



**International Pharmaceutical Federation
Fédération internationale pharmaceutique**

PO Box 84200, 2508 AE The Hague, The Netherlands

**INTERNATIONALE PHARMAZEUTISCHE FÖDERATION (FIP)
FIP GRUNDSATZERKLÄRUNG
PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNG IN DER PÄDIATRIE
(Übersetzung aus dem Englischen, Fassung vom 22.3.01)**

EINLEITUNG

Bei vielen Medikamenten wird die Anwendung bei Kindern weder bei der Kennzeichnung noch bei den Dosierungsformen berücksichtigt.¹ Dies führt dazu, dass Ärzte und Apotheker vor einem ethischen Dilemma stehen. Für pädiatrische Patienten muss die Auswahl des Arzneimittels und der Dosis oft aus Daten Erwachsener abgeschätzt werden. Darüber hinaus muss die Arzneiform für Kinder oft durch Veränderung einer Arzneiform für Erwachsene zubereitet werden (z.B. Rezepturherstellung). Der Einsatz nicht spezifisch getesteter Medikamente und Dosierungsformen bei Kindern erhöht das Risiko unerwünschter Behandlungsfolgen.² Wenn kein pädiatrisches Präparat existiert, muss der Apotheker eventuell ein geeignetes Produkt als Rezeptur zubereiten. Dies gilt im allgemeinen als sicher. Es erfordert jedoch besondere Sorgfalt, um sicherzustellen, dass das Präparat und die Dosis für das betreffende Kind geeignet sind.

Pädiatrische Patienten haben das gleiche Recht auf wirksame Arzneimittel wie Erwachsene. Obwohl der Ausschluss pädiatrischer Patienten von klinischen Arzneimittelprüfungen oft auf dem Bestreben, Kinder vor dem Risiko der Erprobung zu schützen, beruht, sollte der Einsatz von nicht bei Kindern geprüften Medikamenten und Dosierungen ebenfalls als Erprobung betrachtet werden.^{3, 4} Das Fehlen pädiatrischer Studien führt zu nicht akzeptablen Alternativen: Kindern werden entweder Medikamente für ihre Erkrankungen verweigert, oder ihnen werden Medikamente ohne die Vorteile einer gründlichen Studie verabreicht.³ Die Notwendigkeit, potentiell wertvolle Therapien für Kinder zu entwickeln, sollte abgewogen werden gegenüber der Notwendigkeit, sie vor nutzlosen Versuchen mit Medikamenten, die im Verlauf des weiteren Entwicklungsverfahrens wieder aufgegeben werden, zu schützen.^{5, 6}

Die Erprobung von Medikamenten bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Heranwachsenden erfordert die Kenntnis von Unterschieden bei der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik, der potentiellen pädiatrisch-spezifischen Toxizität der Pharmaka und ein sinnvolles Studiendesign, um validierte Endpunkte einzubeziehen, die zuverlässig gemessen werden können. Bei den meisten Pharmaka sollten klinische Studien mit Kindern erst dann vorgenommen werden, wenn toxikologische Daten verfügbar sind und bestimmte Wirkungsnachweise bei Erwachsenen vorliegen.^{3, 5, 6, 7, 8, 9} Die Forschungsmethoden, einschliesslich der Methoden für die Rekrutierung von Patienten, sollten transparent sein.¹⁰

Da immer mehr nationale Behörden pädiatrische Arzneimittelstudien verlangen, folgt daraus, dass mehr Kinder in diese einbezogen werden. Während die meisten Forscher anerkennen, dass es ein legitimes Recht eines Elternteils (oder eines Vormundes) ist, ihre Zustimmung zu geben, dass ihr Kind als Forschungsobjekt fungiert, anerkennen nur wenige die Rechte eines Kindes, nach fachgerechter Aufklärung ohne Zwang seine Einwilligung zu erteilen.^{11, 12, 13, 14, 15}

Einwilligung ist das bejahende Einverständnis des Kindes, an der Forschung teilzunehmen; das Fehlen von Widerspruch ist keine „Einwilligung“. Im Gegensatz zur elterlichen Zustimmung nach fachgerechter Aufklärung kann die Einwilligung des Kindes nach fachgerechter Aufklärung aufgehoben werden, soweit Eltern, Forscher und eine institutionelle Prüfungsbehörde sich darin einig sind, dass das Wohlergehen des Kindes durch eine Nichtteilnahme wesentlich verletzt würde.² Sowohl die elterliche Zustimmung als auch die Einwilligung des Kindes nach jeweils fachgerechter Aufklärung beruhen auf der Anerkennung der Achtung der Würde des Einzelnen mit inhärenten Rechten der Selbstbestimmung, der Pflicht, den Einzelnen vor ungebührlichen Risiken zu schützen, der Fairness bei der Verteilung der Lasten und Vorteile der Forschung sowie der Anerkennung der Tatsache, dass der Einzelne, welchen Alters er auch sein mag, mit den Ergebnissen der Forschung leben muss.^{3,16}

Es wird allgemein anerkannt, dass ein für die Studie in Frage kommendes Kind (üblicherweise ab 7 Jahren), in der Lage ist, die Informationen zu verstehen, die erforderlich sind, um seine Einwilligung nach fachgerechter Aufklärung zu geben.³ Zusätzlich zu den ethischen und möglichen regulativen Rechtfertigungen für die Einholung der Einwilligung nach fachgerechter Aufklärung bei Kindern als potentielle Patienten in der pharmazeutischen Forschung kann sich diese Einwilligung auch günstig auf das medizinische Behandlungsergebnis auswirken.

EMPFEHLUNGEN

Aus den obenerwähnten Gründen gibt die FIP die folgenden Empfehlungen:

1. Bei den meisten Medikamenten mit potentiellm Einsatz in der Pädiatrie sollte die Vorplanung pädiatrischer Studien gleichzeitig mit der Planung der Studien bei Erwachsenen beginnen. Pädiatrische Studien sollten jedoch üblicherweise erst durchgeführt werden, wenn einige Nachweise für die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen erbracht worden sind. Gerade bei pädiatrischen Studien sollte auf das Studiendesign Wert gelegt werden; es ist nicht akzeptabel, Kinder in schlecht angelegte Studien, die wahrscheinlich nicht zu einem messbaren Nutzen oder einem wissenschaftlichen Fortschritt führen werden, einzubeziehen.
2. Eine altersabhängige Kategorisierung der Patienten in pädiatrischen Pharmakokinetik-Studien sollte, soweit bekannt, auf Entwicklungsunterschieden beim Clearance-Mechanismus des Medikaments beruhen. Alterskategorien bei Pharmakodynamik-Studien sollten auf dem Alter, bei dem validierte Endpunkte zuverlässig gemessen werden können, beruhen. Bei Neugeborenen sollten das Gestationsalter (geschätztes Alter ab Empfängnis) und das Gewicht berücksichtigt werden.
3. Die Anfangsdosis bei pädiatrischen Pharmakodynamik-Studien sollte anhand der Informationen, die bei Pharmakodynamik-Studien bei Erwachsenen erhalten wurden, festgelegt werden sowie auf den bekannten Unterschieden bei der entwicklungsabhängigen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik beruhen.
4. Es ist erforderlich, dass Anforderungen an die pädiatrische Forschung auf internationaler Ebene zwischen den Regulierungsbehörden harmonisiert werden, um die bereits durchgeführten pädiatrischen Studien optimal zu verwerten und alle Kinder vom Nutzen dieser Studien profitieren zu lassen.
5. In der pädiatrischen klinischen Pharmazie und Pharmakologie müssen Schulungsprogramme verfügbar sein und von Forschern wahrgenommen werden, damit sich diese für die Durchführung klinischer Studien bei pädiatrischen Patienten qualifizieren, da für diese Studien spezielle Fertigkeiten und Erfahrungen erforderlich sind.
6. Wenn Arzneimittelstudien bei Kindern durchgeführt werden, sollten die potentiellen Auswirkungen auf die endokrine und kognitive Entwicklung und auf das Wachstum berücksichtigt werden. Ebenfalls sollten Sicherheitsbedenken, die aus der Anwendung bei Erwachsenen bekannt sind, und angemessene Zeiträume für langfristige Nachbeobachtung im Studiendesign vorgesehen werden.
7. Die Unterstützung der Öffentlichkeit sollte gewonnen werden durch Informationen über und das Verständnis für das Verfahren der Entwicklung sicherer und wirksamer Medikamente für Kinder. Dies umfasst auch die Bedeutung der klinischen Prüfung.
8. Vor ihrer Entscheidung über die Zustimmung zur Teilnahme ihres Kindes an der pharmazeutischen Forschung sollten den Eltern (oder Vormündern) ausreichende Informationen zur Verfügung gestellt werden. Nachdem die Eltern ihre Zustimmung nach fachgerechter Aufklärung erteilt haben, sollte den dafür in Frage kommenden Kindern (üblicherweise ab 7 Jahre) ausreichende und das Verständnis fördernde

Informationen gegeben werden, bevor ihre Einwilligung eingeholt wird. Beide Seiten müssen auf ihr jeweiliges Recht hingewiesen werden, ihre Zustimmung bzw. Einwilligung zu jedem Zeitpunkt zurückziehen zu können.

9. Die Methoden für die Patientenrekrutierung und für die Einholung von Zustimmung und Einwilligung für die Teilnahme von Kindern an der pharmazeutischen Forschung sollten transparent sein.
10. Institutionelle Prüfungsausschüsse (Ethik-Komitees) mit Aufsichts- und Durchsetzungsbefugnissen sollten gebildet werden, um zu gewährleisten, dass die Rechte der Eltern und der Kinder in der pädiatrischen pharmazeutischen Forschung gewährleistet werden.

Quellen

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Human Medicines Evaluation Unit London, 30 July 1998 EMEA/27164/98 Rcv. 1. Report on the experts' round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997. Available from URL: <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/General/2716498en.pdf>
2. Pons G, Lassale E, Eschwege E et al. Comment mieux développer et utiliser les médicaments en pédiatrie? *Thérapie* 1999; 54:423-432.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995; 95: 286-94.
4. Tyson JE. Use of unproven therapies in clinical practice and research: how can we better serve our patients and their families? *Semin Perinatol* 1995; 19: 98-111.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Available from URL: <http://www.ifpma.org/ich5e.html>
6. Draft Guidelines on the "Inclusion of pediatric subjects in clinical trials." Health Canada Therapeutic Products Directorate document 97-023732; August 1997. Available from: URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>
7. Proceedings of the Public Meeting on FDA's proposed regulation to increase pediatric use information for drugs and biologics; 1997 Oct; Washington, DC. Available from: URL: <http://www.fda.gov/cder/meeting/transcript/1027pedi.htm>
8. Proceedings of the United States Pharmacopeia Pediatrics Expert Advisory Panel Meeting; 1999 Mar; Rockville, MD. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/transcript/1027pedi.htm>
9. Kauffman RE, Kearns GL. Pharmacokinetic studies in paediatric patients: clinical and ethical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 10-29.

10. *Effective Communications in Pharmacovigilance, The Erice Report*. Uppsala Monitoring Centre (WHO Collaborating Centre for Drug Monitoring), Uppsala, Sweden, 1998.
11. Alderson P, Montgomery J. *Health care choices: making decisions with children*. London, UK: Institute for Public Policy Research (IPPR); 1996.
12. DeRenzo EG. Ethical issues related to providing children and adolescents information about their treatment. In: *Proceedings of the United States Pharmacopeia Open Conference on Children and Medicines: Information Isn't Just for Grownups*; 1996. Rockville.
13. Genevro JL, Andreassen CJ, Bornstein MH. Young children's understanding of routine medical care and strategies for coping with stressful medical experiences. In: Bornstein MC, Genevro JL editors. *Child development and behavioral pediatrics*. Hillsdale, NJ 1996. Lawrence Erlbaum p. 59-83.
14. Lachaux B, Grison-Curinier J, Lachaux A: Aspects législatifs et éthiques de l'expérimentation des médicaments chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Pédiatr* 1998; 5:425-431.
15. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:369-76.
16. Shield JPH, Baum JD: Listen to the children: They will have to live with the treatment. *BMJ* 308:1182-1183, 1994.
17. Gevers SJKM: Self-determination of the child in medical decision-making. In Last BF, van Veldhuizen VM, editors. *Developments in pediatric psychosocial oncology*. Amsterdam: Swers & Zeitlinger; 1992.