

## Arzneimittelforschung mit Kindern

# Viel zu spät anerkannt: Der kleine Patient

Schon seit Jahrhunderten ist klar, dass kleine Patienten ganz anders zu behandeln sind als ihre erwachsenen Pendants. Dennoch erhalten sie häufig Medikamente, die eigentlich nur für Erwachsene zugelassen sind – in entsprechender Dosierung als „Off-label-Therapie“. Dass diese Form der Behandlung durchaus ethische Zweifel hervorrufen kann (keine Absicherung der Patienten, keine vorherige Überprüfung durch Behörden), ist zumindest in Europa erst spät erkannt worden.

Eines der schwersten Geschäfte für den Arzt sind die „Kinder-Curen“, klagte bereits im 18. Jahrhundert der Mediziner Johan Christoph Hackel aus Wien in seinem Buch „Vollständige und practische Abhandlung von den Arzeneymitteln“. Er begründete diese Erkenntnis darin, dass Kinder nicht in der Lage seien, dem Arzt mitzuteilen, was ihnen denn eigentlich fehlt und zudem eine Abneigung gegen Medikamente zeigten. Aus diesem Grund schlug er vor, die „bittere“ Medizin in angenehme Lebensmittel wie Säfte oder Schokolade zu verstecken.

Aber genauso wie heute, basierten die Erkenntnisse, welche Medizin sich für welche Krankheit eignet, auf den Erkenntnissen bei Erwachsenen. Die entsprechende Dosis wurde – genauso wie heute – je nach Alter reduziert.

### Parforceritt Medikamentenforschung in der Pädiatrie

Für gewöhnlich werden Medikamente nämlich nicht ausschließlich für Kinder entwickelt. Am Anfang jeder Studie wird das Prüfpräparat an Erwachsenen getestet. Zeigen gesunde Erwachsene keine starken Nebenwirkungen, wird das Medikament an kranken Erwachsenen untersucht. Kommen Forscher hier zu dem Befund, dass das Medikament wirksam ist, wird ein Zulassungsantrag bei einer entsprechenden



© Frontab / Fotolia

Behörde gestellt. In Europa ist das die European Medicines Agency (EMA), in den USA die Food and Drug Administration (FDA). Auch Deutschland hat mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zwei Behörden, die sich mit der Zulassung von Medikamenten beschäftigen.

In der Regel reichen die meisten pharmazeutischen Unternehmen eine Zulassung bei der FDA und der EMA ein. Ist das Medikament auch für Kinder und Jugendliche interessant, schaltet sich bei der EMA das Paediatric Committee (PDCO) ein und fordert einen Kinderstudienplan ein, den sogenannten „Paediatric Investigation Plan“ (PIP), erklärt Prof. Wolfgang Rascher von der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Darin enthalten sind Informationen wie und für welche Altersgruppen das Medikament untersucht werden soll.

Anschließend müssen kindgerechte Darreichungsformen des Medikamentes entwickelt und an kranken Kindern getestet werden. Erst wenn das Medikament sowohl sicher als auch wirksam ist, wird es zugelas-

sen. Die nachfolgenden Studien wie Anwendungsbeobachtungen oder Phase-IV-Studien dienen zur Bestätigung, dass das Medikament auch wirklich sicher und wirksam ist.

### Das PDCO der European Medicines Agency

Es ist aber noch nicht lange her, da gab es das PDCO noch nicht. Erst Ende 2006 kam die EMA zu dem Schluss, dass auch für Kinder und Jugendliche „kindgerechte“ Medikamente entwickelt werden müssen. Die sogenannte „Paediatric Regulation“ trat dann am 27. Januar 2007 in Kraft. Sie hat unter anderem zum Ziel, sicherzustellen, dass die für Kinder zugelassenen Medikamente qualitativ hochwertig und ethisch unbedenklich sind und angemessen autorisiert wurden.

Die Einführung eines solchen Komitees hat die Arzneimittelforschung mit Kindern grundlegend verändert. Die strengeren Regeln sind dazu da, damit nicht jedes x-beliebige Medikament einfach auf „Kindergröße“ heruntergerechnet werden kann. Auch sollen Kinder und Jugendliche vor Schäden bewahrt werden, die durch ein an

Kindern ungeprüftes Medikament entstehen können. In Deutschland wurde 2006 ebenfalls ein spezielles Komitee für Kinderarzneimittel zusammengestellt: Die Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ), die dem BfArM untergeordnet ist. Im Gegensatz zum PDCO hat die KAKJ keinen direkten Einfluss auf die Zulassung von Arzneimitteln. Stattdessen erfüllt die Kommission eine beratende Funktion und unterstützt die Bundesministerien bei ihren Entscheidungen.

### Die Arbeit mit Kindern bedarf spezieller Einwilligung

Um überhaupt mit Kindern Studien durchführen zu können, bedarf es einer Einwilligung. Und hier fängt das Problem an: Sind Kinder überhaupt in der Lage zu verstehen, was es bedeutet, an einer Studie teilzunehmen? Die Gesetzeslage hat hierzu nichts Eindeutiges festgelegt, ab wann ein Kind oder Jugendlicher einwilligungsfähig ist. Deshalb ist es nicht nur wichtig, das „Ja“ des Teilnehmers zu bekommen, sondern auch die Einwilligung der Eltern zu gewinnen.

Dies kann natürlich auch ein Hindernis darstellen: So konnten Lenk et al. 2009 zeigen, dass Eltern von Kindern, die nicht chronisch krank waren, einer Studienteilnahme eher skeptisch gegenüber standen: Gerade einmal ein Fünftel der Befragten hätte zugestimmt. Dagegen zeigten Eltern (chronisch) kranker Kinder eine höhere Bereitschaft; fast die Hälfte war bereit, einer Studienteilnahme zuzustimmen. Doch woran liegt das? In einer weiteren Studie, von Fisher et al. im Jahr 2011 publiziert, fanden Forscher heraus, dass bei schweren Erkrankungen die mangelnde Auswahl an Therapien Eltern eher dazu treibt, ihr Kind für eine Studie anzumelden. Aber auch Altruismus oder die Aussicht auf eine kostenlose Behandlung waren für Eltern Grund genug für eine Zustimmung.

Wenn Kindern in verständlichen Worten erklärt wird, was in der Studie passiert,

zeigen sie in der Regel viel Verständnis für die Situation. So hatte Wolthers 2005 zeigen können, dass die meisten Kinder zwischen sechs und 15 Jahren nur wenig bis gar keine Schmerzen spürten, als ihnen Blut abgenommen wurde. Außerdem hatte die Mehrheit der Teilnehmer angegeben, sich bei den Untersuchungen nicht wohlzufühlen. Interessanterweise fühlten sich Jugendliche ab dem zwölften Lebensjahr häufiger unwohl als jüngere, wohingegen das Schmerzempfinden bei Kindern bis zum neunten Lebensjahr höher lag. „Kinder haben ein differenziertes Urteilsvermögen hinsichtlich der Belastung durch Forschung“, sagte Prof. Claudia Wiesemann, Göttingen, auf einem Bioethik-Forum des Deutschen Ethikrates zu diesem Thema. „Wir müssen darüber sehr viel mehr erfahren. Die Einstellung von Kindern und Jugendlichen zur Forschung muss dringend weiter erkundet werden.“

### Die Rolle der Pharmaindustrie in der Forschung

Natürlich kann Arzneimittelforschung nicht ganz ohne die Hilfe der Pharmazeutischen Industrie ablaufen. Schließlich ist sie es, die in die Entwicklung investieren kann. Aber hin und wieder wird ihr der Vorwurf gemacht, sie würde nicht genug Geld in die pädiatrische Forschung stecken. Als häufiger Grund wird der zu geringe Absatzmarkt genannt – schließlich gibt es insgesamt betrachtet weniger Kinder und somit weniger kranke Kinder. Der Verband forschender Arzneimittelhersteller verteidigt sich jedoch gegen solche Vorwürfe: „Zur Behandlung oder Vorbeugung häufiger Kinderkrankheiten haben Firmen viele Medikamente entwickelt und zur Zulassung gebracht“, stellt Dr. Siegfried Throm, Geschäftsführer Forschung/Entwicklung/Innovation des vfa klar. „Die großen Lücken in der ‚Kinderapotheke‘ gibt es bei Krankheiten, die bei Erwachsenen häufig, aber bei Kindern selten sind – etwa Herz-Kreislauf-Erkrankungen; und es gibt sie bei seltenen Krankheiten, die fast nur im Kindesalter auftreten, etwa bestimmten Krebsarten. In der Tat waren in diesen Feldern vor 2007 die Ertragsperspektiven bei minderjährigen Patienten geringer als der Entwicklungsaufwand; die Unternehmen hätten also aus eigenem Antrieb ‚draufzahlen‘ müssen.“

Eine Übersicht über die in Deutschland erhältlichen Arzneimittel liefert die Daten-

bank der Hexal-Initiative auf [www.zak-kinderarzneimittel.de](http://www.zak-kinderarzneimittel.de), die im Jahr 2006 gegründet wurde. Sie erfasst „Arzneimittel, die für mindestens eine pädiatrische Altersgruppe vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen zugelassen sind und unterstützt die Auswahl einer altersgerechten Darreichungsform“, so die Initiative.

### Quo vadis?

Im Allgemeinen sind alle Beteiligten mit der Reform zufrieden. „Gut ist, dass die Verordnung und ihre Umsetzung über weite Strecken wirklich geeignet sind, auf das Ziel einer besser bestückten Kinderapotheke hinzuarbeiten“, meint Throm gegenüber dem *niedergelassenen arzt*. Auch Rascher sieht dies so. „Man muss es einmal ganz klar sagen: Die großen Kontrollen sind zwar sehr aufwendig, verbessern aber die Qualität.“ Man dürfe sich deshalb nicht wundern, dass es bislang nicht zu einer Flut an neuen Kindermedikamenten gekommen ist. „Der Zeithorizont für die Entwicklung kindergerechter Darreichungsformen und die anschließenden Studien mit Kindern ist einfach so groß“, begründet Throm die langsame Entwicklung. Seit Initiierung des PDCO im Jahre 2007 hat das Komitee insgesamt 1127 PIPs und Waivers zugestimmt. Zwei Drittel davon betrafen Neuzulassungen. „Es ist Vieles auf den Weg gebracht“, so Rascher, „aber sie sind noch nicht umgesetzt worden.“ Die PIPs würden langsam abgearbeitet werden, doch es sei klar, dass dadurch langfristig die Behandlung von Kindern und Jugendlichen verbessert werden kann.

Einen Wermutstropfen gibt es dennoch, zumindest aus Sicht der vfa. „Leider sind aber einige Aspekte der Verordnung und ihrer Umsetzung praxisfremd: So erwartet das PDCO von den Firmen, dass sie schon gleich nach Abschluss der klinischen Entwicklungsphase I einen detaillierten PIP-Entwurf einreichen“, moniert Throm. „Mit anderen Worten: Wenn die Unternehmen noch nicht einmal wissen, ob das Medikament überhaupt bei Erwachsenen wirkt, sollen sie schon Klarheit darüber haben, welchen Altersgruppen es in welcher galenischen Adaption helfen soll und wie dies klinisch geprüft werden kann! Glaskugel gefällig? – Weit sinnvoller wäre, die PIP- oder Freistellungs-Anträge nach Ende der Phase II einzufordern.“

bgr

#### Buchtipps

##### „Ethische Aspekte der pädiatrischen Forschung“

Georg Marckmann / Dietrich Niethammer (Hrsg.), Deutscher Ärzte-Verlag, 2009, ISBN 978-3-7691-0608-4