

Deutscher Ethikrat

Forum Bioethik:

Arzneimittelforschung mit Kindern. Ethisch geboten oder bedenklich?

21. September 2011, 18:00 Uhr

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Leibniz-Saal

Markgrafenstraße 38, 10117 Berlin

1. Begrüßung	2
Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz [Mitglied des Deutschen Ethikrates]	2
2. Einleitung	5
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher [Vorsitzender der Kommission Arzneimittel für Kinder- und Jugendliche am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn; Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum, Erlangen].....	5
3. Vortrag Pädiater zu praktischer Versorgungssituation	9
Prof. Dr. med. Angelika Eggert [Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen].....	9
4. Vortrag zur nationalen rechtlichen Situation	13
Prof. Dr. iur. Taupitz [Mitglied des Deutschen Ethikrates].....	13
5. Vorträge zur ethischen Problematik	16
Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH [Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Ludwig- Maximilians-Universität München].....	16
Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann [Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Georg-August- Universität Göttingen]	20
6. Podiumsdiskussion	24
Eingangsstatement: Dr. rer. nat. Siegfried Throm [Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), Berlin]	24
Eingangsstatement: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer [Stiftung für kranke Kinder Tübingen, Dietrich-Niethammer-Stiftung]	26
Diskussion	27
7. Diskussion mit dem Publikum	35

1. Begrüßung

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz [Mitglied des Deutschen Ethikrates]

(Folie 1)

Meine sehr geehrten Damen und Herren, von meiner Seite ein herzliches Willkommen zu unserem heutigen Forum Bioethik. Mein Name ist nicht Edzard Schmidt-Jortzig, den wir eigentlich hier erwarten konnten, sondern Jochen Taupitz. Ich bin Mitglied des Ethikrates und habe die große Ehre, die heutige Abendveranstaltung zu moderieren. Herr Schmidt-Jortzig ist durch eine Zugverspätung aufgehalten worden und deshalb noch nicht unter uns. Deswegen darf ich Sie in seinem Namen und im Namen des gesamten Ethikrates auf das Herzlichste begrüßen.

Wir wollen uns heute mit einem Thema beschäftigen, das seit Langem sehr kontrovers diskutiert wird: Darf man neue Arzneimittel an Kindern testen? Und wenn ja, unter welchen Voraussetzungen darf dies erlaubt sein?

Als Mitte der Neunzehnhundertneunzigerjahre die sogenannte Biomedizin-Konvention des Europarates beschlossen wurde, sorgten vor allem jene Regelungen für heftige Proteste, die die Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen, also auch mit Kindern, unter bestimmten Bedingungen erlaubten. Man sprach von einer Instrumentalisierung Wehrloser, wenn Personen, die nicht selbst ihre rechtswirksame Zustimmung geben können, für die Forschung in Anspruch genommen werden.

Von anderer Seite wird darauf hingewiesen, dass ein Forschungsverbot gerade die Schwächsten von Fortschritten in der Medizin abkoppelt. Kinderkrankheiten kann man eben nur an Kindern erforschen; man kann nicht Medikamente, die für Erwachsene zugelassen sind, auf das geringere Gewicht oder die geringere Größe eines Kindes herunterrechnen.

Denn Kinder verstoffwechseln Medikamente zum Teil ganz anders als Erwachsene. Plakativ formuliert: Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Allerdings sind Medikamentenstudien sehr teuer und der Markt für Kinderarzneimittel ist relativ klein und deshalb nicht sehr lukrativ.

Dies und die geschilderten Vorbehalte gegen jede Forschung mit nicht Einwilligungsfähigen haben dazu geführt, dass viele Arzneimittel für Kinder nicht zugelassen sind. Auf Neugeborenenstationen werden teilweise mehr als 90 Prozent aller Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung verabreicht. Der Kinderarzt, der einem Kind notgedrungen ein Erwachsenenmedikament verschreibt, handelt deshalb unter großer Unsicherheit, weil die Arzneimittel nicht an Kindern valide getestet sind und keine aussagekräftigen Daten vorliegen.

Um dem abzuhelpen, hat die Europäische Union im Jahr 2007 die sogenannte EU-Verordnung über Kinderarzneimittel verabschiedet. Sie verpflichtet die Pharmahersteller dazu, pädiatrische Studien vorzulegen, wenn sie einen Wirkstoff neu zulassen oder die Indikation eines Medikaments verändern möchten.

Die Frage, wie sich die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln in Europa und Deutschland darstellt, ob inzwischen mehr Arzneimittel für Kinder zugelassen sind, ist einer der Kernaspekte unserer heutigen Veranstaltung. Darüber hinaus sollen die ethischen und rechtlichen Gesichtspunkte der Forschung mit Kindern diskutiert werden.

Der Ablauf der Veranstaltung ist so geplant, dass wir zunächst eine Reihe relativ kurzer Vorträge hören werden, dann in eine Podiumsdiskussion übergehen und anschließend Ihnen, dem Publikum, die Gelegenheit für Fragen und Diskussionsbemerkungen geben.

(Folie 2)

Bevor ich das Wort gleich Herrn Professor Rascher erteile, lassen Sie mich zwei begriff-

liche Klärungen vornehmen. Zunächst: Was ist eigentlich ein Kind, über das wir heute sprechen? Eltern gehen davon aus, dass ihre Kinder bis ins 50., 60. Lebensjahr noch ihre Kinder sind, aber das ist heute nicht unser Thema. Es gibt keine allgemeine rechtliche Definition oder auch keine Definition, die in anderen Wissenschaften anerkannt wäre. Ich bin Jurist, deswegen interessiere ich mich in erster Linie für die juristischen Zusammenhänge und Regelungen.

Einige Beispiele: Das Jugendschutzgesetz und das Kinder- und Jugendhilfegesetz sprechen bis zum 14. Lebensjahr von einem Kind, danach von einem Jugendlichen. Das Jugendarbeitsschutzgesetz geht bis zum 15. Lebensjahr von der Definition Kind aus, danach von Jugendlichen. Das Bürgerliche Gesetzbuch Deutschlands (BGB), die UN-Kinderrechtskonvention und die Kinderarzneimittelverordnung der EU, die ich eben schon angesprochen habe, sprechen vom Kind bis zur Volljährigkeit, also bis zum 18. Lebensjahr. Wir müssen uns also in unseren Diskussionen heute Klarheit darüber verschaffen, was wir jeweils meinen, wenn wir vom Kind sprechen.

(Folie 3)

Einige weitere begriffliche Klärungen zur Forschung: Wir müssen die Standardbehandlung von der therapeutischen Forschung und dem wissenschaftlichen Experiment unterscheiden. Die Standardbehandlung erfolgt ausschließlich mit Therapieabsicht zugunsten des Patienten. Nur der Patient steht im Fokus der Bemühungen des Arztes. Die therapeutische Forschung zeichnet sich durch Neuartigkeit aus; während die Standardbehandlung das Etablierte ist, geht es hier um etwas Neuartiges. Aber auch hier steht die Therapieabsicht zugunsten des Patienten mit im Fokus. Beim wissenschaftlichen Experiment wird Neuartiges ausprobiert, aber ohne einen direkten therapeutischen Nutzen für den Betroffenen.

(Folie 4)

Aus anderer Perspektive können wir sagen, dass wir hier ein Kontinuum zwischen individuellem Wohl und Gemeinwohl haben: Auf dieser Seite geht es nur um den einzelnen Patienten, auf der anderen um die Fortentwicklung der Wissenschaft, um das Gemeinwohl, um andere Patienten. Es liegt ein Kontinuum vor, denn die Therapieabsicht zugunsten des Patienten kann mehr oder weniger stark ausgeprägt sein; auch der wissenschaftlicher Aspekt kann mehr oder weniger in den Vordergrund gestellt werden, es gibt kein Entweder-oder. Auch das Etablierte wird langsam durch das Neuartige abgelöst; das Neuartige kommt langsam in die Praxis hinein. Also auch hier besteht kein striktes Entweder-oder.

(Folie 5)

Die therapeutische Forschung – neuartig mit Therapieabsicht zugunsten des Patienten – umfasst den individuellen Heilversuch, den Versuch einer neuartigen Behandlung beim einzelnen Patienten. Betrachtet wird der einzelne Patient, und man versucht ihm konkret mit einer neuen Maßnahme, mit einem neuen Arzneimittel zu helfen. Wissenschaft spielt keine Rolle. Der Nutzen, den andere Patienten von dieser Maßnahme haben, steht nicht im Fokus des Arztes.

Wenn es um Arzneimittel geht, spricht man hierbei vom Off-Label-Use. Der Begriff wird heute noch häufiger fallen, deswegen möchte ich ihn erläutern: Mit Off-Label-Use ist der Gebrauch außerhalb der Zulassung gemeint, wenn man also ein Medikament, das für eine bestimmte Krankheit zugelassen ist, bei einer anderen Krankheit ausprobiert, in der Hoffnung, dass man dem individuellen Patienten durch die Medikamentengabe helfen kann.

(Folie 6)

Zur therapeutischen Forschung gehört auch der klinische Versuch. Hier befinden wir uns stärker zwischen dem individuellen Wohl und dem

Gemeinwohl, weil hier die systematische Anlage und Auswertung des Versuchs in den Vordergrund tritt. Man möchte die Wissenschaft weiterbringen und hat zugleich eine therapeutische Absicht zugunsten des konkreten Patienten.

(Folie 7)

Außerdem gibt es die rein fremdnützige Forschung, das wissenschaftliche Experiment, das allenfalls für nicht in gleicher Weise betroffene Patienten einen Nutzen bringen kann, also für zukünftige Patienten, denen man möglicherweise helfen kann. Dritte, die Allgemeinheit und die Wissenschaft sollen durch ein solches Experiment gefördert werden.

(Folie 8)

Dazwischen befindet sich ein brisanter Bereich: das wissenschaftliche Experiment mit nur (aber immerhin) gruppenspezifischem Nutzen. In einem solchen Fall ist für den einzelnen Patienten voraussichtlich kein Nutzen mehr möglich, weil er vielleicht kurz vor dem Tode steht und man weiß, dass ihn dieses Medikament nicht am Leben erhalten kann. Aber man kann mit diesem Medikament möglicherweise andere Patienten, die zukünftig in der gleichen lebensbedrohlichen Situation sein werden, erfolgreich behandeln. Ein solcher Fall liegt also vor, wenn ein Kind mit einem Medikament behandelt wird, das ihm voraussichtlich nicht mehr nützen wird, aber möglicherweise in der Zukunft anderen Kindern, die an derselben Kinderkrankheit wie dieses konkret in die Forschung einbezogene Kind leiden. Hier haben wir einen Nutzen, der nicht dem in die Forschung einbezogenen Kind nützt, sondern möglicherweise anderen Kindern.

(Folie 9)

Beim individuellen Heilversuch ist es unstreitig prinzipiell zulässig, dass man einen Heilversuch bei einem Kind machen darf, wenn man ihm anders nicht helfen kann, wenn es keinen anderen Ausweg gibt, um diesem Kind einen Nutzen zukommen zu lassen.

(Folie 10)

Die rein fremdnützige Forschung hingegen ist unstreitig unzulässig. Man darf Kinder nicht in Forschungen einbeziehen, die weder ihm selbst nützen noch anderen Kindern in der Zukunft nützen werden, sondern vielleicht Erwachsenen. Dann soll man lieber Erwachsene in die Forschung einbeziehen, aber keine Kinder.

(Folie 11)

Die brisanten Bereiche sind diese hier in der Mitte: zum einen der klinische Versuch, bei dem neben der therapeutischen Absicht zugunsten des konkreten Kindes möglicherweise auch anderen Kindern geholfen wird, aber eben auch hoffentlich diesem Kind, und zum anderen die gruppennützige Forschung, bei der dieses Kind voraussichtlich keinen Nutzen haben wird, aber andere Kinder, die bei der gleichen Kinderkrankheit leiden, möglicherweise einen Nutzen haben.

(Folie 12)

Jetzt darf ich das Wort an Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Rascher übergeben. Er ist Vorsitzender der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Diese Kommission kümmert sich besonders intensiv im Rahmen eines Zulassungsverfahrens um Kinderarzneimittel. Daher kann er uns aus erster Hand über die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln in Deutschland und vielleicht auch in Europa berichten. Herzlichen Dank zunächst von mir.

(Applaus)

2. Einleitung

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher
[Vorsitzender der Kommission Arzneimittel für Kinder- und Jugendliche am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn; Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum, Erlangen]

(Folie 1)

Sehr geehrter Herr Taupitz, meine sehr verehrten Damen und Herren. Auch Kinder haben ein Anrecht darauf, dass sie im Krankheitsfall Medikamente erhalten, die, in der richtigen Dosis gegeben, wirksam und sicher sind. Dazu ist eine Arzneimittelforschung mit Kindern wissenschaftlich und ethisch geboten. Bedenklich ist, dass Kinder heute noch Medikamente erhalten, bei denen die Dosis geschätzt ist und von denen wir nicht wissen, ob sie wirklich wirksam sind und ob die Sicherheit hinreichend geprüft wurde.

Herr Taupitz hat den Heilversuch erklärt. Ohne Frage: Ein Heilversuch ist ethisch-rechtlich. Aber was ist mit einem seriellen Heilversuch? Ein Arzt kümmert sich nicht um die Wissenschaft, sondern sagt: „Ich versuche das bei allen Patienten. Manchmal geht es, manchmal nicht.“ Wir erhalten also keine Rückmeldung, ob das ein guter Weg ist. Doch müssen wir uns Gedanken darüber machen, ob klinische Studien mit und für Kinder ethisch vertretbar sind, damit die Schädigung von Kindern durch ungeprüfte Medikamente abnimmt.

(Folie 2)

Keine andere Bevölkerungsgruppe wurde so durch Medikamente geschädigt wie Kinder, weil nicht geprüft wurde. Auf dieser Folie sehen Sie die Schädigungen von Kindern durch ungeprüfte Medikamente; Sie sehen, das ist erschreckend und reicht bis weit ins letzte Jahrhundert hinein. 1901 sind Kinder in den USA durch ein Diphtherie-Antitoxin, das durch Tetanus verunreinigt

war, gestorben. 1937 wurde ein Antibiotikum, weil es nicht gut löslich war, mit Diethylenglykol versetzt, dann war es löslich. Erwachsene haben das gut vertragen, aber Kinder sind gestorben.

1956 hat ein Antibiotikum mit einer sehr hohen Plasmaeiweißbindung, Sulphisoxazol, bei Neugeborenen dazu geführt, dass der Blutfarbstoff Bilirubin aus der Eiweißbindung verdrängt und das Gehirn geschädigt wurde.

Chloramphenicol, ein wichtiges Antibiotikum in den Sechzigerjahren, muss bei kleinen Kindern viel geringer dosiert werden. Die erratene Dosis hat Kinder geschädigt. Auch Thalidomid – darüber brauchen wir gar nicht zu reden – hat Kinder geschädigt.

Es gibt auf der Liste noch einige weitere Medikamente, bei denen durch ungeprüfte, erratene, heruntergerechnete Dosen den Kindern Schädigungen hervorgerufen haben. Sie sehen, das reicht bis in die jetzige Zeit: Propofol, Lamotrigin oder auch Sartane. Hierbei ist etwas Ähnliches passiert wie mit Thalidomid, das Kinder im Mutterleib geschädigt hat.

Die erste These, die ich aufstelle, lautet: Die Kinder werden vor allem durch nicht geprüfte Medikamente geschädigt. Ich werde in meinem Vortrag noch aufzeigen, wie wir das besser machen können.

(Folie 3)

Was ist im 21. Jahrhundert jetzt anders? Die Thalidomid-Katastrophe hat das Arzneimittelgesetz auf den Weg gebracht. Medikamente dürfen jetzt nicht mehr registriert werden, sondern es mussten Studien durchgeführt werden, die zeigten, dass das Medikament sicher ist und wirkt. Die Kinder wurden jedoch außen vor gehalten, weil das ethisch schwierig war und die Zeit dafür noch nicht reif war. Die Kinder waren also benachteiligt: Sie werden mit nicht geprüften Medikamenten in geschätzten Dosen behandelt, und es kommt zu Schäden.

Im 21. Jahrhundert hat die EU gesagt: Wir brauchen ein Programm, das besagt, dass Kinder und Jugendliche ein Anrecht auf Teilhabe am medizinischen Fortschritt haben, und hat das Programm *Better Medicines for Children* (2002) aufgelegt. In den USA gab es das schon zehn Jahre früher; hier hat man sich nicht mit *better medicines* abgegeben, sondern gesagt: *best medicines for children*.

Folgende Ziele hat die EU formuliert:

- Anheben der Forschungsqualität bei der Entwicklung von Arzneimitteln,
- die Steigerung des Anteils an zugelassenen, also geprüften Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen,
- Verbesserung der Erkenntnis der Arzneimitteltherapie bei Kindern und
- Vermeidung unnötiger Studien bei Kindern.

(Folie 4)

Wie ist das umgesetzt worden? In der EU gibt es zwei Möglichkeiten, rechtliche Vorgaben in die Länder hineinzubringen. Das eine – das sehen Sie auf der rechten Seite – ist eine Verordnung oder Regulation. Sie wird beschlossen, in die Sprache des Landes umgesetzt und gilt dann. Das ist die EU-Kinderarzneimittelverordnung. Sie wurde Ende 2005 beschlossen, Ende 2006 verkündet und trat am 26. Januar 2007 in Kraft. Ich gehe gleich darauf ein, was daraus geworden ist.

Die zweite Möglichkeit, die die EU hat, ist, eine Richtlinie zu erlassen. Dann muss in den einzelnen Mitgliedsländern das Recht umgestaltet werden; das war bei uns in Deutschland vor allem die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) 2004. Außerdem haben wir hier den Verweis auf die GCP-Verordnung (Good Clinical Practice). Dort wird festgelegt, was man machen muss, wenn man neue Medikamente einsetzt. Damit steigert man die Qualität, aber auch den Aufwand der Untersuchung, doch ist festgelegt, dass alles,

was mit diesem Medikament passiert, gemeldet werden muss.

(Folie 5)

In der EU-Kinderarzneimittelverordnung wird die pädiatrische Bevölkerungsgruppe definiert als diejenigen, die nicht volljährig sind (0 bis 17,99 Jahre). Die Verordnung hat dazu geführt, dass die pharmazeutische Industrie bei der Entwicklung neuer Medikamente stets beachten muss, dass auch Kinder möglicherweise von dieser Neuentwicklung profitieren. Die pharmazeutischen Unternehmen müssen einen detaillierten pädiatrischen Entwicklungsplan vorlegen, einen PIP (Paediatric Investigation Plan), aus dem hervorgeht, wie sie die Medikamente für Kinder entwickeln.

Hier gibt es drei Möglichkeiten: Es gibt einen Pädiatrieausschuss, der sogenannte PDCO der EMA. Dieser Ausschuss prüft und legt verbindlich fest: Wird das Medikament sofort auch an Kindern getestet, wenn es ganz wichtig ist? Oder wird es später an Kindern geprüft? Dann gibt es eine Rückstellung (Deferral). Dabei werden zuerst die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen erhoben und dann kommen die Kinder dran. Schließlich: Wenn man der Auffassung ist, das ist kein Medikament, das braucht kein Kind, dann gibt es eine Freistellung (Waiver). Wenn die Studien gemacht sind, wird die Firma belohnt, indem der Patentschutz für das Medikament um sechs Monate verlängert wird.

(Folie 6)

Was ist daraus geworden?

Der Pädiatrieausschuss ist zum ersten Mal im August 2007 zusammengetreten, es sind jetzt insgesamt etwas über 660 Anträge eingegangen. Die Auswertung läuft bis Ende Dezember 2009. Es gab 528 Anträge auf Studien mit Kindern, also Projektentwicklungen, von denen ein großer Teil noch nicht durchgeführt wurde, und 136 Anträge auf Freistellungen. Das betrifft

vor allem Medikamente aus der Endokrinologie, Onkologie, Infektiologie und Herz-Kreislauf und betrifft Krankheiten, die zwar auch bei Kindern vorkommen, aber mehr die Erwachsenen betreffen. Ausgangspunkt ist hier also die Industrie, die für diese Patienten besonders aus ökonomischem Interesse Medikamente entwickelt und dann die Studien an den Kindern vornimmt.

Der Pädiatrieausschuss hat bei 38 Prozent der Anträge substantielle Änderungen gefordert, zum Beispiel, dass das das Medikament gegen Placebo, ein Scheinmedikament geprüft werden muss. Dies führt dazu, dass die Aussage viel besser wird; man braucht weniger Kinder in einer klinischen Studie. Somit wird dies modifiziert und es kommt ein pädiatrischer Sachverständiger in die Diskussion.

Zu einer Zurückstellung der Studien kam es bei 82 Prozent, also einem Großteil der Studien.

(Folie 7)

Die Anzahl der Anträge seit Einführung der Kinderarzneimittelverordnung ist über die Zeit gestiegen; das, was der Gesetzgeber gewollt hat, ist also eingetreten.

(Folie 8)

Warum sind die Studien noch nicht durchgeführt worden? Bei einem großen Teil – ich hatte 82 Prozent gesagt – werden die Studien erst in den nächsten Jahren oder in den nächsten Dekaden durchgeführt. Sie sind zurückgestellt, bis die Daten bei Erwachsenen vorliegen.

(Folie 9)

Ist die Anzahl der klinischen Studien mit Kindern in Europa gestiegen? Sie sehen auf dieser Folie: Wir haben von 2005 bis 2009 einen kleinen Anstieg von 8,2 auf 9,4 Prozent der Studien. Das ist noch kein durchschlagender Erfolg, aber die Richtung stimmt.

(Folie 10)

Wo gibt es Probleme? Wir haben teilweise das Problem, dass bestimmte Medikamente nicht ausreichend schnell den Kindern zukommen, zum Beispiel im Bereich der Schmerztherapie. Außerdem greift das Programm für Medikamente außerhalb des Patentschutzes nicht; das sind diese Off-Patent-Medikamente nach § 30 EU-Kinderarzneimittelverordnung, 4 Prozent der Anträge, wo es nicht greift. Man kann sich streiten, warum; wir können das nachher noch ausführen. Auch ist die Förderung pädiatrischer wissenschaftsgestützter Studien im Rahmen des neuen EU-Forschungsprogramms hintangestellt; leider ist es nicht der Fall, wie die EU versprochen hat, dass das über Jahre und Jahrzehnte geht. Es lief über zwei Jahre. Das ist erneut ein Manko; wieder werden die Kinder nicht ausreichend berücksichtigt.

(Folie 11)

Ich komme noch einmal auf rechtliche Vorgaben. Herr Professor Taupitz hat es schon gesagt: Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn der Proband nach genauer Aufklärung zustimmt. Das geht bei Kindern teilweise gar nicht, nämlich bei Neugeborenen; bei Jugendlichen geht das vielleicht. Folgende Ausnahme gibt es: Nach dem alten AMG darf man, wenn die Prüfung bei Erwachsenen keine ausreichenden Prüfungsergebnisse zulässt, Studien an Kindern machen, wenn der gesetzliche Vertreter zustimmt, wenn es darum geht, das Leben des Kranken zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder das Leiden zu erleichtern. Dann darf man das machen.

(Folie 12)

Das hat man ändern müssen, und es ist gut, dass das geändert wurde. In der 12. Novelle des AMG steht: „Studie an Erwachsenen nicht ausreichend und Indikation in der Pädiatrie“. Das gab es immer schon, aber: Es muss zumindest ein Gruppennutzen da sein, das heißt, die

Kinder mit der gleichen Krankheit müssen davon profitieren. Erforderlich ist eine separate Aufklärung für Schulkinder, die Jugendlichen müssen informiert werden und sie können billigend zustimmen. Die Ethikkommissionen benötigen pädiatrischen Sachverstand, das heißt, diejenigen müssen ethisch entscheiden, die mit Kindern arbeiten und das Problem kennen, und: keine Gewährung von Vorteilen. Es gibt gewisse Entschädigungen, die denkbar sind, aber letzten Endes müssen das Risiko und die Belastung minimal sein.

(Folie 13)

Die nächste Folie übergehe ich.

(Folie 14)

Zur Sicherheit von Studien noch zwei Daten: Das ist eine große Analyse aus der Literatur der Jahre 1996 bis 2002. Man hat 739 Studien vor der EU-Kinderarzneimittelverordnung überprüft und geschaut, um was für Studien es sich handelt. 54 Prozent der Studien testen Verum gegen Placebo, bei 35 Prozent werden neue Medikamente getestet. In diese Analyse sind keine onkologischen Patienten eingeflossen.

(Folie 15)

Zu den Sicherheitsdaten: Laut Good Clinical Practice (GCP) muss alles gemeldet werden, was im Zusammenhang mit Medikamenten möglicherweise zu einer Schädigung geführt hat oder welche unerwünschten Ereignisse auftraten. Das ist bei 71 Prozent der Studien der Fall gewesen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es bei 20 Prozent der Studien, das ist zum Beispiel der Fall, wenn ein Patient im Rahmen einer Studie ein Medikament bekommt und dann am Blinddarm operiert wird. Das ist ein schwerwiegendes Ereignis, weil er im Krankenhaus landet. Da wird aber gesagt, das hat mit dem Medikament nichts zu tun. Bei 11 Prozent der Studien wurden schwerwiegende unerwünschte Wirkun-

gen gemeldet, und in 83 Studien sind Todesfälle beschrieben.

Die Nebenwirkungsrate ist etwa so hoch wie in unseren Studien auf den normalen Stationen, wenn wir Kinder mit Medikamenten behandeln.

(Folie 16)

Ich zeige Ihnen jetzt zwei Beispiele, wie die Schädigung durch Medikamente in Studien passiert. Das erste ist eine große onkologische Studie für ein schnellwachsendes Lymphom, einen bösartigen Tumor der Lymphknoten. Hier hat die pädiatrische Onkologie sehr vorbildlich gehandelt. Man hat festgestellt, dass in dieser Therapiestudie plötzlich sehr viele Todesfälle therapieassoziiert aufgetreten sind. Daraufhin hat man die Studie gestoppt und sich Gedanken gemacht, ob dieses Medikament noch gegeben werden kann, weil häufiger Todesfälle aufgetreten sind als in der Studie davor.

(Folie 17)

Das zweite Beispiel ist eine Studie, die von der Pharmaindustrie durchgeführt worden ist mit einem Medikament, das bei einer schweren Blutvergiftung gegeben wird. Es ist bei Erwachsenen wirksam und zugelassen, ruft aber Blutungen als Nebenwirkungen hervor. Man hat die Studie nach 400 Patienten gestoppt, weil ein Sicherheitskomitee gesagt hat: Es ist keine Wirksamkeit zu erwarten, also dürfen wir dieses Medikament auch nicht geben. Wenn wir diese Studie nicht hätten, würde, da bin ich mir sicher, dieses Medikament heute noch im individuellen Heilversuch gegeben werden, obwohl wir wissen, dass es nicht wirksam ist.

Seltene Schäden und Nebenwirkungen durch Medikamente finden wir oft nicht in den Studien, sondern wir brauchen ein Überwachungssystem, ein Pharmakovigilanzsystem. Das muss noch besser ausgebaut werden.

(Folie 18)

Die nächste Folie übergehe ich auch.

(Folie 19)

Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir beschäftigen uns mit klinischen Studien bei Kindern. Die Industrie beschäftigt sich mit Medikamenten für Kinder, und es gibt erste Ansätze einer besseren Versorgung von Kindern mit geprüften Arzneimitteln.

Offen bleibt, ob die geplanten Studien noch vorgenommen werden. Offen bleibt auch, ob wir noch bessere Studienprotokolle haben werden, denn diese brauchen wir. Offen bleibt, ob Medikamente ohne Patentschutz noch geprüft werden, das ist ein großes Manko. Offen bleibt, ob der negative Einfluss der GCP-Verordnung auf die nichtkommerziellen Studien, also auf die Therapieoptimierungsstudien – ein ganz anderer Studientyp, der sicherlich in dieser Veranstaltung noch besprochen wird – überwunden wird.

Mit dem eingeschlagenen Weg befinden wir uns in der richtigen Richtung. Ich bin nicht ganz so optimistisch, dass wir mit dem gesetzlichen Regelwerk alles umsetzen können. Wir befinden uns in der Phase eines gegenseitigen Lernens mit der Industrie, aber auch im Rahmen der Wissenschaft. Die Pädiater müssen besser zusammenarbeiten und letzten Endes muss man auch sagen: Gut' Ding will Weile haben. Vielen Dank.

(Applaus)

3. Vortrag Pädiater zu praktischer Versorgungssituation

**Prof. Dr. med. Angelika Eggert
[Westdeutsches Tumorzentrum,
Universitätsklinikum Essen]**

(Folie 1)

Guten Tag meine Damen und Herren, ich bin Angelika Eggert und Kinderonkologin. Ich freue mich sehr, dass ich heute Abend zu diesem wichtigen Thema zu Ihnen sprechen darf aus

der Sicht der klinischen Versorgung, in meinem Fall der Versorgung krebskranker Kinder. An meiner kleinen Änderung des Titels „Arzneimittelforschung für Kinder“ können Sie bereits ablesen, wie meine Einstellung zu dem Thema ist. Ich möchte Ihnen erklären, warum ich zu diesem Schluss komme.

(Folie 2)

Herr Rascher hat einige Problemfelder in der klinischen Forschung für Kinder aufgezeigt. Unter diesen haben wir auch in der Kinderonkologie, in der Behandlung krebskranker Kinder zu leiden. Es geht um den Off-Label-Use, um die Verfügbarkeit neuer Medikamente, um ethische Fragen, um finanzielle Implikationen, um die Auswirkungen der EU-Direktive für klinische Studien und um unmögliche Lösungswege.

(Folie 3)

Damit wir den Hintergrund verstehen, möchte ich einige grundsätzliche Daten mit Ihnen teilen. Krebs bei Kindern macht nur circa 1 Prozent aller Erkrankungen des Menschen aus, ist aber die zweithäufigste Todesursache nach den Unfällen bei Kindern in Europa. Krebs betrifft circa 15.000 Kinder pro Jahr in Europa und circa 2.000 Kinder pro Jahr in Deutschland. Im Vergleich zu Krebserkrankungen bei Erwachsenen ist diese Zahl sehr niedrig. Auf der Folie ist dies der kleine Teil hier hinten, im Vergleich zu den viel häufigeren Erkrankungen wie Brustkrebs, Lungenkrebs oder Magen-Darm-Krebs.

(Folie 4)

Wir haben zusätzlich das Problem, dass wir nicht über eine einzige Erkrankung sprechen, sondern über viele unterschiedliche Erkrankungen. Das heißt, wenn wir über Arzneimittel und Arzneimittelforschung nachdenken, dann suchen wir nicht ein Medikament oder drei Medikamente für eine Erkrankung, sondern wir müssen die unterschiedlichen Charakteristika, die diese Erkrankungen haben, berücksichtigen. Mittlerweile wissen wir, dass sich die molekulare

Grundlagen von denen der Tumorerkrankungen des Erwachsenenalters vollkommen unterscheiden. Wir haben hier Erkrankungen, die wir aus dem Erwachsenenalter nicht kennen und die völlig andere Eigenschaften haben.

(Folie 5)

Die Therapiemodalitäten bestehen, wie man das der Krebsbehandlung kennt, aus Chemotherapie, aus Operation, aus Strahlentherapie und mittlerweile auch aus Immuntherapien und aus molekularen Therapien.

(Folie 6)

Diese Therapiemodalitäten haben wir seit den Sechzigerjahren in der Kinderonkologie in Kombination angewandt, und die Geschichte der Kinderonkologie mit einer Heilungsrate von mittlerweile 80 Prozent ist sicherlich eine der großen Erfolgsgeschichten in der Medizin.

Schauen wir uns diese Kurve einmal näher an: In den Fünfzigerjahren und Anfang der Sechzigerjahre lag die Überlebensrate der Kinder bei unter 20 Prozent und mittlerweile haben wir recht gute Heilungsraten erreicht. Aber wir haben in den letzten zehn Jahren ein Plateau erreicht, das wir mit einer besseren Forschung und besseren Anwendung von Medikamenten noch verbessern müssen.

(Folie 7)

Was sind die Gründe für den Erfolg in diesen vierzig Jahren? Das ist sicherlich der Zusammenschluss von Kinderonkologen auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene. Diese haben sich schon sehr früh, nämlich in den Sechzigerjahren, zusammengetan, um gemeinsam klinische Studien durchzuführen. Das impliziert ein einheitliches multizentrisches Vorgehen, das aber auch evidenzbasiert ist; wir behandeln mittlerweile über 95 Prozent der krebserkrankten Kinder in Deutschland und in Europa in klinischen Studien. Dies sind aber keine Pharmastudien, das darf man nicht

verwechseln: Es geht nicht um die Zulassung neuer Medikamente, sondern wir bezeichnen dies als Therapieoptimierungsstudien. Ich werde Ihnen gleich kurz erklären, was das ist.

Die konsequente Datenerfassung und -auswertung in diesen Studien hat dafür gesorgt, dass wir gemeinsam über die Jahre lernen konnten, welche Therapien, Behandlungsmöglichkeiten, Diagnostikmöglichkeiten besser funktionieren, und so hat sich die Heilungsrate über die Jahre kontinuierlich verbessert.

Finanziert werden diese klinischen Studien nach wie vor über private Spenden und teilweise über öffentliche Gelder, nicht von der Pharmaindustrie.

(Folie 8)

Die Therapieoptimierungsstudien beruhen auf dem Prinzip, dass bereits bekannte Arzneimittel am Markt etabliert sind; sie können On- oder Off-Label sein. Diese werden in ihrer Anwendung optimiert. Das Ganze erfolgt kontrolliert: Wir haben das Behandlungszentrum, an dem die Therapie durchgeführt wird mit einer standardisierten Diagnostik und Behandlung, aber auch Erhebung von Daten und Beobachtung der Nebenwirkungen.

All dies wird von jedem Behandlungszentrum an die Studienzentrale gegeben. Dort werden die Daten registriert, überprüft, es werden Konsile angeboten zur Referenzdiagnostik, mit Behandlungsempfehlungen, zur Therapieplanung und zur Therapieüberwachung. Natürlich ist die Erfahrung, die multizentrisch europaweit generiert werden kann, in einem solchen Studienzentrum größer als in einem kleinen Behandlungszentrum, das nur an der Studie teilnimmt.

Diese Daten sammeln wir seit langer Zeit im Kinderkrebsregister, das in Mainz lokalisiert ist. Aus diesen Daten kann man Erkenntnisse für Langzeitnebenwirkungen gewinnen.

(Folie 9)

Das erste Problem, das ich kurz mit Ihnen besprechen möchte, ist der Off-Label-Use. Wie wir bereits gehört haben, liegen in der Pädiatrie die Zahlen für den Gebrauch nicht zugelassener Medikamente bei 30 bis 90 Prozent. Die Zahl 30 Prozent betrifft eher den ambulanten Bereich, 90 Prozent eher den stationären Bereich. Studien zeigen, dass auch in der Kinderonkologie der Off-Label-Use bis zu 87 Prozent der Fälle ausmacht. Das heißt, wir können heute in Deutschland kein krebskrankes Kind heilen, indem wir nicht mindestens eins, meistens mehrere Medikamente benutzen, die nicht zugelassen sind.

Die Zulassung betrifft die Indikation, also die Tumorentität, die bei den kindlichen Tumorerkrankungen häufig nie getestet worden sind, sie betrifft die Altersgruppe, die Dosierung und den Verabreichungsweg.

Wir haben häufig noch das Problem – auch das hat Herr Rascher schon erwähnt – der ungeeigneten Form des Arzneimittels, indem Präparat, zum Beispiel Tabletten, verabreicht werden, die als Ganzheitliches wirken, aber zermörsert werden müssen, um zu der geringeren geschätzten Dosierung zu kommen. Dies bezeichnen wir als *unlicensed use*.

Der Off-Label-Use führt ungefähr zu einem doppelt so hohen Risiko unerwünschter Nebenwirkungen, das im Rahmen von 3 bis 6 Prozent liegt. Dies ist bei den kontrollierten Therapieoptimierungsstudien der Kinderonkologie sicherlich nicht in diesem Maße der Fall, aber trotzdem ein Problem.

Sozialrechtlich entsteht das Problem, dass die Krankenkassen bei nichtzugelassenen Medikamenten häufig die Erstattungsfähigkeit ablehnen, sodass die Familien privat belastet werden.

Arzneimittelrechtlich besteht für die Kollegen zumindest ein theoretisches Haftungsrisiko,

wobei wir im praktischen Alltag damit bislang Gott sei Dank nie ein Problem hatten.

Ethisch bedeutet dies aus meiner Sicht: Der Verzicht auf Off-Label-Use zum jetzigen Zeitpunkt, wo wir keine ausreichenden zugelassenen Medikamente zur Verfügung haben, würde zum Vorenthalten von Medikamenten führen, die eine nachgewiesene oder zumindest potenzielle Wirkung haben. Das können wir uns sicherlich im Interesse der Kinder nicht leisten.

(Folie 10)

Das nächste Problem ist die Verfügbarkeit neuer Medikamente. Wir haben mit dem Problem zu kämpfen, dass angesichts der geringen Zahl der Kinderkrebserkrankungen auch ein zu geringer Absatzmarkt für die Pharmaindustrie existiert. Die Anreize sind im Vergleich zu den Problemen, die Studien mit Kindern mit sich bringen (mit unterschiedlichen Altersgruppen und Vorkehrungen), zu gering, sodass offensichtlich gar nicht das Interesse besteht, eine Indikationserweiterung im Kinderbereich anzustreben.

Die Zulassung neuer Wirkstoffe erfolgt initial häufig nur für eine gezielte Indikation, und das ist selten eine Indikation, die bei Kindern vorliegt.

Wir haben ferner das Problem, dass öffentliche Geldgeber in Ausschreibungen häufig die translationale Forschung bei seltenen Kinderkrebserkrankungen im Vergleich zu anderen Projekten als gesundheitspolitisch wenig relevant einstufen; damit ist es viel schwieriger für den akademischen Bereich, Forschungsgelder einzuwerben.

Kindliche Tumorerkrankungen haben, wie schon gesagt, grundsätzlich andere molekulare Charakteristika. Deshalb ist die Entwicklung eigener Medikamente dringend erforderlich.

(Folie 11)

Die ethischen Implikationen haben wir schon zum großen Teil genannt. Wir haben eine

Hilfspflicht für Kinder, die in der Notwendigkeit klinischer Forschung resultiert.

Kinder können bis zu einem bestimmten Alter nicht einwilligen, der Informed Consent ist somit nicht praktikabel.

Eine Frage, die sich uns in der Kinderonkologie häufig stellt, ist: Können Eltern in einer psychischen Belastungssituation mit einem todkranken krebskranken Kind wirklich die richtige Entscheidung treffen? Wir machen manchmal in der Tat die Erfahrung, dass das schwierig ist, zum Beispiel bei jugendlichen Patienten, die nach langer Therapie für sich gerne entscheiden möchten, dass sie keine weitere Therapiefortsetzung wünschen, die Eltern aber die Schwierigkeit haben, in dieser Situation loszulassen. Das stellt uns häufig vor ein ethisches Dilemma.

Ist fremdnützige Forschung im Sinne des Kindes? Auch dies ist eine spannende Frage. Hier möchte ich zitieren: „Die Interessen der Wissenschaft und der Nutzen für die Gesellschaft dürfen niemals Vorrang vor dem Wohlbefinden des Individuums haben.“ Dennoch haben wir, glaube ich, eine Verpflichtung, Therapien insofern weiterzuentwickeln, dass auch künftige Generationen davon profitieren können.

(Folie 12)

Zu den finanziellen Implikationen: Das Arzneimittelgesetz hat Auflagen, die durch Spendengelder heute nicht mehr finanzierbar sind. Wir haben teurere Probandenversicherungen, hohe bürokratische Gebühren; dazu zeige ich Ihnen gleich ein Beispiel. Die Gebühren für die akademische Forschung sind nicht zu stemmen. Meine persönliche Meinung dazu ist: Wer GCP vorschreibt, muss GCP auch finanzieren.

Die Querfinanzierung durch Elternvereine in Höhe von 17 Millionen Euro pro Jahr in Deutschland hat dazu geführt, dass wir einige Dinge trotzdem machen können. Die hohen Kosten, die sich aufgrund der bürokratischen Auflagen verzehnfacht haben, machen aber

nicht mehr alle Studien, die wir gerne durchführen würden, möglich.

Als Letztes: Nicht zugelassene Arzneimittel sind, wie gesagt, nicht erstattungsfähig.

(Folie 13)

Die Auswirkungen der EU-Direktive für klinische Studien sind eine immense Erhöhung des administrativen Aufwands und eine Verzehnfachung der Kosten durch die Probandenversicherungen. Die öffentlichen Budgets sind limitiert. Es gibt bislang keine juristische Definition von Therapieoptimierungsstudien, wir müssen uns den gleichen Mechanismen und Bürokratien stellen wie die Pharmaindustrie, die über ein ganz anderes Budget verfügt. Es entsteht eine rechtliche Grauzone durch Empfehlung von Off-Label-Medikamenten, die für uns zum Alltag gehört. Für uns sind Kombinationen von Medikamenten sinnvoller als eine Monotherapie, die häufig zuerst getestet werden muss, und dies wird weder von der Pharmaindustrie noch von den Behörden unterstützt.

Das nationale Recht in der EU ist unterschiedlich, das bedeutet: Wenn wir europaweite Studien durchführen möchten (was wir müssen), dann haben wir mit unterschiedlichen Rechtsauffassungen zu kämpfen.

Die Prozesse sind insgesamt zu langwierig, und effektive Medikamente kommen dadurch zu spät auf den Markt.

(Folie 14/15)

Zum Abschluss möchte ich Ihnen ein kleines Beispiel zeigen. Dabei möchte ich Sie nicht mit bürokratischen Einzelheiten langweilen, sondern Ihnen eine Zeitvorstellung geben. Die Entwicklung einer klinischen Phase-II-Studie mit allen Vorlagen der bürokratischen Gremien dauert im ersten Anlauf 14 Monate. Bis man diese Studie am Start hat, vergehen sechs Jahre. Bemerkenswert ist, dass die Zeit, einen Versicherer für eine solche Studie zu finden, über ein Jahr in

Anspruch genommen hat. Bei diesen Entwicklungszeiten im Zeitalter einer evidenzbasierten Medizin ist es uns nicht möglich, die neuen Forschungsergebnisse schnell genug an den Patienten bringen.

Dieses Foto hat mir eine Kollegin aus Kiel geliehen. 1999 haben wir eine Studie eingereicht. Auf der linken Seite sehen Sie den damaligen Papierbedarf: ein Protokoll, ein Anschreiben, fertig. 2008 wurde die gleiche Studie erneut eingereicht, und die Kollegin hat ein Foto der Bürokratieordner gemacht, die dafür erforderlich waren. Dieses Foto zeigt mehr als alle Daten.

(Folie 16)

Die Konsequenz ist: Wir konnten bislang unter weniger bürokratischen Bedingungen und Kosten von 1.500 Euro pro Patient klinische Studien durchführen, die Gesamtkosten in Deutschland liegen bei 2,7 Millionen Euro. In Zukunft werden die Kosten pro Patient bei circa 15.000 Euro liegen und die Gesamtkosten geschätzt bei circa 13,5 Millionen Euro. Da das Geld endlich ist, wird dies wahrscheinlich dazu führen, dass wir solche Zahlen wie 1.800 Patienten in klinischen Studien in Zukunft nicht mehr erreichen können.

(Folie 17)

Zu den möglichen Lösungswegen: Hilfreich wäre eine generelle Definition von Qualifikation. Einen großen Teil der Bürokratie machen die Wiederanmeldungen von Prüfürzten aus. Wir wünschen uns zumindest bei den öffentlichen Behörden einen Gebührenverzicht für die spendenfinanzierten Therapieoptimierungsstudien. Es müsste ausreichende Anreize für die Pharmaindustrie geben. Öffentliche Mittel für translationale Forschung sollten auch die Kinder in den Vordergrund stellen. Wir brauchen europäische Netzwerke für präklinische und frühe klinische Forschung; diese entstehen bereits. Wir brauchen Netzwerke für pädiatrische Pharmakovigilanz, also Überprüfung von Medikamentenwirkungen. Wir brauchen – und auch das ist schon

angestoßen – pädiatrische Expertise in allen Gremien. In der Ethikdiskussion muss die Verpflichtung zur Versorgung von Kindern mit den besten Medikamenten, die verfügbar sind, berücksichtigt werden.

(Folie 18)

Abschließen möchte ich mit einem Foto meiner Wiener Kollegen aus dem St.-Anna-Spital, die ein solches Plakat gemacht haben. Das ist das, was uns bei jeder ethisch-theoretisch-philosophischen Diskussion leiten sollte: Ich will leben! Das ist das, was wir für die Kinder erreichen müssen, und was dazu zu tun ist, müssen wir tun. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

(Applaus)

4. Vortrag zur nationalen rechtlichen Situation

Prof. Dr. iur. Taupitz [Mitglied des Deutschen Ethikrates]

(Folie 1)

Jetzt stehe ich wieder vor Ihnen um Ihnen, um Ihnen einen kurzen Überblick über die Rechtslage zu geben im Anschluss und in Ergänzung dessen, was Herr Rascher vorgetragen hat.

(Folie 2)

Zentrale Voraussetzung jeder Forschung am Menschen ist die Einwilligung des Betroffenen. Zentrale Voraussetzung der Einwilligung ist die Einwilligungsfähigkeit. Es gibt allerdings kein gesetzlich festgelegtes Alter, ab wann bei Kindern oder Jugendlichen diese Einwilligungsfähigkeit gegeben ist. Die Rechtsprechung und einige Gesetze formulieren mehr oder weniger sinngemäß, dass einwilligungsfähig ist, „wer in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Maßnahme jedenfalls in groben Zügen zu erfassen, das Für und Wider der Maßnahme abzuwägen und seinen Willen hiernach auszu-

richten“. Man muss also verstehen, man muss abwägen können und sich nach diesem Abwägen eine Meinung bilden können. Nun wissen wir alle, dass die Menschen in unterschiedlichem Maße in der Lage sind, zu verstehen, abzuwägen und einen eigenen Willen zu bilden. Deswegen ist es so schwierig, das bei den einzelnen Menschen dingfest zu machen. Es gibt eine Faustformel der Rechtsprechung, wonach etwa ab 16 Jahren ein Jugendlicher ausreichend dazu in der Lage ist, unter 14 Jahren in der Regel nicht.

(Folie 3)

Aber: Die Menschen können in unterschiedlichem Ausmaß erfassen, abwägen und ihren Willen danach ausrichten. Wir müssen aber eine Ja-Nein-Entscheidung treffen. Es reicht uns nicht, zu sagen: Der eine Mensch kann das etwas besser, der andere Mensch etwas schlechter, sondern die Frage ist: Ist dieser Mensch einwilligungsfähig? Dann entscheidet er selbst für sich. Oder ist er nicht einwilligungsfähig? Dann entscheiden seine Eltern als gesetzliche Vertreter. Hopp oder top, entweder das eine oder das andere.

Es gibt also eine Schwelle, ab der die Einwilligungsfähigkeit zu bejahen ist oder noch nicht zu bejahen ist. Hier haben wir das Problem, dass diese Grenze der geforderten Fähigkeiten, diese Schwelle von Rechts wegen nicht hinreichend festgelegt ist. Der Mensch muss ausreichend in der Lage sein, zu verstehen, abzuwägen und seinen Willen zu bilden, aber was heißt ausreichend?

Konsequenz ist, dass die Verantwortung weitgehend auf die Medizin abgeschoben wird, indem der jeweilige Arzt, der den Patienten, den Jugendlichen, den Minderjährigen behandelt, sich fragen muss: Versteht er genug? Kann er genügend abwägen? Kann er seinen Willen genügend bilden? – Was auch das immer heißen mag.

(Folie 4)

Ich komme zu den Voraussetzungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln, die im deutschen Arzneimittelgesetz geregelt sind. Wichtig ist: Es gibt ein kumulatives Zusammenwirken verschiedener Schutzkriterien. Es gibt also nicht ein einziges Schutzkriterium, das dafür sorgt, dass Kinder ausreichend sicher mit Arzneimitteln in der klinischen Prüfung versorgt werden, sondern verschiedene Kriterien, die zusammenwirken.

Zunächst gibt es eine Reihe objektiver Kriterien. Zum Beispiel muss eine Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden, bevor eine solche Studie durchgeführt wird, wenn sie geplant wird. Es muss medizinisch vertretbar sein, dass man dem Jugendlichen dieses Medikament verabreicht in der Hoffnung auf einen Nutzen und in der Erwartung, dass damit kein großes Risiko verbunden ist. Die Prüfstellung, an der diese Prüfung durchgeführt wird, und der Prüfer müssen personell, apparativ und organisatorisch geeignet sein, diese klinische Prüfung durchzuführen. Das Arzneimittel muss vorher pharmakologisch-toxikologisch geprüft worden sein, insbesondere in Tierversuchen. In der Regel geht man nicht gleich an den Menschen und natürlich nicht gleich an die Schwächsten, die Kinder, sondern versucht zunächst in Tierversuchen herauszufinden, wie dieses Medikament wirkt beziehungsweise welche unerwünschten Wirkungen es hat.

Die zweite Kategorie von Schutzkriterien sind verfahrensförmige Sicherungen. Jede klinische Prüfung muss von der Bundesoberbehörde, zum Beispiel vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, genehmigt werden. Die zweite verfahrensförmige Sicherung ist die Zustimmung einer Ethikkommission. Somit müssen zwei unabhängig voneinander agierende Kommissionen grünes Licht geben, bevor ein Arzneimittel klinisch geprüft werden darf. Wenn man ein hinreichendes Sicherheitsniveau

herbeiführen möchte, kann man das nicht von heute auf morgen entscheiden. Bei uns in der Heidelberger Ethikkommission beraten wir über jede Studie in einer gemeinsamen Sitzung. Wir treffen uns alle 14 Tage. Also müssen Sie bei uns maximal vier Wochen auf ein Votum warten – das ist, glaube ich, nicht zu lange.

Es gibt eine dritte Kategorie von Schutzkriterien, nämlich diejenigen, die auf das individuelle Selbstbestimmungsrecht des Betroffenen, des Patienten bezogen sind. Zunächst einmal muss der Betroffene aufgeklärt werden, was mit ihm geschehen soll. Er muss die Einwilligung in die Teilnahme geben. Diese Einwilligung muss ohne Nachteile jederzeit widerruflich sein. Wenn also jemand während der Studie aussteigen möchte, weil es ihm zu gefährlich wird, hat er jederzeit das Recht dazu. Nur die Einwilligung in die Datenverwendung ist nach dem Arzneimittelgesetz nicht widerruflich, damit zum Beispiel der Forscher einem Patienten, bei dem nicht das gewünschte Ergebnis herausgekommen ist, diesen Patienten nicht veranlasst, aus der Studie auszusteigen, damit man letztlich nur positive Ergebnisse in der Studie hat. Die Datensicherheit soll auf alle Fälle hergestellt werden.

(Folie 5)

Zusätzlich zu dem, was ich Ihnen gerade gesagt habe, gibt es besondere Schutzkriterien bei Minderjährigen, bei dieser besonders schutzbedürftigen Gruppe. Betrachten wir die Forschung mit gesunden Minderjährigen, das heißt, mit Minderjährigen, die nicht an der Krankheit leiden, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll; ein Kind hat also keine Krankheit, soll aber im Hinblick beispielsweise auf Kinderkrankheiten in eine Studie einbezogen werden. Laut Arzneimittelgesetz ist dies nur zulässig zur Entwicklung von Arzneimitteln, zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen. Diagnostika und präventiv wirkende Arzneimittel dürfen an gesunden Minderjährigen getestet werden. Man darf an einem

gesunden Minderjährigen aber kein Therapeutikum, kein zur Behandlung einer Krankheit wirkendes Arzneimittel testen, dafür soll man die kranken Minderjährigen einsetzen. Man darf es nur, wenn die Anwendung dieses Diagnostikums oder dieses präventiv wirkenden Arzneimittels bei dem konkreten Minderjährigen indiziert ist – da werde ich nachher die Mediziner noch fragen, wann das der Fall ist. Wann kann man zum Beispiel sagen, dass ein Impfstoff bei einem Minderjährigen indiziert ist? Wenn er in ein gefährdetes Gebiet reist? Oder wenn es generell um Kinderkrankheiten, Polio oder so etwas geht? Wann ist das bei dem konkreten Minderjährigen indiziert?

Die klinische Prüfung mit Minderjährigen muss alternativlos sein. Es darf nicht möglich sein, dieses Diagnostikum oder präventiv wirkende Arzneimittel an Erwachsenen zu testen. Der gesetzliche Vertreter, sprich die Eltern, müssen aufgeklärt werden. Der gesetzliche Vertreter muss einwilligen, also die Eltern müssen explizit, also schriftlich zustimmen, und zwar müssen sie gemäß dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen handeln, soweit ein solcher mutmaßlicher Wille feststellbar ist. Die Eltern dürfen also nicht nach eigenem Gutdünken entscheiden, sondern sie müssen sich fragen: Was würde wohl mein Kind wollen, wenn ich es fragen könnte, wenn es jetzt verantwortlich handeln könnte?

Auch der Minderjährige muss seinem Alter gemäß aufgeklärt werden. Nicht nur die Eltern werden aufgeklärt und erteilen ihre Einwilligung, sondern auch der Minderjährige muss aufgeklärt werden, und eine Ablehnung des Minderjährigen ist beachtlich. Wenn ein Sechs- oder Achtjähriger also sagt: „Ich will an dieser Studie nicht teilnehmen“, dann soll die Teilnahme dieses Minderjährigen nicht vorgesehen werden. Also: Der Minderjährige hat ein Vetorecht. Seine Einwilligung ist nicht notwendig und auch nicht rechtswirksam, wenn er einwilligungsunfähig

ist, aber er kann wenigstens sagen: „Mit mir bitte nicht.“

Schließlich: Wenn der Minderjährige einwilligungsfähig ist, dann ist seine Zustimmung, seine Einwilligung erforderlich.

(Folie 6)

Damit zu den Besonderheiten bei Minderjährigen, die an der konkreten Krankheit leiden, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, die Krebspatienten von Frau Dr. Eggert beispielsweise. Notwendig ist ein individueller Nutzen. Nur wenn dieses Kind voraussichtlich von der Arzneimitteltherapie profitieren wird, darf das Arzneimittel bei ihm angewandt werden.

Es gibt aber eine Ausnahme: Auch ein Gruppennutzen reicht aus, ein direkter Nutzen für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden. Zusätzlich muss diese Forschung zur Bestätigung anderweitig gewonnener Daten unbedingt erforderlich sein. Das heißt: Daten aus der Erwachsenenforschung müssen hinreichend deutlich belegen, dass man jetzt auch mit Kindern hoffentlich einen therapeutischen Nutzen durch dieses Medikament erzielen kann. Die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet. Er muss also an dieser Krankheit tatsächlich leiden, damit man ihn behandeln darf. Die zentrale Voraussetzung ist: Risiko und Belastung müssen minimal sein.

Ein Gruppennutzen kann also genügen beispielsweise bei Krebspatienten, wenn andere an Krebs erkrankte Kinder hoffentlich davon einen Nutzen haben, aber diese verschiedenen Voraussetzungen müssen kumulativ erfüllt sein.

Das alles gilt aber nicht für Minderjährige, die nicht altersbedingt einwilligungsunfähig sind, sondern zum Beispiel wegen Krankheit oder Behinderung. Wenn also ein krebskrankes Kind zusätzlich durch einen Unfall einwilligungsunfähig

ist und man kann es nicht aufklären, weil es einen Unfall gehabt hat, dann darf es in diese Krebstherapie nicht einbezogen werden. Oder wenn es sich um ein geistig behindertes Kind hat, wird es wie ein Erwachsener behandelt, das heißt: Ein Gruppennutzen reicht nicht aus.

(Folie 7)

Wir haben somit eine Reihe strenger Vorschriften in unserem Arzneimittelgesetz und somit ein hohes Schutzniveau zugunsten von Minderjährigen in Deutschland – vielleicht zu hoch, weil die Forschung zu sehr behindert wird, das war das Credo von Frau Eggert, oder zu niedrig, indem in bestimmtem Umfang auch Forschung zulässig ist, die dem konkreten Minderjährigen nicht nützt. Das wird einer der Punkte sein, die wir in den ethischen Vorträgen sicherlich dargelegt bekommen und die wir nachher in der Diskussion weiter behandeln werden. Vielen Dank.

5. Vorträge zur ethischen Problematik

**Prof. Dr. med. Georg Marckmann, MPH
[Institut für Ethik, Geschichte und
Theorie der Medizin, Ludwig-
Maximilians-Universität München]**

(Folie 1)

Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich werde Ihnen in den kommenden zehn Minuten einen Überblick geben über die ethischen Fragen, die mit der Forschung mit Kindern verbunden sind. Sie werden sehen, dass es in den meisten Bereichen eine breite Konvergenz zwischen ethischer und rechtlicher Betrachtung gibt.

(Folie 2)

Der Hintergrund ist, wie schon mehrfach angesprochen: Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Die Ergebnisse aus Erwachsenenstudien

sind daher nicht auf Kinder übertragbar. Wir brauchen folglich Studien mit Kindern, um den Kindern eine wirksame und sichere Behandlung zukommen lassen zu können. Der Verzicht auf Studien mit Kindern wäre ethisch unvertretbar: Wir würden den Kindern erhöhte Risiken durch ungetestete Medikamente zumuten – was gegen das Prinzip des Nichtschadens verstößt – und ihnen nützliche Therapien vorenthalten, was dem Prinzip des Wohltuns widerspricht.

Es ist deswegen weithin unkontrovers, dass man Forschung mit Kindern machen muss, so wie man das mit den Erwachsenen tut. Ich habe hier zwei Hauptvoraussetzungen herausgegriffen, wann Forschung mit Menschen allgemein legitim ist. Zum einen muss das Nutzen-Schaden-Verhältnis vertretbar sein und zum anderen müssen die Versuchspersonen nach entsprechender Aufklärung in die Versuchsteilnahme eingewilligt haben.

Nun sind Minderjährige psychisch und physisch besonders verletzlich, sodass die Anforderungen an die Abschätzung von Nutzen und Risiken der Studie besonders hoch sind. Und Minderjährige sind eingeschränkt oder nicht einwilligungsfähig, womit die zweite Voraussetzung nicht in vollem Maße erfüllt ist. Damit ist Forschung mit Kindern durchaus ethisch problematisch.

(Folie 3)

Eigentlich müsste man den Untertitel zu dieser Veranstaltung umformulieren: Arzneimittelforschung mit Kindern – ethisch geboten *und* bedenklich, beides gleichermaßen.

Dieser ethische Grundkonflikt, der sich in der Formulierung wiederfindet, ist nicht auflösbar. Es gibt ethische Konfliktkonstellationen in der Medizin, die wir weitgehend auflösen können. Bei der Forschung am Menschen, nicht nur bei Kindern, ist dies jedoch nicht möglich. Wir können nur durch Regulierung versuchen, mit diesem Konflikt angemessen umzugehen.

Dazu gehört zum einen die Definition von materialen und inhaltlichen Kriterien, wann Forschung am Menschen legitim ist. Diese sind enthalten in der Deklaration von Helsinki als maßgebliches internationales ethisches Dokument, darüber hinaus in EU-Verordnungen und im Arzneimittelgesetz.

Zum anderen brauchen wir ein klar definiertes Vorgehen. Wir brauchen prozedurale Vorgaben, vor allem deshalb, weil – wie Sie noch sehen werden – die ethischen Kriterien mit einem Ermessensspielraum verbunden sind und weil man häufig Abwägungen treffen muss, die man nicht kriterial eindeutig vorgeben kann. Ich habe hier exemplarisch die Prüfung durch Ethikkommissionen aufgeführt.

Ethische Herausforderungen ergeben sich nun zum einen im Hinblick auf den Schutz minderjähriger Versuchspersonen, im Hinblick auf das Nutzen-Schaden-Verhältnis, die informierte Einwilligung und die Frage, ob eigennützige, gruppennützige oder sogar rein fremdnützige Forschung zulässig ist. Das ist die eine Linie ethischer Herausforderungen, die zweite ist die Ermöglichung pädiatrischer Forschung. Wir sind ethisch verpflichtet, es zu ermöglichen, dass ethisch vertretbare Forschung durchgeführt werden kann.

(Folie 4)

Zunächst einige Anmerkungen zur Nutzen-Schaden-Abwägung. Wir sind verpflichtet, Kindern die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Ist es aber legitim, ein Kind zum Beispiel in eine randomisierte Studie einzuschließen, wo das Kind nach dem Zufallsprinzip die eine oder andere Therapie bekommt?

Eigentlich ist das nur zulässig, wenn man davon ausgeht, dass beide Arme dieser Studie gleichwertig sind, dass das Kind also nicht schlechter behandelt wird. Aber bei der Umsetzung gibt es Probleme: Was ist der Beurteilungsmaßstab? Ist es das Urteil des einzelnen Arztes, eines Exper-

tenkollektivs oder orientiert man sich an der wissenschaftlichen Literatur? Einige Kritiker halten diese Anforderung der „equipoise“ für zu restriktiv. Es würde bestimmte Forschung unmöglich machen, von der andere Kinder aber profitieren könnten.

Bei den Risiken und Belastungen erscheint es mir sinnvoll, zwischen den Risiken und Belastungen durch das untersuchte Medikament und diejenigen durch die studienbedingte Beobachtung der Effekte zu unterscheiden. Bei den (therapeutischen) Risiken und Belastungen durch das zu prüfende Medikament ist eine Abwägung ethisch vertretbar mit dem Schweregrad und der Gefährlichkeit der Erkrankung sowie dem potenziellen Eigennutzen durch die Studienteilnahme.

Anders sieht es aus mit den Risiken und Belastungen, die durch die Studie selbst, also durch das Monitoring der Wirkungen, hervorgerufen werden. Hier geht man in der Regel davon aus, dass diese Belastungen nur minimal sein dürfen. Aber wie kann man hier eine Obergrenze definieren? Frau Wiesemann wird darauf noch eingehen.

Die ethische Forderung lautet also, sorgfältig Nutzen, Risiken und Belastungen zu ermitteln und zu bewerten. Bei dieser Einzelfallabwägung spielen die Ethikkommissionen als Kontrollinstanz eine wichtige Rolle.

(Folie 5)

Wie sind nun Studien ohne einen individuellen Nutzen für die Versuchsperson zu beurteilen? Das Ergebnis dieser Studien ist der reine Erkenntnisgewinn; die Studienteilnehmer haben kein direktes Nutzenpotenzial. Wann sind solche Studien ethisch vertretbar? Auch hier gibt es eine breite Konvergenz zwischen Ethik und Recht.

Gefordert ist ein Gruppennutzen; dies ist beispielsweise in der Deklaration von Helsinki kodifiziert: „Die Forschung muss erforderlich

sein für die Förderung der Gesundheit der Population, der die Versuchsperson angehört“. Das ist aber noch nicht konkret genug. Man könnte fragen: Bezieht sich dies auf eine gleiche Altersgruppe und/oder ein gleiches Krankheitsbild? Die Deklaration von Helsinki scheint hier etwas weiter gefasst zu sein als die Regelung im Arzneimittelgesetz, dem zufolge es einen direkten Nutzen für Patienten mit der gleichen Erkrankung geben muss.

Die zweite Voraussetzung ist: minimales Risiko und minimale Belastungen. So ist es auch im Arzneimittelgesetz festgelegt. Es ist ethisch geboten, hier eine niedrigere Schwelle bei Risiken und Belastungen vorzusehen, weil die Versuchsperson von der Studienteilnahme nicht profitieren kann. Aber die Frage ist auch hier: Was ist die Obergrenze dieser minimalen Risiken und Belastungen? Eine Frage, die man ebenso kontrovers diskutieren kann, lautet: Soll es – wie im Arzneimittelgesetz – eine *absolute* Schwelle geben, die nicht abgewogen werden darf? Oder ist es vielleicht legitim, die Belastungen und Risiken der Versuchsperson gegenüber dem Erkenntnisgewinn und dem erhofften Gruppennutzen abzuwägen?

Sehr kontrovers – und von den meisten auch abgelehnt – wäre eine rein fremdnützige Forschung mit Minderjährigen, von der nicht einmal die Gruppe der Betroffenen profitieren kann.

(Folie 6)

Die zweite Voraussetzung neben der Nutzen-Risiko-Abwägung ist die informierte Einwilligung. Was ist hier aus ethischer Sicht zu fordern? Sofern die Kinder nicht einwilligungsfähig sind, auf jeden Fall die stellvertretende informierte Einwilligung der Eltern; der Fokus sollte auf dem Kindeswohl liegen. Ich halte es nicht für sinnvoll, hier von einem mutmaßlichen Willen zu sprechen. Einen mutmaßlichen Willen kann man nur entwickeln, wenn man einmal entscheidungs-

fähig war und sich zu einer vergleichbaren Situation geäußert hat. Das Wohlergehen des Kindes muss hier im Mittelpunkt der Überlegungen stehen, also die Fürsorgeperspektive. Selbstverständlich sind die Zumutungen an Risiken und Belastungen deutlich restriktiver, als wenn eine einwilligungsfähige Versuchsperson selbst entscheidet, ob sie an einer Studie teilnimmt oder nicht.

Darüber hinaus ist immer eine altersentsprechende Aufklärung und Einbeziehung der minderjährigen Versuchsperson erforderlich. Wenn sie einwilligungsfähig ist, also bei ausreichender Einsichtsfähigkeit, kann die minderjährige Person wirklich einwilligen im Sinne eines Consent; wenn nicht, sollte zumindest die Zustimmung (Assent) eingeholt werden. Dabei sollte ein Dissent, also eine Ablehnung der Studienteilnahme, in Bezug auf das Alter früher respektiert werden, vor allem, wenn es sich um eine gruppennützige Studie handelt.

Hier taucht die Frage auf: Was sind die Kriterien einer *hinreichenden* Zustimmungsfähigkeit? Man müsste auch fragen: Wann geht die Zustimmungsfähigkeit in die Einwilligungsfähigkeit über? Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob man immer die explizite Zustimmung benötigt oder ob es ausreicht, dass das Kind keine Ablehnung äußert.

Meiner Ansicht nach liegen bei Aufklärung und Einwilligung/Zustimmung die Hauptherausforderungen in der praktischen Umsetzung. Rein normativ sind die ethischen Anforderungen wenig umstritten. Aber die Umsetzung erfordert eine erhebliche Kompetenz der Akteure.

(Folie 7)

Wie eingangs bereits angedeutet ist es ethisch geboten, gute Forschung mit Kindern zu ermöglichen. Aufgrund der ökonomischen Interessen der Hersteller werden aber wichtige Gesundheitsbedürfnisse der Kinder vernachlässigt.

Es gibt verschiedene Versuche, diese Situation zu verbessern, Herr Rascher hatte das ausführlich dargelegt. Frau Eggert hatte darauf hingewiesen, dass die regulatorischen Anforderungen vor allem für die nicht industriefinanzierte Forschung sehr hoch sind. Hier ist die öffentliche Hand gefordert, angemessene regulatorische, finanzielle und personelle Voraussetzungen für wissenschaftsinitiierte Forschung zu schaffen, ebenso eine leistungsfähige Infrastruktur wie zum Beispiel pädiatrische Studienzentren.

Für einen weiteren wichtigen Punkt halte ich die unzureichende Evidenz zu Nutzen und Sicherheit nach der Zulassung. Wir brauchen nach der Zulassung vom Sponsor unabhängige Studien. In der pädiatrischen Onkologie ist es, wie Frau Eggert gezeigt hat, üblich, Kinder in klinischen Studien zu behandeln, die aufgrund der kleinen Kollektive in der Regel multizentrisch angelegt sind. Dieses Modell könnte auf andere Bereiche ausgeweitet werden.

(Folie 8)

Eine kurze Zusammenfassung: Studien mit Minderjährigen bergen einen strukturellen ethischen Konflikt, der nicht auflösbar ist, sondern nur reguliert werden kann. Es findet ein Paradigmenwechsel statt. Herr Boos hat das schön formuliert: „Die Ausgrenzung von Kindern unter dem Deckmantel des *Schutzes vor Forschung* wird beendet und in *Schutz durch Forschung* gewandelt. Dieser Schritt ist mutig, aufwendig und bedarf kontinuierlicher Analyse.“

Es ist deutlich geworden, dass alle ethischen Herausforderungen in der Anwendung einen Ermessensspielraum bieten und zum Teil schwierige Abwägungen erfordern. Somit lautet eine der wichtigsten ethischen Anforderungen, dass die beteiligten Akteure die erforderliche fachliche und ethische Kompetenz für die Durchführung von klinischen Studien mit

Kindern aufweisen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

(Applaus)

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann
[Institut für Ethik und Geschichte der
Medizin, Georg-August-Universität
Göttingen]

(Folie 1)

Lieber Herr Taupitz, meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir haben einige beeindruckende Vorträge über die Komplexität der Forschung mit Kindern und Jugendlichen gehört. Eine Perspektive fehlt, und das ist die der Eltern, der Kinder und der Jugendlichen selbst auf dieses so wichtige Thema. Was denken Eltern, die verantwortlich sind für den Studieneinschluss ihres Kindes? Und was denken die beteiligten Probanden, nämlich die Kinder und Jugendlichen selbst, über Forschung? Dieses Gebiet ist leider nicht ausreichend erforscht. Dennoch kann ich Ihnen einige Studien vorstellen, die danach gefragt haben, Das sind für mich die leitenden Fragen, also die Frage, die ich als Medizinethikerin an die Praxis der Forschung stelle, um herauszufinden, ob die Kriterien, die wir anwenden, angemessen sind oder nicht.

(Folie 2)

Zunächst einmal stellt sich die Frage: Sind Eltern bereit, ihre Kinder an Forschungsvorhaben teilnehmen zu lassen? Wie ist ihre Einstellung dazu? Und wenn sie dazu bereit wären, sind sie eigentlich unter den Stressbedingungen, die die Erkrankung ihres Kindes für sie bedeutet – es geht ja hier um schwerwiegendste Erkrankungen, beispielsweise um Frauen, deren Kinder unmittelbar nach der Geburt auf die Intensivstation müssen –, frei von Zwang, zu entscheiden? Und sind sie in dieser Situation einwilligungsfähig? Ganz wichtig ist natürlich,

wie Kinder und Jugendliche selbst die Teilnahme an Forschungsvorhaben beurteilen.

(Folie 3)

Wir haben vom Off-Label-Use gehört, also der Tatsache, dass in Deutschland Medikamente an Kinder verabreicht werden müssen, die nicht ausreichend für Kinder getestet sind und deren Nebenwirkungen deswegen nicht ausreichend bekannt sind. Wir haben gerade gehört, dass beim Off-Label-Use eine Verdoppelung der Nebenwirkungsrate angenommen wird. In einer Studie, in der wir Eltern von gesunden und kranken Kindern befragt haben, haben wir uns dafür interessiert, was Eltern eigentlich über Off-Label-Use wissen. Sind sie über diese Tatsache, die ja ein wichtiges Motiv für die Durchführung von Studien ist, informiert?

Wir haben den Eltern folgende Aussage vorgelegt: „Kinder bekommen in einigen Fällen von Ärzten Arzneimittel verschrieben, die nicht für sie getestet und zugelassen sind.“ Sie sollten einschätzen, ob das stimmt oder nicht. Es gibt zwei verschiedene Gruppen: Eltern kranker Kinder und Eltern gesunder Kinder. Nur etwa ein Drittel der Eltern aus beiden Gruppen weiß, dass es den Off-Label-Use gibt. Ein weiteres Drittel hält es für nicht richtig, also für keine Möglichkeit, und ein weiteres Drittel ist in dieser Frage unentschieden.

Für uns ist bemerkenswert, dass es keinen großen Unterschied gab zwischen den Eltern kranker Kinder und den Eltern gesunder Kinder. Eine der Schlussfolgerungen daraus ist: Es wird zu wenig über diesen Sachverhalt aufgeklärt, auch nicht die Eltern, die mit ihren Kindern in Kontakt mit Medizinerinnen kommen, und damit fällt auch eine wichtige Information, ein Motiv für die Eltern weg.

(Folie 4)

Wir haben die Eltern auch gefragt: „Würden Sie Ihr Kind an einer Studie teilnehmen lassen?“ Wir haben diese Studien in sehr einfachen Vignetten

geschildert. Es gibt ein klassisches Studien-szenario, das Add-on-Szenario: Man führt eine Standardbehandlung durch und gibt ein zu testendes Medikament oder ein Placeboszenario hinzu, testet also ein neues Medikament gegen ein Placebo.

Das ist das Ergebnis. Man kann einen deutlichen Unterschied erkennen: Eltern kranker Kinder sind viel eher bereit, ihr Kind – theoretisch – an einer Studie teilnehmen zu lassen, sowohl an der Add-on-Studie als auch an der Placebo-studie (das ist die Gruppe A, die ersten beiden Säulen). Die Eltern gesunder Kinder sind viel zurückhaltender. Das ist naheliegend: Zum einen haben Eltern kranker Kinder ein besseres Verständnis dafür, wie wichtig gut getestete Medikamente sind, und sie sehen die anderen kranken Kinder in den Krankenhäusern und erkennen die Notwendigkeit, sich nicht nur für das eigene Kind zu engagieren, sondern auch für die anderen kranken Kinder.

Für uns wurde es besonders interessiert, als wir beide Faktoren kombinierten: Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Bereitschaft von Eltern, ihr Kind an einem Studienszenario teilnehmen zu lassen, und ihrem Wissen über Off-Label-Use? Doppelt so viele Eltern sind bereit, ihre Kinder an einer Studie teilnehmen zu lassen, wenn sie über Off-Label-Use Bescheid wissen. Hier besteht ein eindeutiger Zusammenhang, der schlüssig und vernünftig ist.

Die erste Schlussfolgerung ist: Es ist wichtig, dass die Bevölkerung, dass Eltern über diesen Fakt ausreichend aufgeklärt werden. Hier schafft man eine wichtige Basis für weitere Studien.

(Folie 5)

Das war ein hypothetisches Szenario, aber es gibt Studien, bei denen Eltern befragt wurden, die an Studien teilnehmen oder teilgenommen haben. Was sind die Gründe dafür? Warum geben die Eltern ihre Einwilligung, dass ihr Kind an einer Studie teilnimmt? Ich stelle Ihnen nur

eine Studie vor. Diese ist deswegen interessant, weil sie als Metaanalyse durchgeführt wurde. Dabei wurden 16 vorliegende Studien untersucht, ob es wiederkehrende Gründe gibt. Dabei haben Fisher et al. Folgendes festgestellt:

Wichtiges Motiv für Eltern ist, dass sie das Gefühl haben, sie haben keine Wahl. Das gilt vor allen Dingen für schwerwiegende Erkrankungen. Die Antworten der Eltern waren dann: „Ich hatte keine Wahl“, „Es gab keine Alternative“, „They had no choice“. Wenn ich das Beste für mein Kind wollte, musste ich da mitmachen.

Ein weiteres wichtiges Motiv für Eltern ist, dass sie Nutzen und Risiko gegeneinander abgewogen und gesagt haben: Der Nutzen ist groß genug für mein Kind. Die Fähigkeit des Kindes, mit den Studienbedingungen zurechtzukommen, fanden sie sehr wichtig. Sie hatten altruistische Überlegungen. Hierunter fand sich allerdings auch der Wunsch, dem Klinikarzt einen Gefallen zu tun. Es ist wohl nicht korrekt, das unter Altruismus zu fassen, aber das haben die Auswerter in diesem Fall getan. Und schließlich ein letztes Motiv: Zugang zu kostenfreier Behandlung. Eingeschlossen waren ja auch Studien aus den USA, dort spielt das eine große Rolle – zum Glück nicht in Deutschland.

Das erste Motiv ist jedoch etwas, was uns Sorgen bereiten muss. Wenn Eltern das Gefühl haben, es gibt keine Alternative, dann gibt es auch keine wirklich freie Wahl, und Fisher et al. sagen zu Recht: Die Aufklärung über alternative Behandlungsmöglichkeiten ist in dieser Situation existenziell.

Welche Gründe kann es geben, dass Eltern sagen: „Ich habe keine Wahl“? Die schwere Krankheit kann Eltern in eine solche Stresssituation versetzen, dass sie kopflos werden. Diese These wird von Kinderärzten immer wieder diskutiert, vor allem in der Neonatologie. Da wird ein Frühgeborenes auf die Welt gebracht, das schwer krank ist, und die Mutter hat noch die

Auswirkungen der Geburt oder des Kaiserschnitts zu bewältigen. Ist eine solche Person eigentlich einwilligungsfähig? Ist sie frei, zu entscheiden?

(Folie 6)

Dazu gibt es eine interessante Studie, die Euricon-Studie. Sie hat 200 Eltern und 106 Neonatologen in neun verschiedenen europäischen Ländern retrospektiv befragt. Dabei ging es um Eltern, die ihr Kind an einer Studie haben teilnehmen lassen. Die Frage war: Wie viele der Befragten waren der Meinung, dass Eltern ihre Entscheidung nicht freiwillig trafen?

Es ist interessant, wenn Sie die Ergebnisse der Neonatologen und der Eltern betrachten. Die Neonatologen waren der Meinung: Über die Hälfte der Eltern sind in ihrer Entscheidung nicht frei gewesen. Die Notsituation sei zu groß gewesen. Die Eltern sahen das nicht so, sondern waren wesentlich optimistischer in Bezug auf ihre eigene Situation. Nur 10 Prozent sagen: „Nein, ich habe nicht wirklich einen klaren Kopf gehabt, ich konnte nicht frei entscheiden.“ Die übergroße Mehrheit war der Meinung: Das geht, auch in dieser Situation. Das ist durchaus eine beruhigende Nachricht.

(Folie 7)

Dies erhärtet sich, wenn man die anderen Fragen der Euricon-Studie betrachtet. So wurde zum Beispiel gefragt: Sollen der Arzt nicht lieber alleine entscheiden? Ist das nicht besser? Denn er hat Vernunft, er hat Ruhe, er kennt sich aus. Auch hier sagt immerhin noch ein Drittel der Neonatologen: Das ist besser so. Aber hiermit sind die Eltern ganz und gar nicht einverstanden: Nur 10 Prozent der Eltern würden eine solche Variante begrüßen. Diese Tendenz wird noch einmal durch die Frage bekräftigt: War es richtig, um Einwilligung gebeten zu werden? Die Eltern sagten zu fast 100 Prozent: „Das war richtig so, wir wollen das entscheiden.“

(Folie 8)

Das ist eine retrospektive Studie. Ich kann Ihnen auch eine prospektive Studie vorstellen, also eine Studie, die die Eltern zu dem Zeitpunkt untersucht hat, wo sie ihre Einwilligung geben. Diese Studie hat gezielt nach einem harten Parameter gefragt, nach etwas, was man objektivieren kann: nach der Einwilligungsfähigkeit der Eltern.

Die Frage, ob die Eltern objektiv einwilligungsfähig sind, wenn sie gefragt werden, ist vor allem dann wichtig, wenn die Eltern unter Stress sind, wie in der Neugeborenenmedizin. Hier ging es um drei verschiedene Studien, in die 35 Eltern eingeschlossen worden sind, die ein sehr krankes Kind bekommen hatten. Insgesamt wurden 55 Interviews geführt. Hierbei gibt es ein Instrument, um die Einwilligungsfähigkeit zu messen: den MacCAT Clinical Research Test. Auf die Details gehe ich nicht weiter ein. Am Ende ergibt sich ein Wert für drei verschiedene Einzelkriterien. Bei einem Vergleich sieht man, dass Eltern nicht weniger einwilligungsfähig sind als eine gesunde Kontrollpopulation, die nicht unter Stress steht. Sie erreichen die gleichen Werte in Bezug auf logisches Denken, Bewertung und Verständnis dessen, was das Problem ist.

Zum Vergleich: Schizophrene Patienten erreichen hier deutlich schlechtere Werte. Unsere Schlussfolgerung muss an dieser Stelle sein: Eltern *sind* einwilligungsfähig und sie *wollen* auch einwilligen.

(Folie 9)

Ich habe viel über die Eltern erzählt, aber die große Frage ist natürlich: Was denken die Kinder eigentlich über Forschung in dieser Situation? Hier muss ich Sie jedoch enttäuschen: Es gibt traurig wenig Studien zu dieser Frage. Während bei den Studien zu Studien immerhin eine zweistellige Zahl zusammenkommt, können Sie Studien, die sich mit Kindern

und Jugendlichen befassen, an einer Hand abzählen. Das ist wirklich bitter.

Ich stelle Ihnen nur zwei vor. Bei der einen wurden 667 gesunde Kinder zwischen 6 und 16 Jahren gefragt, die an einer nichttherapeutischen Studie zu Wachstumshormonmarkern teilgenommen haben. Teil der Studie war: Sie mussten sich einmal Blut abnehmen lassen, sie mussten 24 Stunden lang Urin sammeln und sie mussten eine körperliche Untersuchung über sich ergehen lassen, bei der es um die Frage ging, ob bei diesem Kind schon die Pubertät eingetreten ist.

Die gute Botschafter vorweg: Die Kinder wurden gefragt: „Würdest du das noch einmal machen?“ Und fast alle sagten: „Mach ich noch mal, das war für mich eine interessante Erfahrung“ – „*a learning experience*“, sagt der Autor in diesem Fall.

(Folie 10)

Aber wir müssen differenzierter schauen: Was denken die Kinder über die Belastung, die durch die Studie auftritt? Die nicht ganz überraschenden Ergebnisse: Die Blutentnahme ist gerade für die kleinen Kinder etwas sehr Unangenehmes. Von den Sechs- bis Neunjährigen sagt über die Hälfte: „Das hat mir wehgetan“ oder sogar: „Das hat mir sehr wehgetan“. Das nimmt bei steigendem Alter ab, verschwindet aber nicht ganz – ein interessantes Phänomen.

Aber wir dürfen uns nicht auf die kleinen Kinder fokussieren. Eine andere Frage war: „Wie fandest du die körperliche Untersuchung?“ Es ist eigentlich eine Standarduntersuchung, man denkt nicht darüber nach, dass das eine Belastung für das Kind sein könnte. Aber hier sagen die älteren Kinder und vor allen Dingen die Mädchen, dass sie sich dabei unwohl gefühlt haben. Hier spielt natürlich eine Rolle, dass nach Pubertätskennzeichen gesucht worden ist.

Wir müssen also darauf achten, was eine altersgemäße Belastung für das Kind ist. Dafür brau-

chen wir die Ansicht des Kindes; nur das Kind kann uns sagen, was es als Belastung empfindet.

Das zeigt auch die Studie von Gammelgaard und Bisgaard, die sieben Jahre alte Kinder untersucht haben, die an einer Kohortenstudie teilgenommen haben. Teil dieser Studie war eine komplizierte und anstrengende Lungenfunktionsuntersuchung. Diese Untersuchung wurde von den Studienleitern sehr spielerisch gestaltet, mit einem eigenen Kindercomputerprogramm. Das Resultat ist: Sobald die Kinder das als spielerisch erleben, können sie große Anstrengungen mit Vergnügen bewältigen. Sie fanden es lustig, sie fanden es herausfordernd, „*it was fun*“, so die einhellige Äußerung. Das zeigt: Wir müssen darauf achten, wie wir den Kindern solche Studien präsentieren, was wir ihnen anbieten, damit sie aus ihrer Perspektive heraus der Belastung entgehen und eine positive Erfahrung daraus machen können.

(Folie 11)

Ich habe mit meiner Doktorandin Katrin Radenbach eine Tabelle aufgestellt, was man als minimale Belastung unter Studienbedingungen auffassen kann. Das ist der Versuch, das aus der Kinderperspektive heraus zu formulieren. Sie können das in dem Buch nachlesen, das Herr Niethammer und Herr Marckmann herausgegeben haben. Ich gehe darauf hier nicht im Detail ein.

(Folie 12)

Eine kurze Zusammenfassung: Eltern, die über Off-Label-Use informiert sind, sind aufgeschlossener für Studien. Das ist ein sehr wichtiges Ergebnis. Eltern sind auch unter Stressbedingungen einwilligungsfähig und wollen selbst einwilligen. Kinder haben ein differenziertes Urteilsvermögen hinsichtlich der Belastung durch Forschung. Wir müssen darüber sehr viel mehr erfahren, daher müssen die Einstellungen von

Kindern und Jugendlichen zu Forschung weiter erkundet werden. Vielen Dank.

(Applaus)

6. Podiumsdiskussion

Eingangsstatement: Dr. rer. nat. Siegfried Throm [Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa), Berlin]

(Folie 1)

Guten Abend, meine Damen und Herren, vielen Dank für die Einladung. Ich möchte einige allgemeine Anmerkungen aus Sicht der forschenden Pharma-Unternehmen zu dem Themenkomplex von heute Abend machen. Da vieles bereits vorgetragen wurde, kann ich mich auf einige Aspekte beschränken.

Zum einen: Erwachsene und Kinder haben einen unterschiedlichen Stoffwechsel. Deshalb muss man Studien mit Kindern machen deshalb sind Studien mit Kindern Studien für Kinder. Auch früher hat es Zulassungen für Arzneimittel für Kinder gegeben. Seit vielen Jahren haben wir – sehr unterschiedlich von Jahr zu Jahr – zwischen zehn und vierzig Kinderzulassungen pro Jahr. Denken Sie nur an die ambulante Praxis, wenn Kinder heute einen Infekt haben oder eine Grippe oder wenn sie geimpft werden müssen: Das sind alles Arzneimittel, die da sind, die geprüft und schon vor der Kinderarzneimittelverordnung der Europäischen Union zugelassen worden sind.

(Folie 2)

Ich zeige Ihnen einige Indikationen, also Anwendungsgebiete von Kinderarzneimitteln, die im Jahr 2010 und 2011 auf den Markt gekommen sind und damit auch zur Verschreibung in Deutschland für die Ärzte zur Verfügung stehen. Es sind Impfungen, zum Beispiel für Hirnhautentzündung, Medikamente bei HIV-Infektion (es gibt auch HIV-infizierte Kinder) oder erhöhten

Cholesterinwerten; dies spielt sich mittlerweile schon bei Jugendlichen, zum Teil bei Kindern ab. Weitere Anwendungsgebiete sind Bluthochdruck, Reisedurchfall, Morbus Gaucher (eine sehr seltene Erbkrankheit, die mit einem weiteren Medikament jetzt behandelt werden kann), Vorbereitung Stammzelltransplantation (sehr wichtig im Krebsbereich), rheumatoide Arthritis, die schon im juvenilen Alter auftreten kann. Lungenhochdruck ist eine seltene Krankheit, die auch bei Kindern vorkommen kann; ebenso Angioödeme und *last but not least* die Epilepsie.

Trotzdem gibt es Lücken in der Kinderapotheke. Zu den Gründen haben Sie bereits etwas in den früheren Vorträgen gehört; deshalb wurde sicher zu Recht im Jahr 2007 die europäische Verordnung für die Erforschung und Entwicklung von Kinderarzneimitteln in Kraft gesetzt. Dort heißt es in den Erwägungsgründen, dass man Vorbehalte gegen Kinderstudien abwägen sollte gegen die Bedenken, Kinder mit unzureichend geprüften Medikamenten zu behandeln.

(Folie 3)

Hier sehen Sie in Ergänzung zu dem Chart, das wir vorhin gesehen haben, den aktuellen Stand vom September 2011 über die Aktivitäten dieses Ausschusses für Kinderarzneimittel bei der Europäischen Arzneimittelagentur. Bei 27 Arzneimitteln wurde bisher bestätigt, dass die Firmen ein Programm zur Prüfung eines Arzneimittels bei Kindern durchgeführt und zum Abschluss gebracht haben. Das heißt, die Firmen werden am Ende dieses Programms kontrolliert, ob sie diese Studien ordnungsgemäß durchgeführt haben.

Genehmigungen von Kinderentwicklungsplänen, also den PIPs (Paediatric Investigation Plans), gab es bei 484 Medikamenten und Änderungen von PIPs in 270 Fällen. Grundsätzlich muss jede Änderung an einem Prüfplan, den die Firma vorher eingereicht und genehmigt bekommen hat, gemeldet werden, so zum Beispiel, ob die

Gruppen größer oder kleiner werden, ob sich etwas an der Medikation ändert oder, was sehr häufig vorkommt, ob sich der Zeitplan verschiebt. Sie müssen genau vorgeben, wann die Studie abgeschlossen sein soll. Jede Änderung ist genehmigungspflichtig von der Europäischen Arzneimittelagentur.

Wie schon erwähnt, kommen Freistellungen von Kinderentwicklungsprogrammen häufig vor bei Krankheiten, die im Kindesalter nicht auftreten, zum Beispiel Alzheimer oder Prostatakrebs, oder wenn der Ausschuss zu dem Eindruck gelangt, dass es schon genug wirksame Medikamente für Kinder in diesem Bereich gibt und man nicht unbedingt ein neues Medikament für Kinder braucht.

Außer der europäischen Verordnung für Kinderarzneimittel und neben der bereits erwähnten Regelung im Arzneimittelgesetz gibt es noch eine Reihe internationaler Regularien. Zur Vermeidung unnötiger Kinderstudien – nicht nur im Sinne der Kinder, sondern auch im Sinne unserer Firmen – gibt es eine sehr enge Abstimmung, zum Beispiel monatliche Telekonferenzen zwischen der europäischen Zulassungsagentur und der US-Behörde FDA. Auch dort sind die Firmen gefordert, Studien zu Kinderarzneimitteln durchzuführen. Damit keine Doppelung entsteht, werden die Programme zwischen beiden Ländern genau abgestimmt.

(Folie 4)

Die nächste Folie zeigt ein konkretes Beispiel für ein Kinderentwicklungsprogramm. Es besteht oft der Eindruck, die Firma macht eine Studie und das Medikament ist für Kinder fix und fertig entwickelt. Dem ist längst nicht so. Dies liegt unter anderem daran, dass es sehr große Unterschiede gibt bei den Kindern: Es gibt verschiedene Einteilungen – Frühgeborene, Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder, Jugendliche – und für verschiedene Alters-

gruppen sind entsprechend unterschiedliche Entwicklungsprogramme nötig.

Hier haben wir zum Beispiel ein recht neues Arzneimittel, Denosumab, das gespritzt werden muss. Im Rahmen der Anmeldung und bei der Beratung im Kinderausschuss der EMA gab es für Knochenverlust bei Geschlechtshormon-Entzugstherapien, zum Beispiel Prostatakrebs, eine komplette Freistellung, weil dies bei Kindern nicht vorkommt; ebenso bei rheumatoider Arthritis. Eine teilweise Freistellung gab es für juvenile Arthritis für ganz kleine Kinder, bei denen das noch nicht auftritt, und für große Knochenzelltumoren für Kinder bis 12 Jahre.

(Folie 5)

Zu den durchzuführenden Studien zu verschiedenen Indikationen. Im Rahmen der Verhütung von Komplikationen bei Knochenmetastasen sind Studien ab Geburt nötig, zunächst eine Anpassung der Spritze an die jeweilige Altersgruppe. Sechs nichtklinische Studien. Sie hatten vorhin gehört: Man kann nicht einfach mit Arzneimitteln an Kinder gehen, sondern diese müssen vorher genau geprüft sein. Zwei klinische Studien. Dann juvenile Arthritis, Altersgruppe 4 bis 18 Jahre: vier nichtklinische Studien, vier klinische Studien; zuletzt die Knochenzelltumoren: vier nichtklinische Studien und eine klinische Studie.

Ich komme zum Ende. Für uns stellt sich nicht mehr die Frage, ob Studien mit Kindern durchgeführt werden dürfen, sondern nur noch das Wie, denn das Ob ist vorgegeben durch die Gesetzgebung. Die Firmen sind verpflichtet, solche Studien durchzuführen und wo immer möglich und sinnvoll Arzneimittel auch für Kinder zu entwickeln. Nur damit lassen sich die Ziele der EU-Kinderarzneimittelverordnung erreichen, Kinder und Jugendliche zeitnah am medizinischen Fortschritt teilhaben zu lassen. Vielen Dank.

(Applaus)

Eingangsstatement: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer [Stiftung für kranke Kinder Tübingen, Dietrich-Niethammer-Stiftung]

(Folie 1)

Meine Damen und Herren, mir bleiben einige ergänzende Bemerkungen, um die Dinge deutlich zu machen.

(Folie 2)

Wir haben des Öfteren gehört, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind, darauf brauche ich nicht mehr einzugehen.

(Folie 3)

Aber es klang schon an und wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass auch das Kindesalter sehr unterschiedliche Personen beinhaltet. Für alle Gruppen sind die Belastungen völlig unterschiedlich, darauf muss man Rücksicht nehmen.

(Folie 4)

Eine große Zahl von Medikamenten ist nicht zugelassen. Wenn ich Eltern gesagt habe: „Ich muss Ihrem Kind das und das Medikament spritzen, aber es ist nicht zugelassen“, kam es immer wieder zu Problemen, und da das über 50 Prozent aller normalen Medikamente sind, ist das ein gravierendes Problem.

(Folie 5)

Ohne Zweifel ist die Arzneimittelforschung mit Kindern und Jugendlichen geboten, ein Verbot wäre unethisch. Ich würde aber nach dem, was wir heute von Frau Eggert gehört haben, sagen: Auch die Behinderung an der Forschung durch finanzielle oder gar durch bürokratische Maßnahmen erscheint mir unethisch zu sein. Denn der Fortschritt wird verhindert und die Kinder werden nicht anständig behandelt. Das gilt ganz sicher für die Therapiestudien.

(Folie 6)

Über die Forschungserfolge bei den onkologischen Erkrankungen hat Frau Eggert ausführlich berichtet. Man muss sich immer wieder fragen, warum dieses Beispiel nicht von anderen Fachrichtungen – mit Ausnahme der Internisten, die das zum Teil in der Onkologie umgesetzt haben – genutzt wird.

(Folie 7)

Bei der Forschung mit Kindern ist eine besonders große Sorgfalt bei der Planung und der Untersuchungen geboten.

(Folie 8)

Dies bedeutet eine besonders hohe Verantwortung für die Ethikkommissionen. Ich habe Sitzungen bei Ethikkommissionen erlebt, wo der Vertreter für die Kinderheilkunde ein Urologe war, der ab und zu Kinder behandelt. Das ist nicht zulässig. Inzwischen haben die meisten Ethikkommissionen begriffen, dass es so nicht geht.

(Folie 9)

Die gerechtfertigte Forschung möchte ich weglassen.

(Folie 10)

Die Autonomie des Patienten muss auch für Kinder und Jugendliche gelten. Die Eltern haben ein entscheidendes Wort mitzureden, aber die Kinder müssen – und die Amerikaner haben ja diesen Ausdruck *informed assent* dazugewonnen – auch einwilligen können. Es klang schon an, dass widersprüchliche Haltungen zustande kommen können, dass die Kinder nicht wollen, aber die Eltern. Das ist problematisch, wenn es um Studien geht. Im klinischen Alltag kann es aber noch schwieriger werden, wenn zum Beispiel in der Onkologie ein Therapieabbruch notwendig ist oder überlegt wird und das Kind sagt: „Ja, ich kann nicht mehr“ und die Eltern sagen: „Nein, wir wollen, dass das Kind weiter therapiert wird“. Das ist ein sehr komplexes Problem.

Lassen Sie mich zum Schluss noch zwei Punkte anschneiden, die hier während der Vorträge schon anklangen: Randomisierung und Placebo.

Randomisierung ist für die Zustimmung ein großes Problem. Wir haben in den Therapiestudien in der Kinderonkologie immer wieder Randomisierungen durchgeführt und werden es auch weiterhin tun. Aber wir müssen uns im Klaren darüber sein, dass das für die Eltern und Kinder eine Belastung ist, denn es vermittelt ihnen den Eindruck, dass sie Versuchskaninchen sind. Sie wissen manchmal nicht, was sie tun sollen, und fragen dann: „Wie würden Sie entscheiden?“ Und wir müssen ihnen sagen, dass wir eine Randomisierung machen, weil wir es selbst nicht wissen. Das ist ein schwieriges Kapitel.

Auf die Frage, ob man ein Placebo verwenden kann, also gegen ein Placebo testen kann, scheint es mir keine generelle Antwort geben zu können, denn sobald das Placebo zu einer Belastung führt, zum Beispiel zu einer Spritze, ist dies sicher nicht richtig.

Was ist, wenn Eltern nicht zustimmen können? Das ist bei Studien eigentlich kein Problem, wohl aber im klinischen Alltag, wenn es um schwerwiegende Entscheidungen bei einer ernsten Erkrankung geht. Es gibt durchaus Situationen, wo Ihnen als Arzt nichts anderes übrig bleibt, als das einzurichten, was inzwischen an manchen Kliniken schon existiert, nämlich eine Art Ethikkomitee von Fachleuten, die nicht nur den Arzt beraten, sondern auch die Eltern. Wir haben damit sehr gute Erfahrungen gemacht, dass die Eltern in ausführlichen Diskussionen mit einer solchen Gruppe sehr viel besser damit umgehen können. Damit möchte ich schließen.

(Applaus)

Diskussion

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herzlicher Dank an alle Referenten. Ich möchte gleich bei Ihnen anknüpfen, Herr Professor Niethammer: Sie haben deutlich gemacht, dass man nicht von dem Kind allgemein sprechen kann, sondern von verschiedenen Altersgruppen. Das Arzneimittelgesetz wirft alle in einen Topf: Bis 18 Jahre werden alle als Minderjährige behandelt und nach den gleichen Kriterien behandelt. Warum macht man Medikamentenstudien nicht erst einmal bei den 18- bis 16-Jährigen, dann bei den 16- bis 14-Jährigen, um sich so sukzessive an die Kleinsten heranzutasten und damit die Kleinsten, die Schwächsten, auch vor den größten Gefahren zu bewahren?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Dies war einer der Gründe, warum ich das Dia gezeigt habe. Das Über-einen-Kamm-Scheren scheint mir höchst problematisch zu sein. Da die Kinder in den verschiedenen Altersgruppen völlig verschiedene Stoffwechselbedingungen haben, bringt es gar nichts, wenn Sie etwas bei einem 14-Jährigen prüfen und es dann bei einem Neugeborenen wissen möchten. Das macht die ganze Sache noch viel komplizierter.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Aber der 14-Jährige reagiert doch ähnlich wie der 13-Jährige. Hier gibt es doch sicherlich keine festen Grenzen, dass man sagen kann: Von 13 bis 14 oder von 14 bis 15 ist ein Sachverhalt ganz anders.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Nein, aber zwischen 13 Jahren und zwei Monaten.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Ja, das leuchtet mir ein. Wäre es eine Möglichkeit, wenn man sukzessive nach unten geht?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Ja, das kann man natürlich tun. Aber ich wollte noch etwas zu dem sagen, was Sie vorhin gesagt haben. Die Einwilligungsfähigkeit in irgendeiner Form am Alter festzumachen, das geht nicht. Sie haben gesagt, dass letztendlich der Schwarze Peter bei den Ärzten liegt. Das ist so. Sie können nur im Einzelfall das Kind so beurteilen, wie Sie es erlebt haben, wie Sie mit dem Kind umgegangen sind, und dann können Sie eventuell sagen: Dieses Kind versteht so viel, dass ich davon ausgehe, dass es der Untersuchung zustimmen kann oder nicht. Das ist nicht anders lösbar

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Das sehe ich auch so.

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann

Es ist vielleicht ein Irrtum, dass die älteren Kinder weniger vulnerabel seien als die kleinen Kinder. Wenn ein Kind sechs Monate alt ist, können Sie es problemlos nackt untersuchen. Machen Sie das einmal mit einem 14-Jährigen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Da möchte ich gleich einmal einhaken. Sie haben sehr schön diese Studien gezeigt, die es zu den Eltern und zu den Kindern gibt. Es gibt aber offenbar keine Studien dazu, ob es zwischen den Eltern und den Kindern eine Diskrepanz gibt. Sind denn nicht auch die Kinder unter Druck gesetzt, wenn die Eltern Ja sagen und hinterher das Kind gefragt wird: „Bist du auch einverstanden?“ oder: „Willst du nicht ablehnen?“? Oder umgekehrt, wenn man das Kind zuerst fragt? Ich weiß nicht, wie das in der Praxis ist, das wird Frau Eggert vielleicht noch

schildern. Und sind nicht auch die Eltern unter Druck gesetzt, wenn der Arzt, die Ärztin sagt: „Es ist sinnvoll und zum besten Wohle für Ihr Kind“ und das Kind auch schon zustimmend reagiert? Gibt es Untersuchungen zur Diskrepanz zwischen Eltern und Kindern?

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann

Ich persönlich kenne keine. Wir machen gerade eine Befragung zu dieser Frage, aber über klinische Fragestellungen. In der Forschung denken wir als Ethikkommission, dass das Veto-recht des Kindes in einer solchen Situation zählt. Wir können nur hoffen, dass die klinischen Ärzte das auch ernst nehmen, denn diese, die Studienleiter selbst, müssen sich als Anwalt des Kindes verstehen. Das ist in der spezifischen Situation ein Interessenskonflikt.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Wobei es ja nicht der Studienleiter ist, sondern der konkrete Arzt, der das Kind und die Eltern aufklärt. Frau Eggert, wie sieht das in der Praxis konkret aus? Kommt es bei Ihnen vor, dass Eltern Nein sagen?

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Zuerst noch einmal zu Ihrem ersten Punkt. Bei dem Vorschlag, altersbezogene Subgruppenanalysen zu machen, vergessen wir die Seltenheit der schweren Erkrankungen der Kinder. Wenn wir da noch in einigen klinischen Studien nach Altersgruppen differenzieren, dann brauchen wir nicht sechs Jahre, wie ich vorhin dargestellt habe, sondern eher dreißig Jahre, denn seriöse Wissenschaft hat auch etwas mit statischer Aussagekraft zu tun. Ich brauche eine gewisse Mindestmenge an Patienten, die auf die gleiche Weise behandelt wurden, bevor ich etwas über den Effekt eines Medikaments sagen kann. Das ist in der Erwachsenenwelt bei vielen Erkrankungen problemlos möglich, aber in der Kinderheilkunde eben nicht.

Wie reden wir mit den Patienten und den Eltern? Gerne gemeinsam. Es ist natürlich eine Frage, wie man das Thema anspricht. Da gibt es krasse Gegensätze. Wenn ich das Kind frage: „Möchtest du eine Spritze oder möchtest du keine?“, dann ist uns allen klar, was jedes Kind dazu sagen wird. Ich kann aber auch nicht fragen: „Möchtest du leben oder lieber sterben, wenn du nicht an dieser Studie teilnimmst?“ Das sind unangemessene Fragen. Ich muss mich dem Kind in kindgerechter Sprache nähern und den Eltern verständlich machen, was die Konsequenzen der Entscheidung sind. Das funktioniert sehr gut.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Man hört, dass fast alle Kinder in Deutschland, die an Krebs leiden, in irgendwelche onkologischen Studien eingeschlossen sind. Dann scheint es also in der Praxis nicht oder fast nicht vorzukommen, dass die Eltern beziehungsweise das Kind sagen: „Nein, wir wollen nicht, dass das Kind an dieser Studie teilnimmt.“

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Das ist richtig. Ich habe es persönlich in meinem Berufsleben noch nie erlebt. Wie auch Herr Niethammer sagt, gibt es häufiger das Problem des Therapieabbruchs, das heißt, ein Zeitpunkt, zu dem wir keine sinnvolle Therapie mehr sehen, weil die Chance, an einer klinischen Studie teilzunehmen, keine sinnvolle Wahrscheinlichkeit auf Heilung oder Lebensverlängerung bedeutet. Das ist ein Punkt, wo manchmal Diskrepanzen auftreten, aber nicht die Teilnahme an einer Studie.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

In der Kinderonkologie sind solche Diskrepanzen extrem selten, aber sie existieren. Ich habe selbst zwei solche Fälle erlebt, die für alle Beteiligten höchst dramatisch waren. Obwohl den Eltern immer wieder gesagt wurde, dass ihr Kind

sterben wird, wenn sie es nicht behandeln lassen, haben sie die Behandlung verweigert. Damit stellt sich die Frage, ob man sie nicht dazu zwingen kann. Denn das Kind hat ein Recht auf Leben und die Eltern können ihm das nicht verwehren.

An den Arzneimittelstudien, wo es um Erkenntnisgewinn geht, aber nicht um eine verbesserte Therapie, muss ein Kind jedoch nicht teilnehmen, wenn es nicht will. Das muss man den Eltern klarmachen, und die meisten Eltern werden das akzeptieren.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Es wurde von mehreren Referentinnen und Referenten angesprochen, dass die Eltern vielleicht keine andere Wahl haben. Es wurde auch angesprochen, dass die Aufklärung über den Off-Label-Use eines Arzneimittels oft nicht ausreichend ist. In der Praxis müssten Sie doch eigentlich den Eltern sagen: „Entweder nimmt Ihr Kind an dieser Studie teil, oder es bekommt ein Medikament im individuellen Heilversuch, also außerhalb der Studie, außerhalb der kontrollierten Bedingungen, außerhalb der Zuweisung nach Zufallsprinzip.“ Es bekommt dann ein Krebstherapeutikum, das wir nur bei diesem einen Kind testen. Das ist doch eigentlich die Wahl.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Es gibt noch eine dritte Alternative. Ich kann eine Therapie anbieten, die älter ist und nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens entspricht, deren Wirksamkeit aber in einer früheren Studie, die vor fünf Jahren abgeschlossen wurde, belegt wurde. Da sind wir meilenweit vom individuellen Heilversuch entfernt, Gott sei Dank, aber das wäre die Alternative: nicht nach dem Stand des Wissens zu behandeln, sondern auf ältere Daten zurückzugreifen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Und darüber müssten Sie die Eltern aufklären.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Selbstverständlich.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Und das tun Sie auch.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Selbstverständlich.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Im klinischen Alltag haben wir schon seit Langem Medikamente benutzt und benutzen sie immer wieder neu, die für Kinder nicht zugelassen sind. Wenn man Frau Wiesemann zuhört, müssten wir das den Eltern jedes Mal genau mitteilen. Das ist eine ziemliche Zumutung für alle Beteiligten. Stellen Sie sich vor, Sie müssen einem Kind ein nicht zugelassenes Medikament geben und dann auf der Intensivstation sagen: „Liebe gnädige Frau, Ihr Kind braucht das jetzt, aber es ist nicht zugelassen.“ Ich finde, es gibt einfachere Situationen für Eltern als so etwas.

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann

Vielleicht kann man aus diesem Dilemma herauskommen, indem man das nicht immer in einer solchen individuellen Situation macht, sondern – der Jurist sieht das vielleicht anders – indem man allgemeine Informationen über die Tatsache als solche gibt.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Da bin ich sofort dafür.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Wobei die Aussage „Ihr Kind braucht das Medikament“ auch sehr bedrohlich für die Eltern ist. Denn ob das Kind das Medikament wirklich braucht, also davon profitiert, das können Sie

nicht sicher vorhersagen. Die Unsicherheit schwingt also immer mit.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Das sagt die evidenzbasierte Medizin.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Wie bitte?

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Das sagt die evidenzbasierte Medizin.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Naja, aber auf dem Gebiet der Neulandmedizin, auf dem wir heute ...

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Wir reden nicht über die Neulandmedizin, sondern über die vielen Medikamente, die für Kinder nicht zugelassen sind.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Ganz wichtig ist: Wir befinden uns nicht nur auf dem Gebiet der Neulandmedizin. Es geht darum, Therapien zu verbessern. Ein schönes Beispiel: Wir geben Sauerstoff. Sauerstoff ist ein Medikament, das Frühgeborene in hohem Maße schädigt und das wir heute im Kreißsaal nicht mehr anwenden, weil wir wissen, dass wir dadurch Blindheit verursachen. Wir haben an sich einen guten Stoff eingesetzt, von dem jeder denkt, dass er gut ist, und haben Kinder geschädigt. Durch solche Studien, nicht zu neuen Medikamenten, sondern zu uralten medizinischen Handlungsweisen, haben wir die Therapien geändert und Frühgeborene sehen jetzt.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Wobei wir uns heute auf die Medikamentenstudien beschränken wollen.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Sauerstoff ist ein Medikament per Definition. Da gibt es keine Diskussion.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herr Rascher, ich habe noch eine Frage, auch an andere Referentinnen und Referenten. Placebokontrollierte Studien wurden angesprochen: Ein Kind bekommt ein Scheinmedikament, das voraussichtlich nichts nützt, allenfalls psychologisch etwas nützen kann, aber nicht von der Substanz her, und eine andere Gruppe von Patienten bekommt das sogenannte Verum, also ein hoffentlich wirksames Medikament. Kann man kranke Kinder überhaupt in eine solche Situation versetzen, dass man ihnen anbietet, ein Placebo zu bekommen, das voraussichtlich nichts nützen wird? Müsste man nicht immer eine etablierte Therapie anbieten statt des Placebos? Das ist meine Frage an Sie. Ich weiß, dass die Amerikaner placebokontrollierte Studien stark fördern und fordern, und Ihre Argumentation ging ja auch in diese Richtung.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Auch derjenige, der etwas davon versteht, fordert das. Es geht darum: Was wollen wir wissen? Wir wollen wissen, ob dies die Menge ist, die das Kind braucht, damit eine Wirkung eintritt. Wir haben zum Beispiel Einjährige mit Bluthochdruck, weil sie eine Nierenerkrankung haben. Es gibt sehr gute blutdrucksenkende Medikamente, die bei Kindern nicht zugelassen sind. Einige sind jetzt ab sechs Jahren zugelassen im Rahmen der Neuregelung.

Wenn wir Studien machen, haben wir eine sehr niedrige Dosis, die wahrscheinlich wirken könnte, eine mittlere Dosis, wo wir denken, das könnte sie sein, und eine hohe Dosis. Man kann solche Studien sehr intelligent machen, indem man drei Dosen anbietet, randomisiert, also: Das Kind bekommt eine dieser Dosen und wir sehen, was mit dem Blutdruck passiert. Dann,

wenn der Blutdruck fällt, werden wir die Hälfte der jeweiligen Dosis geben oder der Hälfte der Kinder, die die höhere, mittlere oder niedrige Dosis haben, ein Placebomedikament geben. Dann wird der Blutdruck wieder steigen. In dieser Phase – 14 Tage, vier Wochen – können wir die Nebenwirkungen des Medikamentes gegenüber Placebo testen: Haben wir einen wirklichen Placebo-Effekt? Was bringt die Substanz wirklich? Und das ist keine Schädigung der Kinder, aber ein sehr gutes Design. Solche Designs müssen wir für klinische Studien entwickeln. Wenn Sie eine solche Aussage haben möchten, können Sie nicht eine Studie an 110 Kindern machen (wie es gemacht worden ist und wozu klare Aussagen vorliegen), sondern Sie brauchen tausend Kinder – und die haben Sie nicht.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Also Sie enthalten den Kindern mit dem Placebo keine Therapie vor, wenn es eine wirksame Therapie gibt.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Sie senken den Blutdruck, dann steigt er wieder und dann fangen Sie wieder an. Sie müssen in den Protokollen auch festlegen, was als Sicherheitsmaßnahme passieren soll, wenn einer Placebo hat und etwas passiert. Das wird in den Studien sehr gut gelöst.

Dr. rer. nat. Siegfried Thom

Allgemein zum Thema Placebo-Studien, das ja stark emotional besetzt sind. Eine Studie darf nur dann durchgeführt werden, wenn ich das Ergebnis noch nicht kenne. Es muss also eine offene Fragestellung sein. Ich weiß nicht, ob das Verum wirklich besser ist als das Placebo. Es gibt auch Studien, die zeigen, dass die Arzneimittel in der Entwicklung unwirksam sind. Sowohl bei den Zulassungsbehörden als auch bei den zum Patientenschutz verpflichteten Ethikkommissionen wird sehr genau abgewo-

gen, ob es eine Standardtherapie gibt, die man als Vergleich nehmen muss, oder, wenn dies bei bestimmten Krankheitsbildern noch nicht der Fall ist, ob als Kontrolle mit einem Scheinmedikament gearbeitet werden darf.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herr Marckmann, Eltern möchten doch wahrscheinlich wissen, wie weit denn die Studie schon durchgeführt worden ist, ob es schon Zwischenergebnisse gibt, ob gerade das, was Herr Throm anspricht, die Unkenntnis noch da ist oder ob man schon vorhersagen kann, ob der eine oder andere Arm dieser Studie besser, wirksamer, nebenwirkungsärmer ist. Wie soll man damit umgehen? Darf man die Eltern darüber informieren, was die Zwischenauswertungen ergeben haben?

Prof. Dr. med. Georg Marckmann

Es gibt Eltern, die dann sagen: „Wir möchten das neue Medikament haben, außerhalb der Studie“, wenn das in der Studie noch randomisiert zugeteilt wird. Das ist durchaus nachvollziehbar. Das ist aber wieder eine Abwägung. Wenn wir zu früh aufhören, laufen wir Gefahr, dass wir nachher ein Medikament bei Kindern einsetzen, das nicht ausreichend im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet wurde. Wenn man vorher berechnet hat, wie viele Kinder man braucht, gibt es insofern gute Gründe, das bis zum Ende durchzuziehen. Ich halte es für ethisch vertretbar, auch wenn es eine gewisse Zumutung für die Eltern und das Kind ist, das den Eltern zu erklären und sie um Verständnis dafür zu bitten, dass wir diese Studien durchführen müssen, um zu verhindern, dass nachher eine größere Zahl an Kindern möglicherweise einen größeren Schaden nimmt oder dass man einen Nutzen vorenthält, weil man denkt, das bringt überhaupt nichts, und es hätte doch etwas gebracht.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Das lenkt die Sache in Richtung Gemeinwohl oder Wohl anderer Kinder und weg vom individuellen Wohl. Herr Rascher, da wird es sicherlich einen Punkt geben, an dem man eine Studie abbrechen muss, weil man feststellt, dass das eine Medikament ...

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Ich habe zwei Beispiele gebracht. Wenn die Studien nicht gemacht worden wären, würde jetzt noch so weiterbehandelt und Kinder einem hohen Risiko ausgesetzt. Das ist der Nutzen solcher Studien.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Ich spreche jetzt von der Zwischenauswertung, wenn man im Laufe einer Studie feststellt ...

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Die zweite Studie, die ich genannt habe, war eine Zwischenauswertung. Data Safety Monitor Board, die Sicherheitsgruppe hat das geprüft und gesagt ...

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Da sind wir wieder bei den unsicheren Bewertungen, die Herr Marckmann angesprochen hat.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Es gibt genaue gesetzliche Vorgaben, wann eine Studie abbrechen ist und welche statistische Signifikanz erreicht sein muss. Sobald die erreicht wird, wenn also klar ist, welcher Therapiearm oder Placeboarm oder was auch immer getestet wird, besser ist, sind diese Abbruchkriterien erreicht. Da gibt es keine Unsicherheit, das ist ganz klar definiert. Und im praktischen Alltag stellt sich für uns als versorgende Behandler diese Frage gar nicht, weil wir über Zwischenergebnisse nicht informiert werden, auch nicht informiert werden dürfen, es sei

denn, die Abbruchkriterien sind erreicht. Wenn man ein noch nicht statistisch signifikantes Zwischenergebnis veröffentlichen würde, dann beeinflusst man damit auch den Behandler, der dann vielleicht geneigt ist, in seiner Aufklärung – wenn auch unbewusst – seine Meinung zu: „Ich glaube, dieser Arm wird sich besser entwickeln“ rüberzubringen. Daher ist das nicht erlaubt.

Dr. rer. nat. Siegfried Thom

Das ist der Grund, warum diese Studien doppeltblind durchgeführt werden. Weder der Patient weiß, ob er Verum oder Placebo bekommt, noch der Arzt. Nur bei einem offiziell festgelegten Zwischentermin wird eine Entblindung stattfinden, werden also die Daten aufgedeckt und geschaut, ist die Weiterführung der Studie verantwortbar oder muss man sie abbrechen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Ich habe eine medizinische Frage. Das Arzneimittelgesetz und die ethischen Vorgaben sagen, dass gruppennützige Forschung, die also dem konkreten Kind voraussichtlich nicht nützen wird, aber vielleicht oder hoffentlich anderen Kindern, die an der gleichen Krankheit leiden, dass solche gruppennützige Forschung nur dann zulässig ist, wenn allenfalls ein minimales Risiko oder eine minimale Belastung damit verbunden ist. Herr Marckmann hat in Frage gestellt, ob hier eine relative Grenze, also das minimale Risiko relativ zur Schwere der Erkrankung, zum möglichen Erkenntnisgewinn zu sehen ist. Das sagt das Arzneimittelgesetz nicht, das ist eine absolute Grenze. Absolute Grenze heißt: Es darf nur eine geringfügige vorübergehende Belastung mit dieser Medikamentengabe verbunden sein. An Sie als medizinische Experten die Frage: Ist denn Arzneimittelforschung nicht per se gefährlich? Kann man irgendein Arzneimittel geben, bei dem man vorhersagen kann, es ist allenfalls mit einem minimalen Risiko verbunden?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Das ist ein Riesenproblem: Was ist ein Alltagsrisiko? Ist Autofahren Alltagsrisiko? Eins zu sechstausend, dass Sie sterben.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Meine Frage geht dahin, ob die gesetzlichen Vorgaben nicht an der Praxis vorbeigehen, nicht zu streng sind, ob der Gesetzgeber da schlichtweg ein falsches Kriterium ins Spiel gebracht hat, oder sagen Sie aus medizinischer, naturwissenschaftlicher Sicht: „Das macht durchaus Sinn und damit können wir tatsächlich leben“?

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Ich denke, das macht durchaus Sinn, wobei hier der Unsicherheitsfaktor, den Sie vorhin erwähnten, wieder ins Spiel kommt. Natürlich kann man bei einem neuen Medikament nicht absolut präzise die Nebenwirkungen und Risiken einschätzen. Es gibt immer eine gewisse Datenlage, die ein grobes Schätzen erlaubt, aber umgekehrt können wir auch den Nutzen eines Medikaments für den individuellen Patienten noch nicht einschätzen. Das heißt, es gibt präklinische Daten, die ein Medikament sehr vielversprechend machen, sonst würden wir es nicht testen. In dem Moment, wo ich ein Medikament in einer frühen klinischen Entwicklungsphase einem Patienten anbiete, habe ich zumindest eine geringe Hoffnung, dass diesem Patienten damit geholfen wird. Das heißt, es ist nie 100 Prozent fremdnützig, auch nicht für die Gruppe der eigenen Erkrankungen, sondern ich habe immer die minimale Hoffnung, dass ich diesem Patienten damit helfen kann, sonst würde ich das Medikament nicht anbieten.

Prof. Dr. med. Georg Marckmann

Ich weiß nicht, ob ich das falsch einschätze, aber in der Regel werden Medikamente bei Kindern eingesetzt, die diese aus therapeutischen Gründen brauchen. Und dann sind wir im

Bereich der therapeutischen Forschung, und dann dürfen wir vernünftigerweise nach dem Arzneimittelgesetz abwägen. Diese minimalen Belastungen werden sich vor allem auf solche Maßnahmen beziehen, die studienbedingt sind. Da geht es zum Beispiel um die Frage, ob eine zusätzliche Kernspintomographie noch eine minimale Belastung ist, die dem Kind nichts bringt, aber möglicherweise zu einem Erkenntnisfortschritt führt.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Nein, das Arzneimittel stellt auf die Intervention, auf die Forschung insgesamt ab und damit auch auf die Medikamentenverabreichung, ob das Medikament mehr als minimal risikoreich ist.

Prof. Dr. med. Georg Marckmann

Aber wird das häufig gemacht?

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Deswegen frage ich ja.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Wie ich schon sagte: Wenn wir den Nutzen nicht auch sehen, fangen wir so eine Studie erst gar nicht erst an. Ich würde nie einem Patienten ein Medikament anbieten, von dem ich 100-prozentig sicher bin, dass er überhaupt nicht davon profitiert.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Also er, der Patient, nicht, aber andere Patienten mit der gleichen Krankheit.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Nein, auch wenn er, der Patient, nicht zumindest eine kleine Chance hat, davon zu profitieren, würde ich dieses Medikament nicht anbieten.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Gut. Ist das ein Spezifikum der onkologischen Forschung, da Sie ja praktisch immer kranke Kinder haben, die ...

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Nein, das ist kein Spezifikum der onkologischen Forschung. Warum sollte man Kindern Medikamente geben, die ihnen nichts nützen? Vielleicht weil man pharmakologische Untersuchungen machen muss. Das wäre der einzige Grund, den ich mir vorstellen kann. Aber sonst? Aber der Grund, warum das überhaupt diskutiert wird, ist, dass einige Ethiker sagen, auch der Gruppennutzen bei Medikamenten, die für den Einzelnen nicht wirken, aber für die Gruppe gut wirken und deshalb auch dem Einzelnen zu geben sind, ist nicht erlaubt. Das ist, glaube ich, etwas ganz anderes.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Aber Herr Rascher hat geschildert, dass das Arzneimittelgesetz im Rahmen der EU-Richtlinie gerade liberalisiert worden ist, zur Erweiterung der Forschung, und dass gerade dieser Gruppennutzen nun zulässig ist, also der bloße Gruppennutzen. Das spielt offenbar in der Praxis keine allzu große Rolle?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Also der bloße Gruppennutzen?

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Ja, der bloße Gruppennutzen.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietrich Niethammer

Das ist, glaube ich, etwas, was wir Pädiater nicht akzeptieren.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herr Rascher, Sie hatten das als Vorteil dargestellt, dass der bloße Gruppennutzen unter diesen engen Voraussetzungen ausreichen kann.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

In der Regel ist es so, wie hier gesagt worden ist, dass wir einen wirklichen therapeutischen Effekt für den Patienten suchen. Der reine Gruppennutzen treibt uns nicht. Das muss man klar sagen. Aber die Möglichkeit, dass der Patient vorübergehend ein Placebo erhält, nicht oder weniger behandelt wird in der frühen Phase und ihm dies dann nicht den Nutzen bringt, kann man in die Argumentation bringen. Aber in der Regel geht es um therapeutische Forschung, um dem Patienten zu helfen und vor allem, um für diesen und die nächsten Patienten die richtige Menge an Medikamenten herauszufinden.

7. Diskussion mit dem Publikum

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herzlichen Dank. Damit gebe ich den Boden frei für das Publikum. Ich darf zunächst Frau Riedel um ihr Wort bitten.

Ulrike Riedel [Mitglied des Ethikrates]

Als im Jahre 2004 das Arzneimittelgesetz für die gruppennützige Forschung an Kindern eröffnet wurde, war seinerzeit in den Beratungen völlig klar, dass die Vergabe eines neuen nicht geprüften Arzneimittels niemals ein minimales Risiko und niemals eine minimale Belastung sein kann. Somit kann es sich nur um das handeln, was auch Herr Marckmann zur gruppennützigen Forschung sagt: dass begleitende Erkenntnisse quasi mit verwertet werden oder Zusatzfragen erhoben werden. Frau Wiesemann hat auf einer Folie dargestellt, minimales Risiko und Belas-

tung ist zum Beispiel das Abreißen eines Pflasters. Das ist sehr wenig. Das heißt, wenn das Kind nicht zumindest auch einen eigenen Nutzen hat, dann kann niemals die Vergabe eines Arzneimittels in der gruppennützigen Forschung erfolgen, sondern es muss immer ein eigener Nutzen für das Kind da sein. So hab ich Sie eben verstanden, dass Sie sagen, nicht die gruppennützige Forschung ist unser Ziel, sondern das Kind muss einen eigenen Nutzen haben.

Deshalb meine Frage an die Mediziner: Hat es überhaupt infolge dieser gesetzlichen Neuerung rein gruppennützige, also nicht mindestens auch eigennützige Forschungen an Kindern gegeben oder hat es das überhaupt nicht gegeben? Hat sich diese gesetzliche Regelung überhaupt ausgewirkt?

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann

Arzneimittelforschung meinen Sie, Frau Riedel.

Ulrike Riedel [Mitglied des Ethikrates]

Diese Regelung zur gruppennützigen Forschung ist im Arzneimittelgesetz verankert. Das heißt also, gruppennützige Forschung ist bei Kindern zulässig, aber nicht durch Vergabe eines neuen Arzneimittels, weil die Vergabe eines neuen Arzneimittels niemals ein minimales Risiko oder eine minimale Belastung darstellen kann. Das ist ja das objektive Kriterium, damit überhaupt eine nicht eigennützige, sondern nur gruppennützige Forschung erfolgen kann. Also ist meine Frage: Was hat diese gesetzliche Neuerung überhaupt gebracht? Gibt es die rein gruppennützige Forschung im Arzneimittelbereich überhaupt?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Wenn wir pharmakogenetische Studien machen und Kindern Blut abnehmen, um herauszufinden, ob die Dosis die richtige ist, nutzt das diesem Kind direkt nicht. Es bekommt das Medi-

kament aus therapeutischen Gründen, gut, von daher ist es doch therapeutische Forschung.

Prof. Dr. med. Claudia Wiesemann

Die beiden Kategorien sind einfach zu grob. Seit zwanzig Jahren sagt die Ethik, es ist zu grob, zwischen therapeutischer Forschung und nicht-therapeutischer Forschung zu unterscheiden, es gibt zu viele Verästelungen. Die Studien selbst haben vielfältige Anteile. Wenn ein Medikament gegeben wird, muss die Kinetik untersucht werden, dann wird vielleicht eine genetische Begleituntersuchung gemacht und so weiter. Das sind alles sinnvolle Maßnahmen. Aber dann diese beiden großen Säcke zu haben: Was ist therapeutisch? Dann habe ich einen viel größeren Spielraum. Was ist nicht therapeutisch? Dann darf ich im Grunde gar nichts mehr mit den Kindern machen. Das ist einfach eine zu grobe Unterscheidung. Ich glaube nicht, dass wir dagegen noch anargumentieren können. Wir müssen mit dem Arzneimittelgesetz leben, aber Herr Rascher, und Sie fahren unter dieser Fahne: Das ist therapeutische Forschung, dann mach ich auch ein bisschen Kinetik und vielleicht noch eine genetische Studie. Frau Riedel, ich weiß nicht, ob das eine Antwort auf Ihre Frage ist. Das ist eigentlich nicht der Sinn dieser Regelung. Aber so läuft es, und so muss es laufen, sonst können wir moderne Forschung in der Kinderheilkunde vergessen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Ja, das hatte ich auch einleitend gesagt, dass es ein Kontinuum zwischen den verschiedenen Aspekten und Kategorien gibt.

Dr. rer. nat. Siegfried Thom

Diese Regelung wurde sowohl auf europäischer als auch auf deutscher Ebene eingeführt, weil es Ethikkommissionen gab, die jegliche Placebostudien oder Add-on-Studien abgelehnt haben, weil man dem Kind keinen individuellen

Nutzen in dieser Studie garantieren konnte. Von daher war das ein gutes Stück Rechtssicherheit, um auch in Zukunft solche Studien durchzuführen. Wie ich vorhin sagte: Das Ergebnis kann man nicht vorhersehen, der Ausgang der Studie ist offen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Vielen Dank, jetzt der Herr hier in der Mitte.

Fritz Joachim Rudert

Ich heiße Fritz Joachim Rudert. Ich bin über eines sehr traurig; hier steht: „Der Beurteilungsmaßstab bedeutet ...“ Man fragt einen Arzt, ein Expertenkollektiv, die Literatur. Literatur ist erwähnt worden, „Der chemische Knebel“ von Peter Lehmann, Psychiatrie-Verlag, und vor allen Dingen: Die Experten sind immer die Erfahrenen. Dies wird nirgends erwähnt, nur Patientenorganisationen, dass es Selbsthilfegruppen gibt. Sogar eine nationale Kontakt- und Koordinationsstelle, und wenn man das weiß, dann müsste man die Frage so stellen: Medikamente, die keine Medikamente sind, früher hießen sie Psychopharmaka, Neuroleptika, Neuroplegika, das heißt: Nervenpflieger. Dass man so etwas überhaupt einsetzen darf, ist eine Schweinerei. Es gibt zwei Bücher von Betroffenen aus dem Dritten Reich. Das eine ist von Dorothea Buck; sie ist heute noch nicht von dem Makel der Schizophrenie befreit. Wir haben als Verband sogar an das Parlament geschrieben, an den Präsidenten. Sie hat Medikamente bekommen, die heute noch zum Teil im Handel sind, ich bin auch psychiatrieerfahren. Das andere Buch ist von einer Person, die beschrieben hat, dass, nur weil der Vater nicht arbeite, die Kinder schon mit einem Bein in der Psychiatrie waren; eines wurde getötet, mit fünf Jahren. Wie beziehen Sie diese Medikamente ein? Vielleicht sollte man so fragen: Wenn die für Kinder nicht zuträglich sind, vielleicht dürfen sie Erwachsenen nicht gegeben werden, weil sie keine dauerhafte

Wirkung haben, keine Hauptwirkung, nur Nebenwirkungen.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herr Marckmann, das richtet sich, glaube ich, an Ihre Folie. Sie hatten das, glaube ich, aufgeschrieben, dass Ärzte, Experten und so weiter, aber ich glaube, das war eine beispielhafte Aufzählung von denjenigen, die ...

Prof. Dr. med. Georg Marckmann

Das war ein anderer Kontext, da ging es um die Frage der Beurteilung, was das Standardverfahren ist, und da weiß ich nicht, ob man das irgendwelchen Selbsthilfegruppen überlassen sollte. Ich denke, dass es schon richtig ist, dass man die Gruppen involviert. Man muss herausfinden, wo der richtige Punkt dafür ist.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

In manchen gesetzlichen Bestimmungen ist ausdrücklich vorgesehen, dass in den Ethikkommissionen Patientenvertreter und gegebenenfalls auch Vertreter von Patientenorganisationen Mitglied sein müssen.

(Zwischenruf)

Vielen Dank für die Ergänzung. Jetzt der Herr hier drüben, bitte.

Herr Beer

Mein Eindruck ist, dass sich im Pharma-, aber auch Klinikalltag die Juristen und professionellen Typen, die dort arbeiten, gegenseitig belügen. Es gibt körperlich Erwachsene mit 20, mit 50 und mit 70 Jahren, die den Sprung in die Selbstständigkeit oder volle Geschäftsfähigkeit noch nicht geschafft haben und seit jeher unter Vormundschaft stehen, beziehungsweise der Lebenspartner übt die Vormundschaft aus und beantwortet alle Fragen für den anderen. Deswegen ist das, was wir hier zu Kindern debattieren, auch für Erwachsene ein wichtiges Thema,

wenn man die Unmündigkeit unserer Erwachsenen bemerkt.

Dann komme ich zum eigentlichen Problem: Wenn man die Mündigkeit anspricht und einmal jenseits von Jahrgängen die Thematik anpackt, wird man feststellen: Ein Kind muss einen Beipackzettel lesen und überprüfen können – das können oft noch nicht einmal Erwachsene. Es muss seine Aufmerksamkeit schärfen können auf die Begleiterscheinungen, die auftreten können, die es dann auch vermelden muss, wenn es sie bei sich bemerkt. Auch das muss er kognitiv leisten. Jetzt gehen wir einen Schritt tiefer, jetzt sehen wir noch jüngere Kinder, die in der Lage sein müssen, eine Befindlichkeit nicht nur zu bemerken, sondern in präzise Begriffe zu fassen, um sie der Mitwelt mitzuteilen. Dann sind wir bei dem Punkt angelangt, dass die gesamten Beipackzettel null und nichtig sind, wenn Sie in Jahrgängen arbeiten und die Justiz uns volllügt, wenn wir nach Jahrgängen vorgehen, weil wir plötzlich anfangen müssen, geistige Bildungsstände in die Beipackzettel zu schreiben, nämlich: Nur mit diesem Bildungsstand darfst du dieses Medikament einnehmen. Ist da etwas Wahres dran? Wird das dahinkommen müssen, weil wir uns sonst hinten und vorne belügen?

Die Kognitionswissenschaftler haben festgestellt, dass sie durch einen simplen Test schnell ermitteln können, welche Qualität an gedanklicher Leistung eine Person zu erbringen vermag. Wenn Sie dieser Person dann eine Frage stellen, werden Sie feststellen, dass bei jedem unterschiedlichen Grad unterschiedlich qualitative Entscheidungen gefällt. Dann merken Sie, wie weit wir, wenn wir das, was wir heute gehört haben, von realer Verantwortung, von Entscheidungen sind.

Zwei kritische Bemerkungen noch: Das eine ist ein Defizit, das ich feststelle, das überall heranwächst: Gebildete Erkrankte, die anfangen, der Ärzteschaft konkrete Fragen zu stellen, werden

immer häufiger abgespeist, weil die Ärzte schnell an die Grenzen ihrer eigenen Kenntnisse gebracht werden. Deswegen meine Frage an Sie: Bei denen, die Studien erarbeiten, Probanden suchen, wie klingt so etwas durch, dass ein Proband, der etwas zu forschen fragt, als Proband abgelehnt wird? Das heißt, dass man auch dort keine wirklich tiefgründigen Auskünfte erhält, wenn man kluge Fragen stellt.

Die letzte Sache: Was ich nur begrüßen kann, ist das, was Frau Wiesemann, glaube ich, gesagt hat, dass es zur Elternunterstützung in Krankenhäusern oder Kliniken dort Komitees geben soll. Richtig, Eltern brauchen Entscheidungshilfe, aber da komme ich zu meinem alten Thema, das ich schon seit Jahren betone: Es braucht einen Makler, und dieser Makler – da muss ich leider brutal sein – muss eine Autorität außerhalb der Klinik sein, weil Klinikpersonal sich untereinander, wenn es finanzielle Engpässe gibt oder Notzustände in Kliniken, ansteckt und plötzlich zu besseren Verkäufern wird. Wenn es aber darum geht, eine verantwortbare Entscheidung für Eltern herzustellen, braucht man neutrale, außenstehende Personen, die bei der Entscheidungsfindung helfen, und zwar nicht die Eltern vor einer verantwortungslosen Entscheidung bewahren, sondern vor allem Seelenschutz gewährleisten.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Vielen Dank. Herr Rascher, vielleicht können Sie kurz etwas zu der Kontaktperson beim BfArM sagen, unabhängige Beratung der Eltern. – Die Eltern haben doch die Möglichkeit, beim BfArM nachzufragen, sich über die Studie zu erkundigen.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Alle Studien sind öffentlich, also die Titel sind öffentlich, was an Studien läuft, und da kann man nachfragen. Nicht zurechnungsfähige Erwachsene werden nicht in Studien aufgenommen,

weil da genau das gleiche ethische Problem entsteht wie bei Kindern. Bestimmte Gruppen sind von Studien ausgenommen.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Ich möchte Ihre ersten beiden Komplexe aufgreifen; Sie haben auf zwei wichtige Problemfelder hingewiesen. Das erste war: Wie können wir unsere Aufklärung über klinische Studien oder über Medizin im Allgemeinen so aufbereiten, dass unser Gegenüber versteht, wovon wir sprechen? Das mag im Erwachsenenalter auf unterschiedlichen Bildungsniveaus basieren, bei Kindern ist es eher die Frage, wie weit das Kind entwickelt ist und wie ich mit ihm sprechen muss. Selbstverständlich müssen wir die Informationen so aufbereiten, dass das Kind sie begreifen kann, zum Beispiel im Bilderbücherformat. Auch wenn das Kind über Nebenwirkungen und Probleme spricht, können wir das nicht in ausgefeilter verbaler oder schriftlicher Form erwarten, sondern da gibt es Felder wie zum Beispiel die Kunsttherapie – auch über Spenden und Elternvereine finanziert –, die den Kindern Ausdrucksmöglichkeiten verschaffen. Sie würden staunen, wenn Sie sehen, was ein Kind alles an Informationen in ein Bild, das es malt, hineinbringen kann. Wenn das jemand professionell interpretiert, bekommen Sie sehr viel zurück und können einige Einsichten gewinnen. Das ist ein wichtiges Gebiet.

Das zweite Problemgebiet, das Sie angemahnt haben, ist die Information. Ich bitte da zu differenzieren: Wo generieren wir heute unsere Informationen? Wir leben im Zeitalter moderner Elektronik und moderner Medien. Das Internet ist allen zugänglich, das ist auch sehr wichtig, aber es gibt auch das Problem, dass wir ungefilterte Informationen im Internet bekommen und sich viele Leute dort informieren, aber Schwierigkeiten haben zu bewerten, ob die Information seriös oder unseriös ist. Mit dieser Informationsflut sind sie auch in der Klinik konfrontiert

und müssen sich damit auseinandersetzen. Das kostet uns viel Zeit, weil auch viele falsche Informationen im Internet stehen. Das ist ein Problem, mit dem wir uns auseinandersetzen müssen.

Beer

Meine Frage mit dem Alter ging eigentlich mehr in die juristische Ecke. Tiefgehend belügt man sich hier gegenseitig, wenn man Jahreszahlen, also Altersbegrenzungen als Hürden vorsieht, weil die wirklich nicht aussagekräftig sind. Gerade in bestimmten Kindesbereichen gibt es, was Bildungsstände betrifft, große Schwankungsbreiten. Deswegen sage ich noch einmal: Belügen sich hier Pharma und Juristerei gegenseitig? Sollte das nicht aufgelöst werden? Müssen da neue Kriterien als dieses Alter als Kriterium her?

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Aber in mehreren Vorträgen ist doch deutlich geworden, auch bei Herrn Niethammer, dass es eben keine festen Altersgrenzen gibt, dass es zwar die Altersgrenze 18 Jahre gibt, und zwar ist die verfassungsrechtlich vorgegeben, weil die Eltern bis zum 18. Lebensjahr das Erziehungsrecht haben, aus Artikel 6 des Grundgesetzes. Aber in Bezug auf die Einwilligungsfähigkeit, die Aufklärung des Betroffenen, gibt es eben keine festen Altersgrenzen, und selbstverständlich muss ein sehr alter Mensch, der nicht mehr so aufnahmefähig ist, anders von den Ärzten aufgeklärt werden als ein junger Mensch, der beispielsweise noch medizinische Kenntnisse hat. Also: Eine individuelle Aufklärung des Betroffenen ist notwendig und es wird heute auch mehr professionelle Energie für eine kindgerechte Aufklärung eingesetzt. Ihr Anliegen ist völlig berechtigt, darauf wird heute viel mehr Aufmerksamkeit gelegt.

Dr. med. Wolfgang Cremer [Hamburg]

Cremer aus Hamburg, Berufsverband der Frauenärzte. Wir haben bisher über geborene Kinder gesprochen. Nun behandeln wir ja in der Schwangerschaft häufig auch ungeborene Kinder, sei es wegen Erkrankungen der Kinder, Infektion, Herzrhythmusstörungen, zur Vorbeugung des Atemnotsyndroms bei drohender Frühgeburt, entweder direkt über die Nabelschnur oder über die Mutter. Wir behandeln das ungeborene Kind immer mit, wenn wir die Schwangere behandeln, was wir relativ oft tun. Nun wird man ein Kind, wenn ich das richtig sehe, erst mit der Geburt. Ein ungeborenes Kind ist juristisch keine Person. Gelten die Gesetze, die wir besprochen haben, das Arzneimittelgesetz, EU-Richtlinie und so weiter, auch für ungeborene Kinder? Wie ist die Situation? Wir arbeiten ja ausschließlich im Off-Label-Bereich. Es gibt meines Wissens kein Medikament, das zugelassen ist, und die Frage ist: Welchen juristischen Schutz haben wir da?

Mich erinnert das an eine Diskussion, die der Hamburger Perinatalmediziner Professor Hackelöer einmal mit dem Medizinrechtler Professor Schreiber aus Göttingen geführt hat. Professor Hackelöer sagte: „Bei dem, was wir tun, sind wir immer mit einem Fuß im Gefängnis“, woraufhin Professor Schreiber sagte: „Machen Sie sich mal keine Sorge, ich hol Sie da schon raus.“ Professor Hackelöer sagte: „Wissen Sie, wir möchten da erst gar nicht rein.“

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Studien zu Medikamenten an Schwangeren gibt es nicht. Die sind wegen Risiken verboten, aber die Behandlung ist notwendig. Teilweise wird es so gemacht, dass man der Mutter ein Medikament gibt, von dem man weiß, dass es die Frucht nicht schädigt, weil es ein altes Medikament ist, indem man sozusagen die Herzschlagfolge des Kindes beeinflusst, was dem Kind zugutekommt. Das ist Erfahrungsmedizin, teil-

weise auch evidenzbasierte Medizin. Hier neue Studien zu fordern ist schwierig. Wir haben nämlich im Arzneimittelgesetz ein großes Problem: Zulassung und Label können wir nicht in einer Runde im BfArM oder unter Ärzten und Juristen beschließen, es muss immer ein pharmazeutischer Unternehmer da sein, der sagt: „Ich stelle den Antrag.“ Und das ist ein großes Problem, sonst könnten wir uns in der wissenschaftlichen Medizin viele Medikamente oder Therapien wünschen, wo wir sagen, das ist nicht Off-Label.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Es muss nicht nur ein pharmazeutischer Unternehmer sein, Frau Eggert hat auch die Investigator Initiated Trials (IITs) genannt.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Die bekommen darüber keine Zulassung.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Nein, darum geht es – das ist richtig.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Sie bekommen darüber wunderbare Daten, die wir ja haben, aber Sie bekommen keine Zulassung, dass dieses Medikament für das Neuroblastom beim Kind zugelassen ist.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Das ist richtig.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Das ist unser Problem.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Das Arzneimittelgesetz enthält keine Regelung zu Medikamentenstudien an Schwangeren, im Gegensatz zum Medizinproduktegesetz, wo es besondere Schutzvorschriften gibt. Im Arzneimittelgesetz gibt es dazu nichts, also auch keine

besonderen Schutzkriterien. Aber das heißt nicht, dass der Arzt oder der Forscher, der hier tätig ist, mit einem Bein im Gefängnis ist. Wenn er die nötige Vorsicht walten lassen, wenn er keinen vorhersehbaren oder vermeidbaren Fehler gemacht hat, dann kommt er auch nicht ins Gefängnis.

Zwischenrufe (unverständlich)

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Der Herr hat noch einmal gefragt, ob die sogenannten Pharmakovigilanzstudien ausreichend sind. Das kann man so pauschal nicht beantworten, das hängt vom Studiendesign ab, das hängt unter anderem vom Risiko ab. Da muss man den Einzelfall sehen und sich fragen, welche Risiken für das Ungeborene gegebenenfalls mit einer solchen Studie verbunden sind. Und weil man möglichst wenig Risiken eingehen will, deswegen werden an Schwangeren so gut wie keine Medikamentenstudien durchgeführt. Ich kenne jedenfalls ganz wenige Studien, die im Interesse des ungeborenen Kindes durchgeführt werden. Das wäre sicherlich ethisch vertretbar. Aber ein großes Problem ist, dass der Conterganfall auch mit dem heutigen Arzneimittelgesetz nicht verhindert worden wäre. Das waren Schäden, die erst nach sehr langer Zeit entdeckt werden konnten, und so lange laufen die Studien im Allgemeinen nicht. Also auch unser Arzneimittelgesetz kann nicht jeden Schaden verhindern.

N. N.

Matthias [Brumka?] aus Gießen. Ich stimme Frau Eggert und Herrn Niethammer zu, dass es eine absolute Erfolgsstory ist, dass die pädiatrische Onkologie gerade bei Leukämieformen sensationelle Erfolgsraten hat. Diese Therapieoptimierungsstudien kamen mit sehr wenig Innovation im Arzneimittelbereich aus. Ich bin schon länger in der Ethikkommission, ein Fan von IITs und habe die Frage an Sie: Wieso

ist dies bei den Bundesoberbehörden beziehungsweise in der Öffentlichkeit so wenig bekannt – ich kenne seit der Impfung kaum solche Erfolgsraten –, dass es nicht stärker gefördert wird? Herr Rascher hat gesagt, die EU hat 2012, glaube ich, die Förderung für pädiatrische Studien eingestellt. Mit welcher Begründung?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Das Hauptproblem ist, dass die Kinder keine Stimme haben. Es geht jetzt alles in die Altersmedizin. Wir werden alle älter und kränker, und diejenigen, die entscheiden, entscheiden nicht für ihre Enkel, sondern für sich selbst. So einfach ist das Leben.

Prof. Dr. med. Angelika Eggert

Wir sind Ihnen sehr dankbar für diesen Hinweis. Es ist in der Tat so, dass in den vergangenen zwanzig Jahren kaum ein neues Medikament in der Kinderonkologie dazugekommen ist. Die Verbesserungen wurden alleine erzielt durch verbesserte Kombinationen von Medikamenten oder durch andere Applikationswege. Sie haben aber auch in der Kurve gesehen, dass seit ungefähr zehn Jahren das Plateau erreicht ist, und das ist sicherlich ein Grund, dass das weitere Optimierungspotenzial jetzt von innovativen Medikamenten abhängt, und deswegen brauchen wir die IITs.

Till Ernicke

Ich bin Till Ernicke, Schüler und komme aus dem Philosophiekurs. Ich habe eine konkrete Frage an Herrn Dr. Rascher. Sie haben bei Ihrer Präsentation angegeben, dass es auch Todesfälle beziehungsweise gesundheitliche Einschränkungen im Rahmen solcher Behandlungen gibt. Sie haben nicht angegeben, ob sich diese Todesfälle darauf beziehen, dass die Krankheit letztendlich zum Tod führte oder ob diese Medikamente den Gesundheitszustand derart stark geschadet haben. Wenn das

Medikament der Gesundheit des Kindes, was untersucht wurde, geschadet hat, ist es dann nicht einfach auch eine Verletzung an den Menschenrechten? Denn dann reicht es doch nicht, wenn man das Risiko einfach nur minimiert, wenn dadurch so schwerwiegende Folgen entstehen können.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

In der Studie, die ich erwähnt habe, die über sieben Jahre die Sicherheit klinischer Studien untersucht hat, sind die allermeisten nicht an den Medikamenten gestorben, sondern an der Grundkrankheit.

Ernicke

Aber nicht alle.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Die aller-, allermeisten. (Lachen) Nein, Sie müssen Folgendes sehen: Es gibt Therapiekomplicationen. In der Onkologie stirbt, sage ich mal, einer von hundert, weil wir die Behandlung machen, an infektiösen Komplikationen. Mit diesem Risiko müssen wir leben.

Meine Botschaft war: Wenn wir keine Studien machen, wissen wir nicht, wie viele sterben; es sind vielleicht mehr, als wir denken. So zeigt uns das die Erfahrung. Wenn in einer klinischen Studie jemand stirbt, wird genau untersucht, was passiert ist. Das heißt, in einer klinischen Studie müssen wir als Ärzte alles offenlegen und melden und werden kontrolliert. Wenn ich das im Heilversuch mache, dann kann ich sagen: „Oh, schade, es ist passiert.“ Aber keiner prüft, ob es das Medikament war, ob das falsche Sicherheit war, ob man das in der Klinik hätte machen müssen und nicht in der Praxis – all das bleibt offen.

Ernicke

Eine kurze Frage: Wenn Schäden aufgrund dieser Medikamente auftreten – es muss ja nicht

der Todesfall sein, sondern Schäden –, ist dann eine nachhaltige medizinische Versorgung aufgrund dieser Schäden gewährleistet?

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

In den Arzneimittelstudien sind diese Patienten versichert und bekommen den Schaden, wie das juristisch möglich ist, ersetzt. Das heißt, es wird alles getan, um das zu vermeiden. Und wenn sie nicht in Studien sind, fragt sie keiner.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Vor allem werden sie in den Studien engmaschiger überwacht, als das in der Praxis eines niedergelassenen Arztes der Fall wäre.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

In der Studie muss man jeden Krankenhausaufenthalt melden oder wenn der Patient irgendwas Besonderes hat. Wenn man das nicht tut, übergeht man das Gesetz, und das kann man nicht machen.

Frau Behnsen

Behnsen, Juristin im Vertragsrecht. Ich habe zwei Fragen zu zwei Thesen auf Folien, die ich nicht verstanden habe. Das Erste: Das Programm für Kinder greift außerhalb des Patentschutzes nicht, hat, glaube ich, Herr Professor Rascher gesagt. Das verstehe ich deshalb nicht, weil Off-Label ja auch nach dem Patentschutz weiterbesteht. Was ist damit gemeint? Und das Zweite war die These: Offen bleibt, ob der negative Einfluss der Good-Clinical-Practice-Verordnung auf die nichtkommerziellen Studien, also die Therapieoptimierungsstudien überwunden wird. Das habe ich auch nicht verstanden.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Ich beginne mit der zweiten Frage. Dabei geht es darum, dass die Therapieoptimierungsstudien der Onkologie, wie Frau Eggert gezeigt hat, viel teurer und aufwendiger sind, aber auch bes-

ser kontrolliert werden. Dies hat dazu geführt, dass die Studien schwieriger sind und in Zukunft nicht mehr in der Form durchgeführt werden können, und das ist negativ. Die EU arbeitet daran, den behördlichen Aufwand bei solchen Therapieoptimierungsstudien zu lockern, bei denen es nicht um neue Medikamente geht, sondern um Therapieschemata, die man miteinander vergleicht. Wenn man Therapieoptimierungsstudien bei Kindern oder generell macht, dann muss man sie nach dem Industriestandard machen. Und dieser Industriestandard ist extrem hoch und für einen Teil der Therapieoptimierungsstudien eher zu hoch. Das ist damit gemeint.

Die erste Frage bezog sich auf ...

Frau Behnsen

Ob das Programm für Kinder außerhalb des Patentschutzes ...

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Nach zwanzig Jahren sind die Medikamente der Firmen frei. Das heißt, sie können von anderen Firmen nachgemacht oder gekauft und dann auf den Markt gebracht werden. Viele dieser Generika, die wir in der Kinderheilkunde einsetzen, geben wir nach gutem Wissen, aber nicht geprüft. Es gibt einige gute Studien, die dies untersuchen – das Programm der EU im Rahmen Pediatric Use, Pediatric Marketing Exclusivity Program. Man müsste die Industrie ermuntern, Generikastudien bei Kindern zu machen. Das greift aber nicht, weil letzten Endes für die Industrie zu wenig dabei herauskommt und die Studien zu aufwendig sind.

Frau Behnsen

Aber es bleibt Off-Label, und deshalb müsste man doch an sich Studien machen. Die Industrie macht keine Studien, das ist klar. Aber es ist nach wie vor untersuchungsbedürftig, denn es

bleibt Off-Label, auch wenn es ein Generikum ist.

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Rascher

Das Problem ist: Wir können Studien machen im Rahmen von IITs, also wissenschaftsinitiierte Studien. Aber wir bekommen keine Zulassung. Wie ich schon einmal gesagt habe: Die Zulassung für ein Medikament kann immer nur eine Firma beantragen. Das ist das Problem.

Frau Behnsen

Das ist klar, das weiß ich, danke.

Prof. Dr. iur. Jochen Taupitz

Herzlichen Dank, insbesondere mein herzlicher Dank an alle Referentinnen und Referenten. Ich hoffe, dass heute ausreichende Informationen für Sie transportiert worden sind und dass die Sache für Sie transparent geworden ist. Ich danke allen Diskussionsteilnehmerinnen und Diskussionsteilnehmern, und ich danke auch allen anderen, die sich nicht zu Wort gemeldet haben, weil Sie es ermöglicht haben, dass wir in der Zeit geblieben sind. Ihnen allen ein herzliches Dankeschön, einen guten Heimweg und einen schönen Abend.