

# Pediatric Drug Trials

## Arzneimittelstudien an Kindern

<http://www-public.tu-bs.de:8080/~y0012756/down.htm>

© 2002 Daniel von Roux

### Einleitung:

Obwohl es sich um ein altes Problem handelt, ist es ein hoch aktuelles Thema. Kinder wurden schließlich nicht erst seit der Neuzeit krank. Dennoch scheint es so, dass die Heilung/Therapie dieser jungen Patientengruppe nicht gefördert wird, nicht angestrebt wird vielleicht sogar tabuisiert wird. Ein Thema, dass von vielen Seiten betrachtet werden muss; vor allen Dingen kritisch betrachtet werden muss. Dieses Referat soll einen Einblick in die verschiedenen Problematiken zu diesem Thema geben. Dabei stehen im wesentlichen drei Gesichtspunkte an:

- die Ethik ist der wichtigste (und wird merkwürdigerweise in allen Publikationen dabei recht klein gehalten), dann
- der medizinisch/naturwissenschaftliche Aspekt (der Metabolismus bei Erwachsenen und Kind ist nicht gleich und erst recht nicht der von Früh- oder Neugeborenen) und schließlich
- der organisatorische/gesetzliche Gesichtspunkt (er verbindet die vorangegangenen Punkte).

Da der medizinische Gesichtspunkt ausführlicher beschrieben ist und auch zum besseren Verständnis der Gesamtproblematik beiträgt, beginne ich mit ihm.

### Das medizinisch/naturwissenschaftliche Hintergrundwissen:

Obwohl erst in jüngster Zeit Anstrengungen in den medizinischen Studien an (aber eben auch gerade für) Kinder diskutiert werden, hatte schon 1968 der Pädiater Harry Shirkey die schlechte Versorgung durch passende Arzneimittel angeprangert und prägte den Ausdruck „therapeutic orphans“. Seit dem kann man auch in der deutschen Literatur von „den vernachlässigten Waisenkindern“ lesen, wie etwa im „Spiegel“ von 1999, dort wurden sie - die hilfebedürftigen Kinder – als „Stiefkinder des Fortschritts“ bezeichnet. Woher kommt also nun diese missliche Lage, dass man den Kindern von heute, die ja schließlich die Erwachsenen von morgen sein wollen/werden, nicht helfen kann/will?

Wann ist überhaupt ein Kind ein Kind?

Alter	Einstufung
< 36 Wochen (ab Befruchtung)	Frühgeborenes
0 – 27 Tage	Neugeborenes
28 Tage – 23 Monate	Säugling - Kleinkind
2 – 11 Jahre	Kind
> 12 Jahre	Jugendlicher

Was macht man, wenn man einem Kind helfen will, es aber kein Arzneimittel gibt, das für die Behandlung für Kinder vorgesehen ist? In diesem Fall wird unter Abwägung möglicher negativer Folgen ein Erwachsenen-Präparat verschrieben; ein solcher Einsatz von nicht zulässigem Gebrauch von Arzneimitteln (im Sinne von, für den Anwendungsbereich von der Zulassungsbehörde nicht zugelassen) nennt man „unlicensed“ oder „off label“. Im Durchschnitt dürften 67% aller für Kinder verschriebenen Arzneimittel „off label“ sein.

Es gibt zwei Arten von Arzneimittelstudien: die eigennützige Forschung und die fremdnützige Forschung. Bei der Letztgenannten wird kein unmittelbarer Nutzen für den Probanden erwartet, das heißt es werden auch Studien an gesunden Menschen durchgeführt. In Europa und insbesondere in Deutschland ist diese Form der Forschung bei Kindern nicht vorgesehen; man erwartet also immer einen direkten Nutzen für den Probanden.

Ein entscheidender Faktor bei den Arzneimittelstudien ist mit Sicherheit das Geld, aber in einem christlichen, sozialen, zivilisierten und verantwortungsbewussten (und auch nicht gerade armen) Land, dürfte das ja kein Thema sein. Es ist auch nicht der einzige Faktor, an dem alles hängt, auch wenn die Industrie nichts gegen finanzielle Zuwendungen einzuwenden hat und deswegen, wegen der hohen Kosten, jammert. Das Hauptproblem ist viel mehr wissenschaftliche (und vor allen Dingen zuverlässige), gesicherte Daten zu sammeln. Kinder sind keine kleine Erwachsene, sondern sie haben einen ganz eigenen Stoffwechsel. Problematisch sind erst Recht die Erkenntnisse aus Tierversuchen: sind derartige Ergebnisse nur sehr schlecht auf erwachsene Menschen übertragbar, so sind die Ergebnisse bei der Übertragung auf ein Kind nicht möglich. In jüngster Zeit werden einige Versuche an lebenden juvenilen Zellkulturen gemacht, dennoch sind auch hier die Ergebnisse nur sehr dürftig, da eine Zellkultur nicht mit einem komplexen Organismus zu vergleichen ist. Im folgenden sind vier Beispiele angeführt, die die Problematik des kindlichen Stoffwechsels verdeutlichen sollen:

1. Der berühmteste Pharmaskandal mit schlimmen Folgen für Kinder: Contergan

Ein ungiftiges Beruhigungsmittel versprach die Werbung; völlig ungiftig ist es zwar nicht, und das wusste man schon damals, doch die tödliche Dosis war so hoch, dass man es nicht für relevant hielt. Die Stereochemie war gerade eine junge Wissenschaft und maß auch ihr nicht allzu hohe Bedeutung zu, ein schwerwiegender Fehler. Es wurden Tierversuche gemacht, wenn auch der „Spiegel“ anprangerte, dass man keine an schwangeren Menschenaffen durch geführt hätte, um 20 000 DM zu sparen. Dagegenhalten halten die Tierschützer, dass eben gerade solche Versuche durchgeführt wurden, sie aber zu keiner Fruchtschädigung führten. Andere Quellen berichten etwa, dass Contergan in den USA nicht für Schwangere zugelassen wurde, weil eine Forscherin der Zulassungsbehörde bei schwangeren Ratten Missbildungen gefunden haben will; dagegen gibt es aber einen wissenschaftlichen Bericht, der besagt, dass Rattenföten nicht auf Contergan ansprechen. Was auch immer wahr sein mag, es macht nur deutlich, dass eine einfache Übertragung von Tierversuchen auf Menschen nicht gegeben ist. Wer war nun Schuld an den Missbildungen? Es war natürlich der Pharmakonzern (wenn auch das Gericht etwas anderes behauptet), der wollte Geld sparen. Aber nicht bei den entsprechenden Medikamentenversuchen, sondern bei der Abtrennung des giftigen von dem ungiftigen Enantiomer. Man wusste damals durchaus, dass es zwei „Contergan“-Moleküle gibt und dass eins giftig und das andere ungiftig ist. Da aber die damalige Versuche zeigten, dass es (innerhalb der Dosierungsgrenzen) keine negativen Auswirkungen des giftigen „Contergan“-Moleküls auf den adulten Organismus gibt, hat man an der Enantiomerentrennung gespart – und das führte letzten Endes zu den Missbildungen an den Föten (wobei der genaue Mechanismus bis heute nicht geklärt ist; man weiß nur, dass Contergan die Plazentaschranke überwinden kann).

2. Praxiswissen, die heimlichen Studien an Kindern am Beispiel Fluconazol

Fluconazol ist ein Antimykotikum und wird durchaus bei sehr jungen Patienten (frisch geborenen) angewendet. Um die richtige Dosierung zu finden muss man wissen, dass seine Retentionszeit an die Nierenfunktion (und die wiederum an die Nierenreife) gekoppelt ist. Da bei Neugeborenen sich die Nieren noch in einem

Reifungsstadium befinden, sind die Zeiten sehr hoch, diese nehmen sehr rasch ab und erreichen im Kindesalter ihr Minimum, danach steigt die Retentionszeit wieder. Dieses Beispiel macht also deutlich, dass eine Übertragung der Daten von Erwachsenen auf Kinder nicht möglich ist. In diesem Fall, weil der Wirkstoff langsamer (Neugeborenes) oder schneller (Kind) eliminiert wird.

3. Praxiswissen, die heimlichen Studien an Kindern am Beispiel Theophyllin

Theophyllin ist ein Bronchodilatator und muss wie Fluconazol bei Kindern höher dosiert werden als bei Erwachsenen, hierbei jedoch nicht, weil der Wirkstoff zu schnell ausgeschieden wird. Der entscheidend Faktor hier ist der Metabolismus.

4. Ein Organismus befindet sich im Aufbau

Der Organismus von Neugeborenen und Kleinkindern ist nur geringfügig mit reduzierenden Enzymen ausgestattet, das hat zur Folge, dass Phenacetin und Sulfonamide zur Methämoglobinämie führen.

Bei Neugeborenen herrscht auch ein Mangel an Glucoronyltransferase, so dass Chloramphenicol schnell toxisch werden kann.

Auch Vitamin E wird anders verstoffwechselt, weshalb es Anfang der 80er zu zahlreichen Todesfällen bei Neugeborenen kam, als man ihnen Vitamin E injizierte.

### Das ethische Dilemma:

Der Hippokratische Eid drückt eigentlich schon das Tragische einer Entscheidung aus: nämlich, entweder zu helfen oder keinen Schaden zu zufügen. Dies gilt unabhängig vom Alter. Nur die Frage des Schadens ist nicht ganz einfach: Wenn die Hoffnung besteht jemanden zu helfen, wenn man ihm ein Medikament verabreicht, dass die gewünschte Wirkung besitzt, aber auch noch unbekannt Nebenwirkungen hat, darf man sie dann verabreichen?

Um das an einem direkten Beispiel zu verdeutlichen, kann man sich den Lipobay-Skandal näher betrachten. Die Todesfolgen traten in aller Regel in Verbindung mit anderen Cholesterin-Senkern auf; manche Ärzte haben bewusst derartige Medikamente gleichzeitig angewendet, da ihre Patienten einen derartig hohen Cholesterinspiegel hatten, dass nur die Entscheidung zwischen dem sicheren Cholesterin-Tod und dem unsicheren Medikamenten-Tod stand. Wobei beim letzteren fest stand, dass er später eintritt und zu dem relativ schnell ist im Vergleich zum ersten Fall. Sollte also ein Arzt nicht dann zur medikamentösen Radikal-Kur greifen, wenn die Chance einer Gesundung besteht?

Schwieriger ist die Frage, ob das Leben eines einzelnen riskiert werden darf, wenn auf diese Weise Tausenden geholfen werden könnte; niemand möchte administrativ eine derartige Entscheidung treffen müssen. Wenn jemand also freiwillig sein Leben aufs Spiel setzt, um anderen zu helfen, dann können wir so etwas akzeptieren. Aber was ist mit dem Fall, dass die Personengruppe, denen geholfen werden soll, nicht in der Lage ist, ihren freien Willen kund zu tun?

Diese Fragen muss man nun auf die Patientengruppe der Kinder anwenden, sie sind eine Gruppe von Menschen, die nicht die kognitiven Fähigkeiten besitzen, um die Tragweite einer medikamentösen Behandlung auch nur annähernd zu verstehen.

Man darf die Entscheidung aber auch nicht leichtfertig in die Hände des gesetzlichen Vormundes geben, wie der Fall mit Piracetam, einem Nootropikum, beweist. Dieses Medikament sollte die kognitiven Fähigkeiten von Kindern mit Trisomie-21 verbessern; nachweislich traten eher Aggressivität, Unruhe und eine sexuelle Stimulation auf.

Zu den ethischen Fragenkomplex gehört auch die Frage, ob eine (Doppel-)Blindstudie mit Placebos zulässig ist, denn jeder Patient muss das Recht haben mit wirksamen Arzneimitteln versorgt zu werden; dies gilt natürlich nur dann, wenn es bereits ein Wirkstoff mit der entsprechen Wirkung gibt.

Im Allgemeinen findet man aber eine positive Resonanz zum Thema Arzneimittelstudien an Kindern:

### **Stimmen aus der Bevölkerung**

[aus: PANORAMA Nr. 611 vom 28.3.02 und  
Schweizerische Ärztezeitung]

**Irene Kulawinski (betroffene Mutter):**

„Ich kann nicht begreifen, warum die Politiker und die Pharmaindustrie zulässt, dass die Ärzte und wir, die Eltern, russisches Roulette spielen müssen.“

**Prof. Michael Obladen (Charité-Virchow-Klinikum):**

„Skandalös ist, dass neue Therapieformen, die für Kinder Heilung oder Besserung versprechen, oftmals überhaupt nicht erst studiert werden.“

**Dr. Christoph Bühner (Charité-Virchow-Klinikum):**

„Einem so kleinem Baby von 600 Gramm können Sie nur ganz wenig Medikamente geben. Damit können Sie keinen Blumentopf gewinnen.“

**Dr. Martin Hulpke-Wette (Universitätsklinik Göttingen):**

„Ich denke, eine Gesellschaft wie die unsere, die relativ reich ist, sollte sich auch im Bereich des Schutzes, der Schutzbedürftigsten in unserem Land, es leisten, diesen Schutz auch zu gewähren.“

**Klaus Theo Schröder (Bundesministerium für Gesundheit):**

„Wir können im Augenblick kein Unternehmen zwingen, ein Arzneimittel auch für den sogenannten Kinderarzneimittelmarkt anzumelden, die entsprechenden Vorkehrungen zu treffen.“

**Prof. Sickmüller (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie):**

„Klinische Prüfungen sind sehr teuer, kosten Millionen und es muss jeder verantwortungsvoll mit seinem Geld umgehen und muss schauen, dass sich das ganze amortisiert.“

**Dr. med. Peter Kleist (Novartis Pharma Schweiz AG):**

„Die meisten Kinder werden mit Arzneimitteln therapiert, bei denen keine gesicherten Daten bezüglich altersentsprechender Dosierung und Nebenwirkungen vorliegen. Jede Anwendung solcher Arzneimittel kommt somit einem experimentellen Heilversuch gleich.“

### **Die organisatorischen Hürden:**

Es gilt also das medizinisch Notwendige mit dem Ethischen zu verbinden und bestehende Regelungen (Gesetze) einzubinden. Obwohl das medizinisch Notwendige klar „auf der Hand liegt“ und die Ethik-Debatten nicht so lang gedauert haben können, wurde erst im ausgehenden 20. Jahrhundert das Thema auch politisch angegangen, Vorreiter waren hier die USA.

## **Die Politik der USA**

Juni 1979, die FDA verabschiedet Richtlinien, welche zur Einführung des Abschnitts „pediatric use“ in Beipackzetteln führt. Auch sollen die Pharmaunternehmen pädiatrische Studiendaten sammeln.

Ende 80er Jahre, die Situation hat sich nicht geändert, es gibt immer noch keine Informationen für den Gebrauch von Arzneimitteln bei Kindern.

1983, der „Orphan Drug Act“ wurde gesetzlich implementiert; dabei wird die Entwicklung von Arzneimitteln für seltene (meist genetischbedingte) Krankheiten gefördert, wobei größtenteils Neugeborene und Kinder davon profitieren. Die Krankheiten werden als schwere, chronisch verlaufende, invalidisierende oder lebensbedrohliche Erkrankungen charakterisiert. Als Anreizsystem werden Zulassungsgebühren weggelassen, Steuererleichterungen gewährt, Hilfestellung und Zentrenrekrutierung durch die Behörde eingerichtet und schließlich ein siebenjähriges Alleinvertriebsrecht der betreffenden Substanz eingerichtet. Da nur „unrentable Arzneimittel“ gefördert werden sollen, wurde die maximale Patientendichte auf 7,5 bei 10 000 Einwohnern festgesetzt. Bis Mitte 2001 konnten so mehr als 1 000 „Orphan-Ausweisungen“ ausgesprochen werden.

1991, die FDA führt die „Pediatric Page“ ein, hier sollen Pharmaunternehmen für neu entwickelte Medikamente Kommentare zu geplanten klinischen Studien an Kindern abgeben.

1994, die FDA erweitert die „Pediatric Page“ zum „Pediatric Plan“, hier sollte die Möglichkeit geschaffen werden zu bereits zugelassenen Medikamenten eine klinische Studie an Kindern nachzureichen. Zwar wurden 70 Medikamente für eine Phase-IV-Studie angemeldet, doch wurden tatsächlich nur 11 davon im Zeitraum von 1991 bis 1996 durchgeführt.

1997, die FDA erließ den „Modernization Act“, dabei wurden 500 Firmen aktiv um Teilnahme geben. Als Anreizsystem diente diesmal eine sechsmonatige, exklusive Verlängerung der Vermarktung des Arzneimittels. Auf diese Weise konnten Hersteller von 150 Produkten gewonnen werden, so dass im Zeitraum von 1998 bis 2000 60 Studien durchgeführt wurden. Ende dieses Versuchs war der 1. Januar 2002.

Dezember 2000, die FDA hat in ihrer „Final Rule“ festgelegt, dass für pharmazeutische Unternehmen eine Verpflichtung bei Anträgen auf Neuzulassung oder Indikationserweiterung besteht, pädiatrische Studiendaten beizufügen, wenn ein bedeutender therapeutischer Effekt zu erwarten ist. Dabei gibt es allerdings kein Anreizsystem.

### ***Stimmungen in den USA:***

Nach über einem Jahrzehnt, sind Erfahrung vielfältig. Die Industrie hat festgestellt, dass die Entwicklung von Medikamenten für Kinder mit hohen Kosten verbunden ist und versuchte das endgültige Gesetz, das nach der „Modernization Act“-Versuchsphase folgen sollte, zu kippen, da es kein Anreizsystem mehr enthalten würde. Nach heftigen Protesten verschiedener Initiativen, die sich mit pädiatrischen Krankheiten auseinandersetzen, konnte das Anreizsystem bis 2007 verlängert werden. Es wurden allerdings auch Erfahrungen mit Missbrauch dieser Regelung gemacht, so wollten einige Pharmakonzerne sich eine Verlängerung der Markexklusivität erschleichen, indem sie ein „altes“ Medikament als „neu“ ausgegeben hatten.

## **Und was macht die Europäische Gemeinschaft?**

1. September 1997, wurde von der Europäischen Kommission der offizielle „Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über die Anwendung der

- guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln“ vorgelegt und dem Europäischen Parlament zur Beratung sowie dem Wirtschafts- und Sozialausschuss zur Konsultation zugeleitet.*
- 28. Januar 1998, der Wirtschafts- und Sozialausschuss hat in seiner Stellungnahme den Richtlinienvorschlag begrüßt.*
- 17. November 1998, das Europäische Parlament hat eine Stellungnahme mit Änderungsvorschlägen verabschiedet.*
- Ende April 1999, die Europäische Kommission verabschiedet eine Richtlinie, die nicht alle eingebrachten Änderungsvorschläge des Europäischen Parlamentes berücksichtigt.*
- Oktober 2000, der Ministerrat konnte einen Gemeinsamer Standpunkt zu diesem geänderten Entwurf erreichen.*
- 12. Dezember 2000, das Europäische Parlament hat den gemeinsamen Standpunkt verabschiedet.*
- Februar 2001, der Ministerrat hat die EG-GCP-Richtlinie angenommen.*
- 1. Mai 2001, diese Richtlinie wurde veröffentlicht und ist am gleichen Tag in Kraft getreten.*
- 1. Mai 2003, die EU-Mitgliedstaaten müssen die erforderlichen nationalen Rechts- und Verwaltungsvorschriften erlassen haben.*
- 1. Mai 2004, die Mitgliedstaaten müssen diese Vorschriften anwenden.*

Dieses Beispiel hat nur indirekt etwas mit den Arzneimittelstudien an Kindern zu tun, es handelt sich hierbei nämlich die Vereinheitlichung der Arzneimittelstudien und insbesondere den Verwaltungsaufwand zu minimieren. Also Voraussetzungen, um überhaupt Studien durchzuführen (die dann auch im ganzen EU-Gebiet Gültigkeit haben).

April 2000, in Kraft treten einer eigenständigen „Orphan-Drug“-Regulierung, die wie das amerikanische Vorbild „unrentable“ Arzneimittel fördert. Die Prävalenzobergrenze beträgt diesmal 5 Patienten auf 10 000 Einwohner, enthält aber eine Ausnahmeregulierung, wenn das Medikament für die Therapie von Kindern als auch Erwachsenen vorgesehen ist. Als Anreizsystem dient eine zehnjährige Marktexklusivität.

#### **International tut sich auch was:**

Januar 2001, in Kraft treten der ICH-E11-Richtlinie (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population), diese reguliert die klinischen Studien an Kindern im EU-Gebiet, den USA und Japan.

#### **Was heißt das für Deutschland?**

In Deutschland haben sich Initiativen gegründet, so wie zum Beispiel die der Pädiater, die eine Liste mit mehr als 300 Medikamenten auf Tauglichkeitsprüfung für Kinder vorschlagen. Auch der nationale Arzneimittelhersteller-Verband VFA und auch der internationale Arzneimittelhersteller-Verband FIP haben entsprechende Vorschläge unterbreitet, darin werden die Methoden, die Gesamtorganisation und die Ethik erläutert. Dennoch verhält es sich so, dass seitens des Gesetzgebers keine Initiative ergriffen wird oder die Vorschläge der Verbände und Verbunde berücksichtigt werden, vielmehr konzentriert man sich darauf EU-Richtlinien in nationales Gesetz umzusetzen, und hofft darauf, dass diese Regelungen ausreichend sind.

#### **Wie sehen das die Pharmakonzerne?**

Die Pharmaunternehmen verweisen darauf, dass neben dem Geldfaktor und dem Medizinischen Schwierigkeiten eine Fülle von anderen Schwierigkeiten gibt.

Das größte Problem ist die Patienten Rekrutierung, da die Personengruppe der Kinder eine Minderheit ist und die der Patienten mit einer spezifischen Krankheit

aus dieser Gruppe wiederum eine Minderheit darstellt und schließlich die Ablehnungsrate durch den gesetzlichen Vormund bei schätzungsweise 90% liegt. Dadurch ist also die Studiendurchführung erheblich gestört; in den USA hat man dieses Problem erkannt und zu diesem Zweck ein Netzwerk gebildet, nämlich das sogenannte „PPRU Network“. In Europa versucht man ein ähnliches Netzwerk aufzubauen, es ist aber leider noch in einem sehr frühen Stadium.

Neben der Rekrutierung muss natürlich auch für eine optimale Versorgung und die Auswertung von Testresultaten eine entsprechende Lösung gefunden werden, die dadurch erschwert wird, dass die Patientengruppe weit verstreut ist. Auch für einen umfassenden und passenden (im Sinne, dass er für die Zielgruppe verständlich ist) Informationsfluss muss gesorgt werden.

Eine kindgerechte Darreichungsform eines Wirkstoffs ist auch zu bedenken; Spritzen sind nicht geeignet um Kinder zu behandeln, genauso wenig wie Tabletten. Ideal sind flüssige Formulierungen; leider zeigen Erfahrungsberichte der Pharmakonzerne, dass trotz eifriger Bemühungen (rund 1 000 Versuche) bei bestimmten Wirkstoffen keine flüssige Formulierung gefunden werden können.

### **Zusammenfassung:**

Die tragischen Todesfälle aus vergangenen Arzneimittelskandalen, der verkehrten Anwendung von Arzneimitteln und die Tatsache, dass jedem Patienten geholfen werden muss, wenn man helfen kann, lässt nur einen Schluss zu, man braucht mehr Erkenntnisse aus dem Bereich der Pharmakokinetik (und auch aus der Pharmakodynamik) bei Kindern.

Diese Erkenntnisse dürfen nicht um jeden Preis der Welt „erkauft“ werden, sondern bedürfen eine hohe Sorgfaltspflicht des Experimentators.

Ferner müssen derartige Experimente freiwillig ablaufen, es darf auch keine Beeinflussung der Entscheidung zur Arzneimittelstudie durch Druckmittel erreicht werden.

Zwar sind Regelungen wünschenswert, die „neue“ Präparate für den pädiatrischen Einsatz vorsehen und oder deren Entwicklung aktiv unterstützen, doch dürfen deswegen keinesfalls „alte“ Präparate außer Acht gelassen werden.

Wünschenswert wäre es, wenn sich die Pharmakonzerne von selbst an den „pediatric drug tests“ beteiligen würden und auch der Gesetzgeber ein passendes Umfeld erschaffen würde, in dem derartige Versuche durchgeführt werden können.

### **Quellen:**

- Schweizerische Ärztezeitung; 2001; 82: Nr. 42; Seite 2221 – 2229
- <http://www.vfa.de/extern/d/vfa/positionen/index.html?content=/extern/d/vfa/positionen/1925.html>
- [http://www.plichta.de/deutsch/d\\_a\\_contergan\\_skandal.php](http://www.plichta.de/deutsch/d_a_contergan_skandal.php)
- [http://www.utm.edu/CPPT/archive/CPPTimes\\_Winter2000\\_page2.html](http://www.utm.edu/CPPT/archive/CPPTimes_Winter2000_page2.html)
- [http://tiss.zdv.uni-tuebingen.de/webroot/tf/tfimu01\\_W99\\_1/index.html](http://tiss.zdv.uni-tuebingen.de/webroot/tf/tfimu01_W99_1/index.html)
- Dt. Ärztebl 2001; 98: A 447-449 [Heft 8]