

Stellungnahme zum Fragenkatalog für die öffentliche Anhörung der Enquete-Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“

**Univ.-Prof. Dr. Fred Zepp
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
& Sprecher PAED-Net**

1. Frage: In welchen Bereichen wird in Ihrem Tätigkeitsfeld derzeit vor allem geforscht? An welchen Studien waren / sind Sie beteiligt?

In dem von mir vertretenen Fach Kinderheilkunde findet, wie durch verschiedene Untersuchungen der Fachliteratur gut belegt, in großem Umfang so genannter „Off-Label-Use“ oder „Unlicensed Use“ von Arzneimitteln statt. In der neonatologischen Intensivmedizin, die schwerkranke Früh- und Neugeborene behandelt, beträgt der Anteil bis zu 90 %, in der allgemeinen, ambulanten Pädiatrie im Durchschnitt etwa 30 %. Deshalb besteht für die Pädiatrie die dringende Notwendigkeit, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten in prospektiven, klinischen Studien zu gewinnen, um den Wert eines Arzneimittels beurteilen zu können. Von Seiten der Forschung und Klinik wird dieser Bedarf wiederholt vorgetragen. In allen forschungsaktiven Universitätsstandorten finden so genannte Investigator-initiierte klinische Prüfungen zu allen Teilaspekten der Kinderheilkunde statt. Diese sind allerdings durch die in der Krankenversorgung und in Forschung und Lehre in den einzelnen Ländern begrenzt verfügbaren Mitteln für solche Projekte nur in einem geringen Umfang möglich. Darüber hinaus haben die aktuellen Änderungen des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle) mit der unbestrittenen wichtigen Verpflichtung zur Einhaltung von GCP (Good Clinical Practice) dazu geführt, dass aufgrund der drastischen Zunahme von formalen Anforderungen künftig die Möglichkeiten der Industrie-unabhängigen klinischen Forschung durch universitäre Einrichtungen deutlich reduziert bis unmöglich werden. Dies betrifft auch und insbesondere die so genannten Therapie-Optimierungsstudien, die in vielen Bereichen der Kinderheilkunde eine wichtige Rolle spielen, die besonders jedoch für die Entwicklung von onkologischen Therapiekonzepten unverzichtbar sind.

An dem von mir vertretenen Standort Mainz finden Studien zu therapeutischen Fragestellungen im Bereich der Infektiologie, der Kardiologie, der Intensivmedizin, der Stoffwechselerkrankungen und in der Pulmologie statt. Darüber hinaus stellt der Standort Mainz einen Schwerpunkt in der Entwicklung von infektionspräventiven Maßnahmen, insbesondere durch Impfstoffe dar.

2. Kommen in Ihrem Bereich Studien mit Arzneimitteln und Medizinprodukten vor? Welche Studien werden durchgeführt, die keine Arzneimittel- und Medizinproduktprüfungen sind?

In der vorangehenden Frage wurde dargestellt, dass am Standort Mainz in hohem Umfang Studien mit Arzneimitteln und Medizinprodukten durchgeführt werden. Darüber hinaus stellt die präventivmedizinische Forschung einen Schwerpunkt unserer Universitätsklinik dar. Hier sind hervorzuheben: Epidemiologische Studien (also ohne Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten) zu Inzidenz und Bedeutung von Atemwegserkrankungen im Kindesalter sowie das Mainzer Fehlbildungsregister zur Früherfassung von angeborenen Fehlbildungssyndromen.

3. Wo sehen Sie in der Zukunft besonderen Forschungsbedarf?

Wie bereits erwähnt, besteht in der Kinderheilkunde in nahezu allen Bereichen ein aufgrund des historisch entwickelten Defizits in der adäquaten Prüfung und Zulassung von Medikamenten für Kinder und Jugendliche ein umfassender Forschungsbedarf. Besonders schwerwiegend sind die fehlende Zulassung und damit die fehlenden Daten in den Bereichen Infektiologie, Kardiologie, Neugeborenenmedizin, Neurologie und Onkologie. Darüber hinaus ist zu fordern, dass alle zukünftigen Fort- und Neuentwicklungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten, wenn für den Einsatz im Kindes- und Jugendalter sinnvoll, unverzüglich in Entwicklungs- und Prüfungsplanungen aufgenommen werden. Kinder und Jugendliche haben einen besonderen ethischen Anspruch darauf, am Fortschritt in medizinischer Diagnostik und Therapie teilzunehmen.

4. Wie groß ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln bzw. Medizinprodukten in Ihrem Bereich? Welche Konsequenzen hat dies?

Der Anteil des Off-Label-Use in der Kinderheilkunde, so auch in der von mir vertretenen Klinik der Supra-Maximal-Versorgung, beträgt in Abhängigkeit von Altersgruppe und Krankheitsbild wie eingangs dargestellt etwa 30 – 90 %. Gerade bei schwerstkranken Kindern hat dies zur Konsequenz, dass aus vitalen Interessen für das Kind Ärzte/innen gezwungen sind, Medikamente bzw. Medizinprodukte einzusetzen, die nicht hinreichend auf Sicherheit und Wirksamkeit am Kind geprüft sind. In diesen Fällen werden umfangreiche Aufklärungsgespräche mit den verantwortlichen Eltern geführt, eine Einwilligung eingeholt und dies entsprechend schriftlich dokumentiert.

5. Mit welchen besonders verletzlichen Patienten- und Probandengruppen haben Sie es in ihrem Tätigkeitsfeld zu tun?

In der Kinderklinik werden Minderjährige und damit nach den gesetzlichen Vorschriften nichteinwilligungsfähige Patienten behandelt. Dazu zählen auch Patienten in lebensbedrohli-

chen Notlagen, hier insbesondere in der interdisziplinären Intensivmedizin und in der neonatologischen Intensivmedizin.

6. Gibt es Konflikte zwischen Forschungsinteressen und dem Schutz besonders verletzlicher Patienten- und Probandengruppen in Ihrem Tätigkeitsfeld? Wenn ja, welche und wie wird damit umgegangen?

Grundlage für die medizinische Forschung im Kindes- und Jugendalter ist ein tief greifendes Verständnis über die komplexe Physiologie und Pathophysiologie, der sich über den Zeitraum der körperlichen Entwicklung zwischen Geburt und etwa sechzehntem Lebensjahr kontinuierlich verändert. Um für diese besonders schutzbedürftige Patientengruppe medizinische Behandlungskonzepte verantwortlich entwickeln zu können, ist es notwendig, Grundlagen- und klinische Forschung sorgfältig zu planen. Dies muss, gerade im Kindes- und Jugendalter, unter Berücksichtigung besonderer Sensibilität und Verletzlichkeit der betroffenen Personen geschehen, und ist aus bekannten ethischen und juristischen Gründen auch heute nur mit Einschränkungen möglich. Im Hinblick auf klinische Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten, in denen Nutzen und Risiken zum Wohl von Patienten untersucht werden, sehe ich keinen grundlegenden Konflikt zwischen den Forschungsinteressen und dem Schutz der besonders schutzbedürftigen/verletzlichen Patienten- und Probandengruppen in der Kinderheilkunde. Im Fokus der Forschungsinteressen steht hier die Verbesserung von Handlungskonzepten insbesondere in Diagnostik, Therapie und Prävention und hat damit grundsätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität und Gesundheitsversorgung der betroffenen Patienten/Kinder und Jugendlichen zum Ziel.

7. Wie sehen Forschungsfragen und Studiendesigns mit besonders verletzlichen Patienten- und Probandengruppen in Ihrem Tätigkeitsfeld konkret aus? Welche Vorteile, welche Risiken und Belastungen sind damit für die Versuchspersonen in der Verum- und in der Kontrollgruppe verbunden? Unter welchen Umständen werden Placebos verwendet? Wie bewerten Sie Risiko und Belastungen einer Arzneimittelgabe an Studienteilnehmer, die selbst nicht „direkt“ von dieser profitieren können?

Studiendesigns klinischer Prüfungen im Kindes- und Jugendalter müssen den gesetzlichen Vorgaben entsprechen und erfüllen GCP-Normen. Der Vorteil für die Probanden in der Verumgruppe besteht darin, dass sie möglicherweise von einer modernen, sichereren und wirksameren Therapie oder Präventivmaßnahme profitieren, bzw. eine aussagekräftigere, sensitivere diagnostische Maßnahme erhalten. Auch Studienteilnehmer der Kontrollgruppen profitieren grundsätzlich dadurch, dass sie im Rahmen einer Studie einem erhöhtem Überwachungs- und Untersuchungsaufwand unterliegen.

Eine Studie wird in der Regel mit dem Ziel des Erkenntnisgewinns und zur Bewertung der Evidenz neuer diagnostisch-präventiver oder therapeutischer Maßnahmen durchgeführt. Fra-

gen zu Wirksamkeit, Reaktogenität und Sicherheit eines Verfahrens oder einer Therapie werden geprüft. Daraus können sich selbstverständlich auch potentielle Risiken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen einer geprüften Maßnahme ergeben. Diese Risiken werden dadurch minimiert, dass gerade in Studien (und ganz besonders im Kindes- und Jugendalter) ein außerordentlich hohes Untersuchungs- und Überwachungsprogramm durchgeführt wird, um dem erhöhten Risiko gerecht zu werden. Als Belastung werden im Wesentlichen von Patienten die im Rahmen verschiedener Studien gegebenenfalls erforderlichen Probenentnahmen, im Regelfall Blutentnahmen, wahrgenommen.

Die Durchführung Placebo-kontrollierter Studien ist in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen nur eingeschränkt möglich. Wenn ein etabliertes Standard-Therapieverfahren besteht, kann dieses im Rahmen einer Studie nicht durch ein Placebo vorenthalten werden. In diesem Fall vergleicht die Studie die etablierte Therapie mit dem neuen Therapiekonzept. Placebo-kontrollierte Studien sind allenfalls im Rahmen der Prüfung und Entwicklung von Therapiekonzepten bei Erkrankungen, für die keine akzeptierte Therapie besteht, möglich, also Indikationen, die bislang keiner anderen therapeutischen Intervention zugänglich waren.

Die Frage zu Risiken und Belastungen einer Arzneimittelgabe an Studienteilnehmer, die selbst nicht direkt von dieser profitieren können, betrifft den Aspekt der so genannten Gruppennützigkeit. Dies ist in der Kinderheilkunde wiederholt in Diskussion gewesen. Allerdings ist hier festzustellen, dass bei der Planung und Durchführung von Studien unter strenger Berücksichtigung des Risikos und der Belastung der Individuen die Frage des Gruppennutzens aus Sicht der Pädiatrie unverzichtbar erscheint. Dies betrifft nicht nur die Prüfung von Arzneimitteln, z. B. bei seltenen schweren Stoffwechselerkrankungen, sondern auch bei der Entwicklung von Impfstoffen, z. B. für Risikogruppen wie Frühgeborene, in denen eine Prüfung sonst kaum möglich wäre. Andere Felder sind Ernährungsprodukte oder prophylaktische Maßnahmen. Nach der 12. AMG-Novelle wird nach unserem Verständnis der Gruppennutzen ausschließlich in klinischen Therapiestudien akzeptiert, so dass weiterhin wesentliche Defizite bei der Entwicklung präventiver und diagnostischer Konzepte bestehen.

8. Welche methodischen Alternativen zum Goldstandard der evidenzbasierten Medizin gibt es für Ihren Forschungsbereich und wie schätzen Sie diese ein?

Neben den Erkenntnissen der so genannten evidenzbasierten Medizin finden Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften in der klinischen Medizin Anwendung. Da es kaum möglich ist, für den komplexen Inhalt einer medizinischen Fachrichtung, wie z. B. auch der Pädiatrie, innerhalb weniger Jahre alle Fragestellungen und Entscheidungswege auf die Grundlage evidenzbasierter Erkenntnisse zu stellen, kommen sowohl Leitlinien als auch Empfehlungen von Fachgesellschaften eine bedeutende Hilfestellung zu. Infolge des Defizits an guten klinischen Studien für die Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter fehlen auch heute für die medikamentöse Behandlung vieler pädiatrischer Erkrankungen etablierte „Goldstandards“.

9. Mit welchen besonderen Problemkonstellationen/Herausforderungen ist die Forschung in Ihrem Tätigkeitsfeld konfrontiert?

Kinder und Jugendliche stellen in Europa etwa ein Fünftel der Bevölkerung dar. Dessen ungeachtet liegt, abhängig von der Altersgruppe, für nur etwa 30 bis 90 % der bei Kindern angewandten Arzneimittel eine formale behördliche Zulassung (Conroy et al. BMJ 2000, 320: 79-82) vor. Dieses Problem stellt sich umso gravierender dar, als für etwa 40 % der von der WHO als unverzichtbar erklärten Arzneimittel in den Herstellerangaben Anwendungsverbote für Kinder ausgewiesen sind. Diese Substanzen sind demnach für Kinder hinsichtlich Dosierung, Wirkung und Nebenwirkung nicht gezielt untersucht worden. Pädiater, aber auch Anästhesisten und Chirurgen müssen daher häufig, insbesondere in der Intensivmedizin, Medikamente außerhalb der zugelassenen Anwendungsbereiche einsetzen. Kinder haben damit ein deutlich höheres Risiko sowohl für Arzneimittelnebenwirkungen als auch für unzureichend wirksame Pharmakotherapie als dies bei Erwachsenen der Fall ist (Turner et al. BMJ, 1998, 318: 343 – 345).

Die Pädiatrie umfasst die Versorgung von Kindern und Jugendlichen schon ab der vorgeburtlichen Entwicklung im Mutterleib bis zum Abschluss der körperlichen Reife, etwa im 18. Lebensjahr. Dieser Entwicklungsabschnitt des Menschen ist durch eine kontinuierliche Veränderung von biologischen Funktionen und durch eine fortschreitende Entwicklung des Organismus gekennzeichnet. In der Planung von Forschungsprojekten müssen diese biologischen Besonderheiten unbedingt berücksichtigt werden.

Eine weitere Herausforderung stellt die Nosologie des Kindes- und Jugendalters dar. Kaum eine andere medizinische Disziplin umfasst eine derart hohe Zahl an differenten Krankheitsbildern, die zudem durch mehr als 5000 genetisch determinierte, in der Regel seltene Erkrankungen erweitert wird. Ähnlich wie die altersassoziierten physiologischen Veränderungen kennt die Kinderheilkunde unzählige nur in bestimmten Altersgruppen auftretende Krankheitsbilder, ein Phänomen, das auch mit dem Begriff Nosomorphose umschrieben wird. Die Planung von Arzneimittelstudien im Kindesalter erfordert daher eine intensive Auseinandersetzung mit den spezifischen Problemen der Entwicklungsabschnitte des Menschen. Dies gilt gerade dann, wenn es sich um sehr seltene Krankheiten, die so genannten „Orphan diseases“ handelt.

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder muss berücksichtigt werden, dass die Substanzen in für Kinder akzeptablen Darreichungsformen, wie z.B. als wohlschmeckende Säfte, zur Verfügung stehen. Die Probengewinnung z.B. durch Blutentnahmen ist sowohl hinsichtlich der technischen Durchführung wie auch des Umfangs zulässiger Probenvolumen beim Kind limitiert. Die Entwicklung moderner, wenig invasiver und gering belastender Testverfahren, wie beispielsweise Speichel-, Urin- und Stuhluntersuchungen oder Atemgasanalysen, ist daher eine vordringliche Herausforderung für die zukünftige Arzneimittelprüfung bei Kindern.

Darüber hinaus ist nicht nur unter juristischen Aspekten die eingeschränkte Bewertungs- und Entscheidungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen in verschiedenen Altersgruppen von Bedeutung. Hier kommt der Kinder- und Jugendheilkunde, aber auch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychologie eine entscheidende Rolle zu, um die Einbindung von Kindern und Jugendlichen in die Entscheidung für die Teilnahme an einer klinischen Studie altersentsprechend und verantwortungsvoll sicher zu stellen.

Bei der Formulierung der Studienziele ist zudem zu beachten, dass gerade die Kinder- und Jugendmedizin sich mit einer Vielzahl seltener, zum Teil genetisch determinierter Erkrankungen (Orphan diseases, s.o.) zu befassen hat. Daraus ergibt sich, dass die Größe der zu untersuchenden Patientengruppen oft gering ist, und dass Studien in vielen Fällen nur multizentrisch geplant werden können. Die Industrie übt Zurückhaltung bei der Initiierung von Studien. Dies gründet sich teils auf die oben genannten biologischen Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters, welche komplexe Studiendesigns erfordern, teils auf juristische/ethische Aspekte, daneben ist in vielen Fällen auch das geringe Marktpotential ausschlaggebend. Insofern stellt die mangelnde Finanzierung einerseits durch die Industrie, andererseits aber auch durch andere (aus Sicht der Kinderheilkunde dafür verantwortliche) gesellschaftliche Gruppen wie öffentliche Förderer (DFG/BMBF), Institutionen (BMGS), und insbesondere auch die Kostenträger -welche letztlich von der Evidenz der Therapie, die von ihnen bezahlt wird, profitieren würden- eine weitere besondere Problemkonstellation dar.

10. Welche wichtigen Forschungsvorhaben können derzeit aufgrund von Schutzstandards oder aus anderen Gründen nicht verfolgt werden? Gibt es alternative Wege, die gewünschten Erkenntnisse zu erlangen?

Die Notwendigkeit und Relevanz interventioneller klinischer Studien für die therapeutische Versorgung von Kindern ist gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern, Eltern und oft auch medizinischem Fachpersonal nicht bekannt. Die seit 30 Jahren für die Evaluation von Arzneimitteln bei Erwachsenen selbstverständlichen wissenschaftlichen und ethischen Standards finden keine oder unzureichende Anwendung bei Kindern.

Es ist daher dringend notwendig, dass auch Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie auf der Basis einer qualitätsgesicherten, reproduzierbaren Datenlage erfolgt. Gerade Kinder und Jugendliche haben einen auch ethisch begründbaren Anspruch am medizinischen Fortschritt z.B. durch innovative Arzneimittel teilzunehmen.

11. Können Sie Beispiele für eigen- und fremd- bzw. gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Patienten/Probanden in Ihrem Tätigkeitsfeld nennen?

Primär sind alle an unserer Klinik durchgeführten Therapiestudien eigennützige Forschung mit Kindern und Jugendlichen. Die so genannten Therapieoptimierungsstudien wie auch präventivmedizinische Studien können allerdings fremd- oder gruppennützige Aspekte beinhalten, da durch sie Erkenntnisse und Rückschlüsse für andere Patientengruppen gezogen werden können.

12. In welchem Umfang werden in Ihrem Forschungsbereich so genannte Me-Too-Produkte in Studien geprüft?

Der Umfang der Prüfung so genannter Me-Too-Produkte in der Pädiatrie ist nach meiner Kenntnis eher gering. Hier sollte beachtet werden, dass auch bei Prüfung der therapeutischen Äquivalenz stärker die biologischen Besonderheiten der Entwicklungsstadien von Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

13. Wie werden die Risiken und Belastungen der Studienteilnehmer bewertet? Wie werden der Belastungsgrad und die Risikoschwelle während des Studienverlaufs überprüft? Welche Professionen sind beteiligt? Wird der Minderjährige/der nichteinwilligungsfähige Erwachsene auch während des Studienverlaufs daraufhin beobachtet/befragt, wie er die Belastung selbst erlebt?

Die Überprüfung der Risiken und Belastungen von Studienteilnehmern werden in den Protokollen entsprechend AMG, MPG und GCP umfassend verantwortlich geregelt. Jede Studie wird von einer unabhängigen Ethikkommission geprüft und genehmigt. Seit Inkrafttreten der AMG-Novelle müssen Studien auch von den Behörden (BfArM, PEI) genehmigt werden. Diese Daten und Aufgaben werden kontinuierlich im Verlauf der Studie überprüft. Im Falle der Studien bei Kindern und Jugendlichen betrifft dies nicht nur die Überwachung und Untersuchung der beteiligten Kinder und Jugendlichen sondern eine kontinuierliche Kommunikation und Rückkopplung mit den Kindern und den für sie verantwortlichen Eltern oder Erziehungsberechtigten. Neben Kinderärzten sind an diesen Prozessen ggf. auch Kinder- und Jugendpsychiater, Psychologen und Krankenschwestern beteiligt. Gerade für die Durchführung von Studien bei Kindern und Jugendlichen ist zu fordern, dass diese unabdingbar durch Kinderärzte und Kinderärztinnen begleitet werden sollten.

14. Wie hoch ist in der Regel der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die die Teilnahme im Verlauf beenden bzw. beenden müssen? Wie werden die Gründe dafür dokumentiert?

Da Studien mit Kindern und Jugendlichen besonders sorgfältig geplant werden und strikten Anforderungen unterliegen, wird die Auswahl von Studienteilnehmern sorgfältig betrieben.

Nach meinem Kenntnisstand ist der Anteil von Studienteilnehmern, die im Verlauf einer Studie diese beenden oder vorzeitig beenden müssen, nur gering; konkrete Zahlen liegen mir dazu jedoch nicht vor. Gründe für den Abbruch der Teilnahme werden entsprechend AMG, MPG und GCP sachgerecht dokumentiert. Zum Abbruch führende Gründe sind Unverträglichkeiten, unerwünschte Wirkungen oder die persönliche Entscheidung des Kindes bzw. seiner Erziehungsberechtigten. Auch jeder Investigator kann einen Patienten aus einer Studie zurückziehen, wenn z.B. die Nutzen-Risiko-Beurteilung sich ändert. Bei unvorhergesehener großer Zahl von Studienabbrüchen wird i.d.R. die Studie unterbrochen, um die Gründe zu evaluieren.

15. Welche Erfahrungen haben Sie mit Ethikkommissionen gemacht?

Die persönlichen Erfahrungen für den Standort Rheinland-Pfalz sind gut. Wie aus Sicht der Pädiatrie zu fordern, führen die Ethikkommissionen einen Review der Protokolle für klinische Studien durch. Der Ethikkommission gehören bei pädiatrischen Studien auch Mitglieder mit spezifisch pädiatrischem Sachverstand an. Bisherige Erfahrungen dokumentieren eine konstruktive, verantwortungsvolle Tätigkeit und eine Entscheidung im Sinne von Kindern und Jugendlichen.

16. Wie sieht die Aufklärung des gesetzlichen Vertreters aus? (Aufklärungsbogen)? Wie viel Zeit vergeht in der Regel bis zur Einwilligung des gesetzlichen Vertreters/Genehmigung durch das Gericht? Welche Schwierigkeiten sind damit verbunden? Werden die betroffenen nichteinwilligungsfähigen Studienteilnehmer auch – soweit möglich – aufgeklärt und mit in die Entscheidungsprozesse einbezogen?

Für alle Studien werden Teilnehmer mündlich und schriftlich aufgeklärt. Für die Durchführung von Studien im Kindes- und Jugendalter ist die Bereitstellung einer umfassenden Information an Eltern/Erziehungsberechtigte zur Erlangung des „Informed consent“ erforderlich. Dies geschieht entsprechend den gesetzlichen Vorgaben und nach den Vorschlägen der Ethikkommission. Daneben wird –wenn möglich– eine zusätzliche, dem Alter- und Entwicklungsstand des Kindes angemessene Information für die betroffenen Kinder und Jugendlichen erstellt. Kinder und Jugendliche sind -wann immer möglich- entsprechend ihres Entwicklungsstadiums in den Entscheidungsprozess mit einzubeziehen.

17. Wo sehen Sie Änderungsbedarf seitens des Gesetzgebers?

- Aufklärung der Öffentlichkeit über Notwendigkeit klinischer Studien im Kindes- und Jugendalter
- Beseitigung von bürokratischen/formalen Hürden durch Gesetzesnovellierung

- Aufforderung der Industrie, neue Arzneimittel mit potentielltem Nutzen für Kinder in klinischen Studien zu prüfen
- Schaffung von Incentives (z.B. Patentverlängerung wie in den USA), die die Durchführung von Arzneimittelprüfungen im Kindes- und Jugendalter für pharmazeutische Industrie attraktiv machen
- Einbindung der Kostenträger (Kassen) in die Verantwortlichkeit zur Sicherung des medizinischen Fortschritts für Kinder und Jugendliche
- Klärung der Kostenverantwortlichkeiten bei Durchführung von Phase II und III Studien im stationären Bereich
- Unterstützung der Planung und Durchführung von versorgungsrelevanten, kommerziell nicht oder wenig attraktiven Therapieoptimierungsstudien (Investigator Initiated Trials)
- Unterstützung von Forschungsinstitutionen in der Übernahme von Sponsorfunktion bei der Durchführung von AMG-Studien
- Einrichtung der Expertenkommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche bei der BOB
- Sicherstellung allgemeiner Qualitätsstandards in der Bearbeitung von pädiatrischen Studienprotokollen durch Ethikkommissionen (pädiatrische Expertise)
- Aufbau eines Pharmakovigilanznetzwerkes zur Überwachung von Arzneimittelnebenwirkungen
- Förderung der Weiterentwicklung und Institutionalisierung eines Pädiatrischen Netzwerkes zur Planung und Durchführung von multizentrischen klinischen Studien im Kindes- und Jugendalter, z.B. aufbauend auf der PAED-Net-Initiative.

Insbesondere der letzte Punkt spricht eine wichtige Initiative an, deren Förderung auch im Hinblick auf die geplanten Pädiatrischen Regulationen der Europäischen Union notwendig und sinnvoll erscheint.

Um die Kompetenz der Klinischen Pharmakologie im Bereich der Pädiatrie in Deutschland zu stärken, hat sich auf Initiative des BMBF und von PädiaterInnen eine Koordinierungsgruppe gebildet (PAED-Net). Diese hat das Ziel, eine effiziente Infrastruktur zur Unterstützung zulassungsrelevanter Arzneimittelprüfungen bei Kindern und Jugendlichen zunächst an deutschen Kliniken zu entwickeln. Der primäre Förderzeitraum durch das BMBF war von 01.10.2002 – 30.09.2005, das zur Verfügung gestellte Fördervolumen betrug insgesamt 2,8 Mio. €

Das PAED-Net ist eng mit den KKS (Koordinierungszentren für Klinische Studien) assoziiert und besteht aus einem interdisziplinären Team mit ausgewiesener Expertise in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit den Schwerpunkten Klinische Pharmakologie, Medizinische Biometrie und Informatik, Datenmanagement, Klinische Epidemiologie, Studienassistenz und Monitoring.

Seit Herbst 2002 werden an sechs Universitätsstandorten in Deutschland (Freiburg, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz, Münster) pädiatrische Module im KKS sowie eine Koordinierungszentrale (Mainz) durch das BMBF gefördert.

Die pädiatrischen Module sind für Entwicklung und Ausführung von klinischen Studien, für die Rekrutierung von Prüfzentren und Patienten sowie für die Einbindung von Kinderarztpraxen und Kinderkliniken in ihrem Einzugsgebiet zuständig. Die Aufgaben der Koordinierungszentrale sind u.a. Aufrechterhaltung und Pflege der Kommunikation im Netzwerk, Ansprechpartner für externe Partner, Kontaktpflege zu pharmazeutischer Industrie, medizinischen Verbänden, CROs, Ärzten in Kliniken und Praxen sowie zu Patienten. Weiterhin nimmt sie Aufgaben in der Standardisierung von Arbeitsabläufen und Strukturen wahr, um harmonisierte Verfahren an den einzelnen Standorten zu gewährleisten. Sie leistet darüber hinaus Unterstützung bei Planung, Durchführung und Beratung Industrie-gesponserter und Investigator-initiiertes klinischer Prüfungen.

Innerhalb des PAED-Net wurden bisher mehr als 100 zulassungsrelevante klinische Studien entweder lokal oder multizentrisch erfolgreich durchgeführt. Multizentrische Studien koordiniert das PAED-Net in Assoziation mit weiteren Kinderkliniken (i.d.R. Lehrkrankenhäuser) und einem Praxisnetzwerk mit niedergelassenen Kinderärzten/innen. Bisher durchgeführte Studien befassten sich zu einem geringen Anteil mit Präventivkonzepten (ca. 10 % der Studien waren Impfstoffprüfungen) sowie mit versorgungsrelevanten Fragestellungen des gesamten Spektrums der Pädiatrie (insbes. Antiinfektiva, Analgetika mit Schwerpunkt Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Antikonvulsiva und Diabetes mellitus).

Hauptziel des PAED-Net ist die Entwicklung eines nationalen pädiatrischen Kompetenz-Netzwerkes für Arzneimittelentwicklung und -prüfung an Kindern und Jugendlichen. Durch den Aufbau einer Infrastruktur für multizentrische Studien in der Pädiatrie soll längerfristig eine Verbesserung der Zulassungssituation von Medikamenten für Kinder und Jugendliche erreicht werden. Daneben unterstützt das PAED-Net die Erfassung von so genannten essentiellen Arzneimittelgruppen für die Pädiatrie und von Pharmakotherapeutika/Substanzgruppen, bei denen gravierende Defizite in der Verfügbarkeit von Präparaten mit Zulassung für das Kindes- und Jugendalter bestehen. Schließlich übernimmt das PAED-Net Verantwortung in der Aus-, Weiter- und Fortbildung in pädiatrischer Klinischer Pharmakologie und Arzneimittelprüfung für alle an Studien beteiligten Berufsgruppen.

Das PAED-Net bietet eine solide Basis für die Weiterentwicklung eines pädiatrischen Kompetenz-Netzwerkes nicht nur auf nationaler sondern auch auf internationaler Ebene im Rahmen der Europäischen Union.

18. Wie würden Sie eine gesetzliche Pflicht, Studien zu Prüfungsbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register zu registrieren bzw. eine Pflicht positive wie negative Studienergebnisse zu publizieren, bewerten? In welcher Weise gilt dies auch bzw. im Besonderen für Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten?

Die Verantwortlichkeit Prüfungen öffentlich zu registrieren und vor allem positive wie negative Studienergebnisse zugänglich zu machen wird von der Pädiatrie als notwendig angesehen.

19. Unterrichten Sie die Studienteilnehmer von den Ergebnissen der Studie?

Studienteilnehmer bzw. deren Eltern/Erziehungsberechtigte können nach Auswertung der Studie über die Ergebnisse unterrichtet werden. Dies geschieht entweder direkt durch den Prüfungsarzt oder über die kinder- und familienbetreuenden Kinder- und Jugendärzte. In der Regel findet dies nach meinem Kenntnisstand bei Studien mit Kindern und Jugendlichen auch statt, da gerade die teilnehmenden Eltern ein hohes Interesse an den Resultaten der Studie haben.