

→ ICP/PHB 009

*Arzneimittel
für Säuglinge
und Kinder*



WELTGESUNDHEITSORGANISATION
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA
KOPENHAGEN

WORLD HEALTH ORGANIZATION
REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

WELTGESUNDHEITSORGANISATION
REGIONALBÜRO FÜR EUROPA



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
BUREAU RÉGIONAL DE L'EUROPE

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЕВРОПЕЙСКОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ БЮРО

E: (ERS № 66) 27218

ARZNEIMITTEL FÜR SÄUGLINGE UND KINDER

Bericht des Zehnten Europäischen Symposiums
über klinisch-pharmakologische Auswertung
im Rahmen der Arzneimittelprüfung

Schlangenbad (Bundesrepublik Deutschland)
27. - 30. Oktober 1981

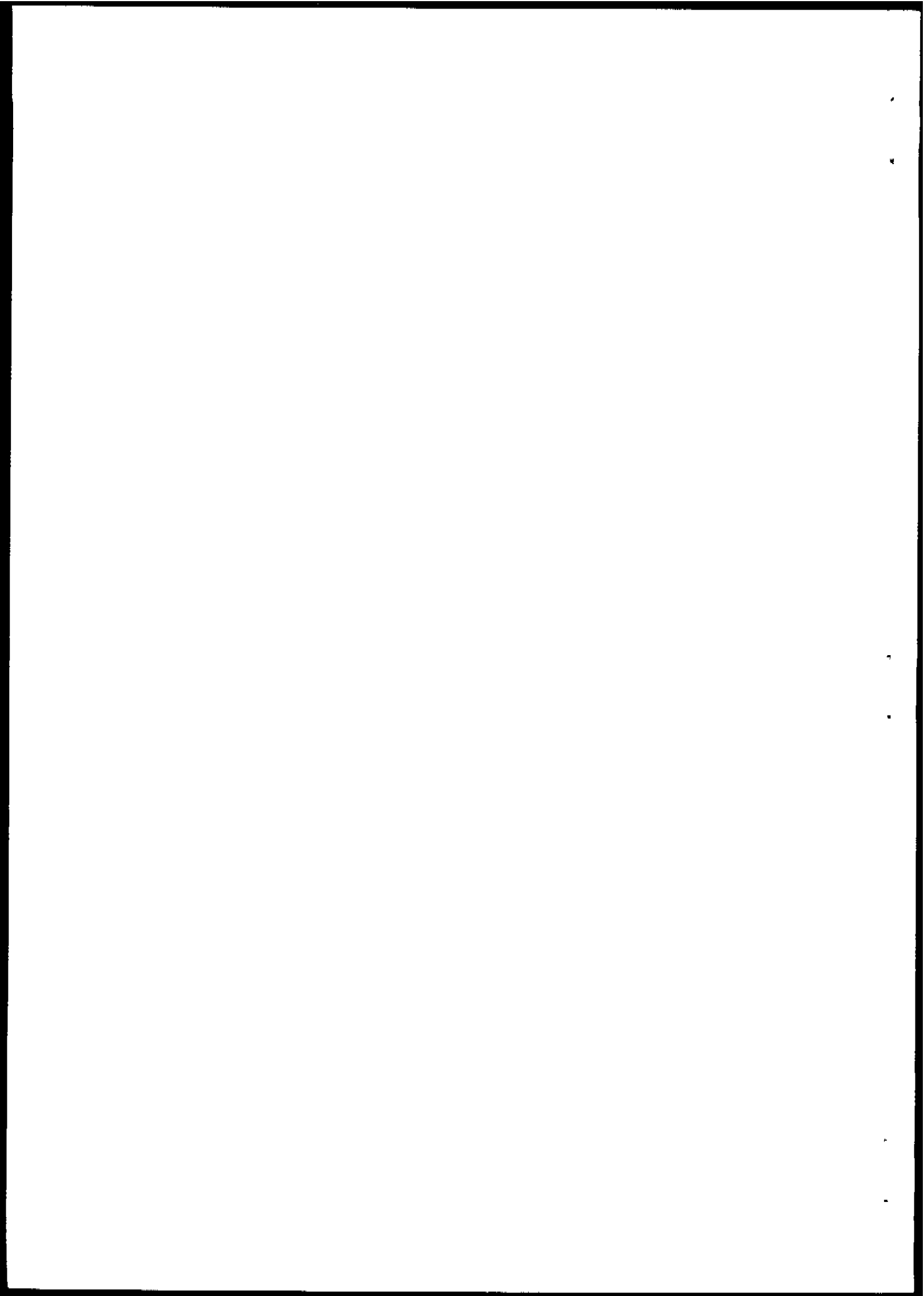
Übersetzung einer englischsprachigen Veröffentlichung des Regionalbüros für Europa, die in der Reihe EURO-Berichte und -Studien als Nummer 66 mit folgendem Titel erschienen ist: "Arzneimittel für Säuglinge und Kinder". Das Dokument konnte nicht mit der gleichen Sorgfalt bearbeitet werden wie das Original.

Zur Beachtung

Dieses Dokument erscheint nicht als formelle Veröffentlichung. Es darf nur mit Genehmigung der Weltgesundheitsorganisation besprochen, in Kurzfassung gebracht, zitiert oder übersetzt werden. Beiträge, die mit Namensunterschrift erscheinen, geben ausschliesslich die Meinung des Autors wieder.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Arzneimittel und Kinder	1
2.1 Rechtliche und ethische Gesichtspunkte der Arzneimittelerprobung	2
2.2 Die Rolle der Überwachungsbehörden	3
2.3 Praktische Probleme der Arzneimittelbewertung	4
2.4 Pharmakokinetik	4
2.5 Unerwünschte Reaktionen und Interaktionen	5
2.5.1 Spontanmeldung	5
2.6 Intensivüberwachung	6
2.6.1 Wachstums- und entwicklungsmässige Auswirkungen	6
2.6.2 Unerwünschte Reaktionen beim Fetus und Säugling	6
2.7 Untersuchung der Arzneimittelverwendung	7
2.8 Compliance (Befolgung der Therapieanordnungen)	7
2.8.1 Compliance-fördernde Faktoren in der pädiatrischen Therapie	8
2.8.2 Methoden zur Verbesserung der Compliance	9
3. Arzneimittelprobleme (therapeutisch geordnet)	9
3.1 Arzneimittel zur Langzeitbehandlung von Asthma	9
3.1.1 Die Problematik des Arztes	9
3.1.2 Problematik Patient/Eltern	9
3.1.3 Forschung	9
3.1.4 Arzneimittelüberwachung	9
3.1.5 Spezifika	10
3.2 Antikonvulsiva	10
3.2.1 Überwachung unerwünschter Reaktionen	11
3.2.2 Modifizierte und neue Kombinationspräparate	11
3.3 Antibiotika	11
3.4 Zytostatika	12
3.5 Schmerzlindernde und fiebersenkende Arzneimittel	12
4. Empfehlungen	13
Anhang 1: Literaturverzeichnis	16
Anhang 2: Teilnehmerverzeichnis	19



1. Einleitung

Das Zehnte Europäische Symposium über klinisch-pharmakologische Auswertung im Rahmen der Arzneimittelprüfung wurde vom 27. bis 30. Oktober 1981 in Schlangenbad, Bundesrepublik Deutschland, durchgeführt. Die Teilnehmer umfassten 29 Personen aus 25 Ländern, darunter 14 Berater auf Zeit, 6 Vertreter anderer Organisationen und 7 Beobachter.

Der Kurdirektor von Schlangenbad, Dr. Echterhagen, hiess die Teilnehmer in Schlangenbad willkommen. Schlangenbad ist ein kleinerer Kurort in Hessen, wo chronische Rheumapatienten ergänzende und rehabilitative Kuren durchführen können.

Der Sonderberater für Medizinische Angelegenheiten und Gesundheit am Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit, Professor L. von Manger-Koenig, hielt im Namen des Ministeriums eine Ansprache. Er führte aus, dass die vor 11 Jahren vom Ministerium getroffene Entscheidung zur Durchführung dieser Tagungen gute Erfolge gezeitigt hat. Die bereits abgehaltenen neuen Symposien hatten eine konstruktive und einflussreiche Wirkung; die erarbeiteten Empfehlungen stellten in manchen Bereichen einen Ausgangspunkt und Anreiz für weitere Tätigkeiten dar, insbesondere was die Entwicklung der klinischen Pharmakologie und die Ausarbeitung von Gesundheitsrichtlinien auf diesem Sektor angeht. In dem Masse, wie sich diese und benachbarte Bereiche weiterentwickeln, werden sie eine zunehmend wichtigere Rolle bei der Erreichung des WGO-Ziels "Gesundheit 2000" spielen. Die Europäische Region kann in Anbetracht ihrer Forschungskapazität und umfangreichen differenzierten Erfahrung einen besonders wichtigen Programmbeitrag auf dem Gebiet der Arzneimittel leisten. Die dazu erforderliche Initiative kann sowohl auf nationaler als auch regionaler Ebene ergriffen werden.

Dr. Leo A. Kaprio, WGO-Regionaldirektor für Europa, unterstrich, dass die Bundesrepublik Deutschland grosszügigerweise die Trägerschaft für die Tagungsreihe übernommen hat. Die auf den Symposien erzielten Schlussfolgerungen sind bisher in vielen Zusammenhängen verwertet worden; an ihrer bisherigen und zukünftigen Bedeutung in bezug auf die Ausarbeitung von Richtlinien kann kein Zweifel herrschen. Dr. Kaprio erinnerte daran, dass dieses zehnte Symposium eine Art Jubiläum sei und gab der Hoffnung Ausdruck, dass die Tagungen auch weiterhin jährlich stattfinden würden, solange sie mit praktisch verwertbaren Resultaten aufwarten können. Die Tagungsreihe sei auch ein leuchtendes Beispiel für ein Mitgliedsland, das in der internationalen Gemeinschaft in bezug auf Gesundheitsfragen eine Katalysatorwirkung ausüben kann. Dr. Kaprio führte weiterhin aus, dass sich die WGO bestrebe, mit Organisationen Kontakte zu pflegen, die in bestimmten Programmbereichen tätig sind; er heisse deshalb die Vertreter der zwischenstaatlichen und nichtstaatlichen Organisationen auf dem Symposium herzlich willkommen. An diesem Symposium nahmen auch Vertreter der WGO-Bereiche Familiengesundheit und Pharmazeutika teil, dies in Beherzigung der Empfehlung des Achten Symposiums, dass sich diese Tagungen auf arzneimittelbezogene Probleme konzentrieren sollen, die einen Bezug zu anderen wichtigen Programmbereichen der WGO haben.

Als Symposiumsvorsitzender wurde Professor H.J. Dengler gewählt, als Stellvertretende Vorsitzende Dr. I. Eichler und Dr. G.R. Venning; Berichterstatter waren Dr. M.N.G. Dukas und Dr. I. Lunde.

2. Arzneimittel und Kinder

Dass Alter, Entwicklungsstand und Ernährungszustand des Jungpatienten wichtige Determinanten für Wirkungsmechanismus des Arzneimittels und Disposition sind, erkannte man hauptsächlich erst in Verbindung mit therapeutischen Unfällen; die Schädigungen an Fötus, Säugling oder Kind lösten genauere pharmakologische Untersuchungen aus. Diese Schad- oder Nebenwirkungen hätten verhindert oder zumindest reduziert werden können, wenn vor Verschreibung der betreffenden Arzneimittel eine Arzneimittelbewertung mit kinetischen Untersuchungen durchgeführt worden wäre. Es ist inzwischen allgemein bekannt, dass die Wirkung von Arzneimitteln auf pädiatrische Patienten beträchtlich von der bei erwachsenen Personen festgestellten Wirkung abweicht, auch wenn die Dosierung dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche angepasst worden ist. Wenn ein Arzneimittel bei einem Kind eine unerwartete starke Wirkung hervorruft, kann dies entweder mit einer abweichenden Pharmakokinetik beim Kind oder mit einer stärkeren Rezeptorreaktion zusammenhängen, die ihrerseits auf eine stärkere Bindung oder auf eine grössere Zahl verfügbarer Bindungsstellen zurückzuführen ist.

Es besteht also genügend Grund zur Vorsicht bei der medikamentösen Behandlung von Kindern, insbesondere wenn ein Arzneimittel über einen längeren Zeitraum hinweg eingenommen werden soll und damit Wachstum und Entwicklung heamen kann. Derartige Wirkungen können mit Verzögerung auftreten, manchmal vergehen Jahre. Besondere Vorsicht ist bei Marktneulingen geboten, da in den meisten Fällen das Arzneimittel nur an einer sehr begrenzten Zahl von jungen Patienten vor der Markteinführung ausprobiert worden ist.

Die sichere und wirkungsvolle Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern ist nur dann gewährleistet, wenn die Ordinierung sich auf wissenschaftliche Daten stützt, die für die betreffende Altersgruppe und Krankheit ermittelt worden sind. Dieses Vorgehen eignet sich nicht nur für das neugeborene Kind, auf das man sich bisher am meisten konzentriert hat, sondern auch für das ältere Kind und den Jugendlichen, bei dem im Zuge des Entwicklungsprozesses immer noch anhaltende und wichtige physiologische Veränderungen vor sich gehen.

Auch wenn sachgemässe Studien durchgeführt worden sind, muss eine individualisierte Therapie angewandt werden, da trotz der einheitlichen Aufeinanderfolge der einzelnen Entwicklungsstufen von Individuum zu Individuum erhebliche Unterschiede auftreten können. Da der Arzt nicht den genauen Organzustand und Entwicklungszustand der Zellen bei dem jeweiligen Patienten feststellen kann, muss er bei verschiedenen Patienten mit einer verschiedenen Arzneimittelwirkung rechnen. Er muss auch davon ausgehen, dass ein und dasselbe Kind zu verschiedenen Zeitpunkten verschieden reagiert, was nicht notwendigerweise mit Symptomschwankungen Hand in Hand geht. Diese Unterschiede zwischen verschiedenen Patienten und auch bei ein und demselben Patienten erschweren die Verabreichung auch gut eingeführter Arzneimittel an pädiatrische Gruppen beträchtlich.

In bezug auf die Arzneimittelproblematik bei Kindern kann die Frage der Verabreichung von Arzneimitteln, die während der Schwangerschafts- und Stillungsperiode den Embryo oder den Säugling in Mitleidenschaft ziehen können, nicht verdrängt werden. Man muss auch die Möglichkeit einer direkten Verabreichung an den Embryo in Betracht ziehen. Kürzlich durchgeführte und zum Teil noch laufende Untersuchungen liefern Informationen sowohl über die Art und Weise, wie die der Schwangeren verabreichten Arzneimittel auf den Säugling einwirken, als auch über die Arzneimittelwirkung und -kinetik im Embryo in den verschiedenen Entwicklungsstufen. Bestimmte relevante Aspekte, z.B. der Arzneimitteltransport zwischen Embryo und Amnionflüssigkeit durch Nahrungsaufnahme und Urinabscheidung, sind jedoch noch nicht völlig klar. Noch komplizierter wird die Lage, da sich die verschiedenen Rezeptoren während des Embryonalstadiums verschieden schnell entwickeln, wohingegen einige physiologischen Prozesse wie z.B. die Lebertätigkeit relativ früh entwickelt sind. Das gesamte Feld der Entwicklungspharmakologie muss beträchtlich erweitert werden.

2.1 Rechtliche und ethische Gesichtspunkte der Arzneimittelerprobung

Die Forschungsfreiheit ist ein Grundprinzip der Gesellschaft; ihre Einschränkung muss ausreichend begründet sein. In Wirklichkeit ist diese Freiheit natürlich schon durch das Recht des Probanden auf körperliche Unversehrtheit und Entscheidungsfreiheit eingeschränkt. Deshalb spielen sowohl die Einwilligung nach Aufklärung (informed consent) und die Risiko-Nutzen-Abwägung eine ausserordentlich wichtige Rolle. In bezug auf die Risiko-Nutzen-Überlegung ergibt sich die Schwierigkeit, dass normalerweise ausschliesslich der Proband ein Risiko eingeht, während andere Personen, d.h. die späteren Benutzer des Arzneimittels, den Nutzen davon haben. Der Forscher muss zunächst selbst die Risiko-Nutzen-Überlegungen anstellen und darf sich erst dann um die aufgeklärte Einwilligung bemühen, wenn er zu der Überzeugung gekommen ist, dass das Risiko akzeptabel ist.

Im Falle von Kindern werden im Regelfall die Eltern oder der gesetzliche Vertreter um die Einwilligung gebeten. Die diesbezügliche Aufklärung muss auch eine Erläuterung des Risikos und des Nutzens umfassen. In den meisten Rechtsordnungen sind Kinder in solchen Angelegenheiten rechtlich nicht einwilligungsfähig; da ausserdem von manchen bezweifelt wird, dass die Eltern einwilligungsfähig sind, wenn es um Versuche geht, die ihrem Kind nichts nützen, wird ab und zu die Meinung vertreten, dass Versuche an Kindern generell unzulässig sind. Diese Interpretation wurde im Nürnberger Codex von 1947 angewandt, während im Internationalen Pakt von 1966 der Sonderfall Kinderversuche überhaupt nicht erfasst wurde. In der Deklaration von Helsinki (1964), die 1975 in Tokyo revidiert wurde, ist die Möglichkeit enthalten, im Namen rechtlich nicht einwilligungsfähiger Probanden eine aufgeklärte Einwilligung zu erteilen. Die heutigen Rechtsvorschriften der Einzelländer spiegeln den letzteren Trend wider; eine solche Haltung ist eindeutig notwendig, wenn Arzneimittel, die aller Wahrscheinlichkeit nach den Kindern nützen werden, auch an ihnen erprobt werden sollen.

Im Falle von nichttherapeutischen Versuchen (z.B. kinetischen Untersuchungen an gesunden Kindern), die also dem Probanden selbst nichts nützen, sollten die Eltern und gesetzlichen Vertreter nach Aufklärung als einwilligungsfähig angesehen werden, wenn eine altruistische Motivation vorliegt; dies wird natürlich nicht immer der Fall sein.

Es ist noch nicht entschieden, ob das Kind ein Veto- oder sogar ein Mitentscheidungsrecht haben soll. Auf jeden Fall sollte es seinem Alter und Verständnisvermögen entsprechend informiert werden. Älteren Kindern sollte man zweifellos das Recht einräumen, ohne Rücksicht auf die Frage der Geschäftsfähigkeit ihre Teilnahme verweigern zu können.

Es wäre von Nutzen, wenn Ethik-Kommissionen ihre Beratungsergebnisse in bezug auf einzelne minderjährige Fälle veröffentlichen würden, damit andere Kreise mit analogen Problemen daraus Nutzen ziehen können.

2.2 Die Rolle der Überwachungsbehörden

Zu einem Zeitpunkt, da die Funktionen der Arzneimittelüberwachungsbehörden überprüft und neu bewertet werden, liegt es nahe, auch ihre Tätigkeiten in bezug auf Arzneimittelversuchen an Kindern und hinsichtlich des Vertriebs von Präparaten für den pädiatrischen Einsatz unter die Lupe zu nehmen. Wie in anderen Bereichen ist eine solche Behörde berechtigt, in den Werdegang eines Arzneimittels zu verschiedenen Zeitpunkten einzugreifen:

1. Wenn ein neues Präparat während der Herstellungsphase an Kindern erprobt werden soll, sollte die Arzneimittelüberwachungsbehörde sicherstellen, dass die Versuche ethisch akzeptabel und wissenschaftlich aussagekräftig sind.

2. Bei der Festlegung der Forderungen in bezug auf die Ausstellung von Zulassungen zum Vertrieb kann die Behörde für jedes neue Arzneimittel, das voraussichtlich für Neugeborene, Kleinkinder und Ältere Kinder verwendet werden wird, verlangen, dass zu einem frühen Zeitpunkt Versuche in diesen Gruppen durchgeführt werden müssen, damit die Informationen über den pädiatrischen Einsatz des Produkts in die Anmeldeunterlagen aufgenommen werden können. In bezug auf Arzneimittel, die nicht für Kinder vorgesehen sind, kann die Behörde sicherstellen, dass bei der Zulassung klare und begründete Angaben hierzu gemacht werden, die dann in die Produktinformationen aufgenommen werden (z.B. "Arzneimittelsicherheit und -wirkung für Kinder ist nicht festgestellt worden"). Die Anmeldeunterlagen müssen eventuell geändert werden, wenn sich die Sachlage in bezug auf die Kinder ändert; dann kann die Behörde dafür sorgen, dass derartige Änderungen eingearbeitet werden.

3. Während des Vermarktungszeitraums eines Arzneimittels kann die Überwachungsbehörde dazu beitragen, dass es bedarfsgerecht und wirksam bei Kindern angewandt wird, indem sie beispielsweise veranlasst, dass die Ärzte laufend über neue Fakten in bezug auf die pädiatrische Verabreichung informiert und vor neu auftauchenden Problemen gewarnt werden.

4. Die Arzneimittelüberwachungsbehörde kann insbesondere kontrollieren, ob bei jungen Patienten unerwünschte Reaktionen auftreten, diese untersuchen und definieren. Nötigenfalls sind die Zulassungsbedingungen dementsprechend zu ändern. Da unerwünschte Reaktionen in bezug auf Wachstum und Kindesentwicklung nicht unbedingt durch eine spontane oder intensive Überwachung entdeckt werden, sollten die Behörden entsprechende Untersuchungsverfahren entwickeln, auch unter Einbeziehung der epidemiologischen Aspekte.

5. Weil die Arzneimittelüberwachungsbehörden mit der therapeutischen Gesamtsituation vertraut sind, sind sie bestens in der Lage, für die Einführung der erwartungsgemässen speziellen Dosierformen für Kinder zu sorgen. Solche dosierungsorientierten Darreichungsformen können die Compliance verbessern und eine genaue Dosierung erleichtern. Die Behörden können die Hersteller zur Entwicklung solcher Darreichungsformen ermuntern. Andererseits können Einschränkungen angebracht sein; z.B. ist die Zulassung pädiatrischer Dosierformen unerwünscht, wenn die langfristige Einnahme eines Arzneimittels (z.B. Tetracycline) während der Kindheit kontraindiziert ist, da das blosse Vorhandensein einer solchen Dosierform falsch verstanden werden und zu einer fehlerhaften Anwendung in bestimmten Altersgruppen führen kann.

Vergleichsstudien über die bestehenden Vorschriften und die Tätigkeit der Arzneimittelüberwachungsbehörden lassen den Schluss zu, dass nicht konsequent vorgegangen wird. Arzneimittelgesetze und -vorschriften konzentrieren sich auf die Erwachsenenbevölkerung; Vorschriften in bezug auf jugendliche und auch alte Patienten fehlen manchmal gänzlich und weichen in den verschiedenen Ländern beträchtlich voneinander ab. Von grösserer Wichtigkeit ist aber der Umstand, dass in diesem Bereich konsequente Entscheidungen fehlen, auch wenn Vorschriften vorhanden sind.

Ausserdem scheinen sowohl Überwachungsstellen als auch Hersteller eine vage Haltung in bezug auf die Verantwortlichkeit auf diesem empfindlichen Gebiet einzunehmen. Sogenannte Richtlinien für Forscher lassen so viele Möglichkeiten zu und enthalten so viele Vorbehalte, dass sie manchmal als Anleitungen überhaupt nicht brauchbar sind. Bei zu vielen zugelassenen Arzneimitteln findet der Arzt die Bemerkung, dass Angaben für die Verabreichung an Kinder nicht verfügbar sind; diese Anmerkung verbleibt dann meistens jahrelang auf dem Beipackzettel, obwohl das Präparat inzwischen für Kinder gebräuchlich geworden ist. Die Applikation ist damit nicht durch Dosierempfehlungen und entsprechende Warnungshinweise abgedeckt.

Hinsichtlich ethischer Richtlinien zur Erforschung der Arzneimittel an Kindern wäre es empfehlenswert, ihre Ausarbeitung nicht den Überwachungsbehörden, sondern anderen Stellen zu überlassen, da viele relevante Aspekte eher ethischer als technischer Natur sind. Berufsständische Gremien, u.U. in Zusammenarbeit mit internationalen Organisationen wie der WGO, sind für die Ausarbeitung solcher Leitlinien eventuell besser geeignet. Andererseits gilt hier wie auf anderen Gebieten, dass Arzneimittelüberwachungsbehörden unverzüglich die erforderlichen Massnahmen ergreifen sollten, wenn andere Gremien nicht aktiv werden.

2.3 Praktische Probleme der Arzneimittelbewertung

Es liegt auf der Hand, dass bei Versuchen an Minderjährigen ethische und praktische Aspekte nicht völlig getrennt betrachtet werden können. Ethische Überlegungen können bestimmte Verfahren bei Kindern ausschliessen; desgleichen ist es aus ethischen Gründen im allgemeinen nicht möglich, unter Minderjährigen "gesunde Freiwillige" zu suchen. Diese beiden Faktoren haben zur Folge, dass die Untersuchungen unter Bedingungen durchgeführt werden müssen, die praktisch gesehen bestimmt nicht optimal sind. Da normalerweise keine gesunden Freiwilligen zur Verfügung stehen, müssen die Untersuchungen an therapiebedürftigen kranken Kindern durchgeführt werden (therapeutische Forderung, Heilversuch). In begrenztem Umfang können aber kinetische Messungen auch an kranken Kindern vorgenommen werden, denen sie nicht direkt nützen (nichttherapeutischer Versuch, Humanexperiment). Solche Untersuchungen können, wenn sie anhand der mit Erwachsenen gemachten Erfahrungen interpretiert werden, eine einigermaßen ausreichende Basis für die Einführung eines Arzneimittels in die pädiatrische Therapie darstellen. Im Laufe der Zeit müssen die Versuche allerdings durch Daten ergänzt werden, die aus der Praxis stammen.

An klinisch nützlichen, nichtinvasiven Techniken hat es in der pädiatrischen Pharmakologie bisher weitgehend gefehlt. In den letzten Jahren sind in der Pädiatrie indessen zahlreiche neue Techniken wie Echo- und Impedanzkardiographie, Blutstrommessung nach dem Laser-Dopplerverfahren, transkutane pO_2 -Elektroden, Ohrhäppchen-Fotozellen, Elektroenzephalographie mit telemetrischer Übertragung, Zeitraster-Filmaufnahmen des Verhaltens Neugeborener, Verfahren mit stabilen Isotopen, Untersuchung der Atemfunktion u.m. eingeführt worden, die z.Z. auf ihre Verwendbarkeit für Arzneimittelstudien bei Kindern geprüft werden. Mit solchen neuen Verfahren können Informationen gesammelt werden, ohne dass man ethisch nicht akzeptable Methoden anwendet oder ein Kind über die Massen belastet.

Für pharmakokinetische Studien sind oft wiederholte Blutproben oder quantitative Urinproben erforderlich, die nicht immer durchführbar oder ethisch vertretbar sind. Dank der gesteigerten Selektivität und Genauigkeit der chemischen Analyse sind heute jedoch nicht mehr so grosse Probemengen erforderlich, so dass die kapillare Entnahme von Proben an Stelle der venösen möglich geworden ist. Für eine begrenzte Anzahl klinischer Situationen haben sich Speichelproben an Stelle von Blutproben gut bewährt, obwohl Speichelspiegel nicht immer mit Blutspiegeln korreliert werden können und interindividuelle Unterschiede der Speichelspiegel bzw. Speichelproben nicht immer ausreichend genau verglichen werden können.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann man statt zahlreicher Blutproben von wenigen Patienten eine geringe Anzahl Blutproben bei einem grösseren Patientengut entnehmen.

Bei Kindern ermittelte pharmakokinetische Daten müssen vorsichtig interpretiert werden, aus kinetischen Untersuchungen gezogene Schlussfolgerungen lassen sich nicht unbedingt für die therapeutische Forschung verwenden. Pharmakokinetische Daten sind nur dann von Nutzen, wenn zumindest ein grober Bezug zwischen der Wirkstoffkonzentration im Körper und dem Wirkungsgrad hergestellt wird.

Die Compliance (siehe Seite 7) ist in der pädiatrischen Therapieforschung ein besonderes Problem, da eine Nichtbefolgung sowohl seitens der Eltern als auch des jungen Patienten selbst oder beider gleichzeitig bestehen kann. Es zeigt sich sehr oft, dass das Präparat nur dann regelmässig eingenommen wird, wenn die Verabreichung überwacht wird.

2.4 Pharmakokinetik

Resorption, Verteilung und Elimination des Arzneimittels sind bei Erwachsenen und Kindern der verschiedenen Altersstufen verschieden, da sowohl quantitative Unterschiede in der Körperzusammensetzung und -struktur als auch in der laufenden Entwicklung und physiologischen Funktion bestehen. Bei sehr jungen Kindern liegen beispielsweise andere Resorptions- und Verteilungscharakteristiken vor, da der gastrointestinale Trakt relativ umfangreich ist, Arzneimittel leichter durch die Haut aufgenommen werden und der Körper eine unverhältnismässig grosse Menge Wasser enthält. In bezug auf einige Arzneimittel kann bei Kindern auch die Proteinbindung anders sein, wohingegen andere Arzneimittel wie bei Erwachsenen wirken. Dies verdeutlicht, dass jedes neue Präparat bzw. jeder

neue Arzneimitteltyp für Kinder individuell untersucht werden muss. Die für eine bestimmte Altersstufe durchgeführte Arzneimittelstudie kann bereits für die nächste Altersstufe unbrauchbar sein, z.B. kann bei sehr jungen Kindern der Arzneimittelmetabolismus durch "Erwachsenenmechanismen" eingeschränkt sein, was jedoch durch andere Mechanismen wieder wettgemacht wird; bei zunehmendem Alter kann die Metabolismuskapazität zunehmen und sogar die des Erwachsenen übertreffen.

Faktoren dieser Art sind von lebenswichtiger Bedeutung, wenn Pharmakokinetik und Wirkungsweise des Arzneimittels und Sicherheit des kindlichen Patienten beurteilt werden müssen. Folgende Punkte spielen eine Rolle:

1. Die relative Wirkung eines Arzneimittels kann beim Kleinkind bedeutend stärker oder schwächer sein, als dies anhand theoretischer Berechnungen zu erwarten wäre. Daraus folgt, dass u.U. kinetische und dynamische Einzelstudien angefertigt werden müssen, um Wirksamkeit und Dosierung eines Kinderarzneimittels für die verschiedenen Altersstufen zu bestimmen.

2. Angaben, die dem Gesundheitsschutz der Erwachsenen dienen, brauchen für Kinder nicht zu gelten, da Resorption, Verteilung und Ausscheidung verschieden sind.

3. Auch eine Interaktionswirkung (einschliesslich Interaktionen, die durch Selbstmedikation verursacht werden) können bei Erwachsenen und Kindern qualitativ und quantitativ voneinander abweichen.

Ausserdem kann eine Erkrankung bei Kindern die Pharmakokinetik und die Arzneimittelreaktion des Kindes drastisch verändern.

2.5 Unerwünschte Reaktionen und Interaktionen

Aus vorher schon dargelegten Gründen treten bei Kindern eine Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen auf, die in manchen Fällen in ihrer Art und Intensität von den Reaktionen Erwachsener abweichen; auch die Interaktionen können bei Kindern andersartig sein.

Unerwünschte Reaktionen bei Kindern können eingeschränkt werden durch:

- a) umfassendere und frühzeitige Prüfung neuer Arzneimittel auf ihre Geeignetheit für den pädiatrischen Einsatz,
- b) zahlenmässige Einschränkung der Arzneimittelverschreibung für Kinder, Schwangere und stillende Mütter,
- c) Optimierung der Dosis.

Die Untersuchung unerwünschter Arzneimittelreaktionen bei Kindern sollte mit höherer Priorität behandelt werden, als bisher der Fall war. Vorschläge in dieser Richtung werden nachstehend gemacht.

2.5.1 Spontanmeldung

Spontanmeldungen sind in vielen Ländern immer noch die Hauptgrundlage für Erhebungen in bezug auf unerwünschte Reaktionen und werden es wahrscheinlich auch bleiben. Der Vorteil dabei besteht darin, dass die gesamte Bevölkerung erfasst wird; doch müsste die Spontanmeldung durch eine Reihe anderer Verfahren ergänzt werden, besonders auf Gebieten mit einer Sonderproblematik, wie es zweifelsohne die medikamentöse Behandlung von Kindern ist. Zu solchen ergänzenden Verfahren zählen: Intensivüberwachung (siehe unten), Prospektivstudien über unerwünschte Reaktionen und mehrere spezielle epidemiologische Verfahren. Die Spontanmeldung kann auf bestimmten Gebieten intensiviert werden, was in bezug auf die Kinderpopulation wahrscheinlich auch nötig ist, da anscheinend nicht genügend Spontanmeldungen über unerwünschte Reaktionen bei Kindern eingehen und das Datenmaterial infolgedessen dürftig ist. Bei der Abgrenzung einer Intensivstudie wäre es ratsam, zwischen der Behandlung potentiell tödlicher Krankheiten, Krankheiten mit einer günstigeren Prognose und Behandlungen zu unterscheiden, die nur der Symptombekämpfung dienen, da ein und dieselbe unerwünschte Reaktion im einen Fall eine Therapieänderung verlangt, während sie im anderen Fall nur von sekundärer Bedeutung ist.

2.6 Intensivüberwachung

Im allgemeinen lässt sich bei Kinderpatienten im Krankenhaus nur schwer ein klares Bild über unerwünschte Arzneimittelreaktionen zeichnen. In Krankenhäusern, auf deren Kinderstationen eine Intensivüberwachung bisher durchgeführt worden ist, hat sich dieses Vorgehen im Vergleich zu Spontanmeldungen als wirkungsvoller erwiesen, und zwar in bezug auf Feststellung und Quantifizierung der unter diesen Verhältnissen auftretenden unerwünschten Reaktionen und in bezug auf die Ausarbeitung von Hypothesen über die Art der Arzneimittelwirkung bei Kindern. Eine solche Überwachung ist notwendigerweise kostspielig und kompliziert, kann aber bei sachgemässer Durchführung Daten von weitreichender Bedeutung liefern, die auch dem Bereich ausserhalb des Krankenhauses zugute kommt.

Die angewandten Verfahren unterscheiden sich nur wenig von der Intensivüberwachung des erwachsenen Patientenguts. Es ist eine wesentliche Voraussetzung, dass besonders ausgebildetes Personal eingesetzt wird; die Kräfte werden zu den Stationen abgestellt und sammeln systematisch genaue Angaben über alle Fälle. Diese Tätigkeit umfasst u.a. die Bearbeitung der Krankheitsberichte, ärztlichen Anweisungen und sonstigen schriftlichen Unterlagen, die Teilnahme an der Arztvisite und Interviewgespräche mit Krankenschwestern und Ärzten. Das Erfassungspersonal muss in der Lage sein, eigenständige Beobachtungen zu machen, da viele Kinder, besonders Kleinkinder, spezifische unangenehme Empfindungen oft nicht verbal äussern. Über die Arzneimittelexposition müssen genaue Unterlagen geführt werden. Wie bei anderen Formen der Intensivüberwachung zeichnet das Erfassungspersonal nicht nur mutmassliche unerwünschte Reaktionen auf, sondern eine Vielzahl anderer Erscheinungen, wie z.B. Fieber, Koma, Krämpfe, Nierenversagen, Hypoglykämie, Leukopenie und Ausschläge, aber auch allgemeine Angaben über den Patienten; in ihrer Gesamtheit können diese Daten dazu führen, dass man einen Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einer Störung erkennt. Nachdem man Daten über eine ausreichend grosse Zahl von Patienten eingeholt hat, ist es meist möglich, früher nichterkannte unerwünschte Reaktionen zu identifizieren, indem man die Anzahl von Störungen bei verschiedenen Patientengruppen, die mit verschiedenen Arzneimitteln behandelt wurden, miteinander vergleicht.

Da die Charakteristik der Arzneimittelexposition von Kindern von Land zu Land verschieden ist, ist die Einrichtung mehrerer Intensivüberwachungszentren in verschiedenen Teilen der Welt ein wesentlicher Beitrag auf diesem Gebiet. Dadurch würde man Kenntnisse nicht nur über eine unterschiedliche Inzidenz der unerwünschten Reaktionen und den ursächlichen Zusammenhang dieser Inzidenz erhalten, sondern auch kontrollieren können, inwiefern korrekt ordiniert wird.

2.6.1 Wachstums- und entwicklungsmässige Auswirkungen

Wie bereits schon dargelegt wurde, ist es ausserordentlich schwierig, die langfristige Wirkung von Arzneimitteln auf Wachstum und Entwicklung der Kinder näher zu erfassen. Ein treffendes Beispiel ist die klassische Frage, ob Kortikosteroide und ACTH bei asthmatischen Kindern ein verschiedenes grosses Risiko darstellen. Die Methodik zur Untersuchung dieser Risikoart ist nicht sehr gut entwickelt; es steht jedoch fest, dass bei allen Kindergruppen, die eine langfristige Arzneimitteltherapie durchmachen wie z.B. Asthmatiker und Epileptiker, Prospektivstudien durchgeführt werden müssen, die nicht nur die neuen Arzneimittel, sondern auch die sich seit Jahren im Gebrauch befindlichen umfassen sollten.

2.6.2 Unerwünschte Reaktionen beim Fetus und Säugling

Die intrauterine Entwicklung kann durch Arzneimitteleinnahme gestört werden; es können unerwünschte Reaktionen auftreten, die den Fetus direkt und leicht feststellbar schädigen (z.B. Fetaltachykardie, Fetaltod, bei der Geburt sichtbare Entwicklungsschäden) oder zu subtileren Störungen führen, die sich erst im späteren Leben als Defekte zeigen. Wenn Störungen der erstgenannten Art auftreten, muss in grösserem Umfang als bisher üblich ein vermuteter Zusammenhang zwischen der Arzneimittelverabreichung und den festgestellten perinatalen Problemen gemeldet werden. Für die Ausarbeitung einer Epidemiologie ergibt sich ein schwerwiegendes Hindernis dadurch, dass in einigen Ländern angeborene Defekte nur lückenhaft oder auf eine solche Art gemeldet werden, dass die Daten für eine ätiologische Untersuchung nicht brauchbar sind. Auch die Untersuchung der erst später im Leben sichtbar werdenden Defekte und des eventuellen Zusammenhangs mit den von der Mutter eingenommenen Arzneimitteln wird durch lückenhaftes Datenmaterial stark behindert. Über die während der Schwangerschaft verabreichten Arzneimittel müssen vollständige Unterlagen geführt und über einen langen Zeitraum hinweg aufbewahrt werden, eventuell bis der Nachkomme erwachsen ist.

Der Transport von Wirkstoffen durch die Muttermilch und damit verbundene unerwünschte Reaktionen stellen ein verwandtes Problem dar, das auf ähnliche Weise wissenschaftlich zu lösen ist. Für jedes neue Arzneimittel sollte bekannt sein, ob signifikante Mengen in die Milch kommen, damit die

Möglichkeit einer unerwünschten Arzneimittelreaktion beim Säugling zumindest hypothetisch beurteilt werden kann. Auch in diesem Fall kann nicht ausgeschlossen werden, dass langfristige Wachstums- bzw. Entwicklungsschäden auftreten. Die Verabreichung von Arzneimitteln sollte im Prinzip während der Stillungsperiode nur erfolgen, wenn der Wirkstoff nicht in die Muttermilch übergeht oder wenn die Mutter das Stillen einstellt.

2.7 Untersuchung der Arzneimittelverwendung

Die Arzneimittelverwendung bei Kindern unterscheidet sich generell von der bei Erwachsenen und erfordert eine getrennte Untersuchung. Wie im Falle der Intensivüberwachung sollte diese Arbeit von mehreren Zentren in Ländern durchgeführt werden, die eine voneinander abweichende therapeutische Tradition aufweisen, wobei jedoch eine einheitliche Methodologie zu verwenden ist (z.B. die von der WGO-Forschungsgruppe über Arzneimittelverwendung ausgearbeitete). In manchen Fällen werden besondere Methoden benötigt, beispielsweise weil die definierte tägliche Dosis auf Erwachsenenbasis nicht ohne eine wesentliche Abänderung anwendbar ist.^a

Besonders zu untersuchen sind:

- a) Compliance der Eltern und Kinderpatienten,
- b) Arzneimittelexposition durch die Mutter, z.B. während der Schwangerschaft oder Stillungsperiode, wie bereits erwähnt wurde,
- c) von den Eltern durchgeführte medikamentöse Behandlung mit frei erhältlichen Heilmitteln,
- d) richtige Wahl der Präparate und Dosen entsprechend der jeweiligen Altersstufe,
- e) die häufig bedeutend voneinander abweichenden Verschreibungen für Patienten in Krankenhäusern und ambulanten Patienten,
- f) Auswertung der bestehenden Verschreibungspraktiken, um die Arzneimittelgruppen ausfindig zu machen, die therapeutisch nicht voll ausgenutzt oder sonst nicht optimal benutzt werden.

Je nach den zu untersuchenden Arzneimitteln können Untersuchungen der Arzneimittelverwendung in bezug auf Kinder in verschiedener Weise durchgeführt werden:

a) Die Therapiearten, die vom Allgemeinarzt (in manchen Ländern vom allgemeinen Kinderarzt) angewandt werden, können anhand von allgemeinen Bevölkerungstichproben untersucht werden. Eine Stichprobenerhebung über Verschreibungen, die sich über einen ausreichend langen Zeitraum erstreckt und sich einer zuverlässigen Stichprobentechnik bedient, würde ausreichende Informationen liefern; ein solches Vorgehen ist auch relativ wirtschaftlich.

b) Bei der Untersuchung der Arzneimittelverwendung bei chronischen Fällen (die bei Kindern relativ selten vorkommen) müssen normalerweise Verwendungsuntersuchungen bei definierten Grundgesamtheiten durchgeführt werden, bei denen die Arzneimittelverabreichung im Einzelfall verfolgt und durch Unterlagenkopplung andere relevante Informationen beschafft werden können. Studien dieser Art sind notwendigerweise teurer und verlangen eine sorgfältige Planungsvorbereitung.

2.8 Compliance (Befolgung der Therapieanordnungen)

In den letzten Jahren sind verschiedene Versuche unternommen worden, um festzustellen, in welchem Umfang Arzneimittel von Kindern richtig eingenommen werden. Art und Umfang dieses Compliance-Problems hängt von den zugrundegelegten Definitionen ab. Theoretisch könnte man festlegen, dass die Compliance nur ausreicht, wenn in jeder Hinsicht eine hundertprozentige Befolgung der Anordnungen erreicht wird. Es ist jedoch gebräuchlicher, von einer akzeptablen Mindest-Compliance auszugehen, wobei aber den Studien unterschiedliche Minimum-Schwellenwerte zugrundegelegt werden; außerdem variieren die Methoden zur Compliance-Festlegung (z.B. Zählen der Tabletten, Analyse der Metaboliten in Körperflüssigkeiten, eigene Angaben) und die Art der Compliance-Abweichungen (überhaupt keine Medizin eingenommen, einzelne Dosen übersprungen, falsche Dosierung, schwankende Dosierintervalle, unrichtige Anwendungshinweise usw.).

^a Die modifizierte definierte tägliche Dosis für Kinder verschiedener Altersstufen ist einigen Standardwerken zu entnehmen, z.B. von Harnack, G.A. & Jansson, F. Pädiatrische Dosistabellen, Stuttgart, Thieme, 1980.

Von allen bisher entwickelten objektiven Methoden zur Untersuchung der Compliance (z.B. die Benutzung von Markern, die im Urin festgestellt werden können) sind alle unschädlichen Verfahren als ethisch zulässig anzusehen, doch sollten die Eltern bzw. verantwortlichen Erwachsenen zumindest nachträglich davon unterrichtet werden, dass die Compliance auf diese Art kontrolliert worden ist.

In Realität scheint jedoch der bei Kindern festgestellte Compliance-Grad höher zu sein als bei Erwachsenen, obwohl er bei kurzzeitiger medikamentöser Behandlung zwischen 10 und 90 Prozent schwankt (Durchschnitt ungefähr 50 Prozent) und bei längerer Behandlung progressiv schlechter wird. Die Compliance bei langfristiger Therapie, auch bei relativ schweren Krankheiten, schwankt schätzungsweise zwischen 20 und 80 Prozent und weist einen schlechten Durchschnittswert auf. Wie bei erwachsenen Patienten ist zu erwarten, dass über einen längeren Zeitraum hinweg bis zu 50 Prozent der chronisch kranken Kinder die Medikamenteneinnahme abbrechen und 70 Prozent der Kinderpatienten, die die Behandlung fortsetzen, wiederholt einzelne Dosen überspringen (die Hälfte von ihnen mit Absicht), und dass sehr viele Langzeitfälle die Behandlungsintervalle beträchtlich modifizieren. Diese Zahlen sind natürlich nur grobe Anhaltswerte; es besteht Grund zur Annahme, dass bei Kindern und Erwachsenen der Compliance-Grad in Wirklichkeit beim Einzelpatienten noch geringer ist, als die veröffentlichten Studien vermuten lassen.

Um eine Verbesserung der Compliance zu erreichen, muss zuerst einmal das Vorhandensein eines Problems eingesehen werden; dann sind die Ursachen festzustellen (sie können bei den Eltern, beim Kind oder beiden zu suchen sein); schliesslich sind die Gründe für ein unterschiedliches Einnahmeverhalten des Kindes bzw. des Aufsichtsverhaltens der betreffenden Eltern oder verantwortlichen Erwachsenen zu untersuchen.

2.8.1 Compliance-fördernde Faktoren in der pädiatrischen Therapie

Die compliance-fördernden Faktoren bei der medikamentösen Behandlung von Kindern können folgendermassen zusammengefasst werden:

<u>Faktor</u>	<u>Anmerkung</u>
Demographie	Wenige Kinder, ältere Kinder Biologische Eltern verheiratet Höhere Ausbildungs- und Einkommensstufe der Eltern
Sozialer Hintergrund	Geregelte Familienstruktur und Gewohnheiten Wenige allgemeine Familienprobleme
Psychologische Einflüsse	Ausreichendes Krankheitsverständnis Positive Haltung gegenüber der Behandlung Verstehen der medikamentösen Behandlungsvorschrift
Krankheit	Kurze Krankheitsdauer Vorhandensein von Symptomen und Anzeichen, die bekämpft werden sollen Bereits Erfahrung mit der gleichen Krankheit
Verschreibender Arzt	Nur wenige Arzneimittel werden verschrieben Niedrige Verabreichungsfrequenz Kurze Behandlungsdauer
Arzneimittel	Arzneimittel direkt verfügbar Der Arzt gibt Erklärungen Verpackungseinheit und Konzentration dem Kind angepasst Aufkleber gut verständlich Dosierungseinheit eindeutig (Angaben wie "ein Teelöffel voll" sind zu vermeiden) Kinderfreundliche Darreichungsform (Geschmack usw.)
Apotheke	Arzneimittel von einem dem Apotheker bereits bekannten Arzt verschrieben Erklärungen des Apothekers
Beziehungen zwischen ver- schreibendem Arzt und Familie	Gute Beziehungen zwischen Arzt und Eltern/Patient Freundliche Behandlung Erklärung der Situation und der Therapie in ihrer Gesamtheit

2.8.2 Methoden zur Verbesserung der Compliance

Wie die Compliance im Einzelfall zu verbessern ist, ergibt sich aus den o.a. Faktoren. Wenn ein entscheidender Mangel vorliegt (z.B. unzureichender Kooperationswille der Eltern), müssen Schritte zur Sicherung einer guten Compliance unternommen werden (z.B. Einlieferung ins Krankenhaus). Es steht eindeutig fest, dass die Wege zur Verbesserung der Compliance bei der pädiatrischen Behandlung als Gesamtkomplex erforscht werden müssen. Auf Apotheker, Ärzte und Bevölkerung muss in diesem Bereich erzieherisch eingewirkt werden, da man sich des schlechten Compliance-Grads nicht ausreichend bewusst ist.

3. Arzneimittelprobleme (therapeutisch geordnet)

3.1 Arzneimittel zur Langzeitbehandlung von Asthma

3.1.1 Die Problematik des Arztes

Bei vielen Ärzten ist zu beobachten, dass sie bei der Behandlung von Asthma und auch der akuten Atemwegserkrankungen dazu tendieren, eine zu intensive medikamentöse Behandlung zu wählen. Um eine überflüssige Langzeittherapie zu vermeiden, muss eine sorgfältige Diagnose gestellt und zwischen asthmatischen und nichtasthmatischen Formen der obstruktiven Atemwegserkrankungen unterschieden werden, da der letztere Typ, auch wenn er wiederholt auftritt, normalerweise keine anhaltende Behandlung erfordert. Im Falle eines Asthmaticus sollte der Arzt sorgfältig die kleinstmögliche Anzahl Arzneimittel auswählen, um für eine entsprechende Linderung zu sorgen, und in bestimmten Zwischenräumen die Wirkung einer Langzeitbehandlung von neuem kontrollieren, da sich eine Toleranz entwickeln oder die Situation sich so ändern kann, dass die Therapie modifiziert werden muss. Die Anwendung standardmässiger Kombinationspräparate sollte kritisch überprüft werden, da die Kombinationen oft unlogisch oder zumindest für identifizierbare Fälle ungeeignet sind. Wenn eine lokale Behandlung möglich ist, sollte sie vorzugsweise kausaler Natur sein. Der Arzt sollte der Versuchung widerstehen, den akuten Anfall zu schwach und die latente chronische Situation zu stark zu behandeln. Wenn der Arzt für einen Asthmaticus ein Arzneimittel auszuwählen hat, sollte er das Hauptgewicht auf Sicherheit und nicht auf eine bequeme Verabreichung legen, wenn die anderen Faktoren gleich sind.

3.1.2 Problematik Patient/Eltern

Der Intensitätsgrad einer medikamentösen Asthmabehandlung ergibt sich weitgehend aus dem psychischen Zustand des Patienten oder seiner Familie. Während der Arzt, wie erwähnt, den akuten Anfall u.U. zu schwach behandelt, neigen Patient oder Eltern dazu, ihn durch massiven Einsatz der verschriebenen Medikamente zu stark zu behandeln. Der Arzt sollte eine korrekte Therapie befolgen, und andererseits auf die Gefahr aufmerksam machen, die mit einer zu massiven Anwendung der verschriebenen Arzneimittel verbunden ist; er sollte auch darauf verweisen, dass ärztliche Hilfe hinzuzuziehen ist, wenn die normale Therapie keine ausreichende Linderung verschafft.

Asthmaticus nehmen oft viele symptomatisch wirkende, frei erhältliche Heilmittel ein, deren Wirkung oft anzuzweifeln ist.

3.1.3 Forschung

Bei der Zielfestlegung in diesem Bereich muss auf jeden Fall feststehen, dass kausal wirkende Agenzien gefunden werden müssen, die eine Mastzellendegranulierung verhindern können. Oder allgemeiner ausgedrückt, man sollte sich bestreben, die unerwünschten Reaktionen neuer Produkte im Vergleich zu den herkömmlichen zu reduzieren.

3.1.4 Arzneimittelüberwachung

Verschiedene Arzneimitteltypen in diesem Bereich müssen nach derzeitig gültigen klinisch-pharmakologischen Massstäben von neuem bewertet werden, da einige Präparate nur bei bestimmten Fällen wirken und andere nur in Fällen, wo sie nichtakzeptierbare Nebenwirkungen hervorrufen. Ausserdem sind die langfristigen Nachwirkungen einiger im Handel befindlichen Arzneimittel in bezug auf Wachstum und Entwicklung der Kinder noch nicht klar genug ermittelt worden.

Bei der Überprüfung der Zulassungsanträge für neue Arzneimittel auf diesem Gebiet sollten Erzeugnisse, die anscheinend nur für eine geringe Zahl der Fälle von Nutzen sind, kritisch behandelt werden, da sie hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit und Frühzeitigkeit der Heilung u.U. völlig wirkungslos sind.

Die voraussichtliche Bildung einer Toleranz gegenüber langfristigen Behandlungen sollte vor Vermarktung der Arzneimittel untersucht werden.

Die Situation in bezug auf die in vielen Ländern zugelassenen frei erhältlichen Asthmaheilmittel und ihre Etikettierung muss von neuem untersucht werden, da wie schon dargelegt, viele Asthmapatienten die Erzeugnisse oft zusätzlich zu den ordinierten Arzneimitteln benutzen.

3.1.5 Spezifika

1. Bronchodilatoren: Eine langfristige Behandlung mit Bronchodilatoren scheint auch bei zu häufiger Verwendung bei Kindern keine schädliche Wirkung auszulösen, doch muss diese Frage noch weiter untersucht werden. Wenn man für ein Kind ein bronchodilatatorisches Arzneimittel wählt, ist die Reaktion durch Messung der Pulmonarfunktion in regelmässigen Abständen sorgfältig zu überprüfen, besonders angesichts der Tatsache, dass der Asthmaschweregrad bei Kindern sich im Laufe der Zeit beträchtlich ändern kann.

2. Methylxanthinderivate: Es ist wichtig, nicht nur die kinetischen Eigenschaften bei verschiedenen Altersgruppen, sondern auch das Schwankungsspektrum zu untersuchen, das allem Anschein nach ziemlich breit ist. Der Arzt sollte bei dem einzelnen Patienten regelmässig die Blutspiegel kontrollieren.

3. Kortikosteroide: Obwohl eine örtliche Applikation beim akuten Anfall sehr wirksam ist, sollte wegen der äusserst nachträglichen Wirkungen, u.a. auf das Wachstum, eine längere systemische Applikation vermieden werden.

4. Anticholinerge Mittel: Diese wirken nur in Einzelfällen. Es können Nebenwirkungen auftreten, falls das Mittel nicht ärztlich verabreicht wird.

5. Antihistaminika: In einigen Ländern werden asthmatische Kinder generell mit dieser Arzneimittelgruppe behandelt, obwohl ihr Nutzen begrenzt ist, eventuell auf einen bestimmten Falltypus; diese Therapie erfordert wiederholte Kontrollen.

6. Expektorantien: Diese scheinen beim Asthmatiker keine oder nur eine geringe Wirkung zu haben.

7. Kombination von bronchodilatatorischen Beta-Agonisten und Methylxanthinen: Bei gleichzeitigem Einsatz dieser beiden Arzneimittel kann höchstens eine Additivwirkung erwartet werden; man wird ab und zu feststellen, dass das Monopräparat in der richtigen Dosis ausreicht. Das Kombinationspräparat hat seine Berechtigung, wenn dadurch Nebenwirkungen reduziert werden können, doch muss in diesem Fall die Dosis jedes Einzelpräparats einzeln festgelegt werden; in anderen Worten, starre Kombinationen sind zu vermeiden. Ob diese Präparate (auch einzeln) während des ersten Lebensjahres verwendet werden dürfen, ist zweifelhaft und muss weiter untersucht werden.

3.2 Antikonvulsiva

Eine Behandlung mit krampflösenden Mitteln sollte nur nach gründlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch den verschreibenden Arzt eingeleitet werden. Eine sachgerechte Entscheidung setzt die Abschätzung der Problemschwere, der Wahrscheinlichkeit einer günstigen Wirkung des Arzneimittels wie auch seiner unerwünschten Wirkungen und der Möglichkeiten voraus, dass eine andere Therapieart u.U. sicherer und wirksamer ist. Solche Überlegungen werden indessen oft nur in begrenztem Masse angestellt, da Krampfanfälle dramatische Ereignisse sind, die starke emotionale Reaktionen hervorrufen; ein Arzneimittel, das die Anfälle anfänglich mit Erfolg bekämpft hat, wird deshalb weiter verordnet, ohne dass man Alternativen erwogen hat.

Die Entscheidung, bereits bei der Einleitung der Therapie, wird dem Arzt noch erschwert durch die Fragwürdigkeit von Tierversuchen, das Fehlen von Humanversuchen zum Vergleich der Behandlungsweisen und durch die unzweckmässige und unspezifische Einteilung der Patienten in den bereits vorliegenden Studien. Obwohl heute über die Arzneimittel der ersten und zweiten Wahl für die meisten Anfallarten eine gewisse Einigkeit besteht, gründet sich die Ersttherapie daher immer noch häufig auf Erfahrungswerte.

Es wäre zu erwarten, dass sich die Wahl der Behandlung bestimmter Anfalltypen mit der Zeit ändert, sowohl infolge der Einführung neuer Arzneimittel als auch der grösseren Zahl verfügbarer Berichte über vergleichende Studien, Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen; eine solche Änderung

scheint bisher denn auch bis zu einem gewissen Mass eingetreten zu sein. Die Bewertung krampflösender Arzneimittel ist jedoch besonders schwierig, weil ihre Wirkung auf die Konvulsionshäufigkeit nur ein Aspekt der Nutzen-Risiko-Abwägung ist, während schwerer feststellbare Arzneimittelwirkungen auf die kognitiven Funktionen und Patientenpersönlichkeit bei der Formulierung der Schlussfolgerungen in den veröffentlichten Berichten überhaupt nicht berücksichtigt werden.

Zur Beurteilung der Wirkung solcher Arzneimittel in allgemeiner Sicht und zur Bewertung der üblichen unerwünschten Wirkungen können Kurzzeitstudien durchgeführt werden.

Daneben besteht jedoch eine dringende Notwendigkeit, in grösserer Zahl langfristige geschichtete Evaluierungen durchzuführen, in denen die herkömmlichen und die neuen Antiepileptika miteinander verglichen werden. Solche Vergleichsuntersuchungen sind absolut notwendig, um Dauerwirksamkeit, Langzeitschadwirkungen oder seltene Komplikationen sowie die spezifische Geeignetheit bzw. Ungeeignetheit bestimmter Arzneimittel für verschiedene Patientenuntergruppen zu ermitteln.

Tierversuchsmodelle zur Untersuchung und zu Vergleichsstudien über Antiepileptika weisen zur Zeit noch einen ungenügenden Aussagewert auf und müssen weiter entwickelt werden.

3.2.1 Überwachung unerwünschter Reaktionen

Aufrufe zur freiwilligen Meldung unerwünschter Wirkungen hatten nur beschränkten Erfolg. Es ist wahrscheinlich mit Schwierigkeiten verbunden, zwischen bestimmten unerwünschten Wirkungen und den Krankheitssymptomen zu unterscheiden, da nichtbehandelte Vergleichsgruppen schwer zu finden sind. Unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln (z.B. Natriumvalproat), die schon jahrelang im Handel sind, wurden erst vor kurzer Zeit bekannt.

Theoretische Verbesserungen von Kontrolle, Registrierung der Ordinierung, Unterlagenkopplung und systematischer Durchsicht von Rezepten können zur Überwachung krampflösender Arzneimittel auf ihre Dauerwirksamkeit und unerwünschten Reaktionen hin beitragen; dann wird auch ein brauchbarer Vergleich der verschiedenen Arzneimittel möglich sein. Die Wahl der Methoden hängt besonders vom Kostenwirksamkeitsfaktor und von der Schnelligkeit ab, mit der sie zu frühzeitigen Warnungshinweisen führen können.

3.2.2 Modifizierte und neue Kombinationspräparate

Abgeänderte Antiepileptika müssen sorgfältig überprüft werden, da scheinbare Verbesserungen (z.B. eine bessere Bioverfügbarkeit) die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparats massgeblich beeinflussen können und dem Patienten nicht notwendigerweise dienlich sind.

Bei der Beurteilung neuer Antiepileptika sollten auf alle Fälle Angaben über ihren Transfer durch die Muttermilch eingeholt werden, damit entschieden werden kann, ob die Einnahme dieser Kombinationspräparate mit dem Stillen vereinbar ist. In der Regel ist die Konzentration dieser Arzneimittel niedrig genug, um den Säugling nicht zu beeinflussen, Ausnahmen sind jedoch möglich.

3.3 Antibiotika

Für die Verschreibung von Antibiotika für Kinder gilt folgendes:

1. Die Anfälligkeit der Kinder gegenüber bestimmten unerwünschten Reaktionen stimmt nicht mit der der Erwachsenen überein. Dies hat in manchen Fällen zu extensiven Problemen geführt, z.B. zu einer Schädigung der Zähne durch Tetracycline. In all diesen Fällen stehen andere Antibiotika zur Verfügung, doch muss leider gesagt werden, dass die Ordinierung kontraindizierter Antibiotika schwer zu unterdrücken ist.

2. Das Bild der Bakterieninfektionen ändert sich mit zunehmendem Alter des Kindes, was eine sorgfältige Individualisierung der Behandlung notwendig macht. Probleme bei der Behandlung der Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen sind ein Beispiel für die Unterschiede, die zwischen Säugling und Erwachsenen in Beziehung auf die betreffenden Organismen und die richtige Behandlung bestehen.

3. Die Pharmakokinetik bestimmter Antibiotika ist bei Kindern und Erwachsenen verschieden. Die Aminoglykoside scheinen bei den Kleinkindern relativ weniger nephrotoxisch zu wirken - kürzlich durchgeführte Versuche deuten darauf hin, dass dieses Phänomen mit pharmakokinetischen Faktoren zusammenhängt; allerdings fehlen noch klinische Beweise. Andererseits steht eindeutig fest, dass pharmakokinetische Faktoren u.U. die toxische Wirkung des Antibiotikums beim Kind verstärken und die Optimaldosierung beeinflussen. Dank der zur Zeit existierenden Verfahren können solche Studien ohne zu grosses Risiko durchgeführt werden.

Die Antibiotika stehen in dem Ruf, sichere Arzneimittel zu sein. Dies hat wahrscheinlich dazu beigetragen, dass sie bei jungen Patienten ziemlich wahllos eingesetzt werden. Dieses Gebaren hat in einigen Fällen zur Katastrophe geführt. Bei der Ausbildung der jungen Mediziner sollte deshalb ein grösseres Gewicht auf die Behandlung der Antibiotikatherapie für Kinder gelegt werden. In bezug auf das Verschreibungsverhalten ist eine kritischere Haltung vonnöten: Die Behandlung muss individualisiert werden, eine kurzzeitige Behandlung ist einer langfristigen Therapie nach Möglichkeit vorzuziehen; bisher allgemein gebräuchliche Wirkstoffe sind strikt zu vermeiden, so lange sie nicht akut benötigt werden.

Da Kinderinfektionskrankheiten nun eine Teildisziplin sind, ist bei der Behandlung diesbezüglicher Krankheiten oft eine interdisziplinäre Zusammenarbeit angezeigt.

Das Verhalten pathogener Bakterien gegenüber Antibiotika ist allem Anschein nach von Krankenhaus zu Krankenhaus verschieden; deshalb ist die epidemiologische Überwachung örtlich durchzuführen - auf diese Weise kann für die betreffende Lokalität eine wirksame Taktik in bezug auf Antibiotika ergriffen werden.

3.4 Zytostatika

Die zytostatische Therapie für Kinder war bisher pragmatischer Natur, das Nutzen-Risiko-Verhältnis der einzelnen Zytostatika in bezug auf Kinder war in vielen Fällen unklar. Man hat aber bei der Krebsbehandlung bei Kindern beträchtliche Fortschritte erzielt; es werden z.Z. Anstrengungen unternommen, systematische Vergleichsstudien durchzuführen. Dieser Trend sollte unterstützt werden.

Die mit einer gründlichen Beurteilung der pädiatrischen Verwendung von Zytostatika verbundenen Probleme rühren hauptsächlich davon her, dass die verschiedenen Krebstypen bei Kindern ziemlich selten sind, was dazu führt, dass man nur schwer eine umfangreiche, homogene Versuchsreihe aufbauen kann. Die Reaktion auf die Therapie kann plötzlich eintreten und ist kaum voraussehbar. Ethische Erwägungen verhindern manchmal systematische Vergleichsstudien; ausserdem wird die Interpretation der Ergebnisse durch die erforderliche sekundäre und unterstützende Therapie erschwert. Nichtsdestoweniger muss trotz dieser Hindernisse der Versuch unternommen werden, für jedes neue Zytostatikum die erforderlichen klinischen Prüfungen durchzuführen, damit der Onkologe die Informationen erhält, die er zur Behandlung eines kranken Kindes innerhalb eines engefassten therapeutischen Indexes benötigt. Die europäische und sonstige internationale Zusammenarbeit macht es möglich, in ausreichendem Umfang geplante Untersuchungen durchzuführen.

Da laufend neue Zytostatika auf den Markt gebracht werden und bestimmte Risiken für Kinder erst nach langer Zeit eintreten, muss die Unbedenklichkeit der vorhandenen Arzneimittel und Kombinationspräparate in diesem Bereich wiederholt kontrolliert werden. Es ist deshalb erforderlich, dass Personen, die in ihrer Kindheit an heilbaren malignen Geschwülsten gelitten haben, auch späterhin beobachtet werden.

3.5 Schmerzlindernde und fiebersenkende Arzneimittel

Wenn ein Arzt zu einem Kind gerufen wird, handelt es sich meist um Fiebererkrankungen. Oft kann man sich auf eine gelegentliche Medikamentengabe beschränken, wenn man nach der Fieberursache sucht und diese beseitigt. Man sollte sich vor Augen halten, dass Fieber bei Kindern eine nützliche Abwehrreaktion sein kann, wohingegen ein Arzneimittel in gewissem Umfang immer toxisch wirkt. Bei Kleinkindern sind allgemeine Massnahmen (Abwaschen mit Schwamm) oft besser als eine medikamentöse Behandlung.

Zahlreiche herkömmliche und neue Arzneimittel werden zur Schmerzstillung und Fiebersenkung bei Kindern benutzt, doch ist das Anwendungsverhalten von Land zu Land unterschiedlich. Von den am meisten verwandten und üblicherweise als "einfache Analgetika" angesehenen Präparaten sind nur zwei, nämlich Aspirin und Paracetamol (Acetaminophen) bei Kindern gründlich evaluiert worden. Beide Mittel haben einen fiebersenkenden Effekt und scheinen gleich gut zu wirken. In bezug auf ihre Toxizität und Ausscheidungswege in den verschiedenen Kindheitsphasen weichen sie aber deutlich voneinander ab. Bei Verabreichung normaler Dosen hat Paracetamol eine sehr geringe toxische Wirkung, eine leichte Überdosis kann bei Erwachsenen jedoch bereits tödlich wirken (Lebertoxin), während Anzeichen dafür bestehen, dass Kinder gegenüber einer solchen Komplikation relativ weniger anfällig sind, es sei denn, man erhöht die Dosis beträchtlich. In den meisten Ländern ist Aspirin immer noch die führende Vergiftungsursache bei Kindern; oft ergibt sich durch Sättigung der wichtigsten metabolischen Ausscheidungswege ein Akkumulationseffekt. Aspirin hat auch eine Reihe anderer unerwünschter Wirkungen, die bei Kindern zu Problemen führen können, so z.B. seine Wirkung in hämostatischer Hinsicht sowie in bezug auf Schädigung der Magen- und Darmschleimhäute und Verursachung von Blutungen. Wenn man also von der entzündungshemmenden Wirkung des Aspirins absieht,

ist bei Kindern und Kleinkindern Paracetamol vorzuziehen. Aspirin und Paracetamol werden auch zusammen oder abwechselnd ordiniert, obwohl keines dieser Dosierschemen kritisch untersucht worden ist. Von besonderer Bedeutung ist das komplexe Intoxikationsbild, das sich bei Einnahme beider Präparate ergibt, und entsprechende effektive Gegenmassnahmen. Ähnliche Überlegungen gelten auch für andere starre oder dem Einzelfall angepasste analgetische Kombinationspräparate. Zahlreiche ältere im Handel befindliche Präparate dieser Art sind weder bei Erwachsenen noch bei Kindern beurteilt worden. Da das in vielen Ländern bestehende Phenazetinverbot zu einem breiteren Einsatz der beiden genannten Mittel führen kann, ist eine Überprüfung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit notwendig. Solange dies nicht geschehen ist, können diese älteren Arzneimittel für Kinder absolut nicht empfohlen werden.

Bei derzeitigen und zukünftigen Untersuchungen wird aber wahrscheinlich das Problem auftreten, dass die Mittel und Möglichkeiten zur Evaluierung des analgetischen Mechanismus bei Kindern unzureichend sind und eine Methodologie noch erstellt werden muss.

4. Empfehlungen^a

A. Erforderliche Forschung

1. Es ist von entscheidender Wichtigkeit, dass der derzeitige Wissensstand in bezug auf die Arzneimittelwirkung bei Kindern und beim Fetus erheblich verbessert und erweitert wird. Dies bedingt einerseits weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der Entwicklungs- und der pädiatrischen Pharmakologie in ihrer Gesamtheit und andererseits praktische Untersuchungen in bezug auf einzelne Arzneimittel und Arzneimittelgruppen.

2. Die Untersuchung unerwünschter Arzneimittelreaktionen bei Kindern muss mit grösserem Nachdruck betrieben werden und hat in grösserem Umfang folgende Tätigkeiten zu umfassen: eine breit angelegte intensive Überwachung, Kontrolle der Arzneimittel auch nach der Markteinführung und Spontanmeldewesen. In Ländern mit abweichender medizinischer und therapeutischer Praxis muss vor allem ein Netz von Zentren zur Intensivüberwachung eingerichtet werden. Ebenso dringend ist die Ausarbeitung von Methoden für Extra-Langzeitstudien zur Entdeckung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in bezug auf Wachstum und Entwicklung der Kinder.

3. In vielen Ländern gibt es z.Z. noch keine Studien über die Arzneimittelverwendung bei Kindern; diese sind dringend nötig, da die Anwendungscharakteristik bei kindlichen Patienten wesentlich anders ist als bei Erwachsenen.

B. Ethische Aspekte der Forschung

4. Die mit der Erforschung der Arzneimittelwirkung bei Kindern verbundenen ethischen Probleme sind nicht so schwerwiegend, dass sie die Forschung gänzlich verhindern würden; sie stellen jedoch eine Behinderung der Forschung dar in bezug auf: den Untersuchungsgegenstand, den Entscheidungsprozess in Verbindung mit beabsichtigten Erhebungen und schliesslich in bezug auf die anzuwendenden technischen Einsatzmittel. Es ist äusserst wünschenswert, international vereinbarte ethische Normen für die Arzneimitteluntersuchung bei Kindern auszuarbeiten. Die Einführung solcher Normen auf einzelstaatlicher Ebene kann den jeweiligen Gegebenheiten entsprechend berufsständischen Gremien oder Behörden überlassen werden. Es obliegt dann der nationalen Gesetzgebung, zu gewährleisten, dass Arzneimittelversuche bei Minderjährigen entsprechend ihrer Wichtigkeit, aber auch unter Berücksichtigung der Rechte und Belange der Probanden durchgeführt werden.

5. Untersuchungen sind nur durchzuführen, wenn:

a) der Forscher sich davon überzeugt hat, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis akzeptabel ist (auch wenn der Proband selbst keinen Nutzen aus dem Versuch ziehen kann),

b) die vorgenannte Erwägung von neutralen Gremien (z.B. Ethik-Kommissionen) bekräftigt worden ist,

c) nach Aufklärung eine Einwilligung von den Eltern bzw. dem gesetzlichen Vertreter eingeholt worden ist,

^a Diese Empfehlungen gelten für den gesamten Bereich der pädiatrischen Arzneimittelbehandlung. Eine Reihe spezifischer Folgerungen und Empfehlungen für bestimmte Arzneimittelgruppen sind in den Abschnitten über die betreffenden Medikamente zu finden.

d) das Kind selbst entsprechend seinem Alter und Verstehvermögen aufgeklärt worden ist; wenn das Kind rechtlich nicht einwilligungsfähig ist, sei es als Einzelperson oder in Verbindung mit den Eltern bzw. dem gesetzlichen Vertreter, darf der Forscher sich nicht über Einwendungen oder eine Weigerung seitens des Kindes hinwegsetzen, falls das Kind alt genug ist, seine Meinung zum Ausdruck zu bringen.

C. Verfahren

6. Bei der Untersuchung einzelner Arzneimittel bei Kindern sind die in Frage kommenden Altersgruppen unter Berücksichtigung nachstehender Faktoren sorgfältig auszuwählen; bekannte Veränderungen der physiologischen Funktion und Arzneimittelansprechbarkeit in der Kindheit, vorgesehene Altersgruppen und therapeutische Zielsetzung des betreffenden Präparats.

7. Exposition gegenüber Arzneimitteln, Risiken und Unannehmlichkeiten bei der Arzneimittelerprobung an Kindern können beachtlich eingeschränkt werden, indem man moderne Verfahren zur Optimierung des Untersuchungsansatzes benutzt und die bereits existierenden nichtinvasiven Untersuchungsmethoden anwendet. Eine Weiterentwicklung derartiger Verfahren sollte entschieden gefördert werden.

D. Zuständigkeit

8. Die Förderung der Entwicklungspharmakologie als einer grundlegenden Wissenschaft liegt klar im Verantwortungsbereich von Naturwissenschaften und Medizin. Die Gesundheitsbehörden können aber im Rahmen ihrer Verantwortung für die Entwicklung der klinischen Pharmakologie ebenfalls eine Rolle spielen. Arzneimittelüberwachungsbehörden können dazu beitragen, die Lücken im gegenwärtigen Wissensstand aufzuzeigen, die zu praktischen Problemen führen.

9. Die Initiative zur Erprobung völlig neuer Arzneimittel an Kindern verschiedener Altersgruppen wird im Normalfall vom Hersteller ergriffen, der auch die sonstige Entwicklung des Präparats durchgeführt hat; andererseits ist es angebracht, dass Arbeit und Kosten mit solchen medizinischen Einrichtungen geteilt werden, die sich am besten hierfür eignen. Arzneimittelüberwachungsbehörden sollten darauf bestehen, dass diese Tätigkeit zu einem angemessenen Zeitpunkt in der Entwicklung eines neuen für Kinder brauchbaren Präparats durchgeführt wird. Ausserdem sollen den Ärzten z.B. in Form eines Datenblatts ausreichende aktuelle Informationen zugänglich gemacht werden, die durch die obige Tätigkeit ermittelt worden sind. Falls bestimmte Arzneimittel nicht für Kinder vorgesehen sind, sind die Gründe hierfür genau anzugeben.

In dieser Verbindung sei bemerkt, dass auch Untersuchungen durchgeführt werden sollten, um zumindest eine theoretische Basis für die Verordnung bzw. Nichtverordnung von Präparaten während des Schwangerschafts- und Laktationszeitraums zu schaffen. Hierzu gehören Studien über den Plazenta-Transfer und die Ausscheidung durch die Muttermilch. Notgedrungenermassen wird ein Grossteil dieser Arbeit an Tieren durchgeführt werden.

10. In bezug auf die zahlreichen sich im Handel befindlichen, für Kinder verwendbaren Arzneimittel, deren kinetische Merkmale, Wirkungsweise und Sicherheit in bezug auf diese Altersgruppe noch nicht untersucht worden sind, sollten die Arzneimittelüberwachungsbehörden international zusammenarbeiten, um zu gewährleisten, dass solche Studien unter Vermeidung von Doppelarbeit an geeigneten Zentren durchgeführt werden.

E. Der verschreibende Arzt

11. Wenn die Wirksamkeit und Sicherheit der pädiatrischen Therapie verbessert werden soll, muss trotz gedrängtem Lehrplan dem Medizinstudenten ein grösserer Einblick in die medikamentöse Behandlung von Kindern vermittelt werden, als dies bisher der Fall war. Die Betonung allgemeiner Grundsätze ist hierbei wichtiger als eine ins einzelne gehende Unterweisung in der pädiatrischen Anwendung bestimmter Einzelpräparate, da sich das erforderliche Fachwissen im letzteren Fall laufend ändert. Es ist überaus wichtig, dass der praktizierende Arzt lernt, kritisch, doch konstruktiv mit den jeweils neu auf den Markt kommenden Arzneimitteln umzugehen und die mitgelieferten Informationen anhand seines Wissens über die kindlichen Arzneimittelreaktionen zu interpretieren.

12. Die wesentlichen Angaben über die Verabreichung einzelner Präparate an Kinder sollten dem Arzt über die Zulassungsdaten (Datenblätter) und erforderlichenfalls auf andere Weise mitgeteilt werden. Die Datenblätter enthalten z.Z. in vielen Fällen nicht die nötigen Angaben. Wenn ein Arzneimittel für Kinder verschiedener Altersgruppen verwendet werden soll, sollte grundsätzlich die

Dosis eindeutig angegeben werden, z.B. nach Körpergewicht, doch auch mit den erforderlichen Einschränkungen und Änderungen. Das Datenblatt ist eventuell durch Angaben zu ergänzen, die spezifisch auf den pädiatrischen Gebrauch abzielen, wie z.B. Dosenabstände, unerwünschte Reaktionen und Wechselwirkungen.

13. Viele verschreibende Ärzte sind sich nicht darüber klar, inwieweit der Patient von den Einnahmевorschriften abweicht (Noncompliance). Sowohl Arzt als auch Apotheker können die Compliance in gewissem Umfang verbessern und sollten dahingehend unterwiesen werden. Obwohl dieses Problem sich nicht nur auf Kinder beschränkt, ist es offensichtlich, dass eine gute Compliance in dieser Altersgruppe im Interesse einer wirksamen und sicheren Behandlung besonders erforderlich ist.

14. Die pädiatrische Therapie kann vereinfacht und die Compliance beträchtlich verbessert werden, wenn für Kinder besondere Darreichungsformen angeboten werden.

F. Patienteninformation

15. Beipackzettel und ähnliche an den Patienten gerichtete Informationen über rezeptpflichtige Arzneimittel sollten klare Angaben über die Verabreichung des Präparats an Kinder enthalten. Es soll dabei betont werden, dass diese Informationen die Angaben des Arztes bzw. Apothekers nur ergänzen und auf keinen Fall ersetzen. Es soll deutlich gemacht werden, dass die Verordnungshinweise des Arztes zu befolgen sind.

Anhang 1

LITERATURVERZEICHNIS

Allgemein

- Anderson, P.O. Drugs and breast feeding. Drug intelligence and clinical pharmacology, 11: 208-223 (1977).
- Chrymko, M. et al. Therapeutics bibliography for clinical pharmacists: pediatrics. American journal of hospital pharmacy, 37: 713-716 (1980).
- Gladtko, E. & Heimann, G. Besonderheiten der klinischen Pharmakologie im Kindesalter. In: Kuenmerle, H.-P. Methoden der klinischen Pharmakologie. Hrsg. München, Urban & Schwarzenberg, 1978.
- von Harnack, G.A. Arzneimitteldosierung im Kindesalter. Stuttgart, Thieme, 1965.
- Harte, V.J. et al. Drug prescribing in paediatric medicine. Irish medical journal, 73: 157-161 (1980).
- Rylance, G. Clinical pharmacology: drugs in children. British medical journal, 282: 50-51 (1981).
- Shirkey, H. Drug excretion in breast milk. In: Avery, ed. Drug treatment, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1980, S. 113-116.
- Wilson, J.T. et al. Drug excretion in human breast milk. Principles, pharmacokinetics and projected consequences. Clinical pharmacokinetics, 5: 1-66 (1980).
- Yaffe, S.J. Paediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. New York, Grune & Stratton, 1980.

Rechtliche und ethische Aspekte der Arzneimittelerprobung bei Minderjährigen

- von Bar, L. Medizinische Forschung und Strafrecht. In: Festgabe für Regelsberger. Göttingen, 1901, S. 229-251.
- Böth, F. Das wissenschaftlich-medizinische Humanexperiment. Neue juristische Wochenschrift, 1967, S. 1493-1496.
- Capron, A.M. Legal considerations affecting clinical pharmacological studies in children. Clinical research, 1973, S. 141-150.
- Research involving children: report and recommendations. Washington, DC, National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1977 (DHEW Publication No. (05) 77-0004).
- Schimikowski, P. Experiment am Menschen. Zur strafrechtlichen Problematik des Humanexperiments. Stuttgart, 1980.

Praktische Probleme bei Arzneimittelbewertungsversuchen an Kindern

- General considerations for the clinical evaluation of drugs in infants and children. Rockville, MD, FDA Bureau of Drugs, 1977 (No.FDA 77-3041).
- Medical, ethical and legal aspects of clinical trials in pediatrics: summary of a forum discussion held at the International Workshop on Perinatal and Pediatric Aspects of Clinical Pharmacology, Heidelberg. European journal of clinical pharmacology, 18: 121-127 (1980).

Rolle der Überwachungsstellen

- Clinical pharmacological evaluation in drug control: report on the Second Symposium. Copenhagen, WGO-Regionalbüro für Europa, 1974 (Dokument EURO 7407).

Pharmakokinetik bei Kindern

Ehrnebo, M. et al. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *European journal of clinical pharmacology*, 3: 189-193 (1971).

Friis-Hansen, B. The extracellular fluid volume in infants and children. *Acta paediatrica*, 43: 444 (1954).

Friis-Hansen, B. Changes in body water compartments during growth. *Acta paediatrica*, 1 (Suppl.): 110(1956).

Gladtko, E. & Heimann, G. The rate of development of elimination functions in kidney and liver of young infants. In: Morselli, P. et al., ed. *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*. New York, Raven Press, 1975.

Heimann, G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *European journal of clinical pharmacology*, 18: 43-50 (1980).

Krasner, J. & Yaffe, S.J. Drug-protein binding in the neonate. In: Morselli, P. et al., ed. *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*. New York, Raven Press, 1975. S. 357-366.

Nitowsky, H.M. et al. Studies on oxidative drug metabolism in the full-term newborn infant. *Pediatric pharmacology and therapeutics*, 69: 1139-1149 (1966).

Wilkinson, G.R. & Shand, D.G. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 18: 377-390 (1975).

Unerwünschte Reaktionen und Interaktionen

Aranda, J.V. et al. Adverse drug reactions (ADR) in the newborn intensive care unit. *Proceedings of the Seventh International Congress of Pharmacology (Abstracts, No. 2880)*, 1978.

Boréus, L.O. Biverkningsmekanismer, pediatrika synpunkter: symposium om läkemedelsbiverkningar. *Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation*, 2: 53-62 (1976).

Collins, G.E. et al. A prospective study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric hematology and oncology patients. *American journal of hospital pharmacy*, 31: 968-975 (1974).

McKenzie, M.W. et al. A pharmacist-based study of the epidemiology of adverse drug reactions in pediatric medicine patients. *American journal of hospital pharmacy*, 30: 898-903 (1973).

Mitchell, A.A. et al. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *American journal of epidemiology*, 110: 196-204 (1979).

Whyte, J. & Greenan, E. Drug usage and adverse drug reactions in paediatric patients. *Acta paediatrica scandinavica*, 66: 767-775 (1977).

Studien über die Arzneimittelverwendung bei Kindern

Boëthius, G. Prescription of drugs 1970-75 in the county of Jämtland, Sweden - epidemiological and clinical pharmacological aspects. *Akademisk Avhandling*, 1977.

Boëthius, G. Läkemedelskonsumtion under barna åren. In: *Barn och läkemedel: report on a Symposium*. Uppsala, Socialstyrelsen, 1980, Vol. 3.

Complianceprobleme bei Kindern

Mattar, M.E. & Yaffe, S.J. Compliance of pediatric patients with therapeutic regimens. *Postgraduate medicine*, 56: 181-188 (1974).

Atemwegs erkrankungen

Dawes, G.S. & Henderson-Smith, D.J. Breathing before and after birth. In: Widdicombe, J., ed. *MTP international review of physiology* (in press).

Prescribers' journal (April 1980). Special issue on respiratory disorders in children.

Svedmyr, N. & Simonsson, B. Läkemedel vid astma och hosta. Socialstyrelsens kommitté för läkemedelsinformation, 4: 1 (1979).

Antiepileptika

Guidelines for the clinical evaluation of anticonvulsant drugs (adults and children). Rockville, MD, FDA Bureau of Drugs, 1977 (No. FDA 77-3045).

Antibiotikatherapie

Echeverria, P. et al. Age-dependent dose response to gentamicin. *Journal of pediatrics*, 87: 805-808 (1975).

Klein, J.O. Current usage of antimicrobial combinations in pediatrics. *Pediatric clinics of North America*, 21: 443-455 (1974).

Lipman, A.G. Antimicrobial agents in breast milk. *Modern medicine*, March 15: 89-90 (1977).

McCracken, G.H. & Nelson, J.D. Antimicrobial therapy for newborns: practical application of pharmacology to clinical usage. New York, Grune & Stratton, 1977.

Urinary tract infections in infants and children. In: Forfar & Arneil, ed. *Textbook of paediatrics*, 2nd ed. 1978, S. 877-891.

Krebs-Chemotherapie

Mauer, A.M. Neoplasms and neoplasm-like lesions: principles of treatment. In: Vaughan, V.C. et al., ed. *Nelson's textbook of pediatrics*. Philadelphia, 1978. S. 1428-1430.

Analgesika/Antipyretika

Gyllenswärd, A. Skall feber behandlas? In: *Barn och läkemedel: report on a Symposium*. Uppsala, Socialstyrelsen, 1980, Vol. 3.

Yaffe, S.J. Comparative efficacy of aspirin and acetaminophen in the reduction of fever in children. *Archives of internal medicine*, 141:286-292 (1981).

Anhang 2

TEILNEHMERVERZEICHNIS

BELGIEN

Dr. J.E. Namèche
Chief, Department of Communicable Diseases, St. Pierre University Hospital, Brüssel

DÄNEMARK

Dr. L. Helleberg
Department of Rheumatology and Rehabilitation, Bispebjerg Hospital, Kopenhagen

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

Dr. I. Amon
Abteilung für klinische Pharmakologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Professor Christen^a
Bundesgesundheitsamt, Berlin (West)

Professor G.A. von Harnack
Direktor der pädiatrischen Universitätsklinik, Düsseldorf

Dr. G. Kuschinsky^a
Bundesgesundheitsamt, Berlin (West)

Professor F. Scheler^a
Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Göttingen

Professor H.W. Seyberth^a
Universitäts-Kinderklinik, Heidelberg

FINNLAND

Professor K. Kouvalainen
Department of Paediatrics, University of Oulu

FRANKREICH

Dr. J.M. Alexandre
Professor of Pharmacology, Laboratory of Pharmacology, Broussais Hospital, Paris

GRIECHENLAND

Professor D. Deligiorgis
Vice-Director, Paediatric Department, Aghia Sophia Children's Hospital, Athen

^a Teilnahmekosten nicht von der WGO getragen

ICP/PHB 009
1282I
Seite 20

IRLAND

Dr. T.V. O'Dwyer
Senior Medical Officer, Department of Health, Dublin

ISLAND

Dr. A. Dagbjartason
Paediatrician (Neonatologist), Landspítalinn, Reykjavik

ITALIEN

Professor A. Battistini
Clinica Pediatrica Ospedale, Parma

JUGOSLAWIEN

Professor V. Varagic
Department of Pharmacology, Medical Faculty, University of Belgrade

MALTA

Dr. H. Lenicker
Paediatrician, Department of Health, Valletta

NIEDERLANDE

Dr. K.F. Kerrebijn
Department of Pulmonary Diseases, Sophia Children's Hospital, University of Rotterdam

NORWEGEN

Dr. I. Lunde
Head, Pharmacotherapeutic Department, National Centre for Medical Products Control, Oslo,
(Berichterstatter)

ÖSTERREICH

Dr. I. Eichler
Bundesinstitut für experimentelle Pharmakologie und Balneologie, Wien, (Stellvertretender
Tagungsvorsitzender)

PORTUGAL

Dr. J.A. Mateus Marques
Directorate-General of Health, Lissabon

SCHWEDEN

Professor K. Strandberg
Department of Drugs, National Board of Health and Welfare, Uppsala

SCHWEIZ

Dr. H. Seiler
Federal Public Health Services, Bern

SPANIEN

Dr. R. Ramirez

Head, Department of Clinical Research and Drug Monitoring, Pharmacobiological Centre, Ministry of Labour, Public Health and Social Security, Madrid

TSCHECHOSLOWAKEI

Professor M. Kriska

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

TÜRKEI

Professor I.H. Ayhan

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Ankara UdSSR

UdSSR

Dr. U.V. Burov

Senior Scientific Worker, Institute of Pharmacology, Ministry of Health of the USSR, Moskau

UNGARN

Dr. P. Cholnoki

Chief Paediatrician for the Ministry of Health, Budapest

VEREINIGTES KÖNIGREICH

Dr. G.R. Venning

Senior Medical Officer, Medicines Division, Department of Health and Social Security, London
(Stellvertretender Tagungsvorsitzender)

VERTRETER ANDERER ORGANISATIONEN

Kommission der Europäischen Gemeinschaften

Mr. N. Bel

Head of Division, Directorate General, Internal Market and Industrial Affairs, Brüssel, Belgien

Internationaler Verband der pharmazeutischen Industrie (IFPMA)

Professor I. Borda^a

Medical Department, Ciba-Geigy Ltd., Basel, Schweiz

Dr. H. Bredehorst^a

Medical Director, Hoechst AG, Frankfurt am Main, Bundesrepublik Deutschland

Internationale Pädiater-Gesellschaft

Professor E. Glatke

Direktor der Universitäts-Kinderklinik Köln, Bundesrepublik Deutschland

^a Teilnahmekosten nicht von der WGO getragen

Weltverband der Hersteller von Selbstmedikationsmitteln (WFPMM)

Dr. K. Reese^a
Direktor, Weltverband der Hersteller von Selbstmedikationsmitteln, Köln,
Bundesrepublik Deutschland

BEOBACHTER

Professor G. Olive^a
National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Paris, Frankreich

Dr. L. Soyka^a
Director, Clinical Pharmacology, Mead Johnson Pharmaceutical Division, Evansville, USA

Dr. M. Stanulovic^a
Department of Pharmacology and Toxicology, University of Novi Sad, Jugoslawien

Mr. V. Venho^a
Chief, Department of Pharmacology and Microbiology, National Medicines Control Laboratory,
Helsinki, Finnland

Nordischer Rat für Arzneimittel

Dr. L.H. Eklund^a
Apoteket Örnén, Stockholm, Schweden

BERATER AUF ZEIT

Mrs. I. Agenäs
National Corporation of Pharmacies, Stockholm, Schweden

Dr. B.M. Assael
II Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Milan, Italien

Dr. Benz-Lemoine
Service de Pédiatrie, Centre hospitalier régional de Nancy, Frankreich

Professor L.O. Boréus
Head, Department of Clinical Pharmacology and Paediatrics, Karolinska Hospital, Stockholm,
Schweden

Professor H. Dengler, Medizinische Universitätsklinik, Bonn-Venusberg (Bundesrepublik Deutschland)
(Tagungsvorsitzender)

Dr. M.N.G. Dukes
Vice-Chairman, Netherlands Committee on the Evaluation of Medicines, Rijswijk, Niederlande
(Berichterstatler)

Professor J. Elis
Head, Division of Clinical Pharmacology, Institute of Pharmacology, Czechoslovak Academy of
Sciences, Prag, Tschechoslowakei

Professor A. Eser
Juristische Fakultät der Universität Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

^a Teilnahmekosten nicht von der WGO getragen

Dr. C. Gaudich^a
Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit, Bonn, Bundesrepublik Deutschland

Professor E. Gladtke
Direktor der Universitäts-Kinderklinik Köln, Bundesrepublik Deutschland

Professor L. von Manger-Koenig^a
Sonderberater für medizinische Angelegenheiten am Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit, Bad Honnef-Rhöndorf, Bundesrepublik Deutschland

Dr. G. Rylance
Consultant in Paediatrics and Paediatric Clinical Pharmacology, Children's Hospital,
Birmingham, Vereinigtes Königreich

Dr. V. Tatochenko
Senior Scientific Worker, Institute of Paediatrics, Academy of Medical Sciences of the USSR,
Moskau, UdSSR

Dr. S.J. Yaffe
Director, Centre for Research for Mothers and Children, National Institute of Child Health and
Human Development, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA

WELTGESUNDHEITSORGANISATION

WGO-Regionalbüro für Europa

Dr. L.A. Kaprio
Regionaldirektor

Mr. A. Grimsson
Regionalbeauftragter für prophylaktische, diagnostische und therapeutische Substanzen

Dr. A.H.W. Wahba
Leiter der Abteilung "Entwicklung umfassender Gesundheitsdienste"

^a Teilnahmekosten nicht von der WGO getragen