

Fluoride – Bewährtes Mittel in der Kariesprävention?

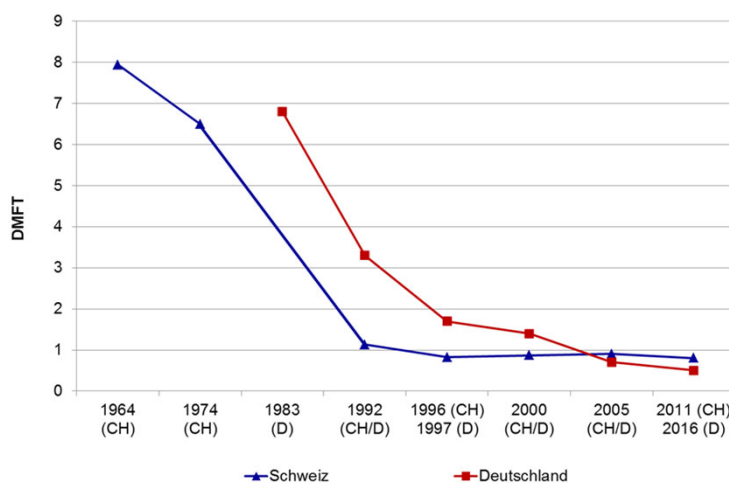
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventivzahnmedizin

Prof. Dr. Nadine Schlüter

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover

Karies – Prävalenz – CH und D

Entwicklung des DMFT bei den 12-Jährigen zwischen 1964 und 2016

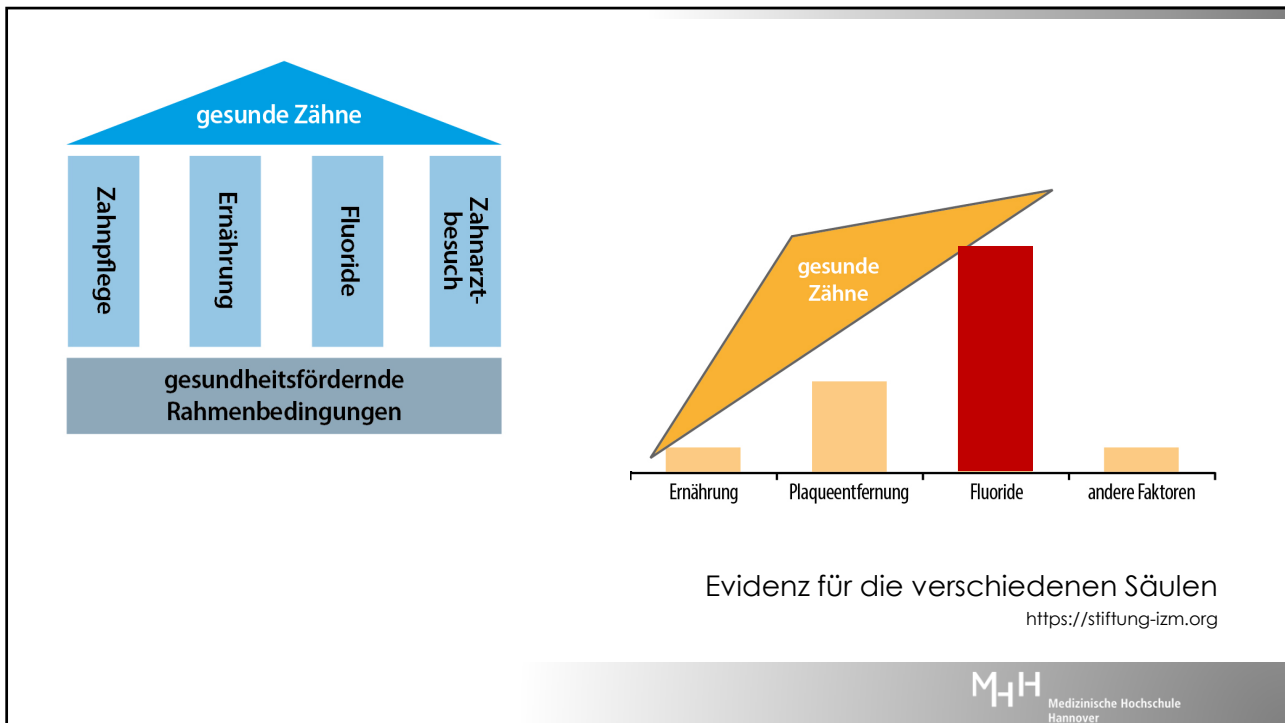


Prophylaxe -
gesetzliche Verankerung

Schweiz: 1962-1965

Deutschland: 1988

M+H
Medizinische Hochschule
Hannover



Fluoride...

- Zahlreiche Forschungsarbeiten über die Effekte von Fluoriden

PubMed.gov

Fluoride AND Caries

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Publication date Display options

MY NCBI FILTERS

14,161 results

Page 1 of 1,417

- Fluoride sind äußerst effektiv...



Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents (Review)

Marinho VCC, Chong LY, Worthington HV, Walsh T



Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents (Review)

Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Chong LY



Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents (Review)

Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE

In Überarbeitung

Koordination
Prof. Dr. Ulrich Schiffner



Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überprüft

083-001 „Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe“

aktueller Stand: 01/2013

publiziert bei:



AWMF-Register Nr. 083/001 Klasse: S2k

S2k-Leitlinie "Fluoridierungsmaßnahmen zur Kariesprophylaxe"

Stand 23.01.2013

Update der Leitlinie AWMF Register-Nr. 083-001

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

ZAHNMEDIZIN



S2k-Leitlinie (Langversion)

Kariesprophylaxe bei bleibenden Zähnen – grundlegende Empfehlungen

AWMF-Registernummer: 083-021

Stand: Juni 2016

Gültig bis: Mai 2021

Federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ)

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Derzeit in Überarbeitung

Aufwertung der S2k-Leitlinie zur S3-Leitlinie

Autoren
Prof. Dr. Werner Geurtsen
Prof. Dr. Elmar Hellwig
Prof. Dr. Nadine Schlüter

Leitlinienkoordination
Prof. Dr. Stefan Rupf

ZAHNMEDIZIN

S3-Leitlinie (Langfassung)
Kariesprävention bei bleibenden Zähnen – grundlegende Empfehlungen

AWMF-Registernummer: 083-021
Stand: xxxxxx
Gültig bis: xxxxxx

Federführende Fachgesellschaften:
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ)

MHH Medizinische Hochschule Hannover

Fluoride –
Möglichkeiten
der Applikation

MHH Medizinische Hochschule Hannover

Fluoridprophylaxe

systemisch

- Wasserfluoridierung
 - Leitungswasser
 - Mineralwasser (ab 1,5 mg/L deklarationspflichtig)
- Speisesalzfluoridierung
- Fluoridtabletten

lokal

- Fluorid-Lacke
- Fluorid Gelees
- Zahnpasten
- Mundspüllösungen

Systemische Fluoridierung – Fragen...

- Schützt während der Zahnbildung oder nach Zahndurchbruch in den Zahnschmelz inkorporiertes Fluorid („Fluorapatit“) lebenslang vor Karies?
- Gibt es Beweise für eine pränatale und /oder präeruptive kariespräventive Wirkung von Fluorid?
- Ist die Gabe von Fluoridtabletten noch sinnvoll?

Reaktionsmechanismus systemische Fluoridierung

Schmelz von Haifischzähnen enthält reines FAP mit 30.000 - 40.000 ppm Fluorid.

Humaner Schmelz enthält 500 ppm Fluorid.

Die Säurelöslichkeit ist etwa gleich hoch.

Demnach ist der kariespräventive Effekt präeruptiv eingelagerten Fluorids praktisch vernachlässigbar.



Ögaard, J Dent Res 69, 813 (1990); Ögaard et al., Scand J Dent Res 990, 372 (1991)

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Fluorid während der Schwangerschaft

Welche Auswirkungen hat eine Fluoridsupplementierung für schwangere Frauen, um Karies an den Milchzähnen ihrer Kinder zu verhindern? (Cochrane Clinical Answers – M. Dorri, März 2018)

„Die Daten deuten nicht darauf hin, dass Fluoridzusätze für schwangere Frauen Karies [...] bei deren Kindern verhindern können.“ (Niedrige Evidenz – Ergebnisse einer Studie)

Eine **Fluoridakkumulation im Oberflächenschmelz ist nicht zu erwarten**, da die Mineralisation der bleibenden Zähne vor der Geburt noch nicht weit genug vorangeschritten ist.

(Thylstrup, J Dent Child, 1981)

Es gibt **keinen Unterschied im Kariesbefall** von Kindern (5 Jahre), deren Mütter während der Schwangerschaft Fluoridtabletten nahmen im Vergleich zu Kindern, deren Mütter ein Placebo erhielten.

(Leverett et al., Caries Res, 1997; Takahashi et al. Cochrane Review 2017)

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Effekt der Beendigung der Trinkwasserfluoridierung in Antigo, Wisconsin, im Jahr 1960.

(Lemke et al., JADA 1970)

Kariesprävalenz der Milchzähne bei Kindern in Antigo

1960 def = 2,5 (TWF von Geburt bis Untersuchung)

1964 def = 4,8 (TWF bis Milchzahndurchbruch)

1966 def = 5,3 (TWF nur pränatal)

=> Das spricht eindeutig für die lokale Wirkung des Fluorids

Cochrane Clinical Answers – A. Gupta, Juli 2019

Welche Auswirkungen hat die Wasserfluoridierung auf Karies und Fluorose bei Kindern?

„Es gibt Hinweise darauf, dass die Fluoridierung von Wasser Karies bei Kindern verringert [...] und die **Zahl der kariösen, fehlenden und gefüllten Milchzähne reduziert**.

Fluorose ist [...] dosisabhängig. Bei einem Fluoridgehalt von **0,7 ppm** liegt die Wahrscheinlichkeit [für Fluorose; ...] bei **12%**, und die Wahrscheinlichkeit steigt um **2,9%** mit jeder Erhöhung des Fluoridgehalts um 1 ppm.“

(Iheozor-Ejiofor et al. Cochrane Review 2015)

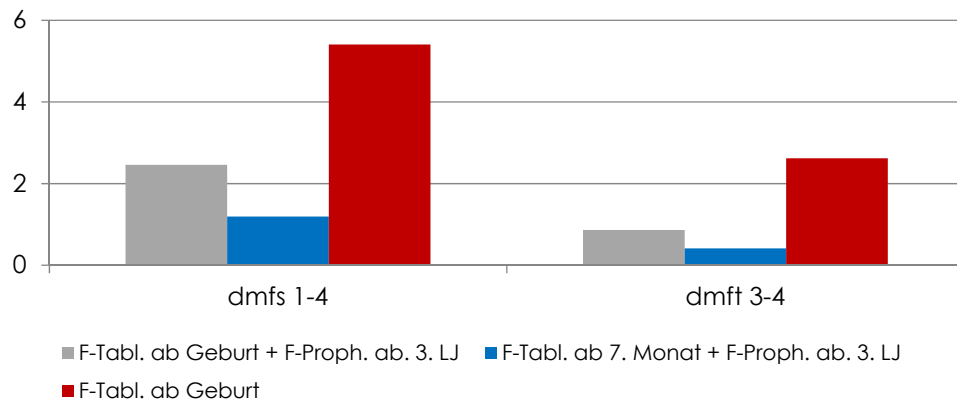
Kariesbefall von Kindern nach unterschiedlich langer Applikation von Fluoridtabletten

(E. Reich et al., Dtsch Zahnärztl Z 47, 232-234, 1992)

A: 4 Monate gestillt, 0,25 mg F ab Geburt (Tabl.), 3 LJ: lokale Fluoridprophylaxe (n=50)

B: 4 Monate gestillt, 0,25 mg F ab 7. Monat (Tabl.), 3 LJ: lokale Fluoridprophylaxe (n=37)

C: Vor dem 4. Monat abgestillt, 0,25 mg F ab Geburt (Tabl.), keine weiteren Empfehlungen (n=67)



Systemische Fluoridwirkung

- Der präeruptive Einbau von Fluorid in den Zahn ist unzureichend, um eine messbare Säureresistenz zu bewirken.

(Featherstone, Comm Dent Oral Epidemiol 27, 31-40, 1999)

- Von Geburt an in einem Gebiet mit optimaler Fluoridkonzentration im Trinkwasser zu leben schützt nicht vor Karies, wenn dieses Gebiet verlassen wird.
- Fluoridtabletten sollten langsam im Mund zergehen, damit sie eine lokale Wirkung entfalten können.
- Effekte der topischen Fluorideinwirkung sind entscheidend

=> Mittel der Wahl für die Kariesprävention

Aktuelles Konzept der Fluorid- applikation

Wirkungsmechanismus und modernes Konzept der Fluoridapplikation

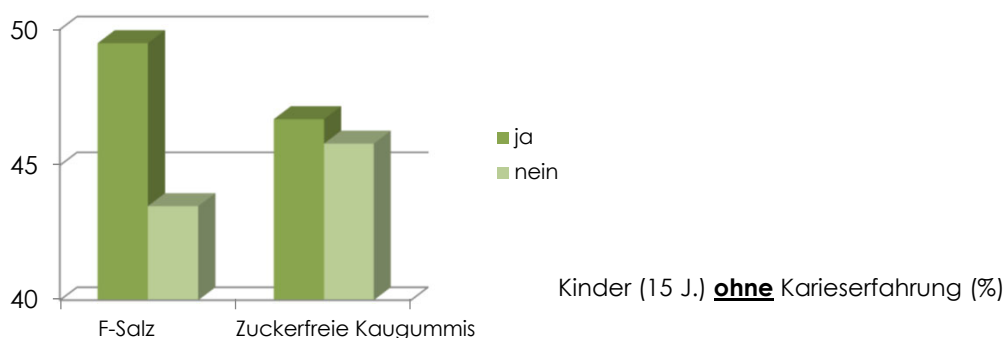
Erhöhung der Fluoridkonzentration in der Mundhöhle
durch häufige Applikation niedrig konzentrierter Fluoride.

Vorteile der Salzfluoridierung

Gleichmäßiger Kochsalzverbrauch = Kontinuität der Fluoridapplikation

Flächendeckende Fluoridverbreitung

Keine „Zwangsmedikation“



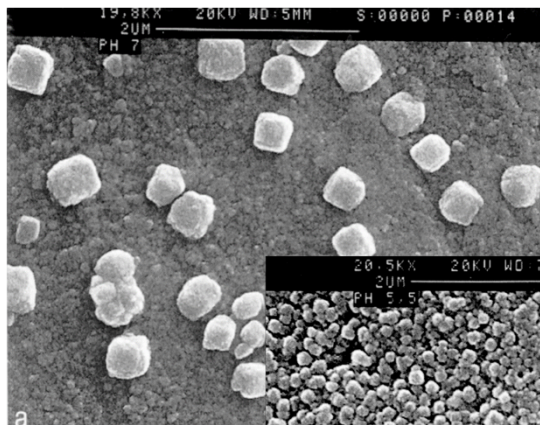
Speisesalzfluoridierung

- Gegen Ende des ersten Lebensjahres beginnt das Kind von der Nahrung der Erwachsenen zu sich zu nehmen
=> auch fluoridiertes Speisesalz
- Kleinkinder nehmen dann etwa 1,4 g Salz bezogen auf 1000 kcal auf (US Health and Nutrition Survey)
- Fluoridhaltiges Speisesalz sollte **immer** verwendet werden
- Fluoridtabletten sind eine Alternative, wenn sie an **jedem** Tag eingenommen werden und **lange im Mund** behalten werden.
- Es ist besser, **konsequent** fluoridhaltiges Speisesalz zu verwenden, wenn in einer Familie eine regelmäßige tägliche Tabletteneinnahme nicht gewährleistet ist.

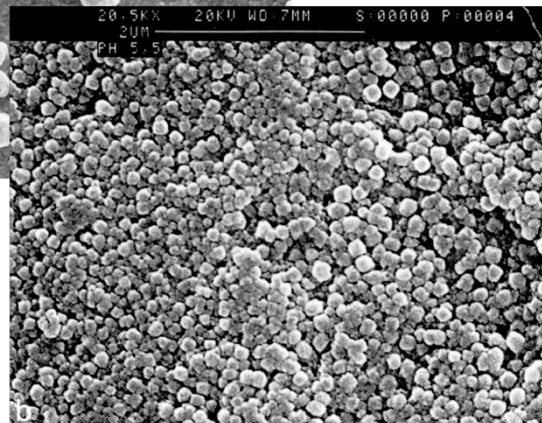
Wirkungsmechanismus und modernes Konzept der Fluoridapplikation

Erhöhung der Fluoridkonzentration in der Mundhöhle durch häufige Applikation niedrig konzentrierter Fluoride.

Ausbildung eines Kalziumfluoridpräzipitats, welches als „slow releasing“-Depot agiert.



CaF₂ Globuli auf dem Schmelz nach Anwendung einer neutralen und sauren NaF-Lösung



Effekt einer topischen Fluoridapplikation

Bildung von Präzipitaten auf der Oberfläche in Abhängigkeit

1. der Konzentration des Präparats
2. der Dauer der Einwirkung
3. des pH-Werts des Präparats
4. der Fluoridart
 - Direkt nach Applikation besonders viel CaF_2 durch SnF_2 , AmF, SDF
 - Nach 5 Tagen Verweildauer wenig Unterschiede zwischen verschiedenen Fluoriden messbar

Cochrane Clinical Answers – A.B. Schenkel, August 2019


Wie wirkt fluoridhaltige Zahnpasta im Vergleich zu nicht fluoridhaltiger Zahnpasta bei der Vorbeugung von Zahnkaries bei Erwachsenen?

Fluoridhaltige Zahnpasta (1000 bis 1100 ppm F) ist **wirksamer** als nicht fluoridhaltige Zahnpasta zur Vorbeugung von Zahnkaries bei Erwachsenen, die in Gemeinden mit fluoridiertem Wasser (< 0,05 bis 0,3 ppm F) leben.

Mäßige Evidenz:

mittlerer Unterschied von **0,53 weniger kariösen, fehlenden oder gefüllten Zahnflächen** (DMFS) bei [...Verwendung] fluoridhaltiger Zahnpasta im Vergleich zu [...nicht] fluoridhaltiger Zahnpasta

Bisherige Empfehlungen




ZENTRUM
ZAHNÄRZTLICHE
QUALITÄT

BASISVORSORGE MIT FLUORIDEN, ZAHNÄRZTLICHE EMPFEHLUNGEN

Jahre	0	2*	4*	6*	8	10	12 →
Fluoridzahnpaste und fluoridiertes Speisesalz		1 x tägl. 2 x täglich		2 x täglich			
		Fluorid-Kinderzahnpaste		Fluorid-Zahnpaste für Erwachsene			
alternativ auch möglich		regelmäßige Verwendung (Haushalt, Gemeinschaftsverpflegung)					
Fluoridzahnpaste und Fluoridtabletten		fluoridfreie Zahnpaste	Fluorid-Kinderzahnpaste	Fluorid-Zahnpaste für Erwachsene			
		nach ärztlicher/zahnärztlicher Verordnung; 1 x täglich lutschen					

* Bei Kindern unter 6 Jahren soll die tägliche Fluorid-Gesamtaufnahme 0,05-0,07 mg F/kg Körpergewicht nicht überschreiten

Tablettenfluoridierung: => Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Handlungsempfehlungen des bundesweiten Netzwerks „Gesund ins Leben“ (Berg et al. Monatsschr Kinderheilkd 2021)

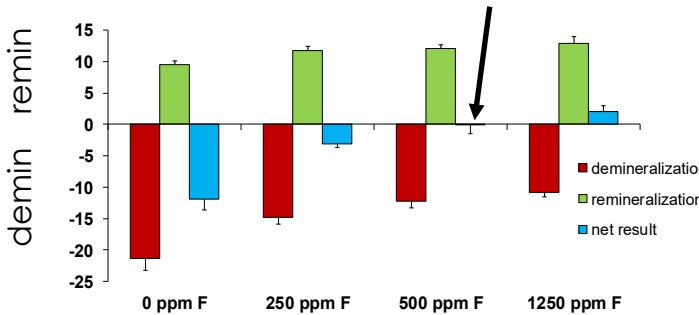


Medizinische Hochschule Hannover

Effektivität von Kinderzahnpasten


pH-Cycling-Modell mit Kinderzahnpasten gestestete Konzentrationen:

- 0 ppm F
- 250 ppm F
- 500 ppm F
- 1250 ppm F



Fluoride Concentration (ppm F)	Demineralization (Red)	Remineralization (Green)	Net Result (Blue)
0 ppm F	-22	10	-12
250 ppm F	-15	12	-2
500 ppm F	-12	12	0
1250 ppm F	-10	13	3

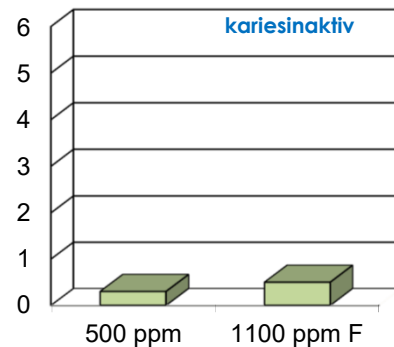
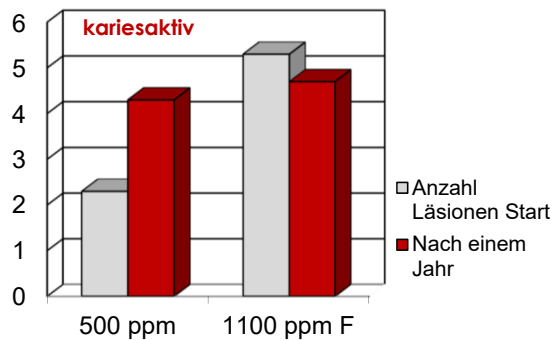
van Loveren et al., 1998



Medizinische Hochschule Hannover

Effektivität von Kinderzahnpasten

- Randomisierte, einfach verblindete Studie, 60 kariesaktive und 60 kariesinaktive Kinder
- Anzahl aktiver, nicht-kavittierter Läsionen Baseline/nach einem Jahr
- 3mal täglich Zähnebürsten:
 - 500 ppm ZP (30 Kinder)
 - 1000 ppm ZP (30 Kinder)



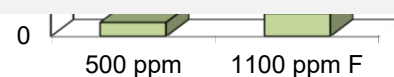
Lima TJ, Ribeiro CC, Tenuta LM, Cury JA: Low-fluoride dentifrice and caries lesion control in children with different caries experience: a randomized clinical trial. Caries Res 42:46-50 (2008).

Effektivität von Kinderzahnpasten

- Randomisierte, einfach verblindete Studie, 60 kariesaktive und 60 kariesinaktive Kinder
- Anzahl aktiver, nicht-kavittierter Läsionen Baseline/nach einem Jahr
- 3mal täglich Zähnebürsten:
 - 500 ppm ZP (30 Kinder)
 - 1000 ppm ZP (30 Kinder)

Kinder mit **geringer** Kariesaktivität:
500 ppm Zahnpasta ausreichend

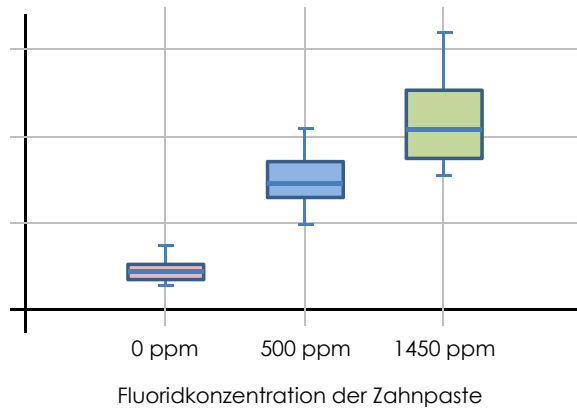
Kinder mit **hoher** Kariesaktivität:
zusätzliche Maßnahmen erforderlich



Lima TJ, Ribeiro CC, Tenuta LM, Cury JA: Low-fluoride dentifrice and caries lesion control in children with different caries experience: a randomized clinical trial. Caries Res 42:46-50 (2008).

Fluoridaufnahme in den Zahnschmelz

Fluoridkonzentration in
Zahnschmelzproben



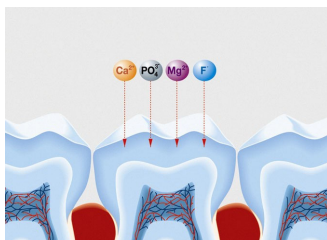
Signifikant höhere
Fluoridaufnahme bei
1450 ppm
im Vergleich zu
500 ppm

(Klimek & Ganss, GABA interner Bericht 2004)

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Was geschieht nach dem Zahndurchbruch?

Sekundäre Mineralisation



Sekundäre Mineralisation
durch Einlagerung von
Kalzium-, Phosphat-,
Magnesium- und Fluorid-
Ionen

- Zahnschmelz direkt nach Durchbruch noch nicht vollständig ausgehärtet!
- „Reifungsprozess“ über ca. zwei Jahre Mineralieneinlagerung aus dem Speichel in den Schmelz
=> „**sekundäre Mineralisation**“
- Fluorid in der Mundhöhle fördert diese Mineralisation
- **500 ppm sind dafür zu wenig**
=> **kein ausreichender Kariesschutz für die (bleibenden) Zähne**

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Cochrane Clinical Answers – A.B. Schenkel, August 2019

Wie wirken verschiedene hoch- und niedrigkonzentrierte Fluoridzahnpasten im Vergleich zur Kariesprävention bei Kleinkindern?

Fluoridhaltige Zahnpasta (1500 ppm F) ist wirksamer als nicht fluoridhaltige Zahnpasta zur Vorbeugung von Zahnkaries bei Kleinkindern (ein bis vier Jahre alt).

Die Nachweise für die Auswirkungen verschiedener Fluoridkonzentrationen sind begrenzter, aber es wurde ein Dosis-Wirkungs-Effekt für D(M)FS bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. [...] Die Wahl der Fluoridzahnpaste-Konzentration für Kleinkinder sollte gegen das Risiko einer Fluorose abgewogen werden.

(Walsh et al. Cochrane Review 2019)

Neue Empfehlungen zur Anwendung von Kinderzahnpasten

Alter	Konzentration	Häufigkeit	Menge
Ab Durchbruch des ersten Zahnes bis zum 2. Geburtstag	500 ppm	2 mal tgl.	erbsengroß
	alternativ		
	1000 ppm	2 mal tgl.	reiskorngroß
Vom 2. bis zum 6. Geburtstag	1000 ppm	2 mal tgl.	erbsengroß
Zusätzlich fluoridiertes Speisesalz mit Beginn der Teilnahme des Kindes an der Familienverpflegung			

- *Neue Empfehlungen für Kinderzahnpasten beschlossen von DGPZM gemeinsam mit DGZ, DGKIZ, Bundesverband der ZÄ/ZA des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (BZÖG) und der Bundeszahnärztekammer (BZÄK)
- vorgestellt in einer Pressekonferenz am 27.09.2018.

- Bei Beginn der Verwendung fluoridhaltiger Zahnpasta unter 12 Monaten => erhöhtes Fluoroserisiko möglich (schwache Evidenz)
- Bei Verwendung von Fluoridzahnpaste im Alter von 12 bis 24 Monaten => keine Evidenz
- Bei erhöhtem Fluorose-Risiko (bspw. Fluorid im Trinkwasser) => unter 6 Jahren Fluoridgehalt auf weniger als 1000 ppm senken

(Wong et al. Cochrane Review 2010)

Kinderzahnpasten: Forderungen an die Industrie

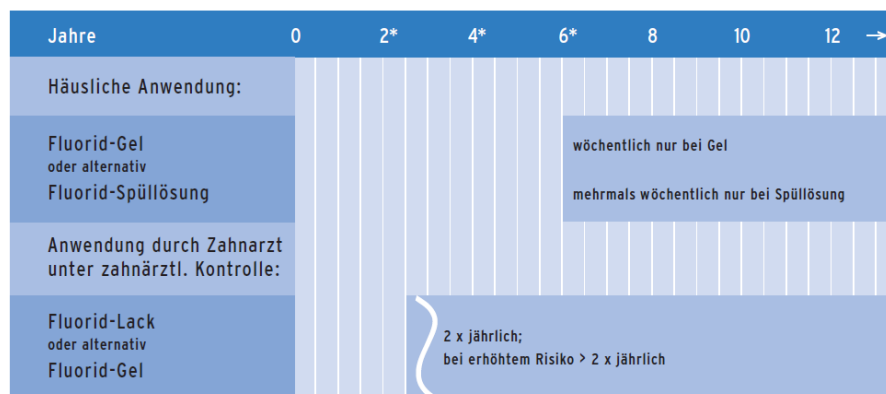
- Kinderzahnpasten:
Tubenöffnung, welche die Applikation einer **reiskorn-** bzw. **erbsengroßen** Menge ermöglicht
- Abbildung der Menge auf der Tube
- Anpassung der **Viskosität** von Kinderzahnpasten
=> Applikation der reiskorn-/erbsengroßen Menge auf die Zahnbürste
=> gleichmäßige Verteilung in der Mundhöhle

Begleitende Empfehlungen zur Anwendung von Kinderzahnpasten

- Maßnahmen zur **Erhöhung der Akzeptanz** des täglichen Zähneputzens ab dem ersten Zahn
- Maßnahmen zur Etablierung einer **mundgesunden Ernährung** (z.B. Reduktion des Zuckerkonsums)

Zusätzliche Empfehlungen zur Anwendung von Fluoriden

MÖGLICHE ZUSÄTZLICHE FLUORIDIERUNGSMASSNAHMEN, INSBESONDERE BEI ERHÖHTEM KARIESRISIKO



* Bei Kindern unter 6 Jahren soll die tägliche Fluorid-Gesamtaufnahme 0,05-0,07 mg F/kg Körpergewicht nicht überschreiten

Besondere Fluoride (SnF₂, SDF, AmF) sind bei einem normalen Kariesrisiko nicht effektiver als Natriumfluorid (NaF)

Effektivität einer hochkonzentrierten Fluoridzahnpaste in Bezug auf eine Schmelzdemineralisation während einer kieferorthopädischen Behandlung

Randomisierte kontrollierte klinische Studie

424 gesunde 11-16 Jährige

Entweder 1450 ppm F-Zahnpaste
Oder 5000 ppm F-Zahnpaste.

Dauer der Behandlung im Mittel 1,8 Jahre



Weniger White Spot Lesions nach hochkonzentrierter Zahnpaste (32%)
(Sonesson et al. Eur J Orthod 2014)

Während der festsetzenden KFO-Behandlung kann die tägliche Anwendung einer 5000 ppm F-Zahnpaste empfohlen werden (niedrige Evidenz) – bessere Effektivität durch prof. Anwendung von F-Lacken.
(Benson et al. Cochrane Review 2019)

Effekte von hochkonzentrierten Fluoridzahnpasten

	1450 ppm	5000 ppm
Während des Putzens im Speichel	100 ppm	700 ppm
Direkt nach dem Putzen im Speichel	50 ppm	100 ppm
⇒ Ab 100 ppm F im Speichel: Bildung von Kalziumfluorid auf der Zahnoberfläche		
Konzentration in der Plaque	10 ppm	14 ppm
⇒ Ab 10 ppm in der Plaque: Einfluss auf den Plaquestoffwechsel		
⇒ Reduzierte Laktat produktion		
⇒ Reduzierte Plaque werte bei Kindern, Erwachsenen und Senioren		
“5000 ppm F Zahnpaste 3x/Tag => Bedingungen, die eine Kariesentwicklung erschweren”		

Fluoridhaltige Gele und Fluide

- 21% (95% KI: 14-28%) Kariesreduktion
- Für Schulkinder mit erhöhtem Kariesrisiko
- Überwachtes Putzen 1x pro Woche
- Traytechnik möglich
 - Geringe Menge verwenden (2 ml)
 - Patient bei der Applikation beobachten, aufrecht setzen
 - Während und nach der Applikation (4-6 Minuten) absaugen



Marinho et al. Cochrane Review 2015

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Mundspüllösungen

- 0,2% F (wöchentlich)
- 0,025% bis 0,05% F (täglich)
- Wenig zusätzlichen Effekt bei Patienten, die ihre Zähne überwacht putzen
- Bei Patienten mit nicht überwachter Mundhygiene: **10-20%** Kariesreduktion (Zimmer, Caries Res 2001)
- Kariesreduktion um **27%/23%** (DMFS/DMFT) bei Kindern und Jugendlichen bei überwachtem Spülen
- Fluoridspüllösungen bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfehlenswert, da sie eventuell zu viel verschlucken

Marinho et al. Cochrane Review 2016

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

Fluoridlackapplikation

Bei Kindern und Jugendlichen, vor allem solchen mit erhöhtem Kariesrisiko, soll **zweimal jährlich** eine Applikation eines fluoridhaltigen Lackes erfolgen.

Die lokale Fluoridlackapplikation kann **unabhängig von bereits durchgeführten**, breitenwirksamen Fluoridierungsmaßnahmen durchgeführt werden.

Bei Patienten mit stark **erhöhtem Kariesrisiko** soll die Frequenz der Fluoridapplikation mehr als zweimal (**in der Regel viermal**) pro Jahr betragen, weil dann eine verbesserte kariesreduzierende Wirkung zu erwarten ist.

Es wurden **keine toxisch relevanten Plasmalevel** bei Vorschulkindern oder Schulkindern nach Lack-Applikation nachgewiesen

(Ekstrand, 1980)

Fluoridlacke

0,1 %	Fluor Protector	(Ivoclar Vivadent, <i>Silanfluorid</i>)
1,0 %	elmex fluid	(Gaba, <i>Aminfluorid</i>)
2,3 %	Duraphat	(Colgate, <i>Natriumfluorid</i>)
2,3 %	Fluoridin N5	(Voco, <i>Natriumfluorid</i>)
5,2%	Tiefenfluorid	(Humanchemie, <i>Magnesiumfluorosilikat, Kupfer-II-Fluorosilikat</i>)
5,5 %	Bifluorid 12	(Voco, <i>NaF und CaF₂</i>)

- DMFS: 43% (DMFT: 44%) Kariesreduktion
- dmfs: 37% (dmft: 65%) Kariesreduktion
- Im Vergleich zu Placebolacken
- Unabhängig von anderen Fluoridierungsmaßnahmen, Kariesschweregrad

Hydroxylapatitpräparate

- Mit und ohne Fluorid erhältlich
- Hydroxylapatit – Form meist unbekannt
 - Nano-Hydroxylapatit
 - Mikro-Hydroxylapatit
 - Hydroxylapatit
 - Zink-Carbonat-Hydroxylapatit
- Kalzium-Phosphat-Mineral, das sich vom hochstrukturierten Hydroxylapatitkristall des Zahnschmelzes deutlich unterscheidet
- Nano-Partikel zeigen in vitro eine Wirkung, Mikro-Partikel nicht
- Keine klinischen Studien, keine belastbaren in situ Studien

Hydroxylapatitpräparate

- ein neuer Wirkstoff müsste die Wirkung von Fluoriden übertreffen, Kombinationspräparate (Fluorid + neuer Wirkstoff) müssen bessere Wirkungen zeigen als Fluorid allein
- Studien meist „Non-Inferiority“- oder „Äquivalenzstudien“ – tolerieren in gewissen Grenzen auch Unterlegenheit (in HAP-Studien etwa 20%)
 - von vielen Autoren als unethisch abgelehnt –
- Es ist aus ethischer Sicht zumindest problematisch, Patienten – möglicherweise sogar Kinder oder Jugendliche – Risiken aus der Anwendung von Wirkstoffen mit unbekannter Wirkung auszusetzen



16.11.2018