienten mit Typ-1-Diabetes haben keinen erst- oder zweitgradigen Verwandten mit Typ-1-Diabetes. Zu den genetischen Risikofaktoren kommen Umweltfaktoren. Hier ist insbesondere die Infektion mit bestimmten Enteroviren zu erwähnen. Auch Nahrungsmittel spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Entwicklung der Betazellautoimmunität, so haben z. B. Eiweiße in der Kuhmilch eine große Ähnlichkeit mit Inselzellantigenen. Als weiterer Risikofaktor für die Zunahme des Typ-1-Diabetes im Kindesalter wird ebenso wie für den Typ-2-Diabetes das zunehmende Übergewicht schon bei Kindern und Jugendlichen mit der Entwicklung einer Insulinresistenz angesehen.

Beim Typ-2-Diabetes liegt eine komplexe endokrinologische und metabolische Störung vor, die aus dem Zusammenspiel von mehreren genetischen und umweltbedingten Faktoren resultiert. Die genetische Veranlagung spielt hier eine wesentlich größere Rolle als beim Typ-1-Diabetes. In den letzten Jahren kam es durch die deutliche Zunahme von Adipositas im Kindes- und Jugendalter zu einem merklichen Anstieg der Kinder und Jugendlichen mit einer Störung im Kohlenhydratstoffwechsel. Aus großen Adipositaskohorten ist bekannt, dass etwa 10 bis 13% der adipösen Kinder und Jugendlichen eine Störung der Glukosetoleranz aufweisen und etwa 1 bis 2% der schwer übergewichtigen Kinder und Jugendlichen einen Typ-2-Diabetes entwickeln (Körner et al. 2013).

#### Therapie

Ziel der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit einem Diabetes ist ebenso wie bei anderen chronischen Erkrankungen eine normale körperliche und psycho-

soziale Entwicklung sowie die Vermeidung akuter Komplikationen wie schwerer Hypoglykämien und Stoffwechselentgleisungen. Durch eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung soll auch das Risiko für diabetische mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen reduziert werden. Dabei sollte ein individualisierter, auf die Möglichkeiten und Bedürfnisse des jungen Patienten und dessen Familie angepasster Therapieansatz gewählt werden. Dieser kann auch im Verlauf durchaus wechseln.

Ziel einer Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes ist die normnahe Blutzuckereinstellung. Mit den Ergebnissen der DCTT-Studie konnte ein klarer Vorteil einer intensivierten Insulintherapie zur Vermeidung von mikrovaskulären Folgeerkrankungen auch bei Jugendlichen gezeigt werden (DCCT 1994). Damit begann der weltweite Wandel weg von einer konventionellen Insulintherapie, bei der eine festgelegte Menge von zweimal täglich Kurzzeit- und Langzeitinsulin für eine festgelegte Menge an Kohlenhydraten gespritzt wurden. Heute werden die meisten Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt. Dafür wird der basale Insulinbedarf zwei- bis dreimal täglich durch ein langwirksames Insulin bzw. Insulinanalogon abgedeckt. Als Mahlzeiten- und Korrekturinsulin wird ein Normalinsulin oder ein kurzwirksames Analoginsulin eingesetzt. Der schnelle Wirkeintritt von kurzwirksamen Analoga wird in der Pädiatrie oft genutzt, um Insulin bei unklarer Nahrungsaufnahme (Kleinkinder) nach dem Essen zu injizieren (Kapellen et al. 2009).

Die Insulintherapie von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes hat sich gravierend verändert. Sieht man sich die Entwicklung über die letzten 20 Jahre an, so zeigt sich folgendes Bild: 1995 führten noch 55 % aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes eine konventionelle Insulintherapie mit ein bis drei Insulininjektionen pro Tag durch. Die Anzahl von Pumpenpatienten bewegte sich unter 1 %. In den Folgejahren stieg die Zahl der Patienten mit multiplen Injektionen von vier und mehr pro Tag kontinuierlich an. Im Jahr 2013 wurden mehr als 95 % aller Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mit einer intensivierten Insulintherapie mit Pen oder Pumpe behandelt (diabetesDE 2015).

Bereits 48 % aller Kinder und Jugendlichen verwendeten im Jahr 2013 eine Insulinpumpe. In der Altersgruppe unter fünf Jahren wurden 2013 86 % aller Patienten mit einer Insulinpumpe behandelt, die meisten schon von Manifestation des Diabetes an. Gründe für die Indikationen einer Pumpentherapie waren anfangs eine Verbesserung exzessiv erhöhter morgendlicher Blutzuckerwerte (sogenanntes Dawn-Phänomen), die Verbesserung der Stoffwechsellage oder die Reduktion von Hypoglykämien (Kapellen et al. 2007). Heute wird insbesondere bei Kleinkindern eine primäre Insulinpumpentherapie angestrebt (Kapellen et al. 2010). Als Vorteile gelten eine genaue Dosierbarkeit bei niedrigem Insulinbedarf, die Reduktion von Injektionen, eine flexible Handhabung multipler kleiner Mahlzeiten sowie eine einfachere Bedienung auch durch Betreuer im Kindergarten und in der Schule. Bei der Insulinpumpentherapie werden in mehr als 85 % der Fälle kurzwirksame Analoga verwendet (Kapellen et al. 2009). Aufgrund des Wirkprofils soll eine Pumpentherapie sehr flexibel auch auf aktuelle Ereignisse mit Dosisanpassung und Basalratenanpassung reagieren.

In der vorliegenden Analyse mit Verordnungsdaten gesetzlich krankensversicherter Kinder und Jugendliche aus den Jahren 2004 bis 2013 sollte sowohl ein

Anstieg der verordneten Tagesdosen aufgrund der höheren Inzidenz der Diabeteserkrankungen als auch eine veränderte Arzneimittelauswahl durch den Paradigmenwechsel von einer konventionellen hin zu einer intensivierten Insulintherapie sichtbar werden. Ein Schwerpunkt in der Betrachtung der Verordnungsdaten ist der Stellenwert neuerer Insulinanaloga. Der Anstieg verordneter Tagesdosen an Kinder und Jugendliche von 0 bis 14 Jahren von 0,6 Tagesdosen pro gesetzlich Krankenversichertem auf 1,0 Tagesdosen innerhalb des Zeitraums 2004 bis 2013 entspricht den dargestellten Beobachtungen. Ein Bezug zu einer genauen Zahl diabeteskranker Kindern in Deutschland kann daraus allerdings nicht abgeleitet werden, da die Tagesdosen sich auf die durchschnittlichen Erhaltungsdosen von Erwachsenen beziehen und die Arzneimittel bei Kindern individuell anders dosiert werden. Differenziert in den einzelnen Altersgruppen ist ein besonders starker Anstieg in der jüngsten Altersgruppe, bei Kindern von null bis vier Jahren, zu sehen. Hier hat sich die Menge der verordneten Antidiabetika-Tagesdosen in den zehn Jahren von 2004 bis 2013 mehr als verdoppelt.

Betrachtet man ausschließlich die Verordnungen der kurzwirksamen Humaninsuline und Insulinanaloga, erkennt man einen deutlichen Zuwachs von 380 Tagesdosen pro Tausend gesetzlich Krankenversicherter auf 791 Tagesdosen bei Kindern und Jugendlichen bis einschließlich 14 Jahren (Abbildung 3–4). Der Anstieg lässt sich insbesondere durch die geänderten Behandlungsregime hin zu einer intensivierten Insulintherapie und der deutlichen Zunahme von Pumpenpatienten erklären. Hier werden auf die tatsächlich eingenommenen Mahlzeiten bezogen kurzwirksame Insuline bzw. zunehmend kurzwirksame Insulinanaloga eingesetzt. Im Jahr 2013 lag das Verhältnis von kurzwirksamem Humaninsulin zu kurzwirksamen In-

Abbildung 3–4

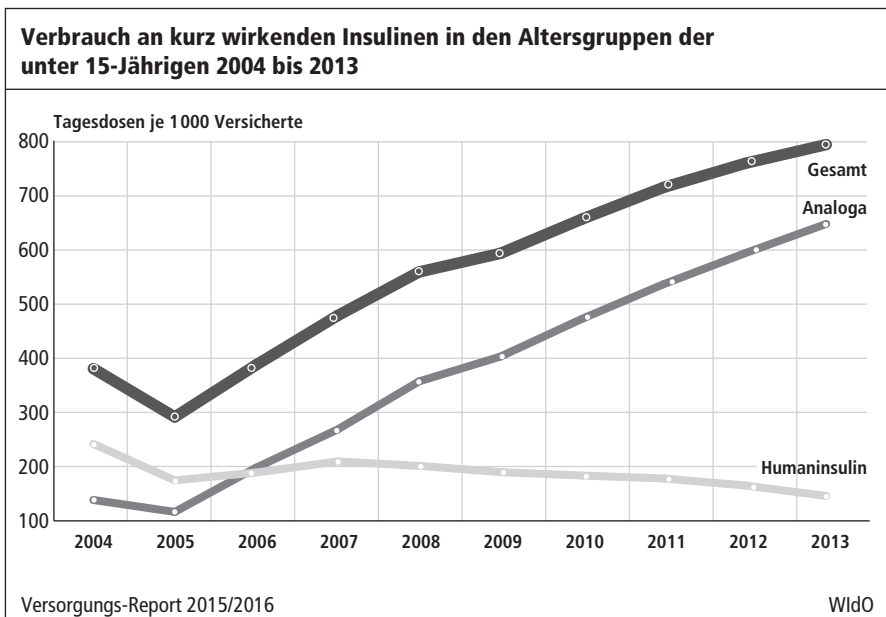
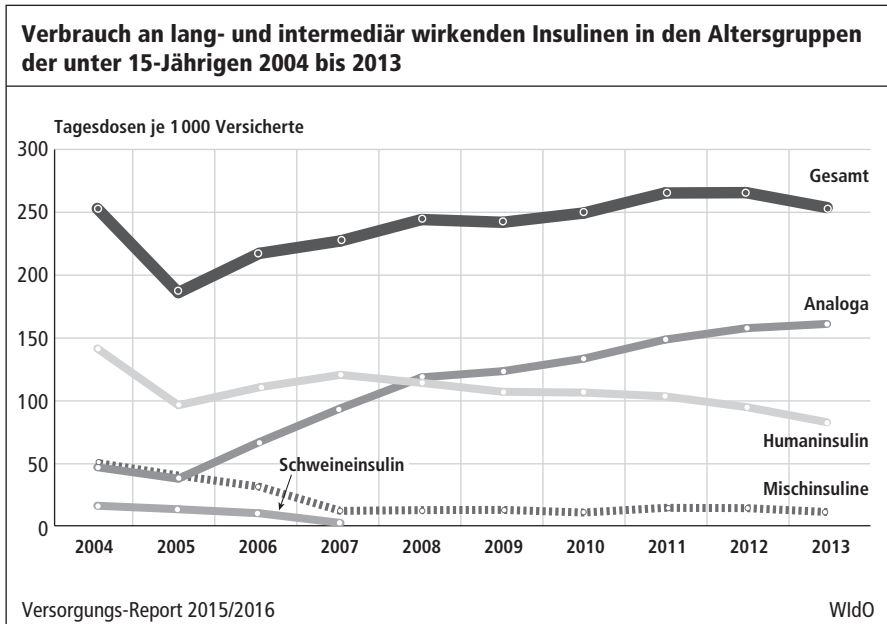


Abbildung 3–5



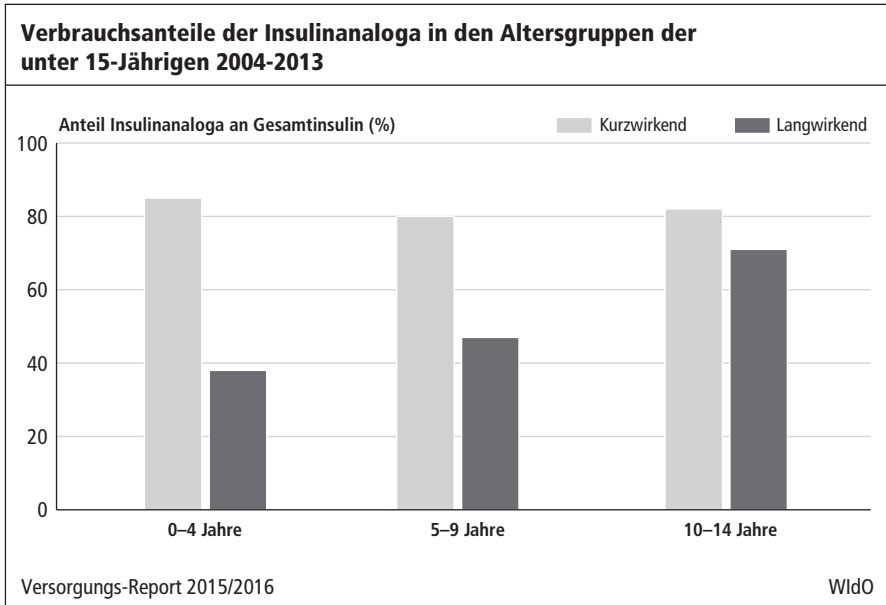
sulinanaloga ungefähr bei 20 zu 80%, während 2004 noch die Humaninsuline mit einem Verordnungsanteil von über 60% dominierten.

Die verordneten Tagesdosen der lang und intermediär wirkenden Insuline sowie Analoga sind im gleichen betrachteten Zehn-Jahres-Zeitraum mit 252 Tagesdosen pro Tausend gesetzlich Krankenversicherte dieser Altersgruppen nach einem zwischenzeitlichen Rückgang 2013 wieder auf einem ähnlichen Niveau (Abbildung 3–5). Therapeutisch wird mit ihnen bei der intensivierten Insulintherapie der basale Insulinbedarf imitiert. Auch in dieser Gruppe kam es in den Jahren 2004 bis 2013 zu einem starken Anstieg der Insulinanaloga. Im Jahr 2013 entfielen nahezu zwei Drittel der verordneten Tagesdosen auf diese Gruppe. Während bei den kurzwirksamen Insulinanaloga der schnellere Wirkeintritt insbesondere im Rahmen einer Pumpentherapie und bei der Notwendigkeit postprandialer Gabe als Therapievorteil gelten kann, ist für die langwirksamen Analoga ein entsprechender Vorteil zunächst nicht so offensichtlich zu sehen. Es zeigen sich jedoch in klinischen Studien eine Reduktion nächtlicher Hypoglykämien sowie eine Verbesserung der morgendlichen Nüchternblutglukose (Deiss et al. 2007; Chase et al. 2003; Robertson et al. 2007). Patienten, die vermehrt nächtliche Unterzuckerungen oder einen morgendlich erhöhten Blutzucker haben, profitieren also möglicherweise von einer Umstellung. Hier sind insbesondere Jugendliche mit Dawn-Phänomen zu nennen.

Ganz vom Verordnungsmarkt verschwunden sind die lang- bzw. intermediär wirkenden Insuline vom Schwein (z. B. Insulin Novo Semilente).

Im Altersvergleich kann man die auch aus DPV (Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation)-Daten bekannten Unterschiede in der Verordnung von

Abbildung 3–6

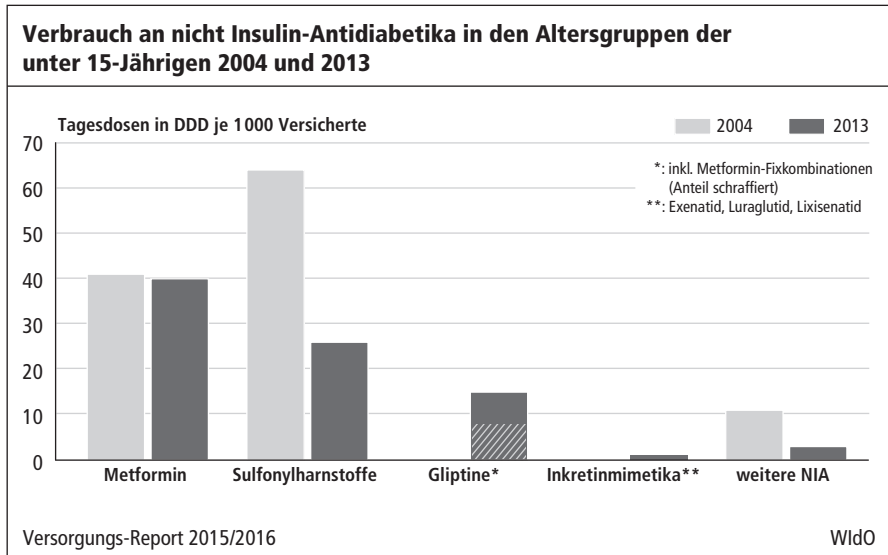


lang- und kurzwirksamen Insulinanaloga analysieren. Die DPV-Datenbank ist eine Qualitätssicherungssoftware unter anderem zum Benchmarking, die primär in der Pädiatrie zum Einsatz kam; mittlerweile sind in dieser Datenquelle fast 90 % aller in Deutschland betreuten Kinder und Jugendlichen mit allen Arten von Diabetes erfasst. Bei den kurzwirksamen Analoginsulinen zeigt sich nur ein geringgradig höherer Anteil bei Kindern unter sechs Jahren. Die Verordnungen langwirksamer Analoga hingegen nehmen mit höherem Alter signifikant zu und haben bei den Jugendlichen einen Anteil von über 70 % (Abbildung 3–6).

Für die Behandlung des Typ-2-Diabetes im Jugendalter stehen neben der Lifestyle-Modifikation, die sicher der erste Schritt sein sollte, und Insulin lediglich Metformin als zugelassenes orales Antidiabetikum zur Verfügung. Zur Art der Behandlung stehen nur ältere Daten aus der DPV-Datenbank aus dem Jahr 2007 zur Verfügung (Schober et al. 2009) sowie bei einer ausgesuchten Population aus dem Jahr 2009 bis 2010 (Awa et al. 2013). Während in der Gesamtpopulation von 562 Typ-2-Diabetes-Patienten aus dem Jahr 2007 etwa 38 % lediglich eine Lifestyle-Intervention durchführten, wurden 35 % mit Insulin behandelt und 40 % mit oralen Antidiabetika. Das damals ebenfalls noch nicht zugelassene Metformin wurde von den meisten verwendet, 6 % verwendeten Sulfonylharnstoffe und 1 % Glinide (Schober et al. 2009). Aus der Analyse der Verordnungsdaten aller GKV-Versicherten der hier betrachteten Altersgruppen für die Nicht-Insulin-Antidiabetika (NIA) in den Jahren 2004 bis 2013 ist erkennbar, dass die versichertenbezogenen Mengen der 2004 noch vorherrschenden Gruppe der Sulfonylharnstoffe um 60 % zurückgegangen sind (Abbildung 3–7). Dies ist sicherlich vor allem der Renaissance und der Zulassung des Metformins für Kinder und Jugendliche geschuldet. Demgegenüber haben die



Abbildung 3–7



neueren Wirkstoffe – insbesondere die Gliptine – mit 15 Tagesdosen je 1 000 Versicherte einen großen Marktanteil erreicht. Auffällig ist hierbei der Anteil von über 50% der als Fixkombinationen von Metformin mit einem Gliptin verordneten Packungen, wobei diese Kombination weder in klinischen Studien geprüft wurde noch für dieses Alter zugelassen ist. Vor diesem Hintergrund ist auch der scheinbare leichte Rückgang bei Metformin zu sehen: Werden die Fixkombinationen statt zu den Gliptinen zu Metformin addiert, ergibt sich 2013 tatsächlich ein Anstieg von 41,4 (2004) auf 48,3 DDD je 1 000 Versicherte. Die Inkretinmimetika spielen hingegen nur eine untergeordnete Rolle. Somit entfielen 2013 nur 40% aller Verordnungen eines NIA auf den einzigen für die betrachteten Altersgruppen arzneimittelrechtlich zugelassenen Wirkstoff Metformin. Die meisten Kinder und Jugendlichen werden hier offenbar (auch) mit Wirkstoffen außerhalb des Zulassungs-Labels behandelt. Hier wird ein erheblicher Bedarf an Alternativen bei Metforminversagern für die pädiatrische Population deutlich.

### 3.4 Schlussbetrachtung

Die vorliegende Arzneimittelanalyse zu Kindern und Jugendlichen über einen betrachteten Zeitraum von zehn Jahren zeigt in einigen Bereichen, insbesondere in der Diabetestherapie, große Veränderungen und auch Unterschiede gegenüber der Erwachsenentherapie auf. Die Erfordernisse bei Kindern und Jugendlichen werden in den untersuchten Indikationen weitgehend berücksichtigt. Bei einigen Arzneimittelwendungen, beispielsweise bei der Verordnung von Kontrazeptiva, ist jedoch



ein höheres Maß an Sicherheit bei der Auswahl der Medikamente zu fordern. Stehen mehrere Arzneimittel mit gleichem Nutzen zur Verfügung, sollte insbesondere bei Kindern und Jugendlichen das bestmögliche Sicherheitsprofil im Vordergrund stehen. Insbesondere sollten dann Arzneimittel vorgezogen werden, zu denen Langzeitstudien und Daten hinsichtlich ihrer Sicherheit vorhanden sind. In der Behandlung des kindlichen Diabetes fehlen zudem prospektive randomisierte Studien, die die vorausgesetzten Effekte der Insulinanaloga sowie die der neueren oralen Antidiabetika und Inkretinmimetika in den jüngeren Lebensjahren prüfen und belegen. Vor dem Hintergrund der langen Therapiezeiträume ist insbesondere für Kinder zu beachten, dass nur Medikamente zum Einsatz kommen sollten, deren Nutzen-Schaden-Bilanz durch hochwertige Studien belegt ist. Das IQWiG konnte in seinen Bewertungen in den Jahren 2009 und 2010 aus den Studien keine Belege für einen Zusatznutzen sowohl für kurzwirksame als auch für langwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes finden. Es kam zu dem Schluss, dass insbesondere der Langzeitnutzen und -schaden nicht ausreichend untersucht ist (IQWiG 2009 und 2010). Auch nach Einführung der erweiterten Zulassungsstandards der EMA im Jahr 2007 – wie die so genannte PUMA-Zulassung (*paediatric use marketing authorization*) – bestehen noch immer deutliche Defizite für die Therapie. Nach wie vor stehen nicht ausreichend zugelassene Arzneimittel zur Verfügung, die Erkrankungen und Therapiesituationen bei Kindern berücksichtigen. Dies führt dazu, dass verfügbare, aber nur für erwachsene Patienten und für bestimmte Anwendungen getestete und zugelassene Arzneimittel off-label bei Kindern verwendet werden und die an Erwachsenen gewonnene Evidenz auf Kinder übertragen werden muss. Diese Problematik ist seit Langem bekannt (Gensthaler 2010; Schwabe 2005; Collier 1999). Die vorhandenen Instrumente scheinen aber noch immer nicht ausreichend attraktiv zu sein, um in einigen Therapiebereichen benötigte Studien auch mit älteren Arzneimitteln speziell an Kindern durchzuführen und so eine neue Zulassung oder eine Zulassungserweiterung für diese Patientengruppe zu erzielen.

## Literatur

- Achenbach P, Winkler C, Haupt F et al. Prädisposition, frühe Stadien und Phänotypen des Typ-1-Diabetes. *Dtsch med Wochenschr* 2014; 139 (21): 1100–4.
- AKDÄ. Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Atemwegsinfektionen. 2013 (40) Sonderheft 1: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Atemwegsinfektionen.pdf#page=1&view=fitB> (20. Februar 2015).
- Awa WL, Boehm BO, Rosinger S, Achenbach P, Ziegler AG, Krause S, Meissner T, Wiegand S, Reinher T, Kapellen T, Karges B, Eiermann T, Schober E, Holl RW on behalf of the DPV Initiative and the German BMBF Competence Networks Diabetes Mellitus and Obesity. HLA-typing, clinical, and immunological characterization of youth with type 2 diabetes mellitus phenotype from the German/Austrian DPV database. *Pediatr Diabetes* 2013; 14 (8): 562–74.
- BfArM. Risikoinformation 03.04.2014: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/g-l/khk2.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/khk2.html) (20. Mai 2015).
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie

- Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Version 5.2009, zuletzt geändert: August 2013. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> (20. Mai 2015).
- Chase HP, Dixon B, Pearson J, Fiallo-Scharrer R, Walravens P, Klingensmith G, Rewers M, Garg SK. Reduced hypoglycaemic episodes and improved glycaemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamin Hagedorn insulin. *Pediatrics* 2003; 143: 737–40.
- Collier J. Paediatric prescribing. Using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *Br J Clin Pharmacol* 48; 5–8.
- Deiss D, Kordonouri O, Hartmann R, Hopfmüller W, Lüpke K, Danne T. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 157–62.
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI): DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Thieme, 6. Auflage 2013.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–88.
- diabetesDE, Deutsche Diabeteshilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2015. [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2015.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf) (20. Mai 2015).
- EMA. Combined hormonal contraceptives (undatiert). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24) (20. Mai 2015).
- Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK 2014. [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) (20. Mai 2015).
- Gensthaller M. Kinderarzneimittel. EU-Verordnung greift kaum. *Pharmazeutische Zeitung online* 2010; 51/52. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36340> (13. März 2015).
- Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, Bezemer I, Poluzzi E, Puccini A, Ulrichsen S P, Sturkenboom M C, Trifirò G and Garbe E. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatrics*. 2014;14:174.
- IQWiG. [https://www.iqwig.de/download/A08-01\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulin-analoga\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen.pdf](https://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulin-analoga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf). 2009 (20. Mai 2015).
- IQWiG. [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf). 2010 (20. Mai 2015).
- Kapellen TM, Klinkert C, Heidtmann B, Haberland H, Hofer SE, Jakisch B, Holl RW for the DPV-Science-Initiative and the German working Group for Pediatric pump.treatment and the Competence Network Diabetes: Insulin pump treatment in children and adolescents. Experiences of the German Working group for Pediatric pump treatment. *Postgraduate Medicine* 2010; 122 (3): 98–105.
- Kapellen TM, Wolf J, Stachow R, Ziegler R, Szczepanski R, Holl RW. Changes in the use of analogue insulins in 37206 children and adolescents with type 1 diabetes in 254 centres in Germany and Austria in the last twelve years. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 329–35. Epub 2009 Mar 19.
- Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups – an analysis of 1567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24: 836–42.
- KBV. Wirkstoff aktuell Rationale Antibiotikatherapie bei Harnwegsinfektionen. 2012 (2) <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/Antibiotika-UTI.pdf> (20. Februar 2015).
- Keen H (1994): The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). In: *Health Trends*. 26:41–3.
- Kern WV, Zeidan R, Telschow C, Schröder H. Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin. GER-MAP 2012 – Antibiotika-Resistenz und Verbrauch. Rheinbach: Antinfectives Intelligence Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation 2014; 11–7.

- Körner A, Wiegand S, Hungele A, et al APV initiative; German Competence Net Obesity. Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 931–6. Epub 2012 Oct 2.
- Niehus T. Das fiebernde Kind: Diagnostisches Vorgehen und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110 (45): 764–75.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–33.
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaité B, Rothe U, Krzysnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipančić G, Samardžić M, de Beaufort CE, Green A, Dahlquist GG, Soltész G. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012 Aug; 55 (8): 2142–7.
- PEG-Expertenkommission. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen und Schulkindern (Lebensalter ab 6 Jahre). *Chemotherapie Journal* 2006; 15 (5): 129–45.
- Robert Koch-Institut (Hrsg). Asthma bronchiale. Faktenblatt zu KiGGS Welle 1: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Erste Folgebefragung 2009–2012. Berlin: RKI 2014. [www.kiggs-studie.de](http://www.kiggs-studie.de) (Stand: 27.08.2014).
- Robertson KJ, Schönle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34.
- Rosenbauer J, Bächle C, Stahl A, Castillo K, Meissner T, Holl RW, Giani IG, for German Pediatric Surveillance Unit, DPV Initiative, German Competence Network Diabetes mellitus; Prevalence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Germany. *Diabetologia* 2012; 53 (Suppl 1).
- Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Diabetologie* 2010; 6: 177–89.
- Schauffler J, Telschow C. Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2014*. Heidelberg: Springer 2014; 1077–92.
- Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T, Holl, RW. Phenotypical aspects of MODY diabetes in comparison to Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Experience of a large multicenter data base. *Diabet Med*. 2009 May; 26 (5): 466–73.
- Schröder H, Nink K, Zawinell A. Transparenz jetzt nutzen! Arzneimittelverbrauchsforschung in Deutschland. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004; 144 (21): 2413–8.
- Schwabe U. Arzneiverordnungen im Kindesalter. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report 2005*. Heidelberg: Springer; 993–1049.
- Sullivan JE, Farrar HC, Section on clinical Pharmacology and Therapeutics, Committee on Drugs. Clinical Report – Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011; 127: 580–7.