

# Arzneimittelstudien bei Kindern

Christoph Male

Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendheilkunde



# Übersicht

- Status quo
- Hürden für AM Studien bei Kindern
- Ethische Aspekte
- Methodische Herausforderungen
- Strukturelle Anforderungen

# Kinder als „therapeutic orphans“

>50% der bei Kindern eingesetzten Arzneimittel (AM)  
sind nicht zugelassen (unlicensed, off-label)

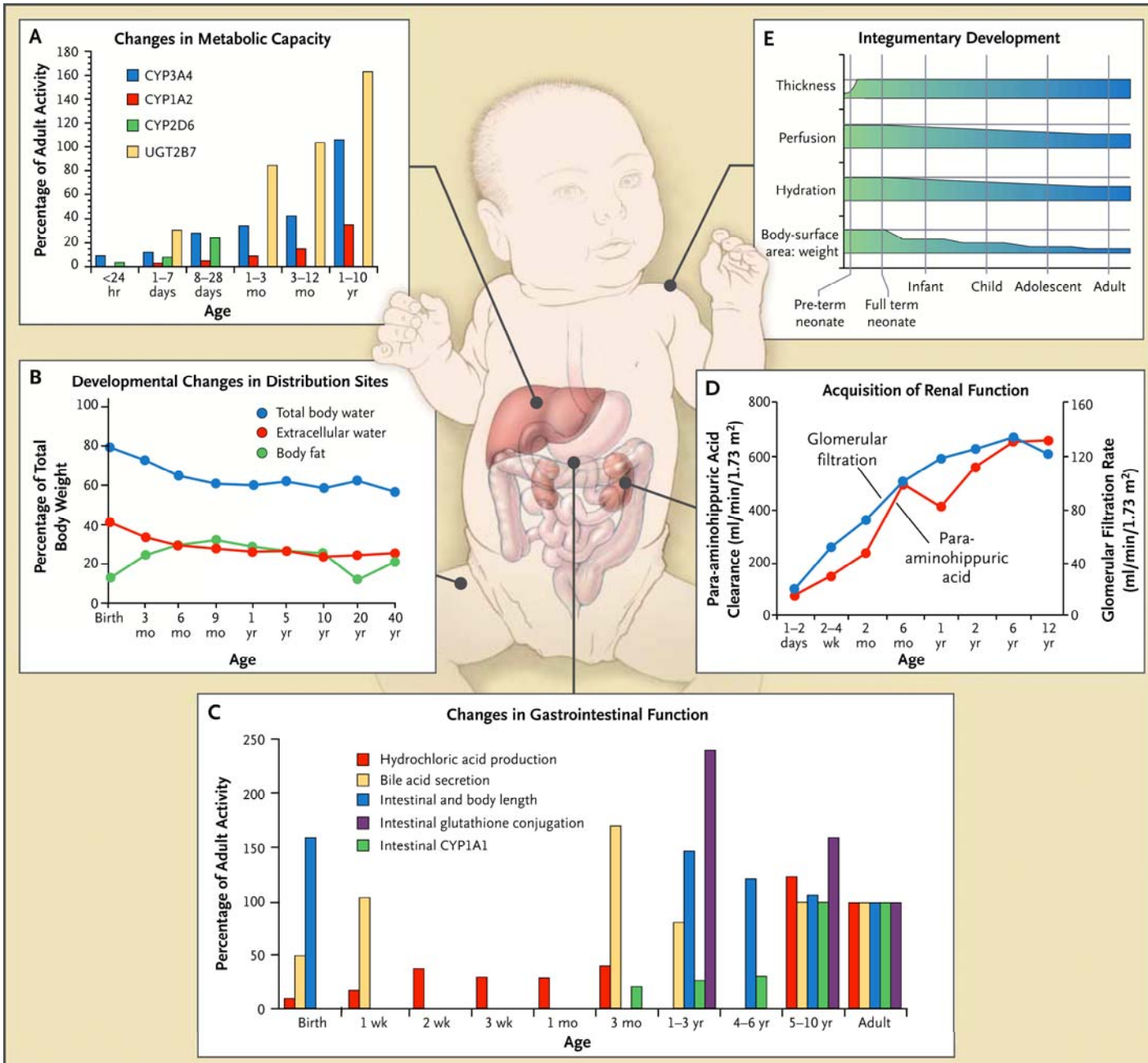
- 40% bei niedergelassenen Ärzten
- 70% auf pädiatr. Intensivstationen
- 90% auf neonatalen Intensivstationen

Conroy, Arch Dis Child 1999

Turner, Lancet 1996

Conroy, BMJ 2000

# Kinder sind keine kleinen Erwachsenen



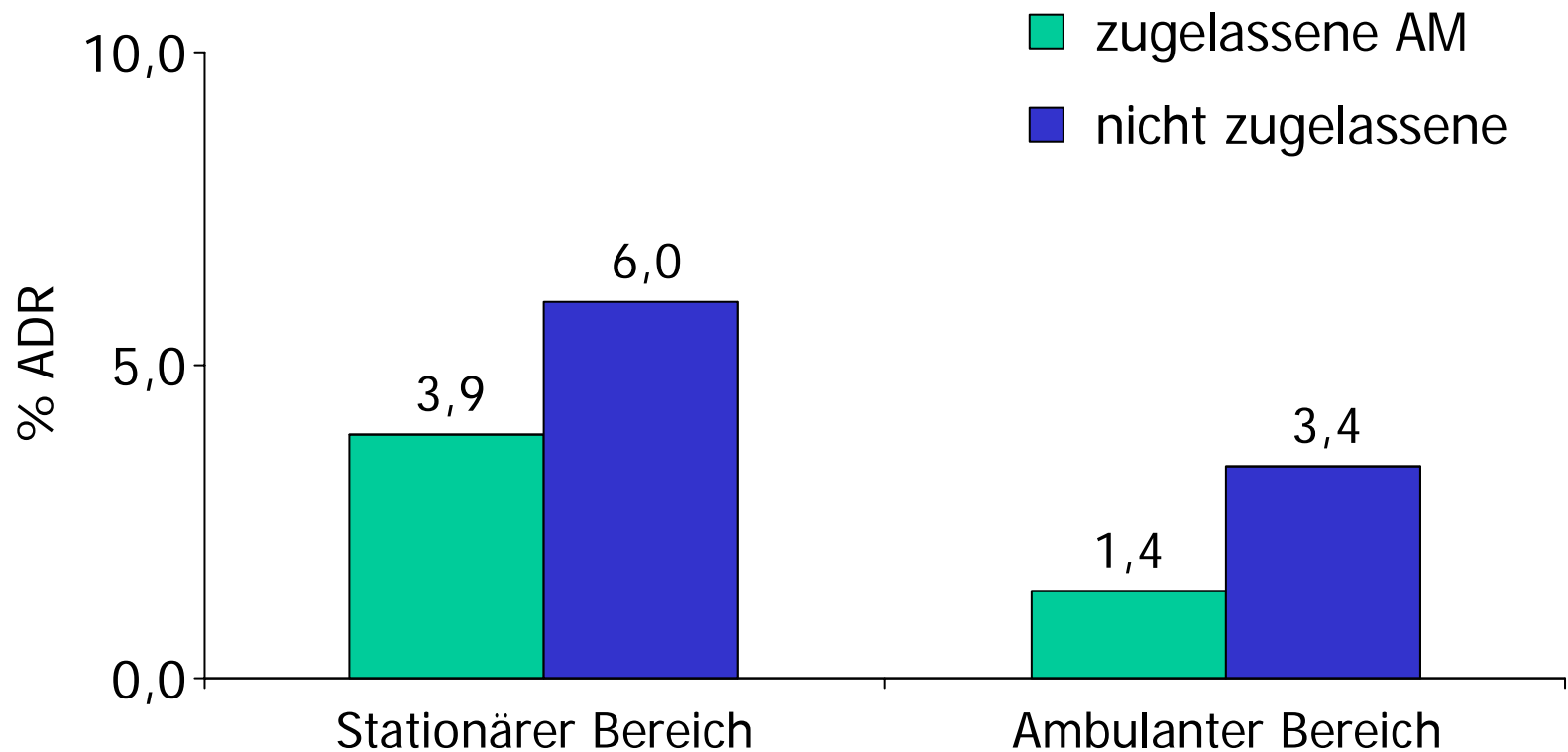
# Altersspezifische Unterschiede in AM Wirkung und Sicherheit

- Pharmakokinetik
  - Chloramphenicol, Aminoglykoside, etc
- Pharmakodynamik
  - Cyclosporin, Midazolam, Warfarin, etc
- Wachstum und Entwicklung
  - Korticosteriode, Tetracykline, etc
- Kinderspezifische Krankheiten/-spektren
  - Neonatologie, Herzinsuffizienz, Leukämie, etc

# Gefahren fehlender Daten zu AM bei Kindern

- Kein/verzögerter Zugang zu effektiven Therapien
- Einsatz ineffektiver Therapien
- Ineffektive Dosierung / Überdosierung
- Unbekanntes Nebenwirkungsprofil
- Ungeeignete Formulationen
- Keine Produkthaftung durch Hersteller

# Adverse drug reactions associated with unlicensed/off-label use



*Turner, Acta Paediatr 1999*

*Horen, Br J Clin Pharm 2002*

**AM Studien an Kindern  
sind notwendig**

...aber warum gibt es so wenige?

# Hürden für AM Studien bei Kindern

- Ethische Bedenken
- Akzeptanz in der Öffentlichkeit
- Schwierige Rekrutierung
- Klinische Studien komplexer, längerwierig, teurer
- Fehlende Infrastruktur/Organisationsstrukturen
- Geringes wirtschaftliches Potential



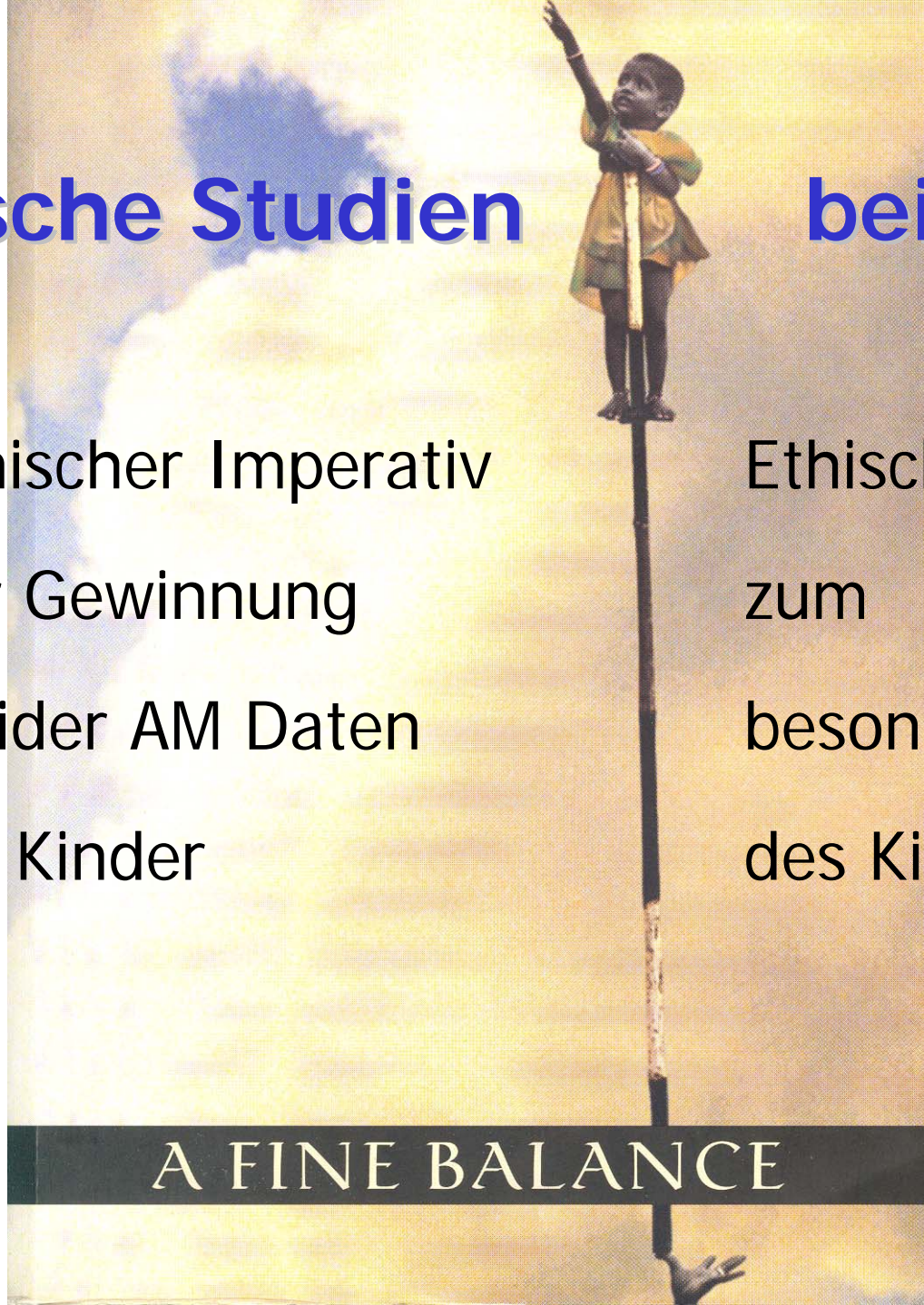
**Klinische Studien**

**bei Kindern**

Ethischer Imperativ  
zur Gewinnung  
valider AM Daten  
für Kinder

Ethische Verpflichtung  
zum  
besonderen Schutz  
des Kindes

A FINE BALANCE



# Ethische Aspekte

- Konsent durch Proxies
- Therapeutische vs non-therapeutische Studien
- Direkter vs indirekter Benefit
- Risiko (Nebenwirkungen, Studienmaßnahmen)
- Belastung durch Studie (Schmerz, Angst)

„In terms of both public health and ethics, it is clearly **preferable to test medicines in a safe and controlled clinical trial environment**, where the individual child is protected and the studies generate data and information for the benefit of the rest of the children of the EU **than to go on with the daily „experiments in children“** that today occur because such medicines for children have never been designed and evaluated for this particular use.“

# Methodische Herausforderungen

## Pharmakologie

- Altersentsprechende AM Formulation / Applikation
- Exakte Dosierung, kontrollierte Freisetzung
- Schwierige Probengewinnung
- Beschränktes Probenvolumen /-anzahl

# Methodische Herausforderungen

## Studiendesign

- Seltene Erkrankungen – kleine Studienpopulationen
- Heterogenität (Alter, Entwicklung, Komorbidität)
- Schwierige Konsentgewinnung
- Non-compliance, loss to follow-up
- Kindergerechte, pragmatische Studiendurchführung
- Definition und Validierung adäquater Studienendpunkte

# Strukturelle Anforderungen für AM Studien bei Kindern

- Klinische Studienzentren
- Netzwerke – national und international
- Studienmethodische Ausbildung
- Finanzierung
- Kooperation Akademische Forschung ↔ Industrie
- Rechtliche und ethische Rahmenbedingungen
- Öffentlichkeitsarbeit