

## Sichere Arzneimittel und Therapien im Kindes- und Jugendalter: In Österreich eine Utopie?

*Univ.-Doz. Dr. Ruth Ladenstein,  
Univ.-Prof. Dr. Christina Peters, Univ.-Doz. Dr. Martin Benesch,  
Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Huemer, Univ.-Prof. Dr. Zsolt Szepfalusi,  
Univ.-Prof. Dr. Christoph Male*

### Abstract

Zahlreiche Medikamente wirken bei Kindern und Jugendlichen nicht wie bei Erwachsenen und müssen dementsprechend anders dosiert und verabreicht werden. Viele potentiell wirksame Medikamente können nicht angewendet werden, weil die altersentsprechende Dosierung und Darreichungsform für Kinder und Jugendliche sowie spezifische Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden. Viele nicht ausreichend geprüfte Medikamente werden für die notwendige Behandlung kranker Kinder dennoch verwendet, woraus unabsehbare Risiken für diese Kinder entstehen. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte begeben sich zum Wohle der Kinder in eine rechtliche Grauzone. Deshalb fordern wir dringend die Etablierung eines österreichischen Netzwerkes für Kinderarzneiforschung, um den auf EU-Ebene geforderten Beitrag für eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kindern leisten zu können.

### I Versorgungsdefizit

Mehr als 50% aller bei Kindern eingesetzten Arzneimittel sind nicht zugelassen, d.h. sie werden „off-licence“ (= überhaupt nicht für Kinder zugelassen; etwa 10-15%) oder „off-label“ (= Verwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen) eingesetzt.

Die Häufigkeit des "off-label use" steigt mit der Anzahl der verwendeten Medikamente und ist bei seltenen Indikationen und bei jüngeren Patienten höher [Conroy, Arch Dis Child 1999; Turner, Lancet 1996; Conroy, BMJ 2000]. Bei niedergelassenen Ärzten werden 40%, auf pädiatrischen Intensivstationen 70%, in der pädiatrischen Hämatologie/Onkologie 80% und auf neonatologischen Intensivstationen sogar 90% der Medikamente "off-label" verwendet.

Dennoch werden in Ermangelung von Kinderstudien Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln von Erwachsenen auf Kinder extrapoliert, obwohl dies aufgrund physiologischer und pathophysiologischer Unterschiede nicht zulässig ist. Die Pharmakokinetik erfasst die altersabhängige Aufnahme von Arzneimitteln, die unterschiedliche Verteilung in Körperkompartments, sowie deren Verstoffwechslung und Ausscheidung. Die Pharmakodynamik beschreibt die altersabhängige Wirkung des Arzneimittels und erklärt damit die spezifischen Nebenwirkungen im Kindesalter, bedingt durch Wachstum und Entwicklung. Kinderspezifische Krankheiten und Krankheitsspektren brauchen spezielle und wirksame Medikamente, so insbesondere in der Neonatologie oder bei Krebserkrankungen im Kindesalter.

Aufgrund fehlender Daten haben Kinder entweder keinen oder nur begrenzten Zugang zu wirksamen Therapien. Im Extremfall sind Therapien aufgrund unwirksamer Dosierung ineffektiv oder aufgrund von Überdosierung und unbekannter Nebenwirkungsprofile gefährlich. In vielen Fällen stehen zudem nur ungeeignete Darreichungsformen zu Verfügung. Letztendlich besteht für die Verwendung bei Kindern ausserhalb der Zulassung auch keine Produkthaftung von Seiten des Herstellers.

Zahlreiche Studien belegen das höhere Risiko für Arzneimittelnebenwirkungen im „off-label use“. Im ambulanten Bereich [Horen, Br J Clin Pharm 2002] liegen die Arzneimittelnebenwirkungen bei 6% bei „off-label“ Einsatz, im

Gegensatz zu 3.9% bei zugelassenen Arzneimitteln. Eine ähnliche Diskrepanz findet sich auch im stationären Bereich [Turner, Acta Paediatr 1999], wo Arzneimittelnebenwirkungen mit 3.4% bei „off-label“ und mit nur 1.4% bei zugelassenen Arzneimitteln angegeben werden. Daher müssen – und hier besteht hoher Nachholbedarf – für Kinder benötigte Arzneimittel in Studien an Kindern getestet werden!.

## II Hürden für Arzneimittel-Studien bei Kindern

Klinische Studien an Kindern stehen im Spannungsfeld zwischen der ethischen Verpflichtung zum besonderen Schutz des Kindes und der ethischen Verpflichtung zur Gewinnung valider Arzneimitteldaten für Kinder. Gründe für den besonderen Schutz des Kindes sind die fehlende Fähigkeit zur selbständigen Entscheidung über die Studienteilnahme und das damit verbundene Risiko der Ausbeutung. Weiters die physiologisch höhere Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen bzw. deren Folgen, als auch die größere Belastung durch die Studiendurchführung (Angst, Schmerz) erfordern besondere Sorgfalt. Dem gegenüber steht jedoch die Notwendigkeit zur Gewinnung von Daten für eine sichere und wirksame Behandlung von Kindern (s.o.).

In den letzten Jahrzehnten stand in der Gesetzgebung der Schutz des Kindes im Vordergrund, wodurch Studien an Kindern sehr eingeschränkt waren. Die rezente EU Clinical Trials Directive (2001/20/EC) trägt nun der Notwendigkeit von Studien bei Kindern Rechnung (Artikel 4: Minderjährige als Prüfungsteilnehmer). Danach sind Arzneimittelstudien an Kindern erlaubt, wenn sie der Patientengruppe, jedoch nicht unbedingt dem einzelnen Patienten, nutzen. Erst dadurch sind vergleichende und placebo-kontrollierte Studien bei Kindern gesetzlich möglich geworden. Weitere Bestimmungen sichern den besonderen Schutz des Kindes. Die klinische Prüfung am Kind muss erforderlich und auf die Erkrankung des Kindes bezogen sein. Bei entsprechender Aufklärung und Einverständnis darf sie nur mit einem minimalen Risiko verbunden sein.

Der Paradigmenwechsel auf Seiten der Gesetzgeber kommt auch im folgenden Text aus der Präambel zur EU Regulation on Medicinal Products for Pediatric Use (EC No 1901 & 1902/2006) zum Ausdruck:

*“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.“*

Im Übrigen zieht ein Kind praktisch immer Nutzen aus der Teilnahme an klinischen Studien. Neben dem direkten Nutzen (Zugang zu nicht verfügbaren Medikamenten, potentieller Benefit einer experimentellen Therapie) profitieren selbst Patienten der Kontrollgruppe indirekt durch den Einsatz von optimierten Standard- und Begleittherapien, systematischem Monitoring und alternativen, kontrollierten Therapiekonzepten bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie. Studien belegen, dass Kinder in Kontrollgruppen von klinischen Studien einen besseren klinischen Verlauf haben als vergleichbare Kinder außerhalb der Studie (z.B. Schmidt B, J Pediatr 1999).

In der öffentlichen Wahrnehmung und Einstellung von betroffenen Kindern und Eltern hat sich die Notwendigkeit von Arzneimittelstudien bei Kindern bislang wenig durchgesetzt. Vielmehr herrscht die Einstellung vor, „Kinder sollen nicht zu Versuchszwecken („Versuchskaninchen“) herangezogen werden. Diese Einstellung stellt für den Einschluss von Kindern und Familien in Studien eine wesentliche Hürde dar.

### III Gesetzliche Anforderungen

Zwei **Arten von Arzneimittelstudien**, zwischen denen es jedoch fließende Übergänge gibt, sind prinzipiell zu unterscheiden. Bei **Zulassungsstudien der pharmazeutischen Industrie („Industriestudien“)** wird ein einzelnes, neues Arzneimittel in zulassungs- und marktrelevanten Indikationen geprüft. Es erfolgt die Prüfung von (kurzfristiger) Wirksamkeit und Sicherheit und die Erhebung von relevanten Daten für die Produktinformation. Die pharmazeutische Industrie übernimmt hier die sogenannte haftungs- und durchführungsrelevante Sponsorenrolle (s.u.).

Die sogenannten **Studien zur Therapieoptimierung („Akademische Studien“)** beinhalten oft komplexe Therapiestrategien, zulassungsüberschreitende Indikationen, praxis- und versorgungsrelevante Fragestellungen, widmen sich aber auch der Prüfung von Sicherheit und Arzneimittelwechselwirkungen. Die Daten sind vorrangig relevant für die Etablierung von Therapierichtlinien.

Nach der EU Clinical Trials Directive (2001/20/EC), die im österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt wurde, unterliegen nun alle Arzneimittelstudien denselben gesetzlichen Anforderungen. Damit fallen bei akademischen Studien alle organisatorischen, rechtlichen und wirtschaftlichen Pflichten des Sponsors dem Prüfer zu.

Die **Aufgaben des „Prüfer-Sponsors“ sind vielfältig, kostenintensiv und haftungsrechtlich relevant**. Dem Sponsor obliegt die Meldung an die Zulassungsbehörde und die Ethikkommissionen. Dazu bedarf es einer Kennnummer bzw. der Meldung an die EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials), einem europäischen Register, in dem alle [klinische Studien](#) europaweit erfasst sind. Zudem wird der Abschluss einer Versicherung für die Studienteilnehmer und die Bereitstellung der Studienmedikation gefordert. Nebenwirkungen, (insbesondere schwere und unerwartete Ereignisse) müssen zeitnahe gemeldet werden, daneben sind jährliche Sicherheitsberichte sowie der abschließende Studienbericht zu verfassen.

Um eine entsprechende Qualitätssicherung zu gewährleisten ist ausreichend geschultes Personal (GCP Training /Good Laboratory Practice [GLP]) genauso erforderlich wie die Festlegung standardisierter Prozessabläufe (so genannte Standard Operating Procedures [SOP]) für alle mit der Studiendurchführung befassten Personen und Institutionen. Ein geregeltes Datenmanagement gemäß moderner Datenschutzaufgaben ist ebenso unabdingbar. Die lokale Überprüfung der Datenqualität erfolgt durch Monitoring, während die Qualität der Studiendurchführung durch Audits vor Ort geprüft wird. Zudem müssen Daten gemäß den gesetzlichen Bestimmungen archiviert werden.

Der enorm hohe administrative Aufwand dieser Auflagen macht aufgrund der dafür erforderlichen Ressourcen die gesetzeskonforme Durchführung von akademischen Studien vielerorts unmöglich. Die Folge ist ein starker Rückgang von akademischen Studien in den letzten Jahren.

### IV Methodische Herausforderungen von Arzneimittel Studien bei Kindern

Der **Studieneinschluss von Kindern in Studien** ist vor allem durch die Seltenheit der Erkrankungen und dadurch bedingte geringe Patientenzahl pro Behandlungszentrum aber auch durch die Heterogenität von kindlichen Patienten (Alter, Entwicklung, Komorbidität), die schwierige Konsentgewinnung, sowie den hohen Zeitaufwand bei der Aufklärung der Kinder und Sorgerechsträgern im Rahmen der Patienteninformation erschwert.

**Kindergerechtere Medikamente zur Verfügung zu stellen** bedeutet auch die Entwicklung und Prüfung altersentsprechender Darreichungsformen, da nur diese eine exakte Dosierung mit kontrollierter Freisetzung erlauben.

Die Gewinnung von Blutproben bei Kindern erfordert kindergerechte Bedingungen, geschultes Personal und ist in der Regel wesentlich zeitaufwendiger als bei Erwachsenen. Zudem können meist nur geringe Blutvolumina sowie eine beschränkte Probenanzahl gewonnen werden, was wiederum den Einsatz spezieller Methoden erfordert.

In der Regel ist die **Studienplanung und –durchführung bei Kindern sehr aufwendig**. Sie erfordert Flexibilität und soll den Bedürfnissen der Kinder und deren Familien gerecht werden.

Schwere Grunderkrankungen sind oftmals mit aufwendigen Begleittherapien verbunden. Das Nicht-Einhalten von Studienmaßnahmen und –Untersuchungen belasten die studienkonforme Durchführung. Diesen Besonderheiten bei Kindern muss durch Definition und Validierung altersentsprechender Studienendpunkte Rechnung getragen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Studien an Kindern komplexer, längerwierig, und teurer als Studien bei Erwachsenen sind und daher einer speziellen Förderung bedürfen.

## **V Strukturelle und organisatorische Anforderungen für Arzneimittelstudien bei Kindern**

Die erhöhten Anforderungen an Studien bei Kindern erfordern spezielle Infra- und Organisationsstrukturen (Studienkoordinationszentren und -netzwerke). Nur mit solchen ist eine kindergerechte, gesetzeskonforme, methodisch valide, und effiziente Studienführung bei Kindern möglich. Solche Strukturen sind traditionell für Kinder noch viel weniger etabliert als für Erwachsene.

Daher fordern wir die Einrichtung von pädiatrischen klinischen Studienzentren in Österreich. Auch hier gilt, dass Kinder nicht einfach kleine Erwachsene sind. In Einrichtungen für Erwachsene gehen Kinder mit ihren speziellen Bedürfnissen unter. Es besteht dringender Bedarf an pädiatrischen Forschungsnetzwerken auf nationaler und internationaler Ebene, gestützt durch eine ausreichende Finanzierung und Forschungsförderung. Entsprechende pädiatrische Forschungsverbände können als Plattform für die Kooperation der pädiatrischen akademischen Forschung mit der pharmazeutischen Industrie dienen. Dafür müssen die entsprechenden rechtlichen und ethischen Rahmenbedingungen geschaffen und die Bedeutung der Studien an Kindern für Kinder durch Öffentlichkeitsarbeit positiv besetzt werden.

## **VI Geringes wirtschaftliches Potential von Arzneimittel Studien für Kinder**

Die bislang größte Hürde war die fehlende Durchführung von Arzneimittelstudien bei Kindern durch die pharmazeutische Industrie. Pädiatrische Studien erfordern mehr Ressourcen als bei Erwachsenen. Andererseits haben viele pädiatrische Indikationen kein großes marktwirtschaftliches Potential, weshalb sie für die Industrie unrentabel sind. Dieses Defizit kann nur mit gesetzlichen Auflagen und wirtschaftlichen Anreizen für die Pharmaindustrie kompensiert werden.

Auch im Wettbewerb um öffentliche Forschungsförderungen können pädiatrische Studienprojekte oft nicht gegen Studienprojekte für Erwachsene bestehen, da pädiatrische Studien meist kleine Populationen untersuchen und Krankheitslast und Mortalität im Vergleich zu Erwachsenen geringer sind. Hier sind aber nicht nur die aktuelle Morbidität und Mortalität, sondern die langfristige Bedeutung einer guten Behandlung von Kindern für die Volksgesundheit in Rechnung zu stellen. Speziell für pädiatrische Studien bestimmte Forschungsförderungen sind daher unbedingt erforderlich.

## VII Initiativen zur Verbesserung der Arzneimittel Forschung bei Kindern in Europa

Im Januar 2007 wurde in Europa eine Verordnung für pädiatrische Arzneimittel eingeführt (EU Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use: EC No 1901 & 1902/2006). Diese Verordnung („**Better Medicines for Children**“) **hat zum Ziel** bei Kindern eine qualitativ hochwertige und ethisch einwandfreie Arzneimittelforschung zu stimulieren, um so zugelassene Arzneimittel mit für Kinder adäquaten Produktinformationen besser verfügbar zu machen. Nicht erforderliche Studien an Kindern sollen durch entsprechende Informationsvernetzung vermieden werden. Die EU Paediatric Regulation beinhaltet auch den Auftrag an die Mitgliedsländer gemäß Artikel 39 (2), Maßnahmen zur Unterstützung der Erforschung, Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln für die Verwendung bei Kindern zu ergreifen und die EU Kommission bis zum 26. Januar 2008 ausführlich darüber zu informieren.

Die wichtigsten Massnahmen der EU Paediatric Regulation setzen bei der Pharmaindustrie an: Hersteller von Medikamenten sind nun verpflichtet, für alle Neuzulassungen oder Zulassungsänderungen von Arzneimitteln einen Entwicklungsplan für das Arzneimittel für Kinder (**Paediatric Investigation Plan, PIP**) bei der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) vorzulegen. Hierfür wurde das **Pädiatrische Komitee (PDCO)** bei der EMA gegründet, das PIPs und deren Studienergebnisse beurteilt und Prioritäten für Arzneimittelentwicklungen vorgibt. Das PDCO setzt sich aus Delegierten aus allen EU-Mitgliedsländern und Vertretern von Gesundheitsorganisationen sowie Patientenvertretern zusammen. PIPs müssen schon nach Abschluss der Phase I Studien bei Erwachsenen eingereicht werden und pädiatrische Studienergebnisse müssen zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung vorliegen, außer es wurde vom pädiatrischen Komitee ein Aufschub (deferral, Erwachsene zuerst) oder ein Erlass für pädiatrische Studien (waiver, keine Indikation für Kinder) gewährt.

Die pädiatrische Entwicklung von Arzneimitteln ist mit Anreizsystemen für die pharmazeutische Industrie verbunden: Eine **Patent-Verlängerung um 6 Monate** oder - bei der Entwicklung von sogenannten **Orphan drugs** - **eine um zwei Jahre verlängerte Marktexklusivität**. Für die Entwicklung einer pädiatrischen Indikation und Formulation eines Arzneimittels ausserhalb des Patentschutzes gibt es eine **Datenprotektion für 10 Jahre (Paediatric Use Marketing Authorization, PUMA)**.

Zusätzliche **kollaterale Maßnahmen** der EU Paediatric Regulation beinhalten kostenlose wissenschaftliche Beratung für pädiatrische Studien durch die EMA, eine Erhebung des aktuellen Einsatzes von Arzneimitteln bei Kindern in allen EU Ländern, die Erstellung einer Prioritätenliste für die pädiatrische Arzneimittelentwicklung („Inventory of Paediatric Needs“). Grants für pädiatrische Studien zu Arzneimittel ausserhalb des Patentschutzes (im Rahmen des 7. europäischen Rahmenprogramms für Forschungsförderung). In der Realität liegt leider die Aussicht auf Förderung von Kinderstudien innerhalb des des 7. Rahmenprogramms unter 20%, selbst wenn es um den Nachholbedarf der letzten 20 Jahre, nämlich die Durchführung von Studien für die Erhebung fehlender pharmakokinetischer Daten zur verbesserten Dosierung von Kinderarzneimitteln, geht.

Die Gründung eines von der EMA gesteuerten europäischen pädiatrischen Forschungsnetzwerks (s.u.) soll die Situation verbessern, wobei sich jedoch bereits jetzt ein Mangel an Fördermitteln abzeichnet.

## VIII Krankheits-spezifische pädiatrische Netzwerke

Die **SIOP (International Society for Pediatric Oncology, französischer Terminus?)** ist die größte, weltweite Organisation für Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen mit dem Ziel die Behandlung durch kooperative Therapiestudien, Wissensaustausch und Ausbildung zu verbessern. Zur Zeit der Gründung vor 35 Jahren erlagen 75%

der Kinder der Grunderkrankung, heute können bis zu 75% der Kinder und Jugendlichen geheilt werden. Der europäische Zweig der SIOP (SIOPE) ist als Verein mit Sitz und Sekretariat in Brüssel organisiert (Präsidentin: Ruth Ladenstein). SIOPE **ENCCA** (European Network for Childhood Cancer) hat einen Antrag im 7. Rahmenprogramm konzipiert, um ein virtuelles europäisches Forschungszentrum und Netzwerk für Hämato-/Onkologie im Kindes- und Jugendalter zu etablieren. Die Ausrichtung liegt hier global auf einer optimierten Versorgung von betroffenen Patienten durch frühe Arzneimittelforschung, klinische Studien, epidemiologische Erfassung von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Europa sowie auf einer lebenslangen adäquaten Nachbetreuung von Langzeitüberlebenden.

Die „**Internationale Study Group for Childhood Leukaemia**“ (**I-BFM-Study Group**), gegründet 1984, ist das größte internationale Konsortium zur Erforschung und Behandlung von Leukämien im Kindes- und Jugendalter und bildet eine breite Basis für die Kooperation von Forschern und Klinikern. Die transkontinentale Organisation entwickelt nicht nur Studienkonzepte sondern hat auch eigene Arbeitsgruppen zur Erfassung von Nebenwirkungen und Spätfolgen. Ziel ist die stetige Verbesserung der Diagnostik und Leukämiebehandlung, nicht nur in hochtechnisierten Ländern sondern auch in Entwicklungsstaaten.

Der 1996 in Italien gegründeten „**Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organization (PRINTO)**“ gehörten initial 14 europäische Länder an. Mittlerweile sind 47 Länder und 200 Zentren darin weltweit vertreten. Das Ziel ist die Koordination und Durchführung, Analyse, und Veröffentlichung von multizentrischen, internationalen, klinischen Studien im Bereich der pädiatrischen Rheumatologie. Sowohl akademische als auch industrie-gesponserte Studien werden unter der Ägide der PRINTO durchgeführt.

Das „**Pediatric European Network on the Treatment of AIDS**“ (**PENTA**) dient als Plattform zur Durchführung von Therapiestudien bei HIV-infizierten Kindern in UK, Frankreich und weiteren 10 europäischen Ländern sowie in Canada und Brasilien.

## **IX Gesamteuropäisches pädiatrisches Netzwerk**

Die EMA ist gesetzlich verpflichtet im Rahmen der „EU Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use“ (Artikel 44) eine Dachorganisation für bereits existierende nationale und europäische Netzwerke, Forscher und Zentren mit spezifischer Expertise für pädiatrische Studien zu schaffen (**Network of Paediatric Networks at EMEA**). Ziele und Aufgaben sind die Förderung von Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Netzwerken und anderen Interessensgruppen sowie die Strategieplanung, Harmonisierung, Qualitätssicherung und Ausbildung. **Länder ohne ausgewiesenes pädiatrisches Netzwerk können an diesen Entwicklungen nicht teilhaben. Daraus entstehen Nachteile für die kleinen Patienten, die damit von zukunftsweisenden Entwicklungen und neuen Arzneimitteln nicht profitieren können.**

## **X Europäische nationale pädiatrische Netzwerke**

**In Deutschland** wurde 2002 das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanzierte Netzwerk **PAED-Net Germany** geschaffen. Die Förderperiode wurde bis 2008 verlängert. **PAED-Net Germany** ist Teil des

größeren Netzwerks von Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) in Deutschland. PAED-Net umfasst ein koordinierendes Zentrum, 6 universitäre, an KKS angeschlossene Zentren und zusätzlich assoziierte pädiatrische Spitäler und niedergelassene Pädiater als Satellitenstrukturen. Zu den Aufgaben zählen die Unterstützung bei der Studienplanung und -durchführung, die Bereitstellung von Infrastruktur sowie Sicherung der Gesetzeskonformität. PAED-Net übernimmt daneben auch eine Ausbildungs- und Schnittstellenfunktion zu anderen nationalen Netzwerken. Die öffentliche Finanzierung betrug 5,5 Mio. € (2002 bis 2008).

**In England** wurde 2005 ein Netzwerk für Arzneimittel und Studien an Kindern (einschließlich Prävention, Diagnose, Behandlung) geschaffen, das Teil des UK Clinical Research Network [**United Kingdom Medicines for Children Research Network (UK MCRN)**] ist. Die Organisation hat ein koordinierendes Zentrum mit 6 lokalen Zentren sowie 11 klinische Studiengruppen für pädiatrische Subspezialitäten. Das Netzwerk unterstützt die Studienplanung und -durchführung, Portfolio-Entwicklung, und Harmonisierung der Ausbildung. Die öffentliche Finanzierung betrug 20 Mio. £ (= ca. 30 Mio. €) für 5 Jahre ausschließlich für Infrastruktur und Koordination. Individuelle Studien benötigen jedoch zusätzlich eine eigene Finanzierung durch Grants oder Industrie.

**In Holland** wurde 2007 über ein Joint Investment mehrerer Ministerien, Universitäten und der pharmazeutischen Industrie das Medicines for Children Research Network (NL MCRN) finanziert und begründet. Neben einem koordinierenden Zentrum umfasst es acht regionale Research Clusters sowie elf Clinical Study Groups (wie UK MCRN). Die Aufgaben decken sich im Wesentlichen mit denen anderer europäischer Netzwerke.

**Weitere Netzwerke** finden sich in Frankreich, Finnland, Schweiz und Belgien oder sind im Entstehen begriffen:

- RIPPIS (Reseau d'Investigation Pediatrique de Produits de Sante) (F)
- Belgian Pediatric Drug Network (B)
- Finnish Paediatric Clinical Trials Network (FL)
- TEDDY (Task force in Europe for Drug Development in the Young) (EU)

## **XI Vorbestehende Strukturen in Österreich**

Bislang gibt es federführend in Österreich eine Netzwerkstruktur nur im Bereich der Hämato-/Onkologie, die jedoch ausschließlich auf Spendenmittel angewiesen ist. Die **Zentrale der Arbeitsgruppe für Pädiatrische Hämato-/Onkologie (AGPHO) der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) ist in Wien an der St. Anna Kinderkrebsforschung (Abteilung S<sup>2</sup>IRP: Studies and Statistics for Integrated Research and Projects) angesiedelt und hat eine zentrale Steuerungsrolle auf diesem Gebiet in Österreich und das entsprechende Know-how für die qualitätsgesicherte Durchführung von Therapiestudien für Krebserkrankungen im Kindesalter zu garantieren.**

Leider ist die Finanzierung auf Spendenmittel durch die St. Anna Kinderkrebsforschung und auf Unterstützung durch den Dachverband der Österreichischen Kinderkrebshilfe sowie auf Drittmittelprojekte angewiesen.

Die Aufgaben umfassen die Planung, Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Publikation von pädiatrischen hämato-/onkologischen Studien.

Dem Engagement der österreichischen pädiatrischen Hämato-Onkologen ist es zu verdanken, dass seit 30 Jahren alle Kinder mit Blut- und/oder Krebserkrankungen nach einheitlichen Therapierichtlinien behandelt werden können. Damit wurde eine flächendeckende Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen im Rahmen

von internationalen Therapieoptimierungsstudien (TOS) und innovativen Therapieansätzen geschaffen. Insgesamt wurden seit 1981 über 8000 Patienten in nationalen und internationale TOS erfasst und betreut. Derzeit laufen in Österreich 35 Therapieoptimierungsstudien für Kinder mit Bluterkrankungen oder Krebs.

**Durch koordinierte, kooperative nationale und internationale Studien verbesserte sich in den letzten 40 Jahren die Überlebensrate von Kindern mit Krebserkrankungen von ehemals <10% auf derzeit 75%. Es konnte auch gezeigt werden, dass das Überleben von Kindern mit Blut- oder Krebserkrankungen um 20% schlechter ist, wenn sie außerhalb von koordinierten und qualitätssichernden Strukturen behandelt werden.**

Gleichzeitig ergibt sich durch die konsequente Studienanalyse eine permanente Weiterentwicklung von Leitlinien zur Behandlung dieser Erkrankungen. Diese Erfahrungen machen deutlich, welches Potential für Kinder in solchen Organisationstrukturen liegen kann.

An der Medizinischen Universität Innsbruck (MUI) wurde am 2.10.2006 ein **KKS** nach deutschem Vorbild eröffnet, dessen pädiatrisches Modul (Kids IP) als assoziiertes Mitglied an das deutsche Netzwerk für Arzneimittelstudien in der Pädiatrie (PAED-Net) angeschlossen ist. Kids IP ist jedoch keine österreichische Netzwerkstruktur, sondern fungiert als kooperierendes Zentrum mit Deutschland. Die Aufgaben umfassen auch hier die Planung, Vorbereitung, Durchführung, Auswertung und Publikation von pädiatrischen Studien. Bis April 2007 wurden 5 Studien betreut, teils als industrieunterstützte Studien, teils als epidemiologische Untersuchungen.

## **XII Fehlen eines nationalen pädiatrischen Forschungsnetzwerkes für Kinderarzneiforschung in Österreich**

Am 7.5.2007 wurde im Rahmen der ersten Sitzung des ständigen Beirates der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) im Bundesministerium für Gesundheit und Familie (BMfGF) als einer der ersten Maßnahmen zu Verbesserung der Situation in Österreich vorgeschlagen, einen Arbeitskreis für Arzneimittel im Kindesalter zu gründen. Ein halbes Jahr später (23.10.2007) wurde ein Projektentwurf für die Etablierung eines österreichischen Netzwerkes für Arzneiforschung in der Pädiatrie dem Ministerium präsentiert und entsprechend befürwortet. Im Februar 2008 wurde auftragsgemäß ein Projekthandbuch zu Umsetzung vorgelegt.

Wie bereits dargestellt sind klinische Arzneimittelprüfungen bei Kindern und Jugendlichen, die für eine Verbesserung der Versorgung zwingend erforderlich sind, in jeder Hinsicht aufwendig. Auf Initiative der ÖGKJ und des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) haben österreichische Experten, die sich seit Jahren aktiv an klinischen Studien beteiligen, die Voraussetzungen, Ziele, Inhalte und Kernaufgaben für eine österreichweite Arbeitsplattform zur Durchführung von Arzneimittelstudien definiert. Damit wird durch die Bündelung von Kompetenz und Ressourcen die Basis für die notwendige klinische Arzneimittelforschung bei Kindern geschaffen. Das österreichische Studiennetzwerk bildet in der ersten Entwicklungsphase die wichtigsten studierendurchführenden Zentren ab und kann somit auch die erforderlichen internationalen Aufgaben zur Umsetzung des europäischen Auftrags erfüllen. Allerdings wird eine zeitnahe Umsetzung der vorgegebenen Ziele nur durch eine enge und positiv besetzte Kooperation aller beteiligten Organisationen zu erreichen sein.

Diese wichtige Initiative sollte die Sicherheit und Effektivität der medikamentösen Behandlung von Kindern erhöhen und den Kernauftrag der Europäischen Union („Ermöglichung der Durchführung von Arzneimittelstudien einschließlich Vorbeugung, Diagnose und Behandlung“) auf österreichischer Ebene umsetzen.

Leider wurde bis dato keine Umsetzung des Projektes auf politischer Ebene veranlasst. Trotz intensiver Bemühungen des Projektteams **"OKIDS"** („O-KIDS“: **Organisation für Kinderarzneiforschung in Österreich**) unter der

Schirmherrschaft der **ÖGKJ** gibt es trotz Vorlage eines strukturierten Projektplans und Handbuches im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern nach wie vor keine Förderung durch die öffentliche Hand.

Ein solches Netzwerk für die Kinderarzneiforschung ist aufgrund der oben angeführten Begründungen in Österreich unbedingt erforderlich, um den vielfältigen – wie eingangs erwähnten – Aufgaben der Kinderarzneiforschung auf österreichischer Ebene gerecht zu werden. Die Optimierung der Arzneimittelforschung für Kinder in Österreich benötigt dringend eine kooperierende und durch Fördermittel gestärkte Netzwerkstruktur, um bestmögliche, einheitliche und (rechtlich) gesicherte Arzneimittel und Therapien für Kinder bereitstellen zu können.

Es ist daher zu fordern, dem Auftrag der Europäischen Union zur „**Ermöglichung der Durchführung von Arzneimittelstudien** für Kinder und Jugendliche einschließlich der Vorbeugung, Diagnose und Behandlung“ **auf österreichischer Ebene** endlich nachzukommen.

### **XIII Zielsetzungen für das Österreichische Netzwerk für Kinderarzneiforschung Okids**

Primäres Ziel aller Beteiligten muss der Einsatz zugelassener Medikamente für Kinder sein, um die Versäumnisse der letzten 40 Jahre im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln für Kinder wettzumachen. Unsere Kinder dürfen nicht weiterhin Waisenkinder einer State-of-the-Art Medikamentenversorgung sein. Genausowenig dürfen notwendige Therapien aufgrund mangelnder Medikamentenzulassung in pädiatrischen Indikationen weiterhin potentiell gefährdend sein.

Die **wesentlichen operativen Ziele von Okids** umfassen die verstärkte Durchführung von nationalen und internationalen Arzneimittel- und Therapiestudien für Kinder und Jugendliche auf der Basis definierter Studienprotokolle nach einheitlichen Best Practice-Standards und gemäß gültiger gesetzlicher Auflagen (EU-Direktiven, AMG GCP). Eine Kooperation von akademischen Einrichtungen mit der pharmazeutischen Industrie erscheint dabei ausdrücklich erwünscht. In diesem Studiennetzwerk können aus der Zusammenarbeit zwischen universitären Kompetenzzentren, Kinderspitälern, niedergelassenen Kinderärzten und pharmazeutischer Industrie Synergien genutzt und mit gesamteuropäischen und internationalen Forschungsstrukturen vernetzt werden.

Die Schaffung eines Expertenforums für Arzneimittel für Kinder innerhalb der österreichischen Kinderärzte und die Definition von Prioritäten für die Arzneimittelentwicklung für Kinder stellt eine wesentliche Ressource für die Erarbeitung von Studienprogrammen dar. Dadurch kann das Expertenforum für Kinderarzneimittel auf die vermehrte Zulassung von kinderrelevanten Arzneimitteln positiven Einfluss nehmen. Die Schaffung und Anwendung von Anreizsystemen zur Intensivierung von Zulassungen durch Verwendungsempfehlungen für Kinderärzte umfassen eine verstärkte Verbraucherkommunikation („Grün-Medikamente“) und die Förderung international koordinierter Zulassungs-Initiativen.

Um einheitliche, bewährte Therapien verstärkt zur Anwendung zu bringen bedarf es der Erarbeitung von krankheitsspezifischen Behandlungsplänen und der Schaffung von qualitätsgesicherten Therapiestandards auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse sowie einer regelmäßige Therapieaktualisierung.

Die Erstellung von österreichischen Datenbanken zu Arzneimittelanwendung und Studiendurchführung an Kindern wäre ein wesentlicher Beitrag zu Informationsplattformen auf europäischer Ebene und Grundlage für die Definition von Prioritäten für die Arzneimittelentwicklung für Kinder sowie für die Definition von Studienprogrammen.

Weiters bedarf es einer steten Aufrechterhaltung und Weiterentwicklung der organisatorischen, rechtlichen und finanziellen Voraussetzungen für die genannten Leistungen: dazu gehören Qualitätssicherung bei der Studiendurch-

führung, die Aus- und Weiterbildung von qualifiziertem Studienpersonal (Prüfärzte, Forschungs- und StudienassistentInnen, Study Nurses), die laufende Weiterentwicklung der Expertise als auch die Deckung der Versicherungskosten auf Basis von Rahmenverträgen.

### Literatur

Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of 'off-label' and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet* 1996; 347: 549–550.

Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in the neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F142-5.

Sharon Conroy, Imti Choonara, Piero Impicciatore, Angelika Mohn, Henrik Arnell, Anders Rane, Carmen Knoepfel, Hannsjoerg Seyberth, Chiara Pandolfini, Maria Pia Raffaelli, Francesca Rocchi, Maurizio Bonati, Geert 't Jong, Matthijs de Hoog, John van den Anker on behalf of the European Network for Drug Investigation in Children Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320:79-82.

Turner S, AJ Nunn1, K Fielding and I Choonara. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999; 88: 965-8

Benjamin Horen, Jean-Louis Montastruc & Maryse Lapeyre-Mestre. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *J Clin Pharmacol* 2002; 54: 665-70.