

Klinische Studien bei Kindern: Ein Umbruch

Pietro Scalfaro

La version française de cet article est parue dans Paediatrica 2005, vol. 16 No. 2, p. 25–27

Glossar

FDA: Food and Drug Administration
EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CRO: Clinical Research Organisation
GCP: Good Clinical Practice

Kinderarzt: einfachheitshalber für männliche und weibliche Kolleginnen verwendet.

Einleitung

Im Zeitalter der «Evidence based Medicine» ist es kaum zu rechtfertigen, dass Kinder Therapien unterzogen werden, welche nicht gemäss den gültigen Normen untersucht wurden, im Besonderen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit. Dies scheint umso bedeutender, als es sich um eine spezielle Patientengruppe handelt, die aufgrund der altersspezifischen biopsychosozialen Eigenheiten einer konstanten Evolution unterworfen ist. Solche Komplexität findet kaum ein Pendant beim erwachsenen Patienten, für welchen allerdings wesentlich mehr Daten in der Regel zur Verfügung stehen. Um eine Therapie bei seinen Patienten durchzuführen, hat der Kinderarzt daher die Möglichkeit, entweder von Erwachsenenendaten seine Strategie abzuleiten oder er wartet mehrere Jahre nach Einführung eines neuen Medikaments, bis vorläufige Erfahrungen bei Kindern, meist von den Spitalzentren kommend, vorhanden sind.

Betrachtet man beispielsweise die Situation in den USA, so haben bei 2000 registrierten Präparaten 80% keine Information bezüglich deren Einsatz bei Patienten im Kindesalter. Diese Tatsache widerspiegelt ganz einfach das Nichtvorhandensein von klinischen Studien, nach den Normen der «guten klinischen Praxis» (GCP) durchgeführt. Solche Studien sind notwendig, damit die ver-

antwortliche Behörde (FDA) eine Zulassung eines Medikaments für den pädiatrischen Einsatz erteilt. Selbstverständlich gibt es oft Studien, welche von unabhängigen Untersuchern im akademischen oder nichtakademischen klinischen Umfeld durchgeführt und publiziert wurden. Da die Pharmafirmen jedoch oft an solchen Arbeiten nicht interessiert sind, werden solche Resultate bei den Behörden nicht eingereicht. Der Doppelstandard zwischen Erwachsenen und Kindern kann nicht länger fortbestehen. Die Situation wurde schon vor nahezu 40 Jahren unter dem Ausdruck «Therapeutische Waisen» beschrieben¹⁾. Es geht dabei um die Tatsache, dass Kinder oft «verwaist» sind, wenn es darum geht, einen Sponsor ausfindig zu machen, um neue Medikamente in klinischen Studien an Kindern zu untersuchen. Im Besonderen sind Studienfinanzierung, Durchführung, Auswertung und schliesslich Einreichung bei den Behörden der Resultate nicht gesichert. Obwohl allgemeine Prinzipien zu klinischen Studien an Kindern von den meisten Beteiligten positiv geteilt werden, versteckt sich dahinter oft eine sehr komplexe Situation. Werden Rollen und Aufgaben explizit identifiziert, kann es sein, dass Divergenzen oder sogar gegensätzliche Interessen auftreten können (Abb. 1).

In den letzten Jahren haben die amerikanische und europäische Gesetzgebung diesbezüglich stark verändert. Sowohl in Europa als auch in den USA besteht die Tendenz, den Pharmafirmen die Durchführung von klinischen Studien an Kindern mit neuen Medikamenten als obligat aufzuerlegen. Ein solcher Zwang kann trotz der lobenswerten ursprünglichen Absicht, dem «Verwaisungszustand» entgegenzuwirken, gewisse Risiken bergen. In der Öffentlichkeit kürzlich diskutierte Beispiele zeugen davon (so die Kontroverse zu der von GlaxoSmithKline betriebenen Publikationspraxis über den Antidepressivum/Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Paroxetin).

Dieser Artikel gibt eine kurze Übersicht über die aktuelle Situation und mögliche künftige Entwicklungen zu klinischen Studien im Kin-

desalter. Obwohl solche für gewisse Krankheiten bestens etabliert sind (bspw. in der Onkologie), sind sie in anderen Bereichen noch in den Anfängen. Allen Bereichen gemeinsam sind die zahlreichen Aspekte ethischer, gesetzlicher und wissenschaftlicher Natur. Der Kinderarzt kann und soll eine zentrale Rolle in dieser Diskussion spielen, an welcher alle in der Pflege und Betreuung kranker Kinder Beteiligten teilnehmen sollten.

Historische Perspektive

Im letzten Jahrhundert fand in der Art und Weise, wie sich neue Behandlungen etablierten, ein grosser Wandel statt. Eine beeindruckende Episode diesbezüglich liefert William A. Silvermans²⁾ Beschreibung der zur Linderung von Spasmen applizierten heissen Wickel bei akuter Polio im Jahre 1944. Nach grossen Katastrophen wie der durch Thalidomid verursachten³⁾ kommt die Zeit unzähliger Publikationen klinischer Studien. So sind von den 492 000 Arbeiten, welche zurzeit im PubMed aufgerufen werden können, ca. ~21% mit dem Stichwort «Kindesalter (0–18 Jahre)» indexiert. Allerdings betreffen 72 386 davon Jugendliche (Alter 13–18 Jahre), welche im Gegensatz zu den anderen pädiatrischen Altersgruppen oft bezüglich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik Erwachsenen gleichgestellt werden können. In den letzten Jahren hat zudem ein Wandel vom oft zu raschen Übergang von der Entdeckung im Labor zur klinischen Einführung eines neuen Medikaments (so bei zahlreichen Antibiotika) hin zum jetzigen Zustand stattgefunden; Der gleiche Weg ist gekennzeichnet von zunehmend anspruchsvolleren administrativen Normen und einer zunehmend kritischeren öffentlichen Meinung gegenüber der Pharmaindustrie. Es kann nur gehofft werden, dass durch diese eigentliche «Revolution» die kranken Kinder die wirklichen Nutzniesser sein werden.

Aktuelle Situation

Eine Etappe zur Festlegung ethischer Kriterien für klinische Studien war die Erklärung von Helsinki: Dieses 1964 vom Weltärztebund veröffentlichte und seither mehrmals revidierte Dokument bleibt eine diesbezüglich wichtige Referenz⁴⁾. Die Durchführung klinischer Studien im Rahmen einer Gesamtentwicklung eines neuen Medikaments ist ein relativ neues Konzept. Die systematische

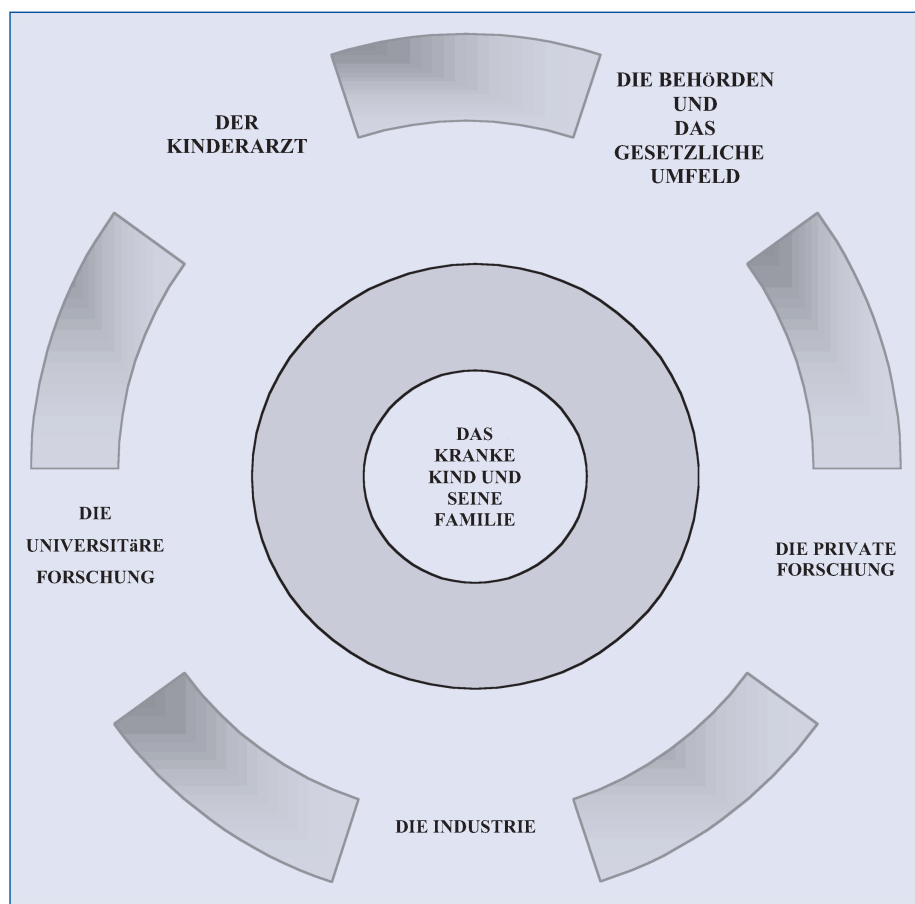


Abbildung 1: Das kranke Kind im Mittelpunkt zahlreicher Akteure.

Eine Definition der Rollen und Interessen der einzelnen Akteure sowie deren Konvergenz, kann zu einem bedeutsamen Fortschritt bei der Bereitstellung neuer Medikamente für das kranke Kind beitragen.

und rigorose Vorgehensweise muss dabei den Qualitätsnormen der GCP folgen⁵⁾. Eine Nichtbeachtung dieser Regeln durch Studienverantwortliche oder durch den Sponsor, sei es vorsätzlich oder aus Nachlässigkeit, kann zur Invalidierung der Studienresultate führen. Es bleiben allerdings offene Fragen nach der vollständigen Transparenz und der Interpretation der Resultate der nach solchen Normen durchgeführten Studien. Beispiele diesbezüglich sind die Enthüllungen zu den Coxiben und Antidepressiva^{6),7)}. Es ist daher nicht erstaunlich, dass trotz eines klar bestehenden gesetzlichen Rahmens (in der Schweiz «Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte»⁸⁾) zusätzliche Präzisierungen notwendig sind wie etwa die kürzlich von FMH und Schweizerischer Akademie der Medizinischen Wissenschaften zur Konsultation veröffentlichten Richtlinien⁹⁾. Diese beschreiben und reglementieren die Beziehungen, welche zwischen Ärzteschaft und den auf dem Gesundheitmarkt tätigen Akteuren bestehen. Im Umfeld der klinischen Studien ist das de-

klarierte Ziel dieser Richtlinien, Objektivität, Qualität und Transparenz zu promovieren und dabei Abhängigkeiten und Interessenkonflikte zu vermeiden.

Globalisierung klinischer Studien

In einer Welt der Globalisierung sind die grossen Pharmafirmen nicht an bestimmte Länder gebunden. Die Entwicklung eines neuen Medikaments wird weltweit geplant. Es ist dabei nebensächlich, in welchem Land eine klinische Studie durchgeführt wird, solange die ICH-Normen respektiert und die Resultate zwischen Ländern verglichen werden können. Die Wahl eines Landes erfolgt häufig aufgrund der von privaten Forschungsfirmen (CRO) erarbeiteten Kriterien. Diese Unternehmen, durch die Pharmaindustrie beauftragt, können von kleinen Studien mit einigen dutzend Freiwilligen bis zu grossen Multizenterstudien mit mehreren tausend Patienten durchführen. Diese Industrie der klinischen Forschung hat in den letzten Jahren eine beachtliche Grösse angenommen.

Sie erzielt einen Jahresumsatz von 7–8 Milliarden US-\$ und hat mehrere zehntausend Angestellte (Ärzte, Krankenschwestern, Wissenschaftler). Wenn man sich vergegenwärtigt, dass im Durchschnitt mehrere hundert Millionen US-\$ an Entwicklungs- und Forschungskosten für ein erfolgreich registriertes neues Medikament ausgegeben werden, ist es nicht erstaunlich, dass der Sponsor einen grossen Aufwand für ein erfolgreiches «return of investment» betreibt. Die CROs sollten im Grunde genommen von den Sponsoren unabhängig sein und müssten den in den Studienländern gültigen Gesetzes- und den ICH-Normen gerecht werden. Sie haben keine direkten finanziellen oder kommerziellen Interessen an dem zu entwickelnden Medikament. Es besteht ein grosser Wettbewerb zwischen diesen Unternehmen und zwischen Ländern, um Verträge zu klinischen Studien abzuschliessen. Eine Folge hiervon ist der «Export» von Studien in Länder mit einer grossen Anzahl Patienten und mit Studienteams, die nach GCP-Normen arbeiten und wissenschaftlich solide Daten erarbeiten können. Dass dabei die Kosten zudem tiefer als in westlichen Ländern sind, ist ein weiterer Vorteil. So ist es nicht erstaunlich dass zahlreiche klinische Studien bereits in Ländern Osteuropas, Asiens oder Lateinamerikas durchgeführt werden.

Rolle der Agenturen für die Beurteilung von Arzneimitteln

In diesen allgemeinen und globalen Kontext klinischer Studien kommt neuerdings das Bestreben der amerikanischen und europäischen Gesetzgeber und Behörden (FDA, EMA), die Pharmaindustrie dazu zu bringen, in jeden Entwicklungsplan eines neuen Medikaments von Anfang an klinische pädiatrische Studien miteinzubeziehen. Wohlge- merkt, dies noch bevor eine Registrierung zur Vermarktung des Produktes stattgefunden hat¹⁰⁾. Ein solcher Vorschlag wurde kürzlich von der Europäischen Kommission verabschiedet und dem Europaparlament zur Konsultation unterbreitet. Diese Richtlinie könnte bereits 2006 in Kraft treten. Es erstaunt daher wenig, dass kranke Kinder neuerdings gezielt als Studiensubjekte anvisiert werden, obwohl noch etliche Fragen offen sind. Eine intensive Diskussion zwischen Befürwortern und Gegnern ist daher im Gang. Wenn einerseits echte Chancen gesehen werden, aus dem «Verwaisungszustand» wird andererseits auf die Gefahren eines Zustan-

des des «Experimentiersubjektes» hingewiesen^{11), 12)}. Es bleibt allerdings Tatsache, dass bereits zahlreiche klinische Studien an Kindern durchgeführt werden. So sind bei der FDA in der Folge von speziell durch diese Agentur geforderten Studien bereits Daten zu 40 000 Kindern registriert. Zudem sind auf der Internetseite, welche alle Studien, die in den USA stattfinden, auflistet, 2059 Studien, die zurzeit Kinder einschliessen, erwähnt (NB: Bei einer Gesamtzahl von 5777 zurzeit aktiven klinischen Studien¹³⁾). Leider besteht in Europa keine vergleichbare Datenbank, obwohl verschiedene Länder, so auch die Schweiz, eine solche aufbauen möchten.

Schlussfolgerung

Betrachtet man die zahlreichen Aspekte zu «Kinder und klinische Studien» und nimmt man zudem den komplexen und im Wandel bestehenden Kontext wahr, so besteht für den Kinderarzt die wichtige Rolle des Garanten und Verfechters der Interessen seiner Patienten. Bei folgenden Fragen kann er wesentlich zu den Antworten beitragen¹⁴⁾: Welche Verantwortung habe ich in diesem Bereich und wie kann ich die Patienten schützen und gleichzeitig zur Erarbeitung neuer Kenntnisse beitragen? Welche Aktionen können dazu beitragen, die Kenntnisse zu Therapien von Kindern zu verbessern? Welche Rolle soll ein Land oder eine Region in einem globalisierten klinischen Forschungsumfeld spielen? Wie kann dazu beigetragen werden, Prioritäten nach den Bedürfnissen der Patienten zu setzen und die sich abzeichnende Konkurrenz zwischen klinischen Studien zu vermeiden?

Korrespondenzadresse:

Dr. P. Scalfaro
Spécialiste FMH en pédiatrie
et médecine intensive
Av. Montagibert 24
1005 Lausanne
pscalfar@swiss-paediatrics.org

Referenzen

- 1) Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72(1): 119–20.
- 2) Silverman WA. Medicine's dilemma at the end of the twentieth century. In: Silverman WA, ed. *Where's the Evidence*: Oxford Medical Publications; 1998.
- 3) Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *JAMA* 1962; 180: 1106–14.
- 4) Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale: Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964. (Accessed 2005, at www.wma.net/e/policy/b3.)
- 5) Guideline for Good Clinical Practice, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (Accessed 2005, at www.ich.org.)
- 6) So A, de Goumoens P. [Do coxibs pose a cardiovascular risk?]. *Rev Med Suisse* 2005; 1(2): 168–70, 72.
- 7) Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363(9418): 1341–5.
- 8) Confédération Suisse. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques). 15 décembre 2000.
- 9) Collaboration corps médical – industrie. Directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) et de la Fédération des Médecins Suisses (FMH). *Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri*. 2005; 86 (02): 115–21.
- 10) Proposal for a regulation on medicinal products for paediatric use and amending Council Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (presented by the Commission). 2005. (Accessed at pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs).
- 11) Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 53–7.
- 12) Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(1): 45–51.
- 13) ClinicalTrials.gov offers up-to-date information for locating federally and privately supported clinical trials for a wide range of diseases and conditions. (Accessed 2005, at clinicaltrials.gov.)
- 14) European Forum for Good Clinical Practice. (Accessed 2005, at www.efgcp.org/.)