

Ethik in der pädiatrischen Forschung

Grundsatzpapier der Ethik-Arbeitsgruppe der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

R.Kurz

A. Grundsätze

1. Rechte des Kindes

Gemäß „den Rechten des Kindes“, die 1959 von der UNESCO proklamiert, 1998 von der 41. Vollversammlung der UNO approbiert und 1999 vom österreichischen Staat ratifiziert wurden, werden dem Kind die vollen Menschenrechte und die volle Identität zuerkannt. Damit hat es auch volles Recht auf Achtung seiner Persönlichkeit und Schutz seines Lebens durch bestmögliche medizinische Versorgung in jeder Phase seiner Entwicklung.

2. Notwendigkeit der Forschung beim Kind

Optimale medizinische Versorgung basiert auf wissenschaftlicher Evaluierung der angewandten präventiven diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Es bestehen jedoch für das Kindes- und Jugendalter noch große Lücken im Wissen der Sinnhaftigkeit präventiver Maßnahmen, der physiologischen und pathologischen Vorgänge, der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Medikamenten, der angemessenen Dosierung und der Anwendungsformen für die verschiedenen Altersperioden, und der Übertragbarkeit diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei Erwachsenen auf das Kind.. Die meisten relevanten Sicherheitsdaten für Interventionen und medikamentöse Anwendungen beim Kind stammen aus Erwachsenenstudien. An allgemeinpädiatrischen Krankenhäusern sind im Mittel die angewandten Medikamente bis über 50%, an Neugeborenenstationen bis zu 90% für das Kindesalter offiziell nicht registriert. Die generelle Extrapolation bekannter Erwachsenenendaten auf das Kind ist jedoch durch evidente Unterschiede in Physiologie, Pathologie, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nur mit Einschränkung zulässig. Es gibt Krankheiten, die nur beim Kind vorkommen oder in bezug auf Phänomenologie, Schwere und Verlauf unterschiedlich sind.

Bei der Anwendung medizinischer Produkte sind spezifische altersabhängige Unterschiede zu beachten:

a. Pharmakokinetische Unterschiede

Bei früh- und reifgeborenen Kindern, bei Geburt und in den ersten Lebenswochen betrifft dies eine reduzierte Proteinbindung, langsame Ausscheidung auf Grund von Unreife der metabolischen Abläufe und der Nierenfunktion und unvorhersehbare Absorption. Bei größeren Säuglingen und in der frühen Kindheit kann eine Beschleu-

nigung der metabolischen Rate höhere Dosen pro Einheit des Körpergewichts oder der Körperoberfläche erfordern als bei Erwachsenen, damit idente Plasmaspiegel und klinische Wirkungen erreicht werden. Zusätzlich können rasche metabolische Raten eine häufigere Verabreichung erfordern.

b. Veränderte pharmakodynamische Antworten

In frühen Entwicklungsstadien sind einige Rezeptorfunktionen, Effektorsysteme und Mechanismen der Homeostase, wenn auch für dieses Alter ausreichend, nicht genügend entwickelt, um die erwünschte pharmakologisch induzierte Funktionsänderung einer Organ- oder Gewebefunktion zu erreichen.

c. Der Prozess des Wachstums und der Entwicklung

Normales Wachstum und Entwicklung, sowohl in physischer als auch mentaler Hinsicht, kann durch medizinische Produkte nachteilig beeinflusst werden. Die Folgen hängen vom Zeitpunkt und der Dauer der Anwendung ab und sind nicht immer reversibel.

d. Spezifische Pathologie

Kinder können medizinische Produkte für Krankheiten benötigen, die von den Erwachsenen sich unterscheiden auf Grund von vermehrter Häufigkeit der Erkrankung, höherem Schweregrad, verschiedenen natürlichen Verläufen oder spezieller Pathologie.

Aus diesen Gründen müssen für verschiedene pädiatrische Altersgruppen auch unterschiedliche Applikationsarten und Formulierungen (Suspension, kaubare Tabletten, Brausetabletten, Zäpfchen, Pflaster, etc.) entwickelt werden. Für injizierbare Medikamente sind auch die Menge pro Dosis, entsprechend dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche, das Konservierungsmittel für Mehrfachverwendungen und andere Faktoren zu beachten.

3. Das beste Interesse und der Schutz des Kindes

Kinder bedürfen in der Forschung einer besonderen Beachtung ihrer altersentsprechenden Besonderheiten, des Schutzes ihres Entwicklungspotentials, der Rücksicht auf ihre erhöhte Vulnerabilität und ihre Ängste und der biologischen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, was sich mit der „bestmöglichen Wahrung der Interessen des individuellen Kindes“ zusammenfassen lässt.

Dazu benötigen Ärzte eine vertiefte empathische Grundhaltung und eine Bereitschaft zu zusätzlichen Sicherheitsmaßnahmen. Weil das Kind in seiner Entwicklung mit der eingeschränkten Entscheidungsfähigkeit und Autonomie in großem Ausmaß vom Schutz und der Unterstützung durch Erwachsene abhängig ist, hat die ethische Grundhaltung des Arztes eine besondere Bedeutung mit Rücksicht auf die Erhaltung der Integrität des Kindes, die Erzielung eines möglichst hohen Nutzens, die Vermeidung von unnötigen Risiken und Belastungen und insbesondere von Schäden.

4. Schlussfolgerung

Es gibt zwei sich scheinbar widersprechende ethische Forderungen, einerseits nach mehr fundiertem Wissen und mehr Arzneimittelsicherheit mittels „evidence based medicine“ und andererseits nach Respekt und Schutz der Integrität des Kindes in der Forschung. Um die besten Interessen des Kindes in dieser komplexen Situation zu wahren, muss der ethische Imperativ, die Wirkung medizinischer Maßnahmen beim Kind und Jugendlichen zu kennen, jederzeit gegen den ethischen Imperativ abgewogen werden, das individuelle Kind in klinischen Studien zu schützen und seine Integrität und Würde zu wahren.

B. Richtlinien

Die Deklaration der World Medical Association (WMA) von Helsinki in der letzten Version und die Richtlinien für Good Clinical Practice der International Conference on Harmonisation (ICH) sind grundsätzlich auch für das Kindesalter relevant. Um jedoch im Interesse des in die Forschung eingebundenen Kindes und der Berücksichtigung seiner besonderen Bedürfnisse zu wirken, werden folgende Richtlinien im Detail vorgeschlagen:

1. Ziel klinischer Studien

Klinische Studien sollten nur auf das Wissen über die Pathogenese, Prävention, Diagnostik, Heilung oder Linderung kindrelevanter Krankheiten oder Zustände abzielen. Kinder sollten nicht für Forschungszwecke bei Erwachsenen verwendet werden. Sie sollten auch nicht in eine Forschung eingebunden werden, die primär nur wissenschaftlichen Interessen dient und keinen Benefit für die pädiatrische Population in Aussicht stellt.

2. Integrität des Kindes

Der Schutz der Integrität des Kindes muss in allen Lebensperioden beachtet werden, einschließlich jener Kinder, die behindert sind und/oder am Informed Consent/Assent-Prozess nicht aktiv teilnehmen können. Kinder bedürfen auf Grund ihrer erhöhten Vulnerabilität spezieller Schutzmaßnahmen (siehe unten).

3. Formen der Forschung beim Kind

a. Beobachtende Forschung

Sie erforscht epidemiologische Daten unter verschiedenen Bedingungen, klinische und andere Befunde sowie Konzentrationen von körpereigenen oder fremden Substanzen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

b. Interventionelle Forschung

Sie dient sowohl der Erforschung funktioneller Mechanismen unter verschiedenen Bedingungen, als auch der Evaluierung und dem Vergleich der Effekte präventiver diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen.

Bei Medikamentenstudien lassen sich folgende Arten unterscheiden:

i Pharmakokinetische/pharmakodynamische Studien

Dabei wird der Serumspiegel zum therapeutischen Effekt in Beziehung gesetzt. Unter Umständen ist eine Extrapolation von Erwachsenen oder älteren Kindern auf jüngere möglich. Bei Unterschieden der Serumspiegel-Effektbeziehung zwischen Erwachsenen und Kindern können zusätzliche pharmakodynamische Studien helfen, die Notwendigkeit von klinischen Effizienzstudien zu vermeiden.

ii Kontrollierte klinische Studien

Der dabei versuchte Nachweis der Überlegenheit einer Substanz, entweder über Placebo oder über eine aktive Kontrolle, wird häufig für verschiedene Altersgruppen erforderlich sein. Bei therapeutischen Studien sollte möglichst eine Placebo-Kontrolle angestrebt werden, auch wenn für das individuelle Kind kein direkter Nutzen erwächst. Ein Nutzen für Kinder insgesamt ist letztlich zu erwarten. Der Verzicht auf eine saubere Kontrollstudie macht die Studie unter Umständen wertlos und damit unethisch. Eine Placebo-Kontrolle ist jedoch abzulehnen, wenn dadurch einem Kind eine anerkannt wirksame Behandlung vorenthalten würde und dadurch ein höheres Risiko entstünde.

iii Unkontrollierte Studien

sind nur besonderen Krankheiten (z.B. Orphan diseases) vorbehalten.

iv Postmarketingstudien

Wenn nur limitierte Daten vorliegen, können sie wichtige Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen - z.B. auch für Subgruppen - liefern, oder Langzeiteffekte z.B. auf Reifung und Entwicklung aufdecken.

4. Wirksamkeits-, Pharmakokinetik- und Sicherheitsstudien (Toxizitäts-, Teratogenitäts- und Karzinogenitätsstudien) im Rahmen von Interventionsstudien

Sie sollten zuerst im Allgemeinen bei Tieren oder mittels vergleichbarer alternativer Methoden als routinemäßiger, präklinischer Anteil zur Entwicklung von Medizinprodukten und anschließend bei Erwachsenen erfolgen, sofern die untersuchte Krankheit nicht ausschließlich das Kind betrifft.

5. Zeitpunkt des Einschlusses von Kindern in Interventionsstudien

Es wird hierfür folgende Kategorisierung vorgeschlagen:

- a. Bei Krankheiten, die ausschließlich Kinder betreffen, können ausschließlich Kinder, bei Studien von medizinischen Produkten von der Phase I an, in Studien einbezogen werden.
- b. Bei Krankheiten, die vorwiegend Kinder betreffen, oder bei Kindern besonders schwer, oder im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedlich verlaufen, können Kinder in einer frühen Phase - bei therapeutischen Studien nach Kenntnis der präklinischen

Sicherheitsdaten - in die Studie einbezogen werden. Der Nachweis der Sicherheit und der Evidenz für die Wirksamkeit sollte allerdings bei Erwachsenen bereits vorher nachgewiesen worden sein.

- c. Bei Krankheiten, die bei Kindern und Erwachsenen in gleicher Weise auftreten und für die noch keine oder nur limitierte Behandlungsmöglichkeiten bekannt sind, gilt dasselbe wie unter 5 b.
- d. Bei Krankheiten, die bei Kindern und Erwachsenen gleichermaßen vorkommen und für die eine befriedigende Behandlung bekannt ist, sollten Studien an Kindern erst nach Abschluss der Untersuchungen bei Erwachsenen - im Falle von therapeutischen Untersuchungen erst nach Abschluss der Phase 3 - durchgeführt werden.

6. Heterogenität der pädiatrischen Population:

Im Bezug auf die unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Gegebenheiten werden für homogene altersspezifische Gruppenbildung bei Studien folgende unterschiedliche Entwicklungsstufen vorgeschlagen:

- a. Frühgeborene Neugeborene (< als 36. Schwangerschaftswoche)

Dabei sollte eine Unterscheidung gemacht werden, ob es sich um ein niedriges Geburtsgewicht auf Grund einer Unreife oder einer Untergewichtigkeit bei termingeborenen Neugeborenen handelt. Zu den Besonderheiten siehe unter b).

- b. Termingeborene Neugeborene (0-27 Tage)

Neugeborene - ob zum Termin oder vor dem Termin geboren – zeigen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber pharmakologischen Substanzen:

Das Neugeborene hat eine unterschiedliche Körperzusammensetzung, z.B. wesentlich mehr Wasser und begrenzte Energiespeicher. Dies ist besonders bei frühgeborenen Babies der Fall.

Es handelt sich um eine Periode rascher renaler, hepatischer, enzymatischer und homeostatischer Entwicklung. Signifikante Veränderungen betreffen die glomeruläre Filtration und die tubuläre Sekretion. Das Frühgeborene hat schlecht entwickelte Regulationsmechanismen und trägt das Risiko respiratorischer Unreife.

Andere mögliche Gefahren sind:

- Gesteigerte Penetration von Medikamenten oder Substanzen in das Gehirn.
- Möglichkeit der raschen transdermalen Absorption von Medikamenten und Substanzen.
- Eine sehr große Körperoberfläche im Bezug auf das Körpergewicht
- Rasche Veränderung der Proteinbindung von Medikamenten und Substanzen und der Bilirubinkinetik mit dem Alter.

- Schwierigkeit, die Natur und die Mechanismen einer toxischen Wirkung zu identifizieren.
- c. Säuglinge und Kleinstkinder (28 Tage bis 23 Monate)

Dies ist eine Periode der ZNS-Reifung, verbunden mit der Vollständigkeit der Myelinisierung. Während dieser Zeit entwickelt sich das Immunsystem und das allgemeine Gewicht sowie das Körpergewicht nehmen rasch zu. Das Ausmaß des Medikamentenmetabolismus kann nicht direkt auf das Körpergewicht bezogen werden, wegen der Unterschiede in den Proportionen der verschiedenen Gewebe in bezug auf das Gewicht, z.B. die Ratio des Lebervolumens zur Körpergewichtseinheit.
- d. Kleinkinder (2-5 Jahre)
- e. Schulkinder (6-11 Jahre)

Klein- und Schulkinder durchlaufen mehrere wichtige Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung, die durch ZNS-aktive Medikamente nachteilig beeinflusst werden kann. Ihr somatisches Wachstum und die Entwicklung folgen einer konstanten Rate. Innerhalb dieser Altersgruppe können eine Zahl von Faktoren für die Beurteilung der Wirkung eines medizinischen Produkts nützlich sein, z.B. Skelettwachstum, Gewichtszuwachs, Schulbesuch und Schulerfolg. Es gibt wichtige pharmakokinetische Unterschiede in dieser Gruppe, die zwecks Vermeidung von therapeutischen Fehlern in Rechnung gestellt werden müssen. Wenn auch Absorptions-, Verteilungs- und Ausscheidungsdaten mit mehr Verlässlichkeit von Erwachsenen auf diese Altersspanne übertragen werden können, unterscheiden sich die metabolischen Raten pro Körpergewicht weiterhin von denen der Erwachsenen. Es besteht eine große Variation im Hinblick auf die Entwicklung in dieser Gruppe und dies sollte bei der Planung eines Versuchs berücksichtigt werden. Wo es angezeigt ist, sollte eine Diskussion der Relevanz der Bestimmungsmethoden in bezug auf den Entwicklungsstand des Kindes erfolgen.
- f. Jugendliche (12-16/18 Jahre)

Dies ist eine Periode der sexuellen Reifung, wo medizinische Produkte mit den Aktionen von Sexualhormonen interferieren können und die Entwicklung beeinträchtigen können. Schwangerschaftstestung und bei entsprechenden Studien Erfassung der Sexualaktivität und der Verwendung von Kontrazeptiva wird notwendig. Dies ist auch eine Periode raschen Wachstums. Medikamente oder Krankheiten, die den Beginn der Pubertät hemmen oder beschleunigen, können eine schwerwiegende Wirkung auf den pubertären Wachstumsschub haben und durch Änderung des Wachstumsverhaltens auch die Endgröße beeinflussen. Verschiedene Krankheiten können auch durch die hormonellen Veränderungen rund um die Pubertät beeinflusst werden und können die Ergebnisse der klinischen Versuche beeinflussen. Innerhalb dieser Altersgruppe übernehmen die Jugendlichen Verantwortung für ihre eigene Gesund-

heit und Medikamenteneinnahme. Non-Compliance ist ein spezielles Problem, besonders wenn Medikamente das Aussehen verändern, z.B. Steroide. In klinischen Versuchen sind Compliance-Checks wichtig und Untersucher müssen aufpassen und vorbereitet sein auf die Möglichkeit der absichtlichen Überdosierung. Verwendung von nichtverordneten Arzneien als Stimulantien muss ausgeschlossen werden. Kinder mit gleichem Alter zeigen starke Variationen in Gewicht, Größe, psychosozialer und sexueller Entwicklung und es gibt signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in bezug auf diese Faktoren.

7. Benefit versus Risiko in der Forschung

- Die Untersuchungen müssen Verminderung des Leidens oder Verbesserung der Prognose von Krankheiten zum Ziel haben.
- Die erwarteten Vorteile müssen die erkennbaren Risiken übersteigen (positives Benefit/Risiko-Verhältnis).
- Es sollten keine schwerwiegenden vorhersehbaren Risiken eingegangen werden.

Das National Institute of Health (NIH) spezifizierte verschiedene Kategorien von vertretbarer Forschung beim Kind in Abhängigkeit vom Risiko:

- a. Forschung, die nur minimales Risiko erwarten lässt.
- b. Forschung, die mehr als minimales Risiko erwarten lässt, aber einen direkten Benefit für das individuelle Kind in Aussicht stellt. Das Risiko muss durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein (z.B. Onkologie) und die Relation des erwarteten Nutzens zum Risiko muss für das Kind mindestens so günstig sein, wie jene bei verfügbaren alternativen Methoden.
- c. Forschung, die mehr als minimales Risiko erwarten lässt, und keinen direkten Nutzen für das individuelle Kind, jedoch allgemein anwendbares Wissen über Krankheit oder Zustand des Kindes in Aussicht stellt. Das Risiko sollte aber nur gering über dem Minimalrisiko liegen, die Untersuchungen oder Interventionen müssen in adäquatem Verhältnis zur jeweiligen Situation stehen und von vitaler Bedeutung für Kinder sein.
- d. Forschung, die die bisher genannten Bedingungen nicht erfüllt, aber die einzige Möglichkeit bietet, ein schwerwiegendes, die Gesundheit oder das Wohlergehen gefährdendes Problem zu verstehen, ihm vorzubeugen oder es zu beseitigen (z.B. Orphan diseases).

In jedem Fall müssen der Informed Consent/Assent der Betroffenen und die Zustimmung der Ethik-Kommission eingeholt werden (siehe unten).

8. Planung und Durchführung der Studien

Nur gut geplante und von kompetenten Forschern durchgeführte Studien sind ethisch-gerechtfertigte Studien. Sie sollten nach den Grundsätzen der GCP-Richtlinien durchge-

führt werden, wie sie von der International Conference on Harmonisation (ICH) vorgeschlagen werden.

Studienprotokolle und Untersuchungspläne sollten kindspezifisch ausgearbeitet werden und keine simple Umarbeitung von Erwachsenen -Protokollen darstellen.

Die bekannten Prinzipien einer Studienplanung für die pädiatrische Forschung sind:

- Klarstellung des Studienziels
- Begründung der Notwendigkeit der Forschung beim Kind
- Zielgröße
- Studiendesign
- Festlegung der Studienphase bei Projekten mit medizinischen Produkten
- Beschreibung des Ablaufes der Studie
- Beschreibung der Art der Rekrutierung der Patienten: Das Anbieten einer Bezahlung zum Zweck des Mitmachens an die Eltern ist unangemessen, jedoch die Bezahlung der studienbedingten Unkosten ist adäquat.
- Die Beschreibung der Studienpopulation und der Patientenzahl.
- Auflistung der Einschlusskriterien
- Auflistung der Ausschlusskriterien
- Klarstellung der studienbedingten Zusatzbelastung mit Minimierung des Risikos und der Belastung der Patienten (siehe unten).
- Überwachung der Patienten: Altersbedingte erhöhte Risiken für Nebenwirkungen sind besonders zu beachten.
- Informed Consent/Assent (siehe unten)
- Biometrische Planung und statistische Auswertung mit Bekanntgabe der statistischen Methoden: Die bekannten Prinzipien können ganz allgemein angewandt werden, jedoch für Wirksamkeitsstudien sind verschiedene Bestimmungsinstrumente für verschiedene Altersgruppen anzuwenden.
- Bewertung des Nutzen/Risikoverhältnisses
- Erstellung von Prüfbögen (Case Report Forms)
- Adäquate Versicherung der Patienten
- Erfüllung der gesetzlichen Auflagen
- Approbation durch Ethik-Komitees (siehe unten)
- Angabe der Institution, des Studienleiters und der Mitarbeiter:

Die Durchführung einer Studie muss durch kompetenten Fachärzten erfolgen, die sich an die GCP-Richtlinien halten, in bestem Interesse der Kinder handeln und zur adäquaten und vertrauensvollen Kommunikation mit Kindern und Eltern fähig sind. Die Studie muss in einer Institution erfolgen, die eine von Kind und Eltern akzeptierte kindsspezifi-

sche Atmosphäre, ein kompetentes Personal und eine Infrastruktur bietet, die die adäquate Durchführung der Studie unter möglicher Vermeidung von Risiken und körperlicher und seelischer Belastungen ermöglicht.

9. Minimierung des Risikos

Dazu sollten folgende Grundsätze beachtet werden:

- a. Angemessene präklinische Toxizitätsstudien sollten vor Beginn einer pädiatrischen Studie bekannt sein.
- b. Sicherheitsdaten von Erwachsenenstudien sollten vor Beginn einer pädiatrischen Studie verfügbar sein, außer die Krankheit kommt nur im Kindesalter vor.
- c. Die Zahl der Patienten sollte nur so groß sein, damit sie eine adäquate statistische Auswertung ermöglicht.
- d. Kinder dürfen keinen Medikamentendosen ausgesetzt werden, die sie nach ärztlichem Ermessen nicht benötigen.
- e. Zahl und Ausmaß von Untersuchungen und insbesondere von invasiven Eingriffen sollten dem für die Studie notwendigen Minimum entsprechen.
- f. Angemessene Methoden für kleine Blutmengen bei Laboruntersuchungen (z.B. Mikromethoden) sollten angewandt, sensitive Bestimmungsmethoden zur Reduktion der Plasmavolumina entwickelt und populationskinetische Ansätze zur Reduktion der Anzahl der Blutproben pro Patient erarbeitet werden.
- g. Kindgerechte Protokolle und Untersuchungen sollten von erfahrenen Fachleuten ausgearbeitet und unter fachärztlicher Obhut durchgeführt werden.
- h. Studienprotokolle sollten von Ethik-Kommissionen geprüft werden, die mit pädiatrischen Studien Erfahrung haben und deren Mitglieder auf die besonderen Bedürfnisse von Kindern Bedacht nehmen (siehe unten).

10. Minimierung der Belastungen

Dabei geht es vor allem um die Vermeidung von Schmerzen und Angst. Adäquate Maßnahmen schließen folgendes ein:

- a. Persönliche Kenntnisse und Fähigkeit mit Kindern als Patienten umzugehen, ihre altersentsprechenden somatischen, psychischen und mentalen Bedürfnisse zu berücksichtigen, einschließlich der Fähigkeit, Eingriffe bei pädiatrischen Patienten adäquat durchzuführen.

- b. Entsprechende kindgerechte Infrastruktur der Institution, die die Studie durchführt (familiäre Umgebung, kompetentes Personal, Möglichkeiten des Rooming-in, Möbel, Spielzeug, Angebot von Aktivitäten, Schule, etc.).
- c. Verwendung von Maßnahmen, die die Unannehmlichkeiten von Eingriffen minimieren, z.B. Lokalanästhesie bei Injektionen oder Legen von Kathetern und Kanülen. Vorzug für Verwendung von liegenden Kanülen vor wiederholten Venenpunktionen für Blutentnahmen.
- d. Sammlung von Blutproben im Zusammenhang mit routinemäßigen Blutabnahmen.

11. Informed Consent/Assent der Eltern und Kinder

Es gibt in verschiedenen Staaten unterschiedliche nationale Vorschriften. In Österreich sind im Arzneimittelgesetz¹ und im Medizinproduktegesetz² entsprechende rechtliche Verordnungen über die Pflicht der Einholung und der Einwilligung bei Kindern bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter enthalten.

a. Definitionen

Kinder sind Minderjährige, die das gesetzliche Alter (Volljährigkeit) zur eigenverantwortlichen Einwilligung noch nicht erreicht haben (in Österreich bis 18 Jahre). Informed Consent bedeutet Einwilligung der volljährigen gesetzlichen Vertreter des Kindes (meistens die Eltern oder der Vormund) zur Teilnahme ihres Kindes an einer Forschungsstudie nach entsprechender Aufklärung. Assent bedeutet dezidierte Zustimmung (Einverständnis) des Kindes zur Teilnahme an der Forschung. Nach der einschlägigen Literatur (auch nach geltendem österreichischem Recht) kann im Mittel ab dem 9. Lebensjahr die Fähigkeit zur Einsicht in Zweck, Vorteil und Risiko einer Forschungsstudie angenommen werden.

b. Richtlinien

- Die Teilnahme des Kindes bei Forschungsprojekten darf nicht mit Zwang oder unzulässiger Beeinflussung erreicht werden.
- Es sollte kein finanzieller Anreiz angeboten werden, jedoch die finanziellen Belastungen gedeckt werden.
- Der mündliche und schriftliche Informed Consent der gesetzlichen Vertreter muss vor jeder Studie am Kind eingeholt werden.
- Der Familie soll die Zeit zum Überlegen gewährt und empfohlen werden, sich mit Vertrauenspersonen vorher zu beraten.

¹ Arzneimittelgesetz - BGBl. Nr. 185/1983 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 78/1998, § 42

² Medizinproduktegesetz - BGBl.Nr. 657/1996 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 117/1999, § 51

- Zusätzlich zum Informed Consent des gesetzlichen Vertreters ist der Assent der Kinder und Jugendlichen einzuholen, sobald das Kind in der Lage erscheint, ausreichendes Verständnis für den Zweck, den möglichen Vorteil (Chance) und die voraussehbaren Risiken einer Forschungsstudie zu besitzen. Die Altersgrenze ist nach österreichischem Gesetz der Beginn des 9. Lebensjahres.
- Die Art der Information sollte sich nach der geistigen Kapazität des Kindes richten und sollte in einer dem Alter angepassten Sprache mit verständlichen Ausdrücken erfolgen. Der Informed Consent der gesetzlichen Vertreter ist demnach nur nach adäquater Einbindung des Kindes in den Informations- und Einwilligungsprozess möglich.
- Separate schriftliche Informationsblätter sollten für gesetzliche Vertreter und Kinder/Jugendliche bereitgestellt werden. Informationsblätter sind jedoch nicht genug. Der adäquate Informationsprozess bedingt wiederholte Gespräche und ärztliche Gesprächspartner, die zu einer kind- und elterngerechten Kommunikation und zum Aufbau eines Vertrauensverhältnisses qualifiziert sind.
- Die Information sollte zuerst durch den verantwortlichen Studienleiter erfolgen. Bei Kindern vor dem Jugendalter sollten die Eltern (gesetzliche Vertreter) in den Informationsprozess direkt involviert sein. Oft empfiehlt sich die Einbindung des Pflegepersonals oder anderer Vertrauenspersonen.
- Wenn möglich, sollten gesetzliche Vertreter und Kinder/Jugendliche die Einwilligungserklärung unterschreiben.
- In besonders dringenden Situationen und bei Abwesenheit des gesetzlichen Vertreters kann auch ein naher Verwandter die Einwilligung in die Aufnahme eines Kindes geben. Die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters ist jedoch nachzuholen und die Ethik-Kommission muss diesem Vorgehen zugestimmt haben.
- Die Ablehnung der Teilnahme eines informierten Kindes an einem Forschungsprogramm sollte akzeptiert werden. Allerdings ist dies um so seltener der Fall, je kindgerechter der Informationsprozess erfolgt. Auch muss das Aussteigen aus der Studie jederzeit möglich sein, ohne dass Gründe dafür angegeben werden müssen und ohne dass die Behandlung des Kindes darunter leidet.
- In Pflegeanstalten untergebrachte Kinder sollten nur in Studien eingeschlossen werden, die mit ihren spezifischen Krankheitsbedingungen zu tun haben.
- Die Teilnahme eines Kindes an der Forschung sollte nicht von seiner Rasse, Nationalität, Geschlecht und Religion abhängen, außer es gibt besondere plausible Gründe.
- Die Eltern sollten angehalten werden, ihr Kind bei den studienbedingten Maßnahmen zu begleiten.

- Den Familien sollte die Bereitschaft der Beantwortung von Fragen und der gesamtheitlichen Unterstützung während der Dauer der Studie zugesichert werden.
- Die schriftlichen Informations- und Einwilligungsblätter und die Kompetenz des Studienleiters müssen von Ethik-Kommissionen begutachtet und approbiert werden (siehe unten).

Die Informationsblätter sollten folgenden Inhalt haben, wobei auf die Verständlichkeit des Textes durch Laien besonderes Augenmerk gelegt muss:

- c. Für Eltern/Vormund und Kindern ab 9 Jahren mit Fähigkeit zur Einsicht (getrennt formulierte Bögen)
- Sinn und Zweck der Forschungsstudie, direkter oder indirekter Nutzen für das Kind durch die Studie und die Begründung dazu
 - Andere Behandlungsmöglichkeiten
 - Ablauf der Studie
 - Art der Studie (z.B. placebokontrolliert)
 - Diagnostische oder therapeutische Maßnahmen
 - Belastungen durch die Studie
 - Bei Prüfung von Medikamenten oder Medizinprodukten Angabe des Namens des Produktes und genaue Anweisung der Anwendung
 - Bereits bekannte Risiken oder vorhersehbare Nebenwirkungen
 - Bei gebärfähigen jugendlichen Mädchen vor Beginn der Studie und monatlich Durchführung des Schwangerschaftstests
 - Andere Auswirkungen
 - Maßnahmen bei Komplikationen
 - Möglichkeit der Diskussion weiterer Fragen
 - Unterschrift von Eltern/Vormund , bzw. Kind und Untersucher
- d. Nur für Eltern/Vormund
- Angabe der Versicherung mit Namen, Adresse und Polizzennummer. Hinweis, dass direktes Wenden an Versicherer möglich ist im Falle der vermeintlichen Schädigung
 - Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie
 - Anonymität der erhobenen Daten
 - Kostenersatz

- e. Die Einwilligungserklärung getrennt für Eltern/Vormund und Kind (ab 9 Jahren bei Fähigkeit zur Einsichtigkeit) enthält
- Den folgenden Satz: "Die Teilnahme an der Prüfung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden, ohne dass daraus Nachteile in der medizinischen Betreuung entstehen".
 - Unterschrift der Eltern/des Vormundes des Kindes und des Untersuchers

12. Die Rolle der Ethik-Kommissionen bei der Evaluierung von Forschungsprojekten bei Kindern

Die Zusammensetzung von Ethikkommissionen sind vom Gesetz³ her definiert.

Die Confederation of European Specialists of Pediatrics (CESP) beschloss im Jahre 1998 in Helsinki die Empfehlung, dass alle nationale pädiatrische Gesellschaften Ethik-Komitees gründen mögen und die Interessen der Kinder in Ethik-Kommissionen immer vertreten werden.

Dies bedeutet, dass in Ethik-Kommissionen, die pädiatrische Forschungsstudien beurteilen, jeweils pädiatrische Experten und andere Personen vertreten sind (z.B. Krankenschwestern, Patienten-Anwälte, Rechtsvertreter), die mit der Forschung am Kind vertraut sind.

Ethik-Kommissionen begutachten bei pädiatrischen Projekten grundsätzlich:

- Die Kompetenz des Studienleiters und des Teams und die Infrastruktur der Institution im Hinblick auf die pädiatrische Forschung insgesamt und für das eingereichte Forschungsprojekt im Besonderen.
- Die Erfüllung der gesetzlichen Auflagen
- Relevante präklinische Wirkungs- und Sicherheitsdaten, die für die jeweilige Studie notwendig sind (Investigator´s Brochure).
- Klinische Ergebnisse bei Erwachsenen soweit erforderlich (Investigator´s Brochure, Literatur)
- Begründung der Studie
- Benefit – Risiko- Verhältnis
- Einwandfreies Studiendesign und biometrische Planung
- Definition der Studienpopulation
- Ein- und Ausschlusskriterien
- Adäquate Untersuchungsmethoden und Sicherheitsmaßnahmen
- Studienrelevante Risiken und Belastungen
- Statistische Methoden

³ Krankenanstaltengesetz - BGBl. Nr. 1/1957, zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 80/2000, § 8c; Arzneimittelgesetz - BGBl. Nr. 185/1983 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 78/1998, § 40; Medizinproduktegesetz - BGBl.Nr. 657/1996 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 117/1999, § 58

- Umfassende und adäquate Informed Consent - Blätter der gesetzlichen Vertreter und den dezidierten Informed Assent der Kinder, entsprechend den gesetzlichen Vorschriften
- Anonymisierung der Daten
- Adäquate und ausreichende Patientenversicherung mit Einklagbarkeit in Österreich
- Angemessene Case-Report Bögen
- Beobachtung aller vorher angeführten in den Richtlinien festgehaltenen besonderen Belange der Kinder
- Berücksichtigung von Gutachten und Zertifikaten anderer Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Studien

Richtlinien zum harmonisierten Vorgehen bei der Beurteilung von klinischen Studien durch Ethik-Kommissionen wurden am 2. Mai 2000 vom "Forum der österreichischen Ethik-Kommissionen" herausgegeben. Sie enthalten die Organisationen der Ethik-Kommissionen, die Richtlinien zur Einreichung von klinischen Studien durch die Studienleiter und zur Evaluierung durch die Ethik-Kommissionen, Fragen der Finanzierung der Kategorien der Tätigkeiten der Ethik-Kommissionen, rechtliche Fragen und Grundsätze der Ausbildung der Mitglieder. Dabei erfolgte eine Angleichung an europäische Richtlinien der EFGCP und ICH.

Die gesetzliche Definierung der grundsätzlichen Pflichten von Studienleitern und Ethik-Kommissionen in Österreich finden sich im Bundes-Krankenanstaltengesetz (KAG, Bundesgesetzblatt BGBl 801, Novelle 1993) in den verschiedenen Krankenanstaltenlandsgesetzen (KALG), im Arzneimittelgesetz (AMG, BGBl 1994/107), im Medizinproduktegesetz (MPG, Bundesgesetzblatt BGBl 1996/657) und im Universitätsorganisationsgesetz (UOG, BGBl 1999, Novelle 1997).

Die grundsätzlichen Richtlinien für Good Clinical Practice sind adaptiert an die einschlägigen Dokumente des European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP) bzw. den Richtlinien des europäischen Parlaments und des Rates (Amt der Veröffentlichungen der europäischen Gemeinschaften in Luxemburg, 1997 – 0197 (COD, ISSN 0254-1467, ISBN 92-78-243442) , der EU Directive 2001 für Good Clinical Practice und den Vorschlägen der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH):

- ICH Topic E2: Clinical Safety Data Management
- ICH Topic E3: Structure and Content of Clinical Study Reports
- ICH Topic E8: General Considerations for Clinical Trials
- ICH Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials
- ICH Topic E10: Choice of Control Group in Clinical Trials
- ICH Topic E11: Clinical Investigations of Medicinal Products in the Paediatric Population

Die hier zusammengestellten Richtlinien für die Forschung im Kindesalter zur Wahrung der Interessen des Kindes sind an einschlägige internationale Veröffentlichungen adaptiert (siehe Literatur).

Dieses Dokument wurde vom Präsidium der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde approbiert.

C. Literaturhinweise für Ethik in der pädiatrischen Forschung

1. Alderson P.:
Did children change, or the guidelines?
Bull.Med.Ethics150: 38-44, 1999
2. Chambers T.L., Kurz R.:
Ethical overview of paediatric research and practice in Europe from the Ethical Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP).
Eur.J.Pediat. 158: 537-540, 1999
3. Chambers T.L.:
Relationships between European paediatrician and commerce.
Eur.J.Pediat. 159: 116-118, 2000
4. Chambers T.L.:
Seven questions about paediatric research.
J.Royal Soc.Med. 93: 320-321, 2000
5. Committee on Drugs:
Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in Pediatric populations.
Pediatrics 95: 286-294, 1995
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP):
Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in children.
CPMP/EWP/462/95
7. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P. et al.:
Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries.
Brit.Med.J. 320: 79-82, 2000
8. European Forum for Good Clinical Practice (EFGCP):
Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees.
Brussels 1997 (<http://www.efgcp.org/papers/index.htm>)
9. Foreman D.H.:
The family rule: a framework for obtaining ethical consent for medical interventions from children.
J.Med.Ethics 25: 491-496, 1999
10. Fost N.:
Ethics in Pediatric Care.
In: R.E.Behrman, R.M.Klugmann, H.B.Jenson Nelson (Eds.): Nelson Textbook of Pediatrics. 16th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, London, pp 5-9, 1999

11. General Assembly of the United Nations:
The Convention on the Rights of Children.
20 November 1989.
12. Hutchinson D.:
The Trial Investigators GCP-Handbook: A practical guide to ICH requirements.
Brokwood Medical Publications, Richmond, 1997
13. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration
of Pharmaceuticals for Human use (ICH):
Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric
population.
ICH, Topic E 11, 2000
14. Kommission der Europäischen Gemeinschaften:
Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und
Verwaltungsvorschriften über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der
Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.
Brüssel 1997
15. Kurz R.:
The role of European ethics committees in paediatrics.
Good Clinical Practice Journal, 7: 22-25, 2000
16. Loewy E. H.:
Textbook of Health Care Ethics.
Plenum Press, New York, London, 1996
17. Title 45 CFR Part 46, Protection of Human Subjects, Subpart D: Additional DHHS
Protection for Children involved as Subjects in Research.
<http://ohsr.od.nih.gov/mpa/45cfr46.php3#subpartd>, 1991
18. National Institute of Health:
NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research
involving human subjects.
<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>, 1998
19. Nicholson R.:
Medical research with children: Ethics, law and practice.
Oxford University Press, 1986
20. Ondrusek N., Abramovitch R., Pencharz P., Koren G.:
Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research.
J.Med.Ethics 24: 158-165, 1998
21. Pierro A., Spitz L.:
Informed consent in clinical research: The crisis in paediatrics.
The Lancet 349: 1703, 1997
22. Hitzig W.:
Richtlinien für Forschungsuntersuchungen am Menschen.
Schweizerische Ärztezeitung 77: 1685-1691, 1996
23. Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee:
Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children.
Arch.Dis.Child. 82: 177-182, 2000

24. Sauer P. J. J.:
Research in children. Report on behalf of the Ethics Working Group of CESP.
Eur.J.Pediat., in press
25. Seybert H.:
Mehr Arzneimittelsicherheit für Kinder!
Deutsches Ärzteblatt 96: A778-781, 1999
26. Smyth R. L., Weindling A. M.:
Research in children: ethical and scientific aspects.
Paediatrics 354: 21-24, 1999
27. Turner S. Nunn A.J., Freeding K., Choonara I.:
Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards. A
prospective study.
Acta Paediatr. 88: 965-968, 1999
28. Weir R., Peters Ch.:
Affirming the decisions adolescents make about life and death.
Hastings Center Report 27: 29-40, 1997
29. WHO:
Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Medical Research.
Genf, 2000
30. World Medical Association:
Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research
involving human subjects.
52th General Assembly: Edinburgh, Scotland, October 2000
http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html, 2000

Approbiert durch das Forum der Österreichischen Ethikkommissionen am 5.10.2001

Addendum:

31. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council on the Approximation of the Law, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Relating to the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, 4 April 2001.