

Ausschreibung

Initiative Kinderarzneimittel

Die „Initiative Kinderarzneimittel GmbH“, der Experten verschiedener Einrichtungen aus Pädiatrie, klinischer Pharmakologie, Pharmazie und Pharmaverbänden angehören, wurde mit Unterstützung des Arzneimittelherstellers Hexal gegründet.

Ziel dieses industrieunabhängigen Gremiums ist es, Arzneimittelstudien im Kindesalter aus Klinik und Grundlagenforschung, insbesondere auch im Sinne einer Anschubfinanzierung, zu fördern, um dadurch insgesamt die Arzneimittelsicherheit im Kindesalter zu verbessern.

Forschungsanträge sind bis zum 1. Dezember 2004 in 6facher Ausfertigung an den Vorsitzenden des Beirats zu richten:

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. D. Reinhardt

Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lindwurmstr. 4, 80337 München

Die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin,
Kommission für ethische Fragen, informiert:

Forschung an Kindern für Kinder

Das Problem

Forschung am Menschen wird prinzipiell nur dann als zulässig angesehen, wenn der Proband nach genauer Aufklärung selbst seine Einwilligung gegeben hat.

Kinder sind aber nur ihrem Entwicklungsstand entsprechend aufklärbar und einwilligungsfähig für eine konkrete Maßnahme, wie es ein Forschungsvorhaben darstellt. Daher können in der Regel nur die Sorgeberechtigten nach entsprechender Aufklärung ihre Zustimmung erteilen. Minderjährige sind entsprechend ihrem Entwicklungsstand und ihrer Einsichtsfähigkeit dabei einzubeziehen.

Rechtslage

Ein auf jede Forschung am Menschen bezogenes Gesetz existiert nicht. Wie die Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer im April 2004 ausgeführt hat (12), schließt unser Grundgesetz (GG) - unter strengen Kautelen - sogar fremdnützige Forschung sowohl bei selbst einwilligungsfähigen als auch bei nicht selbst einwilligungsfähigen Personen nicht aus. Sehr viel restriktiver sind das Arzneimittelgesetz (AMG) und das diesem in vielen Punkten analoge Medizin-Produkte-Gesetz (MPG), die sich aber nur auf Studien mit Pharmaka bzw. Medizin-Produkten beziehen:

§ 40 Abs. 4 des derzeit (noch) gültigen Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln („Arzneimittelgesetz“, AMG), Stand 2002, lässt eine Arzneimittelprüfung bei Minderjährigen dann zu, wenn 1. das Mittel zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist, 2. seine Anwendung nach wissenschaftlicher Erkenntnis angezeigt ist, beim Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor diesen zu schützen, 3. die Prüfung an

Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lässt, und 4. der gesetzliche Vertreter (nicht alternativ ein Betreuer, s.u.!) informiert zugestimmt hat. § 41 AMG bestimmt u.a., dass auch bei nicht geschäftsfähigen und nicht einsichtsfähigen Personen nach informierter Zustimmung des gesetzlichen Vertreters die klinische Prüfung eines zur Behebung der Krankheit des Patienten geeigneten Arzneimittels zulässig ist, wenn diese Prüfung nach wissenschaftlicher Erkenntnis angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. § 41 beschreibt das, was als Heilversuch bezeichnet wird.

§ 20 Abs. 4 des Gesetz über Medizinprodukte („Medizin-Produkte-Gesetz“, MPG) in der Fassung vom 7. Aug. 2002 lässt die Prüfung medizinischer Produkte bei Minderjährigen dann zu, wenn 1. diese Produkte geeignet sind, Krankheiten zu erkennen oder zu verhindern, 2. geeignet sind, Krankheiten zu erkennen oder vor diesen zu schützen, 3. die Erprobung bei Erwachsenen nicht möglich ist, und 4. die informierte Zustimmung des gesetzlichen Vertreters oder Betreuers (sic!) vorliegt. Eine in der gesetzlich vorgeschriebenen Form zusammengesetzte Ethik-Kommission muss der Prüfung zugestimmt haben (§ 20, 8 MPG). Unabhängig von Minderjährigkeit lässt das MPG Prüfungen bei nicht Geschäftsfähigen beliebigen Alters zu, wenn diese Prüfungen geeignet sind, Leben zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu erleichtern (§ 21, 1 MPG). Bei nicht Geschäftsfähigen ist die informierte Einwilligung des gesetzlichen Vertreters erforderlich (§ 21, 2 MPG).

Warum Forschung an Kindern?

Kinder sind psychisch und somatisch keine kleinen Erwachsenen, kleine Kinder

sind nicht vergleichbar mit großen Kindern, Neugeborene sind nicht einfach kleine Kinder. Jedes Kindesalter hat seine physiologischen und psychologischen Besonderheiten. Diese Besonderheiten bedürfen der Erforschung, will man Kinder entsprechend ihrer Besonderheiten behandeln können. Medikamente werden je nach Lebensalter verschieden verstoffwechselt und ausgeschieden, Wirkungen und Nebenwirkungen zeigen altersspezifische Unterschiede. An Erwachsenen gemachte Erfahrungen sind auf Kinder nicht ohne weiteres übertragbar. Kinder entwickeln sich und wachsen, Erwachsene haben diese Entwicklung abgeschlossen. Schließlich gibt es bei Kindern Krankheiten, die bei Erwachsenen nicht vorkommen, z.B. alle Störungen der postnatalen Adaptation. Also muss Forschung an Kindern möglich sein, denn es ist Forschung für Kinder, die sonst von diagnostischen und therapeutischen Fortschritten ausgeschlossen bleiben müssten.

Das Problem stellt sich besonders eindrücklich dar bei der Prüfung neuer Arzneimittel: Diese werden an Erwachsenen geprüft und dann für diese zugelassen. Folgen keine Prüfungen bei Kindern, dann werden diese Mittel für Kinder nicht zugelassen. Andererseits ist es weder medizinisch noch ethisch vertretbar, Kindern neue effiziente Therapieformen vorzuenthalten. Gibt der Kinderarzt aus guten medizinischen Gründen nicht ausdrücklich für Kinder zugelassene Medikamente („off label use“), dann werden erhöhte Anforderungen an Aufklärung und Dokumentation erforderlich, da in diesen Fällen Studien zur Arzneimittel-Sicherheit speziell bei Kindern noch fehlen. Die Kostenträger können die Bezahlung dieser Medikamente ablehnen und die Kosten dem verordnenden Arzt auferlegen. Wendet der Kinderarzt diese Arzneimittel nicht an, dann handelt er medizinisch unzumutbar, eventuell geradezu fehlerhaft. Der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte hat auf diesen Missstand nachdrücklich hingewiesen (1). Nach mehreren einschlägigen Studien sind rund 50% der in der Kinderheilkunde regelmäßig verabreichten Medikamente für das Anwendungsgebiet oder das entsprechende Alter nicht zugelassen; 67% aller hospitalisierten Kinder, darunter 90% der Neugeborenen, erhielten für ihr

Lebensalter nicht zugelassene Medikamente (3, 4, 8, 11).

Einwilligungsfähigkeit des Studienteilnehmers vs. Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter

Mit einer nicht selbst getroffenen Einwilligung wird die Autonomie des Studienteilnehmers übergangen. Deshalb werden an diese klinischen Studien besondere Anforderungen gestellt. Studienleitung sowie Eltern, die üblicherweise als gesetzliche Vertreter fungieren, haben hierbei in besonderer Weise sowohl das Kindeswohl als auch den Kindeswillen zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für gruppennützige Forschungsvorhaben, die in der Regel nicht dem individuellen Studienteilnehmer zu Gute kommen. Risiken und Nutzen dieser Studien müssen besonders sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Begründet wird die Befürwortung einer gruppennützigen Forschung damit, dass die Weiterentwicklung medizinischer Diagnose- und Therapie-Möglichkeiten auch im Interesse von Kindern liegt (5).

Eigennützige vs. fremdnützige Forschung

Prüfungen von Arzneimitteln und von Medizinprodukten sind unter den oben beschriebenen gesetzlichen Vorgaben bei Minderjährigen zulässig, wenn diese davon voraussichtlich einen gesundheitlichen Vorteil haben oder wenn ihre Krankheit damit voraussichtlich erfolgreich zu behandeln ist. Man kann diese Art der Studien als eigennützige Studien bezeichnen.

Fremdnützige Forschung dagegen bedeutet, dass die Ergebnisse einer Studie den Studienteilnehmern selbst keinen unmittelbaren gesundheitlichen Vorteil bieten oder voraussichtlich bieten werden. Es geht vielmehr um Studien, die in erster Linie dem Wissenszuwachs dienen, aber auch auf diesem Wege zu besserem Verständnis von Krankheiten und damit zu neuen Therapieansätzen führen können. Eine besondere Form fremdnütziger Forschung stellt die gruppennützige Forschung dar, bei der entweder die entsprechende Altersgruppe oder die entsprechende Gruppe der Erkrankten einen potentiellen Nutzen hat. Der Novellierungsent-

wurf von 2003 für das AMG, notwendig geworden zur Anpassung an EU-Recht, sieht bei Minderjährigen in § 41, 2, Satz 2 erstmals auch den Begriff des Gruppennutzens vor: Eine klinische Prüfung soll auch dann erlaubt sein, wenn diese Studie für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie der Proband, mit einem direkten Nutzen verbunden ist. Die DAKJ befürwortet die Einfügung eines solchen Passus in das AMG.

Studienplanung

Allerdings sind hier besonders strenge Maßstäbe anzulegen, was die mögliche Gefährdung, aber auch die Belästigung und eventuelle Ängstigung kindlicher Probanden angeht. Dazu gehört auch das Nachdenken über die Berechtigung und den Sinn, Studien durchzuführen, die anderenorts gerade schon laufen; man sollte unnötige Mehrfach-Untersuchungen vermeiden bzw. sich kooperativen Studien anschließen. Die Kontaktnahme zu inzwischen existierenden Koordinationszentren für Klinische Studien (7, 9) ist daher zu empfehlen. Es ist andererseits durch Meta-Analysen immer wieder gezeigt worden, dass gleichartige Studien mit gleicher oder sehr ähnlicher Fragestellung zu durchaus verschiedenen Resultaten geführt haben. Nicht selten haben erst solche Meta-Analysen auf der Basis zahlreicher gleicher oder ähnlicher Studien zu einer korrekten Beurteilung von Forschungsergebnissen geführt. Hilfreich wäre in diesem Zusammenhang eine allgemein zugängliche Registrierung auch und gerade ergebnisloser Studien.

Goldstandard für vergleichende therapeutische Studien ist die randomisierte kontrollierte Studie. Allerdings gibt es Krankheiten oder Krankheitsgruppen, die selten oder in sich inhomogen sind. Bei diesen kann die Zahl vergleichbarer Probanden derartig klein sein, dass randomisierte Studien nicht durchführbar sind. Dies gilt in besonderem Maße für das Kindesalter und hier speziell für Therapiestudien bei seltenen Krankheiten. Es handelt sich dann um nicht randomisierte, aber dennoch streng standardisierte Studien, die einer strikten wissenschaftlichen Überwachung unterliegen und, wo immer möglich, multizentrisch durchgeführt werden.

Ohne solche Studien wären z.B. einige der eindrucksvollen Fortschritte in der Behandlung maligner Krankheiten des Kindesalters nicht zustande gekommen. Andererseits wird immer dort, wo dies realisierbar ist, die randomisierte kontrollierte Studie vorgezogen, z.B. bei Therapie-Optimierungs-Studien. Heilversuche mit wissenschaftlicher Begleitung können kontrollierte Studien nicht ersetzen, da bei ersteren Zufälle, Erwartungshaltungen und ein gesteigertes Problembewusstsein zu irreführenden Ergebnissen und damit zu potentiell gefährlichen Schlussfolgerungen führen können. Das gilt streng genommen auch für alle historisch vergleichenden Studien, bei denen nicht zu kontrollierende Variablen zu Fehlschlüssen führen können. Dennoch kann man auf historische Vergleiche nicht von vorne herein verzichten. Man ist berechtigt diese durchzuführen, wenn noch gar kein dem Vergleich dienender Behandlungsstandard existiert, oder, sofern es ihn gibt, er zu unbefriedigenden Ergebnissen führte. Nur bei ausschließlich messenden Studien, wie z.B. bei der Erforschung der Pharmakokinetik von Arzneimitteln, ist die randomisierte kontrollierte Studie von vorne herein unnötig, da hierbei nichts miteinander verglichen wird.

Auch bei der Anwendung bereits für Minderjährige zugelassener Medikamente oder Medizinprodukte bedarf es therapiebegleitender Studien, um Wirksamkeit, Sicherheit und optimierte Anwendung zu überprüfen und weiter zu entwickeln.

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

Im Gegensatz zu den hier besprochenen interventionellen Studien sind rein beobachtende Studien problemlos, sofern Freiwilligkeit und informierte Zustimmung beachtet werden. Beispiele wären die Erfassung von Körpermaßen, die man als Kriterien für eine normale körperliche Entwicklung von Kindern benötigt, die Bestimmung der Sehschärfe in Abhängigkeit vom Lebensalter, oder Beobachtungen zum Lernverhalten. Diese werden weder

vom AMG noch vom MPG erfasst, sie orientieren sich am ärztlichen Standesrecht.

Risiken und Belastungen durch Studien

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

Internationale Empfehlungen

Alle Maßstäbe zu Planung und Durchführung von Studien sind ausführlich besprochen und niedergelegt in den u. zitierten Verlautbarungen der CESP (Confederati-

on of European Specialists in Paediatrics) vom Jahre 2002, denen sich die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin (DAKJ) ausdrücklich anschließt (2, 6, 8, 10). Die DAKJ empfiehlt allen Kolleginnen und Kollegen, die Studien planen und durchführen, diese Grundsätze zu beachten.

Literatur

Eine vollständige Literaturliste steht unter <http://www.dakj.de/index.php?id=92> im PDF-Format zum Ausdruck zur Verfügung.

Kommission für ethische Fragen der DAKJ

Dr. med. Andrea Dörries (Bonn), Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel (Frankfurt), Dr. med. Hans-Joachim Landzettel (Darmstadt), Dr. med. Hans-Helmut Richardt (Iserlohn), Prof. Dr. med. Volker von Loevenich (Frankfurt, Vorsitzender), Prof. Dr. jur. Gabriele Wolfslast (Gießen)

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer

Generalsekretär
Eichendorffstr. 13, 10115 Berlin
Tel.: 030.4000588-0, Fax: 030.4000588-88
e-Mail: kontakt@dakj.de
Internet: www.dakj.de

Preis Ausschreibungen

Arthur-Schlossmann-Preis

Die Sächsisch-Thüringische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie wird auf ihrer Jahrestagung am 08./09.04.05 in Leipzig erneut den Arthur-Schlossmann-Preis vergeben. Er besteht aus einer Urkunde und einer finanziellen Zuwendung von 1.500 Euro.

Mit dem Preis sollen wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendmedizin sowie Kinderchirurgie ausgezeichnet werden. Die Arbeiten brauchen noch nicht veröffentlicht

zu sein, doch sollte die Veröffentlichung möglichst bevorstehen. Der Preis wird bevorzugt an den wissenschaftlichen Nachwuchs und an Kinder- und Jugendärzte sowie an Kinderchirurgen aus den der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie zugehörigen Länder vergeben.

Es können sich Kinder- und Jugendärzte sowie Kinderchirurgen aus dem deutschen Sprachraum bewerben. Die Bewerber müssen bis zum **15.12.2004 fünf Exemplare** ihrer Arbeit an den 1. Vorsitzenden der Gesellschaft – Herrn Dr. Alb-