

# Viele Mittel gibt es gar nicht für Kinder

**BZ-INTERVIEW** mit der Kinderärztin Simone Hettmer, die an der Freiburger Uniklinik frühe klinische Studien mit Kindern durchführt

Das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Uniklinikums Freiburg eröffnet am 29. Oktober mit der Early Clinical Trials Unit (ECTU) die bundesweit erste fachübergreifende Einheit für frühe klinische Studien bei Kindern. Claudia Füsler hat mit Simone Hettmer, der oberärztlichen Ansprechpartnerin in der neuen ECTU, gesprochen.

**BZ:** Frau Hettmer, was kann man sich unter der neuen Einheit vorstellen?

**Simone Hettmer:** Wir schaffen damit zunächst einmal eine Infrastruktur, die es uns erlaubt, frühe klinische Studien bei Kindern und Jugendlichen rasch initiieren und durchführen zu können, und zwar in allen Bereichen, die die Kinder- und Jugendmedizin umfasst.

**BZ:** Kinder und Jugendliche als Studienteilnehmer – da denkt manch einer schnell, dass hier Minderjährige als Versuchskaninchen für medizinische Zwecke herhalten müssen.

**Hettmer:** Diese Sorge kennen wir, und wir bemühen uns sehr, dem immer wieder entgegenzutreten. Ich persönlich finde es enorm wichtig, dass möglichst jedes Kind, das bei uns ist, in eine Studie oder ein Register eingeschlossen werden kann, denn so bekommen sie die beste Behandlung. Zu uns kommen ja nicht die Kinder mit Schnupfen und Husten. Unsere Patienten haben schwere, oft seltene und nicht komplett verstandene Erkrankungen. Wenn sie an Studien teilnehmen, eröffnet ihnen das die Möglichkeit, direkt vom medizinischen Fortschritt zu profitieren. Wir verstehen die Ängste der Eltern und erklären ihnen, wie wichtig bei uns die Prüfung eines Studienkonzeptes ist: Wir lassen uns nur auf Studien ein, von deren wissenschaftlichem Konzept und medizinischer Fragestellung wir überzeugt sind.

**BZ:** Aber es kann dennoch passieren, dass ein Kind den in einer Studie getesteten Wirkstoff nicht verträgt.

**Hettmer:** Absolut, und genau deshalb arbeiten wir mit so großem Apparat. Es ist unsere Aufgabe, die Kinder während einer Studie engmaschig zu überwachen. So können wir schnell reagieren, wenn es zu einer unerwarteten oder schweren Nebenwirkung kommt.

**BZ:** Wie reagiert man da?

**Hettmer:** Je nach Fall wird die Studienteilnahme abgebrochen oder die Behandlung so angepasst, dass der Patient keinen Schaden nimmt.

**BZ:** Warum braucht es überhaupt Studien mit Kindern?

**Hettmer:** Weil es bisher zu wenig Medikamente gibt, die für Kinder und Jugendliche zugelassen sind. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, wir können nicht einfach die für Erwachsene vorgesehenen Medikamente nehmen und die Dosierung auf die Körpergröße eines Kindes runterrechnen.

**BZ:** Wo liegt der Unterschied?

**Hettmer:** Der Stoffwechsel eines Kindes und eines Jugendlichen funktioniert anders als der eines Erwachsenen. Das beginnt bei der Art und Weise, wie ein Wirkstoff aufgenommen und absorbiert wird und endet beim Abbau über Niere und Le-



Bei Kindern funktioniert Saft besser als Tabletten. Ob das die Wirkung des Medikaments verändert, zeigen Studien.

ber. Zudem bekommen Kinder und Erwachsene nicht dieselben Krankheiten. Wenn ein Kind an Diabetes erkrankt, sind die Zusammenhänge in der Krankheitsentstehung ganz anders als bei einem älteren Menschen. Oder denken Sie an die Darreichungsform von Medikamenten: Ein kleines Kind wird keine Tablette schlucken. Hier brauchen wir einen Saft, der auch noch halbwegs gut schmeckt. Verhält sich der Wirkstoff anders, wenn er in einem Saft verarbeitet wird, als in einer Tablette? Das findet man nur in einer klinischen Studie heraus. Auch Nebenwirkungen sind entscheidend, da schaut man bei Kindern ebenfalls ganz anders hin.

**BZ:** Wieso das denn?

**Hettmer:** Um es mal ein bisschen salopp zu formulieren: Wenn ein Kind ein Medikament nehmen soll, ist es natürlich wichtig, dass es davon nicht in 40 Jahren Herzprobleme bekommt. Bei einem 70-Jährigen ist das nicht Ihre Hauptsorge.

**BZ:** Wenn es zu wenig Medikamente für Kinder und Jugendliche gibt, womit behandeln Sie Ihre Patienten dann?

**Hettmer:** Das ist genau das Problem: Viele Medikamente, die in der Kinder- und Jugendmedizin verwendet werden, sind für diese nicht zugelassen oder werden off-label verwendet. Das heißt, sie sind von der Arzneimittelbehörde eigentlich für eine andere Krankheit oder andere Altersgruppen zugelassen worden. Vor einigen Jahren hat eine Studie in fünf großen europäischen Kinderkliniken gezeigt, dass 46 Prozent der verordneten Medikamente nicht für Kinder zugelassen waren. Man hat kürzlich auch gezeigt, dass nur bei 17 Prozent der für Erwachsene in Europa neu zugelassenen Medikamente die geplanten und notwendigen Studien



Simone Hettmer

FOTO: ARIANA SOUZA

bei Kindern abgeschlossen wurden. Das muss besser werden. Bis dahin ist der off-label-use uns Ärzten in Grenzen erlaubt. Es ist immer eine Abwägung: Wie gut sind die Informationen, die über dieses Medikament vorliegen? Gibt es gerade eine Studie, in der dieser Patient eingeschlossen werden könnte? Was bedeutet es für ihn, wenn wir ihm dieses Medikament vorenthalten? Das sind alles Fragen, die nie leicht zu beantworten sind. Ich bin der Meinung, dass man ein krankes Kind, wann immer möglich, in eine Studie einschließen sollte.

**BZ:** Wie entscheiden Sie sich für eine Studie?

**Hettmer:** Wir prüfen das entworfene Studienprotokoll eingehend: Adressiert eine Erkrankung, die relevant ist in der Kinder- und Jugendmedizin? Ist das vorgeschlagene Konzept praktikabel? Auch erfolgversprechend? Ist der Ansatz ethisch vertretbar?

**BZ:** Wenn all diese Fragen für einen Studienvorschlag positiv beantwortet werden, kann es losgehen?

**Hettmer:** Nein, dann wird der Vorschlag von einer Ethikkommission geprüft und wir müssen je nach Studie Gutachten der relevanten Behörden einholen. Das ist ein nicht ganz kleiner Verwaltungsaufwand, doch der ist wichtig. Unter dem Begriff „Good Clinical Practice“, kurz GCP, sind international anerkannte Regularien zusammengefasst, die für gute Studien gelten. Wer prüft, ob seine Studien den GCP-Regeln standhalten, stellt sicher, dass nur Studien durchgeführt werden, die sinnvoll sind. Und das tun wir.

**BZ:** Dann kann es aber losgehen?

**Hettmer:** In der Tat, doch der Aufwand wird nicht geringer. Wir brauchen Leute,

die die Studie im klinischen Alltag umsetzen und entsprechend geschult sind. Wir müssen den Eltern erklären, was wir uns davon versprechen, wenn ihr Sohn oder ihre Tochter an einer Studie teilnimmt, sie gleichzeitig aber auch über mögliche Risiken aufklären. Dann müssen wir für jeden Studienteilnehmer einen Ausgangsbefund aufnehmen, um festzustellen, wie es dem Patienten geht, bevor die Studienbehandlung beginnt.

**BZ:** Auch während der Studie wird wahrscheinlich intensiv untersucht?

**Hettmer:** Ja. Die Untersuchungen beziehen sich auf den direkten Einfluss der Behandlung auf die Grunderkrankung, aber auch allgemein auf die Funktion von Organen, Wirkstoffspiegeln im Blut und Nebenwirkungen. Das ist ganz besonders bei Phase-I-Studien wichtig, in denen es darum geht, die Dosierung eines Wirkstoffes zu definieren und herauszufinden, wie gut wie viel davon vertragen wird und ob er dort ankommt im Körper, wo er soll. Da arbeiten Krankenschwestern, Labor, Radiologen, Dokumentare und andere Mitarbeiter Hand in Hand.

**BZ:** Das Studienbüro am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin betreut seit fast zehn Jahren klinische Studien und Registerstudien – wieso braucht es die ECTU?

**Hettmer:** Das stimmt, wir haben bereits einiges an Erfahrung gesammelt. Doch wir wollen jetzt die nötigen Prozesse und Strukturen professionalisieren und konsolidieren. In unserer neuen Kinderklinik wird es dann eigene Räumlichkeiten für die ECTU geben. Außerdem sind wir als eigene Abteilung noch interessanter für potentielle Mitarbeiter.

**BZ:** Wenn die Krankheiten so selten sind, wie bekommen Sie dann genügend Kinder für eine Studie zusammen?

**Hettmer:** Dafür gibt es Studienverbände und Konsortien, in denen auch wir Mitglied sind. Dort wird überregional und international zusammengearbeitet, um Ärzte und Wissenschaftler zusammenzubringen und möglichst viele Familien zu erreichen. Ein solches Konsortium ist beispielsweise das „Conect 4 Children“, das von der EU gefördert wird und sich dafür einsetzt, dass Kinder und Jugendliche bei der Entwicklung neuer Therapien besser berücksichtigt werden.

**Simone Hettmer** (46) ist Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie/Onkologie. Die **Eröffnung** der **Kinder-ECTU** findet am 29. Oktober von 12.30 Uhr bis 14.30 Uhr im Großen Hörsaal des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin in der Mathildenstraße 1 in Freiburg statt. Interessierte sind herzlich eingeladen.

## HINTERGRUND

### Die Phasen klinischer Studien

Wird ein neues Medikament entwickelt, durchläuft es fünf sogenannte klinische Phasen. Um eine Studie in einer höheren Phase durchführen zu können, müssen alle vorhergehenden Phasen erfolgreich abgeschlossen worden sein.

**Phase-0-Studie:** Etwa 10 bis 15 Personen erhalten subtherapeutische Dosen, sogenanntes Microdosing. Es sind die ersten Versuche am gesunden Men-

schen. Dabei wird vor allem untersucht, wie sich der Wirkstoff im Körper verhält.

**Phase-I-Studie:** Etwa 20 bis 80 Personen erhalten eine Dosis, die für spätere therapeutische Anwendung relevant sein könnte. Es wird geprüft, wie verträglich und sicher das Medikament ist.

**Phase-II-Studie:** Mit etwa 50 bis 200 Personen wird das Therapiekonzept überprüft und eine geeignete Dosis festgelegt. Hier sollten bereits positive Effekte der Therapie sichtbar sein.

**Phase-III-Studie:** Hier entscheidet sich, ob ein Medikament zugelassen

wird. An 200 bis zu 10 000 Personen muss die therapeutische Wirksamkeit des Medikaments nachgewiesen werden. Das gilt ebenso für dessen Unbedenklichkeit, eine angemessenen pharmazeutische Qualität und ein geeignetes Nutzen-Risiko-Verhältnis.

**Phase-IV-Studie:** Diese Langzeitbeobachtungen beginnen, nachdem das Medikament zugelassen worden ist. Damit sollen beispielsweise sehr seltene Nebenwirkungen festgestellt werden, die erst bei sehr großen Patientenkollektiven sichtbar sind. **cfr**