

Studien mit Kindern - für Kinder: die Bedeutung pädiatrischer Netzwerke - aus Sicht der Wissenschaft

Der Arzt als Prüfarzt

Soll die Krankheit eines Kindes diagnostiziert und therapiert werden, wird über das Vorgehen und die Maßnahmen in der Beziehung zwischen dem Arzt/der Ärztin und den Kindern und Eltern entschieden. Dabei verschreibt der Arzt normaler Weise zugelassene Pharmaka oder s.g. named patient Präparate, d.h. individuell hergestellte Mischungen. Sind die Medikamente nicht zugelassen, kann der Arzt entweder einen Heilversuch durchführen oder dies üblicher Weise nur im Rahmen einer klinischen Studie veranlassen. Kommt beides nicht in Frage, bewegt sich der Arzt im „off label“-Bereich. Das bedeutet, dass ein Kind mit einem Präparat behandelt wird, welches für seine Altersgruppe oder die zu behandelnde Krankheit nicht zugelassen ist. Im Falle des Heilversuches und der klinischen Studie wandelt sich der Arzt in einen Prüfarzt.

Beziehung Arzt - Patient

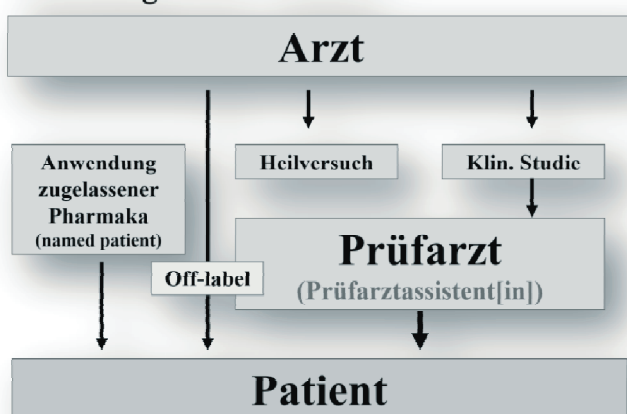


Abbildung 1
Beziehung Arzt - Patient.

Die gute Klinische Praxis (GCP)

Grundsätzlich gelten unter diesen Bedingungen strenge ethische und regulatorische Voraussetzungen, die weit über die normale Arzt - Patienten Beziehung hinausgehen. Insbesondere die Gewinnung von Kindern für klinische Studien kann eine heikle Angelegenheit werden, wenn der Arzt keine entsprechende Ausbildung für die Anwendung der guten klinischen Praxis (GCP) hat. GCP dient über die normale Arzt-Patienten Beziehung hinaus einerseits dem Schutz der Probanden und andererseits der Schaffung glaubhafter und verlässlicher Studiendaten. Da seit 2004 die ethischen und regulatorischen Voraussetzungen für die Durchführung von klinischen Studien in Europa an Auflagen und Umfang erheblich zugenommen haben, stellt die Durchführung von klinischen Studien in der ambulanten Pädiatrie eine besondere Herausforderung dar. Sie setzt nicht nur voraus, dass der Prüfarzt und sein Prüfpersonal (Prüfteam) eine besondere Ausbildung in GCP erhalten hat. Zusätzlich muss eine Praxis in der klinische Studien durchgeführt werden dafür eingerichtet sein und hohe Ansprüche an regulatorische und praktische Studienbedingungen erfüllen.

Pädiatrische Netzwerke für klinische Studien

Für die unterschiedlichen Krankheiten in der Pädiatrie wie Krebskrankheiten, Lungenkrankheiten, seltene Erkrankungen, die Bildung von Geburtskohorten oder bei Atemwegserkrankungen, Infektionskrankheiten, Impfungen etc. haben sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene pädiatrische Netzwerke herausgebildet. Diese sind neben zahlreichen anderen Aktivitäten in der Lage, klinische Studien auf hohem Niveau zu initiieren und durchzuführen. Als Beispiel sei die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH, www.gpoh.de) genannt, die seit Jahrzehnten sämtliche Kinder mit Krebskrankheiten in der Bundesrepublik unter Studienbedingungen behandelt. Ein weiteres Beispiel stellt der Verein Mukoviszidose e.V. dar (www.muko.info), der ebenfalls seit vielen Jahren nicht nur als Selbsthilfegruppe sondern auch als Gruppe von spezialisierten Ärzten für Forschungsprogramme und Therapieleitlinien arbeitet. Ein anderes Beispiel ist das Netzwerk Multizentrische Allergiestudie (MAS), das sich vor Jahren als Gruppierung, bestehend aus verschiedenen universitären Allergieambulanzen, in der BRD gebildet hat und sehr erfolgreich und unter strengen ethischen Bedingungen die Entwicklung von allergischen Erkrankungen vom Kindes- zum Erwachsenenalter untersucht hat.

Netzwerk Kinder- und Jugendärzte für klinische Studien in der Ambulanten Pädiatrie - NETSTAP

Bei den niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten herrschte lange wenig Erfahrung im Umgang mit klinischer Forschung. Deshalb hat sich vor über 18 Jahren in Deutschland ein Netzwerk für Kinder- und Jugendärzte, kurz NETSTAP, herausgebildet. Dieses Netzwerk hat sich zur Aufgabe gemacht, aus der ambulanten Pädiatrie selbst heraus Prüfärzte und Studynurses mit GCP Kursen fortzubilden, sich informativ zu vernetzen und klinische Studien die von der Pharmaindustrie angeboten werden an die Kolleginnen und Kollegen zu vermitteln. Im Vorstand des Vereines sitzen mit einer Ausnahme nur niedergelassene Kolleginnen und Kollegen. NETSTAP (www.netstap.de) hat über die letzten 18 Jahre sehr viel Erfahrung mit professionellen klinischen Studien gesammelt.

Studien in der ambulanten Pädiatrie - Allergiestudie

Als Beispiel für die Aktivitäten von NETSTAP sei eine Zulassungsstudie für die Wirksamkeit einer Sublingual

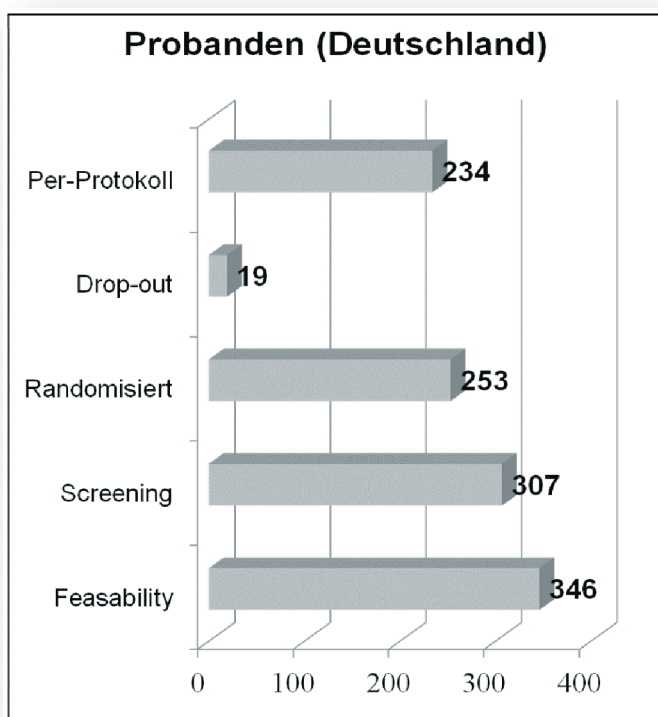


Abbildung 2
Auswertung einer Zulassungsstudie.

anzuwendenden Allergentablette bei Kindern im Alter zwischen 5 und 12 Jahren genannt. Für diese Phase 3 Studie sollten 240 Kinder eingeschlossen werden und es sollte die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit eben dieser Allergentablette nachgewiesen werden. NETSTAP führt unter solchen Bedingungen zunächst eine Machbarkeitsbefragung durch, bei der in diesem Fall die Kolleginnen und Kollegen aus dem Netzwerk 346 Kinder hätten einbringen können. 307 Kinder wurden in den Praxis für den Einschluss in die Studie gescreent, 253 Kinder letztlich randomisiert. Am Ende waren 19 Kinder aus der Studie wieder aus verschiedensten Gründen ausgeschieden (drop out). Die Untersuchungsergebnisse von 234 Kinder konnten schließlich ausgewertet werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2009 in einer anerkannten wissenschaftlichen veröffentlicht (Bufe et al. 2009). Autoren waren hauptsächlich die teilnehmenden Prüferärztinnen und -ärzte.

Säuglingsstudie

Vergleicht man die eben beschriebene Studie mit einer Studie, für die gesunde neugeborene Kinder rekrutiert werden sollten fällt auf, dass die Kinderärzte deutlich weniger Kinder für primär einschließbar hielten. Letztlich gelang es bei dieser Studie mit hohem Screeningaufwand (1276 Kinder wurden angefragt), schließlich 228 junge Säuglinge für die Studie gewinnen zu können. 87 fielen allerdings wegen nicht Erfüllung der Studienkriterien wieder heraus. Schließlich konnten 141 Kinder ausgewertet werden. Zu diesen 141 Kindern haben insgesamt 16 niedergelassene Pädiaterinnen und Pädiater (Zentren) beigetragen (Abrahamse-Berkeveld et al. 2016).

Impfstudie

Einfacher für den niedergelassenen Kinderarzt sind Impfstudien zu neuen Impfstoffen durchzuführen. So haben 22 NETSTAP Zentren an der Entwicklung eines Impfstoffes gegen Meningokokkenerkrankung teilgenommen, mitgeteilt, dass sie 541 Kinder einschließen könnten, letztlich 320 gescreent und 307 randomisiert. Die drop out Rate war sehr gering, so dass 291 Kinder die Studie erfolgreich beendet haben. Auch hier wurden diese wissenschaftlichen Ergebnisse für die Öffentlichkeit in einem hochrangigen amerikanischen Journal veröffentlicht (Gosser et al. 2012).

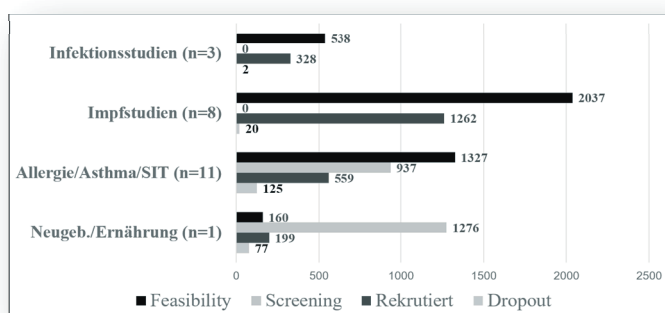


Abbildung 3
Auswertung einer Impfstudie.

Qualität eines ambulanten Netzwerks

Zusammengefasst kann man feststellen, dass man ein gut organisiertes pädiatrisches Netzwerk braucht, um Studien unterschiedlicher Fragestellung in der niedergelassenen Praxis erfolgreich durchführen zu können und dabei selbstverständlich die ethischen und regulatorischen Bedingungen zu erfüllen. NETSTAP hat in den letzten 17 Jahren insgesamt 23 klinische Studien durchgeführt an denen zusammengenommen 249 Zentren aus unserem Netzwerk teilgenommen haben.

Vergleicht man Machbarkeitsangaben mit der Anzahl an Kindern die gescreent werden müssen, solchen die schließlich eingeschlossen wurden und jenen die vorzeitig ausgeschieden sind, stellt man fest, dass sich die Bedingungen in der Praxis in Impfstudien, in Studien aus dem Bereich Allergie und Asthma sowie in Infektionsstudien deutlich unterschiedlich darstellen.

Will man also wissenschaftlich verlässliche Studien unter strengen ethischen Bedingungen in der niedergelassenen Kinder- und Jugendarztpraxis durchführen, bedarf es eines organisatorisch, qualitativ und kommunikativ gut aufgestellten Netzwerks der Beteiligten. Eine der besonderen Stärken der pädiatrischen Netzwerke ist die Authentizität der Gruppen, weil die Organisatoren der Netzwerke fast vollständig aus der pädiatrischen Praxis selber kommen.

Literaturverzeichnis

Abrahamse-Berkeveld, M.; Alles, M.; Franke-Beckmann, E.; Helm, K.; Knecht, R.; Koellges, R. et al. (2016): Infant formula containing galacto-and fructo-oligosaccharides and Bifidobacterium breve M-16V supports adequate growth and tolerance in healthy infants in a randomised, controlled, double-blind, prospective, multi-centre study. In: JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE 5. DOI: 10.1017/jns.2016.35.

Bufe, A.; Eberle, P.; Franke-Beckmann, E.; Funck, J.; Kimmig, M.; Klimek, L. et al. (2009): Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. In: J Allergy Clin Immunol 123 (1), S. 167-173.

Gossger, Nicoletta; Snape, Matthew D.; Yu, Ly-Mee; Finn, Adam; Bona, Gianni; Esposito, Susanna et al. (2012): Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules. A randomized controlled trial. In: JAMA 307 (6), S. 573-582. DOI: 10.1001/jama.2012.85.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe
Kinder- / Jugendarzt und Allergologe
Leiter der Abteilung Experimentelle Pneumologie
Ruhr-Universität Bochum
Vorsitzender von NETSTAP