

Inhalt

Götte, D. <i>Im Gedenken an Professor Dr. med. Dr. h. c. Hans Erhard Bock</i>	2	Reinhardt, D. <i>Molekularbiologische Probleme einer kausalen Therapie der zystischen Fibrose im Kindesalter</i>	21
Zepp, F., Scriba, P. C., <i>Vorwort</i>	3	Rechtliche und regulatorische Vorgaben	
Dimensionierung des Problems		Kölch, M. <i>Kindgerechte Aufklärung und Einwilli- gungsfähigkeit bei Kindern im Rahmen klinischer Prüfungen</i>	22
Seyberth, H. W. <i>Was sind die Probleme der Arzneimittel- therapie in der Kinder- und Jugend- medizin?</i>	4	Hirschfeld, S. <i>The Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act / Food and Drug Administration initiatives direc- ted at providing information for evidence based use of medicinal products for chil- dren</i>	24
Zepp, F. <i>Warum sind Studien an Kindern eine Herausforderung? Die Sicht der Pädiatrie</i>	5	Throm, S. <i>Aktuelle Entwicklungen in der EU</i>	28
Rose, K. <i>Implementierung pädiatrischer Aspekte in den Arzneimittelentwicklungsprozeß</i>	6	Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern	
Probleme und Perspektiven der speziellen Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter		Liese, P. <i>Bessere Arzneimittel für Kinder – Haltung des Europäischen Parlamentes</i>	29
Hulpke-Wette, M. <i>Fortschritte in der Arzneimitteltherapie kardiologischer Krankheitsbilder im Kindesalter</i>	8	Volkmer, M. <i>Die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen sicherer machen</i>	32
Boos, J. <i>Therapieentwicklung in der pädiatrischen Onkologie</i>	10	Braun, H. <i>Die politische Diskussion zur Arzneimittel- versorgung und -sicherheit bei Kindern</i>	34
Remschmidt, H. <i>Pharmakotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen im Kinder- und Jugendalter</i>	13	Hauer, R. <i>Möglichkeiten und Realität staatlicher Forschungsförderung</i>	36
Kiess, W., Gebauer, C., Brosteanu, O., Kapellen, T. <i>Probleme und Perspektiven der speziellen Pharmakotherapie im Kindes- und Jugend- alter – Endokrinologie (z. B. moderne Hormonersatztherapien)</i>	15	Weber, H.-J. <i>Die Sicht der pharmazeutischen Industrie</i>	37
Böhles, H. <i>Ernährungstherapeutische Ansätze in der pädiatrischen Gastroenterologie</i>	16	Kaesbach, W. <i>Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern – Die Sicht der Krankenkassen</i>	38
Beck, M. <i>Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten</i>	18	After Dinner Lecture	
Gortner, L. <i>Neonatologische Intensivmedizin</i>	19	Kurth, B.-M. <i>Der Kinder- und Jugend-Gesundheits- survey – Wem nutzt er?</i>	41
		Anschriften der Referenten	43

Im Gedenken an Professor Dr. med. Dr. h. c. Hans Erhard Bock



Am 12. Juli 2004 verstarb im Alter von 100 Jahren Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hans Erhard Bock. Mit ihm verlieren wir eine der herausragenden Persönlichkeiten in der deutschen Medizin der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts.

Hans Erhard Bock, am 31. Dezember 1904 in Waltershausen/Thüringen geboren, studierte an den Universitäten Marburg, München, Jena, Bonn und Hamburg Medizin. Danach bildete er sich zum Internisten weiter. Von 1933 bis 1938 arbeitete Bock unter Vollhard an der Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt. Zwei Jahre nach seiner Habilitation übernahm er 1937 die Funktion eines Oberarztes. Seit 1938 in Tübingen wurde ihm von 1939 bis 1942 als kommissarischer Direktor die Leitung der Medizinischen Universitätsklinik übertragen. Nach dem 2. Weltkrieg wurde Bock Oberarzt an der Medizinischen Klinik Tübingen unter Bennhold. 1949 erhielt er einen Ruf auf den Lehrstuhl für Innere Medizin der Universität Marburg, wo er das Amt des Dekans der Medizinischen Fakultät und des Rektors der Universität bekleidete. 1962 wechselte Bock auf den Lehrstuhl für Innere Medizin an der Universität Tübingen. Dieser Universität gehörte er bis zu seiner Emeritierung im Jahre 1972 an.

Hans Erhard Bock hatte sich Zeit seines Lebens für die Entwicklung und Etablierung der Klinischen Pharmakologie eingesetzt und auf die Anerkennung dieses Fachgebietes bei Universitäten, Standesorganisationen und Behörden gedrungen. Während seiner Zeit als wissenschaftlicher Berater der Paul-Martini-Stiftung von 1972 bis 1980 hatte er gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft das Programm 'Klinische Pharmakologie' begründet. Schwerpunkt dieses von der Paul-Martini-Stiftung mit erheblichen Mitteln geförderten Programms war die

Einrichtung von Lehrstühlen für Klinische Pharmakologie an den deutschen Hochschulen. Durch die von ihm wesentlich mitgestalteten Göttinger Seminare wurde der Dialog zwischen Stipendiaten, die über ihre Arbeiten sowie über ihre Erfahrungen berichteten, und einem immer größer werdenden Kreis von Klinikern und Pharmakologen von Hochschule und Industrie gefördert. Sein unermüdliches Werben für die Klinische Pharmakologie zeigte schließlich Früchte: 1979 empfahl die Gesundheitsministerkonferenz die Einrichtung von Lehrstühlen und Abteilungen für klinische Pharmakologie an den Universitäten, und der deutsche Ärztetag verabschiedete im selben Jahr die Weiterbildungsordnung für das Teilgebiet Klinische Pharmakologie.

Das Werk Hans Erhard Bocks umfaßt mehr als 320 Publikationen, in denen thematisch verschiedene Gebiete der Inneren Medizin angesprochen werden. Die Arbeiten legen Zeugnis davon ab, daß sich Bock mit vielen Fragen des gesamten Faches auch im Detail beschäftigt hat.

In Anerkennung seiner Verdienste um die Klinische Pharmakologie hatte Professor Bock viele Ehrungen erhalten, darunter 1982 die Paul-Martini-Medaille in Gold und 1992 die Ernst Jung-Medaille für Medizin in Gold, und er war zum Ehrenmitglied mehrerer Akademien und nationaler wie internationaler Gesellschaften berufen worden.

Der Paul-Martini-Stiftung (PMS) war Hans Erhard Bock in besonderer Weise verbunden. Viele Jahre lang stand er der Stiftung als wissenschaftlicher Berater zur Seite. Auch nach seinem Ausscheiden hat er aktiv an den Veranstaltungen der Stiftung teilgenommen. Wir erinnern uns gern an seine regelmäßigen Beiträge im Rahmen der jährlichen wissenschaftlichen Symposien ebenso wie an seine Präsenz bei den Verleihungen des Paul-Martini-Preises während der Jahrestagungen der Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden.

Hans Erhard Bock strahlte bis ins hohe Alter geistige Präsenz, Dynamik, Zuverlässigkeit und Vitalität auf seine Umgebung aus. Ungewöhnliche Kenntnisse auf dem gesamten Gebiet der Inneren Medizin, ein scharf beobachtendes Auge auch den feinsten Symptomen gegenüber und der Blick für das Wesentliche waren hervorstechende Eigenschaften dieses bedeutenden klinischen Lehrers. Wir trauern nicht nur um den Verlust eines großen Wissenschaftlers sondern auch um einen klugen, liebenswerten und stets aufmerksamen Menschen.

Dr. Dieter Götte
Sprecher des Vorstandes der Paul-Martini-Stiftung

Vorwort

Fred Zepp^a und Peter C. Scriba^b

Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz^a
und Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München^b

In den Medien haben Fragen der klinischen Pharmakologie im Kindesalter in den vergangenen Monaten vermehrte Aufmerksamkeit gefunden. Ein nicht unbeträchtlicher Teil der Medikamente muß derzeit nämlich in der Pädiatrie ohne ausdrückliche Zulassung für diese Altersgruppe eingesetzt werden. Das kann zu Sicherheitsproblemen bei den behandelten Kindern und Haftungsrisiken für den Arzt führen. Daher plädieren die in diesem Bereich tätigen Wissenschaftler für eine Ausweitung streng kontrollierter klinischer Prüfungen mit Kindern. Denn Kinder in kontrollierten Studien sind einem geringeren Risiko ausgesetzt, als wenn sie mit nur bei Erwachsenen geprüften Arzneimitteln therapiert werden. Kinder sind eben keine „kleinen Erwachsenen“. Es geht um die richtige Dosierung, um kinderspezifische Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen. Unser Symposium wird dieses Problem beleuchten und an Beispielen der speziellen Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter verdeutlichen. Abschließend werden die rechtlichen und regulatorischen Vorgaben dargestellt, politische Initiativen auch auf europäischer Ebene erläutert und die Förderung der klinischen Forschung in der Pädiatrie diskutiert.

Das Paul-Martini-Symposium 2004 setzt die Tradition der bisher mit der Mainzer Akademie

der Wissenschaften und der Literatur verbundenen Herbstsymposien fort. Es findet erstmals in Verbindung mit der deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (Halle) und erstmals in Berlin statt. Dadurch, daß das Symposium in die unmittelbare Nähe der politischen Entscheidungsträger in Deutschland rückt, erhoffen sich die Organisatoren eine noch höhere Aufmerksamkeit für ihre wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Anliegen. In diesem Ziel ist die Paul-Martini-Stiftung mit der traditionsreichen Leopoldina verbunden. Am Grundanliegen der Paul-Martini-Stiftung, die sich als Mittler versteht und die Diskussion zwischen universitären und industriellen Forschern fördern will, wird unverändert festgehalten. Deshalb werden auch in diesem Jahr Wissenschaftler aus den Universitäten und aus der Industrie sowie Sachverständige aus Ministerien, Behörden und Verbänden teilnehmen.

In diesem Sinne wünschen wir dem Auditorium zwei anregende Tage.

Wir danken dem Vorstand der Paul-Martini-Stiftung sowie insbesondere Frau Schwalbach und Herrn Dr. Throm für ihren großen Einsatz bei der Vorbereitung des Symposiums sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) für die großzügige Unterstützung.

Dimensionierung des Problems

Was sind die Probleme der Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin?

Hansjörg W. Seyberth

Philipps-Universität Marburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Marburg

Kinder und Jugendliche sind keine Miniaturausgaben von Erwachsenen. Sie unterscheiden sich von diesen bezüglich der Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakotherapie und Psychologie. Wir unterteilen heute mindestens fünf relevante Entwicklungsstadien in der Jugend- und Kindermedizin:

1. Das extrem kleine Frühgeborene (unter der 27. Schwangerschaftswoche), das um sein Überleben kämpft.
2. Das Termingeborene, das sich nach der Geburt an das extrauterine Leben adaptieren muß.
3. Der Säugling und Krabber (bis zum Ende des 2. Lebensjahres), der sich in einer stürmischen Wachstumsphase befindet.
4. Das Kindergarten- und Schulkind (bis zum abgeschlossenen 11. Lebensjahr), das sich in der Differenzierung und Ausbildung befindet.
5. Der Jugendliche, der durch seine hormonelle Umstellung in der Pubertät die Reproduktionsfähigkeit erlangt und eine Art Metamorphose durchläuft.

In diesen sehr unterschiedlichen Entwicklungsstadien unterscheidet sich der Arzneimittelbedarf deutlich voneinander, so z. B. benötigt das lebensgefährdete unreife Frühgeborene überwiegend kardiovaskulär und pulmonal wirksame Medikamente der Intensivmedizin, während der Jugendliche mit endokrinen Dysfunktionen einer differenzierten Hormontherapie zugeführt werden muß.

In den einzelnen Entwicklungsstadien gibt es zahlreiche pharmakologische Besonderheiten. Die größten pharmakokinetischen Unterschiede, d. h. Unterschiede in der Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Medikaments, finden wir bei dem Früh- und Neugeborenen. So ist z. B. die Medikamentenaufnahme aus dem Darm durch die verminderte Säureproduktion im Magen, durch den verminderten Gallenfluß und durch unterschiedliche Darmmotilität stark beeinflusst. Auch die Arzneimittelverteilung im Körper gestaltet sich auf-

grund des höheren Wassergehalts, der geringeren Muskelmasse und des sich schnell verändernden Fettgehalts sehr unterschiedlich. Aber am gravierendsten sind die Unterschiede im Arzneimittelstoffwechsel in der Leber, der einem Reifungsprozeß unterlegen ist – ebenso wie die Ausscheidung über die Niere. Ganz gegensätzlich hierzu ist im Säuglings- und Kleinkindesalter die Leber- und Nierenleistung in der sogenannten proliferativen Wachstumsphase, so daß Arzneimittel sehr viel schneller verstoffwechselt und ausgeschieden werden. Erst während der Pubertät nähert sich die Pharmakokinetik den Verhältnissen wie sie im Erwachsenenalter bekannt sind. Während diese pharmakokinetischen Zusammenhänge heutzutage schon recht gut untersucht sind, wissen wir noch sehr viel weniger über die Pharmakodynamik vieler Arzneimittel, d. h. von der Wirkung direkt am Wirkort im Organismus. Und noch weniger wissen wir, welchen Einfluß Medikamente im frühen Entwicklungsstadium auf Organsysteme wie das Immunsystem, das Skelettsystem, die Geschlechtsorgane und natürlich auch auf die sich entwickelnden geistigen Fähigkeiten im späteren Leben haben können. So können Asthmamittel zu Kleinwuchs, Rheumamittel zur Sterilität und Kortisonpräparate bei Frühgeborenen zu gestörter kognitiver Entwicklung im Schulkindalter führen.

Trotz dieser Problematik werden Arzneimittel bei Kindern nicht selten (durchschnittlich 50 %) außerhalb des Zulassungsbereichs (off label) oder ohne Zulassung (unlicensed) angewendet. Je jünger und je kranker das Kind, desto höher ist dieser unlicensed und off label Arzneimittel Einsatz (über 90 %) auf der neonatologischen Intensivstation. Dieses Problem besteht in allen westlichen Ländern. Entsprechende Daten und Studien liegen aus den USA, Großbritannien, Frankreich, Deutschland, den Niederlanden, Italien, Israel, Schweden und Australien vor.

Als Folge der Pharmakotherapie außerhalb und ohne Zulassung kommen Arzneimittel in der Pädiatrie ohne Dosisempfehlungen, mögliche Warnungen vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Angaben über mögliche Arzneimittelinteraktionen und ohne adäquate pädiatrische Darreichungsformen zur Anwendung. Entsprechend hoch sind auch die hierdurch verursachten

Arzneimittelnebenwirkungen. Einzelne Untersuchungen aus Großbritannien und Frankreich ergaben im Vergleich zur zugelassenen Anwendung etwa eine Verdopplung insbesondere der schweren Arzneimittelnebenwirkungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich.

Warum sind Studien an Kindern eine Herausforderung? Die Sicht der Pädiatrie

Fred Zepp

Kinderklinik und Kinderpoliklinik sowie BMBF-gefördertes PAED-Net, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Kinder und Jugendliche stellen in Europa etwa ein Fünftel der Bevölkerung dar. Dessen ungeachtet liegt, abhängig von der Altersgruppe, für nur etwa 40 bis 80 % der bei Kindern angewandten Arzneimittel eine formale behördliche Zulassung (Conroy et al. 2000) vor. Dieses Problem stellt sich um so 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 (Knöppel et al. 2000). 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. 1998).

Neben dem limitierten Marktpotential pädiatrischer Applikationen tragen medizinisch-biologische, juristische und ethische Besonderheiten bei der Arzneimittelprüfung im Kindesalter zu diesem Dilemma bei.

Das Kindes- und Jugendalter umfaßt den Zeitraum von der Geburt bis zum Abschluß der körperlichen Entwicklung etwa zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr. In diesem Zeitfenster durchläuft der menschliche Organismus eine eindrucksvolle Entwicklung, die sich alleine schon darin dokumentiert, daß das durchschnittliche Geburtsgewicht von 3000–3500 g in weniger als zwei Dekaden nahezu verzwanzigfacht wird. Abhängig vom Alters- und Entwicklungsstand unterliegt die Physiolo-

gie des Kindes und Jugendlichen kritischen Veränderungen (Kearns et al. 2003). Dies betrifft spezifische Organfunktionen, wie z. B. Hirnentwicklung und -reife, Funktionsfähigkeit der Blut-Hirn-Schranke, Leber- und Nierenfunktion, aber auch systemische Aspekte wie z. B. die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes oder die Relationen von Verteilungsräumen. Im Hinblick auf die Aufnahme und den Metabolismus von Arzneimitteln sind altersabhängig unterschiedliche Resorptionsqualitäten wie auch metabolische Besonderheiten zu beachten. Für die Arzneimittelprüfung ist daher zwischen Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Schulkindern und jungen Erwachsenen zu differenzieren, denn: Kinder sind keine kleinen Erwachsenen.

Eine weitere Herausforderung stellt die Nosologie des Kindes- und Jugendalters dar. Kaum eine andere medizinische Disziplin umfaßt eine derart hohe Zahl an unterschiedlichen 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. So zeigt beispielsweise die Differentialdiagnose des Ikterus bei Neugeborenen fast keine Überlappungen mit Krankheitsbildern, die das gleiche Symptom beim Schulkind oder jungen Erwachsenen hervorrufen. Die Planung von Arzneimittelstudien im Kindesalter erfordert daher auch eine intensive Auseinandersetzung mit den spezifischen Problemen der Entwicklungsab-

schnitte des Menschen. Dies gilt gerade dann, wenn es sich um sehr seltene (< 1:100 000) Krankheiten, die so genannten „Orphan diseases“, handelt.

Bei der Durchführung von klinischen Studien muß weiterhin berücksichtigt werden, daß die zu prüfenden Substanzen in für Kinder akzeptablen Darreichungsformen, wie z. B. als wohlschmeckende Säfte, zur Verfügung stehen. Solche eigentlich selbstverständlich erscheinenden Aspekte haben, wenn nicht adäquat bedacht, nicht wenige Studien zum Scheitern verurteilt. 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.

Schließlich stellen juristische und ethische Aspekte im Hinblick auf Aufklärungs- und Einwilligungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen hohe Anforderungen an die Planung und Durchführung einer Studie. Zuwendung zum Kind, Beachtung der altersabhängigen

Erkenntnis- und Verständnisgrenzen, Berücksichtigung der Persönlichkeitsentwicklung sind Aspekte, die in der Medizin von Erwachsenen nur selten eine Rolle spielen.

Mit dem zunehmenden Bewußtsein für „evidence-based medicine“ wächst trotz der hohen Anforderungen gegenwärtig die Bereitschaft, die Probleme der pädiatrischen Pharmakotherapie konsequenter anzugehen. Nur der verantwortungsbewußte Umgang mit klinischen Studien wird den Fortschritt in der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen sicherstellen.

Literatur

Conroy et al., Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *Br. Med. J.* **320**, 79 (2000)

Kearns et al., Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1157 (2003)

Knöppel et al., Anwendung von Medikamenten außerhalb der Zulassung oder ohne Zulassung bei Kindern. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **148**, 904 (2000)

Turner et al., Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *Br. Med. J.* **316**, 343 (1998)

Implementierung pädiatrischer Aspekte in den Arzneimittelentwicklungsprozeß

Klaus Rose

Novartis Pharma AG, Clinical Development & Medical Affairs, Basel (Schweiz)

Traditionell werden Arzneimittel bei Kindern entwickelt, wenn die zu behandelnde Erkrankung bei Kindern häufig ist und die medizinische Notwendigkeit der Behandlung als hoch wahrgenommen wird. Beispiele sind Medikamente gegen Epilepsie, Asthma, Antibiotika, oder Impfstoffe. Für die meisten anderen Medikamente wurden keine systematischen Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit generiert, und ihr Gebrauch bei Kindern ist üblicherweise außerhalb der zugelassenen Indikationen ('off-label') [1]. Diese Lücke ist bei Neugeborenen und kleinen Kindern besonders ausgeprägt. In den meisten Ländern gibt es als Behelf pädiatrische Dosistabellen, die aber nicht auf der Qualität klinischer Daten beruhen, die heute bei der Dosierungsfestlegung bei Erwachsenen zugrunde gelegt werden.

Die Regeln des Marktes alleine schaffen keinen ausreichenden Anreiz für pädiatrische klinische Forschung. Hieraus resultiert die Notwendigkeit einer gesellschaftlichen Intervention. Dies wurde durch die Regierung der USA erstmals erfolgreich in den 90er Jahren mit 'pediatric exclusivity' und 'pediatric rule' angegangen [2]. Eine Diskussion auf EU-Ebene begann um 2000 und führte zur Publikation des Entwurfes einer pädiatrischen Verordnung durch die EU-Kommission im März 2004 [3] und schließlich zur Publizierung eines Entwurfes am 29. September 2004 [4], der voraussichtlich 2004 bis 2006 im Europäischen Parlament und vom Europäischen Gesundheitsrat (Health Council) diskutiert und verhandelt werden wird. Der Entwurf enthält für in der Entwicklung befindliche neue Arzneimittel

den Vorschlag einer Kombination von gesetzlich vorgeschriebener, durch die Gesundheitsbehörden erzwingbarer pädiatrischer Entwicklung mit einer Belohnung in Form einer 6-monatigen Patentverlängerung. Für Medikamente, bei denen pädiatrische Studien bereits in anderen Ländern durchgeführt wurden – dies zielt im wesentlichen auf Studien, die aufgrund der US 'pediatric exclusivity' generiert wurden –, verlangt die Verordnung die Vorlage der vorhandenen Daten bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency). Für ältere Medikamente sind zwei weitere Projekte geplant. Zum einen zehnjähriger Unterlagenschutz für speziell für Kinder entwickelte galenische Darreichungsformen, zum anderen ein EU-Fonds zur Finanzierung pädiatrischer klinischer Forschung an Medikamenten, für die sich keine anderen Forschungsanreize finden lassen.

Die dem Verordnungsentwurf folgende Diskussion hat zu größerer Klarheit über den adäquaten Zeitpunkt des Beginns pädiatrischer klinischer Entwicklung im Arzneimittelentwicklungsprozeß beigetragen. Sorgfältiges Abwägen ist erforderlich zwischen potentiell therapeutischem Nutzen, verfügbaren therapeutischen Alternativen und dem Risiko, Kinder einer neuen Substanz auszusetzen, über deren Sicherheitsprofil noch vergleichsweise wenig bekannt ist. Die Kernrichtlinien hierfür sind bereits in der ICH- (International Conference on Harmonisation) -Leitlinie E 11 über Arzneimittelentwicklung bei Kindern festgelegt [5]. Die Stellungnahmen der Hauptpartner der Gesundheitsversorgung in Europa sind in den Verordnungsentwurf eingegangen, der Anfang November 2004 vorgelegt wurde und dem Europäischen Parlament zugeleitet werden soll.

Moderne Arzneimittelentwicklung ist ein komplexer Prozeß, der wesentlich mehr als nur klinische Versuche beinhaltet. Eine beschleunigte frühe klinische Entwicklung neuer Medikamente bei Kindern wird immer eine Ausnahme sein, die nur bei therapeutischen Durchbrüchen in der Behandlung lebensbedrohlicher oder auszehrender Krankheiten zum Zuge kommt. Hypothetische Beispiele hierfür wären neue Medikamente zur Behandlung therapieresistenter akuter Leukämie oder zur Heilung rasch progredienter neuromuskulärer Erkrankungen. Die Routine wird ein Aufschub ('deferral') sein, d. h. eine Verpflichtung des entwickelnden pharmazeutischen Unternehmens zur klinischen Entwicklung bei Kindern zu einem späteren Zeitpunkt, wenn mehr Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit bei Erwachsenen zur Verfügung stehen. Für Krankheiten, die bei Kindern nicht existieren, werden die Behörden ihren Verzicht auf klinische Entwicklung bei Kindern ('waiver') erklären.

Die Einführung pädiatrischen Denkens in den allgemeinen Arzneimittelentwicklungsprozeß ist eine erhebliche Investition für jedes pharmazeutische Unternehmen. Kenntnis über die Epidemiologie der Zielerkrankung bei Kindern, über Altersabhängigkeit des Verlaufs der Erkrankung, über den natürlichen Verlauf der Erkrankung bei Kindern ohne therapeutische Intervention, über den Krankheitsmechanismus in den ver-

schiedenen Altersgruppen und über viele Aspekte mehr müssen angeeignet werden und bilden in den USA bereits jetzt die Grundlage für die Verhandlungen mit der Zulassungsbehörde FDA. Die EU-Verordnung wird vermutlich nicht vor 2006 in Kraft treten, aber weltweit agierende Unternehmen mit einer relevanten Präsenz in den USA müssen bereits jetzt der amerikanischen pädiatrischen Gesetzgebung PREA (Pediatric Research Equity Act [2]) Folge leisten. Dieses Gesetz ist seit Dezember 2003 in Kraft, verpflichtet Unternehmen zu einer Abwägung potentieller pädiatrischer Anwendungsmöglichkeiten für neue Medikamente, und gibt der FDA die Autorität, ein Unternehmen zur Durchführung klinischer Studien zur Anwendung bei Kindern zu zwingen. Für die Handhabung dieser Gesetzgebung benötigen pharmazeutische Unternehmen pädiatrische Expertise. Optionen sind interne pädiatrische Abteilungen, multifunktionale Expertengruppen, die quer über die sonstigen Linienfunktionen miteinander zusammenarbeiten, oder die Inanspruchnahme externer Beratungsfirmen mit entsprechender Expertise in pädiatrischen klinischen Fragen und pädiatrischer Arzneimittelentwicklung. Firmen, die nur in Europa ansässig sind, wären gut beraten, diese pädiatrische Expertise in den kommenden Jahren aufzubauen. Dies gilt übrigens auch für Firmen, die bislang nur in Japan tätig sind [6].

Die pharmazeutische Industrie ist besorgt, daß von Seiten der Behörden eine Vielzahl von Anforderungen zur Medikamentenentwicklung bei Kindern in zu frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung erhoben wird. Viele Entwicklungsprojekte werden vor der Zulassung abgebrochen, weil Sicherheitsprobleme auftreten oder die Wirksamkeit geringer als erwartet ist. Absehen von wenigen Ausnahmen sollten Kinder Entwicklungssubstanzen erst ausgesetzt werden, wenn die Phase der Entscheidungsfindung abgeschlossen ist. Auch müssen zusätzlich entstehende Kosten für pädiatrische Forschung und Arzneimittelentwicklung mit entsprechenden finanziellen Kompensationen in einem ausgewogenen Verhältnis stehen. Die EU-Kommission hat sich im Jahr 2000 vorgenommen, Europa zur wirtschaftlich wettbewerbsfähigsten Region der Welt zu machen. Seither ist der Produktivitätsabstand zwischen den USA und der EU weiter gewachsen, und der deutsche Finanzminister hat als erster nationaler Minister ernste Zweifel an der Realisierbarkeit dieses gesetzten Ziels geäußert. Die pharmazeutische Industrie Europas hat in den letzten Jahrzehnten stark an Bedeutung im Vergleich zu den USA verloren. Ein Grund hierfür ist eine wesentlich stärkere Regulierung einer Vielzahl von Aspekten der Medikamentenversorgung. Es wäre bedauerlich, wenn die geplante EU-Verordnung zur weiteren Schwächung der europäischen pharmazeutischen Industrie beitragen würde.

Pharmazeutische Industrie und Zulassungsbehörden müssen sich bezüglich modernster technischer und wissenschaftlicher Entwicklung auf dem laufenden halten. Beide Seiten gehen hier auf eine gemeinsame Verantwortung in der Entwicklung besserer Arzneimit-

tel für Kinder zu. Mehr präklinische und klinische Forschung wird in den USA und in Europa in den kommenden Jahren durchgeführt werden. Eine vergleichbare Debatte hat inzwischen auch in Japan begonnen [6]. Um weiter eine wesentliche Rolle in der weltweiten Arzneimittelentwicklung zu spielen, benötigt auch Europa solide Rahmenbedingungen von Seiten der Zulassungsbehörden, eine starke akademische Infrastruktur für klinische Forschung, und eine starke pharmazeutische Industrie [7]. Ein offener und vertrauensvoller Dialog zwischen den Hauptpartnern der Gesundheitsversorgung muß im Interesse der Gesundheit unserer Kinder etabliert und kontinuierlich erhalten werden.

Literatur

- [1] Caldwell, P. H. Y. et al., Clinical trials in children. *Lancet* **364**, 803 (2004)
[2] FDA Pediatric Website, <http://www.fda.gov/cder/pediatric/index.htm>

[3] Commission consultation on a draft proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on medicinal products for paediatric use. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2004/mar/Paediatric%20consultation%20document%20final%208%20March%2004.pdf>

[4] 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), <http://pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs/Paeds%20reg%20adopted%2029%20September%202004%20English.pdf>

[5] ICH E 11, http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=487&@_TYPE=MULTIMEDIA&@_TEMPLATE=616&@_MODE=GLB

[6] Kibosh, U., Pediatric Clinical Studies in Japan: Regulations and Current Status. *Appl. Clin. Trials* **7** (2002); <http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=83734>

[7] Hiltz, P. J., Protecting America's Health: The FDA, Business, and one Hundred Years of Regulation. New York 2003, ISBN 037540466X

Probleme und Perspektiven der speziellen Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter

Fortschritte in der Arzneimitteltherapie kardiologischer Krankheitsbilder im Kindesalter

Martin Hulpke-Wette

Zentrum für Kinderheilkunde, Pädiatrie III, Göttingen

Die medikamentöse Therapie von kardiologischen Krankheitsbildern im Kindes- und Jugendalter ist mit ähnlichen Unsicherheiten behaftet wie in anderen Bereichen der Kinderheilkunde, in denen akut lebensbedrohliche Krankheitsbilder sowie chronisch kranke Kinder behandelt werden. Anstelle von einer Evidenzbasierten Arzneimitteltherapie muß man von einer

Arzneimittelunsicherheit für die Patienten und Behandelnden sprechen, da in fast allen Bereichen pharmakokinetische, pharmakodynamische und pharmakogenetische Untersuchungen, Alters- und Entwicklungsstufen-spezifische Dosierungsempfehlungen und zum Teil bei Kindern applizierbare Darreichungsformen fehlen.

Auf einer Liste, die das Department of Health and Human Services der National Institutes of Health 2003 im Federal Register veröffentlichte, wurden 7 von 12 dringlich im Kindesalter zu untersuchende Medikamente aus dem Therapiebereich der pädiatrischen Kardiologie angeführt.

Für die Arzneimitteltherapie pädiatrisch kardiologischer Krankheitsbilder fehlt ein von den Fachgesellschaften initiiertes Pharmakovigilanz-System, im Vergleich zu Bereichen der interventionellen Kardiologie und Kinderherzchirurgie, wo aus Gründen der Qualitätssicherung zum Teil internationale Register für bestimmte Interventions- und Operationsverfahren geführt werden, um die Effizienz und Nebenwirkungsrate von Therapieverfahren zu dokumentieren.

Im Verlauf der letzten Jahre sind jedoch einige Substanzen zur Behandlung kardiologischer Krankheitsbilder im Rahmen von kontrollierten Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik untersucht worden.

Als Beispiele werden die Behandlung der kongestiven Herzinsuffizienz, der postoperativen Herzinsuffizienz, die Behandlung supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen und der pulmonalen Hypertonie im Kindesalter aufgeführt.

Im Rahmen dieser Studien konnte gezeigt werden, daß zum Teil neue Therapien entwickelt werden konnten und durch klinisch-pharmakologische Untersuchungen eine Evidenz-basierte Therapie im Kindesalter mit Verbesserung der Arzneimittelsicherheit möglich ist. Einige dieser Untersuchungen haben auch zur Zulassung der Medikamente für die Therapie von Kindern geführt.

Propranolol

Im Rahmen der CHF-PRO-Infant Studie (prospektiv, randomisiert, offen, monozentrisch) konnte in der Behandlung der kongestiven Herzinsuffizienz bei Links-Rechts-Shunt-Vitien durch additive Therapie mit Propranolol gegenüber alleiniger Therapie mit Diuretika und Digitalis ein signifikanter Effekt hinsichtlich der Symptome der Herzinsuffizienz, gemessen am Ross Score, niedrigerer Renin-Spiegel als Ausdruck der Beeinflussung der neurohumoralen Aktivität und niedrigerer mittlerer Herzfrequenzen, gezeigt werden.

Carvedilol

Bei der Behandlung von 10 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und 5 Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz konnte nicht nur die Effektivität der Therapie nachgewiesen werden, sondern durch pharmakokinetische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Eliminationshalbwertszeit von Carvedilol ca. 50 % kürzer ist als bei Erwachsenen.

Milrinon

In der Therapie von postoperativem Pumpversagen des linken Ventrikels nach Herz-Lungen-Maschinenoperationen werden auch bei Kindern regelmäßig positiv inotrope Substanzen wie Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin oder Dopamin eingesetzt. Sie haben als unerwünschte Nebeneffekte eine Erhöhung der Herzfrequenz und des peripheren Gefäßwiderstands zur Folge. Anders wirkt der selektive Phosphodiesterase Typ III-Inhibitor Milrinon mit positiv inotropem Effekt, peripherer Vasodilatation und nur geringer positiver Chronotropie. Im Rahmen der PRIMACORP Studie (prospektiv, doppelblind, Placebo kontrolliert, multizentrisch) konnte sowohl der positive Effekt der Milrinon-Therapie an sich demonstriert werden sowie ein Dosisvergleich zwischen zwei Dosierungen durchgeführt werden.

Sotalol

Supraventrikuläre Tachykardien im Kindesalter können in ca. 85 % der Fälle effektiv mit dem β -Blocker Sotalol therapiert werden. Im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie wurden anhand von 81 Sotalol-Plasmakonzentrationsprofilen bei Kindern mit supraventrikulären Tachykardien pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen durchgeführt, an Hand derer eine Dosisempfehlung mit Start- und Zieldosis in fünf unterschiedlichen Altersgruppen entwickelt werden konnte.

Sildenafil

Als selektiver Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 5 verhindert Sildenafil die Degradierung von zyklischem Guanosin-Monophosphat, welches eine Relaxation der Gefäßwandmuskulatur, insbesondere der pulmonalarteriellen Gefäße, und so eine Zunahme des pulmonalarteriellen Blutflusses bewirkt, ohne wesentliche Effekte auf den Gefäßwiderstand von systemarteriellen Gefäßen auszuüben.

In kleinen Serien bei Kindern mit pulmonalarterieller Hypertonie (n = 16 bis 24) wurden Initialdosen von 0,25 bis 0,5 mg/kg und maximale Dosen von 1 mg/kg Körpergewicht eingesetzt und der Lungengefäßwiderstand effektiver als beispielsweise durch den Einsatz von Stickstoffmonoxid (NO) gesenkt. Neben Medikamenteninteraktionen bedingt durch den Metabolismus über Cytochrom P450 Typ 3A4 und 2C9 wurde insbesondere eine Zunahme intrapulmonaler Shunts als unerwünschte Nebenwirkung beobachtet.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei Kindern wurden bisher nicht veröffentlicht. Grundsätzlich wurde beschrieben, daß Sildenafil für die Dauer von einem Monat stabil auch in eine flüssige Form gebracht werden kann.

Bosentan

Die Pharmakokinetik dieses oral applizierbaren Endothelin I-Antagonisten, untersucht bei 19 pädiatrischen Patienten, ähnelt der Pharmakokinetik gesunder Erwachsener. Durch Dosisescalation in unterschiedlichen

Gewichtgruppen von Patienten konnte eine auf das Körpergewicht von Kindern bezogene Dosisempfehlung entwickelt werden. Daraufhin wurde dieser Wirkstoff für die Behandlung von Kindern, die 4 Jahre oder älter sind, unter Auflagen zugelassen.

Therapieentwicklung in der pädiatrischen Onkologie

Joachim Boos

Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Münster

Die Therapieentwicklung in der pädiatrischen Onkologie gilt gemeinhin als eine Erfolgsgeschichte. Während noch Mitte des letzten Jahrhunderts Krebserkrankungen im Kindesalter unheilbar waren und selbst bei operablen Tumorentitäten die Überlebensraten unter 10 % lagen, werden heute in Deutschland über 70 % der einschlägig erkrankten Kinder dauerhaft geheilt. Bei einigen bösartigen Erkrankungen wie dem Wilms-Tumor, dem Morbus Hodgkin usw. behalten weit über 90 % der Kinder ihre Therapie als Episode in der Kindheit in Erinnerung.

Diese dramatische Verbesserung der Heilungsaussichten ist aber bei genauem Hinsehen natürlich immer noch extrem unbefriedigend. Bei ca. 1800 Kindern, die in Deutschland jährlich im Alter unter 15 Jahren an Krebs erkranken, sterben immer noch Hunderte an ihrer Krankheit. Hinzu kommt der weiterhin hohe Preis für die Genesung: Die Kinder und Familien müssen eine extrem anstrengende und belastende, oft 2jährige Therapiezeit ertragen und sind danach mit einem nicht unerheblichen Risiko bleibender Folgen der Therapie konfrontiert. Grund genug also um über Perspektiven und Probleme nachzudenken.

Therapieentwicklung bis heute

Die Therapie kindlicher Krebserkrankungen beruht heute auf komplexen therapeutischen Strategien, die regelhaft operative und strahlentherapeutische Verfahren der Lokaltherapie mit intensiven Chemotherapiekonzepten verbinden. Schon in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts haben Kinderkliniken begonnen, die damals ethisch umstrittene intensive Behandlung mit

hochtoxischen Zytostatika und eingreifenden Operationsverfahren aus der Ebene des individuellen Behandlungsversuchs auf die der multizentrischen Behandlungsstudie zu heben.

Dieses Konzept der multizentrischen Therapiestudien entwickelte sich bis heute zu einem bundesweiten Netzwerk von Kliniken, in denen über 95 % aller Kinder mit bösartigen Erkrankungen in ganz Deutschland einheitlich nach standardisierten, innovativen Therapievorgaben behandelt werden. In einer Reihe von Tumorentitäten folgen die Behandlungen inzwischen in europa- oder gar weltweiter Kooperation. Die Steuerung der Therapie und auch die Erfassung der Ergebnisse erfolgt jeweils von einem auf die Erkrankung spezialisierten Zentrum. Auf diese Weise kann in jeder Klinik für jedes Kind mit einer der seltenen bösartigen Erkrankungen die gesamte kumulierte Erfahrung aller im Netzwerk aufgetretenen Fälle zur Grundlage der Therapie gemacht werden. Standardisierung und zentrale Qualitätskontrolle für diagnostische Verfahren, Planung von Operation, Strahlentherapieplanung und Chemotherapie sind dabei ebenso zentrale Elemente der Studienkultur wie die Erfassung der Behandlungsergebnisse, Nebenwirkungen und Spätfolgen.

Dieses eigenständige Instrument der „Therapieoptimierungsstudie“ erlaubte in allen Tumorentitäten, die in den letzten Jahrzehnten verfügbar werdenden Zytostatika kontrolliert und ergebnisorientiert in die pädiatrische Onkologie einzuführen und komplexe Behandlungsformen jedem Kind wohnortnah zur Verfügung zu stellen.

Diese seit den 70er Jahren koordinierten Therapieoptimierungsstudien werden unter dem Dach der Gesell-

schaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) organisiert und von verschiedenen Geldgebern, vor allem der Deutschen Krebshilfe, traditionell unterstützt.

Ein großer Teil der Behandlungen erfolgt derzeit außerhalb des Zulassungsrahmens, da die pharmazeutische Industrie ihre Präparate nicht für die seltenen pädiatrisch onkologischen Indikationen entwickelt hat. Die o.g. Therapiestudien bieten zwar umfassende Ergebnisdaten für die eingesetzten komplexen Therapie-schemata, erlauben aber nur ausnahmsweise definitive Rückschlüsse auf die Bedeutung spezifischer Zytostatika.

Eine systematische Entwicklung von Einzelsubstanzen im Sinne von Phase I bis IV Studien und systematische Pharmakokinetik und Dosisfindung fand nicht statt.

Ziele

Die Ziele der weiteren Entwicklung pädiatrisch onkologischer Therapiemöglichkeiten umfassen daher ein weites Spektrum:

1. Minimalziel: Erhalt der Ergebnisqualität und Heilungsraten unter sich wandelnden Rahmenbedingungen im Gesundheitssystem: Vor allem die arbeitsteiligen, qualitätssichernden Strukturen der Studiengruppen müssen fortbestehen. Es muß verstanden werden, daß gerade die Studienstrukturen in der Kinderonkologie eine bestmögliche individuelle Behandlung ermöglichen: Die Vielschichtigkeit der klinischen Präsentationen, die Komplexität heutiger morphologisch, immun-histochemisch und molekulargenetisch definierter Diagnosen und Subgruppen, die dezidierte Kenntnis über Spätfolgeprobleme, all dies erlaubt und erfordert eine klare Strukturierung der Behandlung in Kenntnis der individuellen Merkmale des Patienten, der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und der klinischen Ergebnisse in entsprechenden Items vergleichbarer Patienten. Eine Auflösung der Strukturen würde automatisch zu einer individuellen Beliebigkeit der Therapie führen.

2. Maximalziel: Umsetzung der explodierenden tumorbiologischen Kenntnisse in innovative therapeutische Ansätze auch für Krebserkrankungen im Kindesalter, Heilungsraten von 100 % unter Vermeidung von Belastungen.

Auch wenn heute selbst das Minimalziel keinesfalls als gesichert angesehen werden darf, so hoffen wir doch, daß die Einführung neuer Arzneimittel, der molekulargenetische Innovationsschub und die Vielzahl von Pipeline-Produkten der Industrie auch für Kinder in den nächsten Jahrzehnten zu noch deutlich besseren Heilungsraten und geringeren Belastungen und Spät-komplikationen führen wird.

Die Umsetzung tumorbiologischer Grundlagenforschung ist allerdings den perspektivischen Schlußwor-

ten zahlreicher entsprechender Drittmittelanträge und unzähliger Äußerungen fortschrittsgläubiger Politiker zum Trotz keinesfalls ein Automatismus:

Grundlagenforschung produziert allenfalls Hypothesen für klinische Erwartungen. In jedem einzelnen „Durchbruch“ muß dieser zunächst in systematischen klinischen Studien prospektiv belegt werden. Gerade auf dieser Ebene der Evidenzbildung allerdings stoßen die o.g. Studienstrukturen heute an ihre Grenzen auch wenn sie eigentlich gute Voraussetzungen bieten.

Probleme und Lösungsansätze

Studiendefinitionen

Zunächst ergeben sich derzeit eine Menge strukturelle Probleme aus der Tatsache, daß das gesamte System der Therapiestudien nun rechtlich dem Begriff der Arzneimittelprüfung zugeordnet wurde. Die eigenständige, nicht dem Wissen über den Wirkstoff untergeordnete methodische Entwicklung gerät dadurch unter regulatorische Rahmenbedingungen, die nicht ohne weiteres kompatibel sind. Die künftige Umsetzung von weltweiten Therapiestudien einerseits und hochexperimentellen Prüfungen neuer Therapeutika andererseits bedürfen in ihrer formalen Ausgestaltung weiterer intensiver Diskussionen und entsprechender struktureller Entwicklungen in den Kliniken.

Kleine Fallzahlen

Die ca. 2500 Kinder und Jugendliche erkranken an ca. 20–30 Tumorentitäten mit einer erheblich höheren Zahl an Subentitäten. Spezifische, indikationsbezogene Fragestellungen können daher nur an sehr kleinen Kollektiven bearbeitet werden. Die Netzwerkstruktur der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie mit fast 100 Kliniken bietet hier zwar gute Voraussetzungen, trotzdem ist die Einbeziehung einer relativ großen Zahl an Prüfzentren bei kleiner Fallzahl ein Spezifikum der Kinderonkologie und methodisch nicht ganz einfach.

Weiterhin ergibt sich, daß die präklinische Hypothesen- und Prioritätenbildung möglichst weitgehend bearbeitet werden muß. Die Zahl der klinisch zu prüfenden tumorbiologischen Hypothesen und potentiellen therapeutischen Modalitäten übersteigt die Zahl der maximal zu prüfenden Fragen bei weitem.

Aus diesem Grund wurde in Münster ein präklinisches pädiatrisch-onkologisches Tumorpanel etabliert, das entsprechend den Zellkultur-Screening Tools des NCI (National Cancer Institute, USA) eine vergleichende Prüfung neuer Substanzen an typischen Zelllinien pädiatrischer Tumore erlaubt. In einem europäischen Verbund (Innovative Treatments for Childhood Cancer, ITCC) wird zudem die Möglichkeit etabliert, Targetstrukturen industrieller Arzneistoffentwicklung auch bei Kindertumorproben zu screenen.

Dosisfindung

Neue Therapeutika können natürlich bei den o.g. hohen Heilungsaussichten nicht mehr mit empirischen Methoden der 70er Jahre eingeführt werden. Systematische Dosisfindung, evtl. pädiatrische Galenik u. a. sind heute zu fordern. Neben der kleinen Fallzahl wird dies auch durch die methodische und ethische Problematik der Durchführung pharmakokinetischer Untersuchungen erschwert. Perspektiven bieten hier vor allem populationskinetische Ansätze, die auf wenige, im Rahmen von Routineblutentnahmen erhobene Proben basieren können.

Künftige Entwicklungen müssen vor allem versuchen, ex ante vorliegende Informationen auch aus Erwachsenenstudien in entsprechende Modelle einzubinden und auch dadurch die Zahl der erforderlichen Beiträge von Kindern zu reduzieren, ohne die kindbezogenen Informationen zu verwässern.

Die Entwicklung der analytischen Verfahren erlaubt heute weiterhin die erforderlichen Blutvolumina zu minimieren. Während pharmakokinetische Untersuchungen bei Erwachsenen häufig noch 5–10 ml Blut pro Probe für entsprechende Analytik fordern, läßt sich bei kindgerechter Analytik in der Regel mit 50–100 µl auskommen.

Klinische Prüfung – Prüfzentren

Die Kliniken der pädiatrischen Onkologie haben eine lange Geschichte als Teilnehmer klinischer Studien, eben der Therapiestudien. Das Selbstverständnis dabei allerdings lag ja auf der Nutzbarmachung der Kompetenz des Netzwerks für die optimale Behandlung des Einzelnen. In der reinen Arzneimittelprüfung vor allem mit wirklich experimentellen Substanzen ist hier ein gewisses Umdenken erforderlich. Formale Studienanforderungen bekommen eine höhere Wertigkeit, die Studien sind insgesamt in höherem Maße interventionell.

Die sich ergebenden Aufgaben lassen sich in keinem Fall aus Hausmitteln bewerkstelligen. Mit der Förderung des Kompetenznetzes GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie/Onkologie) und den Kindermodulen der KKS (Koordinierungszentren klinischer Studien)-Verbünde ist ein erster, allerdings wirklich nur ein erster Schritt in Richtung auf den Aufbau schlagkräftiger Studienstrukturen für künftige Durchführung auch früher Arzneimittelprüfungen für Kinder getan.

Die Erfahrung der letzten Jahrzehnte zeigt, daß Kinder in höherem Maße von Langzeittoxizität und Spätfolgen bedroht sind. Gerade die anstehende Einführung „biologischer“ Therapeutika erfordert bei Einsatz an wachsenden, sich entwickelnden Organismen daher möglichst von vornherein die Langzeitbeobachtung. Unter diesem Gesichtspunkt bieten die pädiatrisch onkologischen Studienstrukturen optimale Voraussetzungen, die schon bei frühen Phase I- und II-Studien genutzt werden sollten.

Wirtschaftliche Ressourcen

Die Tatsache, daß vor allem klinische Forschung Geld kostet, sollte eigentlich bekannt sein. Trotzdem wird sie in aller Konsequenz gern ausgeblendet. Die Tatsache, daß die Umsetzung von Forschung für und an Kinder aller Altersgruppen evtl. höhere auch wirtschaftliche Anforderungen stellt, sei hier einmal erwähnt. Bislang wurden Mittel für Arzneimittelentwicklung von Drittmittelgebern gern mit dem Verweis auf die Zuständigkeit der Industrie abgelehnt, von letzterer mit dem Hinweis auf die ethische Problematik von Kinderstudien oder firmenintern fehlende Entwicklungsziele bei Kindern abgetan.

Bei beiden Gruppen findet derzeit ein Umdenken statt, seit vor allem die USA und danach auch die EU Kinderarzneimittel zu einem politischen Thema gemacht haben.

Ethische Fragen

Dies war auch der Anlaß für eine neue, intensive geisteswissenschaftliche, juristische und eben ethische Auseinandersetzung mit dem Thema der Forschung mit, an oder für Kinder.

Die Kriterien, unter denen auch Kinder innovative Zytostatika im Rahmen von Studien bekommen dürfen – oder sogar einen eigenständigen Anspruch auf Teilhabe am entsprechenden Fortschritt haben, werden diskutiert.

Perspektiven

Die geschilderten Probleme sind nicht neu, werden überwiegend seit Jahren beklagt. Die aktuelle Diskussion um die EU-Direktive und AMG-Novelle hat zwar in vielen konkreten Punkten die praktischen Schwierigkeiten erhöht, sie hat aber andererseits eine gesellschaftliche Diskussion in Gang gesetzt, die sich positiv auswirken kann.

Ethische Fragen werden ebenso offen diskutiert wie wirtschaftliche und methodische. Eine Taskforce von FDA und EMEA versucht derzeit, Auslegungen von GCP für internationale pädiatrisch onkologische Studien zu erarbeiten, die „Anti Cancer Guidelines“ bekamen pädiatrische Amendments. Auf allen Ebenen ist der Erfahrungs- und Interessenaustausch in Gang gekommen.

Es bleibt zu hoffen, daß hierdurch auch das gegenseitige Verständnis wächst und Protagonisten unterschiedlicher Sichtweisen wie Industrie, Behörden, Ethikkommissionen und Kliniker aufeinander zugehen.

In dieser Situation kommt der Klinischen Pharmakologie als verbindendes Fach eine besondere Bedeutung zu. Klinisch-pharmakologische Tools wie verbesserte Analytik und Populationskinetik erlauben kindgerechte Zytostatikaentwicklung. Aber auch die methodischen Anforderungen an klinische Studien bedürfen der ständigen Weiterentwicklung vor allem in der Anpassung an die Bedürfnisse der Kinder als Studienteilnehmer. Jede

formalisierte Forderung, sei sie durch eine herkömmliche Industrie-SOP oder die übliche Auslegung einer Guideline durch eine Behörde begründet, muß sich vor diesem Hintergrund einer neuen Diskussion stellen und rechtfertigen. Dasselbe gilt allerdings auch für klinische Gesichtspunkte und Verhaltensweisen, die nur dann in Studien einen Stellenwert haben können, wenn sie Patientenorientierung mit Studienqualität verbinden.

Diese Diskussionen müssen vor allem transparent geführt werden. Die Einbeziehung von betroffenen Familien ist in der Kinderonkologie dabei eine Selbstverständlichkeit. Therapieentwicklung für krebskranke Kinder ist und bleibt eine gesellschaftliche Aufgabe, eine Aufgabe, die Kraft und Geld kostet und vor allem aber einen gemeinsamen Willen, herkömmliche Hemmnisse gemeinsam zu überwinden.

Pharmakotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Helmut Remschmidt

Philipps-Universität Marburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie

1. Einleitung

Der Stellenwert der psychopharmakologischen Behandlung psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter ist in den letzten Jahren größer geworden. Dies liegt einerseits daran, daß die Erkenntnisse über biologische Ursachen und Funktionsstörungen bei psychischen Erkrankungen zugenommen haben und zum anderen daran, daß neue Substanzklassen entwickelt worden sind, die sowohl gezielter bei einer bestimmten Symptomatik eingesetzt werden können als auch weniger Nebenwirkungen aufweisen. Dennoch gilt für die Kinder- und Jugendpsychiatrie, daß die medikamentöse Behandlung stets nur *ein Baustein* unter mehreren in einem Gesamtbehandlungsplan sein kann. Selbst wenn bei einer Störung eine kausale Behandlung, etwa i. S. einer Substitutionstherapie wie beim Diabetes mellitus, möglich wäre, so müßten auch bei einer solchen Störung mehrere andere Komponenten im Behandlungsplan hinzutreten, um wirklich einen Erfolg zu erzielen. Dies zeigen die Untersuchungen an Kindern mit Diabetes mellitus, bei denen die psychosozialen Rahmenbedingungen oft eine ähnliche Wertigkeit haben wie die Medikation.

2. Substanzklassen, Wirkmechanismus und Störungen

Grundsätzlich kann bei der Pharmakotherapie kinder- und jugendpsychiatrischer Erkrankungen von drei Perspektiven ausgehen: von den Substanzklassen

(z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, Stimulanzien, etc.), vom Wirkmechanismus dieser Substanzen (z. B. Rezeptorbindungsprofil) und von den Störungsmustern, bei denen diese Substanzen mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt werden (z. B. Autismus, Schizophrenie, depressive Störungen etc.). Diese Perspektiven sind in Abb. 1 dargestellt. Sie soll verdeutlichen, daß bei den verschiedenen Störungen nicht nur eine, sondern häufig mehrere, oft sehr unterschiedliche Substanzen mit durchaus unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden können. Dies liegt daran, daß wir – trotz großer Fortschritte im Wissen um die Wirkungen und Nebenwirkungen zentral wirksamer Pharmaka – bei den meisten Störungen von einer kausalen Therapie noch weit entfernt sind. So können Neuroleptika sowohl bei schizophrenen Erkrankungen gezielt und mit großem Erfolg eingesetzt werden als auch zur Beeinflussung bestimmter Zielsymptome (z. B. aggressiven Verhaltens, extremer Unruhe, Stereotypien) bei autistischen Syndromen, Zwangsstörungen oder (seltener) Störungen des Sozialverhaltens.

3. Entwicklungspharmakologische und ethische Gesichtspunkte

Bei der psychopharmakologischen Behandlung von Kindern und Jugendlichen müssen eine Reihe von entwicklungspharmakologischen Gesichtspunkten berücksichtigt werden. Diese beziehen sich sowohl auf die entwicklungsabhängigen physiologischen und psychopa-

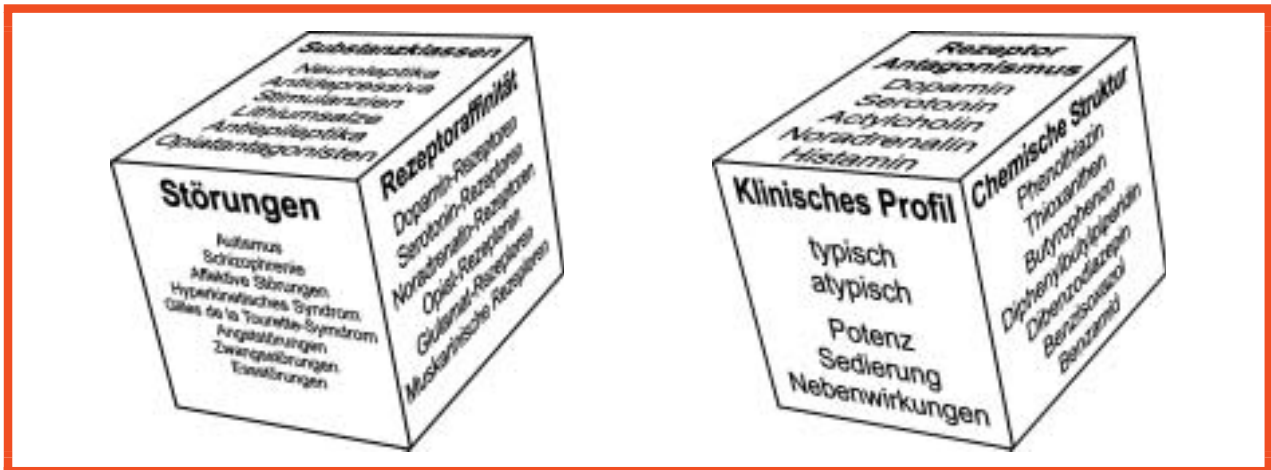


Abb. 1

thologischen Besonderheiten als auch auf die Rahmenbedingungen der Behandlung und auf ethische Gesichtspunkte. Pharmastudien mit Kindern und Jugendlichen haben immer noch mit erheblichen Vorurteilen in der Bevölkerung zu kämpfen und dies trotz der Tatsache, daß über 70 % der im Kindes- und Jugendalter eingesetzten Arzneimittel nur an Erwachsenen überprüft wurden. Dies gilt für die Kinder- und Jugendpsychiatrie im besonderen Maße, in der der ganz überwiegende Teil der Psychopharmaka im Rahmen eines Off-label-Gebrauchs zum Einsatz kommt.

In der Praxis wird die Anwendung von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter mit der Konstruktion des „individuellen Heilversuchs“ als ethisch vertretbare Lösung gerechtfertigt. Denn es wäre zweifellos unethisch z. B. einem Kind oder einem Jugendlichen eine Behandlung vorzuenthalten, die bei Erwachsenen erprobt und nachweislich erfolgversprechend ist. Jedoch sind an diesen individuellen Heilversuch einige Bedingungen geknüpft, die sorgfältig zu beachten sind (Information des Sorgeberechtigten, Zustimmung des einwilligungsfähigen Patienten, Aufklärung über Wirkungen und unerwünschte Wirkungen, Hinweis darauf, daß der Heilversuch jederzeit abgebrochen werden kann etc.). Diesbezüglich existieren Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften.

Was die ethischen Gesichtspunkte in der Forschung betrifft, so hat in den letzten Jahren die Diskussion um die Berechtigung von Pharmastudien (und auch ande-

ren Studien) an nicht Einwilligungsfähigen großen Raum eingenommen. Die Meinungen hierzu sind nach wie vor geteilt. Altersadäquate Aufklärung und Einwilligungsfähigkeit von Kindern spielen sowohl beim individuellen Heilversuch als auch insbesondere bei klinischen Studien eine große Rolle und ethisch vertretbare Lösungsansätze sind in den letzten Jahren erarbeitet worden.

4. Stellenwert der Psychopharmakotherapie in einem Gesamtbehandlungsplan

In der Kinder- und Jugendpsychiatrie werden Psychopharmaka in aller Regel im Rahmen eines Gesamtbehandlungsplanes als eine von mehreren Komponenten eingesetzt. In dem von uns entwickelten Komponentenmodell der Behandlung kinder- und jugendpsychiatrischer Erkrankungen werden sie in der Regel gemeinsam mit vier anderen Komponenten eingesetzt: Psychotherapie, Übungsbehandlungen, familienbezogenen Maßnahmen und anderen umfeldbezogenen Maßnahmen. Sie sind in diesem Sinne Teil eines „Behandlungsprogrammes“ und erhalten störungsbezogen und manchmal auch individuumbezogen einen definierbaren Stellenwert. Das Komponentenmodell für kinder- und jugendpsychiatrische Behandlungen unter besonderer Berücksichtigung der Psychopharmakotherapie wird am Ende des Referates exemplarisch dargestellt.

Probleme und Perspektiven der speziellen Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter – Endokrinologie (z. B. moderne Hormonersatztherapien)

Wieland Kiess, Corinna Gebauer, Oana Brosteanu und Thomas Kapellen

Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig

Einleitung

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen bedürfen besonderer ethischer Sorgfalt in Planung, Durchführung und Interpretation. Arzneimittel wirken im Kindes- und Jugendalter altersspezifisch, geschlechtsspezifisch sowie aufgrund von Körperoberfläche und Körpermasse und aus vielen anderen Gründen anders als im Erwachsenenalter. Veränderungen im Hormonhaushalt über die Lebensalter sind besonders im Kindes- und Jugendalter evident. Dennoch sollen gerade Kinder von dem zunehmenden Wissen von Arzneimittelwirkungen und Therapiemöglichkeiten profitieren. Entsprechend müssen randomisierte prospektive Studien gerade auch zur Pharmakotherapie im Bereich Endokrinologie im Kindes- und Jugendalter durchgeführt werden.

Endokrinologie und Diabetologie

Am Beispiel der Insulin-Therapie für Kinder und Jugendliche mit Typ 1-Diabetes mellitus sowie der kontroversen Debatte um neue Insulinanaloga sollen erstens die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter aus Sicht des Endokrinologen dargestellt werden. Zweitens soll am Beispiel der Wachstumshormontherapie die besondere Verantwortung für Ärzte, Industrien, Krankenkassen und betroffene Familien hervorgehoben werden. Ganz grundsätzlich gibt es einen Interessenskonflikt zwischen der Gesundheit und der Therapiefreiheit für ein individuelles Kind oder einen einzelnen Jugendlichen und der Verpflichtung gegenüber der Gesellschaft, was Forschung, Arzneimitteltherapie, klinische Versorgung und Finanzierbarkeit angeht.

Die schwierige Diskussion um die Finanzierbarkeit von Therapien wird gerade anhand der hohen Kosten der Wachstumshormontherapie und der erhöhten Kosten der Insulinanaloga-Therapie geführt werden müssen. Während häufig die Pharmaunternehmen sowie Ärzte, die denselben nahe stehen, den Wert von Insulinanaloga in Bezug auf reduziertes Risiko von Hypogly-

kämien, verbesserter Stoffwechseleinstellung, insbesondere reduzierter postprandialer Hypoglykämien propagieren, kommen evidenz-basierte umfassende Bewertungen der neuen Insulinanaloga zu sehr viel vorsichtigeren und zurückhaltenderen Wertungen: In einer neuesten Cochrane-Analyse der Wirksamkeit von Insulinanaloga wird betont, daß deren Vorteil gegenüber herkömmlichen Human-Insulinen nicht bewiesen ist. Im Bereich der Wachstumshormontherapie sind Kontroversen um die Wirksamkeit einer Ersatztherapie noch größer: Während für einzelne Kinder mit intrauteriner Wachstumsverzögerung und etwa für einzelne Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom die langjährige Behandlung mit Wachstumshormon sicher einen signifikanten und medizinisch wie ethisch und klinisch relevanten Wachstumsvorteil auch in Bezug auf die Erwachsenengröße ergibt, so ist eine Verallgemeinerung dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse nur mit Vorsicht zu sehen. Folgende Details können für die Wachstumshormonbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Diagnosen gezogen werden: 32 Studien haben die klinische Effektivität in Bezug auf Kurzzeitwachstum und Erwachsenengröße untersucht. Zuzätzlich wurden Daten zur Körperzusammensetzung (Lean Body Mass und Fettgehalt) untersucht. Die Dauer der Behandlungen in diesen Studien betrug zwischen 6 Monaten und 8 Jahren. Die Analyse der klinischen Effizienz zeigte, daß Wachstumshormonbehandlungen in Bezug auf Kurzzeitwachstum in Abhängigkeit von den untersuchten Patientengruppen von praktisch keinerlei Verbesserung bis hin zu einer Standardabweichung über der normalen Wachstumsgeschwindigkeit für Kinder derselben Altersgruppe reichten. Allerdings erhöhte sich in allen Studien die Erwachsenengröße von ca. 3 bis zu 16 cm in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung. In Bezug auf die Körperzusammensetzung zeigte sich, daß Wachstumshormonbehandlung bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom dazu führte, daß diese Kinder 7 bis 8 % weniger Körperfett und ca. 4 kg mehr Muskelmasse hatten als unbehandelte Kinder. Diese Daten und den möglichen Nebenwirkungen soll der Preis einer solchen Therapie entgegengestellt werden: In Abhängigkeit von der Effektivität der Dosis und

der Länge der Behandlung waren sehr unterschiedliche Kosten für eine Wachstumshormontherapie eines Kindes berechnet worden: Die Wachstumshormonbehandlung eines Kindes mit Wachstumshormonmangel beträgt z. B. in England zwischen 43 000 und 53 000 £ (englische Pfund) für die Behandlung eines Kindes mit Prader-Willi-Syndrom 55 500 bis 83 000 £. Von den Herstellern von Wachstumshormonen wird eine Kosten-Nutzen-Analyse bezogen auf Endgrößengewinn in bezug auf ein Lebensjahr von 5500 bis 9000 £ für ein Kind mit Wachstumshormonmangel, von 10 500 bis 18 000 £ für ein Kind mit Ullrich-Turner-Syndrom und ca. 5000 bis 11 000 £ für ein Kind mit chronischer Niereninsuffizienz berechnet. Kritische Einschätzungen zu diesen Zahlen kommen von führenden englischen Kinderendokrinologen, die betonen, daß solange die Bedeutung einer Wachstumshormontherapie für eine relevante Lebensqualitätsverbesserung von Kindern mit Kleinwuchs nicht demonstriert werden kann, über die finanzielle Effektivität erst gar nicht gesprochen werden sollte.

Zusammenfassung

Ethische, gesundheitsökonomische, gesellschaftliche, individuelle medizinische sowie klinisch-medizinische Aspekte sind wichtig, wenn man Effektivität, Effizienz, Wirksamkeit und ethisch-moralische Richtigkeit einer Hormonersatztherapie im Kindesalter betrachten will. Zu Ende gedacht, sind die meisten der anstehenden Diskussionen noch offen und sollten weiterhin kontrovers und auf der Grundlage solider klinischer Studien und daraus abgeleiteter Daten geführt werden.

Literatur

- Bonati, M., Pandolfini, Ch., Clavenna, A., Disclosure of clinical trials in children. *Science* **305**, 1401 (2004)
- Caldwell, P.H.Y., Murphy, S. B., Butow, P.N. et al., Clinical trials in children. *Lancet* **364**, 803 (2004)
- Kapellen, Th., Gebauer, C., Labitzke, B. et al., Arzneimittel-Anwendung ohne oder außerhalb der Zulassung. *Arzneimitteltherapie* **22** (2), 34 (2004)
- Shalet, S., Nice and easy does it: paediatric GH therapy. *Endocrinologist* **72**, 14 (2004)

Ernährungstherapeutische Ansätze in der pädiatrischen Gastroenterologie

Hansjosef Böhles

Johann Wolfgang Goethe-Universität, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde I, Frankfurt/Main

Der Gedanke, durch Nahrungsmittel präventive und therapeutische Wirkungen zu erzielen, ist historisch gesehen nicht neu, er hat aber unter dem Begriff „functional food“ eine neue, systematisierte Betrachtungsgrundlage erhalten. Fünf Nahrungsmittelkategorien können unter diesem Begriff zusammengefaßt werden: diätetische Fasern, Vitamine und Mineralien, bioaktive Substanzen, Fettsäuren und Prä- bzw. Probiotika.

Aus der Fülle der Möglichkeiten sollen nachfolgend einige Gesichtspunkte der Ernährungstherapie bei entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Patienten mit M. Crohn, herausgegriffen werden, da hierbei nahezu vollständig alle Aspekte von „functional food“ dargestellt werden können. In einer Metaanalyse, der nur randomisierte klinische Studien an Kindern zugrunde lagen (fünf Studien, 127 Patienten) wurde ge-

zeigt, daß eine alleinige Ernährungstherapie für das Erreichen einer Remission ebenso wirkungsvoll war wie die Kortikoid-Therapie. Die Ernährungstherapie zielt auf drei Problembereiche: die Energiezufuhr, den Ausgleich spezifischer Mangelzustände und die Anwendung antientzündlicher Ernährungsstrategien.

Energie

Kinder mit M. Crohn haben als Folge einer geringeren Körperfettmasse und der mukosalen Inflammation einen angehobenen Ruheenergieverbrauch. Bei einer Anhebung der Energiezufuhr auf ~130 % der empfohlenen Zufuhr Gesunder konnte ein Aufholwachstum erzielt werden.

Ausgleich spezifischer Mangelzustände

Bei Kindern mit aktiver Erkrankung ist der Ganzkörperproteinumsatz gesteigert und kann durch die Kortikoidtherapie, aber auch durch Elementardiät reduziert werden. Dabei ist die Effizienz der N-Verwertung von Proteinen mit einem hohen Anteil aromatischer und schwefelhaltiger Aminosäuren, insbesondere Tyrosin und Cystin, abhängig. Wiederauffütterungsuntersuchungen an unterernährten Kindern mit M. Crohn zeigen, daß 80 % des Gewichtszuwachses Körpermagermasse ist, wenn die Proteinzufuhr $\sim 3\text{g/kg/Tag}$ und der Protein/Energie-Quotient 1 : 6,25 beträgt. Bei Kindern mit M. Crohn wurde bisher nahezu von allen Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen ein Mangel berichtet. In aktiven Erkrankungsstadien kann von einer 20–50%igen Verminderung der Aufnahme von Eisen, Zink, Kupfer, Folsäure und Vitamin C ausgegangen werden. Bei schwerer Entzündung des distalen Ileums kann eine parenterale Vitamin B₁₂-Zulage notwendig werden. Bei entzündlichen Darmerkrankungen muß grundsätzlich auf eine ausreichende Mineralisation des Knochens geachtet werden. Von Kindern mit entzündlichen Darmerkrankungen ist das häufige Auftreten einer Osteopenie und einer Osteoporose geläufig. Es ist zu bedenken, daß durch die Kortikoid-Therapie die Kalziumabsorption vermindert, die Calcitriol-Synthese herunterreguliert und die Genexpression des Kalziumbindungsproteins vermindert wird. Die systemische Inflammation ist zusätzlich Ursache einer Hyperkalziurie. Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wird häufig ein Zinkmangel festgestellt. Die Serumzinkkonzentrationen korrelieren mit der Erkrankungsaktivität. Epidemiologische Untersuchungen zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen dem Folsäure-Status und dem Auftreten eines Kolonkarzinoms. Auch bei Kindern mit entzündlichen Darmerkrankungen sind Folsäuremangelzustände bekannt und in einer Hyperhomocysteinämie reflektiert.

Anwendung antientzündlicher Ernährungsstrategien

Langkettige, polyungesättigte Fettsäuren werden zunehmend als Substanzen mit ausgeprägten pharmakologischen insbesondere immunmodulatorischen Wirkungen erkannt. Dabei haben Fettsäuren der Omega-6-Familie eine entzündungsfördernde (Leukotrien B₄-Synthese) und jene der Omega-3-Familie eine entzündungshemmende (Leukotrien B₅-Synthese) Wirkung. Eine antientzündliche Ernährungsstrategie besteht somit hauptsächlich in einer weitgehenden Absenkung der Omega-6- bei gleichzeitiger Steigerung der Omega-3-Fettsäurezufuhr. Omega-3-Fettsäuren sind vorzugsweise in Fischölen enthalten. Mehrere Studien zeigen, daß durch den Einsatz von Fischölen bei entzündlichen Darmerkrankungen eine klinische Besserung bei gleichzeitiger Verminderung des Kortikoid-Bedarfs zu erzielen war. Weitere Untersuchungen berichten bei Patienten mit M. Crohn von einer Absenkung der Rezidivrate von 74 % auf 41 %.

Über eine Modulierung der Immunantwort wird auch von Probiotika, insbesondere Bifidobakterien, berichtet. Da als Ursache chronischer, entzündlicher Darmerkrankungen zunehmend eine aggressive, zellvermittelte Immunreaktion genetisch disponierter Personen gegenüber Darmbakterien diskutiert wird, ist die gedankliche Grundlage einer bewußten Beeinflussung der intestinalen Bakterienzusammensetzung nachvollziehbar. Die gleichzeitige Verwendung schlecht absorbierbarer diätetischer Oligosaccharide (Präbiotika) unterstützt das Wachstum von Lactobacillus und Bifidobacterium-Spezies.

Eine wesentliche, durch die Ernährungstherapie erzielbare Wirkung bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ist eine Reduktion des Kortikoidbedarfs. Der ernährungstherapeutische Ansatz hat vor allem im Rahmen der „Remissionseinleitung“ große Bedeutung.

Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten

Michael Beck

Universitäts-Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität,
Arbeitsgemeinschaft Lysosomale Speicherkrankheiten, Mainz

In der Behandlung lysosomaler Speicherkrankheiten stehen symptomatische Therapiemaßnahmen immer noch ganz im Vordergrund. Als kausaler Therapie-Ansatz hat sich bei wenigen Speicherkrankheiten – vor allem bei der Mukopolysaccharidose Typ I – die Transplantation von allogener Knochenmark bewährt, insbesondere wenn der Eingriff in einem sehr frühen Lebensalter durchgeführt wird. Nachdem große Erfolge bei der Behandlung des M. Gaucher durch Enzym-Supplementation erzielt werden konnten, wurde dieses Therapiekonzept in Tierversuchen und auch in klinischen Studien bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten verfolgt, insbesondere bei solchen Formen, die ohne zentralnervöse Manifestation einhergehen (wie z. B. M. Fabry, Mukopolysaccharidose Typ I-Scheie, Mukopolysaccharidose Typ VI, M. Pompe und andere). Zu der raschen Entwicklung auf dem Gebiet der Enzymersatztherapie haben vor allem zwei wichtige Umstände beigetragen: Zum einen waren es die Fortschritte der Gentechnologie, die es ermöglichen, ein Enzym in Zellkulturen in beliebigen Mengen herzustellen. Eine wesentliche Voraussetzung für die Produktion von Enzympräparaten war jedoch auch die Orphan Drug-Gesetzgebung: Diese gesetzlichen Rahmenbedingungen, die zunächst in den USA, dann auch in Europa geschaffen wurden, bieten pharmazeutischen Firmen besondere finanzielle Anreize (zum Beispiel verlängerten Patentschutz), um auch für sehr seltene Erkrankungen (*Orphan Diseases*) Medikamente herzustellen. So steht jetzt eine Enzymersatztherapie nicht nur für den M. Gaucher, sondern auch für den M. Fabry und die Mukopolysaccharidose Typ I kommerziell zur Verfügung.

Die Enzymersatztherapie stellt seit jetzt über 10 Jahren die Standard-Therapie der nicht-neuropathischen Form des M. Gaucher dar; die Wirksamkeit des Enzym-Präparates nicht nur auf die Organvergrößerung und die hämatologischen Parameter, sondern auch auf die Skelett-Manifestation ist durch eine Vielzahl von Publikation belegt. Einen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf hat die Enzymtherapie auch bei der juvenilen neuropathischen Form des M. Gaucher, wobei eine vollständige Heilung nicht beobachtet wurde.

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal erbliche Speicherkrankheit, die durch den Defekt der α -Galaktosidase A hervorgerufen wird. Durch die fehlende Enzym-Aktivität kommt es zur Akkumulation eines bestimmten

Glykosphingolipids – Ceramid-Trihexosid – im Endothel von Gefäßen, Epithelien vieler Organe (besonders der Nieren) und Zellen der glatten Muskulatur. Das ubiquitäre Vorkommen der Speichersubstanzen erklärt die Manifestation der Erkrankung in einer Vielzahl von Organsystemen wie der Haut (Angiokeratome), peripherer Nerven (Schmerzen), der Nieren (Niereninsuffizienz), des Herzens (Kardiomyopathie) und des Zentralnervensystems (Apoplex). Auf Grund der Ergebnisse klinischer Studien zur Enzymersatztherapie des M. Fabry wurden zwei Handelspräparate in Europa zugelassen: Agalsidase beta und Agalsidase alpha. Agalsidase beta wird gentechnisch aus tierischen Zellen gewonnen (Chinesische Hamster Ovar-Zellen = CHO-Zellen), Agalsidase alpha aus menschlichen Fibroblasten, die durch Genaktivierung das Enzym α -Galaktosidase in hohem Maße exprimieren. Über beide Enzympräparate liegen inzwischen Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit vor; dies betrifft sowohl die renale als auch die kardiale Manifestation.

In einer klinischen Studie an 45 Patienten mit *Mukopolysaccharidose Typ I (M. Hurler / M. Scheie)* kam es nach einer halbjährlichen Infusionsbehandlung mit einem Enzym-Präparat (Laronidase) zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und einer Steigerung der Gehstrecke als Zeichen einer allgemeinen Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Lebervergrößerung bildete sich zurück, die Ausscheidung der Mukopolysaccharide sank auf fast Normalwerte ab. Das Enzympräparat wurde im Juni 2003 weltweit zugelassen.

In einer Phase I/II-Studie an 12 Patienten mit *Mukopolysaccharidose Typ II (M. Hunter)* war – neben der Abnahme der Urinausscheidung – auch eine klinische Besserung zu verzeichnen: Eine Zunahme der Gelenkbeweglichkeit, Verbesserung der Lungenfunktion und Verminderung der Lebergröße. Eine multizentrische, multinationale, Placebo-kontrollierte Studie (Phase III-Studie) an über 90 Hunter-Patienten wurde im Januar 2004 begonnen.

Patienten mit einer *Mukopolysaccharidose Typ VI (M. Maroteaux-Lamy)* bieten äußerlich ein klinisches Bild, das mit dem M. Hurler vergleichbar ist, die intellektuelle Entwicklung ist jedoch normal. In einer Phase I/II-Studie mit einem gentechnisch hergestellten Enzym-Präparat wurde bei MPS VI-Patienten eine signifikante

klinische Verbesserung (Zunahme der Gelenkbeweglichkeit, Verlängerung der Gehstrecke, Rückgang der Mukopolysaccharid-Ausscheidung) beobachtet. Das Medikament wurde gut vertragen, ohne daß gravierende Nebenwirkungen auftraten. Derzeit wird die Phase III-Studie (multinational, Plazebo-kontrolliert) durchgeführt.

Das phänotypische Spektrum der *Glykogen-Speicherkrankheit Typ II (M. Pompe)* reicht von der schweren, letal verlaufenden Form (M. Pompe im engeren Sinne) zu juvenilen und adulten Varianten, die vor allem als eine Muskeldystrophie imponieren.

Mit zwei Enzympräparationen wurden klinische Studien durchgeführt: In einer Studie erhielten die Patienten zweimal pro Woche ein Enzympräparat, das aus CHO-Zellen geworden war. Die Patienten erreichten eine normale Herzfunktion und überlebten das erste Lebensjahr, ein kritischer Zeitpunkt, den die meisten Patienten mit M. Pompe nicht erreichen. In einer weite-

ren Studie wurde das Enzym α -Glukosidase mit Hilfe gentechnischer Verfahren aus der Milch von Kaninchen gewonnen: Säuglinge erhielten dieses Präparat in einer Dosierung zunächst von 15 bzw. 20 mg/kg, danach von 40 mg/kg wöchentlich. Die Herzmuskelmasse bildete sich zurück, die Kinder überlebten.

Die Enzymtherapie des M. Pompe ist derzeit noch sehr problematisch: Zum einen blieben einige der behandelten Kinder trotz Enzymsubstitution beatmungspflichtig. Zum anderen sind – vor einer Zulassung – noch weitere klinische Studien erforderlich, die schwierig durchzuführen sind, da auf Grund des rasch fortschreitenden Krankheitsprozesses der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn nur sehr kurz ist. Auf jeden Fall werden von Ärzten und Pharmafirmen alle Anstrengungen unternommen, um auch bei dieser lysosomalen Speicherkrankheit die Enzymersatztherapie zum Erfolg zu führen.

Neonatologische Intensivmedizin

Ludwig Gortner

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg/Saar

Hintergrund

Der dramatische Rückgang der neonatalen Sterblichkeit während der vergangenen drei Dekaden ist im wesentlichen auf strukturelle, technische sowie Fortschritte in der Pharmakotherapie bei Risikofrüh- und Neugeborenen zurückzuführen. Strukturelle Verbesserungen beinhalten die Etablierung von Perinatalzentren der Maximalversorgung und Konzentrierung von Risikoschwangerschaften und Kindern in diesen Zentren. Technische Maßnahmen beinhalten u. a. die Entwicklung verbesserter Beatmungsgeräte, differenziertere Möglichkeiten der Wärmetherapie und des Patienten-Monitorings.

Basierend auf einem breiten Erkenntniszugewinn in den pathophysiologischen Zusammenhängen, u. a. des respiratorischen Versagens Frühgeborener und daraus resultierend der Surfactant-Therapie, der pharmakologischen Beeinflussung vaskulärer Strukturen, u. a. des Ductus arteriosus sowie des Lungengefäßsystems, der Regulation und Wirkmechanismen verschiedener Wachstumsfaktoren wurde dies ermöglicht.

Probleme und Perspektiven

Auf die medizin-juristische Seite der Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln wurde bereits eingegangen. Jenseits dieser medizin-juristischen Problematik lassen sich die Probleme der Arzneimitteltherapie in der neonatologischen Intensivmedizin in nachstehend aufgeführte Problemfelder unterteilen:

1. Unkritische Übertragung von Resultaten aus Arzneimittelstudien, gewonnen an älteren Kindern oder Erwachsenen. Diese sind derzeit als „historisch“ anzusehen, stellen jedoch immer noch eine Bedrohung dar und sollten bei der Einführung neuer Arzneimittel in die neonatologische Intensivmedizin präsent sein. Dazu gehören das Gray-Syndrom nach Therapie mit Chloramphenicol, eine erhöhte Rate von Kernikterus-Fällen nach Applikation von Sulfonamiden in den 50er und 60er Jahren, besonders nach Einsatz bei Frühgeborenen.
2. Darüber hinaus wurden Ende der 80er Jahre nach Applikation von Vitamin E zur Prävention der Früh-

geborenen-Retinopathie schwerwiegende Nieren- und Leberfunktionsstörungen beschrieben, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen Lösungsvermittler der Substanz zurückzuführen war.

3. Weitaus größere Probleme stellen Fehldosierungen entweder durch eine unkorrekte Berechnung der Dosis oder bei der Zubereitung von Arzneimitteln dar. Theophyllin, ein Methylxanthin, das zur Prävention und Therapie von Apnoe bei Frühgeborenen verabfolgt wird, sowie Antibiotika nehmen hierbei die Spitzenplätze in der Liste von iatrogenen Intoxikationen bei Früh- und Neugeborenen ein.
4. Programme zur Kontrolle verschiedener Dosisbereiche auf elektronischer Basis wurden auf dem Hintergrund während der vergangenen Dekade entwickelt und ermöglichen eine deutlich höhere Arzneimittelsicherheit [1].

Fortschritte

Das Atemnotsyndrom ist immer noch eine der führenden Ursachen der Frühmortalität und Spätmorbidität unreifer Frühgeborener, deren Mortalität immer noch zu rund 50 % für die gesamte neonatale Mortalität verantwortlich ist. Daher waren Forschungsbemühungen während der vergangenen Dekaden auf die Prävention und Therapie des Atemnotsyndroms gerichtet, wobei Prinzipien der pränatalen Therapie hier einen erheblichen Stellenwert einnehmen. Die pränatale Applikation von plazentagängigen Kortikosteroiden an die Schwangere reduziert die Häufigkeit des schweren Atemnotsyndroms sowie der neonatalen Mortalität um rund 50 % [2].

Die postnatale Applikation von natürlichen Surfactant-Präparationen, gewonnen aus Rinderlungen, erhöht die Rate von Frühgeborenen, die ohne bronchopulmonale Dysplasie – einer chronischen Erkrankung der Atemwege und des Lungenparenchyms – überleben, in der gleichen Größenordnung [3].

Klinisch kontrollierte Studien gingen neben dem Wirksamkeitsnachweis den Fragen der optimalen zeitlichen Abfolge der Surfactant-Therapie sowie Dosisoptimierungen nach. Der Ausblick auf sog. Zweitgenerationspräparationen in der Surfactantentwicklung mit einer geringeren Rate der Inaktivierung z. B. durch Hämoglobin- oder Plasma-Proteine ist hier angebracht.

Neben der Funktionsverbesserung der pulmonal-parenchymatösen Kompartimente ist das pulmonal-vasculäre Kompartiment Gegenstand intensiver Studien während der vergangenen Dekade gewesen – diese führten u. a. zur Einführung von inhalativem Stickstoffmonoxyd bei pulmonal-hypertensiven Krisen sowie zu der von Prostaglandin-Derivaten zur pharmakologi-

schen Dilatation des Ductus arteriosus Botalli, besonders bei Kindern mit Herzfehlern.

Die Behandlung der Frühgeborenenanämie mittels rekombinant gewonnener hämatologischer Wachstumsfaktoren (r-Epo) wurde Ende der 90er Jahre in klinisch kontrollierten Studien untersucht und nachfolgend in die Therapie bei Frühgeborenen eingeführt.

Die Entwicklung neuerer Antibiotika hat die antimikrobielle Basistherapie nur unwesentlich beeinflusst, an den meisten Zentren werden Aminopenicillin-Derivate und Aminoglykoside in Kombination primär eingesetzt, nach Keimnachweis oder bei sekundären Infektionen kommt es zur Modifikation entsprechend dem Nachweis der Keimsensibilität.

Die Prävention der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung nach perinataler Asphyxie ist wie schon während der vergangenen zwei Dekaden weiterhin Gegenstand klinisch kontrollierter Studien, negative Resultate wurden u. a. nach der Applikation von Phenobarbital, Kalzium-Antagonisten, N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Antagonisten publiziert. Derzeit laufende Studien fokussieren auf eine Hypothermiebehandlung sowie die Inhibition von Caspasen, die in die Kaskade des programmierten Zelltodes eingreifen.

Eine Verbreiterung der pharmakologischen Basis in der Schmerzbehandlung fand während der vergangenen Jahre durch die Einführung von oral verabfolgten Zuckerlösungen statt, basierend auf Erkenntnissen, daß frühe neonatale Schmerzerlebnisse prägend für die weitere Schmerzperzeption im Kindes- und Erwachsenenalter sein können, weshalb die analgetische Behandlung in der neonatologischen Intensivmedizin ein verstärktes Interesse erreichte.

Die Perspektiven in der Entwicklung neuer Pharmaka sollten auf die relevanten Ursachen der neonatalen Mortalität – Frühdiagnose von Infektionen, weiter verbesserte Behandlungsmöglichkeiten des Lungenversagens – ebenso fokussieren wie auf langfristige Folgen von kritischen Erkrankungen im Früh- und Neugeborenenalter, wie z. B. von Hirnblutungen, hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien, Seh- und Hörstörungen sowie eine verbesserte Nachsorge zur Frühdiagnostik von behandelbaren Spätkomplikationen.

Literatur

- [1] Lukas, A. J., Improving medication safety in a neonatal intensive care unit. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **61**, 33 (2004)
- [2] Crowley, P., Antenatal corticosteroids – current thinking. *Br. J. Obstetr. Gynaecol.* **110** (Suppl. 20), 77 (2003)
- [3] Ainsworth, S. B., Milligan, D. W., Surfactant therapy for respiratory distress syndrome in premature neonates: a comparative review. *Am. J. Respir. Med.* **1**, 417 (2002)

Molekularbiologische Probleme einer kausalen Therapie der zystischen Fibrose im Kindesalter

Dietrich Reinhardt

Ludwig-Maximilians-Universität, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

Monogene Erbkrankheiten spielen als Ursache von chronischen Erkrankungen im Kindesalter eine große Rolle. Die zunehmenden Erkenntnisse der Molekularbiologie konnten eine Vielzahl dieser Krankheiten näher charakterisieren. Eine kausale Therapie ist jedoch bisher nur bei wenigen dieser Erkrankungen möglich.

Die zystische Fibrose (CF) ist mit einer Häufigkeit von 1 auf etwa 2500 Geburten eine der häufigsten Erbkrankheiten. Obwohl der genetische Defekt bereits im Jahre 1989 nachgewiesen werden konnte, ist bisher nur eine symptomatische Therapie möglich. Die Lebenserwartung bei dieser chronischen Erkrankung konnte in der Zwischenzeit auf im Mittel über 30 Jahre verlängert werden.

Mit der Entdeckung des Gendefekts wurde auch die Hoffnung auf eine genterapeutische Therapie geweckt. Zum einen konnten in der Zwischenzeit jedoch mehr als 1000 Mutationen nachgewiesen werden, zum anderen sind genterapeutische Ansätze sowohl im Hinblick auf einen viralen als auch auf einen nicht viralen Gentransfer in ihrer Wirksamkeit begrenzt, da intakte DNA nur in begrenztem Umfang an die Zielzellen gelangt. Eine Therapie am Menschen ist bisher immer noch in weiter Ferne. Möglicherweise bietet die Stammzelltherapie einen therapeutischen Ausweg. Ausgangspunkt solcher Therapieverfahren sind Stammzellen, die vom Patienten entnommen werden und ex vivo mit dem intakten Gen transfiziert werden. Diese Zellen können nunmehr wiederum dem Patienten reinfundiert werden, wodurch sich möglicherweise ein intaktes Atemwegsepithel ausbilden kann.

Die häufigste in unseren Breiten vorkommende Mutation ist die sogenannte $\Delta F508$ -Mutante. Bei ihr kommt es zu einer Fehlfaltung des normalerweise von dem intakten Gen kodierten Genprodukts, dem CFTR, im endoplasmatischen Retikulum, so daß das Protein nicht die Zelloberfläche der Zielzelle erreichen kann. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Substanzen identifiziert, die einerseits die Kanalaktivität von CFTR beeinflussen können, andererseits aber auch den Effekt von CFTR-Mutationen auf den Transport und die Prozessierung von mutierten CFTR kompensieren können. Die wichtigsten CFTR-Kanalaktivatoren sind Xanthinderivate, wie IBMX, Isoflavonoide wie Genistein, Benzozquinolizinium-Verbindungen wie BB-07 und MPB-7 bzw. MPB-20 sowie Benzimidazolone wie NS004. Zu den derzeit meist diskutierten Substanzen, die den Effekt von CFTR-Mutationen auf die Proteinfaltung und die intrazelluläre Prozessierung zur Plasmamembran kompensieren können, gehören Thapsigargin und Butyrat-Verbindungen. Die bisherigen Erkenntnisse geben Anlaß zu der Hoffnung, daß in Zukunft neue Pharmaka, deren Wirkmechanismus auf einer Kompensation des Basisdefekts der CF beruht, die symptomatische Therapie der Mukoviszidose sinnvoll ergänzen, möglicherweise ganz überflüssig machen können.

Rechtliche und regulatorische Vorgaben

Kindgerechte Aufklärung und Einwilligungsfähigkeit bei Kindern im Rahmen klinischer Prüfungen

Michael Kölch

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Ulm

Ausgangslage

Klinische Forschung mit Minderjährigen ist Forschung auf ethisch schwierigem Terrain: Minderjährige sind so genannte „nichteinwilligungsfähige“ Patienten. Das heißt, sie können nach dem derzeitigen international gültigen ethischen Konsens und den gesetzlichen Vorgaben nicht selbständig über ihre Teilnahme an klinischen Studien (und an medizinischer Behandlung) entscheiden. Unabhängig aber von den Kompetenzen Minderjähriger im Sinne des „informed consent“ besteht ein Informationsrecht für die Minderjährigen (Rothärmel et al. 1999). Neben der Tatsache, daß eine Einbeziehung Minderjähriger in den Informations- und Entscheidungsprozeß die Partizipation Minderjähriger erhöht und die sogenannte Compliance verbessert, fordern sowohl nationale gesetzliche Regelungen, wie die eben implementierte 12. Novelle des AMG, als auch internationale Direktiven, wie die UN-Convention of Human Rights, die Deklaration von Helsinki oder die GCP-Guidelines, die Aufklärung Minderjähriger. International gängig ist inzwischen der Begriff und das Konzept des „assent“, frei übersetzt als „billigende Zustimmung“ (Taupitz 2001). Dieser „assent“ ist von Minderjährigen einzuholen, bevor er in eine Studie eingeschlossen werden kann. Der Minderjährige hat damit das Recht, sich der Teilnahme an einer klinischen Studie zu verweigern, indem er den assent nicht gewährt.

Die Forderungen für den Einschluß Minderjähriger in Studien scheinen also gesetzlich klar geregelt, jedoch bleiben die Definitionen oftmals wenig eindeutig und die Umsetzung der gesetzlichen Forderungen ist schwierig (Fegert et al. 2003). Dies liegt daran, daß die Aufklärung bei Minderjährigen nicht auf ein – etwa dem erwachsenen Patienten oder Probanden vergleichbares – homogenes Profil von kognitiven wie emotionalen Kompetenzen trifft, und von daher die Kriterien (u. a. Einwilligungsfähigkeit, Informationsverständnis, Freiwilligkeit etc.), wie sie im Belmont Report (1979)

niedergelegt sind, nur eingeschränkt gültig sind. Eine Orientierung an den von Beauchamp und Childress formulierten Kriterien für ärztliches Handeln erscheint diesbezüglich sinnvoller (Beauchamp, Childress 2001).

Aufklärung und Partizipation in der derzeitigen Praxis

Die Informationspraxis sowohl im Rahmen der normalen Krankenversorgung wie in klinischen Studien gegenüber Minderjährigen erscheint nach den bisher vorliegenden Forschungsergebnissen wenig befriedigend. Es zeigten sich eine geringe Involvierung Minderjähriger in den Informationsprozeß und große Defizite in der Informationsvermittlung an Minderjährige (u. a. Tates et al. 2002, Abramovitch et al. 1991, Ondrusek et al. 1998). Oftmals werden Kinder und Jugendliche über entscheidende und weitreichende Behandlungen nicht – oder falsch informiert (Fegert u. Wolflast, im Druck; Dippold et al. 2003, Wiethoff et al. 2003). Minderjährige zeigen hohe Fähigkeiten, Wissen über Studienabläufe und einzelne Untersuchungen zu verstehen. Bisherige Forschungen zum Informationsverständnis bei Kindern, die an klinischen Studien teilnahmen, fanden, daß Kinder durchaus Kompetenzen besitzen, Entscheidungen zu treffen. Die Unabhängigkeit ihrer Entscheidung, so ein weiteres Ergebnis dieser Studien, ist aber nicht immer gegeben. Diese Unabhängigkeit oder Autonomie von Entscheidungen stellt ein Grundkriterium des „informed consent“ dar. Damit ist u. a. das Wissen und die Sicherheit darüber gemeint, eine Teilnahme jederzeit und ohne Nachteile beenden zu können (Vollmann 2000).

Eigene Untersuchungen erbrachten ähnliche Ergebnisse: die untersuchten Minderjährigen verstanden zwar sehr gut, welche Auswirkungen etwa eine Studienteilnahme auf ihr tägliches Leben hätte. Fragen des Studien-Designs, wie die Wahrscheinlichkeit, der Placebo-

Gruppe zugeordnet zu werden oder das Verständnis des primären Studienziels, bereiteten den meisten der untersuchten Minderjährigen große Schwierigkeiten (Kölch et al. 2004).

Besonderheiten von Aufklärung mit Minderjährigen

Der kardinale Unterschied zu erwachsenen Patienten ist, daß bei Minderjährigen die Aufklärung immer in einem Dreieck zwischen Arzt, dem unmittelbar Betroffenen (dem Kind) und den mittelbar Betroffenen (den Sorgeberechtigten), also in einer sehr komplexen Beziehung stattfindet. Die Sorgeberechtigten entscheiden über etwas, was sie nicht unmittelbar tangiert; da es sich bei ihrer Entscheidung um eine Entscheidung über ihr Kind handelt, stehen sie unter einer noch größeren emotionalen Belastung, als wenn es sich um ihre eigene Gesundheit handelte. Das Kind, obwohl selbst unmittelbar tangiert, wird in seiner Entscheidung neben eigenen Wünschen – vor allem wenn es sich um ein jüngeres Kind handelt – auch die Wünsche der Sorgeberechtigten in seine Entscheidungsfindung mit einbeziehen. Es bestehen also verschiedene komplizierte Abhängigkeiten, derer sich der Studienarzt zumindest bewußt sein sollte. Er ist die Vertrauensperson für Kind und Eltern. Dies kompliziert den Aufklärungsprozeß sowohl hinsichtlich des Ablaufs, als auch unter ethischen Aspekten, da Abhängigkeiten und Interessenskonflikte entstehen.

Kinder und Jugendliche sind äußerst inhomogen, was ihre Entwicklung und Fähigkeiten betrifft. Ein Achtjähriger mit einer chronischen Erkrankung und viel Krankheitsvorerfahrung hat u. U. mehr „Expertenwissen“ als ein entsprechender Vierzehnjähriger, der akut und erstmalig an einer Erkrankung leidet. Eine Siebzehnjährige kann zwar allein weitreichende Entscheidungen über ihren Ausbildungs- und Berufsweg treffen, sie darf aber nicht allein über eine Studienteilnahme entscheiden. Dies zeigt, daß man im Fall von Minderjährigen mit höchst differenzierten und individuellen Entscheidungssituationen konfrontiert ist.

Die Aufklärung zu klinischer Forschung bei Minderjährigen muß die entwicklungspsychologische Erfahrungen und Ergebnisse bisheriger Forschung berücksichtigen. Dem Minderjährigen sollte ein Konzept seiner Krankheit vermittelt werden, da zwar oftmals über die Erkrankung des Minderjährigen und über technische Abläufe gesprochen wird, die auch sehr jungen Patienten sehr schnell vertraut sind. Dies muß aber noch nicht bedeuten, daß das Kind auch verstanden hat, was seine Erkrankung ist, und welche Bedeutung sie für sein Leben und seinen Körper hat.

Aufklärung für Minderjährige sollte weniger „juristisch“ einwandfrei als kindgerecht sein. Dazu gehört auch, daß sie sich auf wesentliche Aspekte beschränkt und nicht komplette aber unverständliche Nebenwir-

kungslisten aufführt. Die Verknüpfung der Aufklärungsinhalte mit der Erfahrungswelt von Kindern und Jugendlichen ist essentiell für das Verständnis und die Möglichkeit Minderjähriger, abwägen zu können. Dies bedeutet, daß in der Aufklärung Bezug genommen wird auf besondere Lebenssituationen Minderjähriger und die Auswirkungen auf den Alltag (Sport, Schule, Sexualleben etc.) beschrieben oder angesprochen werden. Da Fähigkeiten auch mit Wissen verbunden sind, sollte die Möglichkeit, Minderjährige zu einer altersgemäßen Entscheidung kompetent zu machen, genutzt werden. Das geschieht u. a. dadurch, daß Information strukturiert vermittelt wird und auf sogenannte FAQs (frequently asked questions) zurückgegriffen wird, damit Eltern und Minderjährige überhaupt Fragen zu den betreffenden Studien und ihren Auswirkungen generieren können. Eine Überprüfung und Dokumentation der Kernpunkte der Aufklärung ist obligat.

Literatur

- Abramovitch, R., Freedman, J. L., Thoden, K. et al, Children's Capacity to Consent to Participation in Psychological Research: Empirical Findings. *Child Dev.* **62**, 1100 (1991)
- Arzneimittelgesetz, 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. 7. 2004
- Beauchamp/Childress, Principles of Biomedical Ethics, 5. Aufl., Oxford University Press, Oxford (2001)
- Council of Europe, Convention of human rights and biomedicine (1997)
- Dippold, I., Wiethoff, K., Rothärmel, S. et al., „Dass ich verbessert werde mit Therapie“ – Kenntnisse und Unkenntnisse minderjähriger Patienten bei Behandlungsbeginn. In: U. Lehmkuhl (Hrsg.), Ethische Grundlagen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, S. 105–122, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (2003)
- Europäische Union, Richtlinie 2001/20/EC, Richtlinie vom 4. April 2001, ABl. L 121 S. 34
- Fegert, J. M., Wolfsplast, G., Wissenschaftlicher Ergebnisbericht des Projektes Patientenaufklärung, Informationsbedürfnis und Informationspraxis in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Volkswagenstiftung, Wolfsburg (im Druck)
- Fegert, J. M., Kölch, M., Lippert, H.-D., Sichere und wirksame Arzneimittel auch für Kinder – eine Herausforderung für die 12. Novelle zum Arzneimittelgesetz. *Z. Rechtspol.* **36**, 446 (2003)
- Kirby, M.D., Informed consent: what does it mean? *J. Med. Ethics* **9**, 69 (1983)
- Kölch, M., Aufklärung bei klinischen Studien mit Kindern. In: Wiesemann, Dörries, Wolfsplast (Hrsg.), Das Kind als Patient – Ethische Konflikte zwischen Kindeswohl und Kindeswille, S. 59–71, Campus, Frankfurt/Main (2003)
- Kölch, M., Burkert, J., Fegert, J. M., Information and Assent of Minors in Clinical Trials – the Mac Arthur Competence Assessment Tool for Clinical Research. Vortrag, 26th International Congress of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy and Allied Professions, Berlin, 22.–26. 8. 2004 (Abstract)
- Ondrusek, N., Abramovitch, R., Pencharz, P. et al., Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research. *J. Med. Ethics* **24**, 158 (1998)

Rothärmel, S., Wolfslast, G., Fegert, J. M., Informed Consent – ein kinderfeindliches Konzept? *Med. R.* 7, 293 (1999)

Tates, K., Meeuwesen, L., Bensing, J. et al., Joking or Decision-Making? Affective and instrumental behaviour in doctor-parent-child communication. *Psychol. Health* 17, 281 (2002)

Taupitz, J., Die neue Deklaration von Helsinki. Vergleich mit der bisherigen Fassung, *Deutsches Ärzteblatt* 998, 2413 (2001)

The Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, hrsg. von The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Washington, DC (1979)

UN Convention on the Rights of the Child, United Nations, New York (1989)

Vollmann, J., Aufklärung und Einwilligung in der Psychiatrie. Ein Beitrag zur Ethik in der Medizin, Steinkopff, Darmstadt (2000)

Wiethoff, K., Dippold, I., Rothärmel, S. et al., „Ich durfte ja nichts sagen, ich musste hier rein“ – Bedingungen und Folgen der stationären Aufnahme aus der Sicht minderjähriger Patienten. In: U. Lehmkuhl (Hrsg.), *Ethische Grundlagen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, S. 89–104, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (2003)

World Medical Association, Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Edinburgh (2000); Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington, DC (2002)

The Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act

Food and Drug Administration initiatives directed at providing information for evidence based use of medicinal products for children

Steven Hirschfeld

Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, Rockville, MD (USA)

Although public health crises involving children have been contributing factors to the development of the laws governing the sale of pharmaceuticals, children have been for most of the 20th century systematically excluded from the commercial development process. While the reasons may be complex and difficult to document, the reality is that most medicinal products did not include in the approved product information pediatric usage or pediatric dosing, most commonly because there were no relevant pediatric studies.

Despite efforts by professional organizations such as the American Academy of Pediatrics and others to call attention to the imbalance between pediatric needs and product labeling, it was not until the last quarter of the 20th century that the United States Federal government devoted attention to the subject of pediatric research. The initial efforts were directed at establishing adequate protections for participants in research, which began with the establishment of a National Commission in the 1970's and resulted in the publication of regulations that established categories of risk and limitations on federally funded research based on risk in the early

1980's. More or less concurrently, the Food and Drug Administration instituted a new section of the approved package insert or product label devoted to pediatric use that was listed under the precautions section.

The next Federal activity specifically addressing product development for pediatric use was the publication in 1994 of a regulation requesting voluntary compliance with an initiative to produce pediatric product labeling through the use of data extrapolation. The principle was to allow in cases where an adult and pediatric disease were sufficiently similar the use of pharmacokinetic and safety information to extend the labeled use to the pediatric population. The response to the initiative did not meet expectations, so new initiatives were designed that had a different approach. These were a pediatric incentive and a pediatric mandate.

To understand the subsequent development it is useful to recall that the United States of America has a three part government with a legislative, an executive, and a judicial branch. The legislative branch passes

laws, also known as statutes or acts and the executive branch interprets laws by writing regulations, also known as rules, and enforces both the laws and the regulations. All regulations are based in law, and laws carry greater authority than regulations.

The initial pediatric incentive program began as part of the Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) in 1997 as a 5 year experiment. The pediatric incentive was based on the precedent of the orphan drug incentive by extending the period of marketing exclusivity for a product in exchange for pediatric information. Marketing exclusivity is the time granted by the Federal government when a product can be sold in interstate commerce for a specific use without competition. The orphan drug incentive is based on the combination of the product and its use in an orphan population and consists of two years additional marketing exclusivity for a new approved use. This extends the exclusivity from 5 to 7 years for a use claim for a new product. The pediatric incentive differed in three aspects- the length of time, the scope, and the nature of the information. The time extension was 6 months. The scope was all products that used the active moiety that was studied in the pediatric population. For example, if a product was studied in the pediatric population as an intravenous formulation and the active moiety of the product was also marketed as a capsule, a liquid, and a topical preparation, then satisfactory completion of the pediatric studies would extend the marketing exclusivity to all the available forms of the product. The nature of the information is different from most regulatory contexts in that pediatric exclusivity can be granted for studies that fail to demonstrate efficacy. The goal of the program is to provide pediatric information, even if it is negative, and provide a reward for that information.

The success of the program resulted in a renewal of the general approach with modifications based on the first 5 year experience. The renewal is contained in the Best Pharmaceuticals for Children Act of 2002 (Public Law 107-109).

A second initiative was a mandate initially published as a regulation in 1998 and known as the Pediatric Rule. The Pediatric Rule stated that the Food and Drug Administration (FDA) could require pediatric studies if a product was developed for an adult use that also existed in the pediatric population. There was no incentive in the Pediatric Rule, but it was possible for a manufacturer to address the mandate of the Pediatric Rule and also qualify for a pediatric incentive under FDAMA. The Pediatric Rule was replaced in 2003 by the Pediatric Research Equity Act, which gave it greater authority.

The overriding principle of the Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) is the dissemination of pediatric information. One of the perceived weaknesses of the FDAMA incentive program was lack of a defined mechanism to disclose the results of pediatric studies submitted to the FDA. The BPCA addresses the issue

through several mechanisms and provides for two programs to generate new pediatric data. These will be discussed in some detail.

The BPCA renews the incentive program from FDAMA. While the fundamental process remains the same, some details have changed. The overall process is that the FDA sends a Written Request to the sponsor or manufacturer of a product asking for pediatric data that addresses a public health need. Qualifying products are most small molecule drugs, but not particular antibiotics or biologics, that have current patent or marketing exclusivity. In many, but not all cases, the Written Request may ask for new studies. Almost always dosing and safety information is requested for various age groups and sometimes a new formulation is requested. The disease or condition to be studied need not have any relationship to the approved uses of the product, and may be for a pediatric specific condition.

After receipt of the Written Request, the sponsor has 180 days to make a commitment to provide the requested information. To clarify the mechanism, the pediatric data are not due in 180 days, but a written commitment to provide the data is expected. If the sponsor agrees to provide the requested pediatric information, a letter stating the intent must be sent to the FDA. If no letter is received by the FDA and the 180 day deadline passes, the automatic default understanding is that the sponsor does not have interest to provide the data. If the sponsor declines to provide the requested pediatric data, the Written Request is referred to a non-profit foundation called the Foundation for the National Institutes of Health. The foundation receives private donations from non-governmental sources including the pharmaceutical industry. It can then provide study grants to perform the FDA requested studies. Applications for such grants are made through the foundation, which is located in Bethesda, Maryland, USA. The FDA also has the authority to publicize that the sponsor has declined to provide requested pediatric information.

All Written Requests have a due date for submission to the FDA of the pediatric data. The due date depends upon the scope of the information requested. If new studies are required and the disease or condition is relatively rare, the due date can be several years from when the Written Request was issued. Typically it is not less than two years. A sponsor may submit the data anytime until the due date. Sponsors often have their own deadlines based on patent and existing exclusivity expirations. Once existing patent or exclusivity has expired, a pediatric incentive cannot be used.

Written Requests are generated by two mechanisms. One is the FDA internally determines a public health need and develops a Written Request. The second is that a sponsor or other party, with the permission of the sponsor, sends a proposal to the FDA for a Written Request. The majority of Written Requests are generated by proposals. Once a proposal is received, it is assessed by the relevant review division within the Center

for Drug Evaluation and Research (CDER) at the FDA and then referred to a multidisciplinary committee for comment. The committee ensures that all Written Requests are as consistent as possible and provides scientific and regulatory input. Following the committee meeting, the Written Request is issued by the relevant office within CDER. Listings of approved products for which Written Requests have been issued as well as sample templates for Written Requests are on the FDA web site under Pediatrics.

The result of a Written Request is a study report sent to the FDA by the sponsor. The study report is assessed by the relevant review division in CDER and then referred with a recommendation to a review board to make the determination whether the conditions of the Written Request were fairly responded to. The review board is a multidisciplinary body with scientific and legal representation. If the determination is made that the information in the Written Request was provided, then the sponsor is notified by telephone and formal notification posted on the FDA web site. If a determination is made that the study report was inadequate, the sponsor is notified by telephone and no internet posting is made.

If a new formulation was requested and a good faith effort was made and carefully documented to produce a pediatric formulation, then the pediatric exclusivity could still be granted even if the effort was not successful. It should also be emphasized that the results from clinical studies do not require a demonstration of efficacy. A negative study result is considered as informative as a positive one provided the data are of sufficient quality and quantity to yield a conclusion. Uninformative studies are not considered adequate to address the public health need and indeed can be considered unethical because children will have been placed at risk without any meaningful result.

Dissemination of the study results is through several mechanisms. One is that the information is anticipated to be included in the approved product label, even if the data are negative. If the sponsor resists having the information in the product label, then an advisory panel is convened to hear the case. Advisory committee meetings are open to the public and the proceedings are posted on the internet, so the information will enter the public domain through the dispute resolution process. If the advisory committee recommends a label change and the sponsor does not comply, then the FDA has the authority to consider the product misbranded or falsely labeled and could withdraw the product from the market until the label is corrected. This has not occurred and is anticipated will not occur, but the legal authority is in the BPCA to assist with motivation and decision making.

In addition to providing the information in the product label, summaries of the clinical and pharmacology reviews of the study report by the FDA are posted on the internet and published in the Federal Register.

For products that do not have patent protection or marketing exclusivity, the BPCA provides a new mechanism to generate pediatric data that addresses public health needs. The off patent component of the BPCA is coordinated by the FDA and the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) at the National Institutes of Health.

The NICHD, in consultation with the FDA, prepares a list of eligible products that have a public health need for pediatric information and prioritizes them based on input from a variety of sources. The list is published in the Federal Register.

Using the published list, the FDA will issue a Written Request using the same criteria as described for the on patent process and send it to the current manufacturers of the product. Because the product is off patent, there may be several manufacturers that receive the letter. The manufacturers have 30 days, compared to the 180 days for products with patent or exclusivity protection, to respond. It is anticipated, and has been the case to date, that because there is no incentive attached to the off patent Written Request and because providing the requested information, which is likely to include performing new studies, can be resource intensive, manufacturers of off patent products will decline. If there is no reply to the Written Request or the Written Request is explicitly declined, the Written Request is referred to the NICHD. The NICHD then prepares a Request for Proposals to provide the data under a contract mechanism. Once the Request for Proposals is published and proposals are received, NICHD reviews the submissions and selects a recipient for the contract.

Following completion of the terms of the contract, a study report is submitted through the NICHD to the FDA for evaluation and, as for the on patent products, the information is intended for the product label.

Additional provisions of the BPCA to the generation of pediatric data include scheduled systematic review of adverse event data, a discussion of a pediatric plan to be included as part of the development program for new investigational drugs, and three reports to Congress. One report is for the Institute of Medicine to summarize pediatric study practices and make recommendations; one report is for the General Accounting Office to assess the enrollment of minority children in pediatric studies and the inclusion of the health needs of minority children in the pediatric exclusivity process, and the last report is for the FDA to provide information on pediatric patient access to new cancer therapies. The cancer report was completed and submitted to Congress in 2004.

The BPCA also contains a section devoted to pediatric oncology that describes a pediatric oncology advisory committee and mandates the National Cancer Institute to develop a preclinical testing program.

In December 2003 the Pediatric Research Equity Act (PREA) was signed into law. PREA is a companion and complementary initiative to the BPCA that codifies the

Pediatric Rule of 1998. PREA gives the FDA authority to mandate pediatric studies under particular circumstances. If a product is approved for adult use or is under review for an adult use where a relevant condition exists in children and one of two additional conditions are met, then the FDA can mandate pediatric studies without a requirement for providing an incentive. The two additional conditions are that either there is or anticipated to be widespread pediatric use or the product is considered a therapeutic advance for the disease or condition. Widespread pediatric use is defined as used by more than 50 000 children per year. The number was derived from the definition of an orphan disease, which is a prevalence of less than 200 000 people in the United States. Because the pediatric population is estimated to be about 25 % of the population, 50 000 children became the threshold number. Therapeutic advance is defined relative to available FDA approved and labeled therapy for the disease or condition. Waivers from compliance can be granted for some or all age groups. The submission of pediatric studies is not tied to the submission of data for adult populations so that no product will be delayed in coming to market. Submission of pediatric data can be deferred, but in granting a deferral the FDA usually includes a due date and expects periodic updates on progress. Orphan products are excluded from compliance with the PREA, but biologics are included. A major difference between the exclusivity provision in the BPCA and the mandate in PREA is that the incentive is limited to once for the general product and once more for a pediatric exclusive use in BPCA while the mandate in PREA can be applied as often as necessary. The two programs are compared in the Table 1.

Table 1: Comparison of FDA Pediatric Initiatives.

Pediatric Mandate (Pediatric Research Equity Act)	Pediatric Incentive Program (Best Pharmaceuticals for Children Act)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Applies to all drugs and biologics except Orphan Designation ○ Only applies to the drug product and indication under review ○ Only applies if an approved or pending indication occurs in adults and children ○ Only applies if there is a therapeutic advance or widespread use ○ May be used as often as public health need arises ○ Mandatory – compliance expected ○ No expiration stated in legislation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Biologics and some drugs excluded but includes Orphan Designation ○ Applies to all products with same active moiety ○ Eligible indications for study must occur in pediatric populations ○ Only applies when there is underlying patent or exclusivity protection ○ Limited use in a product lifetime ○ Voluntary – no compliance required ○ Program expires in 2007

Together BPCA and PREA provide a comprehensive approach to addressing the public health needs of proper study and product labeling for the pediatric population. The BPCA programs are time limited, ending in 2007 and will be reassessed prior to either renewal or modification.

Aktuelle Entwicklungen in der EU

Siegfried Throm

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Berlin

Bei der Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln gegen seltene Krankheiten waren die USA weltweit Vorreiter, als sie im Jahr 1983 ihren Orphan Drug Act in Kraft setzten. Die EU folgte diesem positiven Beispiel erst 17 Jahre später: Die Verordnung zu Orphan Medicinal Products trat Anfang 2000 in Kraft und hat bereits zu über 200 Zuerkennungen des „Orphan“ Status und zu 15 Zulassungen für solche Medikamente geführt.

Eine ähnliche Verzögerung zeichnet sich bedauerlicherweise bei Arzneimitteln für Kinder ab: Geleitet von der Erkenntnis, daß die Orphan Drug Regulation zwar auch – aber nur zu einem kleinen Teil – zur Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder beiträgt, hatten die USA 1997 mit dem „FDA Modernization Act“ Anreize in diesem Bereich eingeführt, die auf Grund ihres guten Erfolgs 2002 im „Best Pharmaceuticals for Children Act“ bestätigt wurden. In Verbindung mit der Paediatric Rule, die 2003 gesetzlich abgesichert wurde, gibt es zur Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder insbesondere folgende Maßnahmen:

- Die FDA kann von Firmen die Durchführung von Kinderstudien verlangen.
- 6 Monate Verlängerung des Patentschutzes, wenn eine Firma in Absprache mit der FDA Kinderstudien durchführt.
- Einrichtung eines Fonds, gespeist mit jährlich 200 Mio Dollar aus öffentlichen Mitteln zur Durchführung von Studien.

In der EU hatte sich Ende 1997 erstmals ein Experten-Workshop der Europäischen Kommission und der europäischen Zulassungsagentur EMEA (European Medicines Agency) mit Defiziten bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder befaßt.

Es hatte dann allerdings 3 Jahre gedauert, bis die Europäischen Gesundheitsminister der Europäischen Kommission den Auftrag erteilten, Vorschläge für die Förderung pädiatrischer Forschung und Entwicklung zu erarbeiten.

Im September 2001 kam die bei der EMEA in London eingerichtete „Paediatric Expert Group“ (PEG) zu ihrer ersten Sitzung zusammen. Sie hat den Auftrag, die EMEA und ihre wissenschaftlichen Gremien bei allen Fragen bezüglich der Entwicklung und Anwendung von Kinderarzneimitteln zu beraten. Unter Leitung ihres Vorsitzenden, des belgischen Kinderarztes Dr. Daniel Brasseur, der auch den Vorsitz des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP innehat, befaßte sich die PEG bisher insbesondere mit folgenden Themen:

- Ermittlung des Bedarfs für Kinderarzneimittel in verschiedenen Indikationsgebieten,
- Entwicklung von kindergerechten Darreichungsformen sowie
- Spezifika bei der präklinischen und klinischen Entwicklung von Kinderarzneimitteln sowie der Pharmakovigilanz.

Im Februar 2002 legte die Europäische Kommission das Konsultationspapier „Better Pharmaceuticals for Children“ vor, das u. a. Anreize für die Entwicklung von Kinderindikationen bei neuen und bekannten Arzneimitteln sowie ein Netzwerk für pädiatrische Studien vorsieht. Im Mai 2002 rief die hochrangige europäische Arzneimittel-Expertengruppe G 10 die Kommission und die EU-Mitgliedstaaten dazu auf, effektive Regelungen für Anreize für die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Kinderarzneimitteln einzuführen. Im Mai 2003 gab die Europäische Kommission eine Studie zur Abschätzung der Auswirkungen der geplanten Verordnung „Better Medicines for Children“ in Auftrag; dadurch kam es zu einer weiteren Verzögerung des Verfahrens von mindestens einem Jahr. Schließlich legte die Europäische Kommission im März 2004 den lang erwarteten Diskussionsentwurf und nach erneuter Überarbeitung am 29. September 2004 den offiziellen Entwurf einer Verordnung zu Kinderarzneimitteln vor. Dieser soll Ende 2004 dem Ministerrat und dem Europäischen Parlament zugeleitet werden. Mit dem Abschluß des europäischen Gesetzgebungsverfahrens ist nicht vor Herbst 2006 zu rechnen.

Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern

Bessere Arzneimittel für Kinder – Haltung des Europäischen Parlamentes

Peter Liese, MdEP

Europäisches Parlament, Brüssel (Belgien)

Das Problem

Kinder erhalten in der Europäischen Union nicht die bestmögliche medizinische Behandlung.

Bis zu 80 % der Medikamente, die bei Kindern angewendet werden, besitzen hierfür keine Zulassung, d. h. sie sind nicht hinsichtlich ihrer Dosierung und Nebenwirkungen gezielt im Hinblick auf die Anwendung auf Kinder untersucht worden und haben deshalb für die Anwendung bei Kindern keine behördliche Überprüfung und Zulassung erhalten. Dies führt dazu, daß etwa 40 % der nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation unverzichtbaren Arzneimittel in Deutschland in den Herstellerangaben ein *Anwendungsverbot bei Kindern* tragen. Praktische Konsequenz für Ärzte und Kinder ist, daß Kinder diese Medikamente entweder gar nicht erhalten und damit Behandlungsmöglichkeiten entfallen oder daß sie trotz der nicht vorhandenen Zulassung angewandt werden, wodurch eine erhöhte Anzahl von Nebenwirkungen und die Bildung von Resistenzen und anderer medizinischer Probleme zu verzeichnen sind. Oft wird einfach geschätzt, wie viel die Kinder von einem Erwachsenenmedikament erhalten sollen (z. B. ein Drittel), ohne daß es dafür irgendwelche wissenschaftlichen Anhaltspunkte gibt. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, sondern verfügen über einen völlig anderen Stoffwechsel und es gibt noch viele andere Unterschiede, so daß eigentlich von Medikament zu Medikament eine angepasste Dosierung erforderlich wäre.

Konkrete Einzelbeispiele, bei denen sich der Mißstand auswirkt

Beispiel 1

In meiner Zeit als Stationsarzt in der Kinderklinik Paderborn habe ich selbst einen Fall erlebt, bei dem die Nicht-Zulassung eines Medikaments für Kinder praktisch schwerwiegende Konsequenzen hatte. Ein Kind litt an sich ständig wiederholenden Infektionen der Atemwege. Die für Kinder zugelassenen üblichen Medi-

kamente, die als Saft zur Verfügung standen, wirkten aufgrund der Resistenz der Keime nicht mehr. Jedesmal wenn eine Infektion auftrat, war eine intravenöse Behandlung erforderlich (Behandlung durch „Tropf“). Die damit verbundenen Einschränkungen und Belastungen für das Kind waren erheblich. Aus der Erwachsenenmedizin kannte ich das Medikament mit dem Wirkstoff Ciprofloxacin¹⁾, welches in solchen Fällen bei Erwachsenen sehr gut wirkt und als Tabletten, d. h. nicht über die Venen 'gegeben' werden kann. Da dieses Medikament aber für die Anwendung bei Kindern nicht zugelassen war, war es bisher nicht verordnet worden. Meine Nachfrage bei dem Hersteller ergab, daß es keine Anhaltspunkte dafür gibt, daß das Medikament bei Kindern unzumutbare Nebenwirkungen verursacht oder eventuell nicht wirkt. Im Prinzip spreche nichts gegen eine Anwendung bei Kindern, außer die nicht vorhandenen klinischen Prüfungen und die deshalb nicht vorhandene Zulassung. Nach Rücksprache mit meinem Chefarzt setzte ich das Medikament dann auf eigene Verantwortung ein, und die Infektion konnte erfolgreich bekämpft werden. Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen.

Beispiel 2:

Todesfall wegen Nicht-Zulassung von Aciclovir

Im Deutschen Ärzteblatt vom 7. Juni 2000 wurde ein sehr dramatischer Fall berichtet. Ein Kind wurde wegen einer durch ein Virus bedingten Entzündung des Ge-

¹⁾ Ciprofloxacin ist heute bei Kindern bis zu 5 Jahren mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) zugelassen, nicht jedoch für andere Infektionen, wie z. B. chronische Harnwegsinfektionen. Weiterhin bestanden prinzipielle Bedenken für den breiten Einsatz von Ciprofloxacin in der Pädiatrie wegen der beobachteten Gelenkschäden bei Hundewelpen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin. Außer vorübergehenden Arthralgien wurden jedoch bei Kindern keine nennenswerten Nebenwirkungen von Ciprofloxacin beobachtet.

hirns (Encephalitis) behandelt. Das Medikament Aciclovir wäre grundsätzlich für die Behandlung dieser Erkrankung infrage gekommen. Der behandelnde Arzt setzte es jedoch nicht ein, da keine Zulassung für Kinder vorhanden war. Anschließend verstarb das Kind. Der Arzt wurde anschließend vom Oberlandesgericht Köln wegen eines „groben ärztlichen Behandlungsfehlers“ verurteilt²⁾, da er das Medikament nicht eingesetzt hatte. Dieses Beispiel zeigt, daß die jetzige Situation für Ärzte absolut unbefriedigend und für die kleinen Patienten zum Teil tödlich ist.

Weitere Beispiele sind Ganciclovir für die Behandlung von Cytomegalie-Virusinfektion, z. B. nach Nierentransplantation bei Kindern, oder Interferon-alpha-2b bei Hepatitis B. Beide Substanzen sind nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren zugelassen, obwohl ihre therapeutische Bedeutung auch für diese Altersgruppen unumstritten ist.

Wo liegen die Ursachen für diese Problematik?

1. *Es gibt eine ethische Diskussion über die Zulässigkeit von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln an Kindern.*

Medikamente müssen, wenn ausreichend Daten aus Labortests und Tierversuchen vorliegen, auch am Patienten geprüft werden. Viele dieser Prüfungen können an Erwachsenen stattfinden, und man kann dabei grundsätzlich auch Erkenntnisse über die Anwendung an Kindern gewinnen. Teilweise ist es aber doch in einem späteren Stadium erforderlich, die Arzneimittel an Kindern unter wissenschaftlichen Bedingungen zu testen. Dies ist verständlicherweise kontrovers, da grundsätzlich die Gefahr besteht, daß Kinder als „Versuchskaninchen“ mißbraucht werden. Die europäischen Institutionen haben sich mit der Frage intensiv beschäftigt und in der Richtlinie über klinische Prüfungen, die im Jahr 2000 vom Europäischen Parlament und 2001 vom Rat angenommen wurde, eine damals von beiden Institutionen einstimmig unterstützte Lösung gefunden. Klinische Prüfungen bei Kindern sollen nur dann stattfinden, wenn sie wirklich notwendig sind und der Gruppe der Kinder nützen. In der Anlage finden Sie Artikel 4 der angenommenen Regelung. Problematisch ist, daß *viele Mitgliedstaaten diese Regelung noch gar nicht oder erst verspätet in nationales Recht umgesetzt haben.*

2. *Es ist für die pharmazeutische Industrie nicht attraktiv, Arzneimittel im Hinblick auf ihre Wirkung auf Kinder zu untersuchen, da die Fallzahlen sehr klein sind.* Glücklicherweise erkranken Kinder weniger häufig schwer, z. B. an Herzinsuffizienz oder Diabetes, als Erwachsene. Daher ist die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder grundsätzlich ein schlechtes Geschäft, da der Markt relativ klein ist.

²⁾ Urteil des Oberlandesgerichts Köln vom 30. Mai 1990, Präzedenzfall.

Warum muß sich die EU der Problematik annehmen?

In den Vereinigten Staaten gibt es bereits seit Jahren spezielle Regelungen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern. Die Präsidenten *Bill Clinton* und *George W. Bush* haben diese Frage jeweils zu einer persönlichen Priorität gemacht. *Einzelne Mitgliedstaaten der Europäischen Union können das Beispiel der USA so nicht übernehmen, da die Länder alleine zu klein sind.* Wie oben erwähnt, sind die Fallzahlen relativ gering. Nur wenn man den europäischen Markt insgesamt betrachtet, lohnt sich auch bei einer gesetzlichen Initiative das Engagement der pharmazeutischen Industrie. Daher hat das Europäische Parlament schon im Jahr 2000 in einem Antrag die Notwendigkeit von klinischen Studien bei Kindern unterstrichen (siehe angenommener Änderungsantrag des Europäischen Parlamentes zu Erwägungsgrund 3, Richtlinie Klinische Prüfungen, Anlage 2). Während der Diskussion und Beratung über die Revision des europäischen Arzneimittelrechts haben viele Abgeordnete mit Änderungsanträgen auch auf eine rasche Lösung des Problems bei Kindern gedrängt. Die Kommission und der Rat haben die Änderungsanträge seinerzeit nicht angenommen, da sie darauf verwiesen, daß eine eigene Verordnung notwendig sei und diese schneller (!) verabschiedet werden könnte. Die Revision ist mittlerweile verabschiedet. Leider haben wir lange auf den Vorschlag der Europäischen Kommission zum Thema Kinderarzneimittel warten müssen. Im Dezember 2000 hat auch der Ministerrat in einem Memorandum die Notwendigkeit von Aktionen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern anerkannt. Der Vorschlag der Europäischen Kommission ist trotzdem erst am 29.9.04 vorgelegt worden. Der Grund für die lange Verzögerung ist neben den üblichen Problemen (Personalmangel) vor allem die relativ spät im Gesetzgebungsverfahren hinzugekommene Notwendigkeit eines *extended impact assessment*.

Wie soll die Lösung aussehen?

Die Europäische Kommission plant eine Mischung aus „Zuckerbrot“ und „Peitsche“. Die *pharmazeutische Industrie* soll bei der Entwicklung neuer Medikamente *verpflichtet werden*, Arzneimittel, die von Nutzen für Kinder sein können, auch im Hinblick auf die Wirkung bei Kindern zu untersuchen. Grundsätzlich muß jedes neue Medikament also auch für Kinder zugelassen werden. Ausnahmen sind möglich, wenn diese Untersuchungen nicht sinnvoll erscheinen (z. B. ein Medikament, das für Alzheimer entwickelt wird, muß sicherlich nicht im Hinblick auf die Wirkung auf Kinder getestet werden). Über die Ausnahmen entscheidet ein eigener Ausschuß, der bei der Europäischen Arzneimittelagentur in London (EMA) eingerichtet wird.

Für Medikamente, die bereits auf dem Markt sind, schlägt die Kommission ein Anreizsystem vor. Die Fir-

men, die diese Medikamente auch im Hinblick auf ihre Anwendung an Kindern prüfen und dann die Zulassung beantragen, sollen für das Medikament eine zusätzliche Marktexklusivität erhalten (wie in den USA sechs Monate). Hierdurch soll ein finanzieller Anreiz geschaffen werden, auch Medikamente, die schon auf dem Markt sind, besser zu untersuchen.

Probleme und potentielle Konflikte

Immer wenn es darum geht, die Marktexklusivität von neuen Medikamenten zu verlängern, gibt es einen Konflikt mit den *Anbietern von Generika* (Nachahmerprodukten). Generika können entsprechend später auf den Markt kommen, und deren Hersteller haben deshalb kein Interesse an einer zusätzlichen Marktexklusivität. Im Arzneimittelrecht gibt es deshalb stets den Streit zwischen Generikaherstellern und forschenden Arzneimittelherstellern. Die *forschenden Arzneimittelhersteller* könnten den „Peitschenteil“ des Kommissionsvorschlags kritisieren, da er ihnen zusätzliche Verpflichtungen auferlegt. Es wird sicherlich im Einzelfall eine Diskussion darüber geben müssen, ob diese Verpflichtungen notwendig und gerechtfertigt sind, aber generell scheint die Bereitschaft in den europäischen Institutionen sehr groß zu sein, die Industrie diesbezüglich zu verpflichten.

Das größte Problem besteht darin, daß *viele lebensnotwendige Medikamente schon aus dem Patentschutz herausgewachsen sind*, d. h. eine Verlängerung der Exklusivvermarktung um ein halbes Jahr ist nicht möglich, da die Medikamente schon frei sind, d. h. schon viele Generika auf dem Markt sind. Hier ist es besonders schwierig, eine adäquate Lösung zu finden. Voraussichtlich wird eine Verbesserung in diesem Bereich nur möglich sein, wenn man *erhebliche finanzielle Mittel mobilisiert*. Die Europäische Kommission als Ganzes war dazu in den letzten Jahren nicht bereit.

Anträge, die Bekämpfung von Kinderkrankheiten zu einer Priorität im sechsten Forschungsrahmenprogramm zu machen, wurden von Kommission und Ministerrat lange abgelehnt und erst in letzter Minute aufgenommen. An diesem Thema muß weiter gearbeitet werden. Denkbar ist auch, daß die Arzneimittelhersteller sich an der Finanzierung auch der Präparate beteiligen, bei denen der Patentschutz schon abgelaufen ist.

Weiteres Vorgehen

Der Vorschlag der Europäischen Kommission ist am 29. September 2004 vorgelegt worden; zuständig ist die Generaldirektion Unternehmen. Er wird anschließend vom Europäischen Parlament (federführend ist wahrscheinlich der Ausschuß für Umwelt, Gesundheit und Lebensmittelsicherheit) und vom Ministerrat (federführend wahrscheinlich Gesundheitsminister) beraten. Alle Beteiligten sind an einem schnellen Abschluß des Ver-

fahrens interessiert, jedoch ist das Parlament nicht bereit, den Kommissionsvorschlag einfach durchzuwinken, da die Kommission selbst vier Jahre gebraucht hat, um einen entsprechenden Vorschlag auszuarbeiten.

Anlage 1

Art 4 aus der Richtlinie zu Klinischen Prüfungen 2001/20/EG

Artikel 4

Minderjährige als Prüfungsteilnehmer

Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn

- a) die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt. Die Einwilligung muß dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne daß dem Minderjährigen dadurch Nachteile entstehen;
- b) der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- c) der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
- d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
- e) die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
- f) die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Agentur befolgt wurden;
- g) die klinischen Prüfungen so geplant sind, daß sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
- h) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten ließ, befürwortet wurde; und
- i) die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.

Anlage 2

Erwägungsgrund 3 aus dem vom Parlament am 12.12.2000 angenommenen Bericht zu klinischen Prüfungen (zweite Lesung)

(3) Personen, die nicht rechtskräftig in eine klinische Prüfung einwilligen können, müssen besonders geschützt werden. Es ist Aufgabe der Mitgliedstaaten, entsprechende Bestimmungen zu erlassen. Diese Personen dürfen nicht in klinische Studien einbezogen werden, wenn dieselben Erkenntnisse auch durch klinische Prüfungen mit einwilligungsfähigen Personen gewonnen werden können. Diese Personen sollten in der Regel nur dann in klinische Studien einbezogen werden, wenn die begründete Annahme besteht, daß die Verabreichung des Arzneimittels einen unmittelbaren Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt. Aber gerade bei Kindern

ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so daß zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen. Arzneimittel einschließlich Impfstoffe für Kinder müssen vor einer allgemeinen Anwendung wissenschaftlich getestet werden. Dies kann nur dadurch erreicht werden, daß Arzneimittel, die bei Kindern von erheblichem klinischen Wert sein können, eingehend geprüft werden. Die dafür erforderlichen klinischen Studien sollten unter optimalem Schutz der Versuchspersonen stattfinden. Daher ist es notwendig, Kriterien zum Schutz von Kindern bei klinischen Prüfungen festzulegen.

Die Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen sicherer machen

Marlies Volkmer, MdB

Deutscher Bundestag, Ausschuß für Gesundheit und Soziale Sicherung

Nach Einschätzung von Experten sind etwa 80 Prozent der Arzneimittel, die in der Kinderheilkunde eingesetzt werden, für diesen Indikationsbereich nicht zugelassen. Überwiegend muß in der Pädiatrie auf „Erwachsenenmedikamente“ zurückgegriffen werden, die nicht systematisch an Kindern und Jugendlichen auf Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit getestet wurden. Die Rahmenbedingungen für die Arzneimittelforschung so zu gestalten, daß dieser riskante Off-Label-Use eingedämmt werden kann, ist ein wichtiges Anliegen der rot-grünen Bundesregierung.

Dieses Anliegen hat im Jahr 2002 fraktionsübergreifend Unterstützung gefunden. Die parlamentarische Debatte zum Antrag „Medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen sichern und verbessern“ hat eine breite Öffentlichkeit für die Thematik sensibilisiert. Damit wurde der nötige Druck auf alle Akteure erzeugt, um an der Lösung des Problems mitzuwirken und damit dem medizinisch bedenklichen und sozial diskriminierenden Mangel an für Kinder geprüften Arzneimitteln Abhilfe zu schaffen.

Vieles hat sich getan seitdem, Wichtiges bleibt noch zu tun. Ein wichtiges Ergebnis der Initiative war der Aufbau des Pädiatrischen Netzwerks zur Arzneimittel-

entwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen (PAED-Net), das durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert wird. An insgesamt sechs Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) wurden pädiatrische Module zur Durchführung klinischer Studien an Kindern und zum Aufbau von Programmen zur Aus-, Fort- und Weiterbildung von Studienpersonal für pädiatrische Studien eingerichtet. Gefördert wird zudem die Einrichtung einer Koordinierungszentrale für das PAED-Net am KKS Mainz, das u. a. für die Öffentlichkeitsarbeit und als zentraler Ansprechpartner für Auftraggeber von Studien zur Verfügung steht.

Besonders wichtig für die Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern und Jugendlichen war jedoch die Umsetzung der europäischen Richtlinie 2001/20/EG. Anliegen der SPD-Gesundheitspolitiker war es dabei, Forschungserleichterungen gesetzlich zu verankern, ohne die hohen nationalen Schutzvorkehrungen für die minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Probanden zu verringern.

Ein Grund für den Mangel an geprüften Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche ist, daß klinische Prüfungen in diesem Bereich bisher nur zum Erkennen

und Verhüten von Krankheiten *des betroffenen Minderjährigen* und im Rahmen von therapeutischen Heilversuchen zulässig waren. Ein individueller Vorteil war also bislang zwingende Voraussetzung für die Studienteilnahme.

Dieses Hindernis bei der Entwicklung spezifischer Kinder- und Jugendarzneimittel wird nun mit der Einführung des Kriteriums der „Gruppennützigkeit“ beseitigt. Danach ist es im Gegensatz zu einem rein individuellen Nutzen ausreichend, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leidet wie die Versuchsperson, mit einem direkten Nutzen verbunden ist.

Die Richtlinie 2001/20/EG schreibt lediglich Mindestvoraussetzungen fest, die in jedem Fall bei der Durchführung von klinischen Prüfungen zu beachten sind. Bei der Umsetzung war der Gesetzgeber daher nicht gehindert, höhere Anforderungen an das Schutzniveau festzuschreiben oder bereits bestehende höhere Anforderungen beizubehalten. Über die Einführung der Gruppennützigkeit wurde deshalb in den parlamentarischen Beratungen und in der Enquete-Kommission „Ethik und Recht in der modernen Medizin“ intensiv und kontrovers debattiert. Denn einerseits ist es unethisch, minderjährige Patienten unsicherem, da nicht geprüften Therapien auszusetzen oder ihnen Therapien vorzuenthalten. Andererseits muß verhindert werden, daß nicht unbedingt erforderliche Studien mit Kindern stattfinden oder Kinder belastenden und risikoreichen Untersuchungen ausgesetzt werden.

Der mit der Einführung des Gruppennutzens verbundenen Absenkung des Schutzniveaus wurde begegnet, indem besondere Anforderungen an diese Forschung verankert wurden. Vor allem die Regelungen zur informierten Einwilligung gehen wesentlich über das bisherige Schutzniveau des Arzneimittelgesetzes hinaus. Zudem wurde klargestellt, was unter minimalen Risiken und minimalen Belastungen, die den Kindern zugemutet werden können, zu verstehen ist.

Dem Schutz minderjähriger Probanden dient auch eine Maßnahme, die neu im Gesetz verankert worden ist. Wenn eine Ethikkommission eine Prüfung bewerten soll, dann kann sie von der zuständigen Bundesoberbehörde alle relevanten Daten erhalten, die für die Bewertung nötig und wichtig sind. Denn die Bundesoberbehörde hat – im Gegensatz zu den Ethikkommissionen – Zugriff auf die europäische Datenbank, in der Informationen über den Inhalt, den Beginn, aber auch über die Beendigung und den Abbruch von klinischen Prüfungen registriert werden. Mit dieser Unterrichtungspflicht können unnötige klinische Prüfungen vermieden werden.

Sehr zu begrüßen ist die Einrichtung einer Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bei der Entscheidung über einen Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt ist, wird

diese Kommission beteiligt. Die Kommission kann auch zu nicht für Kinder zugelassenen Arzneimitteln den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür feststellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern angewendet werden können. Vordringliche Aufgabe ist nun, daß die Kommission rasch und kompetent besetzt wird.

In den Diskussionen um die 12. AMG-Novelle wurde vielfach kritisiert, daß die neuen Regelungen nicht kommerzielle klinische Prüfungen erschweren, wenn nicht unmöglich machen würden. Für die geforderten Ausnahmeregelungen standen dem Gesetzgeber freilich nur begrenzte Möglichkeiten zur Verfügung, da die Richtlinie 2001/20/EG an dieser Stelle eindeutig ist: Therapieoptimierungsstudien müssen denselben Qualitätsstandards entsprechen wie andere klinische Studien auch.

Die bestehenden Möglichkeiten wurden im Rahmen der Rechtsverordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) genutzt. Hier wurden Erleichterungen in den Bereichen von Kennzeichnung und Dossiers der Prüfpräparate verankert. Es ist davon auszugehen, daß bei entsprechender Flexibilität der Verantwortlichen Therapieoptimierungsstudien auch in Zukunft durchgeführt werden können.

In diesem Zusammenhang war es den Koalitionsfraktionen wichtig, daß Versicherte auch dann Anspruch auf Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung haben, wenn die medizinische Versorgung im Rahmen einer Erprobung durchgeführt wird. Der Gemeinsame Bundesausschuß wurde aufgefordert, im Interesse der betroffenen Patientinnen und Patienten eine entsprechende Anpassung der Arzneimittelrichtlinien vorzunehmen.

Nach einem Zeitraum von fünf Jahren wird die Bundesregierung einen Bericht vorlegen, wie sich die Gesetzesänderungen zur Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen auswirken. Erst dann wird sich sicher beurteilen lassen, ob die vorgenommenen Gesetzesänderungen zu einer Verbesserung der Situation im Bereich der Kinder- und Jugendarzneimittel führen konnten.

Bei allen Diskussionen um die Novellierung des Arzneimittelrechts darf nicht vergessen werden, daß für den Mangel an geprüften Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche auch ungenügende Anreize für die pharmazeutische Industrie ursächlich sind. Die Gruppen erkrankter Kinder mit ihren altersspezifisch unterschiedlichen Reaktionseigenschaften stellen in vielen Fällen einen so kleinen Absatzmarkt dar, daß die hohen Entwicklungs- und Zulassungskosten ein hohes wirtschaftliches Risiko für die Unternehmen sind.

Auf europäischer Ebene wird daher schon länger über Anreizsysteme für die pharmazeutische Industrie diskutiert. Am 29. September 2004 hat nun die Europäische Kommission einen ehrgeizigen Vorschlag für

eine Verordnung über Kinderarzneimittel verabschiedet. Mit einem System von Anreizen, Auflagen und Vergünstigungen, darunter eine sechsmonatige Patentverlängerung und eine zehnjährige Datenschutzfrist für neue Studien, setzt der Vorschlag der Kommission neue Maßstäbe, um die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für die pädiatrische Anwendung im gesamten europäischen Raum einheitlich zu fördern. Gleichzeitig soll u. a. durch stärkere Sicherheitsprüfungen von

Arzneimitteln für Kinder sichergestellt werden, daß die Forschung bei Arzneimitteln für Kinder hohen Qualitätsanforderungen entspricht.

Das Europäische Parlament sowie die Mitgliedsstaaten im Rat müssen dem Kommissionsvorschlag noch zustimmen. Die SPD-Gesundheitspolitiker auf allen Ebenen werden den Kommissionsvorschlag genau prüfen, inwieweit er die gesteckten Ziele erreichen kann.

Die politische Diskussion zur Arzneimittelversorgung und -sicherheit bei Kindern

Helge Braun, MdB

Deutscher Bundestag, Ausschuß für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung, Berlin

Jährlich werden Kindern etwa 1 Milliarde Tagesdosen Medikamente verschrieben. Ein erheblicher Anteil der angewendeten Arzneimittel hat kein spezielles Zulassungsverfahren für die Anwendung beim juvenilen Patienten durchlaufen. Der so genannte „off label use“ ist beim Kind eher der Regelfall als die Ausnahme. Den speziellen Bedingungen des kindlichen Stoffwechsels kann jedoch nicht allein durch auf das Körpergewicht bezogene Dosisreduktion Rechnung getragen werden, so daß beim „off label use“ verstärkt unerwünschte Wirkungen auftreten.

Der Deutsche Bundestag hat sich mit diesem Problem zuletzt im Rahmen der Beratung der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes und in der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“ befaßt. Im Mittelpunkt der Diskussion stand die Frage nach der Zulässigkeit gruppennütziger Forschung an Kindern und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen.

Wie auch bei anderen Themen, die ethische Grundfragen berühren, ist die politische Bewertung dieser Frage weder vom Bundestag insgesamt, noch innerhalb von Partei- und Fraktionsgrenzen einheitlich beantwortet worden. Daher hat auch die Enquete-Kommission in dieser Frage keine einheitliche Stellungnahme abgegeben.

Als ursächlich hierfür können folgende Zielkonflikte beschrieben werden:

1. Um dem besonderen Schutzbedürfnis von Kindern zu entsprechen, die selber die Tragweite der Teilnahme an einer klinischen Prüfung nicht ermessen können, ist bisher die Forschung an nicht einwilligungsfähigen Patienten nur dann erlaubt, wenn von der Teilnahme an der Untersuchung ein individueller Vorteil zu erwarten ist. Der Nachweis eines Gruppennutzens allein genügt nicht.
2. Auf der anderen Seite gelten kontrollierte klinische Prüfungen als einziger akzeptierter Beweis einer therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Daher ist es ethisch gleichfalls abzulehnen, Kindern unzureichend geprüfte Arzneimittel zu verabreichen oder – im Umkehrschluß – ihnen ein möglicherweise heilsames Arzneimittel vorzuenthalten.
3. Verbindet man die Zulässigkeit gruppennütziger Forschung an Kindern mit nicht praktikablen, hohen Auflagen, wird der formelle Aufwand für die Realisierung von klinischen Prüfungen bei Kindern so hoch, daß die Fähigkeit zur Durchführung solcher Studien weiter sinkt. Insbesondere Universitäten und nicht-kommerzielle Forschungseinrichtungen sind dann nicht mehr in der Lage, Studien bei Kindern durchzuführen. Diesen Einrichtungen kommt aber als unabhängige Instanzen und im Bereich der Erforschung seltener Krankheiten eine hohe Bedeutung zu.

Die Politik ist gefordert, zwischen diesen Zielkonflikten einen gangbaren Kompromiß zu finden. In den letzten Jahren vollzieht sich hierbei eine schleichende Wende in der Einschätzung. Denn während seit Jahrzehnten der Gesetzgeber mit der allgemeinen Nachzulassung von Arzneimitteln beschäftigt war und ist, standen Differenzierungen zwischen Altersstufen und Dosisextrapolationen im Hintergrund. Nicht zuletzt mit Berufung auf die im Jahr 1964 vom Weltärztebund formulierte Deklaration von Helsinki wurde jede Form der klinischen Prüfung mit nicht einwilligungsfähigen Personen strikt abgelehnt.

Während die evidenzbasierte Medizin klinischer Prüfungen als Beweis einer therapeutischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bedarf, hat die Politik der vergangenen Jahrzehnte eine Werteentscheidung getroffen, die klinische Prüfungen mit Minderjährigen nur dann zuließ, wenn ein individueller Nutzen zu erwarten war. Der Gesetzgeber hatte somit die Rahmenbedingungen für klinische Prüfung anhand ethischer Kriterien festgelegt, wohingegen die Wissenschaft häufig Anforderungen an die Politik anhand von wissenschaftlichen Kriterien stellte.

Mit der Harmonisierung des Arzneimittelrechts in der Europäischen Union wurde die politische Diskussion um Sicherheit und Forschung mit Minderjährigen neu entfacht.

Das Ergebnis langjähriger Beratungen ist die EU-Richtlinie 2001/20/EG. Zum einen erreicht der Schutz der Patienten ein neues Niveau. Zum anderen aber wird nun festgestellt: „Aber gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ... Arzneimittel für Kinder, einschließlich Impfstoffe, müssen vor einer allgemeinen Anwendung wissenschaftlich getestet werden.“ Die Politik auf EU-Ebene hatte im Jahr 2001 dem nationalen Gesetzgeber vorwegnehmend eine neue Gewichtung der ethi-

schen Frage von Forschung mit Minderjährigen getroffen. Mit der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes wurde die EU-Richtlinie in deutsches Recht implementiert. Dabei wurde die klinische Forschung mit Minderjährigen gemäß der neuen Werteentscheidung der EU auf eine neue Grundlage gestellt.

Der Deutsche Bundestag verkennt bei der Gesetzgebung zur klinischen Forschung keineswegs die Bedeutung von klinischen Prüfungsverfahren für den Pharmastandort Deutschland. Mit Ausnahme kinderonkologischer Studien werden die meisten der validen klinischen Forschungsprojekte im Kindesalter in den USA durchgeführt. Doch auch in den USA werden klinische Prüfungen zu pädiatrischen Erkrankungen nur dann von der Wirtschaft betrieben, wenn für das zu prüfende Medikament mindestens 50 000 Verschreibungen pro Jahr erwartet werden.

Nach der Erkenntnis des Bedarfs geprüfter Arzneimittel für Kinder durch die Politik ist diese nun gefordert, für eine allumfassende Durchführung der Studien Rechnung zu tragen. Daher müssen solche Rahmenbedingungen geschaffen werden, daß klinische Prüfungen für Arzneimittel für Kinder auch außerhalb wirtschaftlicher Rentabilitätserwartungen erfolgen.

Der weitere Entscheidungsprozeß in der Politik zur Durchführung von Studien bei Kindern könnte dahingehen, daß eine gestufte Risikobewertung zu Grunde gelegt wird.

Minimalinvasive Maßnahmen oder die Erprobung von Diagnostika sind dabei mit geringeren Hürden zu versehen, ebenso Dosisfindungsstudien beim Kind mit Wirkstoffen, die beim Erwachsenen schon im klinischen Routineeinsatz sind und sich als nebenwirkungsarm erwiesen haben.

Es scheint jedoch letztlich nicht möglich, einen grundsätzlichen Ausgleich zwischen den beschriebenen Zielkonflikten in gänzlich zufriedenstellender Ausgestaltung zu erlangen.

Möglichkeiten und Realität staatlicher Forschungsförderung

Robert Hauer

Bundesministerium für Bildung und Forschung, Referat 612, Berlin

Die Einführung von Innovationen im Gesundheitssystem wird, abhängig von der Art des Verfahrens, sehr unterschiedlich geregelt und finanziert. Lediglich in den Bereichen der Medikamentenentwicklung sowie der Medizintechnik ist die Einführung über klare gesetzliche Regelungen festgelegt, und die Finanzierung von Entwicklungskosten über den Produktpreis gesichert.

Die Finanzierung von Forschung und Entwicklung bei neuen pharmazeutischen Produkten ist Aufgabe der pharmazeutischen Unternehmen. Der staatliche Einfluß wird im wesentlichen vermittelt über Regeln zur Zulassung innovativer Produkte, ökonomische und regulatorische Rahmenbedingungen des Gesundheitssystems sowie die Rahmenbedingungen für Forschung und Entwicklung.

Staatliche Forschungsförderung in der Bundesrepublik Deutschland ist zunächst grundsätzlich Aufgabe der Länder, die pro Jahr Aufwendungen der Hochschulen für Forschung und Lehre in Höhe von 2,15 Milliarden € pro Jahr finanzieren. Darüber wird vorrangig die Infrastruktur abgesichert, während die eigentlichen Forschungsprojekte im Rahmen der Mischfinanzierung von Bund und Ländern über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (0,75 Milliarden €/Jahr) oder über Programme des BMBF gefördert werden. Daneben werden die Wissenschaftsorganisationen wie z. B. Max-Planck-Gesellschaft (MPG), Fraunhofer-Gesellschaft (FHG) oder die Helmholtz-Gemeinschaft (HGF) nach unterschiedlichen Schlüsseln von Bund und Ländern unterstützt. Im Rahmen der Projektförderung des BMBF trägt der Bund das gesamte Fördervolumen. Im Bereich der Medizin ist hier neben dem Biotechnologieprogramm insbesondere das Gesundheitsforschungsprogramm zu nennen. Die Aufwendungen für die Gesundheitsfor-

schung im Bereich der Projektförderung liegen dabei insgesamt bei etwa 150 Mio. €/Jahr. Die Förderung des Bundes ist komplementär zur Förderung der Länder bzw. der Wissenschaftsorganisationen und kompensatorisch auf die Behebung von Defiziten in der Forschungslandschaft beschränkt. Einschlägig für die pharmazeutische Forschung sind dabei neben dem nationalen Genomforschungsprogramm insbesondere die Fördermaßnahmen des Gesundheitsforschungsprogrammes im Bereich der klinischen Forschung zu nennen:

- *Koordinierungszentren für klinische Studien (KKS)* werden seit 1999 an 12 medizinischen Fakultäten gefördert. An 6 dieser Standorte sind zusätzlich pädiatrische Einheiten eingerichtet worden, die sich schwerpunktmäßig mit der Arzneimittelforschung bei Kindern befassen sollen („pädiatrische Module“).
- In bislang insgesamt 17 „*Kompetenznetzen für die Medizin*“ werden seit 1999 indikationsbezogene, bundesweit agierende Kooperationen zwischen Klinikern und Grundlagenforschern gefördert. Die Durchführung klinischer Studien im Bereich der Arzneimitteltherapie ist eine der Schwerpunktsetzungen dieser Aktivitäten.

Im Jahre 2003 wurde ein *gemeinsames Förderprogramm von BMBF und DFG zur Förderung klinischer Studien* ausgeschrieben. Gegenstand der Förderung sind wissenschaftsinitiierte Studien, wobei alle relevanten Fragestellungen ohne Einschränkungen bezüglich des Krankheitsbildes oder des Studientyps zugelassen sind. Damit wird erstmals für Deutschland ein dem Normalverfahren der DFG vergleichbares Instrument zur Förderung klinischer Studien eingeführt, in dem ohne methodische oder inhaltliche Vorgaben grundsätzlich relevante Fragestellungen jeglicher Art zugelassen sind.

Die Sicht der pharmazeutischen Industrie

Hans-Joachim Weber

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Klinische Prüfungen bei Kindern sind selten, und noch seltener ist die Umsetzung der Ergebnisse in angemessene und allgemein zugängliche Informationen wie Fach- oder Gebrauchsinformationen („Label“). Diese wenig aktuelle Erkenntnis wirft v.a. zwei Fragen auf: Welches sind die Hindernisse, um Arzneimittel bei Kindern unter regulatorischen Voraussetzungen zu testen? Und angesichts einer gewissen Resignation: Was können wir tun, um mit diesen Aufgaben voranzukommen?

Zweifellos spielen wirtschaftliche Überlegungen auch im Gesundheitssektor und bei Entscheidungen der Produktentwicklung für den pharmazeutischen Unternehmer eine wichtige Rolle. Solche Überlegungen sind um so gravierender, wenn das Ausmaß der erforderlichen Investitionen und der mögliche Vorteil unklar sind und keine Planungssicherheit erlauben. Für Kinder trifft dies insbesondere zu, weil die für eine Zulassung ausreichenden Daten nach den üblichen für Erwachsene geltenden Kriterien nur selten erbracht werden können und eindeutige Vorgaben für den Umfang der notwendigen Untersuchungen fehlen. Und weiterhin erweist es sich als schwierig, die notwendigen klinischen Prüfungen überhaupt durchzuführen. Im Vordergrund müssen daher Überlegungen zu den Infrastrukturen für pädiatrische Studien, zur Akzeptanz in der Öffentlichkeit und zu den regulatorischen Rahmenbedingungen stehen, um eine sinnvolle Balance von Ressourcen – Zeit, Geld sowie Arbeitskräfte – und Nutzen – für Kinder relevante Ergebnisse – zu erreichen.

Natürlich versteht sich die pharmazeutische Industrie als Partner im Gesundheitssektor und bei entsprechenden humanitären Aufgaben. Aber es ist kurzsichtig, die Belange einer Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern nur dort zu sehen. Vielmehr geht es um komplexe Abwägungen von besonderem Schutz einer vulnerablen Patientengruppe und der Notwendigkeit klinischer Prüfungen für den medizinischen Fortschritt.

Mit der Umsetzung der EU-Direktive zu klinischen Prüfungen in das Arzneimittelgesetz im Rahmen der 12. AMG-Novelle wurden Fortschritte gemacht. So ist jetzt geklärt, daß als sog. gruppennützige Forschung auch Placebo-kontrollierte Studien erlaubt sind, die als Goldstandard für Nutzen und Risiken in der Arzneimittelforschung gelten, wenn keine etablierte Therapie zur Verfügung steht. Weiterhin ist die Bildung einer Kommission für Kinder und Jugendliche im Gesetz veran-

kert, und in der amtlichen Begründung findet sich eine eingehende Beschreibung, was unter minimalen Risiken und Belastungen für klinische Prüfungen mit Minderjährigen zu verstehen ist. Damit zeichnen sich Konturen für die pädiatrische Forschung ab.

Jetzt sollte es auch mit den EU-Regularien weiter gehen. Die „Better Medicines for Children“-Verordnung der Europäischen Kommission benötigt für die Implementierung mehr Zeit als erwartet wurde. Sicher ist das Thema nicht einfach, andererseits kann man sich an umfangreichen Erfahrungen in den USA orientieren und muß das Rad nicht neu erfinden. Dabei gehen die bisher vorliegenden Entwürfe in die richtige Richtung. Bei der Komplexität pädiatrischer Entwicklungsprogramme ist eine wichtige Erwartung der Industrie, daß diese Programme nicht zu Verzögerungen der Markteinführung bei Erwachsenen führen. Das wäre schon deshalb abwegig, weil die Erkenntnisse bei Erwachsenen oft erst die Voraussetzung für die klinischen Prüfungen bei Kindern sind. Einen besonderen Stellenwert hat die Beratung des Entwicklungsprogramms durch das Paediatric Board mit entsprechender Kompetenz aber auch der notwendigen Flexibilität, wünschenswerte regulatorische Aspekte, die Machbarkeit von Studienprojekten und die Vermeidung unnötiger Studien in Einklang zu bringen. Weitere Kriterien sollten die rasche Zulassung, z. B. auch im Änderungsverfahren oder mit Möglichkeiten des erweiterten Erkenntnisgewinns nach Zulassung, sowie Incentive-Regelungen sein.

Incentive-Regelungen greifen v.a., wenn sie eine Verlängerung der Schutzzertifikate (SPC) bewirken und sind weniger relevant für „off-patent“-Produkte. Incentives würden einen Forschungsdirektor in einem pharmazeutischen Unternehmen unterstützen, die pädiatrischen Investitionen gegenüber anderen Investitionen durchzusetzen. Und dies würde insbesondere dann gelingen, wenn die Beratung des Paediatric Board und die Infrastrukturen für pädiatrische Studien eine verlässliche Planung erlauben. Bei Erwachsenen haben sich diese Infrastrukturen für klinische Prüfungen über Jahrzehnte entwickelt. Hingegen werden die Schwierigkeiten unterschätzt, solche Studien GCP-konform, unter Berücksichtigung der Biometrie, multizentrisch und in einem vertretbaren Zeitrahmen auch bei Kindern zu bewältigen. Bei „off-patent“-Produkten ist neben dem Unterlagenschutz auch eine Förderung unabhängiger

Studien durch öffentliche Mittel in Erwägung zu ziehen. Es sei daran erinnert, daß nach der EU-Direktive „nicht-kommerzielle“ Studien (IITs) „einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben können“ und dieses Prinzip natürlich auch bei pädiatrischen Studien anwendbar ist.

Studienaktionismus ist nicht hilfreich. Es gibt bereits zahlreiche Studien bei Kindern, die nie regulatorisch nutzbar gemacht wurden. Die Durchführung pädiatrischer Studien sollte primär in der Absicht erfolgen, den Erkenntnisgewinn zugänglich zu machen und einen „label change“ zu erreichen. Dabei können die neuen Erkenntnisse eine Erweiterung der Indikation oder pädiatrischen Population bedeuten oder können auch Informationen zu Dosierung oder Nebenwirkungen sein oder Warnungen, das Produkt in der pädiatrischen Population nicht oder nur unter besonderen Vorsichts-

maßnahmen zu nehmen. Alle diese Erkenntnisse sind für die Kinder relevant und rechtfertigen daher Hinweise in den Produktinformationen, an denen sich der behandelnde Arzt orientieren kann.

Die Kinder warten darauf, am therapeutischen Fortschritt oder sonstigen Erkenntnissen beteiligt zu werden. Die pharmazeutische Industrie ist dafür aufgeschlossen und hat in den letzten 2 Jahren 36 Medikamente und Applikationshilfen zur Zulassung gebracht.

Sicher liegt die klinische Forschung bei Kindern in Europa hinter den Aktivitäten in den USA zurück. Wir kommen weiter, wenn wir die dortigen Erfahrungen auch bei uns implementieren und pädiatrische Forschungsprogramme als gemeinsame Aufgabe mit geeigneten regulatorischen Rahmenbedingungen sowie Netzwerken und Infrastrukturen für pädiatrische Studien verstehen.

Verbesserung der Arzneimittelsituation bei Kindern – Die Sicht der Krankenkassen

Wolfgang Kaesbach

Bundesverband der Betriebskrankenkassen, Essen

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“, diese Feststellung ist ebenso abgedroschen wie zutreffend, und zwar für alle Lebenssituationen. In ihrer Funktion noch unreife Rezeptor- und Transportsysteme erfordern gerade bei Minderjährigen je nach Altersgruppe und individueller Konstitution eine differenzierte Arzneimitteltherapie. Obwohl für einen gesicherten Arzneimittelsatz klinische Studien bei den Gruppen von Individuen, bei denen die geprüften Arzneimittel später auch angewendet werden sollen, eine unverzichtbare Voraussetzung sind, galt noch vor kurzem aus ethischen und rechtlichen, aber auch aus rein praktischen Überlegungen der Grundsatz, daß Minderjährige nur an klinischen Studien beteiligt werden dürfen, wenn für die Testpersonen ein therapeutischer Nutzen als wahrscheinlich anzunehmen war. Kinder sind also noch heute ähnlichen Risiken ausgesetzt wie vor 30 Jahren, als sich Arzneimittelkatastrophen gerade in der Kinder-

population manifestierten. Endlich besteht international sowohl auf gesundheitspolitischer als auch gesellschaftlicher Ebene Konsens, legislatorisch Rahmenbedingungen zu schaffen, die die Entwicklung von Kinderarzneimitteln fördern und zugleich den Besonderheiten klinischer Studien bei Minderjährigen Rechnung tragen. Schließlich leben in der Europäischen Union rund 80 Millionen Kinder und Jugendliche.

Die in der ambulanten Kinderheilkunde übliche Arzneimitteltherapie umfaßt überwiegend Maßnahmen der Prophylaxe und bei interkurrenten Störungen. Neben angeborenen Stoffwechselstörungen sind chronische und für Erwachsene typische Erkrankungen, die einer medikamentösen Dauertherapie bedürfen, bei Kindern eher die Ausnahme. Nach Expertenschätzungen sind aber über die Hälfte der häufig und auch notwendigerweise bei Kindern eingesetzten Arzneimittel für diese Altersgruppe nicht zugelassen. Im stationären

Sektor, insbesondere in der Neonatologie, soll der Anteil sogar 90 Prozent betragen. Auch die in der Essential Drugs List der Weltgesundheitsorganisation (WHO) genannten Arzneimittel verfügen nur zu etwa einem Drittel über eine Kinderzulassung. Und noch im Jahre 2000 hatten 15 von 50 durch die European Medicines Evaluation Agency (EMA) europaweit zugelassene Arzneimittel keinen Hinweis auf die Anwendung bei Kindern, obwohl sie auch bei Kinderkrankheiten eingesetzt werden.

Bei Arzneimitteln, die zum Zwecke der Zulassung ausschließlich an Erwachsenen getestet wurden, können die ÄrztInnen für Kinder- und Jugendmedizin Antworten auf die Fragen zur sicheren Arzneimittelwirkung, zur geeigneten Dosierung, zu Verträglichkeit und Nebenwirkungen nur im Wege des „learning by doing“ finden. Eine im wesentlichen empirisch gestützte Arzneimitteltherapie ist mit dem Ziel unvereinbar, Kindern die sicherste medizinische Behandlung zukommen zu lassen. Darüber hinaus sind die TherapeutInnen rechtlich weitgehend allein gelassen, wenn sie Arzneimittel außerhalb der Zulassung, im so genannten „off-label use“ einsetzen.

Das Bundessozialgericht (BSG) hat mit Urteil vom 19. März 2002 dem „off-label use“ enge Grenzen gesetzt und die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur im begründeten Einzelfall und unter bestimmten Voraussetzungen bejaht. Der Fortschritt in der Arzneimitteltherapie – so das BSG – definiere sich über die arzneigesetzliche Zulassung, allerdings werde das Arzneimittelgesetz (AMG) dem Bedürfnis nach einem zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz nicht gerecht und insofern bestehe dort dringender Regelungsbedarf. Auf diese Aufforderung reagierte das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) unmittelbar mit dem Erlaß vom 16. April 2002 über die Errichtung eines Expertengremiums Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (EAKJ), das mit dem 12. AMG-Änderungsgesetz rechtlich verankert wurde.

An das EAKJ hat die GKV hohe Erwartungen geknüpft. Dieses soll das vorhandene Wissen über die therapeutische Anwendung nicht speziell für Kinder und Jugendliche zugelassener Arzneimittel zusammenfassend bewerten und Standards für entsprechende Zulassungserweiterungen definieren. Nach über zweijähriger Tätigkeit sind dessen Arbeitsergebnisse jedoch mehr als enttäuschend. Bisher wurde zu keinem einzigen Wirkstoff oder Arzneimittel aufbereitetes Erkenntnismaterial veröffentlicht. Offensichtlich trägt das EAKJ zur Problemlösung nicht bei und beschäftigt sich außerhalb seines eigentlichen Arbeitsauftrages, nämlich der pharmazeutischen Industrie Impulse zu geben, arzneimittelgesetzliche Zulassungen für die Anwendung bei Kindern nachzuholen.

Aber nicht nur die nationalen, auch die Mühlen in Brüssel mahlen langsam. Nachdem 1997 erstmals auf Veranlassung der EMA die Defizite bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder analysiert wurden,

hat die Europäische Kommission sieben Jahre gebraucht, um endlich am 3. September 2004 den Entwurf einer Gesetzgebung zu Kinderarzneimitteln fertig zu stellen, dem nun noch das Europäische Parlament und der Europäische Rat zustimmen müssen. Zwischenzeitlich wurden 2001 im Rahmen der EU-Richtlinie zur Good Clinical Practice (GCP) klinische Untersuchungen von Arzneimitteln an Kindern für zulässig erklärt, wenn über die Studienteilnehmer hinaus auch für die gesamte an der gleichen Krankheit leidende Patientengruppe ein therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. Diese Richtlinienerweiterung ist inzwischen mit dem 12. AMG-Änderungsgesetz in deutsches Recht umgesetzt worden.

Die von der EU-Kommission beabsichtigten Ziele sind die Forschung in Kinderarzneimitteln zu intensivieren, die Verfügbarkeit von Kinderzulassungen zu erhöhen, die Informations- und Datenbasis zu verbreitern, die Maßnahmen zur Pharmakovigilanz zu verbessern sowie unnötige Studien zu vermeiden. Um die Industrie zur Durchführung adäquater Studien zu motivieren, lockt der Kommissionsvorschlag unter anderem mit einer Verlängerung des Patentschutzes, bei patentfreien Wirkstoffen mit einer Verlängerung des Datenverwertungsschutzes, einem speziellen Gütesiegel für Kinderarzneimittel sowie einem Fonds zur Forschungsförderung.

Das Beispiel USA zeigt, daß eine Kombination aus gesetzlicher Verpflichtung einerseits, neue Arzneimittel an Kindern testen zu müssen, wenn die Indikation auch für Kinder relevant ist, und finanzieller Anreize für entsprechende Studien andererseits, die Entwicklung von Kinderarzneimitteln befördert. Als Folge der US-Gesetzgebung wurden zwischen Mitte 1998 und Anfang 2004 die Zulassungen bei über 60 Arzneimitteln um Kinderanwendungen erweitert. Doch trotz der Globalisierung von Forschung, Entwicklung und Vermarktung pharmazeutischer Produkte scheinen internationale Pharmafirmen nicht bereit, die in den USA mit öffentlicher Förderung gewonnenen Erkenntnisse auf freiwilliger Basis auch in den europäischen Zulassungsprozeß einzubringen. Offensichtlich handelt die Pharmaindustrie nach dem Grundsatz „Monetik geht vor Ethik“.

Dabei kommt die Europäische Union mit ihrer am 31. März 2004 verabschiedeten Gesetzgebung zu Humanarzneimitteln den pharmazeutischen Unternehmern zulassungstechnisch bereits sehr entgegen. So werden jetzt – orientiert an deutschen und US-amerikanischen Regelungen – Zulassungen unter Auflagen (conditional approval), beschleunigte Beurteilungs- und Entscheidungsverfahren (fast track) sowie unter bestimmten Bedingungen auch ein Inverkehrbringen vor der Zulassung (compassionate use) ermöglicht. Darüber hinaus kann – und wird auch bereits – die schon länger geltende orphan drug-Regelung für Kinderindikationen in Anspruch genommen. Vor diesem Hintergrund erweisen sich Behauptungen der Pharmaindustrie, strukturierte klinische Prüfungen für be-

stimmte Altersklassen oder Indikationen würden sich nicht lohnen, dauerten zu lange, die Fallzahlen wären zu klein oder Studien wären ethisch nicht vertretbar, als vordergründig.

Eine wissenschaftsorientierte Gesellschaft kann und darf es sich nicht erlauben, für Kinder und Jugendliche niedrigere Schutzbestimmungen zu akzeptieren und in diesen Altersgruppen breit angelegte Humanexperimente zu tolerieren. Patienten und deren Ärzte, aber auch die Kostenträger haben Anspruch auf eine sichere Arzneimittelversorgung. Nach dem europäischen Rechtssystem liegt das Antragsrecht auf Zulassung und dementsprechend das Vermarktungsrecht nach Zulas-

sung allein bei den pharmazeutischen Unternehmern. Die nun anstehende europäische Gesetzgebung wird hoffentlich zu substantiellen Fortschritten in der Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen führen. Daß es dazu unter anderem eines Anreizsystems bedarf, muß wohl der marktwirtschaftlichen Philosophie geschuldet billigend in Kauf genommen werden. Wem allerdings wie in Deutschland das Recht auf freie Preisbildung auch im Markt der GKV eingeräumt ist, kann nicht noch zusätzlich deren Finanzierungsbeitrag an Arzneimittelstudien einfordern. Diesem Ansinnen hat unlängst das BSG mit Urteil vom 22. Juli 2004 den Boden entzogen.

After Dinner Lecture

Der Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey – Wem nutzt er?

Bärbel-Maria Kurth

Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin

In Anbetracht der vielfältigen relevanten Datenquellen zu Kindern und Jugendlichen (Perinatalerhebungen, Krankheitsfrüherkennungsuntersuchungen für Kinder, Mikrozensuszusatzserhebungen, Statistik der Straßenverkehrsunfälle, Krankenhausdiagnosestatistik, Schuleingangs- und Schulabgangsuntersuchungen, Kinderkrebsregister Mainz, ESPED [Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland], meldepflichtige Infektionskrankheiten nach IfSG [Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten], Todesursachenstatistik) benötigt die Konzipierung einer zusätzlichen bundesweiten Gesundheitsstudie mit ca. 18 000 Kindern und Jugendlichen eine stichhaltige Begründung. Die tatsächliche Durchführung einer solchen Studie bedarf angesichts der damit verbundenen Kosten schon fast eines gesundheitspolitischen und wissenschaftlichen „Notstands“.

Meldungen aus der Presse wie „*Dick, lahm, falsch ernährt: Kinder und Jugendliche in Deutschland*“, „*Jeder dritte Jugendliche ist übergewichtig*“, „*Jeder zweite Schüler hat Dauerkopfwahl*“, „*Jedes dritte Kind hat eine Allergie*“ alarmieren die Öffentlichkeit. Vorschläge für Interventionen und Prävention werden gleich mit angeboten. Tatsache ist jedoch, daß sich derzeit beispielsweise Fragen, wie

- Haben unsere Kinder eine ausreichende Jodversorgung?
- Wie verbreitet ist das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)?
- Wieviel Sport treiben unsere Kinder?
- Wie steht es um deren Fitness?
- Wie oft gehen sie in welchem Lebensalter zum Arzt?
- Wie ernähren sie sich?
- Wie gut geht es Kindern aus Migrantenfamilien?
- Wie geborgen fühlen sich Kinder und Jugendliche in ihrem sozialen Umfeld?
- Welche Medikamente nehmen die Kinder und Jugendlichen in welchem Alter (verordnet oder nicht verordnet) ein?

- Werden unsere Kinder wirklich immer dicker?

wenn überhaupt, lediglich für bestimmte Altersgruppen oder für einzelne Regionen, in denen zusätzliche Erhebungen stattgefunden haben, beantworten lassen.

Es fehlen bundesweit repräsentative valide Informationen zu wesentlichen Bereichen der Kinder- und Jugendgesundheit, wie beispielsweise:

- Körperliche Beschwerden und Befindlichkeit
- Psychische Gesundheit und Verhaltensauffälligkeiten
- Chronische Krankheiten (u. a. Allergien, Asthma, Hautkrankheiten)
- Subjektive Gesundheit (Lebensqualität)
- Soziale Kontakte, soziales Netz, Unterstützungssysteme
- Personelle Ressourcen (Schutzfaktoren für eine gesunde psychische Entwicklung)
- Ernährung, Eßstörungen, Adipositas
- Gesundheitsverhalten und Freizeitaktivitäten
- Medikamentenkonsum
- Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.

Diese Situation und die am Robert Koch-Institut vorhandenen Erfahrungen mit Gesundheitssurveys bei der erwachsenen deutschen Bevölkerung bildeten den Ausgangspunkt für die sich über mehrere Jahre erstreckende Entwicklung eines Forschungsprojekts „Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey“. Dabei wurden alle in der Bundesrepublik Deutschland existierenden Datenquellen erfaßt und hinsichtlich ihrer Nutzbarkeit für repräsentative Aussagen zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen überprüft, es wurden die Möglichkeiten der Angleichung der Erhebungsinstrumente und der Verknüpfung unterschiedlicher Daten geprüft. Umfangreiche Literaturrecherchen, Kooperationsbeziehungen, Expertengespräche und internationale Projekte wurden genutzt, um die geplante Gesundheitserhebung auf den letzten Stand der internationalen epidemiologischen Entwicklung zu bringen. Das mit dieser Zielsetzung entwickelte Projekt für eine bundesweite Gesundheitsstu-

die mit Kindern und Jugendlichen wurde mehrfach begutachtet und einer einjährigen Testung unterzogen. Das Gesamtkonzept der Studie ist publiziert in *Gesundheitswesen* (2002) 64 Sonderheft 1: Schwerpunktthema: Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. Konzept, Ziele, Inhalte, Instrumente, Pretest.

Seit Mai 2003 läuft diese Studie nunmehr unter dem Namen KiGGS bundesweit (siehe dazu auch *www.kiggs.de*), gemeinsam finanziert von den Bundesministerien für Gesundheit und Soziale Sicherung bzw. Bildung und Forschung sowie vom Robert Koch-Institut. Über drei Jahre lang werden an mindestens 150 Orten ca. 18 000 repräsentativ ausgewählte Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren untersucht und gemeinsam mit ihren Eltern befragt. Bis Mitte November 2004 (dem Zeitpunkt des Martini-Symposiums also) werden die drei Feldteams des Robert Koch-Instituts ca. 8000 Kinder an insgesamt 75 Orten untersucht haben. So kann in diesem Beitrag über bis dahin vorliegende Erfahrungen in der Feldarbeit und in der Zusammenarbeit mit den Akteuren des Gesundheitswesens vor Ort berichtet werden, darüber hinaus aber auch über Tendenzen, die sich in den bis dahin erhobenen Daten abzeichnen sowie über geplante Projekte, die das Ziel haben, gemeinsam mit Kooperationspartnern handlungsorientierte Auswertungen vorzunehmen.

Mit dem nach Beendigung des ersten Kinder- und Jugend-Gesundheitsurvey im Jahr 2006 erreichten Wissensstand werden eingangs genannte Fragen beantwortbar sein, es werden zudem neue oder sogar erstmalige Normwerte für die Altersverläufe gesundheitlicher Parameter bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren erstellt werden können. Darüber hinaus wird eine Vielzahl epidemiologischer Fragestellungen zum multifaktoriellen Zusammenwirken von Risikofaktoren, zu Risikogruppen in der Population von Kindern und Jugendlichen und zu möglichen auf diese Gruppen fokussierte Präventions- und Interventionsansätze einer Antwort näher gebracht. Um all dies zeitnah und

unter Nutzung aller in Deutschland vorhandenen Ressourcen zu bearbeiten, wird der Datensatz des Kinder- und Jugend-Gesundheitsurveys der wissenschaftlichen Öffentlichkeit als Public Use File zur wissenschaftlichen Auswertung und Bearbeitung zur Verfügung gestellt werden. Schon jetzt häufen sich die ungeduldigen Anfragen beim Robert Koch-Institut, wann denn die Daten nun endlich fertig erhoben seien. Das ändert nichts an dem geplanten Zeitpunkt: Ende 2006.

Mit dem dann erreichten Wissensstand zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen werden sich unweigerlich Fragen nach der zeitlichen Entwicklung ergeben. Was wird besser, wo haben Interventionen eine Wirkung, was verschlechtert sich? Die einfachste Antwort in Form einer Wiederholung einer solchen Querschnittsstudie nach fünf, sieben oder zehn Jahren wird wiederum wegen der damit verbundenen Kosten schwer realisierbar sein.

Eine Fortführung dieser Querschnittsstudie als Längsschnitt (Kohorte), die sich unmittelbar aus epidemiologischen Fragestellungen zum Zusammenwirken von Risikofaktoren, nach kausalen Zusammenhängen und zeitlichen Abläufen, zur Evaluation von Präventionsansätzen, aber auch aus Belangen einer modernen Gesundheitsplanung ableiten, wäre noch teurer. Dies ist aber kein Grund, das Ziel gar nicht erst anzustreben.

Das Konzept, durch die Schaffung von Schnittstellen mit anderen Erhebungen, wie beispielsweise mit den Früherkennungsuntersuchungen, oder die Nutzung vergleichbarer Instrumente in den Schuleingangsuntersuchungen wie im Survey, wird derzeit am Robert Koch-Institut entwickelt. Auf diese Weise könnte es möglich werden, ein Gesundheitsmonitoringsystem für Kinder und Jugendliche zu schaffen, das Existierendes nutzt, Informationslücken schließt und Bestehendes miteinander vernetzt. Noch vor Beendigung der Datenerhebung des ersten bundesweiten Kinder- und Jugend-Gesundheitsurvey arbeiten wir an diesem Ziel und suchen dafür Bündnispartner.

Anschriften der Referenten

Prof. Dr. Michael Beck
Universitäts-Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Arbeitsgemeinschaft Lysosomale Speicherkrankheiten
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz
Tel. +49 6131 17-2398
Fax +49 6131 17-6693
E-mail: beck@kinder.klinik.uni-mainz.de

Prof. Dr. med. Hansjosef Böhles
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinderheilkunde I
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
Tel. +49 69 6301-5751
Fax +49 69 6301-6652
E-mail: hansjosef.boehles@kgu.de

Prof. Dr. med. Joachim Boos
Universitätsklinikum Münster
Klinik u. Poliklinik für Kinderheilkunde
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster
Tel. +49 251 83-47865
Fax +49 251 83-55740
E-mail: boosj@uni-muenster.de

Helge Braun, MdB
Deutscher Bundestag
Mitglied des Ausschusses für Bildung,
Forschung und Technikfolgenabschätzung
Platz der Republik 1
11011 Berlin
Tel. +49 30 227-71982
Fax +49 30 227-76707
E-mail: helge.braun@bundestag.de

Prof. Dr. med. Ludwig Gortner
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Neonatologische Intensivmedizin
66421 Homburg/Saar
Tel. +49 6841 16-28301
Fax +49 6841 16-28310
E-mail: kilgor@uniklinik-saarland.de

Dr. Dr. Robert Hauer
Bundesministerium für Bildung u. Forschung
Referat 612
Hannoversche Str. 28 – 30
10115 Berlin
Tel. +49 1888 57-5059
Fax +49 30 28540-5517
E-mail: Robert.Hauer@bmbf.bund.de

Dr. Dr. Steven Hirschfeld
Center for Biologics Evaluation and Research
Office of Cellular, Tissue & Gene Therapies
Oncology
Food and Drug Administration
WOC-I, HFN-755
1401 Rockville Pike
Rockville, MD 20852
USA
Tel. +1 301 827-5351
Fax +1 301 827-9796
E-mail: hirschfeld@cber.fda.gov

Dr. med. Martin Hulpke-Wette
Georg-August-Universität Göttingen
Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel. +49 551 39-2550
Fax +49 551 39-2560
E-mail: mhulpke@gwdg.de

Wolfgang Kaesbach
Bundesverband der Betriebskrankenkassen
Geschäftsbereich Vertragspolitik
Abteilung Arzneimittel und Medizinprodukte
Kronprinzenstr. 6
45128 Essen
Tel. +49 201 179-1280
Fax +49 201 179-1022
E-mail: kaesbachw@bkk-bv.de

Prof. Dr. med. Wieland Kiess
Präsident der Deutschen Diabetes Gesellschaft
Universitätsklinik und Poliklinik für
Kinder und Jugendliche
Oststr. 21–25
04317 Leipzig
Tel. +49 341 97-26007
Fax +49 341 97-26008
E-mail: kiw@medizin.uni-leipzig.de

Dr. med. Michael Kölch
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- u. Jugend-
psychiatrie/Psychotherapie
Steinhövelstr. 5
89075 Ulm
Tel. +49 731 500-33519
Fax +49 731 500-33546
E-mail: michael.koelch@medizin.uni-ulm.de

Dr. Bärbel-Maria Kurth
Robert Koch-Institut
Leiterin der Abteilung für Epidemiologie u.
Gesundheitsberichterstattung
Seestraße 10
13353 Berlin
Tel. +49 1888 754-3103
Fax +49 1888 754-3181
E-mail: kurthB@rki.de

Dr. Peter Liese, MdEP
Europäisches Parlament
Rue Wiertz
1047 Brüssel
Belgien
Tel. +32 2 284-5981
Fax +32 2 284-9981
E-mail: pliese@europarl.eu.int

Prof. Dr. Dietrich Reinhardt
Ludwig-Maximilians-Universität München
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Lindwurmstraße 4
80337 München
Tel. +49 89 5160-7701
Fax +49 89 5160-7702
E-mail: dietrich.reinhardt@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dr. phil. Helmut Remschmidt
Phillips-Universität Marburg
Direktor der Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Hans-Sachs-Straße 6
35039 Marburg
Tel. +49 6421 28-66260
Fax +49 6421 28-68975
E-mail: remschm@med.uni-marburg.de

Dr. med. Klaus Rose
Novartis Pharma AG
Clinical Development & Medical Affairs
4002 Basel
Schweiz
Tel. +41 61 324-2707
Fax +41 61 324-2813
E-mail: klaus.rose@pharma.novartis.com

Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Peter C. Scriba
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Innenstadt
Ziemssenstraße 1
80336 München
Tel. +49 89 5160-4400
Fax +49 89 5160-4422
E-mail: pscriba@medinn.med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Hannsjörg W. Seyberth
Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Deutschhausstraße 12
35033 Marburg
Tel. +49 6421 28-66226
Fax +49 6421 28-68956
E-mail: seyberth@staff.uni-marburg.de

Dr. Siegfried Throm
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Geschäftsführer Forschung, Entwicklung, Innovation
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Tel. +49 30 20604-300
Fax +49 30 20604-308
E-mail: s.throm@vfa.de

Dr. Marlies Volkmer, MdB
Deutscher Bundestag
Mitglied des Ausschusses für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Platz der Republik 1
11011 Berlin
Tel. +49 30 227-71166
Fax +49 30 227-76222
E-mail: marlies.volkmer@bundestag.de

Dr. Hans-Joachim Weber
Lilly Deutschland GmbH
Medical Director
Saalburgstr. 153
61350 Bad Homburg
Tel. +49 6172 273-2001
Fax +49 6172 273-2727
E-mail: Weber_Hans_J@lilly.com

Prof. Dr. med. Fred Zepp
Direktor der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
und Sprecher des BMBF-geförderten PAED-Net
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
Tel. +49 6131 17-7326
Fax +49 6131 17-3918
E-mail: zepp@kinder.klinik.uni-mainz.de

Redaktion: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm, Sekretariat: Christine Schäffer, Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Postfach 12 55, 88322 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 325,- € plus 15,- € Versand. *Ausland (Europa mit VAT Ident. Nr.)*: 343,93 € plus 30,17 € Versand (Luftpost: 68,96 €). *Ausland (Europa ohne VAT Ident. Nr. und weiteres Ausland)*: 368,- € plus 35,- € Versand (Luftpost: 80,- €). Preis für das Einzelheft: 35,- € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172