



Forschung mit Kindern und Jugendlichen für Kinder und Jugendliche

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ)
Kommission für ethische Fragen

Arzneimittelstudien:

Ausgangssituation:

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln an Menschen ist eine unverzichtbare materielle Voraussetzung für die Zulassung eines Arzneimittels. Gleichzeitig müssen die Teilnehmer an Arzneimittelstudien besonders geschützt werden. Dieser Schutz erfolgt insbesondere dadurch, dass Teilnehmer an Studien nach eingehender Aufklärung ihre freiwillige Einwilligung erteilen müssen. In Anbetracht der potentiellen Risiken, die mit der Teilnahme an Arzneimittelstudien verbunden sind, sind strenge Voraussetzungen an die Einwilligung zu stellen. Der Gesetzgeber hat daher im Prinzip nur volljährige und einwilligungsfähige Erwachsene als Studienteilnehmer zugelassen, da nur bei ihnen davon auszugehen ist, dass sie in der Lage sind, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten (s. § 40 Abs. 1 Nr. 3a AMG). Minderjährige sind damit - ebenso wie nicht einwilligungsfähige Erwachsene - zunächst einmal von der Teilnahme an Arzneimittelstudien ausgeschlossen. Infolge dessen sind ca. 50% der in der Kinder- und Jugendmedizin regelmäßig verabreichten Medikamente für Kinder und Jugendliche insgesamt oder für bestimmte Altersgruppen nicht zugelassen. Dennoch benötigen derzeit 67% aller hospitalisierten Kinder, darunter 90% der Neugeborenen, diese für ihr Lebensalter nicht zugelassenen Medikamente [2, 3, 4, 16].

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Medikamenten, die nicht an Angehörigen ihrer Altersgruppe, sondern an Erwachsenen getestet wurden, ist jedoch problematisch. Zum einen ist sie mit dem Risiko entweder einer unangemessenen Dosierung oder dem Auftreten von bei Erwachsenen nicht bekannten unerwünschten Wirkungen behaftet. Kinder sind psychisch und somatisch keine kleinen Erwachsenen, kleine Kinder sind nicht vergleichbar mit großen Kindern, Neugeborene sind nicht einfach kleine Kinder - jedes Alter hat seine physiologischen und psychologischen Besonderheiten. Es gibt bei Kindern Krankheiten, die bei Erwachsenen nicht vorkommen, z.B. alle Störungen der postnatalen Adaptation. Medikamente werden je nach Lebensalter unterschiedlich verstoffwechselt ("metabolisiert") und ausgeschieden, Wirkungen und unerwünschte Wirkungen zeigen altersspezifische Unterschiede. An Erwachsenen gemachte Erfahrungen sind auf Kinder nicht ohne weiteres übertragbar. Zum anderen ist die in der Praxis regelmäßig unvermeidbare Behandlung eines Kindes mit einem für Kinder nicht zugelassenen Medikament - sog. off label use - rechtlich problematisch und juristischen Unwägbarkeiten ausgesetzt: Bestraft werden kann der Arzt zum einen, wenn er bei einem Kind ein zwar für Kinder nicht zugelassenes, aber als notwendig anerkanntes Arzneimittel nicht einsetzt, umgekehrt aber auch gerade dann, wenn er es verordnet oder selbst anwendet, stellt der off label use doch eine Umgehung des vorgesehenen und grundsätzlich sinnvollen arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens dar [13]. Nicht einfacher wird die Situation für Ärzte und Eltern dadurch, dass der Kostenträger die Kostenübernahme für einen off label use wegen fehlender Zulassung für

die Anwendung am Kind ablehnen kann.

Um diese Probleme zu vermeiden und vor allem um spezifisch für Kinder wirksame Medikamente zu entwickeln und Kinder sachgerecht medikamentös behandeln zu können, muss Forschung an bzw. mit Kindern möglich sein – Forschung mit Kindern ist Forschung für Kinder. Unter dem Druck der Notwendigkeit, eine europäische Richtlinie in nationales Recht umzusetzen, hat der deutsche Gesetzgeber inzwischen erweiterte Möglichkeiten geschaffen, Arzneimittel an Kindern zu prüfen.

Die Rechtslage:

Eine umfassende gesetzliche Regelung der Forschung am Menschen gibt es in Deutschland nicht. Vielmehr existieren nur einzelne gesetzliche Regelungen, die jeweils bestimmte Teilbereiche erfassen, so vor allem das Arzneimittelgesetz (AMG) [1] und das Medizinproduktegesetz (MPG) [14], ergänzt durch die Gute Klinische Praxis-Verordnung (GCP-V) [9], die sich auf die klinische Prüfung von Arzneimitteln bzw. Medizinprodukten beziehen. Keine unmittelbare rechtliche Wirkung im Sinne eines Gesetzes entfaltet die revidierte Deklaration von Helsinki des Weltärztebunds [19] über die „Ethische(n) Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“, ebenso wenig wie das von Deutschland bisher noch nicht unterzeichnete Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin des Europarats von 1997 mit dem Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung von 2005 [u. a. unter <http://conventions.coe.int>], ferner die Grundrechte-Charta der Europäischen Union [6], sowie die UN-Kinderrechtskonvention von 1989 [17]. Maßgeblich für die Frage der Zulässigkeit von Forschung am Menschen ist vor allem das Arzneimittelgesetz in der Fassung von 2009. Die Prüfung von Arzneimitteln bei Minderjährigen ist ebenso wie die bei Erwachsenen in den §§ 40-42 AMG geregelt (entsprechend die Prüfung von Medizinprodukten in den §§ 20-22 MPG). Das Gesetz nimmt bei den Voraussetzungen für die klinische Prüfung in zweifacher Hinsicht Differenzierungen vor. So wird zum einen nach Altersgruppen (Erwachsene – Minderjährige) unterschieden, zum anderen nach Gesunden (Probanden, § 40) bzw. Kranken (Patienten, § 41). § 40 AMG nennt zunächst die Voraussetzungen einer jeden klinischen Prüfung („Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung“), während § 41 AMG davon z. T. abweichende Voraussetzungen für die Prüfung von Arzneimitteln an kranken Personen enthält („Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung“). Kranke dürfen danach nur dann in eine klinische Prüfung einbezogen werden, wenn sie an einer Krankheit leiden, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll (sog. einschlägig Kranke), und wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern (§ 41 Abs. 1 Nr.1 AMG), aber auch, wenn die klinische Prüfung für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die Prüfperson, mit einem direkten Nutzen verbunden ist (§ 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG).

Die Zulässigkeit von Arzneimittelstudien mit Minderjährigen ist an deutlich strengere Voraussetzungen als bei Erwachsenen gebunden, folgt aber der gleichen Systematik. Die besonderen, einschränkenden Voraussetzungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Minderjährigen sind in § 40 Abs. 4 bzw. in § 41 Abs. 2 AMG geregelt (für Medizinprodukte gleichlautend in § 20 Abs. 4 Nr. 4 MPG bzw. § 21 Abs. 2 MPG).

§ 40 Abs. 4 AMG regelt die klinische Prüfung bei gesunden Minderjährigen. Dort heißt es in Nr. 1: „Das Arzneimittel muss zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt und die Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. Angezeigt ist das Arzneimittel, wenn seine Anwendung bei dem Minderjährigen indiziert ist.“

Das bedeutet zum einen, dass es sich bei dem an minderjährigen gesunden Probanden zu prüfenden Arzneimittel nur um ein Diagnostikum oder ein Prophylaktikum handeln darf, dass also die Prüfung eines Arzneimittels, das der Behandlung von Krankheiten dient (Therapeutikum), bei gesunden Minderjährigen nicht erlaubt ist. Zum anderen ist Bedingung für die Prüfung eines Arzneimittels bei einem gesunden Minderjährigen, dass die Teilnahme an der Studie ihm einen individuellen Nutzen bringt [13]. Dafür genügt es, wenn zumindest die Möglichkeit besteht, dass der Minderjährige zu einem späteren Zeitpunkt von der Prüfearznei profitiert. Bei einem

Diagnostikum liegt ein solcher Individualnutzen vor, wenn das Vorliegen einer konkreten Krankheit durch die Prüfung ausgeschlossen oder frühzeitiger diagnostiziert werden kann.

Die klinische Prüfung von Arzneimitteln an kranken Minderjährigen ist in § 41 Abs. 2 AMG geregelt. Zulässig ist sie nur für Therapeutika und nur bei „einschlägig Kranken“, und auch dann nur für den Fall, dass die Teilnahme entweder im individuellen Interesse des kranken Minderjährigen liegt, oder im Interesse der Gruppe von Kranken, zu der er gehört (sog. Gruppennutzen). Vom individuellen Interesse des Minderjährigen (sog. Eigennützigkeit) ist auszugehen, wenn die Teilnahme an der Studie ihm voraussichtlich einen gesundheitlichen Vorteil bringen oder wenn seine Krankheit damit voraussichtlich erfolgreich zu behandeln sein wird. Um eine bei kranken Minderjährigen zulässige gruppennützige, und d. h. fremdnützige Studie handelt es sich hingegen dann, wenn Durchführung oder Ergebnisse der Studie dem minderjährigen kranken Studienteilnehmer selbst keinen unmittelbaren gesundheitlichen Vorteil bieten oder voraussichtlich bieten werden, wohl aber die entsprechende Gruppe der Erkrankten einen direkten Nutzen davon haben wird. Die Zulässigkeit auch eines bloßen Gruppennutzens als Voraussetzung für die Teilnahme eines kranken Minderjährigen an einer klinischen Arzneimittelstudie ist in Deutschland lange kontrovers diskutiert und abgelehnt worden. Sie wurde aber unumgänglich durch die erforderliche Anpassung des nationalen Rechts an EU-Recht, die der Gesetzgeber mit der Novellierung des AMG vom 12. Dezember 2005 vorgenommen hat. Die DAKJ befürwortet diese darauf hin erfolgte Ergänzung des AMG ausdrücklich, da die Weiterentwicklung von Therapiemöglichkeiten auch ohne unmittelbaren Individualnutzen im Interesse gleichartig kranker Kinder ist.

Weitere zentrale Voraussetzungen der Teilnahme von Minderjährigen an Studien:

Einwilligungsfähigkeit des Studienteilnehmers vs. Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter:

Mit einer nicht selbst getroffenen Einwilligung wird die Autonomie des Studienteilnehmers übergangen. Deshalb werden an klinischen Studien mit Minderjährigen besondere Anforderungen gestellt [8]. Sowohl Studienleiter als auch Sorgeberechtigte, d. h. die gesetzlichen Vertreter (üblicherweise die Eltern), haben hierbei in besonderer Weise sowohl das Kindeswohl als auch den Kindeswillen zu berücksichtigen, etwa indem der Minderjährige nach Möglichkeit aufgeklärt werden soll [5] und seine Ablehnung, an der Studie teilzunehmen, trotz Einwilligung der Sorgeberechtigten zu beachten ist, oder indem die Einwilligung des einsichtsfähigen Minderjährigen neben der seiner Sorgeberechtigten verlangt wird, s. auch § 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG. Dies gilt insbesondere für gruppennützige Forschungsvorhaben. Risiken und Nutzen dieser Studien – wie auch aller anderen Arzneimittelprüfungen bei Minderjährigen - müssen besonders sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Ebenso ist nachzuweisen, dass eine andere Möglichkeit zur Erlangung ausreichender Prüfergebnisse nicht gegeben ist s. § 40 Abs. 4 Nr. 2.

Ethikkommissionen:

Jede klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn sie von einer zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet (§ 42 Abs. 1 AMG, § 22 MPG) und von der Bundesoberbehörde genehmigt wurde. Einzelheiten schreiben die §§ 7 und 8 der GCP-Verordnung [9] vor. Bei Prüfungen an Minderjährigen hat die Ethikkommission Sachverständige beizuziehen oder Gutachten anzufordern, wenn die Kommission nicht über eigene Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendmedizin einschließlich ethischer und psychosozialer Fragen der Kinder- und Jugendmedizin verfügt (§ 42 Abs. 1 AMG).

Die DAKJ fordert mit Nachdruck, dass bei allen Studien, die Minderjährige einschließen, in welchem Fachgebiet auch immer, ein Kinder- und Jugendarzt /-ärztin in der Ethikkommission mit Sitz und Stimme mitwirkt.

Studienplanung:

An die Studienplanung sind hier besonders strenge Maßstäbe anzulegen, was die mögliche Gefährdung, aber auch die Belästigung und eventuelle Ängstigung kindlicher Studienteilnehmer angeht.

Daher sollen Studien mit Kindern und Jugendlichen nur nach einem pädiatrisch orientierten Prüfkonzent und von pädiatrisch geschultem Personal durchgeführt werden. Auch über die Berechtigung und den Sinn, eine Studie durchzuführen, die bereits anderenorts läuft, ist immer wieder nachzudenken. Unnötige Mehrfach-Untersuchungen sind zu vermeiden, gegebenenfalls sollte versucht werden, sich kooperativen Studien anzuschließen. Die Kontaktaufnahme mit inzwischen bestehenden Koordinationszentren für Klinische Studien [8, 10, 12] ist daher zu empfehlen. Andererseits ist durch Meta-Analysen immer wieder gezeigt worden, dass gleichartige Studien mit gleicher oder sehr ähnlicher Fragestellung zu durchaus verschiedenen Resultaten geführt haben. Nicht selten haben erst solche Meta-Analysen auf der Basis zahlreicher gleicher oder ähnlicher Studien zu einer korrekten Beurteilung von Forschungsergebnissen geführt. Hilfreich wäre in diesem Zusammenhang eine allgemein zugängliche Registrierung aller Studien unabhängig von deren Ergebnis.

Goldstandard für vergleichende therapeutische Studien ist die randomisierte kontrollierte Studie. Allerdings gibt es Krankheiten oder Krankheitsgruppen, die selten oder in sich inhomogen sind. Bei diesen kann die Zahl vergleichbarer Patienten derartig klein sein, dass randomisierte Studien nicht durchführbar sind. Dies gilt in besonderem Maße für das Kindesalter und hier speziell für Therapiestudien bei seltenen Krankheiten. Es handelt sich dann um nicht randomisierte, aber dennoch streng standardisierte Studien, die einer strikten wissenschaftlichen Überwachung unterliegen und, wo immer möglich, multizentrisch durchgeführt werden. Ohne solche Studien wären z. B. einige der eindrucksvollen Fortschritte in der Behandlung maligner Krankheiten des Kindes- und Jugendalters nicht zustande gekommen. Andererseits wird immer dort, wo dies realisierbar ist, die randomisierte kontrollierte Studie vorgezogen, z.B. bei Therapieoptimierungsstudien. Heilversuche mit wissenschaftlicher Begleitung können kontrollierte Studien nicht ersetzen, da bei ersteren Zufälle, Erwartungshaltungen und ein gesteigertes Problembewusstsein zu irreführenden Ergebnissen und damit zu potentiell gefährlichen Schlussfolgerungen führen können. In kontrollierten Studien profitierten dagegen auch diejenigen Patienten von der Studie, die nicht die neue – zu erprobende – Behandlung bekamen, sondern die herkömmliche bzw. keine. Das gilt streng genommen auch für alle historisch vergleichenden Studien, bei denen nicht zu kontrollierende Variable zu Fehlschlüssen führen können.

Nur bei ausschließlich messenden Studien, wie z.B. bei der Erforschung der Pharmakokinetik von Arzneimitteln, ist die randomisierte kontrollierte Studie von vorne herein unnötig, da hierbei nichts verglichen wird. Eine solche Studie ist nichts anderes als die Überwachung einer Therapie, wie man sie auch bei der Anwendung zugelassener Medikamente aus Sicherheitsgründen durchführt, z.B. bei Dosierung sehr differenter Medikamente anhand von deren Blutspiegeln oder die Prüfung der Interaktion verschiedener gleichzeitig verabfolgter Substanzen.

Auch bei der Anwendung bereits für Minderjährige zugelassener Medikamente oder Medizinprodukte bedarf es therapiebegleitender Studien, um Wirksamkeit, Sicherheit und optimierte Anwendung zu überprüfen und weiter zu entwickeln, d.h. die Wachsamkeit darf auch bei zugelassenen Substanzen und Gerätschaften nicht nachlassen.

Im Sinne der ärztlichen Sorgfaltspflicht wird als wesentlich angesehen, Studien so zu planen, dass sie ein verwertbares Ergebnis hervorbringen. Nicht optimal geplante und daher möglicherweise unverwertbare Studien sind ethisch nicht zu rechtfertigen, denn sie belasten Studienteilnehmer ohne einen rechtfertigenden Gegenwert zu liefern.

Sonstige Studien mit Kindern:

Arzneimittelstudien sind interventionelle Studien: die Studienteilnehmer werden durch die Applikation eines Arzneimittels einer Intervention unterzogen. Im Gegensatz zu den hier bisher

besprochenen interventionellen Studien sind rein beobachtende Studien problemlos, sofern Freiwilligkeit und informierte Zustimmung beachtet werden. Beispiele wären die Erfassung von Körpermaßen, die man als Kriterien für eine normale körperliche Entwicklung von Kindern benötigt, die Bestimmung der Sehschärfe in Abhängigkeit vom Lebensalter, oder Beobachtungen zum Lernverhalten. Diese werden weder vom AMG noch vom MPG erfasst, sie orientieren sich am ärztlichen Standesrecht. Selbstverständlich müssen auch Studien dieser Art von einer Ethikkommission begutachtet werden.

Risiken und Belastungen durch Studien:

§ 40 Abs. 1 Satz 2 AMG schreibt vor, dass die Risiken für den Probanden, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde, ärztlich vertretbar sein müssen. Sonstige Belastungen sind nicht angesprochen, müssen aber, besonders in der Kinder- und Jugendmedizin, sehr wohl berücksichtigt werden, übrigens auch bei nicht interventionellen Studien [3]. Allerdings ist die Schwere von Belastungen nicht ohne weiteres quantifizierbar, noch weniger in einem Regelwerk zu beschreiben. Was an Belastungen im konkreten Fall hinnehmbar ist und was nicht, muss mit der zuständigen Ethik-Kommission, den Sorgeberechtigten und auch mit den involvierten Kindern, soweit diese Wesen, Bedeutung und Tragweite bereits erfassen können, besprochen werden. Auch eine über das altersgemäße Maß hinausgehende ablehnende Haltung (z.B. unbeeinflussbare Panik) des Kindes ist zu berücksichtigen.

Internationale Empfehlungen:

Alle Maßstäbe zu Planung und Durchführung von Studien sind ausführlich besprochen und niedergelegt in den u. zitierten Verlautbarungen der CESP (Confederation of European Specialists in Paediatrics) vom Jahre 2002, denen sich die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) ausdrücklich anschließt [3, 7, 9, 11]. Die DAKJ empfiehlt allen Kolleginnen und Kollegen, die Studien planen und durchführen, diese Grundsätze zu beachten.

Glossar:

AMG = Arzneimittelgesetz („Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln“)

MPG = Medizinproduktegesetz

Off label use: Hierunter versteht man die Anwendung eines Medikamentes in Lebensaltern oder bei Indikationen, für die das Arzneimittel nicht zugelassen ist.

Literatur:

1. AMG (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, „Arzneimittelgesetz“) vom 12.12.2005 zuletzt geändert durch Artikel 7 des Gesetzes vom 22.12.2010.
Bundesgesetzblatt (BGBl) I (2005): 3394-3469; BGBl I (2010): 2262-2277.

2. Conroy S, McIntyre J, Choonara I (1999):
Unlicensed and off label drug use in neonates.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80: F142-F145

3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rtane A, Knoeppel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, Hoog M de, Anker J van den (2000):
Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children.
Brit Med J 320: 79-82

4. Dahl, Matthias; Hoffmann, Johannes; Stylos, Marianthi; Wiesemann, Claudia (2002):
Ethische Aspekte neonatologischer Forschung. Die Sicht von Eltern, Pflegenden und Ärzten.
Dt Ärztebl 99: B 2180, Editorial.

5. Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) (2011):
Patienteninformation für Schulkinder, die an einer Arzneimittelstudie teilnehmen.

6. Europäische Union (2000):
Charta der Grundrechte der Europäischen Union.
Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften vom 18.12.2000, C 364 / 1
7. Gill, Dennis (2004); [Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics](#):
Ethical Principles and Operational Guidelines for Good Clinical Practice in Paediatric Research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP), May 2002
Europ J Pediatr 163: 53-57
8. Gill, Dennis (2003):
Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics: Francins P. Crawley (Belgium), Milena LoGiudice (Italy), Stefan Grosek (Slovenia), Ronald Kurz (Austria), Maria de Lourdes-Levy (Portugal), Steffan Mjönes (Sweden), Demetre Nicolopoulos (Greece), Arimid Rubino (Italy), Pieter J.J. Sauer (Netherlands), Martti Siimes (Finland), Michael Weinding (UK), Maximilian Zach (Austria), Timothy L. Chambers (UK):
Guidelines for Informed Consent in Biomedical Research Involving Paediatric Populations as Research Participants.
Europ J Pediatr 162: 455-458
9. Gute Klinische Praxis-Verordnung (Good Clinical Practice Guidelines):
GCP-Verordnung vom 9. August 2004.
BGBl. I (2004): 2081-2091;
zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006,
BGBl. I (2006): 2523-2542
10. Koordinierungszentren für Klinische Studien.
[http:// www.kks.de](http://www.kks.de)
11. Kurz, Ronald (2003) :
Ethik in der pädiatrischen Forschung.
Monatsschr. Kinderheilkd. 151: 1276-1281
12. Lenze, Susanne (2002):
Klinische Studien: Aufklärung von Kindern muss verbessert werden. Pädiatrische Netzwerke an Universitätskliniken installiert.
Dt Ärztebl 99: B 2593-2594
13. Lipp, Volker (2009):
Heilversuch und medizinische Forschung.
pp. 449-505 in Laufs, Adolf; Katzenmeier, Christian; Lipp, Volker:
Arztrecht.
6. Aufl. München, C.-H. Beck
14. MPG (Medizinproduktegesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002,
zuletzt geändert durch Artikel 13 des Gesetzes vom 8. 11. 2011
Bundesgesetzblatt (BGBl.) I (2002): 3146-3164; Bundesgesetzblatt (BGBl.) I (2011): 2178.
15. Sauer, Pieter JJ (2002) :
Research in Children. A Report of the Ethics Working Group of the CESP (Confederation européenne des Spécialistes en Pédiatrie / European Confederation of Specialists in Paediatrics).
Eur J.Pediatr 161: 1 – 5

16. Turner S, Nunn AJ, Freeding K, Choonara I (1999):

Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. A prospective study. Acta paediatr 88: 965-968

17. UN-Kinderrechtskonvention: Übereinkommen über die Rechte des Kindes vom 20.11.1989, In Deutschland in Kraft getreten 05.04.1992, hier § 12: Berücksichtigung des Kindeswillens.

www.aufenthaltstitel.de/un-kinderrechtskonvention.html

18. Weber, Michael (2009):

“Off-label use”. Arzneimittel- und strafrechtliche Aspekte am Beispiel der Kinderheilkunde.

Gießener Schriften zum Strafrecht und zur Kriminologie 28.

Baden-Baden 2009, Nomos Verlagsgesellschaft

19. Welt-Ärztebund:

Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Deklaration von Helsinki in der Version von 2002.

Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschlüsse Abschnitt 17.C, pp. 151-157

Köln 2008, Dtsch. Ärzte-Verlag oder unter www.aerzteblatt/10578a

20. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2004):

Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihrer Grenzgebiete (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer:

Forschung mit Minderjährigen (28. April 2004)

<http://www.zentrale-ethikkommission.de>

Kommission für ethische Fragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin:

Dr. med. Ch. Fritsch, Dr. med. E. Fukala , Dr. med. Ch. Kupferschmid, Dr. med. A. Oberle, Prof.

Dr. J. Ritter, Prof. Dr. med. V. v. Loewenich (Kommissionssprecher), Prof. Dr. jur. G. Wolfslast

Korrespondenzadresse:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Manfred Gahr, Generalsekretär

Chausseestr. 128/129 □ 10115 Berlin □ Tel.: 030.4000588-0 □ Fax.: 030.4000588-88 □ e-Mail:

kontakt@dakj.de □ Internet: www.dakj.de