

Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

Autoren:

Dr. med. K. Schaber¹

Dr. med. C. Beckmann¹

Dr. med. C. Brochhausen⁴

PD Dr. med. K. Mörike²

Dr. med. M. Schwab³

Prof. Dr. med. H. W. Seyberth⁴

Prof. Dr. med. C. H. Gleiter^{1,2}

1: Koordinierungszentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum

Tübingen

2: Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen

3: Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie,

Stuttgart

4: Zentrum für Kinderheilkunde, Klinikum der Philipps-Universität, Marburg

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. C. H. Gleiter

Koordinierungszentrum Klinische Studien am Universitätsklinikum
Tübingen (KKS-UKT gGmbH)

Otfried- Müller- Str. 45

72076 Tübingen

Tel: 07071/ 29 72261

Fax: 07071/ 29 5158

Eingereicht bei: Arzneimitteltherapie, Wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft

Zusammenfassung:

In der Pädiatrie sind viele Arzneimittel nicht zugelassen im Bezug auf die entsprechende Altersgruppe, die Darreichungsform oder die Dosierung. Das bedeutet, dass bis zu 90% der stationär verabreichten und ca. 13% der ambulant verschriebenen Medikamente für Kinder „off-label“ oder „unlicensed“ sind. Dadurch steigt das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese Problematik wurde erkannt und Studien an Kindern in der EU-Direktive 2001/20/EG berücksichtigt. Diese Direktive muss bis Mai 2004 in nationales Recht umgesetzt werden. Um Studien mit Kindern qualitativ hochwertig und ethisch vertretbar durchführen zu können, bedarf es ausgebildeter Prüfarzte. Das Zentrum für Kinderheilkunde der Phillips- Universität Marburg veranstaltet deshalb regelmäßig, gemeinsam mit dem Koordinierungszentrum Klinische Studien, der Abteilung Klinische Pharmakologie, beide Universitätsklinikum Tübingen, sowie der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Prüfarztkurse, um klinisch tätigen Pädiatern die Kenntnisse und Besonderheiten von Arzneimittelstudien bei Kindern zu vermitteln.

Keywords: „off-label“, Arzneimittelstudien, Prüfarztkurs

Summary:

Most of the drugs used in paediatric medicine are not approved for either this subset of patients or the pharmaceutical form or the dose prescribed. Hence, up to 90% of hospitalised children and approximately 13% of paediatric outpatients receive drug prescriptions without a product license (“unlicensed use”) or outside the terms of their product license (“off-label use”). This results in an increased risk of adverse drug reactions. This problem has been recognised on an international level and the conduct of clinical trials on children is described in the EU-directive 2001/20/EG. This directive has to be transformed into national law by May 2004. There is a need for qualified paediatricians to perform clinical trials on children in a high quality manner as well as in observance of ethical standards. The Department of Paediatrics of the University in Marburg, together with the Department of Clinical Pharmacology and the “Koordinierungszentrum Klinische Studien” (both of the University hospital of Tübingen) and the “Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin“ regularly organise a specific training course for paediatricians to assist in the planning and performance of clinical trials on children.

Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie

In der Kinderheilkunde ist die arzneimittelrechtlich nicht zugelassene Pharmakotherapie der Regelfall. Nur etwa 20% der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel sind hinreichend für Kinder und Jugendliche geprüft und für pädiatrische Indikationen zugelassen [13]. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Mindestens 5 Entwicklungsphasen durchläuft ein Kind, ehe es zum Erwachsenen geworden ist. Die „EMA“ (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) unterscheidet deshalb 5 Altersklassen. Kinder unterscheiden sich in diesen Altersklassen untereinander und von Erwachsenen, und zwar hinsichtlich Physiologie, Pathophysiologie sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Besonderheiten [8,15,16,18]. Dadurch ist es notwendig, für die jeweiligen Altersgruppen entsprechende Dosisanpassungen vorzunehmen oder z.B. eine altersentsprechende Darreichungsform zu entwickeln (z.B. Saft anstatt Tabletten).

Das Fehlen von verlässlichen Daten bei einer Vielzahl von Medikamenten führt dazu, dass Kindern potentiell wirksame Arzneistoffe vorenthalten bzw. nicht wirksame Medikamente appliziert werden [10]. Die Anwendung eines Arzneimittels bei Kindern ohne entsprechende Daten zur Unbedenklichkeit erhöht das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen [24].

Die Zulassung eines Arzneimittels erfordert den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit für Indikation, Dosierung, Formulierung und

Altersgruppe der Patienten. Der Beleg für Wirksamkeit und Unbedenklichkeit muss durch kontrollierte klinische Studien erbracht werden. Ein Arzneimittel muss dazu mehrere Stadien der Entwicklung durchlaufen, bevor es auf den Markt gebracht werden kann. An die präklinische Prüfung, die durch biologische Tests sowie eine pharmakologische und toxikologische Prüfung charakterisiert ist, schließt sich die Phase I der klinischen Entwicklung an. Ziel der Phase I ist es, Informationen über die Verträglichkeit bei ein- oder mehrmaliger Gabe am Menschen zu erhalten sowie die Aufnahme und Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Substanz zu untersuchen. In der Regel wird in Phase I an gesunden Erwachsenen geprüft. Nach § 40 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) dürfen Arzneimittel nur an kranken Kindern geprüft werden, das heißt, Phase I-Studien an gesunden Kindern sind nicht zulässig. Eine Ausnahme stellen Impfstoffe und Diagnostika dar. Sobald ausreichende Daten eines neuen Arzneimittels in Phase I vorhanden sind, geht die klinische Prüfung in die Phase II, um die *Wirksamkeit* im geplanten Indikationsgebiet („proof of concept“) zu untersuchen, sowie eine geeignete Dosis zu finden. Man benötigt je nach Studie 200 bis 400 Patienten, die sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen müssen, um eine geringe Variabilität der erhobenen Daten zu gewährleisten.

Sind in Phase II die gewünschte Wirkung sowie ein geeigneter Dosisbereich gefunden worden und ist die Verträglichkeit auch bei Patienten gegeben, geht die Prüfung in Phase III über. Diese Phase umfasst mehrere Tausend Patienten und muss einen statistischen Beleg

für die *Wirksamkeit* liefern. Durch die große Fallzahl können statistisch aussagekräftigere Daten zur Sicherheit des neuen Arzneimittels gewonnen werden. Der Nachweis der Wirksamkeit und der ausreichenden Verträglichkeit sind Voraussetzung für die Zulassung. Nach Abschluss der Phase III kann für das neue Arzneimittel ein Antrag auf Zulassung bei den Zulassungsbehörden gestellt werden.

Derzeitige Situation der Pharmakotherapie in der Pädiatrie:

In der Pädiatrie sind viele häufig verwendete Medikamente für diese Patientengruppe nicht zugelassen. 25-90% aller Arzneimittelverordnungen bei *stationär* behandelten Kindern und Jugendlichen in den USA und Europa erfolgen außerhalb der Zulassung („off-label“) oder ganz ohne Zulassung („unlicensed“) [1,2,5,6,9,20,21,23]. Die „off-label“-Anwendung ist häufiger als die „unlicensed“-Anwendung [22]. Im *ambulant*en Bereich erfolgen in Deutschland ca. 13% der Verordnungen an Kindern und Jugendlichen „off-label“ [3], in einer englischen Studie lag der Anteil bei 10,5% [12], in einer französischen Studie bei 29% [4]. In 2 Studien aus den Niederlanden wurde im Jahr 1998 ein Anteil an *ambulant*en „off-label“ Verordnungen an Kindern und Jugendlichen von 13,6% [19] ermittelt, für das Jahr 2000 sogar ein Anteil von 22,7% [14].

Die Gründe für fehlende Daten für die Arzneimittelanwendung und Zulassung von Arzneimitteln für Kinder sind vielfältig: Zum einen gibt es nur einen kleinen Markt für Arzneimittel bei Kindern, so dass Zulassungen für pharmazeutische Hersteller wirtschaftlich uninteressant sind. Ethische Fragen erschweren Studien an Kindern [7,11,25]. Kinder haben häufig seltene Erkrankungen. Hier besteht die Schwierigkeit, ausreichende

Fallzahlen für aussagefähige Studien zu erzielen. Zum anderen sind Studien mit Kindern auch wesentlich aufwendiger als bei Erwachsenen, da z.B. Frühgeborene mit Jugendlichen nicht vergleichbar sind und somit für verschiedene Altersgruppen eigene Studien nötig werden. Darüber hinaus fehlt es an qualifizierten Prüfarzten für die Durchführung klinischer Studien an Kindern.

Kursangebot für Ärzte, die an klinischen Studien mit Kindern teilnehmen:

Um diesem Mangel abzuhelpfen, hat das Zentrum für Kinderheilkunde der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit mit dem Koordinierungszentrum Klinische Studien des Universitätsklinikums Tübingen (KKS-UKT gGmbH), der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen und der Kommission für Arzneimittelsicherheit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ein Curriculum „Prüfarzt/-ärztin für Arzneimittelprüfungen in der Pädiatrie“ erarbeitet. Ziel dieses 3-tägigen Kurses, der 2003 zum vierten Mal stattgefunden hat, ist es, Ärzte für die Planung und Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern zu qualifizieren.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden in diesem Kurs folgende Inhalte vermittelt:

a) Problematik klinischer Studien mit Kindern:

- pharmakologische, pharmakokinetische und pharmakotherapeutische Besonderheiten im Kindes- und

Jugendalter (Referent: Prof. Dr. H. Seyberth, Universitäts-Kinderklinik, Phillips-Universität Marburg)

- pharmakogenetische Aspekte in der Pädiatrie (Referent: Dr. M. Schwab, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart)
- Klinische Studien in der Pädiatrie aus der Sicht der pharmazeutischen Industrie (Referent: PD Dr. Dr. H. Wollmann, Pädiatrische Endokrinologie, Pharmacia GmbH, Tübingen)
- Aufklärung und Einwilligung bei minderjährigen Patienten in klinischen Studien (Referent: Dr. M. Kölch, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinik Ulm)
- Präparation oraler Darreichungsformen und spezieller Dosierungen für Kinder durch Klinikapotheken in Deutschland (Referent: Dr. C. Brochhausen, Institut für Pathologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz)

b) Ausbildung von Prüfarzten in der GCP-konformen Studiendurchführung:

- Praktische Durchführung und Monitoring klinischer Studien (Referent: Prof. Dr. C. H. Gleiter, Abteilung Klinische Pharmakologie/KKS-UKT gGmbH, Universitätsklinikum Tübingen)
- Prüfplaninhalte (Referent: PD Dr. K. Mörike, Abteilung Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Tübingen)

- Planung der Organisation und Verantwortlichkeiten der klinischen Studie (Referent: Dr. N. Clemens, Paion GmbH, Aachen)
- Unerwünschte Ereignisse bei klinischen Prüfungen (Referent: Dr. R. Ewald, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg)
- Biometrische Planung und Auswertung klinischer Studien (Referent: Prof. Dr. H.-K. Selbmann, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Universitätsklinikum Tübingen; Prof. Dr. H. Schäfer, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg)
- Anforderungen an die Studienplanung für pharmakoökonomische Aussagen (Referentin: Dr. I.-M. Thate-Waschke, Bayer Vital GmbH, Leverkusen)
- Ergebnisbewertung, Berichterstellung und Publikation: Die Sicht der Zulassungsbehörde (Referent: Dr. K. Menges, BfArM, Abteilung 6, Bonn)

c) Ethische und rechtliche Rahmenbedingungen von klinischen Studien in der Pädiatrie:

- Ethische Grundlagen und rechtliche Rahmenbedingungen (Referentin: Prof. Dr. I. Walter-Sack, Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie, Universitätsklinik Heidelberg)

Der Kurs ist zertifiziert durch die Arbeitsgemeinschaft der Koordinierungszentren Klinische Studien (KKS-AG).

Zukünftige Anforderungen durch die EU-Direktive 2001/20/EG:

Derzeit dürfen Arzneimittelstudien an Kindern nur durchgeführt werden, wenn die klinische Prüfung an Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lässt und das Arzneimittel zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist (§ 40, Absatz 4 des Arzneimittelgesetzes). Weiterhin sind Studien nur bei Kindern möglich, die an einer Erkrankung leiden, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern (§ 41 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes). Auf europäischer Ebene gibt es ausführliche Leitlinien zu klinischen Prüfungen an Kindern [8,17].

Die Entwicklung gemeinsamer internationaler Leitlinien wurde 1991 als EU-Good Clinical Practice (EU-GCP) verabschiedet und 1997 durch die ICH-GCP ersetzt. Ziel dieser „International Conference on Harmonisation (ICH)“ war eine Vereinheitlichung der Qualitätsstandards von Arzneimittelstudien in Europa, Japan und den USA. Diese 1997 inkraftgetretene Leitlinie wurde überarbeitet und im Jahre 2001 als EU-Direktive 2001/20/EG verabschiedet. Diese wird ab Mai 2004 in Deutschland bindendes Recht. Sie bezieht sich, anders als die vorrausgegangenen GCP-Richtlinien, ausdrücklich auch auf nicht-kommerzielle Studien, die ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden. Das heißt, damit werden alle bisher für

Zulassungsstudien üblichen Vorgaben der Good Clinical Practice zusammen mit den Modifikationen der EUDirektive 2001/20/EG auch für wissenschaftsgesteuerte Studien gültig. Dies war bisher nicht der Fall. Wissenschaftsgesteuerte Studien zeichnen sich in der Regel dadurch aus, dass die Untersucher mit einem erheblich geringeren Studienbudget als bei Zulassungsstudien üblich zurecht kommen müssen. Durch die neue EUDirektive 2001/20/EG ergeben sich jedoch deutlich höhere Anforderungen (hinsichtlich Dokumentation, Archivierung, Monitoring, Audit, Computervalidierung, Meldung von unerwünschten Ereignissen) an die Durchführung wissenschaftsgetriebener Studien.

In dieser EUDirektive 2001/20/EG wird auch die Notwendigkeit von klinischen Studien an Kindern explizit betont, sie geht damit über das bislang geltende Arzneimittelgesetz hinaus: „[...] gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen. Arzneimittel für Kinder, einschließlich Impfstoffe, müssen vor einer allgemeinen Anwendung wissenschaftlich getestet werden. Dies kann nur dadurch erreicht werden, dass Arzneimittel, die bei Kindern von erheblichem klinischen Wert sein können, eingehend geprüft werden. Die dafür erforderlichen klinischen Prüfungen sollten unter optimalem Schutz der Prüfungsteilnehmer stattfinden. Daher ist es notwendig, Kriterien zum Schutz von Kindern bei

klinischen Prüfungen festzulegen.“ Diese Kriterien sind in dieser EU-Direktive 2001/20/EG Artikel 4 beschrieben:

„Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn:

- die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt.[...]
- der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann [...] geäußerte Wunsch, nicht an einer klinischen Prüfung teilzunehmen [...], vom Prüfer [...] berücksichtigt wird;
- keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen [...] gewährt werden;
- die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten [...] unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
- [...] die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums

mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind [...]

- der Prüfplan von einer Ethikkommission [...] befürwortet wurde; und
- die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.

Neu an der Direktive ist, dass künftig neben dem Individualnutzen für das einzelne Kind auch ein Gruppennutzen ausreicht, um Kinderstudien initiieren zu können.

Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche plant die Bundesregierung darüber hinaus, am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche zu bilden. Die Kommission wird an der Entscheidung über Zulassungen von Arzneimitteln, die auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt ist, beteiligt sein. Sie kann zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft feststellen und damit festlegen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden können.

Für *alle* klinischen Studien mit Arzneimitteln wird künftig gelten, dass diese bei den zuständigen Behörden genehmigt werden müssen. Die Einhaltung der GCP-Regularien wird in Zukunft mit GCP-Inspektionen durch die Behörden auf Bundes- und Landesebene überprüft werden. Konsequenzen aus solchen Inspektionen können bis zur Schließung der Prüfeinrichtung führen. Die Ergebnisse der Inspektionen sollen in einer europäischen Datenbank zusammengeführt werden. Eine profunde

Ausbildung in GCP-konformer Studiendurchführung wird deshalb in Zukunft unerlässlich sein. Eine Möglichkeit für Ärzte, diese Qualifikation zu erwerben, bietet der hier vorgestellte Kurs.

Der nächste Kurs wird im Herbst 2004 stattfinden.

Nähere Informationen bei:

Koordinierungszentrum Klinische Studien am Universitätsklinikum Tübingen
(KKS-UKT gGmbH)

Herrn Horst Feuerbacher

Otfried-Müller-Str. 45

72076 Tübingen

Tel: 0 70 71/29-7 22 58

E-Mail-Adresse: horst.feuerbacher@kks-ukt.de

Literatur:

1. Bonari M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth HW (1999) Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 353: 1625
2. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Mörike K, Schwoerer P, Schwab M, Gleiter CH (2002) „Off-label“ Verschreibung von Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen, *Dtsch med Wochenschr.* 127: 2551-2557
3. Bücheler R, Schwab M, Mörike K, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Schwoerer P, Gleiter CH (2002) Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 324: 1311-12
4. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Bréart G, Pons G (2000) Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *ArchDis Child* 83: 502-505
5. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocci F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 320:79-82
6. Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999) Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 80:142-145
7. Dahl M, Wiesemann C (2001) Forschung an Minderjährigen im internationalen Vergleich: Bilanz und Zukunftsperspektiven. *Ethik Med* 13: 87-110
8. ICH Topic E 11, abrufbar unter: www.ich.org
9. Knöppel C, Klinger O, Soergel M, Seyberth HW, Leonhardt A (2000) Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 904-908
10. Koch H-J, Klug B (1998) Ethische Prinzipien für klinische Prüfungen bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 146: 342-346

11. Koren G, Kearns G, Reed M, Pons G (2003) Use of healthy children as volunteers in drug studies: the ethical debate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 73: 147-152
12. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I (2000) Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 83: 498-501
13. Rosenthal W, Seyberth HW (1997) Arzneitherapie im Kindesalter. In: Füllgraf G, Palm D (Hrsg) *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*. Gustav Fischer, S 440-449
14. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg L (2002) Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. *BMJ* 324: 1312-13
15. Seyberth HW (1982) Probleme der Arzneimittelsicherheit bei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilkd* 130: 529-535
16. Seyberth HW (1984) Aktuelle Probleme der klinischen Pharmakologie im Kindesalter. *Der Kinderarzt* 15: 309-15
17. Seyberth HW, Brochhausen C, Kurz R (2002) Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie und deren internationale Lösungsansätze. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 150:218-225
18. Staib AH, Hofmann D (1990) Besonderheiten der Arzneimittelanwendung im Kindesalter. In: Rietbrock N, Staib AH, Loew D (Hrsg) *Klinische Pharmakologie*. Steinkopff Verlag Darmstadt, S 399-406
19. 'tJong G, Eland I, Sturkenboom M, van den Anker J, Stricker B (2002) Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 324: 1313-14
20. 'tJong G, Vulto A, de Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, van den Anker J (2001) A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics* 108: 1089-1093
21. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I (1996) Use of „off-label“ and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 347: 549-550

22. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I (1998) Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 316:343-5
23. Turner S, Nunn A, Choonara I (1997) Unlicensed Drug Use in Children in the UK. *Paediatr Perinat Drug Ther* 1:52-55
24. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I (1999) Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 88:965-8
25. Walter-Sack I, Haefeli W (2000) Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch klinische Studien - ethische und rechtliche Rahmenbedingungen unter Berücksichtigung der spezifischen Bedürfnisse von Kindern. *MedR* 10: 454-463