

**Ethische Grundzüge  
der „Guten Klinischen Praxis“  
bei pädiatrischen Studien**

# Notwendigkeit ethischer Richtlinien für klinische Studien an und mit Kindern

- Das Kind ist kein kleiner Erwachsener
- Das Kind hat spezifische somatische, mentale, emotionale und soziale Bedürfnisse
- Alle medizinischen Maßnahmen haben die „besten Interessen“ und die Rechte des Kindes zu berücksichtigen

# Fundamentale ethische Prinzipien in der Pädiatrie

## **„Im besten Interesse des Kindes“**

- Respekt vor der Würde des Kindes
- Schutz der Persönlichkeit des Kindes
- Bewahrung des Entwicklungspotentials des Kindes
- Berücksichtigung altersspezifischer Verletzbarkeit und Ängste
- Berücksichtigung der biologischen Unterschiede zwischen verschiedenen Altersgruppen und zwischen Kind und Erwachsenenem

# Medizin-relevante Auszüge aus der UN-Konvention der Rechte der Kinder

- Jedem Kind sind alle Menschenrechte und die volle Identität einzuräumen
- Das Kind hat das Recht auf Respekt vor seinem Leben und seiner Persönlichkeit
- Das Kind hat das Recht auf bestmögliche Erhaltung seiner Gesundheit durch das Angebot einer optimalen medizinischen Versorgung in jeder Phase der Entwicklung
- Das Kind hat das Recht auf Information und Beachtung seiner Meinung

# Notwendigkeit von Pharmastudien in der Pädiatrie

- Optimale medizinische Versorgung basiert auf wissenschaftlicher Evaluierung angewandter therapeutischer Methoden mit allgemein anerkannten Methoden
- Es gibt signifikante Defizite im objektiven Wissen über Qualität, Wirksamkeit und Risiken medikamentöser Therapie in der Pädiatrie
- Es gibt evidente Unterschiede in Physiologie, Pathologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen Kindern und Erwachsenen

# „Off label“- und „unlicensed“- Medikamenten-Anwendung bei Kindern in europäischen Krankenhäusern

“off label” “unlicensed”

<b>CONROY S. et al. 1998</b>	<b>General Paediatrics</b>	<b>39%</b>	<b>7%</b>
<b>TURNER S. et al. 1996</b>	<b>Paed. Intensive Care</b>	<b>23%</b>	<b>14%</b>
<b>CONROY S. et al. 1999</b>	<b>Neonatal Care</b>	<b>55%</b>	<b>10%</b>

# Altersspezifische Unterschiede in Bezug auf Anwendung von Arzneimitteln

- Spezifische Pathologie:  
Unterschiedliche Krankheiten, Schweregrade u. Krankheitserscheinungen
- Pharmakokinetik:  
Unterschiedliche metabolische Abläufe, Organfunktionen u. metabolische Raten
- Pharmakodynamik:  
Unterschiedliche Rezeptorfunktionen, Effektorsysteme u. Homöostase-Mechanismen

# Entwicklung kinderspezifischer Pharmatherapie

- Wirkung
- Nebenwirkung
- Dosis
- Formulierung und Applikationsart  
(Suspension, kaubare Tabletten,  
Brausetabletten, Zäpfchen, Pflaster u.a.)



# Ethische Grundsätze in der medizinischen Forschung

- Respekt für Leben und persönliche Würde
- Autonomie
- Benefit
- Kein Schaden
- Verteilungsgerechtigkeit
- Solidarität

# **Ethisches Dilemma in der pädiatrischen Forschung**

**The ethical imperative to obtain knowledge  
of biomedical data and the effects of medicinal products  
in paediatric patients**

*has to be balanced against*

**the ethical imperative to protect the individual child  
in clinical studies and respect his or her integrity  
and personal dignity**

**ICH 2000, Topic E 11**

**Direktive 2001 / 20 EC**  
**des Europäischen Parlaments und des**  
**Rates**  
**vom April 2001**

zur Angleichung der Rechte und  
Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über  
die Anwendung der guten klinischen Praxis bei  
der Durchführung von klinischen Prüfungen mit  
Humanarzneimitteln

[http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-  
directive-04-April-01.pdf](http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf)

**THE DIRECTIVE 2001/20/EC**  
of the European Parliament and the Council  
of 4 April 2001  
**for Good Clinical Practice**

- There is a need for clinical trials involving children .....
- Persons who are incapable of giving legal consent to clinical trials should be given special protection .....
- Criteria for the protection of children in clinical trials therefore need to be laid down .....

# EU-Direktive 2001 /20 EC

## Artikel 4: Minderjährige als Prüfungsteilnehmer

- Einwilligung des gesetzlichen Vertreters
- Kind-gerechte Information
- Berücksichtigung der Ablehnung des Kindes
- keine finanziellen Anreize, nur Spesenersatz
- direkter Nutzen für Patientengruppe
- Klinische Prüfung unbedingt erforderlich und unmittelbar auf klinischen Zustand bezogen
- Spezifische Definition des Risikogrades
- Minimierung voraussehbarer Risiken u. Belastungen
- Prüfung durch Ethikkommission, pädiat. Expertise
- Priorität der Interessen des Kindes

Empfehlungen  
der Ethik-Arbeitsgruppe  
der Confederation of European Specialists in  
Paediatrics (CESP)

*ETHICAL PRINCIPLES AND OPERATIONAL GUIDELINES  
FOR GOOD CLINICAL PRACTICE  
IN PAEDIATRIC RESEARCH*

Approved by the CESP on May 5<sup>th</sup> 2002

- **Members:** Timothy L.Chambers (UK), Francis P.Crawley (Belgium), Denis Gill (Ireland), Milena LoGiudice (Italy), Stefan Grosek (Slovenia), Marit Hellebostadt (Norway), Ronald Kurz (Austria) [Chairman], Maria de Lourdes-Levy (Portugal), Staffan Mjönes (Sweden), Armido Rubino (Italy), Pieter J.J. Sauer (Netherlands), Martti Siimes (Finland), Michael Weindling U.K.), Maximilian Zach (Austria).
- **Publication:** Eur J Pediatr 163: 53-57,2003

[http://www.cesp-eap.org/\\_public/lay\\_docs.cfm](http://www.cesp-eap.org/_public/lay_docs.cfm)

# Formen von Arzneimittelstudien bei Kindern

- Pharmakokinetische/pharmakodynamische Forschung
- Kontrollierte klinische Studien
  - mit aktiver Kontrolle
  - mit Placebo-Kontrolle:
    - nur bei noch unbekannter wirksamer Therapie und ohne erhöhtem Risiko
- Unkontrollierte klinische Studien  
(bei seltenen Erkrankungen)
- Post-marketing-Studien (Langzeiteffekte)

# Zeitpunkt der Einbeziehung von Kindern in klinische Studien

- Krankheiten, die ausschließlich Kinder betreffen  
(präklinische Sicherheitsdaten liegen vor) ..... Phase 1
- Krankheiten, die vorwiegend Kinder betreffen, oder bei  
Kindern besonders schwer oder gegenüber Erwachsenen  
unterschiedlich verlaufen (Wirksamkeitsdaten bei  
Erwachsenen liegen vor).....Phase 2
- Krankheiten, die Kinder und Erwachsene betreffen,-  
mit keiner oder eingeschränkter Therapiemöglichkeit  
(Wirksamkeitsdaten bei Erwachsenen liegen vor)...Phase 2
- Krankheiten, die Kinder und Erwachsene betreffen  
- mit bekannter Therapie (nach Komplettierung von  
Phase 3-Studien bei Erwachsenen) .....Phase 3



# Kind-spezifische Planung und Durchführung klinischer Studien

- Klärung der Notwendigkeit und des Ziels
- Klärung der Patientengewinnung
- Professionelle Ausarbeitung eines kind-spezifischen Studienprotokolls
- Nutzen/Risiko-Abwägung und Minimierung vorhersehbarer studienrelevanter Risiken und Belastungen
- Besondere Beachtung der Information und Einwilligung/Zustimmung
- Adäquate biometrische Planung und statistische Auswertung
- Professionelle Durchführung der Studie in kindgerechten Institutionen

# Homogene Altersgruppen

- Frühgeborene ( $< 36$ . SW )
- Reife Neugeborene ( 0-27 Tage )
- Säuglinge und Kleinkinder bis 2. Lj.
- Kleinkinder 3.-5. Lj.
- Schulkinder bis 11. Lj.
- Jugendliche ab 12. Lj.

# Nutzen-Risiko-Prüfung

- Definition und Monitoring des Risiko- und Belastungsgrades (minimal oder höher)
- Überlegung aller Möglichkeiten zum Schutz der Integrität des Kindes
- Beachtung der Vorbedingungen zur Sicherstellung des Benefits (höher als Risiko) und Verhinderung inadäquater Risiken
- Spezifizierung verschiedener Kategorien gerechtfertigter Studien in Abhängigkeit vom Grad des Risikos (nach NIH 1998)

# Risikorelevante Kategorien von klinischen Studien (nach NIH 1998)

- Studien mit nur minimalem Risiko
- Studien mit größer als minimalem Risiko und Aussicht auf individuellen direkten Nutzen
- Studien mit größer als minimalem Risiko ohne Aussicht auf individuellen direkten Nutzen, jedoch auf allgemein anwendbares Wissen von vitaler Bedeutung für Kinder
- Studien ohne andersartige Möglichkeit ein lebensbedrohliches Problem für Kinder zu beeinflussen

# Minimierung von Risiko

- Beachtung der Sicherheitsdaten von präklinischen und Erwachsenenstudien
- Für statistische Signifikanz minimal notwendige Studienteilnehmer
- Nur klinisch und wissenschaftlich essentielle invasive Maßnahmen
- Kleine Blutmengen und dafür angemessene Untersuchungsmethoden
- Professionelle Planung und Durchführung der Studie
- Genehmigung der Studie durch kompetente Ethikkommissionen

# Minimierung von Belastungen

- Sorgfältige Beachtung und Vermeidung von Schmerz, Angst und anderen Beschwerden
- Durchführung der Studie durch erfahrenes Personal mit angemessenen klinischen Kenntnissen und Fähigkeiten zu empathischer Kommunikation
- Kindgerechte Infrastruktur der Institution (z.B. rooming in u.a.)
- Maßnahmen zur Vorbeugung unangenehmer Interventionen (z.B. lokale Anästhesie u.a.)
- Blutabnahmen in Verbindung mit Routine-Abnahmen

# Information und Einwilligung/Zustimmung

- *Informed Consent:*

Einwilligung des gesetzlichen Vertreters nach Information

- *Informed Assent:*

Zustimmung des kompetenten Kindes (Minderjährigen) nach Information

### *Publikation*

Guidelines for informed consent in biomedical research involving paediatric populations as research participants

Eur J Pediatr (2003) 162:455-458

[http://www.cesp-eap.org/\\_public/lay\\_docs.cfm](http://www.cesp-eap.org/_public/lay_docs.cfm)

# Informed Consent / Assent

## I

- Respektieren des Kindes als Person
- Kein Druck oder inkorrekte Beeinflussung
- Verständliche Information und schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters
- Information und Zustimmung des Kindes mit der Fähigkeit, das Ziel, die möglichen Chancen und Risiken der Studie zu verstehen



# Informed Consent / Assent

## II

- Inhalt, Sprache und Art der Kommunikation entsprechend Entwicklung und Kapazität des Kindes (wenn möglich kindgerechtes Info-Blatt)
- Berücksichtigung der Ablehnung des kompetenten Kindes
- Berücksichtigung des kulturelles Backgrounds (Mediator)
- Zustimmung der Ethikkommission zum schriftlichen Informationsblatt

# Die Rolle der Ethikkommission

- Beachtung der Richtlinien der WHO 2000 und der EU-Direktive 2001
- Beurteilung des eingereichten, standardisierten Studienprotokolls durch Experten für pädiatrische Forschung und kind-spezifische Bedürfnisse
- Evaluierung der Kompetenz des verantwortlichen Studienleiters
- Evaluierung des Studienprotokolls auf kind-spezifische Aspekte der Ethik und guten klinischen Praxis
- Ausstellung eines Zertifikats

# **Kompatibilität der GCP-Richtlinien der CESP mit internationalen Ethik- Dokumenten**

- **CPMP/EWP Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in Children**
- **UN Convention on the Rights of Children (1989)**
- **the Declaration of Helsinki (2000)**
- **WHO Good Clinical Practice Guidelines (2000)**
- **CIOMS International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects**
- **EFGCP Guidelines**
- **WHO Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research (2000)**
- **ICH-GCP-Guidelines, Topic E 11**
- **EU-Directive 2001 / 20 EC**
- **Declaration of Ottawa 1998**

# Forum der österreichischen Ethikkommissionen

- Ethik in der pädiatrischen Forschung  
Grundsatzpapier der Ethik-Arbeitsgruppe der  
österreichischen Gesellschaft für Kinder- und  
Jugendheilkunde
- approbiert 2002 durch Forum  
als Ethik- und GCP-Standard für österreichische  
Studienleiter und Ethikkommissionen
- [http://www.meduni-  
graz.at/ethikkommission/Forum/Download/Files/  
Paediatr.pdf](http://www.meduni-graz.at/ethikkommission/Forum/Download/Files/Paediatr.pdf)

# Publikationen

- [http://www.cesp-eap.org/\\_public/lay\\_docs.cfm](http://www.cesp-eap.org/_public/lay_docs.cfm)
- Eur J Pediatr 163: 53-57, 2003
- Monatsschr Kinderheilk 151: 1276-1281, 2003
- <http://www.meduni-graz.at/ethikkommission/Forum/Download/Files/Paediatr.pdf>