

Diplomarbeit

Medikamente in der Kinder- und Jugendheilkunde

eingereicht von

Andreas Martin Lukas

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kinder und Jugendheilkunde, LKH Hochsteiermark

unter der Anleitung von

Primar Prof. Dr. Reinhold Kerbl

Gmunden, 11.01.2019

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Gmunden, am 11.01.2019...

Andreas Martin Lukas eh

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern Mag. Edith und Mag. Paul Lukas, sowie meinem Bruder Michael Lukas, bedanken, die mich immer unterstützt und mir mein Studium an der Medizinischen Universität Graz ermöglicht haben.

Bedanken möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin Maria Giglberger und allen Freundinnen und Freunden, die mir während der Zeit meines Studiums Kraft gegeben und mich auf allen Ebenen unterstützt haben.

Herrn Univ. Prof. Dr. Reinhold Kerbl, der mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit stets unterstützt hat, gilt mein besonderer Dank.

Zusammenfassung

Unter dem Begriff Off Label Use im Bereich der Arzneimittelversorgung, versteht man die Anwendung von Medikamenten außerhalb derer jeweiligen Zulassung. Diese Art der Anwendung ist im Bereich der Pädiatrie, mangels Medikamentenstudien an Kinder und Jugendlichen, tägliche Praxis. Der Anteil jener Medikamente, die in klinischen Studien nicht an Kindern und Jugendlichen getestet wurden, ist umso größer je jünger die Patientinnen und Patienten sind. Aufgrund der unterschiedlichen Physiologie zwischen einzelnen Kindern und Jugendlichen, aber auch gegenüber Erwachsenen, kann es zum Auftreten unerwarteter und unerwünschter Wirkungen kommen. Das Interesse an klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen ist wegen mangelnder Wirtschaftlichkeit, kleiner Patientenpopulation und ethischer Schwierigkeiten oft gering. Erste Schritte des Gesetzgebers die Hersteller zu diesen dringend notwendigen Untersuchungen zu verpflichten, sind noch nicht ausreichend wirksam. Eine im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführte Umfrage unter niedergelassenen Pädiaterinnen und Pädiatern zeigt, dass sich unter den zehn am häufigsten verordneten Medikamenten Wirkstoffe befinden, bei denen keine oder keine ausreichenden Studiendaten für die Verwendung an Kindern vorliegen. Die erhobenen Wirkstoffe werden hinsichtlich ihrer Indikationen, Wirkmechanismen sowie allgemeinen und möglicher kinderspezifischer Nebenwirkungen ausführlich besprochen. Das Ergebnis wird mit einer von Primar Dr. Kerbl durchgeführten Umfrage aus dem Jahr 2012 verglichen, Veränderungen in den Rankings werden besprochen. Abschließend werden Verbesserungspotentiale und Lösungsansätze erörtert und bereits bestehende zukunftsweisende Projekte und Regelungen angesprochen.

Abstract

The term „Off Label Use“ in a pharmaceutical context is defined as the administration of medication not specifically licensed for a certain use. This kind of administration however is very common in paediatrics due to a lack of medication studies involving children. The proportion of drugs not tested in children in clinical studies is highest among the youngest patients. Due to the differences in physiology between individual children, but also between children and adults unwanted side effects can occur. The interest in clinical studies with children is low due to a lack of profitability, low patient population and ethical consideration. Legislators' first steps to oblige the producers to perform children studies are not yet satisfying. A survey amongst paediatricians shows that among the ten most frequently prescribed medications several substances are found for which no specific studies have been performed in children. The active substances are discussed in terms of their indication, working mechanisms as well as possible unwanted side effects they have or might have on children. The results are compared to a survey from 2012 by Dr. Kerbl. Finally, the potential of improvement and approaches for possible solutions as well as visionary projects are discussed.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	„Off Label Use“ – Definition und Bedeutung	1
1.2	Rechtliche Grundlagen der Zulassung.....	3
1.3	Arzneimittelstudien und Zulassungsverfahren	4
1.3.1	Klinische Studien und deren Phasen	7
1.4	Besondere Probleme bei Studien an Kindern	10
1.5	Ziel der Datenerhebung unter Pädiater/innen und meiner Diplomarbeit.....	15
2.	Methoden und Material	16
2.1	Zusammenstellung und Kriterien des Fragebogens.....	16
2.2	Erhebung der Daten im Rahmen des 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde	17
2.3	Statistische Auswertung.....	17
3.	Ergebnisse.....	18
3.1	Auswertungsergebnis und grafische Darstellung.....	18
3.2	Die 10 häufigsten Medikamente	21
3.2.1	Ibuprofen	21
3.2.2	Paracetamol	24
3.2.3	Salbutamol	26
3.2.4	Oxymetazolin	30
3.2.5	Amoxicillin und Clavulansäure	31

3.2.6	Cephalosporine	33
3.2.7	Amidephrin-Mesylat.....	34
3.2.8	Amoxicillin.....	34
3.2.9	Mefenaminsäure	35
3.2.10	Inotyol®.....	36
3.2.11	Nystatin.....	37
3.2.12	Prospan® - Bronchipret® - medizinischer Efeu und Thymian	38
3.2.13	Prednisolon	39
3.2.14	LCR 55 – Lactobacillus acidophilus, Stamm Wiener	41
3.2.15	Penicillin.....	42
3.2.16	Kurzbeschreibung jener Wirkstoffe, die zumindest zweimal genannt wurden. 45	
4.	Diskussion	55
4.1	Zusammenfassung des Umfrageergebnisses.....	55
4.2	Beispiele des Off-Label-Use anhand des Umfrageergebnisses	57
4.3	Die Ergebnisse im Kontext mit einer Umfrage aus dem Jahr 2012.....	58
4.4	Auffälligkeiten bezüglich des Umfrageergebnisses.....	61
4.5	Lösungsansätze für die Zukunft.....	61
	Literaturverzeichnis	64

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1-1. Phasen einer klinischen Arzneimittel Studie.....	10
Tabelle 3-1. Empfehlung zu Asthmatherapie bei Kindern - Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie.....	28
Abbildung 2-1. Fragebogen.....	16
Abbildung 3-1. Die 10 häufigsten verordneten Medikamente	19
Abbildung 3-2. Die restlichen der genannten Wirkstoffe.....	20
Abbildung 3-3. Die restlichen genannten Wirkstoffe.....	20
Abbildung 3-4. Wirkmechanismus von Paracetamol	25
Abbildung 4-1. Die Top Ten der Umfrage aus dem Jahr 2012, präsentiert im Rahmen der 45. Wissenschaftliche Fortbildungstagung der Apothekerkammer von Primar Prof Dr. Kerbl.....	60
Abbildung 4-2. Die Top Ten der Umfrage aus dem Jahr 2018 im Rahmen der 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde ...	60

1. Einleitung

1.1 „Off Label Use“ – Definition und Bedeutung

Schon im feierlichen Rahmen der Promotion wird jede angehende Ärztin und jeder angehende Arzt daran erinnert, sich an Grundsätzen des hippokratischen Eides zu orientieren. In diesem ist ausdrücklich festgehalten: „Die Verordnungen werde ich treffen zum Nutzen der Kranken nach meinem Vermögen und Urteil, mich davon fernhalten, Verordnungen zu treffen zu verderblichem Schaden und Unrecht“ (1). Das bedeutet für die behandelnde Ärztin und den behandelnden Arzt die moralische Verpflichtung, jedes Medikament einzusetzen, welches nötig ist, um den Gesundheitszustand von Kindern und Jugendlichen zu verbessern oder zu erhalten, solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis auf der Seite des Patientenwohles liegt.

Verordnet eine Medizinerin oder ein Mediziner ein Medikament zur therapeutischen Anwendung außerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes und/oder an Personengruppen, die nicht in der Zulassung enthalten sind, handelt es sich dabei per Definition um einen Off-Label-Use. Die Entscheidung für diese Art der Therapie wird in der Regel gefällt worden sein, weil sie für den Patienten die beste Option ist. Der Off-Label-Einsatz besagt jedoch nicht, dass diese Therapie kontraindiziert oder illegal ist. Der europäische Gesetzgeber legalisiert mit dem Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Anwendung unter dem Terminus „Compassionate Use“, und im österreichischen Arzneimittelgesetz erlaubt der Paragraf 8 Abs 1 die Anwendung von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung, wenn eine klare Indikation gegeben ist und eine erfolgreiche Therapie mit einem aktuell zugelassenen Medikament nicht erzielt werden kann. Wobei der Begriff Off-Label-Use selbst nicht explizit festgeschrieben wird (2) (3).

Meiner Erfahrung nach liest man oft im Zusammenhang mit verschiedensten Medikamenten, dass diese nicht für die Anwendung an Kindern empfohlen werden oder dass es keine Evidenz für den Einsatz an Kindern gibt. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass aufgrund der mangelnden Studien die Daten und Erfahrungen mit diesen Wirkstoffen bei Kindern fehlen oder zu unsicher scheinen.

Durch die Anwendung außerhalb der Zulassung und ohne ausreichende Daten über die Aufnahme, Metabolisierung, Ausscheidung und letztendlich Wirkung kann man die

genauen Effekte eines Medikaments in vielen Fällen nicht exakt vorhersagen. Studien aus dem Jahr 2000 zeigten, dass auf chirurgischen oder medizinischen Stationen 36% der Kinder zumindest ein Medikament bekommen, welches nicht für den Gebrauch lizenziert ist oder außerhalb der genehmigten Indikationen verwendet wird. In der pädiatrischen Intensivmedizin sind es 70%, und im Bereich der Neugeborenen-Intensivmedizin sind es gar 90% der Kinder, die ein oder mehrere Medikamente außerhalb des dafür vorgesehen Einsatzgebietes erhalten (4).

Eine Studie aus dem Jahr 2007 verwies auf eine Verdoppelung der Publikationen auf dem Gebiet der Arzneimittelstudien in fünf hochklassigen Journalen zwischen 1985 und 2005. Hingegen ist die Anzahl der pädiatrischen Studien im selben Zeitraum annähernd gleichgeblieben. Ein Drittel der Weltbevölkerung sind Kinder, jedoch wurden nur 16% der bei der Weltgesundheitsorganisation WHO registrierten Arzneimittelstudien an Kindern und für Kinder durchgeführt. Auch innerhalb der Studien an jungen Patientinnen und Patienten zeigt sich ein Ungleichgewicht. So waren nur 7% der pädiatrischen Studien aus dem Jahr 2007 auf Neugeborene ausgerichtet, der Anteil an Off-Label verwendeten Medikamenten bei ihnen war jedoch besonders groß. Dies zeigt, dass es nicht einfach ist, an Kindern medizinische Studien durchzuführen (5). Die Gründe dafür sind vielfältig und werden im Kapitel 1.4 (Besondere Probleme bei Studien an Kindern) im Einzelnen besprochen.

Die Probleme und Risiken bei dem Einsatz unerprobter Medikamente sind vielfältig. Ganz grundsätzlich kann man sagen, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind. Es gibt auch eine Vielzahl von Erkrankungen, die üblicherweise im Erwachsenenalter nicht oder nur selten vorkommen. Darüber hinaus unterscheiden sich Kinder und Jugendliche von Erwachsenen zum Teil deutlich in ihrer Physiologie. Dies führt zu Problemen bei der richtigen und effektiven Dosierung von Medikamenten. Einerseits kann das zu positiven Effekten führen, wie im Falle des Wirkstoffs Paracetamol, wo deutlich höhere Dosen pro Kilogramm Körpergewicht bei einer akuten Vergiftung toleriert und schadlos überstanden werden als im Erwachsenenalter. Andererseits kann das auch ungewollte negative Effekte haben wie zum Beispiel eine beschleunigte Verstoffwechslung von Cyclosporin im jugendlichen Organismus. Durch die einfache Umrechnung der Erwachsenenendosierung kann es zu einer Wirkstoffkonzentration unter dem therapeutischen Niveau und damit einer ineffektiven Therapie kommen (6).

Es gibt unerwünschte Nebenwirkungen, die bedingt durch die kindliche und noch nicht abgeschlossene Entwicklung auftreten. Werden Tetrazykline verordnet, solange sich Kinder noch in der Wachstumsphase befinden und die Zähne nicht vollständig mineralisiert sind, kann es zu Störungen in der Knochen- und Zahnentwicklung kommen. Das sogenannte „Gray Baby Syndrome“ tritt bei Säuglingen vor dem vierten Lebensmonat auf, wenn sie mit Chloramphenicol behandelt werden, weil die Metabolisierung in der Leber noch nicht ausreichend funktioniert und der Wirkstoff dadurch kumuliert. Die Haut der Betroffenen imponiert gräulich, oft kombiniert mit einer Zyanose und einer Hypothermie. Thalidomid, welches von schwangeren Frauen eingenommen wurde, hatte aufgrund seiner Hemmung des vascular endothelial growth factor massive Schäden an den Neugeborenen zur Folge. Diese reichten von Fehlbildungen bis zum kompletten Fehlen ganzer Extremitäten. Phenobarbital kann bei Kindern und Jugendlichen zu einer paradoxen Hyperaktivität führen (6).

1.2 Rechtliche Grundlagen der Zulassung

Um den Entwicklern, Anwendern sowie den Patientinnen und Patienten Sicherheit zu geben, wurden - sowohl auf nationaler, wie auch auf internationaler Ebene - rechtliche Rahmenbedingungen vorgegeben, in denen sich alle Beteiligten zu bewegen haben.

Als erster Schritt auf europäischer Ebene wurde im Jahr 1993 seitens des europäischen Rates die „Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln“ veröffentlicht. In den folgenden Jahren wurde diese Verordnung mehrmals ergänzt und abgeändert, und die aktuell letzte Ergänzung wurde 2014 verabschiedet.

Die von der europäischen Kommission und der EMA veröffentlichte Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 und deren Ergänzungen sollen gewährleisten, dass Zulassungen mit dem Ziel vereinheitlicht werden, den Zulassungsprozess für Pharmakonzerne zu erleichtern, Medikamente auf den Markt zu bringen, unnötige doppelte Studien und mehrgleisiger Zulassungsverfahren zu vermeiden und neue Therapiemöglichkeiten schneller an Patientinnen und Patienten einsetzen zu können (7).

Eine besonders im Rahmen dieser Diplomarbeit wichtige Ergänzung der oben genannten Verordnung ist die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel (8). Mittels dieser Regelung werden Pharmakonzerne, welche ein neues Medikament zur Zulassung anmelden, rechtlich dahingehend verpflichtet, auch pädiatrische Prüfungskonzepte vorzulegen, damit jedes neu zugelassene Medikament auch auf Anwendbarkeit bei Kindern hin überprüft wird.

Die geforderten Konzepte werden dem Pädiatrieausschuss (paediatric committee, PDCO) vorgelegt. Dieses Komitee führt neben seiner beratenden Funktion auch die Bewertung und Genehmigung der Prüfkonzpte durch. Ziel ist es, eine zentrale Datenbank zu erstellen, in der kinderspezifische Nebenwirkungen verschiedenster Wirkstoffe gesammelt werden können. Jedoch besteht die Möglichkeit seitens des Herstellers eine sogenannten „Zurückstellung“ zu beantragen. Dies bedeutet, dass der Hersteller aus verschiedensten Gründen eine Aufschiebung der Prüfung des Wirkstoffes an Kindern erreichen kann (8).

Für bereits zugelassene Medikamente können die Erzeuger eine Erweiterung auf pädiatrische Indikationen beantragen, wobei auch in diesem Fall ein pädiatrisches Prüfungskonzept dem PDCO vorgelegt werden muss. Für diese Leistung bekommen die Firmen seitens der EU finanzielle Anreize sowie die Möglichkeit, ihr Patent beziehungsweise ihr Schutzzertifikat, zu verlängern (8).

1.3 Arzneimittelstudien und Zulassungsverfahren

Wie kommt es nun zur Einführung eines neuen Wirkstoffes oder Arzneimittels? Der Weg aus dem Labor an das Krankenbett ist ein aufwendiger, langer und sehr kostspieliger Prozess für die Pharmaindustrie. Vor einer möglichen Zulassung muss der Entwickler der Substanz die Unbedenklichkeit und den Therapieerfolg mittels einer präklinischen Studie (auch nicht-klinische Studie genannt) sowie einer anschließenden klinischen Studie nachweisen.

Ganz zu Beginn steht die „Akquisition“ einer möglichen Substanz. Damit ist die Isolierung einer auf natürliche Weise vorkommenden Substanz oder die Synthese eines chemischen Stoffes gemeint. Ist ein vermeintlicher Wirkstoff hergestellt, muss er in einem ersten Schritt hinsichtlich seiner möglichen Akut- und Langzeittoxizität geprüft und idealerweise

der Wirkmechanismus geklärt werden. In dieser Phase der Erprobung kommt der Stoff nicht direkt am Menschen zum Einsatz, sondern im Tiermodell oder anhand von Zellkulturen im Labor. Diese ersten, aber wichtigen Schritte unterliegen den sogenannten Good Laboratory Practice (GLP). GLP Richtlinien sind von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) festgeschriebene und ihren Mitgliedern empfohlene Standards, die in nicht-klinischen Sicherheitsprüfungen von Arzneimitteln ihre Anwendung finden (9). Darüber hinaus ist die GLP auch im EU-Arzneimittelgesetz festgehalten (10). Ziel dieses von der OECD vorgeschlagenen Regelwerks zur Qualitätssicherung ist es, auch auf internationaler Ebene möglichst einheitliche Standards zu gewährleisten. Die dadurch erzielte akkurate Dokumentation und Sammlung von Daten mit hoher Qualität, soll eine internationale Anerkennung der Ergebnisse ermöglichen und Mehrfachuntersuchungen vermeiden, sowie die Datenlage zu den einzelnen Stoffen verbessern.

Stellt sich ein Wirkstoff am Ende der präklinischen Phase als vielversprechend und - soweit beurteilbar - als unbedenklich heraus, darf er seitens der Hersteller für eine weitere Erprobung im Rahmen einer klinischen Studie am Menschen angemeldet werden. Zu Beginn muss sich der Hersteller entscheiden, welche Art von Zulassungsverfahren er anstrebt. Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten: eine zentrale, eine dezentrale und eine nationale Zulassung.

In den meisten Fällen wird um eine zentrale Zulassung bei der EMA angesucht. Dies würde bedeuten, dass bei Erteilung der Zulassung seitens der EMA das betreffende Medikament in sämtlichen Mitgliedsstaaten für den Verkauf zugelassen ist. Nur in begründeten Fällen können einzelne Staaten in ihrem Hoheitsgebiet die Verbreitung des Arzneimittels untersagen. Im Falle eines zentralen Zulassungsverfahrens gelten Richtlinien 2001/83/EG und 2001/82/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex innerhalb der EU-Mitgliedsstaaten. Eine zweite Möglichkeit ist es, einen Arzneistoff für ein nationales Zulassungsverfahren in einem EU-Staat anzumelden. Voraussetzung dafür ist, dass selbiger Wirkstoff nicht in einem anderen EU-Mitgliedsstaat bereits zugelassen ist und das Mittel in erster Linie in diesem einen Staat auf den Markt kommen soll. Nach dem positiven Abschluss dieses nationalen Verfahrens kann die Antragstellerin beziehungsweise der Antragsteller eine „gegenseitige Anerkennung“ beantragen. Dies würde eine Erweiterung der Zulassung auf diejenigen Staaten bedeuten, welche die

Zulassung des Staates anerkennen, in dem die Erstzulassung ausgestellt wurde. Mittels des dezentralisierten Verfahrens kann ein Antrag auf zeitgleiche Zulassung in mehreren ausgewählten Staaten gestellt werden (2).

Danach muss der Antragsteller, je nach Zulassungsmodell, bei der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), dem Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen (BASG) oder der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA) seine Untersuchungen mittels Studienprotokoll anmelden. In jedem Fall wird das neue Arzneimittel und das jeweilige Studienprotokoll durch eine Ethikkommission und die zuständigen Behörden evaluiert und hinsichtlich seines möglichen Kosten-Nutzen-Risikos beurteilt. Eine Ethikkommission ist ein unabhängiges Gremium, dessen Mitglieder sich aus mehreren medizinischen und nichtmedizinischen Expertinnen und Experten zusammensetzen. Die Aufgabe der Kommission ist es, die Rechte und Würde aller Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu schützen und deren physische Gesundheit sicher zu stellen (3). Jedes Studienprotokoll enthält genau definierte Punkte der Studie. Grundlegendes wie der Name der Studie, das Studiendesign, das Ziel, der Zeitplan sowie die neue Therapieform und die bisherigen Therapiemöglichkeiten wird genau beschrieben. Weitere Details wie die exakte Beschreibung der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mittels Ein- und Ausschlusskriterien müssen vorab festgelegt werden. Aber auch eventuelle Mängel, Abbruchkriterien und Daten zur Finanzierung werden gefordert. Zu jeder Zeit muss sich der Antragssteller exakt an das vorgelegte Studienprotokoll halten oder im Falle einer Änderung erneut an die Ethikkommission und die Behörden herantreten (3, 10, 11).

Wie die einzelnen klinischen Studienphasen ablaufen haben und welche Kriterien die Hersteller dabei erfüllen müssen, wird auf Ebene der EU durch die aktuellste Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln festgesetzt (12). Auf nationaler Ebene kommt in Österreich das Arzneimittelgesetz (AMG) zur Anwendung (3). Darin wird der Hersteller verpflichtet, sich streng an die Deklaration von Helsinki und die Richtlinie der sogenannten Good Clinical Practice (GCP) zu halten, analog zur GLP aus den präklinischen Studien (13, 14). Die EMA sieht vor, auch wenn Versuche und Studien am Menschen unerlässlich sind, die Untersuchung auf ein nötiges Minimum zu beschränken. Dies geschieht unter dem Grundsatz der Würde eines jeden Lebewesens, dem eine

unnötige Teilnahme an einer Medikamentenstudie nicht zuzumuten ist. Daher müssen seit Juli 2014 Ergebnisse klinischer Studien in ein zentrales europäisches Register für Arzneimittel eingetragen werden (13).

1.3.1 Klinische Studien und deren Phasen

Klinische Studien werden in mehrere Abschnitte eingeteilt. Die teilnehmenden Personen beziehungsweise ihre gesetzlichen Vertreter müssen sich freiwillig zur Teilnahme entschließen und ausführlich aufgeklärt werden. Trotz schriftlicher Einverständniserklärung steht es ihnen frei, jederzeit aus der Studie auszutreten. Darüber hinaus darf ihnen zu keiner Zeit ein Nachteil bei ihrer Behandlung widerfahren (13). Die einzelnen Phasen unterscheiden sich durch die Anzahl der notwendigen Personen, die zeitliche Dauer und die Zielsetzungen. Am Ende aller Phasen einer klinischen Studie sollten idealerweise die Wirkung bestätigt, der Wirkmechanismus aufgeschlüsselt, die Aufnahme und Verstoffwechslung im menschlichen Körper geklärt, sowie mögliche Nebenwirkungen und Wechselwirkungen bekannt und die richtige Dosierung gefunden sein (13).

Wirkungen werden seitens der Hersteller im Studienprotokoll definiert. Laut österreichischem Arzneimittelgesetz wird im Rahmen einer klinischen Studie zwischen einem unerwünschten Ereignis, Nebenwirkungen und schweren unerwarteten Ereignissen oder Nebenwirkungen unterschieden. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses spricht man von schädlichen Ereignissen, die nicht kausal mit der klinischen Prüfung in Verbindung stehen. Bei einer Nebenwirkung handelt es sich um eine unbeabsichtigte und schädliche Reaktion auf den untersuchten Wirkstoff. Von schwerwiegenden Ereignissen oder Nebenwirkungen spricht man, sobald tödliche oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, eine stationäre Behandlung notwendig ist, oder es zu bleibenden Schäden kommt (3).

Bei Arzneimittelstudien handelt es sich in der Regel um Therapiestudien. Dies sind vor allem randomisierte klinische Studien. Ein Medikament wird dabei mit einer bekannten Therapie oder einem Placebo verglichen. Als Placebo bezeichnet man ein Medikament, welches dem zu testenden Präparat in Geschmack, Geruch und Aussehen entspricht, jedoch keinen wirksamen Arzneistoff enthält. Die Verwendung eines Placebos ist jedoch

nur erlaubt, wenn keine alternativen Therapieformen oder Standardtherapien verfügbar sind und keine Bedenken seitens der Ethikkommission vorhanden sind (11). Im Verlauf der Studie werden zwei randomisierte Patientengruppen gebildet und beobachtet.

Randomisiert bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten nach dem Zufallsprinzip der Gruppe mit dem neuen Wirkstoff oder der Gruppe zugeteilt werden, die das Placebo erhält bzw. mit einem bekannten Medikament therapiert wird. Das Zufallsprinzip wird gewählt, um zu gewährleisten, dass die Gruppen in sich möglichst heterogen, aber zueinander möglichst strukturgleich sind. Ebenso möchte man eine mögliche Bias durch gezielte Selektion seitens der Medizinerinnen und Mediziner ausschließen. So könnten Ärztinnen und Ärzte das Ergebnis beeinflussen, indem man Schwerkranke in die Kontrollgruppe gäbe, um so einen möglichen Vorteil des neuen Medikaments vorzutäuschen. Es kann von Vorteil sein, wenn man zusätzlich noch die Teilnehmer und das medizinische Personal verblindet. Denn die Ärztin beziehungsweise der Arzt könnte durch ein mögliches Favorisieren einer Therapie die Zielgröße der Untersuchung verändern. Zum Beispiel könnte er im Rahmen einer Kontrolluntersuchung den Gesundheitszustand besser bewerten als er tatsächlich ist. Die Patienten oder der Patient wiederum könnte durch seine eigene Erwartungshaltung die Wertung beeinflussen. Um diese bewussten oder unbewussten Beeinflussungen zu verhindern, gibt es die Möglichkeit, Teilnehmerinnen und Teilnehmer sowie das medizinische Personal zu verblinden. Das bedeutet, dass im Rahmen einer einfachblinden Studie die Probandin und der Proband oder die Patientin und der Patient - und bei einer doppelblinden Studie auch die Ärztin oder der Arzt - nicht wissen welcher Therapiegruppe sie zugeteilt sind. Das erlaubt eine möglichst objektive Beurteilung der Ereignisse (11).

Der Ablauf einer Arzneimittelstudie wird in die folgenden 4 Phasen unterteilt.

Phase 1 - die sogenannte Verträglichkeits- oder Sicherheitsstudie - wird an einer kleinen Gruppe gesunder Menschen durchgeführt. Die Gruppe dieser sogenannten Probanden umfasst meist 10 bis 100 Personen. Ziel dieser Phase ist es, die am Tiermodell geprüfte Verträglichkeit zu überprüfen und eine mögliche Toxizität oder schwere Nebenwirkungen auszuschließen. Weiters wird untersucht, ob und - wenn ja - wie der Stoff im menschlichen Körper aufgenommen, verarbeitet und wieder ausgeschieden wird. Dadurch wird die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik erarbeitet. Bei der ersten Anwendung am Menschen, auch „first in men“ genannt, sollte sich die negative Toxizität aus dem

Tiermodell beweisen, und im Idealfall sollten schon erste Dosierungen abschätzbar sein. Wenn keine gravierenden Komplikationen aufgetreten sind, geht das Medikament in Phase 2.

Phase 2 - die Wirksamkeitsstudie. Hier kommt das Medikament zum ersten Mal an Patienten, also an Menschen, die an der zu behandelnden Erkrankung leiden, zum Einsatz. Die Studienteilnehmerzahl beläuft sich meist auf mehrere hundert Patienten. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden im Rahmen eines randomisierten, kontrollierten Studienmodells (RCT-Studien) per Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhält das Placebo oder die bisher verfügbare Standardtherapie, die andere Gruppe den zu untersuchenden Wirkstoff. Bei Phase 2a „proof of concept“ handelt es sich um die Überprüfung des Therapiekonzeptes. In Phase 2b geht es darum, eine therapeutische Dosisfindung zu betreiben. Dieser Vorgang wird auch als „dose finding“ bezeichnet.

Anschließend kommt das mögliche Arzneimittel in die 3. Phase. Hierbei wird der neue Wirkstoff an einer größeren Anzahl an Patientinnen und Patienten sowie in mehreren Zentren – multizentrisch - geprüft. Dies geschieht ebenfalls in RCT-Studien. Hierbei wird besonders auf die Langzeitwirkungen und Langzeitnebenwirkungen, sowie auf ein Nutzen-Risiko geachtet und ein Dosis-Wirkungs-Profil erstellt. Sollte das Arzneimittel auch in dieser Phase positiv bewertet werden, darf es zur Zulassung angemeldet werden.

Neue Medikamente werden nach ihrer Zulassung im Rahmen einer 4. und letzten Phase weiter beobachtet. Dabei geht es besonders um die Erforschung und Beobachtung von sehr seltenen Nebenwirkungen, von Problemen durch langjährige Einnahme und eventuelle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Diese Studienphase läuft in der Regel, solange das Medikament am Markt ist. In diesem Stadium kann auch die Erprobung an weiteren Patientengruppen stattfinden, beispielsweise an Kindern, multimorbiden oder sehr alten Erkrankten. Weiters können die Indikationen erweitert oder eingeschränkt werden (11).

Tabelle 1-1. Phasen einer klinischen Arzneimittel Studie

Phase	Dauer	Anzahl der teilnehmenden Personen	Ziel
1	Wochen	10 – 100	Pharmakodynamik, Pharmakokinetik
2	Wochen bis Monate	50 - 1000	Proof of Concept, Dose-Finding
3	Monate bis Jahre	200 – 10000	Pivotal Study
4	Jahre	100.000 - Millionen	Langzeit- und sehr seltene Nebenwirkungen

(Zahlen entnommen vom Koordinationszentrum der Medizinischen Universität Graz (11))

1.4 Besondere Probleme bei Studien an Kindern

Bei der Erforschung jedes neuen Medikaments gilt es zwischen den möglichen und nicht ausgeschlossenen Schäden, die Studienteilnehmer erleiden könnten, und den möglichen Verbesserungen durch eine neue Therapieform abzuwägen. Die Entscheidung über das Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen fällt die Ethikkommission oder die antragprüfende Behörde. Als Entscheidungsgrundlage dient die Deklaration von Helsinki und deren Überarbeitungen, die die Grundlage für ethisches Handeln unter Ärztinnen und Ärzten in der Medizin legt. So steht geschrieben: „Während vorrangiger Zweck der medizinischen Forschung ist, neues Wissen hervorzubringen, darf dieses Ziel niemals Vorrang vor den

Rechten und Interessen der einzelnen Versuchspersonen haben“ (14). Jede Teilnehmerin und jeder Teilnehmer muss aus freien Stücken an der Studie teilnehmen und kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen wieder aus der Studie ausscheiden. Bei Kindern ist es notwendig, dass die Eltern oder die Erziehungsberechtigten ihre Zustimmung zur Teilnahme des Kindes erteilen. Dennoch wird empfohlen das Kind - sobald und soweit es möglich ist - in den Entscheidungsprozess und folgend besonders in den Studienablauf miteinzubinden. Das bringt einerseits eine gewisse Entlastung für die Eltern und Erziehungsberechtigten, da diese nicht die alleinige Verantwortung tragen. Andererseits ist dadurch die Compliance der Teilnehmer größer (15).

Es gibt mehrere Ursachen für die besondere Schwere der Entscheidung, an Kindern Medikamente oder Therapiestudien durchzuführen. Zuerst sind die Eltern zu nennen, die sich in der oft ohnehin schwierigen Situation mit einem möglicherweise schwer erkrankten Kind auseinandersetzen müssen. Des Weiteren ist das Kind selbst anzuführen, dem man natürlich jedes unnötige Leid ersparen möchte. Ein drittes und oft unterschätztes Hemmnis sind die behandelnden Ärztinnen und Ärzte, die aus verschiedensten Gründen oftmals ebenfalls ablehnend gegenüber Studien sind.

Eltern als Entscheidungsträger

Eltern fällt es häufig schwer, eine Entscheidung für ihr Kind zu treffen, da ihnen niemand sagen kann, welche Ergebnisse, Vor- oder gar Nachteile die Teilnahme mit sich bringt. Entscheiden sich die Eltern für eine Teilnahme, so riskieren sie damit eine mögliche Gesundheitsschädigung ihres Kindes, sie könnten damit aber auch einen positiven Krankheitsverlauf erwirken. Aus elterlicher Sicht gibt es einige Gründe die gegen eine Teilnahme sprechen. Viele lehnen experimentelle Studien aus einer Instinkthaltung heraus ab, da sie ihr Kind beschützen wollen. Eltern sehen ihr Kind nicht gerne als „Versuchskaninchen“. Sie wollen ihren Nachwuchs nicht mutwillig bekannten und unbekanntem Risiken und Nebenwirkungen aussetzen, ohne dabei in Gewissheit zu sein, am Ende aller Bemühungen und Behandlungen auch einen Benefit zu haben. Womöglich droht sich der Gesundheitszustand im Laufe der Studie sogar zu verschlechtern. Die Gewissheit, dass ihr Kind im Zuge einer RCT Studie durchaus auch einer Placebogruppe zugeordnet werden kann, schreckt ebenso ab. Manchmal lassen sich schmerzhaft

Untersuchungen wie Blutabnahmen nicht vermeiden, und es gibt kaum Eltern, die ihrem Kind mehr schmerzhaftere Prozeduren zumuten wollen als unbedingt nötig (15).

Den Vorteil an der Teilnahme sehen die Eltern darin, dass es vermehrt Untersuchungen im Zuge der Studien gibt und die Eltern sowie das Kind selbst mehr eingebunden sind. Sie bekommen mehr und womöglich aktuellere Informationen zum momentanen Entwicklungsstand und zu Therapieformen. Viele Betroffene finden im Rahmen der meist engmaschigen Kontrollen mehr Ansprechpartner und erhöhte Aufmerksamkeit in dieser für sie meist sehr belastenden Situation. Das Kennenlernen anderer betroffener Eltern ermöglicht ihnen einen Erfahrungsaustausch. Die Eltern bekommen das Gefühl, aktiver gegen die Krankheit vorzugehen. Dies spielt besonders dann eine Rolle, wenn sich ihr Kind in einer möglicherweise ausweglosen Situation befindet, ohne Behandlungs- oder Heilungschance. Sie sehen so auch eine Möglichkeit, anderen Kindern zukünftig vielleicht Leid zu ersparen. Eine Studie hat ergeben, dass Eltern eher eine Studienteilnahme zustimmen, je schwerer und bedrohlicher die Krankheit des Kindes ist (16).

Ärztinnen und Ärzte als Vermittler

Bei der Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer spielt auch der gesellschaftliche Stand eine Rolle. So fällt Medizinerinnen und Medizinern leichter, besser gebildeten und aus gesellschaftlich höheren Schichten stammenden Eltern die Vor- und Nachteile zu erläutern und sie über Studien aufzuklären (17).

Viele Ärztinnen und Ärzte fürchten einen erhöhten Arbeitsaufwand, insbesondere wenn es keine finanzielle Entschädigung dafür gibt. Teilweise fehlt ihnen die nötige Zeit für ausführliche Aufklärungsgespräche, oder sie wissen nicht ausreichend Bescheid welche Studien es gibt. Manche befürchten negative Auswirkungen auf ihre gute Arzt-Patienten- oder Arzt-Eltern-Beziehung, und manche fühlen sich unwohl bei der Randomisierung und sorgen sich um mögliche, vielleicht dauerhafte Nebenwirkungen. In anderen Fällen liegt die Zurückhaltung von Pädiaterinnen und Pädiatern gegenüber Studien darin, dass sie womöglich von höher gestellten Ärztinnen und Ärzten übergangen oder überstimmt werden könnten.

Kinder als Patienten und Studienteilnehmer

Kinder selbst nehmen laut dieser Umfrage die Erprobung neuer Wirkstoffe und das damit verbundene Prozedere eher positiv auf. Einerseits bewirkt dies der Kontakt mit anderen, oft gleichaltrigen Kindern, andererseits die vermehrte Aufmerksamkeit und Einbindung in ihre Therapie (je nach Alter). Manche der Patientinnen und Patienten bewerten die Teilnahme sogar als „Abenteuer“.

Dennoch ist Vorsicht geboten, weil Kinder Spritzen oder Blutabnahmen vielfach ablehnen. Genauso wenig Anklang finden bitter schmeckende Medikamente und massive Störungen oder Unterbrechungen ihres gewohnten Tagesablaufes oder Umfeldes.

Die Studie selbst – vom Antrag bis zu den Ergebnissen

Das Thema Ethik stellt - insbesondere im Zusammenhang mit Versuchen an Kindern - eine besonders komplexe Herausforderung dar. Beispielweise ist die Bezahlung und Vergütung für die Teilnahme an einer Studie, aus ethischer Sicht nicht unproblematisch. Zahlungen an Personen, die an Studien teilnehmen, reichen von einer Abgeltung des finanziellen Mehraufwandes bis zu einer Bonuszahlung, die über den Kostenaufwand hinausgeht. Während es in den USA erlaubt ist, finanzielle Zuwendungen an Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu leisten, ist dies in vielen Ländern in Europa verboten. Diese Zahlungen mögen manche Eltern dazu verleiten, ihre Kinder trotz möglicher Bedenken an Studien teilnehmen zu lassen. Gerade diese möglicherweise reduzierte Hemmschwelle finden viele Entscheidungsträger bedenklich. Jedoch ist es nicht fair, unter Umständen sogar ein Wettbewerbsnachteil, wenn zusätzliche finanzielle Kosten auf die Erziehungsberechtigten zukommen, um ihr Kind an einer Studie teilnehmen zu lassen. Ein Großteil der Studien an Erwachsenen wird, zumindest in den USA, bezahlt. Pharmakonzerne bezahlen Krankenanstalten oder niedergelassene Ärzte, sowie Studienteilnehmer für die Teilnahme an einer Medikamentenstudie. Bei diesen Zahlungen kann es sich um Aufwandsentschädigungen für die beteiligten Personen handeln oder auch um Bonuszahlungen und Gehälter. Es gibt im Rahmen der klinischen Studien auch das Modell der sogenannten „Finder's fees“. Dies sind Provisionszahlungen für die Vermittlung von neuen Probandinnen und Probanden (15).

Ein weiteres großes Problem ist der Pool an potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmern, aus denen man überhaupt rekrutieren kann. So stellen in Österreich die Kinder und Jugendlichen zwischen dem ersten und achtzehnten Lebensjahr nur einen Anteil von rund 15% an der Gesamtbevölkerung dar. Diese rund 1,3 Millionen Kinder und Jugendliche sind obendrein eine sehr heterogene Gruppe. Zum Beispiel ist nicht jede Studie für Säuglinge gleich gut geeignet wie für Jugendliche (18). Daraus resultierend werden viele der Untersuchungen an Kindern mit einer sehr kleinen Anzahl an Patientinnen und Patienten durchgeführt. Zwischen 1982 und 1996 wurden in dem britischen Fachjournal „Archives of Disease in Childhood“ rund die Hälfte aller Studien mit Arzneistoffen mit weniger als 40 Teilnehmern durchgeführt (19).

Dadurch stellt sich die Frage, wie aussagekräftig diese durchgeführten Untersuchungen tatsächlich sind. Bei einem zu kleinen Kollektiv könnten potentielle Erfolge oder schwerwiegende Komplikationen unter der Signifikanzgrenze bleiben beziehungsweise fälschlicherweise Signifikanz erreichen (20).

Für die forschenden Unternehmen stellt sich auch die Frage nach der Wirtschaftlichkeit. Denn aufgrund des geringen Absatzmarktes im Vergleich zu Medikamenten, die an Erwachsenen angewendet werden, ist der mögliche finanzielle Gewinn bei einem so geringen Patientenkollektiv wie dem der Kinder entsprechend gering, insbesondere da der unternehmerische und wissenschaftliche Aufwand meist mindestens gleich bleibt. Dies trotz der Anreize, die durch neue Zulassungsrichtlinien geschaffen wurden (21).

Für eine Teilnahme sprechen Beobachtungen, wonach die Teilnehmerinnen und Teilnehmer einer RCT - sowohl die Gruppe mit der experimentellen Therapie, wie auch die Placebogruppe - eine geringere Mortalität und eine niedrigere Komplikationsrate aufweisen als Betroffene mit derselben Erkrankung, die außerhalb der Studie therapiert werden.

Dies könnte durch den Hawthorne-Effekt erklärbar sein. Bei diesem Effekt handelt es sich um beobachtete Verbesserungen des klinischen Zustandsbildes, wenn die Patientinnen und Patienten eine über das übliche Maß hinaus reichende, besondere Aufmerksamkeit und Zuwendung seitens des medizinischen Personals bekommen (11, 22).

1.5 Ziel der Datenerhebung unter Pädiater/innen und meiner Diplomarbeit

Mit meiner Diplomarbeit möchte ich ausdrücklich auf das Problem des Off-Label-Use hinweisen. Die im medizinischen Alltag gelebte Praxis, Medikamente an Kindern und Jugendlichen anzuwenden, welche dafür nicht zugelassen sind, ist ob der oben genannten Gründe zwar Realität, birgt aber dennoch zum Teil unbekannte Gefahren und Probleme. Im ersten Teil wird näher auf die rechtlichen Grundlagen einer Medikamentenstudie und deren Phasen eingegangen. Die besonderen Probleme, aber auch Vorteile, die sich im Zusammenhang mit Untersuchungen an Kindern und Jugendlichen ergeben, werden aus Sicht der Kinder, der Eltern und auch der Ärztinnen und Ärzte besprochen. Des Weiteren weise ich auf die besonderen ethischen Gesichtspunkte hin. Mittels der durchgeführten Befragung unter Pädiaterinnen und Pädiatern im Rahmen der 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde vom 26. bis 29. September 2018 in Linz, möchte ich die zehn aktuell am häufigsten verordneten Medikamente erheben. Im Rahmen meiner Arbeit werde ich diese dann besprechen und hinsichtlich ihrer Indikation, ihrem Wirkmechanismus und deren möglichen Komplikationen genauer ausarbeiten. Abschließend werde ich in der Diskussion noch einmal einen kurzen Überblick über die Problematik geben und mögliche Verbesserungsansätze ansprechen, wie es in Zukunft zum Wohl der Kinder zu Verbesserungen kommen kann.

2. Methoden und Material

2.1 Zusammenstellung und Kriterien des Fragebogens

Der Fragebogen wurde von mir unter Absprache mit meinem Betreuer Primar Prof. Dr. Reinhold Kerbl erstellt. Der Fragebogen besteht aus einer kurzen Einführung, in der die Teilnehmerinnen und Teilnehmer gebeten werden, die zehn am häufigsten von ihnen verordneten Präparate einzutragen. Sie konnten sowohl Handelsnamen wie auch die eigentlichen Wirkstoffe angeben. Eine Reihung nach der exakten Häufigkeit war nicht gefordert.

Erhebung der 10 am häufigsten im niedergelassenen und ambulanten Bereich verordneten Medikamente	
<p>Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,</p> <p>bitte tragen Sie die Ihrer Einschätzung nach 10 am häufigsten in Ihrer Ordination oder Ambulanz verordneten Medikamente ein.</p>	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
<p>Vielen Dank für Ihre Teilnahme!</p>	

Abbildung 2-1. Fragebogen

2.2 Erhebung der Daten im Rahmen des 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Im Rahmen der 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde von 26. bis 29. September 2018 in Linz wurden die Kongressbesucherinnen und Besucher von mir in kurzen Interviews befragt. Insgesamt wurden von mir im Lauf der Tagung 51 Personen interviewt. Von diesen 51 Personen wurden 20 Fragebögen vollständig ausgefüllt. Unter den 31 Personen, die den Fragebogen nicht ausfüllen konnten, befanden sich 19 Personen, die keine Angaben machen wollten. Unter ihnen befanden sich Primarii und Oberärzte, die nach eigenem Urteil zu weit weg von Patientinnen und Patienten sowie Ambulanzdiensten sind oder nur auf spezialisierten Abteilungen arbeiten, wie zum Beispiel der Neonatologie oder Intensivstation. Die restlichen Personen, die nicht an der Umfrage teilnehmen konnten, waren sechs Studenten, eine Psychologin, je ein Arzt aus Tschechien und Deutschland sowie drei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen aus Forschungsteams.

2.3 Statistische Auswertung

Von den 20 Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden insgesamt 200 Angaben gemacht. Unter diesen Angaben fanden sich 73 verschiedene Präparate mit insgesamt 62 verschiedenen Wirkstoffen. Da auch Handelsnamen genannt werden konnten, werden der einfachen Ausarbeitung und der Übersicht wegen, alle Angaben unter deren Wirkstoff in der Tabelle wiedergegeben. Ein Beispiel für eine solche Zusammenfassung sind die Präparate Augmentin, Amoxiclav und Xiclav, welche alle dieselbe Wirkstoffkombination, nämlich Amoxicillin und Clavulansäure enthalten. In der ersten der untenstehenden Tabellen sind die zehn am häufigsten angegebenen Wirkstoffe dargestellt. Aufgrund mehrerer ex-aequo Platzierungen finden sich auf den ersten zehn Plätzen insgesamt 16 Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertungsergebnis und grafische Darstellung

Die mit Abstand am häufigsten genannten Arzneistoffe waren Ibuprofen und Paracetamol. Diese beiden Analgetika wurden von jedem der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, also insgesamt je 20-mal, angegeben. Die Darreichungsformen waren unterschiedlich. So wurden sowohl Suppositorien wie auch Säfte und Tabletten angegeben. Das am dritthäufigsten genannte Präparat war das β -Sympathomimetikum Salbutamol mit insgesamt 17 Nennungen. Auf Platz vier liegt Oxymetazolin welches in Nasensprays enthalten ist (beispielsweise Nasivin® oder Nasivin sanft®). Auf Platz fünf folgen ex aequo zwei Antibiotika. Dabei handelt es sich bei dem einen um die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure, bei dem anderen um einen Vertreter der Cephalosporine, beide wurden von je acht Personen genannt. Das siebthäufigste Arzneimittel ist Amidephrin-Mesylat und ist somit die zweite Nasenschleimhaut abschwellende Substanz und liegt gleich auf mit dem Antibiotikum Amoxicillin. Für beide gab es je fünf Nennungen. Die letzten Vertreter der Top Ten liegen alle mit jeweils viermaliger Angabe gleich auf. Dabei handelt es sich um gleich acht Wirkstoffe. Diese sind in alphabetischer Reihenfolge medizinischer Efeu, Ichtammolum und Hamamelis, Lactobacillus casei (LCR 35), Mefenaminsäure, Nystatin, Penicillin, Prednisolon sowie die Kombination aus Thymian und Efeu. In der nachstehenden Abbildung sind die genannten Wirkstoffe und deren Häufigkeit grafisch dargestellt.

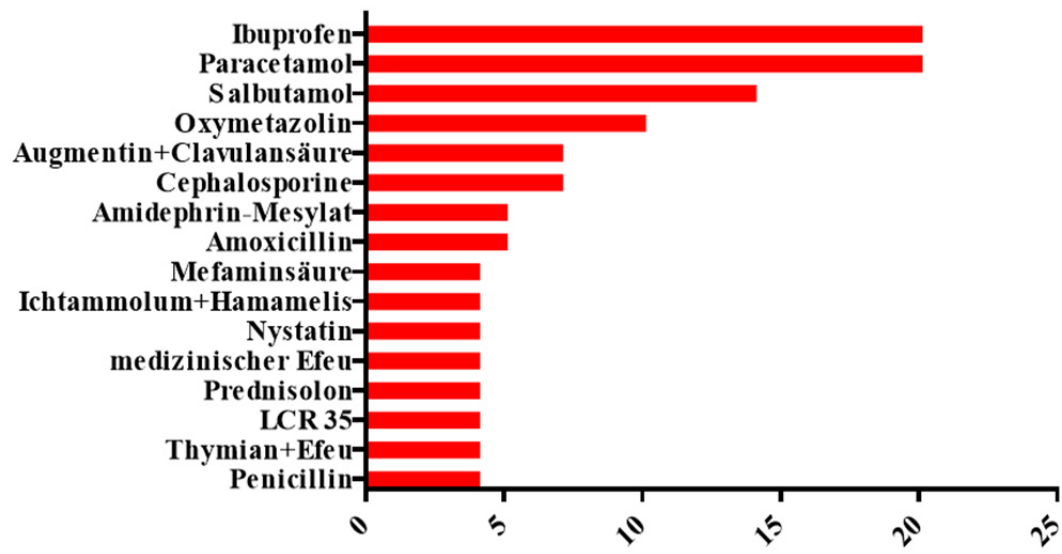


Abbildung 3-1. Die 10 häufigsten verordneten Medikamente

In der nachstehenden zweiten Grafik sind die restlichen der genannten Wirkstoffe zu sehen.

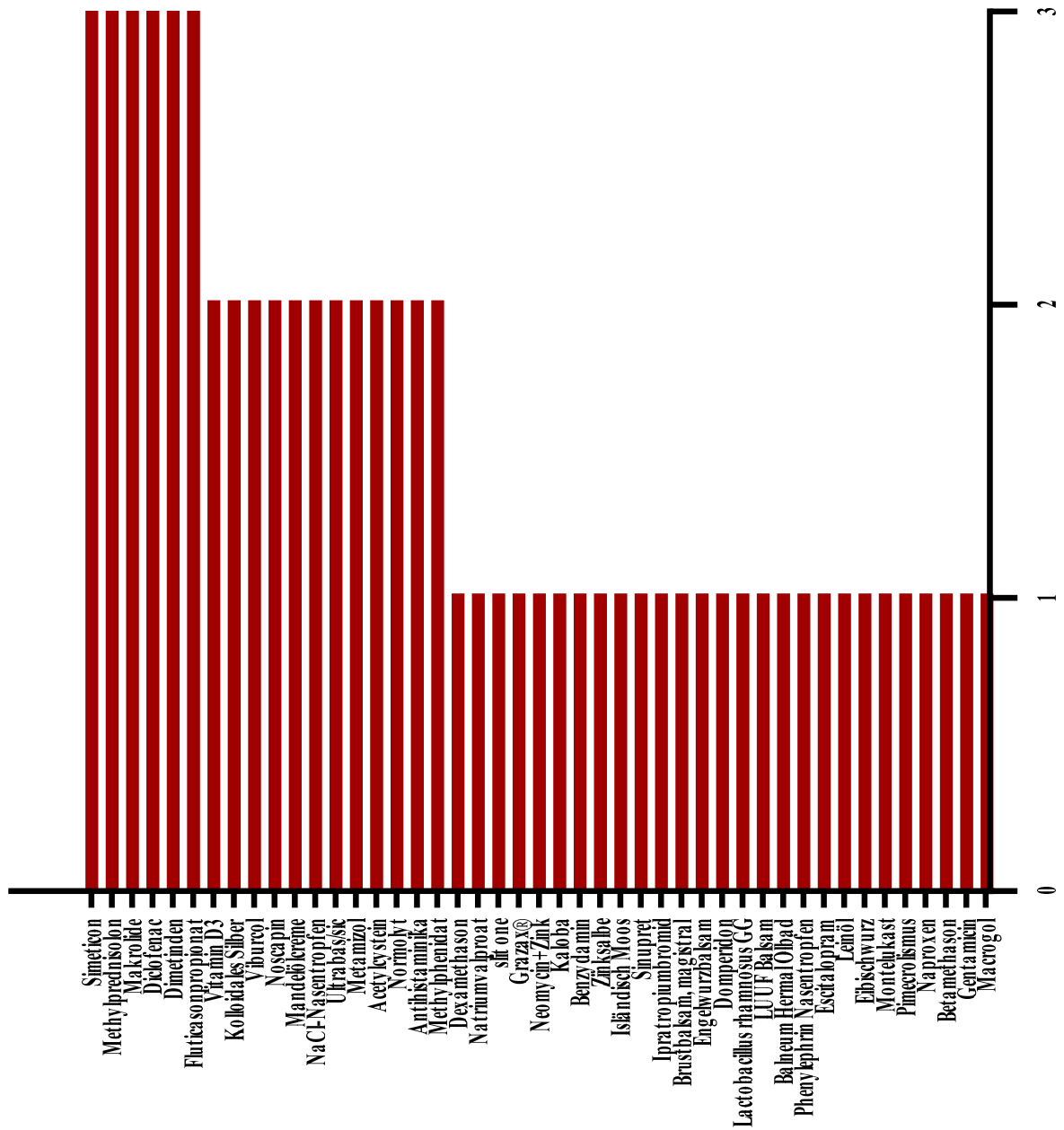


Abbildung 3-2. Die restlichen der genannten Wirkstoffe

3.2 Die 10 häufigsten Medikamente

3.2.1 Ibuprofen

3.2.1.1 Indikation und Wirkmechanismus

Ibuprofen ist neben Paracetamol das häufigste von niedergelassenen Pädiauerinnen und Pädiatern verschriebene Antipyretikum und Analgetikum, sowie das meist verordnete Antiphlogistikum. Aus den pharmakologischen Wirkungen leiten sich die Indikationen Fieber und Schmerzen ab. Die therapeutische Bandbreite reicht bei Schmerzen von leichten Kopfschmerzen bei einem grippalen Infekt bis hin zu Spannungskopfschmerz und rheumatischen Beschwerden. Der Wirkstoff Ibuprofen findet üblicherweise seine Anwendung bei Patientinnen und Patienten ab dem dritten Lebensmonat. Die jeweiligen Dosierungen sind entsprechend des Therapieanlasses und dem Alter, beziehungsweise dem Gewicht der Patientin oder des Patienten zu wählen. Für die Berechnung der Dosis gilt die Formel 4-10 mg/kg Körpergewicht pro Gabe in Abständen von mindestens 6-8 Stunden. Bei Säuglingen und Kleinkindern gilt eine Obergrenze von 20-30 mg/kg und bei älteren Kindern 40 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Es gibt eine Vielfalt an Darreichungsformen. Eine sehr beliebte und gängige ist hierbei ein Saft (Nureflex®). Darüber hinaus gibt es noch Suppositorien, Cremes und Gels sowie Tabletten mit jeweils unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen (23).

Der pharmakologische Wirkmechanismus von Ibuprofen beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase (COX), wobei die drei Isoenzyme COX-1, COX-2 und COX-3 unterschieden werden. Durch die Cyclooxygenase wird aus der Arachidonsäure der Metabolit Prostaglandin G gebildet, aus welchem wiederum über Prostaglandin H₂ (PGH₂) in den Thrombozyten Thromboxan A₂ entsteht. Dieses Arachidonsäurederivat ist ausschlaggebend für die Aggregation der Thrombozyten. Von den weiteren Prostaglandinen, die aus PGH₂ entstehen, ist besonders für die Entstehung von Schmerzen und Fieber das Prostaglandin E₂ (PGE₂) von Bedeutung (24, 25).

Die COX-1 ist ein überall im Körper exprimiertes Enzym. Eine besonders hohe Konzentration dieses Enzyms findet sich in den Nieren, dem Magen und den Thrombozyten. Die COX-2 wird in den Zellen des Immunsystems, den Makrophagen und Leukozyten gebildet - wenn diese durch exogene, endogene Noxen oder mechanische

Reizung aktiviert werden. Die genaue Rolle von COX-3 ist derzeit noch nicht eindeutig geklärt (25, 26).

Bei Ibuprofen handelt es sich um einen kompetitiv-reversiblen Inhibitor. Daher muss die gerinnungshemmende Komponente beachtet werden, auch wenn sie im Vergleich zu Acetylsalicylsäure eine untergeordnete Rolle spielt (26).

PGE₂ wird von den Zellen des Immunsystems nach chemischer, mechanischer und physikalischer Gewebeschädigung vermehrt freigesetzt. Dieses bindet anschließend an den PGE₂-Rezeptor der Nervenmembran. Mittels Proteinkinasen wird die Sensibilität des TRPV1-Kanal (transient receptor potential - Kanal) - auch bekannt als Vanilloidrezeptor - gegenüber freien H⁺-Atomen durch Phosphorylierung dieser Kanäle erhöht. Dadurch kommt es zur Entstehung eines Aktionspotentials und Fortleitung desselben über den Nerv. Die verminderte Produktion von PGE₂ führt zu einer geringeren Aktivierung des Nozizeptors (26).

Unter Fieber versteht man den Anstieg der Körperkerntemperatur nach Erhöhung des physiologischen Sollwerts von 37,5°Celsius. Diese Erhöhung wird unter anderem durch eine erhöhte Konzentration von PGE₂ an Organum vasculosum laminae terminalis und der Area praeoptica erreicht (24). Die antipyretische Wirkung von Ibuprofen beruht auf der Senkung der PGE₂-Konzentration im Zentralnervensystem.

Der antiphlogistische Effekt des Wirkstoffes liegt in dessen chemischen Eigenschaften. Ibuprofen zählt zu den sauren antipyretischen-antiphlogistischen Analgetika. An Plasmaproteinen gebunden gelangen sie aufgrund der erhöhten Gefäßpermeabilität im entzündeten Gewebe leichter in selbiges und dissoziieren dort aufgrund des sauren Milieus ab. Durch diese Eigenschaft steigt die Konzentration des Analgetikums besonders im entzündlichen und daher sauren Gewebe stark an. Bei einer Inflammation werden durch körpereigene Immunzellen, nach deren Aktivierung, Botenstoffe freigesetzt. Neben Histamin, Bradykinin, Leukotriene C₄, D₄, E₄ spielt auch Prostaglandin E₂ eine große Rolle. Auslösende Faktoren können dabei endogenen Ursprungs sein, wie Zelltrümmer körpereigener Zellen und Harnsäurekristalle, oder exogenen Ursprungs. Beispiele für letzteres reichen von organischen Lebensformen wie Bakterien, Viren und Pilzen über Substanzen wie Talk und Pollen. Durch die oben genannten Botenstoffe kommt es zu einer Reizung der Nozizeptoren, einer Vasodilatation und einer Erhöhung der

Gefäßpermeabilität. Diese Kaskade führt zur Entstehung der Kardinalsymptome einer Entzündung: Dolor – Schmerz, Calor – Wärme, Rubor – Rötung, Tumor – Schwellung. Durch die Hemmung der PGE₂-Synthese kommt es daher zu einer Hemmung der entzündlichen Reaktion (24, 26).

3.2.1.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Aus der pharmakologischen Wirkweise von Ibuprofen und dem physiologischen ubiquitären Vorkommen der Cyclooxygenase erklären sich auch die Nebenwirkung und Kontraindikationen des Wirkstoffes.

Die häufigsten Beschwerden gibt es im Bereich des Gastrointestinaltraktes. Diese reichen von Bauchschmerzen, Übelkeit bis zu Ulzera der Magen- und Darmwand. PGE₂ zählt zu den für die Magenschleimhaut protektiven Faktoren, indem bei absinkenden pH-Wert im Magen die Konzentration von PGE₂ in den Belegzellen steigt, um die Sekretion von HCl zu drosseln und die HCO₃⁻- Sekretion erhöhen (25).

Unter Ibuprofentherapie kommt es zu einer Thrombozytenfunktionsstörung und einer damit einhergehenden verlängerten Blutungszeit. Im Vergleich zu einer Therapie mit Acetylsalizylsäure ist diese allerdings weniger stark ausgeprägt. Die verminderte Produktion von Thromboxan A₂ in den Thrombozyten bewirkt eine geringere Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion (27).

Bei längerer Ibuprofengabe oder einer bereits vorbestehenden schlechten Nierenfunktion kann es zu einer Nierenfunktionseinschränkung oder einer weiteren Verschlechterung kommen. Grund dafür ist die Regulation der Durchblutung in den Nieren durch PGE₂, welches dort von COX-1 gebildet wird. Durch die geringere Vasodilatation kommt es zu einer verminderten Durchblutung, welche auf Dauer eine funktionelle Einschränkung der Niere zur Folge haben kann (25).

Klare Kontraindikationen für eine Therapie eines Kindes mit Ibuprofen sind bekannte GI-Ulzera oder Blutungen. Ebenso sind aufgrund der hepatischen Metabolisierung des Wirkstoffes eine Leberfunktionseinschränkung, sowie aus oben genannten Gründen, eine Nierenfunktionseinschränkungen und eine hämatologische Erkrankung Kontraindikationen. Eher zurückhaltend sollte man bei bekanntem Asthma sein, dies ist

begründet mit der Tatsache, dass es durch die Hemmung der COX zu einem Anstieg der Leukotrienkonzentration und dadurch verursachten Konstriktion der Bronchialmuskulatur kommen kann. (23, 25)

3.2.2 Paracetamol

3.2.2.1 Indikation und Wirkmechanismus

Paracetamol wird als Antipyretikum und als Analgetikum bei leichten bis mittleren Schmerzen verwendet. Der Wirkstoff hat, anders als Ibuprofen, keinen antiphlogistischen und keinen antithrombotischen Effekt. Ein weiterer Unterschied zu Ibuprofen ist, dass es einzelne Präparate gibt, die ab dem dritten beziehungsweise dem sechsten Monat zugelassen sind.

Als Richtdosis gilt 10-20 mg/kg bei einer Einzeldosierung, wobei die Gabe bis zu 4mal täglich erfolgen kann. Dabei gilt es jedoch die Tageshöchstdosis von 50-75 mg/kg nicht zu überschreiten. Die toxische Grenze liegt bei 150 mg/kg/Tag (23). Um diese Grenze bei Kleinkindern nicht zu erreichen, kann man Paracetamol bei starken Schmerzen oder sehr hohem Fieber alternierend mit Ibuprofen alle 4 Stunden verabreichen. Dies gilt jedoch aufgrund der Altersbeschränkungen erst ab dem 3. Lebensmonat. Paracetamol kann als Saft, Suppositorium, Tablette oder Pulver rezeptiert werden. Hierbei ist, wegen seiner rektalen Resorbierbarkeit, besonders bei Säuglingen die Gabe als Suppositorium von Vorteil.

Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht eindeutig geklärt und dürfte über mehrere Systeme funktionieren. Einerseits erfolgt eine Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX2) vorwiegend im Zentralnervensystem. NSAR (u.a. Ibuprofen) sind kompetitive Hemmer der COX. Paracetamol hingegen verhindert eine Aktivierung der COX durch eine reduzierte Bildung des Tyrosin385-Radikals, welches jedoch notwendig ist um Arachidonsäure zu PGG2 zu oxidieren. Um diesen Mechanismus auch in entzündetem Gewebe zu entwickeln, müssten die Konzentration des Wirkstoffes um ein vielfach höher und damit im toxischen Bereich liegen. Dies ist somit auch der Grund, dass es im entzündlich veränderten Gewebe zu keinem antiphlogistischen Effekt kommt. Die Hemmung des Enzyms bewirkt einen verminderten Anstieg des PGE2 im Organum vasculosum laminae

terminalis und der Area praeoptica. Hierdurch bleibt die Erhöhung des Sollwertes der Körpertemperatur und der damit verbundene Anstieg der selbigen aus. Eine weitere mögliche Wirkungsweise ist die Interaktion mit dem endogenen Endocannabinoid-System. Nach der Deacytelierung von Paracetamol zu p-Aminophenol kommt es mit Hilfe eines Enzyms und Arachidonsäure zur Bildung des aktiven Metaboliten n-Arachidonoylaminophenol (AM404). Dieses Molekül hemmt den Transport und den Abbau von Anandamid, einem endogenen Cannabinoid, und erhöht damit dessen Konzentration und analgetische Wirkung (28).

Ein weiterer kürzlich entdeckter Mechanismus beruht auf dem reaktiven Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin, welcher den TRPA1-Ionenkanal (transient receptor potential channel) aktiviert und damit die Schmerzleitung verhindert (29). Selbiger Metabolit ist auch für die hepatotoxische Wirkung verantwortlich.

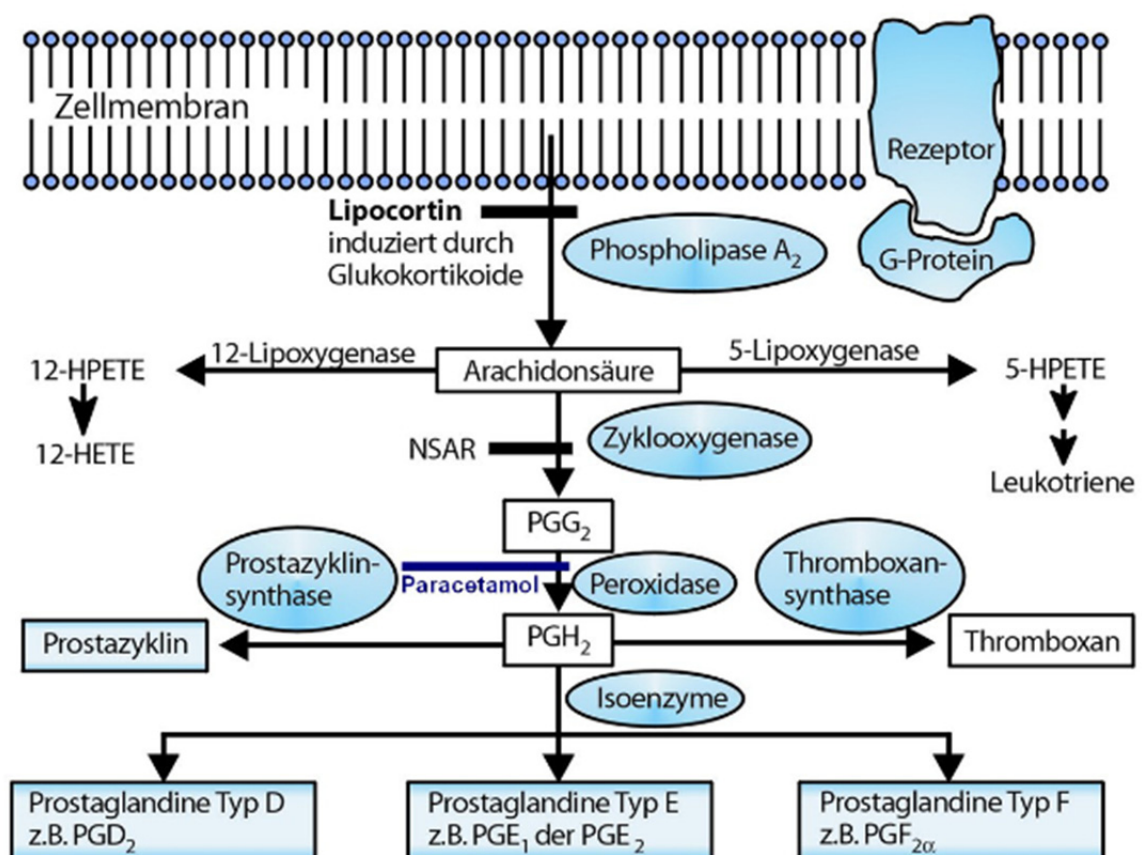


Abbildung 3-4. Wirkmechanismus von Paracetamol

3.2.2.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Die unerwünschten Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Sodbrennen bis hin zu leichter Müdigkeit und Kopfschmerzen. Insbesondere bei den gastrointestinalen Beschwerden wie Magen-Darm-Ulzera ist Paracetamol den NSARs deutlich überlegen. Langfristige Einnahmen können jedoch das Asthmarisiko erhöhen (30).

Eine klare Kontraindikation ist wegen der hepatotoxischen Wirkung eine vorbekannte Leberschädigung. Niereninsuffizienz und ein Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sind weitere Kontraindikationen (23, 26).

Eine gefürchtete Komplikation, sowohl bei unbeabsichtigter Überdosierung durch Eltern, aber auch bei Suizidversuchen mit dem Wirkstoff ist die hepatotoxische Wirkung. Durch den reaktiven Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin kommt es durch Bindung an Glutathion zur Erschöpfung selbiger Reserven. Glutathion dient als wichtiges Antioxidans im menschlichen Körper und insbesondere der Leberzellen. Sind diese Reserven aufgebraucht, bindet der Metabolit N-Acetyl-p-benzochinonimin an die Leberzellen und führt dadurch zur Nekrose der betroffenen Zellen. Symptome einer Intoxikation mit Paracetamol sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Anstieg der Leberparameter bis zum vollständigen Leberversagen (23). Als Antidot kann N-Acetylcystein gegeben werden, welches N-Acetyl-p-benzochinonimin binden und somit unschädlich machen kann.

3.2.3 Salbutamol

3.2.3.1 Indikation und Wirkmechanismus

Salbutamol ist der Wirkstoff des Präparats Sultanol®. Dieser ist ein inhalativer β_2 -Adrenozeptor-Agonist und wird in der Therapie des Asthmas bronchiale eingesetzt.

Bei Asthma handelt es sich um eine reversible Bronchokonstriktion aufgrund einer Hyperreagibilität der bronchialen Schleimhaut. Ursachen für die Verengung der Atemwege ist eine erhöhte Produktion von meist zähem Schleim, eine Verdickung der Schleimhaut und die Kontraktion der glatten Muskulatur der unteren Atemwege. Asthma bronchiale zählt somit zu den obstruktiven Lungenerkrankungen und ist eine häufige chronische

Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Besonders im Säuglingsalter sind oft Infekte und damit auf der Schleimhaut befindliche Krankheitserreger Auslöser eines Asthmaanfalls. Ab dem Schulalter ist in den meisten Fällen eine Allergie gegen Antigene wie zum Beispiel Pollen, Tierhaare oder Hausstaub die häufigsten Ursachen für asthmatische Erkrankungen. Weitere, wenn auch seltene Auslöser, sind ungünstige Umweltfaktoren wie verkehrsbedingte Feinstaubbelastung, Zigarettenrauch und Kälte (26, 30).

Durch den Antigenkontakt kommt es zu Aktivierung des menschlichen Immunsystems und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Unter anderem werden Histamin, Leukotrien D₄, Bradykinin, Wachstumsfaktoren und Stickstoff ausgeschüttet. In einer ersten Sofortreaktion kommt es dabei zu einer Bronchokonstriktion. Im weiteren Verlauf kommt es durch die freigesetzten Mediatoren zur Erweiterung der Gefäße. Dies führt in weiterer Folge zu einem Schleimhautödem und die Schleimsekretion steigt. Durch diese Spätreaktion kommt es zu einer weiteren Einengung der unteren Atemwege (24).

Für die Asthmatherapie gibt es ein vierstufiges Therapieschema, welches sich an der Schwere und Häufigkeit des Asthmas beziehungsweise des Asthmaanfalls orientiert. In allen 4 Stufen kommen β 2-Adrenozeptor-Agonist als Bedarfsmedikation zum Einsatz. Ist der Patient in die sog. Stufe 1 (Deutsche Atemwegsliga) einzuordnen, also leidet er lediglich unter intermittierendem Asthma, ist nur eine symptomatische Bedarfsmedikation vorgesehen. In Stufe 2, einer geringgradig persistierenden Form, gibt man zusätzlich als Dauermedikation ein inhalatives Glukokortikoid in niedriger Dosierung. In Stufe 3, einem mittelschweren persistierenden Asthma, wird die Therapie um einen langwirksamen β 2-Adrenozeptor-Agonisten erweitert. Im Falle der schwersten Ausprägung, dem schwerwiegenden persistierenden Asthma, wird die Gabe eines hochdosierten inhalativen Glukokortikoides, eines langwirksamen β 2-Adrenozeptor-Agonist und eines systemische Glukokortikoides oder dem Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast nötig (30).

Tabelle 3-1. Empfehlung zu Asthmatherapie bei Kindern - Leitlinie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (30)

Stufe	Definition	Dauermedikation	Bedarfsmedikation
1	Asthma, intermittierend	keine	kurz wirksame β - Mimetika
2	geringgradig persistierend	Niedrig dosiertes inhalatives Steroid (ICS)	kurz wirksame β - Mimetika
3	mittelgradig persistierend	ICS höher dosieren, alternativ Montelukast	kurz wirksame β - Mimetika
4	hochgradig persistierend	ICS in hohen Dosen in Kombination mit lang wirksamen β - Mimetika und ggf. mit oralen Steroiden, Theophyllin oder Montelukast	kurz wirksame β - Mimetika

Salbutamol ist ein kurzwirksamer β_2 -Adrenozeptor-Agonist, dessen Wirkung für zirka 4-6 Stunden anhält. Seine pharmakologische Wirkung beruht auf der selektiven Aktivierung der β_2 -Adrenozeptoren. Diese kommen gehäuft im Bronchialsystem vor, wo sie durch Aktivierung die glatte Muskulatur relaxieren, den Cilienschlag des Flimmerepithels der Atemwege anregen und die Mediatorausschüttung von Mastzellen reduzieren. Die

entzündungshemmende Wirkung ist dennoch deutlich schwächer ausgeprägt im Vergleich zu den inhalativen Glukokotrikoiden. Weiters findet man β 2-Adrenorezeptoren noch in nennenswerter Anzahl in der Leber, der Muskulatur und am Herzen (26).

Die Verabreichung erfolgt insbesondere im niedergelassenen Bereich mittels Dosieraerosol. Zur Akutbehandlung wird ein Sprühstoß mit 0,1 mg Salbutamol verabreicht. Dies kann bei anhaltenden Beschwerden in wenigen Minuten wiederholt werden. Maximal sollten jedoch 10 Sprühstöße pro Tag verabreicht werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern, bei denen ein Inhalieren aufgrund der Patientencompliance nicht möglich ist, finden Tropfen zur oralen Gabe, mit der Konzentration 1 mg/ml Anwendung. Maximaldosis bei Säuglingen zwischen dem 2. und 23. Lebensmonat sind 5-9 Tropfen/Tag per os und bei Kleinkindern bis zum 6 Lebensjahr sollte man 60-120 Tropfen/Tag per os nicht überschreiten. Weitere Darreichungsformen sind Retardkapseln, Fertig-Inhalationslösung und Inhalationstropfen (23).

3.2.3.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Salbutamol ist das am häufigsten verwendete inhalative β 2-Mimetikum und ist allgemein gut verträglich. Durch die β 2-Rezeptorverteilung in vielen anderen Geweben werden auch unerwünschte Wirkungen verursacht. So findet man bei hoher Dosierung eine Tachykardie, da β -Adrenorezeptoren am Herzen positiv chronotrope und dromotrope Effekt vermitteln. In der Leber wird die Glykogenolyse angeregt, die ihrerseits zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt. Durch die Besetzung der Skelettmuskulatur mit β -Adrenorezeptoren kann es zum Auftreten eines Tremors kommen. Durch die Na^+ - K^+ -ATPase kann es nach deren Aktivierung über ein β 2-Mimetikum zu einer Hypokaliämie kommen. Kontraindikationen für die Verabreichung von Salbutamol sind schwere Hyperthyreose, hypertrophe Kardiomyopathie, Phäochromozytom und Engwinkelglaukom (26).

3.2.4 Oxymetazolin

3.2.4.1 Indikation und Wirkmechanismus

Oxymetazolin zählt zu den Rhinologika. Übliche Indikation ist eine entzündliche Schwellung der Nasenschleimhaut im Rahmen eines Infekts. Es reduziert die Bildung von Nasensekret und führt zu einem leichteren Abfließen desselben und dadurch zu einer besseren Belüftung der Nasennebenhöhlen. Weiters wird dieser Arzneistoff als Therapie eines Tubenkatarrhs eingesetzt. Bei diesem Krankheitsbild kommt es durch Schwellung der Schleimhäute im Bereich der Eustachischen Röhre zu einer verminderten Belüftung der Paukenhöhle. Die Kinder berichten über „verschlagnete“ Ohren sowie Hörminderung und Ohrenschmerzen. Die schleimhautabschwellende Wirkung dieses Sympathomimetikums wird über α -adrenerge Rezeptoren vermittelt. Dabei kommt es nach lokaler Anwendung zur Konstriktion der Blutgefäße in der Schleimhaut. Wie bei Rhinologika üblich, soll auch Oxymetazolin nicht länger als sieben Tage angewendet werden, beziehungsweise sollte eine ärztliche Wiedervorstellung erfolgen, wenn sich die Symptome nicht gebessert haben. Der Wirkstoff ist in den Konzentrationen 0,01% und 0,025% erhältlich. Erstere ist für Säuglinge zugelassen (26, 31).

3.2.4.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Die Nebenwirkungen sind auf die alpha-adrenerge Wirkung zurückzuführen und äußern sich in Form von Palpitationen und Tachykardie, vermittelt durch die α_1 -Rezeptoren am Myokard. Sehr selten (1/100000) kommt es zu unerwünschten Wirkungen im Zentralnervensystem, welche sich in Müdigkeit oder auch Unruhe, Schlaflosigkeit und Halluzinationen äußern können. Lokal kann die Vasokonstriktion zu einem Brennen in der Nase und eventuell zu Epistaxis führen. Sehr selten kommt es zu Atemstillständen bei jungen Säuglingen und Neugeborenen.

Neben einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff ist eine weitere unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung die sogenannte Rhinitis sicca. Bei dieser speziellen Form der Nasenschleimhautentzündung kommt es zu einer verminderten Produktion von Nasensekret, wobei sich die Nase für Patienten trotzdem „verstopft“ anfühlen kann. Eine Anwendung hat zu unterbleiben, wenn der Patient an einem Glaukom leidet, da auch am

Musculus dilatator pupillae α 1-Rezeptoren vorhanden sind, an denen der Wirkstoff angreifen könnte, was zu einer Kontraktion desselben führt (26, 31).

3.2.5 Amoxicillin und Clavulansäure

3.2.5.1 Indikation und Wirkmechanismus

Bei Clavamox handelt es sich um ein Kombinationspräparat, welches zwei Wirkstoffe enthält. Einer ist das Amoxicillin, ein β -Laktamase Antibiotikum mit bakterizider Wirkung. Der zweite Wirkstoff ist die sogenannte Clavulansäure. Clavamox wird bei Erwachsenen üblicherweise als 1 g Filmtablette verordnet werden. Wobei hier die Dosierung gewichtsadaptiert erfolgt. Menschen mit 40 kg Körpergewicht und darüber erhalten üblicherweise 2 – 3 Tabletten täglich. Für Kinder vor dem 6. Lebensjahr wird der Trockensaft empfohlen.

Amoxicillin ist eines von 2 Aminopenicillinen, welche zu den Penicillinen, einer Untergruppe der β -Laktamase Antibiotika, zählen. Sie zeichnen sich durch ein erweitertes Wirkspektrum gegenüber Penicillin G oder V aus. Sie wirken außer gegen gram-positive Bakterien zum Beispiel auch gegen Haemophilus Influenzae, Enterokokken und E. coli. Amoxicillin zeichnet sich gegenüber dem zweiten Vertreter der Aminopenicillingruppe, dem Ampicillin, durch eine deutlich erhöhte Resorption nach oraler Gabe aus. Die bakterizide Wirkung dieses Wirkstoffes beruht auf der Blockade der Mureinsynthetasen, die durch Quervernetzungen an den Glykansträngen der bakteriellen Membran für Stabilität sorgen. Dadurch kommt es zur Deformierung und Defekten in der Zellwand (26).

Der zweite Wirkstoff, der im Präparat enthalten ist, die Clavulansäure, ist ein sogenannter β -Laktamase-Inhibitor. Diese Verbindung ist als Einzelwirkstoff kaum direkt antibakteriell wirksam, doch sie blockiert irreversibel die meisten bakteriellen Laktamasen. Diese bakteriellen Enzyme können das β -Laktam Antibiotikum durch eine hydrolytische Spaltung der β -Laktam-Bindung inaktivieren und damit unwirksam gegen jene Erreger machen, die dieses Enzym besitzen. Die Wirkung der Clavulansäure bezieht sich jedoch größtenteils auf plasmidvermittelte Laktamasen und nur zu einem geringen Teil auf chromosomale Cephalosporinasen (26)

Für die Wirksamkeit eines Antibiotikums sind drei Faktoren ausschlaggebend, auf welche im Kapitel „Ospen – Indikation und Wirkmechanismus“ noch näher eingegangen wird. Der erste Faktor ist die Eigenschaft des Antibiotikums, durch die Membran der Bakterien in die Zelle und damit an den Ort des infektiösen Geschehens zu gelangen. Im Bakterium selbst sind zwei Umstände maßgeblich für den Erfolg der antibiotischen Therapie. Zunächst muss der Wirkstoff an sein sogenanntes Penicillin-bindende-Protein (PBP) binden, um seine Wirkung zu entfalten. Drittens darf es zu keiner Inaktivierung des Wirkstoffes durch bakterieneigene Enzyme - wie der β -Laktamase - kommen. Letzteres wird durch Zugabe der Clavulansäure unterbunden.

Anwendung findet Clavamox zum Beispiel bei Atemwegsinfektionen wie Pneumonien, insbesondere durch *Haemophilus influenzae* hervorgerufene. Weitere Indikationen sind Otitis media, Harnwegsinfektionen durch *E. coli* und Enterokokken, sowie bei Säuglingen im Falle einer Salmonellenerkrankung. Außerdem kann es Bestandteil einer Therapie bei *Helicobacter-Pylori*-Eradikation sein (30).

3.2.5.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Clavamox sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Sehr häufig - in einem von 10 Fällen - leiden junge Patientinnen und Patienten an Durchfall. Häufig kommt es zu Übelkeit und Erbrechen, weshalb die Einnahme vor den Mahlzeiten empfohlen. Wie bei vielen Antibiotika kann eine durch *Clostridium difficile* verursachte Colitis auftreten. Gelegentlich kommt es zu dermatologischen Komplikationen wie Pilzinfektionen oder Exanthenen, besonders bei Patientinnen und Patienten, die an infektiöser Mononukleose oder lymphatischer Leukämie erkrankt sind.

Zurückhaltend mit der Verschreibung sollte man bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sein. Hier kann eine Dosisreduktion beziehungsweise die Kontrolle der Leberparameter empfohlen sein. Eine klare Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber einem der beiden Wirkstoffe, aber auch gegenüber anderen Vertretern der beta-Lactam-Antibiotika (23).

3.2.6 Cephalosporine

3.2.6.1 Indikation und Wirkmechanismus

Die Vertreter der Antibiotika gehören gemeinsam mit den Penicillinen, Monobactamen und Carbapenemen zu den Vertretern der β -Lactam-Antibiotika. Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung der Zellwandsynthese von Bakterien und wird im Kapitel 3.2.15 Penicillin genau beschrieben. Die Oralcephalosporine werden in drei Gruppen eingeteilt, wobei sie sich untereinander nur darin unterscheiden, dass die Gruppe drei die höchste Aktivität gegenüber gramnegativen Keimen besitzt. Eine typische Indikation zur Verschreibung wäre eine bakterielle Infektion der Atemwege, inklusive Tonsillitis und Otitis media. Desweiteren werden sie für die Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfekten verwendet. Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae sowie E. coli sind in der Regel sensibel gegenüber den Cephalosporinen (23, 26). Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert und liegt in der Regel bei 30-50 mg/kg pro Körpergewicht und Tag. Bei Kindern ab dem zehnten Lebensjahr kann die Dosierung auf bis zu dreimal täglich 500 mg ansteigen. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung nötig.

3.2.6.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Als häufige Nebenwirkungen gelten die bei Antibiotika üblicherweise bekannten gastrointestinalen Beschwerden. Beispielsweise Erbrechen, Diarrhoe und Blähungen. Bei anhaltenden und schweren Durchfällen sollte man an eine Pseudomembranöse Colitis denken. Darüber hinaus kann es zu einer allergischen Hautreaktion mit Juckreiz und Urtikaria, sowie zu Hautrötung mit Hitzegefühl – dem sogenannten Rash - kommen. Gelegentlich werden eine nach Therapieende reversible Nephritis, eine Leukopenie sowie Erhöhung der Leberfunktionsparameter beschrieben.

Eine Kontraindikation ist eine bekannte Penicillin- beziehungsweise β -Lactam-Antibiotikaallergie (23, 32).

3.2.7 Amidephrin-Mesylat

3.2.7.1 Indikation und Wirkmechanismus

Der Wirkstoff kommt in Form von Nasentropfen oder Nasensprays zum Einsatz und dient der Therapie von allergischer und infektassoziiertes Rhinitis. Der Wirkmechanismus ist analog zu dem von Oxymetazolin über den alpha-adrenergen, sympathomimetischen Weg und wurde im Kapitel 3.2.4 Oxymetazolin bereits ausführlich erläutert.

3.2.7.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Bei sachgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen mit relevanter Häufigkeit bekannt. Einzelne Berichte über Tremor, Herzrhythmusstörungen sowie Kreislaufstörung und Atemdepression vor dem dritten Lebensjahr sind bekannt. Zu beachten ist, dass es bei längerer Anwendung zu einer Schädigung der Nasenschleimhaut kommen kann. Diese kann sich durch eine Schleimhautatrophie, eine Rhinitis sicca mit Brennen, trockene Schleimhaut und Epistaxis äußern, oder aber nach dem Absetzen durch das sogenannte Rebound-Phänomen eine Rhinitis medicamentosa auslösen. Aufgrund der möglichen zentralen Nebenwirkungen verursacht durch die Stimulation des Sympathikus ist laut Hersteller eine Anwendung bei Kindern vor dem dritten Lebensjahr nicht empfohlen. Warnsymptome bei Verdacht einer Überdosierung sind Schläfrigkeit bis hin zu Sedierung, sowie Schwitzen und Tachykardie. Daher ist bei einem vorbekannten Hypertonus, einer Hyperthyreose, einer Erkrankungen der Koronaren und einem Phäochromozytom zu besonderer Vorsicht zu raten (33).

3.2.8 Amoxicillin

Dieser Wirkstoff wird im Kapitel Amoxicillin und Clavulansäure (3.2.5) besprochen und auf dieses wird an dieser Stelle verwiesen.

3.2.9 Mefenaminsäure

3.2.9.1 Indikation und Wirkmechanismus

Mefenaminsäure, auch bekannt unter dem Namen Parkemed®, zählt zu den nicht-steroidalen Antirheumatika. Die Arzneimittelwirkung führt über die Hemmung der Cyclooxygenaseenzyme zu einer Reduktion der Prostaglandinsynthese und einer damit einhergehenden Analgesie, Senkung des Fiebers und Reduktion der Entzündungszeichen. Dementsprechend hat der Wirkstoff eine analgetische, eine antiphlogistische und eine antipyretische Wirkkomponente. Indikationen für den Einsatz dieses Medikamentes sind akute oder chronische Schmerzen, leichtes Fieber im Rahmen eines Infekts sowie postoperative Schmerzmedikation.

Zur Verfügung stehen ein Saft, Suppositorien und Filmtabletten. Zugelassen ist der Wirkstoff ab dem sechsten Lebensmonat. Bei einem Alter bis zu 14 Jahren rechnet man mit einer Einzeldosis von 6,5 mg/kg Körpergewicht bei maximal dreimal täglicher Gabe. Ab dem vierzehnten Lebensjahr stehen Tabletten zur Verfügung. Mefenaminsäure sollte, wenn möglich, nicht länger als sieben Tage eingenommen werden. Wenn eine längerdauernde Therapie notwendig sein sollte, empfiehlt sich die Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor sowie die regelmäßige Kontrolle der Nieren- und Leberfunktionsparameter (34).

3.2.9.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Wie bei allen COX-Inhibitoren sind die meisten Nebenwirkungen in der unspezifischen Hemmung der Prostaglandinsynthese begründet. Bei einer vorbekannten Erkrankung der Koronarien und bei einem bekannten arteriellen Hypertonus sollte man sehr zurückhaltend mit dem Einsatz sein, da die Einnahme des Präparats mit einer Erhöhung des Risikos für thromboembolische Ereignisse einhergeht, wobei das Risiko mit fortwährender Dauer weiter steigt. Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen treten jedoch im gastrointestinalen Bereich des Körpers auf. So wird von einer dosisabhängigen Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit und Bauchschmerzen sowie gastrointestinalen Ulzera berichtet. Bei bekanntem Asthma bronchiale besteht eine relative Kontraindikation, da man einen Asthmaanfall durch die Einnahme des Medikaments provozieren kann. Weitere seltene bis

sehr seltene Nebenwirkungen sind Eosinophile, Benommenheit, Sehstörungen, Ikterus, Hämaturie und Dysurie sowie ein Angioödem und Hautausschlag.

Kontraindikationen sind bekannte Allergien oder allergische Reaktionen, weiters aktive peptische Ulzera im Gastrointestinaltrakt, bekannte schwere Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen sowie Erkrankungen im kardiovaskulären System, beispielsweise bei Zustand nach Herzoperation. In der Darreichungsform des Mefenamensäuresafts ist Alkohol enthalten (34).

3.2.10 Inotyol®

3.2.10.1 Indikation und Wirkmechanismus

Bei diesem Präparat handelt es sich um eine Salbe, deren Wirkstoffe Ichthammolum und Hamamelis-Fluidextrakt sind. Bei Ichthammolum handelt es sich chemisch gesehen um Ammoniumbituminosulfonat, welches aus Schieferölen hergestellt wird und einen antiphlogistischen Effekt sowie antibakterielle und durchblutungssteigernde Eigenschaften aufweist. Hamamelis-Fluidextrakt ist ein pflanzlicher Wirkstoff und wird aus der Zaubernuss gewonnen. Diesem Wirkstoff werden adstringierende, also blutstillende, und darüber hinaus auch antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben.

Die Salbe wird bei Kindern zur Förderung der Wundheilung eingesetzt. Beispiele hierfür wären Ekzeme, Schürfwunden, ein leichter Sonnenbrand und generell Verbrennungen ersten Grades sowie nicht infizierte Windeldermatitiden (35, 36).

3.2.10.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Die Salbe kommt lokal zur Anwendung und wird nicht in einem so hohen Ausmaß resorbiert, dass man einen der Wirkstoffe im Blut nachweisen könnte oder eine systemische Nebenwirkung zu erwarten wäre. Selten ist eine lokale Hautreaktion im Sinn einer Überempfindlichkeit mit lokaler Rötung, Juckreiz und einem brennenden Gefühl möglich.

Kontraindiziert ist die Verwendung der Salbe bei tiefreichenden Wunden sowie bei höhergradigen Verbrennungen. Wechselwirkungen oder Beeinträchtigungen durch die Anwendung dieses Präparats sind nicht bekannt (35, 36).

3.2.11 Nystatin

3.2.11.1 Indikation und Wirkmechanismus

Nystatin ist ein Antimykotikum und wird zur Therapie eines pathologischen Pilzbefalles eingesetzt, insbesondere bei einer Besiedelung mit *Candida albicans*. Nystatin kann lokal in Form einer Salbe angewandt werden, beispielsweise im Rahmen der Windeldermatitis oder oral in Form eines Mundgels bei vorliegendem Mundsoor. Der Wirkstoff kann darüber hinaus als Vaginaltablette im Falle eines Pilzbefalles im Intimbereich junger Patientinnen verordnet werden. Bei niedriger bis mittlerer Dosierung kommt es zu einer fungistatischen, in hohen Dosen zu einer fungiziden Wirkung. Die Paste sollte mehrmals täglich auf der gereinigten Haut aufgetragen werden. Bei der Anwendung als Vaginaltablette reicht eine einmal tägliche Verabreichung.

Die orale Darreichungsform dient der Behandlung von Mundsoor, intestinalem Pilzbefall sowie zur Prophylaxe zum Beispiel im Rahmen einer Chemotherapie. Das Präparat darf bei Kindern ab dem 28. Lebensjahr angewendet werden. Davor ist eine Anwendung wegen der hohen Osmolarität bei Neugeborenen und Frühgeborenen nicht empfehlenswert.

Die Wirkung beruht auf der Störung der Membranbeweglichkeit. Die Zellmembran von Pilzen besteht ähnlich wie bei Menschen aus Phospholipiden. Diese Phospholipidschicht ist relativ starr und behindert den Einbau von Funktionsproteinen wie spezielle Transporter oder Ionenkanäle. Um die Membran flexibler zu gestalten, bauen Pilze Ergosterol in ihre Membran ein. Genau dieser Ein- und Ausbau wird durch Bindung von Ergosterol an Nystatin blockiert, wodurch es zu einer Lockerung der Membran und einer Erhöhung der Permeabilität kommt. In den menschlichen Zellen wird statt Ergosterol Cholesterol eingebaut, welches aber ebenso durch Nystatin gehemmt werden kann (26, 37, 38).

3.2.11.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Bei topischer Anwendung ist das Präparat gut verträglich. Da es kaum resorbiert wird, ist bei lokaler Anwendung von keinen systemischen Nebenwirkungen auszugehen.

Als lokale Reaktion können Brennen sowie Rötung auftreten. In 1/10.000 Fällen kann es zu einer Kontaktdermatitis kommen. Diese äußert sich durch Juckreiz, gerötete Haut und Bläschen. Letztere können auch außerhalb des behandelten Areals wegen der sogenannten Streureaktion auftreten.

Bei einer systemischen Anwendung kann es zu unspezifischen Komplikationen wie Erbrechen und Diarrhoe kommen. Gelegentlich treten Exantheme und - in seltenen und schweren Fällen - ein Steve-Johnson-Syndrom (37, 38).

3.2.12 Prospan® - Bronchipret® - medizinischer Efeu und Thymian

3.2.12.1 Indikation und Wirkmechanismus

Bei Prospan® handelt es sich um ein pflanzliches Arzneimittel, ein Extrakt, das aus medizinischem Efeu gewonnen wird. Bronchipret® ist ein Kombinationspräparat, bei welchem dem medizinischen Efeu noch Thymian beigemischt wird. Beide Arzneimittel werden zur Behandlung des infektassoziierten, produktiven Hustens eingesetzt und werden daher zu den Expektorantien gezählt, beispielsweise bei einer akuten Bronchitis. Das Monopräparat Efeu ist bereits ab dem ersten Lebensmonat auch für Säuglinge zugelassen, das Kombinationspräparat hingegen erst ab dem ersten Lebensjahr. Die Dosierung erfolgt altersabhängig. Zu beachten ist der Alkoholanteil, welcher in Bronchipret® enthalten ist. Das Trockenextrakt aus Efeublättern führt durch vermehrte Surfactant-Produktion in der Lunge und durch Senkung des intrazellulären Kalziums in den unteren Atemwegen zu einer verminderten Viskosität des produzierten Schleims und zu einer Spasmolyse der Bronchiolen. Die Verminderung der Sekretproduktion konnte zumindest für Bronchipret® im Rahmen einer klinischen Studie nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Menge des abgehusteten Sekrets und der Anzahl der Hustenanfälle. Letztere wurden bei der therapierten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe um 50% gesenkt (39–41).

3.2.12.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Es können allergische Reaktionen auf Efeu oder Thymian auftreten oder Kreuzreaktionen mit anderen Pflanzen aus der Gattung der Araliaceae beziehungsweise Lamiaceae. Vor der ersten Anwendung sollte sichergestellt sein, dass der Patient das gelöste Sekret auch selbstständig abhusten kann, da es sonst zu einem Sekretstau mit Behinderung der Lungenventilation kommen kann. Als seltene Nebenwirkung (<1/1000) kann es zu Hautreaktionen kommen. Gelegentlich (>1/1000) kommt es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe.

Sollten sich die Symptome nicht bessern oder womöglich verschlechtern, das Sekret blutig oder putride imponieren, ist eine Vorstellung beim Pädiater indiziert (39, 41).

3.2.13 Prednisolon

3.2.13.1 Indikation und Wirkmechanismus

Prednisolon ist ein synthetisches Glukokortikoid. Es besitzt gegenüber dem körpereigenen Cortisol eine 12-fach höhere Bindungsaffinität sowie die 4-fache glukokortikoide Potenz am Rezeptor. Gleichzeitig wirkt es, wenn auch in abgeschwächter Form, am Mineralkortikoidrezeptor, was unerwünschte Arzneimittelwirkungen zur Folge haben kann. Das Ziel einer Therapie mit Prednisolon ist im Allgemeinen eine entzündungshemmende Wirkung. Diese immunmodulatorische Wirkung entfaltet das Glukokortikoid nach Bindung an den Glukokortikoidrezeptor letztendlich im Zellkern. Zielmolekül ist ein Protein, der sogenannte Nuclear Factor κ B.

Dieses Protein liegt im Ruhezustand als Komplex gebunden im Zytoplasma vor. Nach Stimulation von außen werden Kinasen aktiviert, die NF κ B aus dem Komplex lösen, woraufhin dieses in den Zellkern wandert. Dort angekommen bindet das Protein spezifische DNA-Abschnitte und induziert die Transkription jener Genabschnitte, die Zytokine, die an der Immunreaktion beteiligt sind, codieren. Einige Beispiele hierfür wären Interleukin-1, -2, -6, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Komplementfaktoren B und C4 sowie T-Zell-Rezeptoren und MHC-1 und -2-Proteine (major histocompatibility complex). Letztere dienen der Antigenpräsentation. Prednisolon wandert an den Glukokortikoidrezeptor gebunden in den Zellkern und heftet sich dort mittels Protein-

Protein-Bindung an das NFκB und unterdrückt somit die Transkription der Entzündungsmediatoren (26).

3.2.13.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens von glukokortikoiden und mineralokortikoiden Rezeptoren kommt es bei längerer Anwendung zu einer Reihe von Nebenwirkungen. Grundsätzlich gilt ein direkter Zusammenhang zwischen der Dauer der Anwendung und der Höhe der Dosis mit der Häufigkeit und Ausprägung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Je länger die Therapie dauert und je höher die dabei verordnete Dosis, desto wahrscheinlicher ist es, dass sich Nebenwirkungen präsentieren. Bei einer einmaligen Applikation auch von hohen Dosen, beispielsweise im Rahmen der Therapie eines anaphylaktischen Schocks oder der Pseudokrupptherapie, ist mit keinen unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Erhalten die Patienten jedoch eine Langzeittherapie, können sich über die Zeit unterschiedlichste Nebenwirkungen einstellen. So kann es im Rahmen einer systemischen Verabreichung mit fortschreitender Dauer zu einem iatrogenen Cushing-Syndrom kommen. Charakteristisch dafür wäre ein Vollmondgesicht, ein Stiernacken, Hyperglykämie im Sinne eines „Steroiddiabetes“, Striae distensae und eine Stammfettsucht durch Fettumlagerung. Osteoporose durch Hemmung der Osteoblastenaktivität und der Kalziumresorption im Darm sowie ein vermindertes Größenwachstum als Folge des gehemmten Längenwachstums können ebenso auftreten. Die Wachstumshemmung ist bei Kindern jedoch nach rechtzeitigem Absetzen der Therapie meist reversibel. Im Gastrointestinaltrakt führt eine Langzeittherapie durch erhöhte Pepsin- und Säureproduktion im Magen und Duodenum zu Ulzera. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind ein arterieller Hypertonus, gestörte Wundheilung, eine verringerte Aktivität des Immunsystems und eine damit verbundene Infektanfälligkeit, Elektrolytveränderungen wie z.B. eine Hypokaliämie und Hybernatriämie und Hautschäden im Sinne einer Pergamenthaut. Bei zu raschem Absetzen nach einer Langzeittherapie kann es zu einem lebensbedrohlichen Nebennierenversagen kommen, da durch länger dauernde externe Glukokortikoidgabe die endogene Produktion in den Nebennieren unterdrückt wird. Je länger die Therapie gedauert hat, desto länger muss die

Ausschleichphase dauern, damit der körpereigene Regelkreis sich adaptieren und die körpereigene Glukokortikoidproduktion wieder aktiviert werden kann.

Bei lokaler Anwendung, zum Beispiel bei Inhalation, kann es zu einer Soor-Erkrankung im Anwendungsbereich (z.B. Mund und Rachenraum) kommen. Aber auch bei lokaler Hauttherapie steigt die Wahrscheinlichkeit für einen Pilzbefall und einer Atrophie der Haut.

Eine Kontraindikation gibt es im Notfall nicht! Bei einer beabsichtigten Langzeittherapie muss man auf bestehende Ulzera im Magendarmtrakt sowie Infektionskrankheiten, beispielsweise Tuberkulose, achten. Ebenfalls relative Kontraindikationen sind ein bekannter Diabetes mellitus und eine kürzlich gehabte Schutzimpfung (23, 24, 26).

3.2.14 LCR 55 – Lactobacillus acidophilus, Stamm Wiener

3.2.14.1 Indikation und Wirkmechanismus

Dieses aus dem menschlichen Darm isolierte, apathogene Bakterium siedelt sich nach dessen Einnahme an der Darmwand an und verdrängt so pathogene Bakterien. Darüber hinaus kommt es durch die Produktion von L-(+)-Milchsäure auch zu einem bakteriostatischen Effekt. Durch in-vitro Studien konnte gezeigt werden, dass Entzündungsreaktionen durch die Hemmung der entzündungsvermittelnden Botenstoffe reduziert werden konnten.

Dieser Bakterienstamm wird zur Behandlung von Diarrhoen verschiedenster Genese verordnet, wie auch bei Antibiotika-induzierter Diarrhoe und Strahlenenteritis.

Schon bei Säuglingen und Frühgeburten darf dieser Wirkstoff verordnet werden. Voraussetzung ist ein Mindestgewicht von 1000g. Eine entsprechende gewichtsadaptierte Menge sollte beachtet und gegebenenfalls auf mehrere Einzelgaben verteilt werden. Eine Behandlungsdauer von sieben bis zehn Tagen sollte ausreichend sein. Bei einem Fortbestehen der Diarrhö von länger als zwei Tagen, Blutbeimengungen oder einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch beispielsweise neu auftretendes Fieber, ist LCR 55 abzusetzen und umgehend ärztlicher Rat einzuholen (42).

3.2.14.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Es sind keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt. Die einzige Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber den Inhaltsstoffen, da das Präparat neben den Bakterien auch noch Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat und Maltodextrin enthält (42).

3.2.15 Penicillin

3.2.15.1 Indikation und Wirkmechanismus

Einer der genannten Vertreter der Penicilline ist das Ospen®. Dabei handelt es sich um den Wirkstoff Phenoxymethylpenicillin oder auch Penicillin V genannt. Der Wirkstoff zählt zu den Penicillinen, die neben Cephalosporinen, Monobactamen und Carbapenemen, eine Untergruppe der beta-Lactam-Antibiotika bilden. Penicilline werden zum Teil biosynthetisch und halbsynthetisch aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum* gewonnen bzw. hergestellt (26). Das Einsatzgebiet von Penicillinen umfasst die Gruppe der gram-positiven Erreger unter den Bakterien.

Bakterien sind sogenannte Prokaryonten, das bedeutet, es sind Lebewesen ohne einen Zellkern. Sie unterscheiden sich untereinander durch ihre Lebensweise, durch ihren Membranaufbau und ihr äußerliches Erscheinen. Entsprechend ihrem Membranaufbau kann man sie in gram-positive, gram-negative und säurefeste Bakterien einteilen, je nach Form in kugelförmige Kokken oder zylindrische Stäbchen. Im Zuge der Erregerbestimmung werden die Bakterien erst auf einem Objektträger mittels des Farbstoffes Kristallviolett und der sogenannten Lugolschen Lösung angefärbt und anschließend mit 96% Alkohol abgewaschen. Gram-positive Bakterien behalten ihre Färbung, während gram-negative Bakterien wieder entfärbt werden. Der Grund dafür liegt in der Zusammensetzung der unterschiedlichen Membranen. Erreger mit gram-positiven Membraneigenschaften besitzen, von außen nach innen gesehen, eine Teichonsäure-Schicht, darunter eine mehrlagige Schicht aus Kohlehydratketten, das sogenannte Murein, und eine Phospholipiddoppelschicht bildet als Zellmembran den Abschluss zum Cytoplasma. Gramnegative Erreger hingegen besitzen an ihrer Außenseite eine Lipopolysaccharidschicht, eine äußere Zellmembran gefolgt vom sogenannten

periplasmatischen Raum, in welchem zahlreiche Lipoproteine die Verankerung in einer Mureinschicht und der inneren Phospholipiddoppelschicht bilden (43).

Aufgrund der Unterschiede in der Zellmembran und der Undurchlässigkeit der gramnegativen Bakterien gegenüber Penicillin erklärt sich auch deren natürliche Unempfindlichkeit diesem Wirkstoff gegenüber. Daher wird Phenoxymethylpenicillin zur oralen Antibiose bei β -hämolisierenden Streptokokken - oder auch Streptococcus pyogenes genannt - und Pneumokokken eingesetzt. Erreger des Typs Streptococcus pyogenes verursachen hauptsächlich Scharlach, Tonsillitis, Erysipel, Phlegmone und Impetigo. Pneumokokken spielen bei Kindern und Jugendlichen in Form von bakteriellen Infekten der oberen Atemwege eine Rolle (26, 30).

Seine bakterizide Wirkung erwirkt das β -Laktam-Antibiotikum Phenoxymethylpenicillin durch eine Blockade der bakteriellen Mureinsynthetasen, welche in menschlichen Zellen nicht vorkommt. Diese zu den Transpeptidasen zählenden Enzyme bewirken eine Vernetzung der Glykanstränge an der Oberfläche der Zellmembran und sorgen somit für erhöhte Stabilität. Durch die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit und die damit zunehmende Instabilität der Membran kommt es zu Deformitäten und Lücken und in weiterer Folge zur Zerstörung der Mikroorganismen (26).

Folgende drei Faktoren sind wichtig für die Wirkentfaltung von Antibiotika im Allgemeinen und insbesondere von β -Laktam-Antibiotika: Als erstes muss der Wirkstoff ins Zellinnere, um seine Wirkung an den Mureinsynthetasen zu entfalten. Dies gelingt bei der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika jedoch ausschließlich bei den gram-positiven Bakterien in ausreichendem Maß. Der Grund liegt dafür im Aufbau der Membran. Während das Mureingerüst der gram-positiven Bakterien leicht überwunden werden kann, fungiert die äußere Schicht der gram-negativen Bakterien als Barriere und schützt dieses vor dem Eindringen des Wirkstoffes. Ist der Wirkstoff erst einmal im Inneren der Zelle, muss er dort an die sogenannten PBP binden. PBP steht für Penicillin-bindende Proteine und ist er eigentliche Angriffspunkt des Arzneimittels. Bei den gram-positiven Bakterien sind dies die Mureinsynthetasen. Der dritte entscheidende Faktor für das Ausmaß der bakteriziden Wirkung sind sogenannte Laktamasen. Dies sind bakterieneigene Enzyme, die in manchen Erregern vorkommen. Durch hydrolytische Spaltung der β -Laktam-Bindung sorgen diese Enzyme dafür, dass das Antibiotikum intrazellulär inaktiviert wird (26).

Der erste Faktor für die Wirksamkeit kann durch die Auswahl des richtigen Antibiotikums erfüllt werden. Die beiden letzteren, die proteinbindenden Proteine und das Vorhandensein von Laktamase, können durch Mutationen oder durch Plasmide erworben werden.

Plasmide können nicht nur an die nächste Generation weitergegeben werden, sondern auch horizontal, also an benachbarte Bakterien. Eine Wirkstoffkombination aus einem Antibiotikum und einem Hemmer der Laktamasen wurde im Kapitel 3.2.5 beschrieben (43).

3.2.15.2 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung und Kontraindikationen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Exantheme, Magen-Darm-Störungen und allergische Reaktionen. Am häufigsten beobachtet man unspezifische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Flatulenzen und Diarrhoe. Allergische Reaktionen kommen bei 1 von 10 Anwendungen (Fachinformation). Diese treten unmittelbar nach der Anwendung auf und variieren von einer Urtikaria und Exanthenen bis zu einem angioneurotischen Syndrom mit Kehlkopfschwellung und Anaphylaxie. Selten führt die Einnahme zu schwereren Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt wie einer sogenannten pseudomembranösen Colitis. Hierbei kommt es durch Abtötung der physiologischen Darmflora und anschließender Besiedelung des Darms mit *Clostridium difficile* zu schwerer anhaltender und therapiepflichtiger Diarrhoe mit krampfartigen Schmerzen und Fieber.

Seltene bis sehr seltene Nebenwirkungen sind Glossitis, Stomatitis, Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Leukozytose oder Thrombozytose. Ein positiver Coombs-Test und Schädigungen der Niere und Leber können ebenso auftreten wie Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit (Fachinformation, (23, 44).

Absolute Kontraindikation ist eine bekannte Penicillinüberempfindlichkeit. Besondere Vorsicht ist geboten bei einer Überempfindlichkeit auf andere Antibiotika der Beta-Lactam-Gruppe, da es hier zu Kreuzreaktionen kommen kann. Sollten die Patientinnen und Patienten gleichzeitig an Mononucleose oder chronisch lymphatischer Leukämie erkrankt sein, zeigen diese ein erhöhtes Risiko Exantheme zu entwickeln (26).

3.2.16 Kurzbeschreibung jener Wirkstoffe, die zumindest zweimal genannt wurden.

Der Arzneistoff Simeticon, der in Antiflat® enthalten ist, wird bei verstärkter Bildung von Gasen im Gastrointestinaltrakt verwendet. Die Wirkung beruht laut Hersteller auf der besonderen Oberflächeneigenschaft, aufgrund derer die schaumartigen Blasen im Darm zerfallen und die freien Gase entweichen können. Die Einnahme kann aus verschiedenen Gründen indiziert sein. Schmerzhaftes Gasansammlungen oder ein Völlegefühl im Magen-Darm-Trakt nach blähendem Essen, gestörter Verdauung oder bei zu hastigem Trinken von Säuglingen sind Gründe. Eine weitere Indikation zur Anwendung stellen Röntgen- und Sonographieuntersuchungen des Abdomens. In diesem Fall kann die Reduktion der Gase zu einer erheblichen Verbesserung der Untersuchungsbedingungen führen. Die Anwendung erfolgt als Kautablette oder Tropfen. Nebenwirkungen sind keine bekannt. Eine Kontraindikation ist lediglich eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff (45).

Methylprednisolon wird in Form von Salben oder Cremes lokal auf die betroffene Hautstelle aufgetragen. Typische Indikationen sind beispielsweise Neurodermitis, Kontaktekzeme und nichtinfizierte Insektenstiche. Der Wirkstoff besitzt grundsätzlich eine entzündungshemmende, abschwellende und antiallergische Eigenschaft. Nach lokaler Applikation werden Methylprednisolon und dessen Metaboliten von den Zellen resorbiert und gelangen an einen intrazellulär gelegenen Glukokortikoidrezeptor. Über diesen wird indirekt die Freisetzung von Arachidonsäure und infolgedessen die Produktion von Entzündungsmediatoren und Vasodilatoren gehemmt. Dadurch kommt es zu einer Reduktion der lokalen Schwellung, des Juckreizes und der Schmerzen. Kontraindikationen sind lokale Infektionen wie Herpes oder Akne vulgaris, ebenso schwer heilende Ulcera und bereits vorbestehende Hautatrophien. Als Nebenwirkung kann es zu einem Brennen, einem Ödem und einer Sensibilisierung an der behandelten Stelle kommen. Bei einer sehr großflächigen Anwendung, womöglich in Kombination mit Okklusionsverbänden, ist eine systemische Wirkung des Arzneimittels nicht ausgeschlossen. Auch Windeln wirken wie Okklusionsverbände, sollte die betroffene Stelle verdeckt werden. Bei längerer Anwendung und hohen Dosierungen kann dies zu einer Atrophie der Haut führen. Daher gilt auch für die lokale Anwendung: „So wenig wie möglich und so lange wie nötig“ (23, 26, 46)

Makrolide. Der Wirkmechanismus dieser Antibiotikaklasse beruht auf der Blockierung der Ribosomen und dadurch der Translation von mRNA in Aminosäuren. Die Proteinsynthese wird damit in der Elongationsphase der Polypeptidkette blockiert. Dadurch erklärt sich die Hemmung des Wachstums und der Vermehrung der Bakterien, also die bakteriostatische Wirkung der in der Umfrage genannten Vertreter dieser Wirkstoffgruppe, nämlich Clarithromycin und Azithromycin (43).

Das Wirkspektrum dieser Makrolide reicht von hämolysierenden A-Streptokokken, Pneumokokken, Chlamydien und *Helicobacter pylori* bis hin zu Mycoplasmen und Diphtherie. Daher werden sie oft als Alternative zu den klassischen Penicillinen verwendet. Clarithromycin zeichnet sich gegenüber anderen Makroliden durch seine höhere Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme aus. Indikationen sind unter anderem Pneumonien, verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*. Weitere Einsatzbereiche sind eine Penicillinunverträglichkeit oder Allergie, Scharlach, Otitis media, bakterielle Tonsillitis und Pertussis, sowohl in der Therapie als auch zur Umgebungsprophylaxe (26). Grundsätzlich ist Clarithromycin ein gut verträgliches Antibiotikum. Wie bei vielen antibiotischen Wirkstoffen kommt es auch unter den Makroliden zu Störungen im gastrointestinalen Trakt, insbesondere der Darmflora. Dabei kommt es zu Beschwerden wie Übelkeit und epigastrischem Druckgefühl, aber auch unkomplizierte Diarrhoe bis hin zu einer pseudomembranösen Colitis treten gehäuft auf. Für Clarithromycin selbst ist ein teratogenes Potential nachgewiesen, an das besonders bei jungen Patientinnen und Patienten ab der Pubertät gedacht werden sollte. In selten Fällen wurde bei Patienten eine Verlängerung der QT-Zeit nachgewiesen. Aufgrund der Pharmakodynamik des Wirkstoffes ist bei vorhandenen Leberschäden eine Dosisreduktion notwendig oder überhaupt eine Verordnung kontraindiziert. Ebenfalls als Kontraindikation zählen eine Allergie und die gemeinsame Einnahme mit Ergotamin-Präparaten, Theophyllin, Carbamazepin und Statinen. Denn durch Hemmung des Cytochrom P450 durch Clarithromycin kann es zu Schwankungen der Wirkstoffspiegels u.a. bei den genannten Medikamenten kommen (26). Aufgrund der häufigen Verschreibung und der besonderen Anfälligkeit der Makrolide auf Resistenzen haben sich binnen kurzer Zeit auffällig viele resistente Stämme gebildet. So sind in Spanien und Frankreich bereits 28% in Österreich 19% der Pneumokokken resistent gegen Makrolide (47).

Diclofenac zählt zu den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Die antipyretische, antiphlogistische und stark analgetische Wirkung beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2 (26). Der Wirkstoff kann als Tablette oder Kapsel oral verabreicht werden, er kann aber auch lokal in Form eines Gels oder einer Creme aufgetragen werden. Die klassische Indikation sind starke Schmerzen, aber auch die unterstützende Therapie bei Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises. Kontraindikationen sind bekannte gastrointestinale Blutungen, ein Alter unter sechs Jahren und eine bekannte Überempfindlichkeit. Sehr zurückhaltend sollte man mit einem Einsatz bei Asthmatikern sein. Ebenso bei Kindern und Jugendlichen, die unter einer Herzinsuffizienz sowie vorbestehenden Nieren- oder Leberfunktionsstörungen leiden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Ulzera oder eine Erhöhung der Serumtransaminasen. Bei langfristiger Anwendung empfiehlt sich eine Einnahme eines Protonenpumpeninhibitors als Ulcusprophylaxe (23, 26).

Dimentiden ist ein H1-Antagonist, also ein Antihistaminikum. Es wird üblicherweise lokal in Form eines Gels aufgetragen und kann in schweren Krankheitsfällen intravenös gegeben werden. Als Hauptindikation gilt Juckreiz. Dieser kann bedingt sein durch Urtikaria, einen Insektenstich oder auch durch einen leichten Sonnenbrand. Der Wirkstoff dringt in die Haut ein und wirkt über folgende Mechanismen: Er fördert durch Induktion der Histaminmethyltransferase den Abbau von Histamin. Er stabilisiert Mastzellen und verhindert so die Freisetzung des Histamins, und er blockiert selektiv den H1-Rezeptor. Darüber hinaus wirkt er lokalanästhetisch. Nebenwirkungen sind eine trockene Haut und in seltenen Fällen eine allergische Dermatitis. Vorsicht ist besonders bei Säuglingen und Kindern geboten. Dimentiden sollte bei ihnen nicht großflächig und nicht auf offenen oder infizierten Hautarealen verwendet werden, da es so leichter zu einer Überdosierung mit systemischen Nebenwirkungen kommen kann. Die Symptome einer Überdosierung sind gleich jener der oralen H1-Antagonisten, nämlich besonders bei Kindern ZNS-Erregung mit antimuskarinischen Effekten wie Mundtrockenheit, Mydriasis, Ataxie und tonisch-klonischen Krämpfen. (26, 48).

Fluticasonpropionat ist ein inhalatives Glukokortikoid, es wird laut den Umfrageteilnehmerinnen und Umfrageteilnehmern als Dosieraerosol verordnet. Gemäß der Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga wird der Wirkstoff ab der Stufe 2 bei der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt (26, 30). Stufe 2 bedeutet, dass die alleinige Therapie mit einem kurzwirksamen β 2-Agonisten nicht mehr ausreichend ist. Eine alleinige Therapie mit einem inhalativen Glukokortikoid hingegen ist nicht zielführend. Durch die lokale Anwendung von Fluticasonpropionat kommt es zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion und einem Abschwellen der Atemwege. Die Hauptindikation ist daher das Asthma bronchiale, gefolgt von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Die häufigste Nebenwirkung ist ein Soor des Mundes, des Pharynx und selten der oberen Atemwege. Dieser wird durch die lokale immunsuppressive Wirkung des Cortisonderivats verursacht. Daher empfiehlt man den Patienten den Spray vor dem Essen anzuwenden, da dadurch das Risiko vermindert wird. Weitere Nebenwirkungen wie Heiserkeit, Überempfindlichkeitsreaktionen oder Pneumonien können ebenso auftreten. Kontraindikationen sind eine Tuberkuloseerkrankung sowie nicht therapierte bakterielle oder virale Infekte der Lunge. Das Medikament dient nicht der Anfallstherapie (23, 26, 49).

Vitamin D3 wird leitliniengemäß jedem Kind ab der Geburt oral substituiert. Dies soll zumindest für das erste Lebensjahr und wegen der geringen Sonnenstrahlung, auch über den zweiten Winter hinweg getan werden, insbesondere bei Frühgeburten. Die Substitution mit Vitamin D3 dient der Rachitisprophylaxe. Bei einer Rachitis kommt es in Folge eines Mangels an Vitamin D zu einer verminderten Einlagerung von Kalzium, Phosphat und Magnesium in den Knochen. Dabei kann es zu einer Verformung des Schädels durch einen verzögerten Fontanellenschluss kommen, sowie zu Fehlstellungen der Beinachsen, Deformitäten des knöchernen Thorax und Störungen des Zahnschmelzaufbaus. Ab dem Erwachsenenalter nennt man selbiges Krankheitsbild Osteomalazie. Üblicherweise werden 1-2 Tropfen jeden Tag oral verabreicht. Durch eine vermehrte Bildung von Kalziumtransportkanälen im Dünndarmepithel wird die Resorption von durch die Nahrung zugeführten Kalzium und dadurch die Konzentration im Blut gesteigert. Weiters wird die Elimination von Kalzium über die Niere gehemmt. Klare Kontraindikationen sind Erkrankungen, wie eine starke Einschränkung der Nierenfunktion mit Hyperkalziämie und

Hyperkalzurie, sowie eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme anderer Vitamin-D-Präparate sowie von Herzglykosiden und Thiaziden. Eine Überdosierung äußert sich in unspezifischen Symptomen wie Erbrechen, Obstipation, Kopfschmerz, Gewichtsverlust, Polyurie und -dipsie bis hin zu Herzrhythmusstörungen (24, 25, 30).

Kolloidales Silber hat antimikrobielle Eigenschaften. In der Zeit vor effektiver Antibiose kam es häufiger zum Einsatz und wurde in letzten Jahrzehnten aber immer mehr in den Hintergrund gedrängt. Die Wirkung wird durch Kationen erreicht, die sich in kleinsten Mengen aus dem eingenommenen Silber lösen und den Stoffwechsel von Bakterien hemmen sollen. Ebenso wirken die aus kolloidalem Silber gelösten Partikel gegen Pilze und Viren. Bekannter ist die Verwendung von Silber im Bereich des Wundmanagement, als nicht verklebende, antibakterielle Wundaufgabe. In der Pädiatrie kommen insbesondere silberimprägnierte Stoffe und Kleidungsstücke in der Behandlung von einer Neurodermitis zum Einsatz. Bei der Einnahme von hohen Dosen von Silber kann es zu einer Graufärbung der Haut kommen, sowie zu Schäden am Zentralnervensystem und der Leber (50).

Virbucol ist ein rein homöopathisches Arzneimittel. Für dieses Medikament gibt es eine Zulassung für Kinder ab dem sechsten Lebensmonat. Die Indikation für die Verabreichung sind Unruhezustände verschiedener Genese, beispielsweise bei Bauchschmerzen oder während des Zahnens. Es kann im Rahmen der Anwendung zu einer sogenannten „Erstreaktion“ kommen. Darunter versteht man in der Homöopathie eine vorübergehende Verschlimmerung der Symptome. Ist dies der Fall, sollte das Medikament abgesetzt werden und erst nach dem Abklingen der verstärkten Beschwerden soll es wieder verabreicht werden. Als Kontraindikation gelten eine Überempfindlichkeit sowie ein Alter vor dem sechsten Lebensmonat, da hierfür keine ausreichenden Daten vorliegen. Als Nebenwirkung können Diarrhoe und eine allergische Hautreaktion auftreten. Sollten die Symptome anhalten, sich verschlechtern oder das Kind in einem klinisch schlechten Zustand sein, ist eine umgehende Vorstellung bei einem Arzt empfohlen (51).

Noscapin ist der Hauptwirkstoff des von zwei Personen angegebenen Arzneimittels Tuscalman®. Der Wirkstoff selbst ist ein Alkaloid des Opiums und wird als Antitussivum

eingesetzt. Obwohl es chemisch mit dem Opium und dem bekannten Antitussivum Codein verwandt ist, läuft der Wirkmechanismus nicht über μ -Opioidrezeptoren, sondern über nicht-opioiderge Mechanismen. Es wird über das sogenannte Hustenzentrum, dessen genaue Lage im Zentralnervensystem noch nicht eindeutig identifiziert wurde, der akute und chronische Hustenreiz gehemmt. Noscapin besitzt darüber hinaus auch noch broncholytische Effekte. Kontraindiziert ist die Kombination mit Sedativa, da deren Wirkung bis zum Koma und Atemstillstand verstärkt werden kann. Weiters ist bei Schwangeren und Stillenden sowie an Epilepsie leidenden Kindern und Jugendlichen von einer Verordnung des Wirkstoffes abzusehen, bei Letzteren kann Noscapin eine erhöhte Anfallsbereitschaft bedingen. Die häufigeren Nebenwirkungen von Noscapin sind Beschwerden im gastrointestinalen Bereich wie Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Völlegefühl. Besonders bei Kindern unter zwei Jahren kann es zum Auftreten eines Laryngospasmus kommen – wobei grundsätzlich laut Fachinformation von der Anwendung an Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren abgeraten wird (26, 52).

Mandelölcreme der Firma Excipial® wird bei trockener und verletzter Haut als Pflegeprodukt verwendet. Darin enthalten sind 75% Mandelöl sowie 4% Zinkoxid. Mit 96% Fettanteil ist kein Wasser enthalten und somit dient diese Salbe auch als Schutz vor Kälte und einem Austrocknen der Haut. Anwendungsgebiete sind beispielsweise Neurodermitis oder die einfache Hautpflege bei Säuglingen und Kleinkindern.

NaCl in Form von Nasentropfen. Diese einfache Form der Nasentropfen ohne einen pharmazeutischen Wirkstoff wurde seitens der Umfrageteilnehmerinnen und Teilnehmer als Alternative zu den herkömmlichen Nasensprays und Nasentropfen angegeben. Besonders bei den Säuglingen kommt diese zum Einsatz. Das Natriumchloridgemisch dient hierbei zur Aufweichung von eingetrocknetem und verkrustetem Nasensekret. Damit soll das Abfließen aus der Nase erleichtert, die Nasenatmung frei und die Schleimhäute befeuchtet werden. Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind keine bekannt.

Ultrabas/Ultrasic® ist ein Gemisch zu gleichen Teilen, welches zu 50% aus einer lipophilen Creme, also einer Wasser-in-Öl Emulsion mit 30% Wasseranteil, und zu 50% aus einer hydrophilen Öl-Wasser Emulsion besteht. Diese einfache und duftstofffreie Zusammensetzung dient der Hautpflege, insbesondere im Windelbereich und bei Neurodermitis, und soll die Haut vor einer Austrocknung schützen. Eine Kontraindikation wäre eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber einem der Inhaltsstoffe (53).

Bei **Metamizol** handelt es sich chemisch gesehen um ein Pyrazolin und damit um einen antipyretischen und stark analgetisch wirkenden Arzneistoff. Der Wirkstoff besitzt keine antiphlogistische, jedoch eine ausgeprägte spasmolytische Wirkung. Daraus erklären sich die Indikationen wie Koliken der Gallen- und Harnwege sowie abdominelle Beschwerden. Aufgrund der starken analgetischen Wirkkomponente wird Metamizol auch bei postoperativen, akuten oder chronischen Schmerzen verordnet. Kontraindikationen sind Säuglinge jünger als drei Monate oder ein Körpergewicht von unter 5000g, weiters eine Störung im hämatopoetischen System und ein bekanntes Analgetika-Asthma. Bei den Nebenwirkungen ist auf zwei ganz besonders zu achten. Erstens die Agranulozytose durch den antikörpervermittelten Verlust von Granulozyten. Zweitens die Schockreaktion, bedingt durch eine anaphylaktische Reaktion. Eine isolierte hypotensive Reaktion kann gelegentlich auftreten (26, 54).

Acetylcystein wird als Mukolytikum, einem Mittel zur Verflüssigung des Bronchialschleims, eingesetzt. Der von der Bronchialschleimhaut sezernierte Schleim dient zum Schutz vor Erregern und Luftpartikel. Dieses oft zähflüssige Sekret wird durch Spaltung der Verbindungen zwischen den im Schleim enthaltenen Glykoproteinen verflüssigt. Durch die Lösung solcher Disulfidbrücken wird das Abhusten erleichtert. Laut Fachinformation ist eine Einnahme erst ab dem zweiten Lebensjahr empfohlen. Für den Einsatz an jüngeren Patientinnen und Patienten liegen laut Hersteller keine ausreichenden Daten vor, und daher wird nur in Ausnahmefällen und unter ärztlicher Beobachtung zum Einsatz geraten. Vorsicht bei der Verordnung dieses Medikaments ist geboten bei Asthmaerkrankungen, da ein Bronchospasmus ausgelöst werden kann, sowie bei einer Neigung zu Ulcera oder einem aktiven peptischen Ulcus. Da durch die Verflüssigung des

Sekrets ein vermehrtes Abhusten notwendig ist, ist sicherzustellen, dass die Kleinkinder und Kinder dazu auch in der Lage sind. Weiters empfiehlt sich die Einnahme des Mukolytikums in den Morgenstunden, um über den Tag verteilt abhusten zu können. Von einer zeitgleichen Einnahme mit Antitussiva ist abzuraten, da dies zu einem Sekretstau und einer Verschlechterung der Respiration führen kann (26, 55).

Normolyt dient bei Diarrhoe von Säuglingen und Kindern mit und ohne Erbrechen zur oralen Rehydrierung. Die Zusammensetzung des Präparats richtet sich dabei in etwa nach der von der WHO vorgegebenen und bei Durchfallerkrankungen empfohlenen Zusammensetzung aus Natriumchlorid, Glukose, Kaliumchlorid und Natriumcitrat (56). Durch die gleichzeitige Resorption von Natrium und Glukose kommt es auch zu einer vermehrten Aufnahme von Wasser aus dem Darmlumen. Kalium dient dem Ausgleich eines Verlusts durch Diarrhoe, und Citrat puffert die auftretende Alkalose und gleicht somit den Säure-Basen-Haushalt wieder auf. Bei der Anwendung ist darauf zu achten, dass die Patientin oder der Patient nicht an einer Herzinsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionseinschränkung leidet, um das geschwächte Herz nicht mit Volumen zu überladen. Diabetikerinnen und Diabetiker müssen daran denken, dass eine gewisse Menge an Glukose enthalten ist. Bei einer leichten Dehydration, also einem Verlust von weniger als fünf Prozent des Körperwassers reicht in der Regel eine orale Rehydratation aus. Die substituierte Flüssigkeitsmenge richtet sich nach dem Grad der Dehydrierung sowie dem Alter und dem Gewicht des Patienten. Bei einem höheren Dehydrierungsgrad, bei zusätzlichem Erbrechen oder weiterhin anhaltender Diarrhoe ist der Gesundheitszustand genau zu beobachten und im Falle einer Verschlechterung umgehend eine Klinik aufzusuchen (30, 57).

Methylphenidat ist landläufig auch unter dem Präparat „Ritalin®“ bekannt. Die Indikation für dieses Stimulans, welches chemisch eng verwandt ist mit Amphetaminen, ist das sogenannte Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom. Das Präparat ist jedoch nur bei schweren Fällen dieser Erkrankung und/oder bei Versagen oder unzureichender Wirkung aller anderen therapeutischen Maßnahmen zu verordnen. Aufmerksamkeitsdefizitstörung mit Hyperaktivität (ADHS) wird definiert als ein Zustand, in dem die Patientin oder der Patient

eine starke Impulsivität und eine leichte Erregbarkeit aufweist. Dieser Gemütszustand muss für mindestens sechs Monate bestehen. Das Präparat wird einschleichend mit der niedrigsten Dosierung und einer schnell freisetzenden Form begonnen. Dann wird eine wöchentliche Dosissteigerung vorgenommen, bis sich die Symptome bessern, eine Unverträglichkeit auftritt oder es zu einer Verschlechterung der Situation kommt. Sobald auf die erforderliche Dosis titriert wurde, empfiehlt es sich auf ein Retardpräparat umzusteigen, um eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes zu gewährleisten. Vor der Erstverordnung ist eine gründliche medizinische Untersuchung des betroffenen Kindes durchzuführen. Besonders ist dabei auch auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Essstörungen, Körpergröße und Gewicht sowie auf eine eventuelle Begleitmedikation zu achten. Für die Dauer der Therapie hat nach jeder Dosissteigerung und nach Erreichen der therapeutischen Zieldosis eine regelmäßige Überprüfung des kardiovaskulären Status⁴, insbesondere des Blutdrucks und Gewichts, zu erfolgen. Da das Medikament unter anderem zur Hemmung des Noradrenalintransports und damit zu einer Erhöhung der Konzentration desselben führt, erklären sich die folgenden Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Von einer Therapie mit Methylphenidat ist abzulassen vor Ende des sechsten Lebensjahres, bei einem bekannten Phäochromozytom und wenn die Patienten oder der Patient an einer arteriellen Hypertonie sowie Tachyarrhythmien, anderen kardiovaskulären Erkrankungen oder einem Engwinkelglaukom leidet. Aufgrund der appetitzügelnden Wirkung ist das Essverhalten zu beobachten, beziehungsweise eine Verordnung an Kinder mit einer Essstörung kontraindiziert. Zu erwartende Nebenwirkungen sind Blutdruckanstieg, Tachykardie und Palpitationen, Tremor, Schwitzen und Mundtrockenheit (23, 26, 30, 58).

Antihistaminika wie Cetirizin und Desloratadin sind sogenannte H₁-Antihistaminika. Das bedeutet sie blockieren jene Histaminrezeptoren, die eine Allergiereaktion Typ 1 vermitteln. Zu jenen Reaktionen zählen etwa der einfache Heuschnupfen, Tierhaarallergien oder Nahrungsmittelallergien mit den häufigen Symptomen einer Rhinitis, Urtikaria und Konjunktivitis. Bei dieser Art von Allergie wird nach Allergenkontakt aus den körpereigenen Abwehrzellen, wie Gewebsmastzellen und basophilen Leukozyten, u.a. der Botenstoff Histamin freigesetzt. Dies kann zu Juckreiz, Blutdruckabfall durch Gefäßdilatation und einer Engstellung der Atemwege führen. Durch eine Blockade der Rezeptoren werden die Symptome unterdrückt. Besonders bei Antihistaminika der ersten

Generation, die zum Teil auch ins zentrale Nervensystem diffundieren, kann es zu zentral dämpfenden Wirkungen kommen. Auch bei den neueren H1-Antihistaminika werden die meisten Nebenwirkungen zentralnervös verursacht. Diese sind Müdigkeit, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. Miktionsstörungen und Obstipation durch eine Kontraktion der glatten Muskulatur sind selten (24, 26, 59).

Je einmal genannt und daher hier nicht näher besprochen wurden Dexamethason (Infectakrupp®), Natriumvalproat (Depakine®), SLITone®, Grazax®, eine Kombination aus Neomycin und Zink, eine reine Zinksalbe, Ipratropiumbromid, Domperidon, Dropchen® (Lactobaccillus GG), Balneum, Phenylephrin, Escitalopram, Montelukast, Pimecrolimus, Naproxen, Betamethason, Gentamicin und Macrogol.

Ebenso einmalig erwähnt wurden pflanzliche Arzneispezialitäten wie Pelargonie (Kaloba®), Isländisch Moos®, Sinupret, Hustensaft und Brustbalsam nach magistraler Rezeptur, Engelwurz, Eibischwurz, LUUF® sowie Leinöl.

4. Diskussion

Ein Ziel meiner Diplomarbeit ist es, den Leser auf das Thema Off-Label-Use aufmerksam zu machen. Ebenso möchte ich auf die Probleme, die mit der Anwendung verschiedener, zum Teil täglich verwendeter Medikamente außerhalb ihres Zulassungsbereiches einhergehen, hinweisen und diese erörtern. Die für Forscher und Ärzte ethischen und für die Pharmakonzerne zum Teil wirtschaftlichen und organisatorischen Probleme, die mit Medikamentenstudien an Minderjährigen verbunden sind, werden angeführt und auf die gesetzlichen Grundlagen, die seitens nationaler und internationaler Institutionen vorgegeben sind, wird hingewiesen. Mittels einer Umfrage unter Pädiaterinnen und Pädiatern wurden die aktuell zehn am öftesten verordneten Medikamente in der Kinder- und Jugendheilkunde erhoben und deren Anwendungsbereiche, Wirkmechanismen sowie die zum Teil altersspezifischen Nebenwirkungen ausgearbeitet. Im Rahmen der Auswertung werden die übrigen, weniger häufig genannten Präparate in Form von Kurzbeschreibungen besprochen.

4.1 Zusammenfassung des Umfrageergebnisses

Der Off-Label-Use, also der Gebrauch von Medikamenten außerhalb ihrer Zulassung, ist in der Kinder- und Jugendheilkunde wegen mangelnder Alternativen international weit verbreitet. Je jünger die Patienten sind, desto größer ist der Anteil an Medikamenten, bei deren Anwendung man sich außerhalb der Zulassung bewegt (4). Dies bedeutet nicht automatisch, dass dieses Vorgehen illegal wäre und man sich strafbar macht. Sowohl der nationale Gesetzgeber wie auch die zuständigen Institutionen der Europäischen Union erlauben einen derartigen Gebrauch, wenn es eine klare Indikation gibt und keine dafür zugelassene und wirksame Therapie existiert (2). Trotz allem wäre es besonders im Sinne der jungen Patientinnen und Patienten sowie im Sinne der Patientensicherheit wichtig, wenn es Studien über Verträglichkeit und etwaige Nebenwirkungen jener Medikamente gibt, die im pädiatrischen Bereich eingesetzt werden. Aufgrund der altersabhängigen Physiologie junger Patientinnen und Patienten gegenüber Erwachsenen kann es zum Auftreten von Wirkungen kommen, mit denen man bei Erwachsenen nicht rechnen würde. Diese können von einer Unwirksamkeit des Arzneistoffes durch den beschleunigten Stoffwechsel bis hin zu untypischen Nebenwirkungen reichen (15, 52).

Seitens der Europäischen Union gibt es seit dem Jahr 2006 eine Verordnung, die Konzerne dazu verpflichtet, neu zugelassen Arzneistoffe auch an Kindern zu testen. Trotzdem nutzen viele Pharmakonzerne legale gesetzliche Möglichkeiten aus, um den kostspieligen und schwer zu organisierenden Studien auszuweichen, indem sie eine Verträglichkeitsprüfung an Kindern und Jugendlichen aus verschiedensten Gründen aufschieben (8).

Auf die gesetzlichen Rahmenbedingungen auf internationaler und nationaler Ebene bezüglich Arzneimittelstudien und deren einzelnen Phasen wird in den Kapitel 1.2 und 1.3 eingegangen. Gründe, die die Durchführung einer Studie an Kindern und Jugendlichen erschweren, gibt es aufgrund des besonderen Patientenkollektivs viele. Diese beginnen bei den Eltern, die sich um ihr Kind sorgen, und die dieses nicht mehr als den zwingend nötigen Untersuchungen, Blutabnahmen und Medikamenteneinnahmen aussetzen wollen. Die Kinder selbst, die oftmals Angst vor Blutabnahmen haben, was wiederum Verlaufskontrollen und Wirkstoffspiegelbestimmungen im Blut erschwert, stellen auch einen bedeutenden Faktor dar. Ärzte und Ärztinnen als die wichtigsten Vermittler zwischen der Forschung und den Probanden/ Probandinnen beziehungsweise Patienten/Patientinnen können ebenfalls, zum Teil auch ungewollt, ein Hindernis sein, wodurch ein/e mögliche/r Proband/Probandin nicht an Studien teilnimmt. In solchen Fällen zählen fehlende Informationen der Ärzte und Ärztinnen über laufende oder geplante Studien, Skepsis gegenüber den forschenden Kolleginnen und Kollegen, sowie die Sorge um den Verlust der Patientinnen und Patienten oder der eigenen Autorität ihnen gegenüber zu den Gründen, weshalb Ärztinnen und Ärzte mit der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für klinische Studien zurückhaltend sein können. Das Studiendesign kann bei der Rekrutierung ebenso ein entscheidender Faktor sein. Die oft notwendigen Kontrollen, die Darreichungsform des Wirkstoffes, die möglicherweise zentral an einen Ort gebundene Durchführung, sowie die geringe Anzahl an potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmern sind weitere beachtenswerte Faktoren, die die Erstellung und Durchführung einer Arzneimittelstudie erschweren.

Die Erhebung der zehn am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe wurde hier im Rahmen des 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde im September 2018 in Linz durchgeführt. Dabei konnten 20 vollständig ausgefüllte Fragebögen erhoben werden. Die Auswertung der Befragung zeigte, dass unter den zehn häufigsten aufgrund mehrerer ex aequo Platzierungen insgesamt 16 Wirkstoffe zu finden

waren. Die mit Abstand am häufigsten genannten Wirkstoffe waren die Analgetika Ibuprofen und Paracetamol. Ihnen folgen Salbutamol und das Rhinologikum Oxymetazolin. Auf den Plätzen fünf und sechs liegen die Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure, sowie Vertreter der Makrolide. An siebenter Stelle landete abermals eine Substanz mit schleimhautabschwellender Wirkung - Amidephrin-Mesylat. Auf dem achten Rang findet sich der Wirkstoff Amoxicillin als Monopräparat. Auf dem neunten Platz lagen acht Wirkstoffe gleichauf. Diese lauten in alphabetischer Reihenfolge: Bronchipret®: Lactobacillus casei (LCR 35), Inotyol®, Mefenaminsäure, Nystatin, Penicillin, Prednisolon und Prospan®.

4.2 Beispiele des Off-Label-Use anhand des Umfrageergebnisses

Bei der Auswertung der Fragebögen fielen bereits vereinzelt Wirkstoffe auf, die laut Fachinformation seitens der Hersteller nicht zur Anwendung unter einer bestimmten Altersgrenze, oder allgemein an Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.

In der Fachinformation des Wirkstoffes Acetylcystein steht etwa, dass es nur begrenzt Daten zur Anwendung an Kindern und Jugendlichen gibt. Im Falle des Antihistaminikums Desloratadin wird man ebenfalls auf eine zu kleine Menge an Daten bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren hingewiesen. Für das Patientenkollektiv, welches jünger als 12 Jahre ist, sind laut Herstellern die Sicherheit und Wirksamkeit noch nicht erwiesen, da überhaupt keine Daten vorliegen. Untersuchungen über Wechselwirkungen von Desloratadin mit anderen Medikamenten wurden nur an Erwachsenen durchgeführt. Dieser Wirkstoff wurde aber immerhin von 10% der Teilnehmerinnen und Teilnehmern bei meiner Umfrage angegeben. Dasselbe gilt für das Lokalthapeutikum Inotyol®, für welches laut Hersteller ebenso keine Daten zur Anwendung an Kindern und Jugendlichen vorliegen, dennoch wurde es von 20% der Befragten als eines der Top Ten Medikamente angegeben (55, 59, 60).

Besondere Nebenwirkungen sind ebenfalls bei Desloratadin und Noscapin nach deren Verabreichung an Kindern und Jugendlichen beobachtet worden. Im Zusammenhang mit dem H1-Rezeptor-Antagonisten Desloratadin und der Therapie an Jugendlichen wurde, im Vergleich mit einem Erwachsenenkollektiv, wiederholt über eine QT-Verlängerung, Arrhythmien, Bradykardien, sowie aggressives Verhalten berichtet. Durch den antitussiv

wirkenden Arzneistoff Noscapin, welcher zweimal in der Umfrage angegeben wurde, kann es bei Patientinnen und Patienten, insbesondere vor dem dritten Lebensjahr, zusätzlich zu den allgemein bekannten Nebenwirkungen auch zu einem lebensbedrohlichen Laryngospasmus kommen. Darüberhinaus ist in letzterem Wirkstoff laut Fachinformation ein Alkoholanteil von 3,83 Volumsprozent beigemischt, weshalb von einer Verabreichung an Kleinkinder und Kindern generell abgeraten wird (52, 59).

4.3 Die Ergebnisse im Kontext mit einer Umfrage aus dem Jahr 2012

Vergleicht man das Ergebnis der Umfrage aus dem Jahr 2018 mit einer Umfrage aus dem Jahr 2012, welche im Rahmen der 45. Wissenschaftliche Fortbildungstagung der Apothekerkammer von Primar Prof Dr. Kerbl präsentiert wurde, so zeigen sich einige Unterschiede bei den Verschreibungshäufigkeiten. Bei der Untersuchung im Jahr 2012 wurden 27 Pädiaterinnen und Pädiatern nach deren 20 Arzneimitteln gefragt, die sie am häufigsten verordnen.

Betrachtet man die Top Ten von damals und von heute, so zeigen sich beide Male ganz klar die Analgetika und Antipyretika Ibuprofen und Paracetamol an der Spitze. Salbutamol lag damals wie heute an dritter Stelle. Der Wirkstoff Montelukast lag 2012 gleichauf mit Salbutamol an dritter Stelle, wurde bei meiner Umfrage 2018 jedoch lediglich von einem einzigen Pädiater angegeben. Grund dafür könnte die geänderte Leitlinie für Asthma bronchiale sein. So wurde in den Leitlinien aus dem Jahr 2008 der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast noch forcierter empfohlen (Evidenzgrad 1b) und bereits ab der 2. Stufe des mehrstufigen Asthmatherapieschemas verordnet (61).

Die hustenstillenden Codein-Tropfen wurden bei der Umfrage von Primar Prof. Kerbl von 22 der 27 befragten Ärzte zu den zehn am häufigsten verordneten Arzneistoffen gezählt. Bei der von mir durchgeführten Befragung wurde dieser Wirkstoff nicht mehr genannt. Grund dafür könnte eine Aussendung seitens des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen und der EMA (European Medicines Agency) aus dem Jahr 2015 sein, die besagt, dass dieser Arzneistoff für Patientinnen und Patienten, die jünger als 12 Jahre sind, kontraindiziert ist und für Patientinnen und Patienten zwischen dem 12 und 18. Lebensjahr, welche gleichzeitig an Atemwegsproblemen leiden, nicht empfohlen wird.

Grund für die Einschränkung der Zulassung ist, dass es immer wieder Patientinnen und Patienten gibt, die den Arzneistoff Codein schneller als üblich metabolisieren. Codein selbst ist eine Prodrug, also ein Wirkstoff mit keiner oder nur geringer pharmakologischer Wirkung. Das Arzneimittel wird nach der Einnahme in der Leber in den aktiven Metaboliten Morphin umgewandelt. In der Praxis wurde über Todesfälle berichtet, bei denen es durch eine beschleunigte Metabolisierung zu einer stark erhöhten Konzentration des Opiats im Blut kam. Dies kann im schlimmsten Fall über eine ausgeprägte Atemdepression zum Erstickungstod führen. Im Falle einer Überdosierung sind auch mehr Kinder von Krampfschüben betroffen. Darüber hinaus kam die EMA in ihrer Aussendung zu dem Entschluss, dass eine Erkältung und damit verbundener Husten ohnehin selbstlimitierende Erkrankungen sind und daher keine Indikation für die Anwendung von Codein aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnis gegeben ist (62).

Rectopred® wurde im Jahr 2012 von 81% der Befragten genannt und landete damals auf Platz fünf. Aktuell wurde es von 20% angegeben und damit nicht in dem Ausmaß wie vor sechs Jahren. Ein Grund dafür könnte der Zeitpunkt der Befragung sein. Im September 2018, als die Umfrage meinerseits durchgeführt wurde, waren witterungsbedingt vermutlich weniger obstruktive Bronchitiden und weniger Pseudokrampfepälle bei den Kinderärztinnen und Kinderärzten vorstellig als beispielsweise in den Wintermonaten. Da diese Erkrankungen eine der Hauptindikationen für eine rektale Anwendung von Prednisolon alias Rectopred® ist, würde dies die geringere Zahl erklären.

Bei den Antibiotika zeigt sich ein Trend hin zu weniger Verschreibungen. So kamen die Makrolide vor sechs Jahren auf 55%, hingegen wurden sie 2018 nur von 25% der Befragten angegeben. Ähnlich verhält es sich bei den Kombinationspräparaten aus Amoxicillin mit Clavulansäure. Hier gibt es einen Rückgang von 74% auf 40%. Penicilline wurden 2012 noch von 55% genannt, aktuell aber nur von 20% der Teilnehmer zu jenen Präparaten gezählt, die sie am häufigsten verordnen. Fluticasonpropionat, im Jahr 2012 von 66% verschrieben, ist komplett aus den Top Ten gefallen und wird aktuell nur von 15% der Befragten genannt.

Neu in den Top Ten sind Rhinologika. Diese sind mit zwei Wirkstoffen, nämlich Oxymetazolin auf Platz vier und Amidephrin-Mesylat auf Platz sieben, vertreten. Ersteres

wurde von 50% der Befragten genannt, Amidephrin-Mesylat von 25%. Im Jahr 2012 waren die Vertreter der Rhinologika mit circa 15% deutlich weiter hinten gereiht.

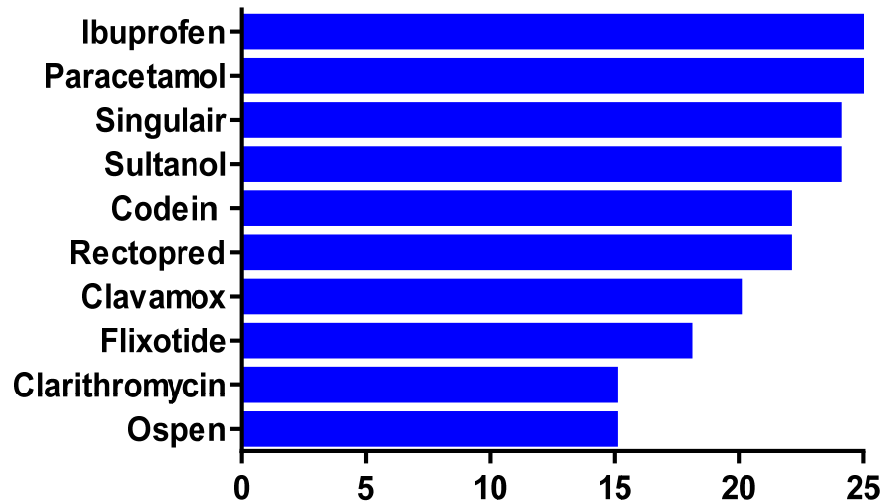


Abbildung 4-1. Die Top Ten der Umfrage aus dem Jahr 2012, präsentiert im Rahmen der 45. Wissenschaftlichen Fortbildungstagung der Apothekerkammer von Primar Prof Dr. Kerbl

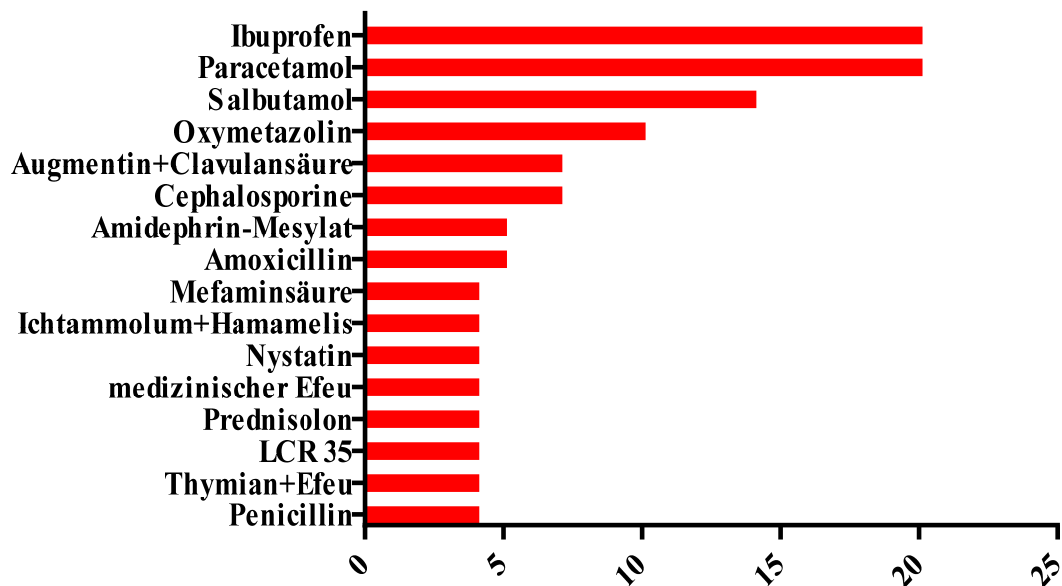


Abbildung 4-2. Die Top Ten der Umfrage aus dem Jahr 2018 im Rahmen der 56. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

4.4 Auffälligkeiten bezüglich des Umfrageergebnisses

Persönlich ist mir aufgefallen, dass nur ein einziger Arzt Vitamin D3 Tropfen angeführt hat. Da jeder Säugling eine Rachitisprophylaxe mit täglicher Vitamin D3-Substitution verordnet bekommen sollte, stellt sich mir die Frage, ob die Teilnehmerinnen und Teilnehmern Vitamin D nicht als Medikament im engeren Sinne sehen, oder ob der Anteil der Kinder jünger als ein Jahr am gesamten Patientenkollektiv so niedrig ausfällt.

Im Rahmen der Interviews beklagten sich einige der befragten Ärztinnen und Ärzte darüber, dass immer mehr Eltern bereits vor der Konsultation der Kinderfachärztin oder des Kinderfacharztes in der Apotheke Medikamente besorgen, und diese großzügig deren Kindern verabreichen, sodass man als Pädiater gar nicht erst die Möglichkeit hat, die Eltern über spezifische Nebenwirkungen der Arzneimittel an Kinder aufzuklären.

Überrascht hat mich, dass Psychopharmaka nicht unter den häufigsten Medikamenten auftauchen. Methylphenidat, u.a. bekannt unter dem Handelsnamen Ritalin®, wurde 2018 genauso wie vor sechs Jahren nur von einem Befragten angegeben. Dies steht im Gegensatz zur landläufigen Meinung, dass Kinder psychisch immer auffälliger werden und der Verbrauch an Psychopharmaka ansteigt. Der geringe Anteil könnte aber auch darauf zurückzuführen sein, dass die Pädiaterinnen und Pädiater solche Patienten an spezialisierte Stellen beziehungsweise Kolleginnen und Kollegen weiterverweisen.

Weiters auffallend war, dass pflanzliche, magistrale oder gar homöopathische Arzneistoffe bei einzelnen Ärztinnen und Ärzten weit vorne in deren Ranking waren. Einer der Befragten gab, abgesehen von Paracetamol, Ibuprofen und einem Rhinologikum, ausschließlich magistrale Rezepturen, rein pflanzliche Arzneistoffe, Homöopathika und Probiotika an.

4.5 Lösungsansätze für die Zukunft

Aufgrund der vielen unterschiedlichen Gründe, warum ein Großteil der Medikamente in der Pädiatrie dem Off-Label-Use unterliegt, kann es nicht nur einen Lösungsweg geben. Die Ansätze sollten der Vielfalt der Probleme angepasst und auch fächerübergreifend gegeben sein. Eine langfristige und wirkungsvolle Lösung kann nur geschaffen werden,

wenn alle Beteiligten angesprochen werden. Das betrifft die Rahmenbedingungen von Medikamentenstudien, die Entwickler und Produzenten neuer Arzneistoffe ebenso wie die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte, Ärztinnen und Ärzte in Krankenanstalten und schließlich die Eltern sowie die Kinder selbst.

So sollten die Gesetzgeber und Verantwortungsträger dazu verpflichtet sein, verbesserte Bedingungen zu schaffen. Sie sollten den Pharmakonzernen mehr Anreize bieten oder sie in die Pflicht nehmen, sich konsequenter um Studien ihrer Medikamente an jungen Patientinnen und Patienten zu bemühen. Die bereits auf EU-Ebene geschaffene Möglichkeit eines verlängerten Patentes ist sicherlich nur eine Möglichkeit, hier etwas zu bewirken. Ein erster Schritt Konzerne dazu anzuhalten, Medikamente auf deren Wirkung und Verträglichkeit hin auch an Kindern zu überprüfen, ist die Erstellung des Paediatric Investigation Plan (PIP). Hersteller müssen ein pädiatrisches Prüfungskonzept vorlegen, wenn sie um die Zulassung eines neuen Wirkstoffes ansuchen, die bestehenden Indikationen eines bereits zugelassenen Wirkstoffes erweitern möchten, oder eine Zulassung an Kindern beantragen. In begründeten Fällen ist es den Herstellern gestattet, die tatsächliche Überprüfung jedoch aufzuschieben. Hier könnte man die Möglichkeiten der Aufschiebung von Medikamentenverträglichkeitsstudien einschränken, damit diese nicht „ausgereizt“ werden (8, 20).

Die Studienprotokolle, die an Erwachsenen ihre Anwendung finden, sollten überdacht und - soweit es möglich ist - kinderfreundlich gestaltet werden. Eine möglichst einfache und angenehme Art der Applikation des zu testenden Wirkstoffes ist dabei ein erster wichtiger Schritt. Wenn Blutabnahmen und andere möglicherweise schmerzhafte oder für Kinder angstausslösende Untersuchungen notwendig sind, sollten diese auf ein absolutes Minimum reduziert werden. Ein Beispiel für eine solche Reduktion ist die Bestimmung des Medikamentenspiegels im Speichel der Probandinnen und Probanden. Auch wenn diese Technik nicht bei jedem Wirkstoff angewandt werden kann, sollte man sie doch bedenken. Durch ein möglichst angenehmes und kinderfreundliches Umfeld während der Untersuchungen und durch eine Minimierung der Umstände, die eine Teilnahme für Eltern und deren Kinder im Laufe einer Studie mit sich bringen, würde die Hemmschwelle einer Entscheidung für eine Teilnahme abgebaut werden. Falls ein finanzieller Mehraufwand durch wiederholte Krankenanstaltsbesuche oder ein Mehr an Fahrtkosten auf die Teilnehmerinnen und Teilnehmer zukommt, sollte ihnen dieser abgegolten werden.

Weiters wäre es förderlich, wenn die forschenden Personen, die niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte sowie Institutionen, die direkten Zugang zu potentiellen Probanden und Patienten haben, mehr eingebunden werden und ein Netzwerk geschaffen werden kann. Ausführliche Informationen an praktizierenden Medizinerinnen und Mediziner im Vorfeld einer Studie über die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie das Ziel und die Möglichkeiten geplanter Studien, würde es ihnen erleichtern oder überhaupt auch erst ermöglichen, in ihren Praxen auf potentielle Patientinnen und Patienten und deren Eltern zuzugehen und diese im Idealfall auch zu rekrutieren. Ein Modell mit Bonuszahlungen an die Medizinerinnen und Mediziner oder direkter Einbindung in den Studienverlauf wären sicherlich ein Anreiz, sich aktiver an der Forschung und Entwicklung zu beteiligen. Derartiges wird aber teilweise auch als ethisch bedrohlich angesehen (15, 63).

Sinnvoll wäre auch eine bessere Vernetzung der einzelnen Firmen und Forscherteams untereinander, um etwaige Doppelgleisigkeiten zu beseitigen. Eine zentrale Datenbank, wie sie durch die EU Verordnung 1901/2006 vorgesehen ist, die eine Zusammenfassung der Daten mehrerer kleiner Studien ermöglicht, könnte in der Zusammenschau der einzelnen kleinen Datenmengen doch eine Signifikanz und damit ein aussagekräftiges Ergebnis liefern. Mittels multizentrischer Studien könnte man die Menge an potentiellen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vergrößern und so die Aussagekraft von Studien stärken.

Weiters könnte man mehr in Öffentlichkeitsarbeit investieren. Dazu sollte Aufklärung über die zum Teil noch unbekanntes und nicht abzuschätzenden Risiken, die mit medikamentösen Therapien verbunden sind, die an jungen Patientinnen und Patienten noch nicht ausreichend erforscht wurden, betrieben werden. Man sollte aufzeigen, wie groß die negativen Konsequenzen einer unbedachten Medikamenteneinnahme oder einer Anwendung nicht erforschter Arzneistoffe sein könnten. Man sollte die Bevölkerung, insbesondere Eltern und Kinder, mehr über den Nutzen einer Arzneimittelstudie und die hohen Sicherheits- und Kontrollstandards informieren, um damit die Skepsis in der Bevölkerung solchen Studien gegenüber abzubauen.

Diese Schritte könnten dazu beitragen, dass Kinder und Jugendliche das bekommen, was ihnen zusteht: Die besten und sichersten Medikamente.

Literaturverzeichnis

1. Wolfslast G, Conrads C. Der hippokratische Eid:253.
2. DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES: zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20090706:DE:PDF>.
3. RIS - Rechtsinformationssystem des Bundes. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG): Fassung von 23.09.2018 [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>.
4. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000; 83(6):498–501.
5. Cohen E, Uleryk E, Jasuja M, Parkin PC. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985-2004. J Clin Epidemiol 2007; 60(2):118–23.
6. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. Br J Clin Pharmacol 2015; 79(3):357–69.
7. EUROPAISCHE KOMMISSION -DGIII-E-3. (EWG) Nr. 2309/93 [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_de.pdf.
8. EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006: über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=DE>.

9. OECD. OECD-Grundsätze der Guten Laborpraxis: Neufassung von 1997 [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=de](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=de).
10. EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT. RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES: vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:de:PDF>.
11. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik: Mit 20 Tabellen. 6., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. (Springer-Lehrbuch).
12. Office P. VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES - vom 16. April 2014 - über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG - KAPITEL IKAPITEL IIKAPITEL IIIKAPITEL IVKAPITEL VKAPITEL VIKAPITEL VIIKAPITEL VIIIKAPITEL IXKAPITEL XKAPITEL XIKAPITEL XIIKAPITEL XIIIKAPITEL XIVKAPITEL XVKAPITEL XVIKAPITEL XVIIKAPITEL XVIIIKAPITEL XIX [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE>.
13. EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT. RICHTLINIE 2001_20_EG_GCP: zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF>.
14. BÄK. WMA Deklaration von Helsinki: Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen [cited 2018 Sep 23]. Available from: URL: <https://www.med.uni-muenchen.de/ethik/allgemeines/ethischegrundlagen/helsinki2013.pdf>.
15. Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet 2004; 364(9436):803–11.

16. Harth SC, Thong YH. Parental perceptions and attitudes about informed consent in clinical research involving children. *Soc Sci Med* 1995; 41(12):1647–51.
17. Caldwell PHY, Butow PN, Craig JC. Pediatricians' attitudes toward randomized controlled trials involving children. *J Pediatr* 2002; 141(6):798–803.
18. Bevölkerung am 1.1.2018 nach Alter und Bundesland - Insgesamt [cited 2018 Oct 15]. Available from: URL:
https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/023470.html.
19. Campbell H, Surry SA, Royle EM. A review of randomised controlled trials published in *Archives of Disease in Childhood* from 1982-96. *Arch Dis Child* 1998; 79(2):192–7.
20. Smyth RL. Research with children. Paediatric practice needs better evidence--gained in collaboration with parents and children. *BMJ* 2001; 322(7299):1377–8.
21. Cohen SN. The Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network and its role in meeting pediatric labeling needs. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 2):644–5.
22. Vist GE, Hagen KB, Devereaux PJ, Bryant D, Kristoffersen DT, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomised controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2):MR000009.
23. Wigger D, Stange M. *Medikamente in der Pädiatrie: Inklusive Neonatologie/ Intensivmedizin*. 4. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2014.
24. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5., unveränderte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
25. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit herausnehmbaren Repetitorium*. 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin-Verlag; 2010. (Springer-Lehrbuch).
26. Forth W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte*

und Apotheker. mit 305 Tabellen. 10., überarb. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.

27. Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S et al. Physiologie. 2., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).

28. Prof. Dr. Georg Kojda. Neues zu Paracetamol.: Regularien, wissenschaftliche Erkenntnisse und therapeutischer Stellenwert. FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) 2008; 2.:175–90. Available from: URL: https://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis/Paracetamol_fuer_FORTE_PHARM2008.pdf.

29. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, Killander D, Lewis SE, Andersson A et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol. Nat Commun 2011; 2:551.

30. Illing S, Claßen M, editors. Klinikleitfaden Pädiatrie: Mit Zugang zur Medizinwelt. München, Deutschland: Elsevier; 2017. (German medical collection; vol 43). Available from: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9783437222559>.

31. Oxymetazolin - Nasivin sanft [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22717&type=DOTC_FACH_INFO.

32. Cephalosporin - Cefaclor [cited 2018 Nov 19]. Available from: URL: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=16963&type=DOTC_FACH_INFO.

33. Fentriol Fachinformation [cited 2018 Nov 19]. Available from: URL: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=14022&type=DOTC_FACH_INFO.

34. Mefenaminsäure [cited 2018 Nov 20]. Available from: URL: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=13621&type=DOTC_FACH_INFO.

35. Ichtholan [cited 2018 Nov 21]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=5060&type=DOTC_FACH_INFO.
36. Inotyol [cited 2018 Nov 21]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=2484&type=DOTC_FACH_INFO.
37. Nystatin_Paste [cited 2018 Nov 20]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=16579&type=DOTC_GEBR_INFO.
38. Nystatin_Suspension [cited 2018 Nov 20]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=10729&type=DOTC_FACH_INFO.
39. Bronchipret [cited 2018 Nov 21]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-27884&type=DOTC_FACH_INFO.
40. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56(9):652–60.
41. Prospan - Hustensaft [cited 2018 Nov 21]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22362&type=DOTC_FACH_INFO.
42. LCR55 - Lactobacillus [cited 2018 Nov 20]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-23449&type=DOTC_FACH_INFO.
43. Hirsch-Kauffmann M, Schweiger M. *Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 2., überarb. Aufl.; 1992.
44. Ruß A. *Arzneimittel pocket 2015*. 20. Aufl. Grünwald: Börm Bruckmeier; 2014.

45. AH. Antiflat [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18340&type=DOTC_FACH_INFO.
46. Methylprednisolon - Advantan [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-19576&type=DOTC_FACH_INFO.
47. Rest M. Makrolide 26.11.07 [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
http://www.antibiotikamonitor.at/07_45/pdf/07_45_01.pdf.
48. Melanie R. Dimentiden - Fenistil [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=16084&type=DOTC_FACH_INFO.
49. Mag. Monika Kunrath. Fluticasonpropionat - Flixotide junior [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-20577&type=DOTC_FACH_INFO.
50. Nanosilber [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://www.bund.net/fileadmin/user_upload_bund/publikationen/chemie/nanotechnologie_nanosilber_studie.pdf.
51. Urabl. Viburcol - Fachinformation [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=3-00185&type=DOTC_FACH_INFO.
52. Rene A. Tuscalman [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspregrister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=14397&type=DOTC_FACH_INFO.
53. Ultrabas / Ultrasic [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/agentEmergency!OpenAgent&p=218AB5EC6E1AD85FC12571920035D620&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0.

54. Kiene E. Metamizol - Novalgin [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=6704&type=DOTC_FACH_INFO.
55. Kienbichl T. Aceetylcystein [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-20681&type=DOTC_FACH_INFO.
56. World Health Organization. WHO | Oral rehydration salts [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_06_1/en/.
57. Mag. Angela Ehart. Normolyt [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18775&type=DOTC_FACH_INFO.
58. Methylphenidat - Ritalin [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31212&type=DOTC_FACH_INFO.
59. Sonja M. Desloratadin - Aerius [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31147&type=DOTC_FACH_INFO.
60. Brady G. Inotyol [cited 2018 Nov 18]. Available from: URL:
https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=2484&type=DOTC_FACH_INFO.
61. Riedler J, Eber E, Frischer T, Götz M, Horak E, Zach M. Leitlinie zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen; 2008 [cited 2018 Dec 18]. Available from: URL: https://www.ogp.at/media/publikationen/Leitlinie_Asthma_Kind_Jugend.pdf.
62. European Medicines Agency. Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold [cited 2018 Dec 18]. Available from: URL:
https://www.ema.europa.eu/documents/referral/codeine-article-31-referral-codeine-not-be-used-children-below-12-years-cough-cold_en.pdf.

63. Conroy S, McIntyre J, Choonara I, Stephenson T. Drug trials in children: Problems and the way forward. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(2):93–7.