

Es ist erlaubt, was nicht verboten ist

Arzneimittelforschung an Kindern für Kinder



Der kindliche Organismus unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von dem eines Erwachsenen. Neue Wirkstoffe und Therapieschemata in der Arzneimittelforschung müssen deshalb genau an die Bedürfnisse dieser Patientengruppe angepasst werden. »Es ist nicht möglich, Dosierungen einfach vom Erwachsenen auf das Kind herunterzurechnen«, erklärt der Kinderarzt und Pharmakologe Prof. Dr. Hannsjörg W. Seyberth, der auch Vorsitzender der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ist. Das kindliche Organsystem ist aufgrund seiner enormen Entwicklungsdynamik von der fötalen und embryonalen Phase im Mutterleib, über die Geburt und Säuglingszeit bis zum Ende der Pubertät insbesondere durch so genannte unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln gefährdet, die



Schwester Sabine, Zentrum für Kinderheilkunde des Frankfurter Universitätsklinikums, gibt einer kleinen Patientin ihre tägliche Medizin. Die Dosierung beruht auf Erfahrungswerten.

sich im Rahmen der körperlichen Entwicklung möglicherweise erst mit deutlicher Verzögerung zeigen. So ist zum Beispiel bekannt, dass sich Antibiotika der Tetracyclin-Gruppe in den Wachstumszonen der Knochen ablagern und das Wachstum behindern. Eingelagert in den Zahnschmelz bewirken Tetracycline zudem eine erhöhte Kariesanfälligkeit – beides Folgen, die erst Jahre später klinisch auffällig werden und deren Ursachen dann nur noch schwer zu ermitteln sind. Aus diesem Grund werden Schwangeren und Kindern bis zum neunten Lebensjahr keine Tetracycline verschrieben.

Contergan-Affäre brachte Stein ins Rollen

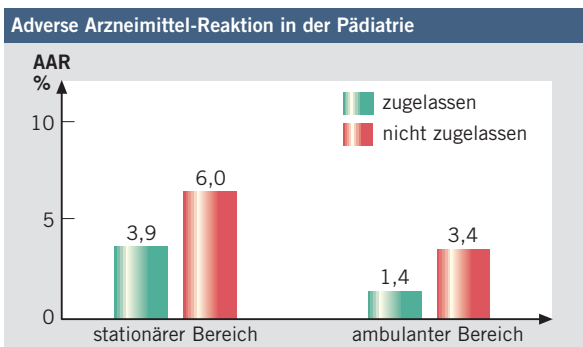
Die Contergan-Affäre Anfang der 1960er Jahre war der Auslöser für eine gesetzliche Regelung für die Zulassung und Vermarktung von Medikamenten. Der als »Substanz K 17« bezeichnete Wirkstoff Thalidomid hatte in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen und in der klinischen Erprobung hervorragende Eigenschaften bewiesen. Als Schlafmittel »Contergan« wurden von dem im Mai 1954 zum Patent angemeldeten Wirkstoff zwischen Oktober 1957 und November 1961 etwa 300 Millionen Tabletten verkauft. Contergan galt

als überaus wirksam und gut verträglich. Der zeitgleich zur Einführung des Medikaments beobachtete plötzliche Anstieg von Missbildungen bei Neugeborenen und die daraufhin erfolgte Befragung von Müttern, deren Kinder ohne Beine oder Arme zur Welt gekommen waren, erhärtete den Verdacht einer giftigen, teratogenen Arzneimittelwirkung. Denn alle Betroffenen hatten das Präparat während ihrer Schwangerschaft als Schlaf- und Beruhigungsmittel eingenommen. Insgesamt kamen 2.625 Kinder mit einem Dymelie-Syndrom zur Welt.

Die Ursache für die schädigende Wirkung von Contergan ist erst später erkannt worden: Thalidomid ist ein Razemat, besteht also aus zwei Molekülararten, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Das eine so genannte Isomere des Thalidomids half tatsächlich gegen Schlafstörungen; sein »Spiegelbild« jedoch rief schwere Missbildungen bei noch ungeborenen Kindern hervor, wenn Schwangere das Medikament zwischen dem 20. und 35. Tag der Schwangerschaft einnahmen.

Verschärfung des Arzneimittelrechts

Im Zusammenhang mit der Contergan-Affäre wurde das Arzneimittelrecht der Bundesrepublik grundle-



■ Prozentualer Anteil unerwünschter Arzneimittelreaktionen (»Nebenwirkungen«) bei zugelassenen und nicht zugelassenen Arzneimitteln im ambulanten und stationären Bereich: Deutlich wird der Anstieg von unerwünschten Arzneimittelreaktionen bei nichtzugelassenen und somit auch pharmakotoxikologisch nicht oder nur unzureichend geprüften Medikamenten für Kinder. Pharmakotoxikologische Prüfungen sind zukünftig Teil des Pädiatrischen Prüfplanes, der für jedes zur Zulassung bei der »European Agency for the Evaluation of Medicinal Products« (EMA) eingereichte Medikament vorgelegt werden muss.

gend verschärft und mit dem »Arzneimittelgesetz« (AMG) auch erstmalig eine Haftung des Herstellers für seine Medikamente festgeschrieben. Seitdem ist die bis dato bloße Registrierungspflicht von Medikamenten einem komplexen und langwierigen »Zulassungsverfahren« gewichen. Dieses beinhaltet zum Beispiel den Nachweis der pharmakologischen Wirksamkeit und der toxikologischen Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Pharmakodynamische Prozesse, die ein Arzneimittel im kindlichen Körper bewirkt, und pharmakokinetische Reaktionen, mit denen der Organismus die »Droge« umwandelt und ausscheidet, bedürfen daher akribischer Untersuchungen und klinischer Studien, um kurz- und langfristige Gesundheitsschädigungen zu verhindern.

Diese Bestimmungen hatten jedoch zur Folge, dass Kinder systematisch von der Neuentwicklung von Arzneimitteln ausgeschlossen wurden. Denn die Patientengruppe »Kind« stellt für die pharmazeutischen Unternehmen in der Regel nur einen kleinen Markt dar, auf dem sie einerseits einen nur geringen oder sehr langfristig angelegten »Return of Investment« erwarten können, bei klinischen Studien aber andererseits enorm investieren müssten. Die Kinderärzte agieren deshalb in der klinischen Praxis nach dem Prinzip von »Versuch und Irrtum«, um Wirkungen und Nebenwirkungen **1** festzustellen, und verschreiben viele für Kinder nicht-zugelassene Wirkstoffe »off-label« – allein dem bekannten und positiven therapeutischen Effekt bei Erwachsenen vertrauend. Diese Medikamente werden zulassungsüberschreitend eingesetzt, was im internationalen Sprachgebrauch als »off-label-use« bezeichnet wird.

Verschreibung nach »Versuch und Irrtum«

Die Europäische Kommission schätzt, dass nach wie vor mehr als die Hälfte aller Arzneimittel, die Kindern bis zum 16. Lebensjahr verordnet werden, weder eine pädiatrisch-klinische Studie durchlaufen haben, noch für eine Verwendung an den kleinen Patienten zugelassen sind. Laut einer Studie aus dem Jahr 2000 an fünf europäischen Großkrankenhäusern sind zwei Drittel der Medikamente auf

allgemeinpädiatrischen Stationen **2** und 90 Prozent auf Neugeborenen-Einheiten nicht für Kinder zugelassen. Wenig besser scheint die Situation im ambulanten Bereich **3**.

Nach einem Urteil des Bundessozialgerichts in Kassel vom März 2002 (Aktenzeichen B1KR37/00R) dürfen die Krankenkassen off-label-Medikamente allerdings nur in Ausnahmefällen erstatten – wenn keine andere etablierte Therapieform vorliegt oder wenn aktuelle wissenschaftliche Daten oder veröffentlichte Ergebnisse aus klinischen Studien einen lindernden oder heilenden Erfolg versprechen. Wie viele Krankenkassen von dieser Regelung – insbesondere im Bereich der ambulanten Versorgung – Gebrauch machen, ist den Autoren nicht bekannt.

Die Diskussion über die Entwicklung, Anwendung und Zulassung von Medikamenten bei der Zielgruppe »Kinder und Jugendliche« verdichtet sich zu einem fast unlösbaren Problem, wenn neben den wirtschaftlichen, methodischen und regulatorischen Aspekten auch ethische Fragestellungen berücksichtigt werden. Dies macht die klinische Prüfung bei Kindern zur Herausforderung, die nur in enger und vertrauensvoller Kooperation aller beteiligten Gruppen gelingen kann.

Grundsätze der Forschung mit Kindern

Das aktuelle deutsche Arzneimittelgesetzes (AMG) in seiner 12. Novelle definiert seit August 2004 klare rechtliche und ethische Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen an »Minderjährigen«: Demnach – muss die klinische Prüfung für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein (Gruppennutzen), – muss die Forschung unbedingt erforderlich sein für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, – muss die Forschung sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, – darf die Forschung für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.

»off-label«-Verordnung in Europa

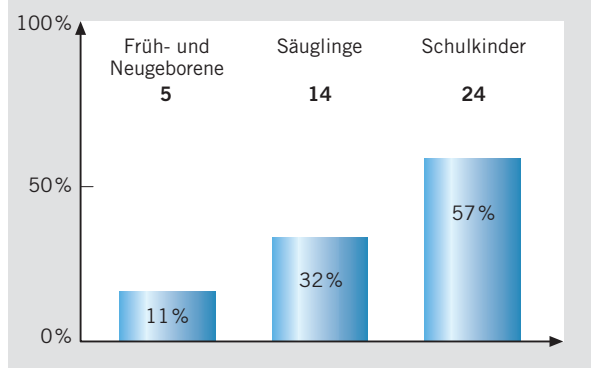
Zentrum für Kinderheilkunde	Rang	Medikament	»off-label«-Verordnung dieses Medik.	Gesamtanzahl der Verordnung der Medikamente an diesem Zentrum
Derby, GB	1	Cyclizine	38	42
	2	Salbutamol	27	42
	3	Morphine	26	33
	4	Ipratropium	15	15
	5	Diazepam	13	13
Uppsala	1	Salbutamol	13	13
	2	Paracetamol	13	41
	3	Cotrimoxazol	4	10
	4	Betamethasone	3	5
	5	Acetylcysteine	2	4
Marburg	1	Budenoside	10	12
	2	Salbutamol	8	17
	3	Xylometazoline	8	15
	4	Paracetamol	7	20
	5	Chloralhydrate	5	5
Bergamo	1	Beclametasone	47	47
	2	Salbutamol	28	32
	3	Paracetamol	26	28
	4	Betamethasone	21	38
	5	Amoxicillin	18	23
Rotterdam	1	Heparin	28	28
	2	Pancreatin	17	17
	3	Spirolactone	17	17
	4	Furosemid	16	18
	5	Tobramycin	15	16

(nach Connerly S et al. BMJ 320, 79–82)

2 Die fünf meist verwendeten »off-label«-Medikamente in fünf europäischen Großkliniken. Nicht alle genannten Medikamente werden ausschließlich »off-label« verwendet; so zum Beispiel ist Paracetamol in einigen Altersgruppen als fiebersenkendes Mittel zugelassen, als Schmerzmittel aber nicht.

Nach dem Wortlaut des AMG ist ein nur minimales Risiko gegeben, »wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie

Standardarzneimittel einer Kinder-Intensivstation, die für Kinder zugelassen sind



3 Zahl der in der Kinderheilkunde verwendeten und zugelassenen Arzneimittel: Die meisten dieser Medikamente haben kein standardisiertes Prüfverfahren zur Arzneimittelsicherheit bei Kindern durchlaufen, wie es für eine Zulassung vorgegeben ist. Der Kinderarzt verordnet »off-label«, er vertraut der »klinischen Erfahrung« mangels indikationsbezogener zugelassener Alternativmedikamente.

»Brauchen wir Forschung an Kindern für Kinder?«



Zum Thema »Brauchen wir Forschung an Kindern für Kinder?« diskutierten (von links) Prof. Dr. Peter Bader, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Frankfurter Universitätsklinikums (Zki), Prof. Dr. Johannes Löwer, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, Langen, sowie Prof. Dr. Roland Hofstetter, Zki, Prof. Dr. Josef Pfeilschifter, Dekan Fachbereich Medizin der Universität Frankfurt, Prof. Dr. Hansjosef Böhles, Zki, Prof. Dr. med. Dr. h. c. Gebhard von Jagow, Präsident Medizinischer Fakultätentag, und Prof. Dr. Thomas Klingebiel, Zki.

Was kann wissenschaftliche Forschung in der Kinder- und Jugendmedizin leisten? Mit welchen Fragestellungen beschäftigen sich Wissenschaftler? Wie werden Studien durchgeführt, kontrolliert und überwacht? Ist Forschung an Kindern notwendig, und was unterscheidet sie von Studien an Erwachsenen? Diese und andere Fragen wurden am im Frühjahr, dem bundesweit ersten »Tag der Gesundheitsforschung«, im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin am Frankfurter Universitätsklinikum publikumsnah und verständlich diskutiert. Kooperationspartner der Veranstaltung, zu der rund 1500 Besucher kamen, war das Paul-Ehrlich-Institut, Langen. Der »Tag der Gesundheitsforschung« ist eine Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, des Medizinischen Fakultätentages, der Deut-

schen Forschungsgemeinschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften mit dem Ziel, die Leistungen, den aktuellen Stand und die Perspektiven der deutschen Gesundheitsforschung einer breiten Öffentlichkeit darzustellen. Künftig sollen jedes Jahr im Februar mit wechselnden thematischen Schwerpunkten an mehreren Standorten in ganz Deutschland, insbesondere an den Medizinischen Fakultäten, zahlreiche Aktivitäten stattfinden. Den Auftakt machte in diesem Jahr unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, die Forschung für die Medizin und Krankheitsprävention im Kindes- und Jugendalter. Neben Vorträgen, Informationsmaterialien, Filmen, Präsentationen und Postern, die über verschiedene Aspekte der medizinischen Forschung informierten, standen den Interessierten im Frankfurter Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin eine Reihe von Forschungslaboratorien offen. Insbesondere das neue Labor des im letzten Jahr eingeweihten Stammzelltransplantationszentrums fand großen Anklang, unter anderem durch eine Reihe praktischer Versuchsdemonstrationen und Filme. Die Vielfalt der präsentierten Forschungsthemen reichte von Allergien und Asthma, Adipositas und Fitness über Röntgenmedizin, Arzneimittelsicherheit und Impfstoffen bis hin zu Blut- und Krebserkrankungen sowie Stammzelltransplantation. Auch die politischen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen, unter denen heute und zukünftig Forschung an Kindern in Deutschland stattfindet, wurden in einer öffentlichen Podiumsdiskussion von ausgewiesenen Fachleuten aus Klinik und Gesundheitspolitik beleuchtet.

weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.«

Diese Bestimmungen verdeutlichen zum einen, dass klinische Studien an gesunden Kindern nicht durchgeführt werden dürfen – ein Standpunkt, der sich auch mit den ethischen Standpunkten der medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland deckt. Alle Arzneimittelprüfungen für Kinder müssen in den klinischen Situationen erfolgen, in denen ihr Anwendungsgebiet liegt und der mögliche Nutzen zum Tragen kommt – und zwar nur dann, wenn das Ergebnis nicht auch bei Erwachsenen oder in präklinischen Modellen in Labor- oder Tierversuchen zu erreichen ist.

Zum anderen lassen die Formulierungen die Schwierigkeiten erkennen, die sich durch die gewählten Definitionen von »minimales Risiko« und »minimale Belastung«

als Kernprobleme bei der Forschung mit Kindern ergeben. So hängt die subjektiv empfundene Belastung eines Kindes einerseits von seinem Erfahrungshorizont, andererseits von den durch die Erkrankung vorliegenden Belastungen ab. Dieser Punkt bedarf daher immer einer kritischen Diskussion zwischen Patient, Eltern, Pflegenden und Ärzten sowie den ärztlichen Studienleitern.

Wichtig ist, dass sich die Durchführung klinischer Studien bei Kindern auf der Basis dieses Gesetzes dann verbietet, wenn Kinder und Jugendliche auch nach Erreichen ihrer Volljährigkeit »erwartungsgemäß nicht in der Lage sein werden, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen«, so das Arzneimittelgesetz weiter. Für diese Gruppe der Minderjährigen mit bleibender Einschränkung der Einwilligungsfähigkeit beschränkt sich die zulässige Forschung auf Fragestellungen mit potenziell direktem individuellem Nutzen.

Europäische Verordnungen für Kinderarzneimittel

Die geplante Verordnung der Europäischen Union (EU) zielt darauf ab, die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für Kinder stärker zu fördern und gleichzeitig sicherzustellen, dass die pädiatrische Forschung den notwendigen Qualitätsstandards entspricht, ohne Kinder unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen. Nach den am 29. September 2004 von der EU-Kommission angenommenen Plänen wird die forschende Pharmaindustrie künftig dazu verpflichtet, jedes neu zur Zulassung eingereichte Arzneimittel grundsätzlich auch auf dessen Anwendung an Kindern zu testen und eigens für diese Zielgruppe zuzulassen. Der Antragstellung zur Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelagentur, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), in London muss dann ergänzend ein Pädiatrischer Prüfplan, Paediatric

Investigation Plan (PIP), hinzugefügt werden.

Die Zulassungskommission der EMEA, die Commission of Human Medicine Products (CHMP), wiederum lässt Prüfplan, den zu erwartenden Nutzen sowie die möglichen Indikationen im Kindesalter für das neue Präparat durch ein pädiatrisches Sachverständigengremium, »Paediatric Board«, bewerten. Das »Paediatric Board« wird zukünftig zu einem sehr einflussreichen Gremium im investitionsaufwändigen Zulassungsprozess, da es auch über Ausnahmen und Freistellungen von der pädiatrischen Prüfung entscheiden kann.

Diese sind für alle neu entwickelten Arzneimittel vorgesehen, die allein für die Erwachsenenmedizin Bedeutung haben, wie beispielsweise Medikamente zur Behandlung der Altersdemenz. Eine Zurückstellung der pädiatrischen Zulassung ist darüber hinaus denkbar, wenn dies dem Schutz der kindlichen Probanden dient, wie zum Beispiel bei fehlenden Daten zur Toxizität bei Kindern, oder wenn die Studien in der Kinder- und Jugendmedizin eine längere Zeitspanne benötigen als in der Erwachsenenmedizin und damit die Zulassung eines wichtigen Arzneimittels für die Erwachsenen zu lange verzögern würden.

Anreize für Unternehmen bei pädiatrischer Zulassungs-erweiterung

Zum Ausgleich für diese Auflagen bietet die EU-Kommission den Unternehmen einen um sechs Monate verlängerten Patentschutz an, wenn diese die Medikamente auch im Hinblick auf ihre Anwendung an Kindern prüfen und eine zusätzliche pädiatrische Zulassung beantragen. Zudem ist eine spezielle pädiatrische Zulassung für die Arzneimittel vorgesehen, die nicht mehr durch ein Patent geschützt und ausschließlich für Kinder weiterentwickelt worden sind. Für diese bereits zugelassenen Arzneimittel ohne Patentschutz erhalten die Pharmaunternehmen nach erfolgreicher Zulassung für die Pädiatrie eine zehnjährige Datenexklusivität aus dem Zulassungsverfahren. Damit kann diese spezielle pädiatrische Zulassung nur der Antragsteller für seine Produkte vermarkten. Für Arzneimittel zur Behandlung

seltener Leiden soll die Marktexklusivität sogar von zehn auf zwölf Jahre verlängert werden, wenn diese im Zulassungsdossier auch die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorsehen. Alle diese Arzneimittel erhalten eine spezielle Verpackungskennzeichnung in Form eines hochgestellten »P« für Pädiatrie.

Pädiatrische Studienprogramme in länderübergreifenden Netzwerken

Durch die Einrichtung pädiatrischer Studienprogramme in länderübergreifenden Netzwerken in Europa sollen qualitativ hochwertige und ethisch vertretbare Entwicklungen und die Zulassung von speziellen Kinderarzneimitteln intensiv gefördert werden. Die Ergebnisse wiederum fließen in eine EMEA-Datenbank ein, die von den beteiligten Gruppen – Kliniken, Patientenvertreter, kommerzielle und nicht kommerzielle Forschungseinrichtungen – genutzt werden können. Damit soll die Transparenz und umfassende Information der verfügbaren klinischen Daten für alle Beteiligten gewährleistet werden, um die Durchführung von Doppelstudien oder gar unnötigen Studien an Kindern zu vermeiden.

Sollte das EU-Parlament diesen Plänen zustimmen, so werden die Entwürfe spätestens Ende 2006 europäisches Gesetz sein und in Kraft treten. Wir Kinderärzte erhoffen uns eine bessere Arzneimittelsicherheit für unsere Patienten und ein breiteres juristisches Fundament im klinischen Alltag hinsichtlich der off-label-Verwendung nicht-zugelassener Medikamente im Kindesalter.

Ein langer Weg

Prof. Dr. Hansjosef Böhles, Direktor der Klinik I des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität bezeichnet die europäische Gesetzesinitiative als Chance für eine erhöhte Arzneimittelsicherheit in der Kinderheilkunde. Sie ist auch als Erfolg der Bemühungen der klinisch tätigen Kinderärzte zu verstehen (siehe »Brauchen wir Forschung an Kindern für Kinder?«, Seite 50). Insbesondere die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, deren Vizepräsident Böhles ist, habe durch die Etablierung einer Kom-

mission zur Arzneimittelsicherheit die Voraussetzungen in der Wissenschaft und auf der Ebene der Gesetzgebung geschaffen, die nötig sind, um für die pädiatrische Arzneimitteltherapie die höchstmögliche Sicherheit und Wirksamkeit zu erzielen. Doch der Weg sei noch weit, mahnt der Vorsitzende der Kommission, Prof. Dr. Hannsjörg W. Seyberth, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Marburg, und weist darauf hin, dass zum Beispiel an den Kinder-Krankenhäusern das Wissen um unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) noch zu gering sei. Es müsse weiter daran gearbeitet werden, diese unerwünschten Wirkungen zu erkennen und zu melden, um eine zentrale Auswertung zu ermöglichen. Dazu sei mit der EMEA-Datenbank die Grundlage geschaffen worden. Leider habe die nationale Behörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), es bislang nicht geschafft, auf diesem Gebiet entsprechende Vorarbeiten zu leisten. Auf Seiten der Industrie ist zu befürchten, dass klinische Forschungsaufträge aufgrund des höheren Investitionsaufwands klinischer Studien noch mehr als bisher ins billigere, vor allem osteuropäische Ausland, vergeben werden. So bemerken die Kliniken seit wenigen Jahren einen schmerzlichen Rückgang an Drittmitteldern und die Vergabe von Forschungsaufträgen nach Tschechien oder Polen. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die bestehende europäische Wissenschaftsförderung einen speziellen Förderungsetat zur Verfügung stellt, der die nicht-kommerzielle klinische Forschung auch in der Pädiatrie unterstützen kann. ♦

Die Autoren

Dr. Dirk Mentzer ist Kinder- und Jugendarzt und als Referatsleiter im Paul Ehrlich-Institut in Langen für Fragen der Arzneimittelsicherheit zuständig.

Dominik A. Ewald ist Arzt in der Facharztweiterbildung an der Klinik für Kinderheilkunde I, Allgemeine Pädiatrie, der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Dort befasst er sich vorrangig mit klinischer Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement in der Kinder- und Jugendmedizin.