

Forschung mit Minderjährigen

Medizinische, rechtliche und ethische Aspekte

Bearbeitet von
Joachim Boos, Tade M Spranger, Bert Heinrichs

1. Auflage 2010. Taschenbuch. 168 S. Paperback
ISBN 978 3 495 48436 4
Format (B x L): 13,9 x 21,4 cm
Gewicht: 245 g

[Weitere Fachgebiete > Philosophie, Wissenschaftstheorie, Informationswissenschaft >](#)
[Angewandte Ethik & Soziale Verantwortung](#)

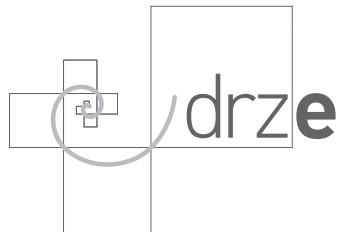
schnell und portofrei erhältlich bei



Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Ethik in den Biowissenschaften –
Sachstandsberichte des DRZE

Band 12: Forschung mit Minderjährigen



*Im Auftrag des
Deutschen Referenzzentrums für Ethik in den Biowissenschaften*

*herausgegeben von
Dieter Sturma, Dirk Lanzerath und Bert Heinrichs*

www.drze.de

VERLAG KARL ALBER

Forschung mit Minderjährigen stellt, vor allem wenn sie ausschließlich fremdnützig ist, eine besondere ethische Herausforderung innerhalb des Felds der medizinischen Bioethik dar. Kinder und Jugendliche haben einerseits Anspruch auf eine angemessene medizinische Versorgung, die nur durch Forschungsaktivitäten sicherzustellen ist, die minderjährige Probanden mit einbeziehen. Andererseits ist es jedoch ethisch überaus fragwürdig, Studien mit Probanden durchzuführen, die nicht aus informierter und gut begründeter Selbstbestimmung heraus in die Teilnahme einwilligen können. Es erweist sich als sehr schwierig, zu ethisch überzeugenden Abwägungen zu gelangen, weil ethischer Schutz und gute Folgen ersichtlich über unterschiedliches ethisches Gewicht verfügen. Auch wenn in der Praxis Forschung mit Minderjährigen zunimmt, zeigt eine sorgfältige Prüfung der Argumente, dass in der medizinischen wie in der medizinethischen Forschung ein ethisch und rechtlich abgeklärter Ort für den Umgang mit Minderjährigen erst noch gefunden werden muss. Der vorliegende Sachstandsbericht stellt dafür die Grundlagen bereit, in dem er die medizinischen, rechtlichen und ethischen Problemstellungen zur Forschung mit Minderjährigen ausführlich darlegt.

Research with minors constitutes a particular ethical challenge within the field of medical bioethics, especially when it is entirely without direct benefit. On the one hand, children and teenagers have a right to adequate medical care, which can only be guaranteed by means of research activities that include underage subjects. On the other hand, it is ethically highly questionable to conduct research with minors who are unable to give consent to their participation based on informed and well-justified self-determination. It proves to be very difficult to arrive at ethically convincing considerations because ethical protection and good consequences obviously have a different ethical weight. Although research with minors increases in the praxis, a thorough assessment of the arguments shows that both in the medical as well as in the medical-ethical research an ethically and legally clarified room for the handling of minors is yet to be found. The present expert report provides the basis for this by outlining the medical, legal and ethical problems concerning research with minors.

*Joachim Boos / Tade Matthias Spranger /
Bert Heinrichs*

Forschung mit Minderjährigen

Medizinische, rechtliche und
ethische Aspekte

Verlag Karl Alber Freiburg/München

Diese Publikation wird als Vorhaben der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften und der Künste im Rahmen des Akademienprogramms von der Bundesrepublik Deutschland und dem Land Nordrhein-Westfalen gefördert.

Originalausgabe

© VERLAG KARL ALBER
in der Verlag Herder GmbH, Freiburg im Breisgau 2010
Alle Rechte vorbehalten
www.verlag-alber.de

Redaktion: Lisa Tambornino unter Mitarbeit von Andrea Wille,
Philipp Kölgen und Bastian Reichardt

Satz: SatzWeise, Föhren
Druck und Bindung: Difo-Druck, Bamberg

Gedruckt auf alterungsbeständigem Papier (säurefrei)
Printed on acid-free paper
Printed in Germany

ISBN 978-3-495-48436-4

Inhalt

| | |
|---|----|
| Vorwort | 9 |
| I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen <i>Joachim Boos</i> | 13 |
| 1. Einleitung | 13 |
| 2. Medizinische Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen | 14 |
| 2.1 Empirische Daten zu Kinder- und Jugendgesundheit | 15 |
| 2.2 Normale Entwicklung von Kindern und Jugendlichen | 20 |
| 2.3 Arzneimittelbedarf von Kindern und Jugendlichen | 24 |
| 3. Forschungsbedarf für Kinder und Jugendliche | 28 |
| 3.1 Generelle Überlegungen zum Forschungsbedarf | 28 |
| 3.2 Arzneimittelforschung für Kinder und Jugendliche | 32 |
| 4. Empirische Daten zu Kindergesundheitsforschung | 36 |
| 4.1 Forschungsaktivitäten | 38 |
| 4.2 Studienaktivitäten | 40 |
| 5. Spezifische Probleme pädiatrischer Forschung und ihre Lösungsansätze | 42 |
| 6. Medizinische Forschung im gesellschaftlichen Kontext: politische Ziele | 46 |
| 7. Zusammenfassung und Ausblick | 51 |
| Literaturverzeichnis | 52 |
| II. Rechtliche Aspekte der Forschung mit Minderjährigen <i>Tade Mattheias Spranger</i> | 59 |
| 1. Einleitung | 59 |
| 2. Internationales Recht | 59 |
| 2.1 Biomedizinübereinkommen | 60 |
| 2.2 Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung | 62 |

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3 | Internationaler Pakt über bürgerliche und politische Rechte | 63 |
| 2.4 | Deklaration von Helsinki | 64 |
| 2.5 | ICH-Richtlinien | 65 |
| 2.6 | CIOMS-Richtlinien | 68 |
| 2.7 | ICTRP-Initiative | 70 |
| 3. | Europarecht | 71 |
| 3.1 | Charta der Grundrechte | 71 |
| 3.2 | GCP-Richtlinie | 72 |
| 3.3 | Kinderarzneimittel-Verordnung | 75 |
| 4. | Verfassungsrecht | 76 |
| 4.1 | Menschenwürde | 77 |
| 4.1.1 | Bei Anwendung der Objektformel | 77 |
| 4.1.2 | Andere Ansätze | 78 |
| 4.2 | Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit | 80 |
| 4.3 | Elterliches Erziehungsrecht | 80 |
| 4.4 | Forschungsfreiheit | 80 |
| 5. | Einfaches Recht | 81 |
| 5.1 | Arzneimittelgesetz | 81 |
| 5.1.1 | Der gesunde Minderjährige | 81 |
| 5.1.2 | Eigennützige Forschung an kranken Minderjährigen | 84 |
| 5.1.3 | Fremdnützige Forschung an kranken Minderjährigen | 85 |
| 5.1.4 | Fremdnützige Forschung an kranken, in der Willensbildung beeinträchtigten Minderjährigen | 87 |
| 5.1.5 | Eigennützige Forschung in einer Notfallsituation | 87 |
| 5.2 | GCP-Verordnung | 88 |
| 5.3 | Medizinproduktegesetz | 88 |
| 5.3.1 | Regelfall | 88 |
| 5.3.2 | Notfallsituation | 89 |
| 5.4 | Strahlenschutzverordnung | 90 |
| 5.5 | Röntgenverordnung | 90 |
| 5.6 | Gesetzlich ungeregelter Bereich | 90 |
| 5.7 | Weitere Problemfelder | 91 |
| 6. | Zusammenfassendes Ergebnis | 91 |
| | Zitierte Gesetze und Verordnungen | 91 |
| | Richtlinien und Übereinkommen | 92 |
| | Rechtsprechung | 93 |
| | Literaturverzeichnis | 93 |

| | |
|---|------------|
| III. Ethische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen | 97 |
| <i>Bert Heinrichs</i> | |
| 1. Einleitung: Medizinische Forschung mit Minderjährigen als ethisches Problem | 97 |
| 2. Zur Klassifizierung von Humanexperimenten | 105 |
| 3. Wichtige Argumentationsansätze in der ethischen Debatte um die Forschung mit Minderjährigen | 112 |
| 3.1 Die Einstufung von medizinischer Forschung mit Minderjährigen als ethisch unvertretbar | 112 |
| 3.2 Ansätze zur ethischen Rechtfertigung von Forschung mit Minderjährigen | 114 |
| 3.2.1 Die unterstellte Einwilligung | 115 |
| 3.2.2 Der moralische Nutzen | 123 |
| 3.2.3 Erziehungsrecht der Eltern | 126 |
| 3.2.4 Das Wohl des Kindes | 129 |
| 3.2.5 Minimales Risiko | 130 |
| 3.2.6 Der Gruppennutzen | 136 |
| 3.2.7 Der überwiegende Gesamtnutzen | 139 |
| 3.2.8 Der Wille des Minderjährigen | 140 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick | 151 |
| Literaturverzeichnis | 157 |
| Hinweise zu den Autoren und Herausgebern | 165 |

Vorwort

Forschung mit Minderjährigen stellt, vor allem wenn sie ausschließlich fremdnützig ist, eine besondere ethische Herausforderung innerhalb des Felds der medizinischen Bioethik dar. Kinder und Jugendliche haben einerseits Anspruch auf eine angemessene medizinische Versorgung, die nur durch Forschungsaktivitäten sicherzustellen ist, die minderjährige Probanden mit einbeziehen. Andererseits ist es jedoch ethisch überaus fragwürdig, Studien mit Probanden durchzuführen, die nicht aus informierter und gut begründeter Selbstbestimmung heraus in die Teilnahme einwilligen können.

Die ethischen Hürden dürften auch dazu beitragen, dass der Fortschritt in der Kinderheilkunde langsamer als in anderen medizinischen Bereichen verläuft. Es ist gleichwohl unstrittig, dass Minderjährigen die Teilhabe an dem Fortschritt der medizinischen Forschung nicht zu verwehren ist – zumal bei vielen Medikamenten, die bei ihnen zur Anwendung kommen, die altersspezifische Wirkung nicht hinreichend geklärt ist.

Bei der Frage nach der Forschung mit Minderjährigen muss der konsequentialistischen Herausforderung begegnet werden, nach der minimale Schädigungen von Einzelnen mit dem zukünftig zu erwartenden Nutzen der Verbesserung der medizinischen Behandlungssituation für Kinder und Jugendliche einfach abzuwägen sind. Es erweist sich allerdings als sehr schwierig, zu ethisch überzeugenden Abwägungen zu gelangen, weil ethischer Schutz und gute Folgen ersichtlich über unterschiedliches ethisches Gewicht verfügen. Während die körperliche Integrität auch von minderjährigen Personen unbedingte Geltung beanspruchen kann, ist die Verbesserung der Forschungs- und Behandlungssituation von Kindern und Jugendlichen ein hohes Ziel, das ethisch aber nur einen bedingten Wert besitzt. Das zeigt sich etwa dann, wenn der ethische Schutz des Einzelnen und die guten Folgen in Abwägungen unmittelbar zueinander in Beziehung gesetzt werden. In diesem Fall zieht der Primat der guten Folgen unvermeidlich Instrumentalisierungen von Einzelnen nach sich.

Vorwort

Viele neuere ethische Konzeptionen zur Forschung mit Minderjährigen versuchen Begründungsmodelle zu entwickeln, die auf einen Ausgleich zwischen konsequentialistischen und deontologischen Bestimmungen abzielen. Bei den Vermittlungsversuchen kommt vor allem der Ausgestaltung spezifischer Güterabwägungen zwischen körperlicher Integrität und guten Folgen für andere eine wichtige Rolle zu. Forschung mit Minderjährigen wird oftmals dann akzeptiert, wenn die Belastungen auf der Seite der körperlichen Integrität als sehr gering gelten können und der zu erwartende Nutzen für die Forschung und die künftige Behandlungssituation mit guten Gründen sehr hoch zu veranschlagen ist. Zudem wird erwogen, die Semantik des Begriffs der Einwilligungs- beziehungsweise Zustimmungsfähigkeit zu modifizieren, um seine Anwendung auch auf Minderjährige auszudehnen.

Akzeptanzkriterien für die Forschung mit Minderjährigen sind die medizinische Notwendigkeit beziehungsweise Alternativlosigkeit, der direkte Nutzen oder zumindest der Gruppennutzen sowie das minimale Risiko und die minimale Belastung der Probanden. In bestimmten Fällen wird auch ein solidarisches Verhalten für zumutbar gehalten. Daraus haben sich medizinethische Typen entwickelt, die sich entweder an der unterstellten Einwilligung, der gesamtgesellschaftlichen Verantwortung beziehungsweise der moralischen Bildung oder an dem minimalen Risiko orientieren. Diese Ansätze operieren mit »weichen« ethischen Bestimmungen, mit denen pragmatische Plausibilität, aber stets auch ethische Bedenken einhergehen. So ist etwa dem Konzept des Gruppennutzens entgegengehalten worden, dass es zufällige Eigenschaften – wie Alter oder Krankheit – zur Grundlage einer Entscheidung macht, die das kategorische Instrumentalisierungsverbot aufhebt.

Auch wenn in der Praxis Forschung mit Minderjährigen zunimmt, zeigt eine sorgfältige Prüfung der Argumente, dass in der medizinischen wie in der medizinethischen Forschung ein ethisch und rechtlich abgeklärter Ort für den Umgang mit Minderjährigen erst noch gefunden werden muss. Schon Rousseau hat darauf aufmerksam gemacht, dass Kinder nicht kleine Erwachsene seien und in ihren jeweiligen Lebensphasen als eigenständig zu gelten hätten. Dieser Hinweis lässt sich auch auf das Problemfeld der Forschung mit Minderjährigen übertragen. Wenn mit Minderjährigen geforscht wird, dann muss den Entwicklungsprozessen der Probanden auf besondere Weise Rechnung getragen werden. Kinder und Jugendliche durchlaufen schneller als Erwachsene verschiedene Lebensphasen. Dieser Sachverhalt muss entsprechende Vorkehrungen im Untersuchungszuschnitt nach sich ziehen. Forschungsdesign und Methodik sind

in klinischen Studien vom Ansatz her kindgerecht auszurichten. Dazu werden Hilfestellungen von Berufsgruppen benötigt, die sich mit der Betreuung und Begleitung von Kindern befassen. Deshalb wäre auch eine institutionelle Vertretung von Kindern von psychologischer und ethischer Seite zu erwägen.

Auch die rechtliche Situation zur Forschung mit Minderjährigen erscheint insgesamt als unbefriedigend. Es liegen lediglich für einzelne Bereiche Regelungen vor, die überdies in fallspezifischer Hinsicht unterbestimmt sind. In dem vorliegenden Band wird von einer »rechtlichen Grauzone« gesprochen. Im internationalen Vergleich ist die rechtliche Situation zur fremdnützigen Forschung mit Minderjährigen uneinheitlich. Gleichwohl gibt es eine Reihe von nationalen Regelungen, die bedingte Zulassungen solcher Forschung vorsehen. Sie könnten ein Anlass für kritische Neubewertungen sein.

Der vorliegende Sachstandsbericht thematisiert die medizinischen, rechtlichen und ethischen Problemstellungen zur Forschung mit Minderjährigen und berücksichtigt die Entwicklung bis Mai 2010.

Dieter Sturma

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

Joachim Boos

1. Einleitung

Der Begriff des »Minderjährigen« bildet die Grundlage für eine umfassende juristische und ethische Diskussion. Er stützt sich auf das Alter und definiert dieses als eingeschränkt, als dem Volljährigen gegenüber minder qualifizierend. In der Festlegung allgemeiner rechtlich und ethisch sinnvoller Grundsätze bietet das Alter die Option eines eindeutig bestimmbaren Merkmals, das mit allen anderen Ebenen der menschlichen Entwicklung von Geburt bis zum volljährigen, selbstbestimmten Leben korreliert. Autonomie und Rechtsfähigkeit können dabei durchaus abgestuft behandelt werden. Die Religionsmündigkeit, im Sinne des Mitspracherechts bei der Wahl der Religionszugehörigkeit oder dem vollen Selbstbestimmungsrecht in dieser Frage, wird gegen das Sorgerecht abgewogen und viel früher zuerkannt als etwa die Volljährigkeit mit allen Konsequenzen. Das Jugendschaftrecht macht deutlich, dass auch juristische Systeme dem begrenzten Surrogatcharakter des Alters im Einzelfall Rechnung tragen und der Taschengeldparagraf (§ 110 BGB) billigt Kindern mit dem vollendeten 7. Lebensjahr eine eigene Entscheidungshoheit im Rahmen ihrer eigenen (wirtschaftlichen) Mittel zu.

Medizinisch spielt der Begriff der Minderjährigkeit primär keine Rolle, Zielgruppen medizinischer Handlungen sind auch Kinder und Jugendliche. Gesellschaften für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder und Jugendpsychiatrie u.a. dokumentieren schon im Titel, dass sie ihre Patienten in ihrem eigenständigen Kindsein und als junge Menschen ansprechen und als solche in den Mittelpunkt der medizinischen Bemühungen stellen. Kinder und Jugendliche stehen da für sich und werden über ihren jeweiligen Entwicklungsstand mit prinzipiellen und individuellen Problemen beschrieben. Pädiatrische Patienten sind im medizinischen Sinne Kinder und Jugendliche und nicht einfach Menschen mit juristisch fehlender Volljährigkeit. Als Patient ist dabei jedes einzelne Kind eine individuelle, komplexe Persönlichkeit mit durchaus nicht immer synchronen Entwicklungs-

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

parametern. Kinder sind damit, und das ist mehr als ein viel zitiert Allgemeinplatz, eben auch nicht einfach kleine Erwachsene. Kinder leiden an spezifischen Kinderkrankheiten, durchlaufen alterstypische Entwicklungsprozesse normal oder von der Norm abweichend. Hinzu kommt, dass fast alle Erkrankungen des Erwachsenenalters Kinder und Jugendliche betreffen können. Chronische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Fehlbildungen – viele medizinische Probleme werden, auch wenn sie letztlich das ganze Leben bestimmen, in der Kindheit diagnostiziert. Und wer Erwachsene vor Krankheiten schützen will, sollte mit der Prävention möglichst in der Kindheit beginnen und hier auch die sozialen und psychologischen Voraussetzungen für ein gesundes Leben nicht aus dem Auge verlieren. Forschung für diese Zielgruppe steht daher vor vielen offenen Fragestellungen und es ergeben sich von der Forschung mit Erwachsenen abweichende methodische Erfordernisse.

2. Medizinische Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen

Dass Kinder und Jugendliche medizinische Bedürfnisse haben, wird niemand ernsthaft bezweifeln können. In welchem Ausmaß diese Bedürfnisse aber in der medizinischen Versorgung und Forschung von Erwachsenen abweichen, über diese hinausgehen und letztlich eigenständige Aktivitäten und Strukturen erfordern, ist eine komplexe Frage und Gegenstand intensiver medizinischer, sozialrechtlicher und politischer Diskussion.

Gesundheit im Sinne der WHO¹ als vollständiges körperliches, geistiges und soziales Wohlergehen und nicht nur als Fehlen von Krankheit oder Gebrechen versteht auch Gesundheit von Kindern und Jugendlichen als einen gemeinsamen Endpunkt vielschichtiger Faktoren. Gesundheit setzt förderliche soziale Bezüge, gesunde Ernährung, ausreichend Bewegung, angemessene Wohnumgebung, Schutz vor Unfällen und Verletzungen, Zugang zu medizinischer Versorgung und vieles andere mehr voraus. Sie schließt die Therapie existierender Gesundheitsstörungen genauso ein wie die Prävention vor Gesundheitsrisiken. Und natürlich werden die Weichen für gesundheitliche Probleme des Erwachsenen nicht selten schon in der Kindheit gestellt.

Der Sicherheit von Kinderfahrrädern und Autositzen kommt ebenso eine Gesundheitsrelevanz zu wie der Giftigkeit von Spielzeugfarben, den Fußbetten von Kinderschuhen, dem Gewicht von Schultaschen, der Sicher-

¹ WHO 1946.

heit von Schulwegen oder den Folgen erlebter Gewalt. Faktoren wie Wohnbedingungen, Ernährungsfragen und die Auswirkungen von Familien- und Versorgungsstrukturen können die gesundheitliche Entwicklung von Kindern stark beeinflussen. Alle diese Aspekte und viele weitere gehören damit auch zum Spektrum der Fragestellungen, zu denen Ärzte und Ärztinnen, die Kinder behandeln, in der täglichen Praxis immer wieder um Stellungnahme gebeten werden. Medizinisches Wissen zu diesen Problemfeldern generiert sich ebenso aus Erfahrung und systematischer Forschung wie das Wissen zu den klassischen Fragen der Krankheitsentstehung, Diagnosestellung, Behandlung und Prävention von Gesundheitsstörungen im Kindes- und Jugendalter.

Während in der neonatologischen Intensivmedizin Frühgeborene mit Geburtsgewichten um 500 g inzwischen professionell behandelt und heutzutage mit dem Ziel eines gesunden, langen Lebens versorgt werden können, betreut die Jugendmedizin junge Menschen auch nach der Pubertät und schließt zum Beispiel auch übergewichtige Jugendliche mit 100 kg Körpergewicht und mehr in ihre Zielgruppe ein. Angeborene Stoffwechselstörungen wie zum Beispiel die *Phenylketonurie* erfordern von der Früherkennung an eine kontinuierliche medizinische Betreuung über die ganze Kindes- und Jugendzeit und darüber hinaus.² Typisch pädiatrische Krebs-erkrankungen hingegen haben zwar ein frühes Erkrankungsalter, aber natürlich kann ein Neuroblastom, ein klassischer Tumor des Säuglings- und Kleinkindalters, auch noch bei Jugendlichen auftreten. Dasselbe gilt für klassische »Kinderkrankheiten« wie Masern, Scharlach und andere. Die Tatsache, dass praktisch alle »normalen« Erkrankungen des Erwachsenenalters im Kindesalter auftreten können, zusätzlich aber viele typischerweise im Kindes- und Jugendalter auftretende Erkrankungen hinzukommen und alle diese in ihrem Krankheitsverlauf und der Behandlung entwicklungs- und altersabhängig betrachtet werden müssen, führt zu extrem komplexen Entscheidungssituationen und einer nahezu unerschöpflichen Zahl an durch Forschung zu klarenden medizinischen Fragen.

2.1 Empirische Daten zu Kinder- und Jugendgesundheit

Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 682.514 Kinder lebend geboren. Die Eltern von 218.887 Neugeborenen waren unverheiratet und 33.812 hatten eine ausländische Staatsangehörigkeit. 2.412 Kinder wurden tot geboren

² Bodamer / Kerbl 2009.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

und 2.414 verstarben schon im ersten Lebensjahr.³ In Deutschland leben ca. 11 Millionen Menschen im Alter unter 15 Jahren. Fast jedes siebte Kind wächst bei Alleinerziehenden auf, eine Frau bekommt im Durchschnitt 1,38 Kinder und ca. 22 % der Mütter von Minderjährigen arbeiten laut Mikrozensus von 2003 auch sonntags.⁴ Über 1,4 Millionen und damit jedes zehnte Kind lebt hierzulande in relativer Armut.⁵ Schon aus den wenigen Zahlen ergibt sich, dass Kinder heutzutage in ganz unterschiedlichen Strukturen aufwachsen und dass die idealisierte »Kindheit« als behütete Phase in einer klassischen Familie und natürlichen Umgebung einer sehr individuellen, komplexen Lebensrealität mit zahlreichen gesundheitsrelevanten Einflüssen gewichen ist.

11.973 berufstätige Ärzte für Kinder und Jugendmedizin und 1.503 für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, die jeweils ungefähr zur Hälfte in der ambulanten und der stationären Versorgung arbeiten, bilden (mit einem knapp über 50%igen Frauenanteil) das strukturelle Grundgerüst der altersspezifischen Gesundheitsversorgung. Hinzu kommt, dass auch Allgemeinmediziner und Ärztinnen und Ärzte vieler anderer Fachrichtungen Kinder und Jugendliche behandeln.⁶

Das Robert Koch-Institut erstellte erstmals im Jahr 2004 einen umfassenden Bericht zu sozioökonomischen Rahmenbedingungen, zur gesundheitlichen Lage, zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und dem Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen.⁷ Auf Grundlage umfassender Daten zur altersabhängigen Morbidität, über Ausgaben für Früherkennung und Kinderarzthonorare, von Aufwendungen für Arzneimittel bis zum Rauchverhalten von Jugendlichen und der Versorgung von Kindern mit Behinderung, werden umfassende Einblicke in die gesundheitsbezogenen Lebenswirklichkeiten von Kindern gegeben. Trotz vielfältiger Datenquellen konnte der Bericht aber zu wesentlichen Bereichen keine verlässlichen Informationen zusammenstellen. Es wurde daher in der Folge eine prospektive epidemiologische Erhebung an über 17.000 Kindern und Jugendlichen initiiert, die prospektiv in den Jahren 2003 bis 2006 als *Kinder- und Jugendgesundheitssurveys* (KIGGS) durchgeführt wurde.⁸ Mit Hilfe von Fragebögen für Eltern und Jugendliche und strukturierter ärztlichen Interviews ermittelte das Robert Koch-Institut darin zum

³ Statistisches Bundesamt 2009.

⁴ Prozentuale Angaben der Quellen in diesem Text sind immer gerundet.

⁵ Corak / Fertig / Tamm 2005.

⁶ Bundesärztekammer 2008.

⁷ Robert Koch-Institut 2004.

⁸ Robert Koch-Institut 2009.

Beispiel Lebenszeit- und Jahresprävalenzdaten zu akuten und chronischen Erkrankungen sowohl altersabhängig als auch im Kontext von Migration, sozialem Status und Region. Der Survey erfasst Tabak- und Drogenkonsum genauso wie Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität, Mediennutzung oder Verletzungen.⁹ Lebensqualität, Gewalterfahrung und die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sind weitere nur beispielhaft zu nennende Themen. Alle diese Bereiche kumulieren im Begriff der Kindergesundheit, alle interagieren mit körperlicher und psychischer Gesundheit im engeren Sinne und sind dadurch auch gegebene Inhalte medizinischer Forschung, die über die epidemiologische Erfassung hinaus interventionelle Ansätze entwickeln muss. Die Ergebnisse problematisieren das Essverhalten und die Gewichtsentwicklung von Heranwachsenden ebenso wie die häufige Diagnose der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS).¹⁰ Diese Erhebung liefert darüber hinaus die derzeit aktuellsten und umfassendsten Daten zur Prävalenz somatischer Erkrankungen bei Heranwachsenden in Deutschland.¹¹ Bei Kindern dominieren Erkältungen und Magen-Darm-Infekte mit über alle Altersgruppen gemittelten 47% und 88% die Liste der akuten Erkrankungen. Erkältungskrankheiten und grippale Infekte zeigen einen Erkrankungsgipfel in der Gruppe der 3- bis 6-jährigen und nehmen danach leicht ab. Magen-Darm-Infekte zeigen eine ähnliche Verteilung und sind im Schulalter rückläufig. Sowohl grippale als auch Magen-Darm-Infekte werden bei Kindern mit steigendem sozialem Status häufiger diagnostiziert und betreffen Kinder mit Migrationshintergrund seltener. Bei Mandelentzündungen und Herpesinfektionen ist es hingegen umgekehrt. Soziokulturelle Unterschiede wie Symptomaufmerksamkeit, Inanspruchnahmeeffekte und Einstellung zu Krankheit können zu derartigen Unterschieden beitragen.

Während aber die 12-Monatsprävalenzen der Altersgruppen bei Erkältungen zwischen 86% und 94% und bei Magen-Darm-Infekten zwischen 35% und 59% schwanken, bestehen bei anderen Krankheitsbildern deutlich erkennbare Bezüge zu bestimmten Altersgruppen. Mittelohrentzündungen betreffen in den ersten sechs Lebensjahren ca. 20% aller Kinder innerhalb eines Jahres, während nach dem 11. Lebensjahr nur noch 4% darunter leiden. An Bindegautentzündungen leiden in den ersten sechs Lebensjahren ca. 16% der Kinder, während diese nur noch bei ca. 2% der Jugendlichen auftreten. In der Gruppe der ansteckenden Krankheiten stehen Wind-

⁹ Hölling et al. 2007.

¹⁰ Schlack et al. 2007.

¹¹ Kamtsiuris et al. 2007.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

pocken und Scharlach im Mittelpunkt. Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 0 bis 2 Jahren sind davon noch in relativ geringer Zahl betroffen (2% bzw. 12%), im Verlauf der Kindheit nehmen die Lebenszeitprävalenzen aber auf über 80 % für Windpocken und ca. 30 % für Scharlach zu.

Bei den chronischen Erkrankungen zeigen Heuschnupfen mit 18% und Neurodermitis mit 13% die höchste Lebenszeitprävalenz in der Gruppe der 11- bis 17-jährigen. Darauf folgen obstruktive Bronchitis und Skoliose (11%), Asthma (7%), Migräne (5,4%) und epileptische Anfälle (3,7%). Eine deutliche Altersabhängigkeit weist zum Beispiel die Neurodermitis auf, deren Prävalenz im Vorschulalter bei 13% liegt, während Neuerkrankungen in der Schulzeit keine wesentliche Rolle mehr spielen. Heuschnupfen andererseits hatten mit 3 bis 6 Jahren erst 5% der Kinder im Alter von 14 bis 17 Jahren hingegen bereits 18%. Auch Diabetes mellitus oder Migräne treten eher später auf. Die Diagnose Diabetes mellitus wurde nur bei 0,05% und die der Migräne nur bei 0,2% der 3- bis 6-jährigen gestellt. Die Lebenszeitprävalenz des Diabetes lag dann aber für die 14- bis 17-jährigen bei 0,19% und der Migräne bei 5,4%.

Neben den somatischen Erkrankungen stellen aber auch psychische Fehlentwicklungen und Erkrankungen Problemfelder kindlicher Gesundheit dar. Für Deutschland findet der KIGGS Hinweise auf Verhaltensauffälligkeiten bei immerhin 12% der Mädchen und 18% der Jungen im Alter von 3 bis 17 Jahren.¹² Gezielt wurde das Auftreten der ADHS untersucht. Immerhin gaben 4,8% der Eltern 3- bis 17-jähriger Kinder eine von Psychologen oder Ärzten gestellte Diagnose einer ADHS an und bei weiteren 4,9% der im Survey Untersuchten bestand zumindest ein Verdacht. Bei immerhin 1,8% der Kinder im Vorschulalter wurde ADHS diagnostiziert. Insgesamt tritt ADHS bei Jungen über viermal häufiger auf als bei Mädchen.¹³

Ca. 14% der Kinder und Jugendlichen haben einen von den Diagnosen unabhängigen speziellen Versorgungsbedarf bei dauerhaften oder längerfristigen körperlichen gesundheitlichen Einschränkungen, Verhaltens- oder Entwicklungsstörungen, der von sozioökonomischen Faktoren unabhängig ist.¹⁴

Diese Zahlen stellen nur einen Auszug des umfangreichen Datensatzes dar, der selbst natürlich zwar umfassende und wichtige medizinische Aspekte im Kindesalter hinterfragt, aber keinesfalls den Anspruch erheben

¹² Hölling et al. 2007.

¹³ Schlack et al. 2007.

¹⁴ Scheidt-Nave et al. 2007.

2. Medizinische Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen

kann, das Thema vollständig zu umschreiben. So sind es gerade die seltenen Erkrankungen, die Leben und Gesundheit von Kindern besonders bedrohen, in der Versorgung in hohem Maße Ressourcen binden und einen besonders hohen Forschungsbedarf aufweisen. Als Beispiel können hier viele seltene Stoffwechselerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Fehlbildungen, Herzkreislauferkrankungen oder Krebserkrankungen im Kindesalter gelten. Die Beispiele aus dem KIGGS zeigen aber auf eindeutiger epidemiologischer Basis, dass Gesundheit von Heranwachsenden auch in Bezug auf somatische und psychische Erkrankungen unabhängig von deren Schweregrad ein vieldimensionales Problem darstellt, das abhängig vom Alter der Kinder, ihrem regionalen und sozialen Kontext und weiteren Einflussfaktoren differenziert betrachtet werden muss.

Die Diskussion über Gesundheit von Kindern und Jugendlichen beschränkt sich auch nicht auf die klassischen Gesundheitsstörungen und ihre Präsentation im wandelnden gesellschaftlichen Umfeld. Mit dem Stichwort der »neuen Morbidität« werden weitergehende Entwicklungen beschrieben.¹⁵ Zum einen lassen sich Verlagerungen von akuten zu chronischen Erkrankungen beobachten. Ein Rückgang der »klassischen« Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters (vor allem Infektionskrankheiten) beruht unter anderem auf Impfungen, effektiven Behandlungsmethoden und Medikamentengaben. Die Zunahme der chronischen Krankheiten leitet sich zum Teil aus Verhalten und Lebensstil, wie etwa problematisches Ernährungsverhalten und Bewegungsmangel und zum Teil aus veränderten Lebensverhältnissen, wie zum Beispiel Armut oder mangelnder Wohn- und Bewegungsraum, ab. Zum anderen ist bei Heranwachsenden eine Verschiebung zu psychischen Auffälligkeiten zu beobachten. Entwicklungsstörungen, emotionale Störungen sowie Verhaltensauffälligkeiten fordern Eltern, Erzieher/innen oder Lehrer/innen zunehmend heraus.

Das für die Beurteilung all dieser komplexen Rahmenbedingungen und ihrer diagnostischen und therapeutischen Implikationen erforderliche Wissen kann nur aus entsprechend umfassender, differenzierter Gesundheitsforschung auch und gerade für Kinder und Jugendliche abgeleitet werden, die über biomedizinische Krankheitsforschung weit hinausgeht.

¹⁵ Deutscher Bundestag 2009a.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

2.2 Normale Entwicklung von Kindern und Jugendlichen

Wenn Kinder heranwachsen, nehmen sie an Gewicht und Größe zu. Gleichzeitig verändern sich aber auch die Körperproportionen vielfältig und Organe verändern nicht nur ihre Größe, sondern entwickeln auch ihre Funktion. Zum »Babyschema« des reifen Neugeborenen gehört zum Beispiel der im Verhältnis zum Körper relativ große Kopf. Der pubertäre Wachstumsschub ist als »Schuss in die Höhe« ebenfalls im Volksmund bekannt. Wann aber ist ein Kopf pathologisch groß oder ein Kind klein- oder hochwüchsig? Medizinische Forschung muss die Grenzen von gesundem zu pathologischem Status begründen.

Die somatische Entwicklung wird daher für fast alle messbaren Größen in Perzentilen dokumentiert. Per Definition können dann zum Beispiel die Kinder mit einem Gewicht oberhalb der 90. Perzentile als übergewichtig und oberhalb der 97. Perzentile als adipös klassifiziert werden. Damit sind zunächst die schwersten 3% oder 10% der Kinder als »auffällig« beschrieben. Die Perzentilen beschreiben aber per Definition Verteilungen im Kollektiv und belegen noch keine pathologischen Zustände. Individuelle Faktoren müssen dabei berücksichtigt werden. Ein Junge auf der 3. Perzentile der Körpergröße ist daher auch erst einmal relativ klein, hat wahrscheinlich auch relativ kleine Eltern. Sollte derselbe Junge aber in den Jahren zuvor noch entlang der 30. Perzentile gewachsen sein, ergibt sich der dringende Verdacht auf eine Wachstumsstörung. Neben der reinen Größenfunktion sind dabei auch die altersabhängigen Wachstumsgeschwindigkeiten zu berücksichtigen, für die wiederum Perzentilenkurven etabliert sind.

Weiterhin bestehen zwischen somatischen Kenngrößen auch wechselseitige Zusammenhänge, beispielsweise zwischen Kopfgröße, Körpergröße und Gewicht. Größe und Gewicht lassen sich beispielsweise über den Body Mass Index (BMI, Gewicht dividiert durch quadrierte Körperlänge) zusammenführen. Sinnvollerweise werden Perzentilen daher nicht nur absolut in Bezug auf das Alter angegeben, sondern auch relativ zu anderen Entwicklungsparametern, also zum Beispiel als Perzentile des Gewichts bei gegebener Größe.

Aktuelle umfassende Daten zur somatischen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland hat wiederum das KIGGS erarbeitet.¹⁶ Quellen für andere Länder, zum Beispiel die USA, finden sich zahlreich im Internet.¹⁷ Entsprechende Normalverteilungen sind auch für sehr viele, de-

¹⁶ Stolzenberg / Kahl / Bergmann 2007.

¹⁷ Center for Disease Control and Prevention 2009.

taillierte Fragen, wie zum Beispiel für die Entwicklung von Ultraschallmaßen während der Schwangerschaft, postmortale Organgewichte oder die Handflächen- und Mittelfingerlänge verfügbar.¹⁸ Schwangerschaftsvorsorge, rechtsmedizinische Beurteilung oder auch die Entwicklung von medizinischen Geräten für Kinder setzen derartige Daten voraus. Das System der Entwicklungsbeobachtung anhand von Perzentilenkurven macht beispielhaft deutlich, wie komplex in der Kindheit die Erfassung abweichender und gegebenenfalls pathologischer, gesundheitsrelevanter Daten und ihre Interpretation ist. Dieselbe Problematik besteht selbstverständlich auch für jede neue Kenngröße, beispielsweise für solche die in der Labormedizin oder bei bildgebenden Verfahren eingeführt werden.

Während die somatische Entwicklung noch relativ einfach quantifizierbar ist, erfordern die sensomotorische und die psychische Entwicklung komplexere Erfassungsinstrumente.¹⁹ Um Abweichungen von der normalen Entwicklung frühzeitig zu entdecken, werden diese Ebenen in den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen dokumentiert. Wachstum, Bewegungspotential, Koordination, Wahrnehmungsfähigkeit, Spielverhalten, sprachliche Entwicklung und Ernährungsstatus sind Teilespekte der Entwicklung, die im Kleinkindalter im Vordergrund der Beobachtung stehen. In der Adoleszenz ist dann die geschlechtliche Entwicklung das wesentliche neue Element, Wachstums- und Funktionsebenen und psychische und soziale Komponenten bleiben aber dynamische Beobachtungsgrößen.

Auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und damit auf die Effektivität der Therapie haben somatische Entwicklungsprozesse großen direkten Einfluss. Die Entwicklung physiologischer Parameter beeinflusst die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Arzneimitteln. Entwicklungsphysiologische Parameter erhalten dadurch eine entwicklungspharmakologische Dimension. Diese Entwicklung verläuft genauso wenig linear wie die des Wachstums, der Sprache oder anderer Ebenen. Unfassbar komplexe Prozesse bilden schon die Entwicklung von der befruchteten Eizelle bis zur Geburt. Diese stellt nicht nur den entscheidenden Schritt aus dem Mutterleib in die Welt dar, sondern setzt auch extreme physiologische Änderungen in Gang. Die Abnabelung hat grundlegende Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems zur Folge, erstmals Atmen erfordert eine komplexe Koordination von Belüftung und Durchblutung der Lunge, erstmals Muttermilch zu trinken setzt eine spezielle Ausstattung des Magen-Darm-Traktes voraus, die bis dahin nicht erforderlich war. Und

¹⁸ Hall / Froster-Iskenius / Allanson 2003.

¹⁹ Michaelis 2003; Margraf-Stiksrud 2003.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

erstmals Fremdstoffe aufzunehmen macht viele sich entwickelnde Ausscheidungsmechanismen unabdingbar. Normwerte dieser Funktionsentwicklungen vom Blutdruck und der Herzfrequenz über Kennwerte der Lungenfunktion bis zur Motilität und Enzymausstattung des Magen-Darm-Traktes oder die Funktion von Leber und Niere verändern sich in Kindheit und Jugend altersabhängig. Der pH-Wert des Magens, die Enzym- und Rezeptorausstattung der Darmschleimhaut, die passiven Filtrations- und aktiven Ausscheidungsprozesse der Niere, sind nur Beispiele, die einen direkten Bezug zu Arzneimitteln haben. Sowohl die Aufnahme als auch die Elimination von Stoffen hängen direkt von der Entwicklung entsprechender physiologischer Parameter ab.

Während Frühgeborene nur minimale und Neugeborene geringe Mengen an Körperfett aufweisen, nimmt der Fettanteil mit dem Alter zu – allerdings mit einem Gipfel im zweiten Lebensjahr. Der Wasseranteil des Körpers nimmt von der Embryonalzeit bis zum Erwachsenenalter stetig aber nicht linear ab. Gleichzeitig ändert sich das Verhältnis von interstitiellem zu intrazellulärem Körperwasser. Derartige Parameter beeinflussen die Konzentrationen von Arzneimitteln im Körper je nach deren Wasser- und Fettlöslichkeit und der Fähigkeit, Zellmembranen zu durchdringen. Die Haut ist im Säuglingsalter noch dünn, höhergradig perfundiert und hydratiert. Dies führt zu erhöhten Aufnahmen von Fremdstoffen über die Haut. Die Entwicklung des Magen-Darm-Systems beeinflusst die Möglichkeit, oral verabreichte Substanzen aufzunehmen. Die Entwicklung der Lebergröße und ihrer Funktion bedingen altersabhängige Verstoffwechselungsraten und die Entwicklung des Galleflusses und der Nierenfunktion resultiert in altersabhängigen Ausscheidungsraten von Arzneimitteln, ihrer Stoffwechselprodukte, aber natürlich auch von nicht-ärzneilichen Stoffen.²⁰

Alle diese Entwicklungen verlaufen in den ersten beiden Lebensjahren besonders ausgeprägt, müssen aber aufgrund ihrer komplexen und nicht linearen Entwicklung und Abhängigkeit von individuellen Umgebungsfaktoren in der gesamten Kinder- und Jugendzeit berücksichtigt werden – sie verlieren als individuelle Kenngrößen auch im Erwachsenenalter und vor allem bei älteren Menschen nicht ihre Bedeutung.

Normierungen von Messparametern, Arzneimitteldosierungen, aber auch physiologische Größen wie Flüssigkeits- oder Kalorienbedarf sind dabei immer problematisch und jeweils nur ein bestmöglicher Kompromiss. Als Bezugsgrößen werden einerseits das Alter, oft das Gewicht und

²⁰ Übersicht bei Kearns et al. 2003.

häufig auch die Körperoberfläche verwendet. Eine allgemeingültige Bezugsgröße kann nicht definiert werden. In jeder einzelnen Frage nach der richtigen Dosis eines Medikamentes zum Beispiel ist die Rationale der bestmöglichen Bezugsgröße zu diskutieren, da beispielsweise das Gewicht mit den einen und die Körperoberfläche mit anderen für diese Substanz maßgebenden entwicklungspharmakologischen Parametern besser korreliert ist. Ein viel diskutierter, physiologisch begründbarer Ansatz zur Abschätzung der Dosis bezieht sich auf »allometrische Skalierung« und lässt das Gewicht mit dem Exponenten einfließen.²¹ Substanzen mit ausgeprägter Metabolisierung in der Leber sollten in den ersten Lebensmonaten mit größter Vorsicht gegeben werden, eine strenge Abhängigkeit von der Nierenfunktion verlangt besonderes Augenmerk in den ersten zwei Lebensjahren. Ein höherer Wasseranteil des Organismus, verbunden mit eingeschränkten Ausscheidungsraten, lässt auch eine initiale Aufsättigungsdosis mit nachfolgenden, niedrigeren und an Ausscheidungsraten orientierten Erhaltungsdosierungen als sinnvolle Option erscheinen, wobei bei ausschließlich renal, also über die Niere ausgeschiedenen Substanzen, die Nierenfunktion zur Dosisberechnung herangezogen werden sollte.²²

Die bisher beschriebenen entwicklungsabhängigen Phänomene erlangen ihre Bedeutung vor allem in der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Arzneistoffes. Darüber hinaus sind aber auch auf der Ebene der Arzneimittelwirkung entwicklungsabhängige Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter zu berücksichtigen. Der altersabhängige Entwicklungsstatus des kindlichen Organismus bedingt häufig auch altersabhängige Wirkprofile und Nebenwirkungsrisiken. Auch dieser Aspekt kann hier nur prinzipiell angesprochen und nicht umfassend aufgearbeitet werden. Die altersabhängige Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke bedeutet vor allem in der frühen Säuglingszeit eine Gefahr des Übertrittes toxischer Substanzen in das ansonsten abgeschirmte Zentralnervensystem. Sich entwickelnde Organsysteme des Kindes sind potentiell empfindlicher als die ausgereiften des Erwachsenen. Kleine Kinder haben daher zum Beispiel ein höheres Risiko einer Herzmuskelschädigung durch Anthrazykline als Jugendliche oder Erwachsene.²³ Auch beeinflusst der Entwicklungsstatus eines Kindes die Häufigkeit und Erscheinungsform von zum Beispiel gas-trointestinalen oder neurotoxischen Nebenwirkungen und nicht immer

²¹ Anderson / Holford 2009.

²² Bartelink et al. 2006.

²³ Übersicht bei Kremer et al. 2002.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

sind Kinder und Familien in der Lage, Nebenwirkungen als solche zu erkennen und zu kommunizieren.

Während die Reife eines Organs seine Reaktion auf ein Medikament mitbestimmt, beeinflusst die Reife eines Kindes seine Möglichkeiten über das Medikament zu kommunizieren. Dies beeinflusst die Art der Einnahme, die Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen, die Wahrscheinlichkeit von Medikationsfehlern und damit zusammenfassend die Sicherheit von Arzneimittelanwendungen.²⁴

2.3 Arzneimittelbedarf von Kindern und Jugendlichen

Der jährliche Arzneimittelreport bietet auch in seiner Ausgabe 2009 wieder einen aktuellen Einblick in die Verordnungslage bei Kindern.²⁵ Die Datenbasis stellt dabei der GKV-Arzneimittelindex des wissenschaftlichen Instituts der AOK. Während im Durchschnitt jedem Versicherten im Jahr 2008 462 definierte Tagesdosen (DDD) verordnet wurden, lagen die Verordnungsraten an Kinder und Jugendliche eindeutig niedriger: 227 DDD im Alter von 0 bis 4 Jahren, 106 DDD zwischen 5 und 9 Jahren, 81 DDD bei 10- bis 14-Jährigen und 148 DDD für Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren. Die DDD sind dabei als technische Vergleichseinheit zu verstehen und stellen nicht notwendigerweise empfohlene oder gar tatsächlich verordnete Dosierungen der Arzneimittel dar. Sie zeigen aber in jedem Fall einen umfassenden Arzneimittelgebrauch auch bei Minderjährigen auf. Die Verordnungshäufigkeit bei Erwachsenen erreicht die der ersten Lebensjahre erst ab einem Alter von über 45 und erreicht ein Maximum mit über 1.000 (bis 1.400) DDD im Alter ab 70 Jahre. Mit 74,3 DDD pro Kind im Jahr 2008 waren in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen Vitaminpräparate die am häufigsten verordnete Arznei und der Vitamin D-Prophylaxe des ersten Lebensjahres geschuldet. In dieser Altersgruppe folgten dann Rhinologika (Nasentropfen/Salben) mit 40,1 DDD, Husten- und Erkältungspräparate mit 16,2 DDD und Stomatologika, also Medikamente für die Mundschleimhaut und Zahnfleisch mit 15,5 DDD, was den bekannten Erkrankungsraten entspricht.

Bei den 5- bis 9-jährigen führten ebenfalls Rhinologika (18,5 DDD) und Stomatologika (15,2 DDD) die Verordnungslisten an und letztere waren mit 12,6 DDD auch in der Altersgruppe der 10- bis 14-jährigen führend

²⁴ WHO 2007.

²⁵ Coca / Nink 2009.

– und einzige Substanzgruppe mit mehr als 10 DDD und gefolgt von Antiasthmatika mit 7,4 DDD. In der Gruppe der über 15-jährigen Jugendlichen standen mit 86,8 DDD die Sexualhormone hoch in der Verordnungshäufigkeit gefolgt von Antiasthmatika (6,1 DDD) und Antibiotika (6,0 DDD). Impfstoffe treten in dieser Aufstellung quantitativ nicht in Erscheinung, da ja nur eine bis drei Impfungen pro Kind verabreicht werden müssen, um den gewünschten Erfolg zu erzielen. Der Arzneiverordnungsreport weist aber auch für Impfungen Anhaltszahlen aus. Die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln erhielten demnach über 900.000 Kinder und die neue Impfung gegen Humane Papillomavirus immerhin über 540.000 Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren.²⁶

Eine vollständige Grundimmunisierung liegt gegen Tetanus, Diphtherie, Haemophilus influenza b und Keuchhusten bei über 90% der 3- bis 6-Jährigen vor. Immunisierungen gegen Kinderlähmung (84%) und Hepatitis B (75%) erreichen etwas geringere Durchimpfungsquoten. Bei den Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln erreicht die erste Impfung noch über 90% der Kinder, die zweite Auffrischimpfung erhalten aber nur noch ca. 70%.²⁷ Im Gegensatz zum Arzneiverordnungsreport bietet dieser Bericht des Robert Koch-Institutes auch Einblick in den nicht über Rezept und zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erfolgten Arzneimittelverbrauch und erfasst diesen in Form der 7-Tagesprävalenzen. In der Altersgruppe der bis 2-jährigen Kinder erhielten 65% innerhalb der letzten sieben Tage mindestens ein verordnetes Medikament, 24% nahmen ein Arzneimittel auf der Basis von Selbstmedikation ein und insgesamt wendeten 75% ein Medikament an. 51% der 3- bis 6-Jährigen hatten demgegenüber in den letzten sieben Tagen ein Medikament eingenommen. Stomatologika, Husten- und Erkältungspräparate und Rhinologika führten auch hier vor Homöopathika und Vitaminen. In der Gruppe der 7- bis 10-Jährigen hatten 43% eine Arzneimittelanwendung und 24% gaben eine Selbstmedikation in den letzten sieben Tagen an. Auch in dieser Gruppe standen Husten- und Erkältungspräparate im Vordergrund, Homöopathika folgten aber schon auf Platz 2 vor Vitaminen und Rhinologika. Bei den 11- bis 17-Jährigen lag die 7-Tagesprävalenz insgesamt bei 47% und die für Selbstmedikation bei 28%. Das Indikationsspektrum unterschied sich aber für diese Altersgruppe deutlich und Schmerzmittel führten vor Sexualhormonen, Vitaminen sowie Husten- und Erkältungspräparaten.

Die Struktur der Daten sowohl des Arzneimittelreportes als auch der

²⁶ Schwabe 2009.

²⁷ Robert Koch-Institut 2008.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

Erhebung des Robert Koch-Institutes bedingen einen Fokus auf ambulante Verordnungen. Empirische Daten für den stationären Bereich liegen in vergleichbarer Systematik nicht vor. Gerade im Krankenhaus stehen aber schwerere Erkrankungen und intensivere Behandlungen im Vordergrund. Auch die medizinische Spezialisierung bildet sich im Krankenhaus deutlich stärker ab, als in der ambulanten Versorgung. Narkosemittel, starke Schmerzmedikamente, Zytostatika und intravenöse Antibiotika stehen beispielhaft für den vorzugsweise stationären Arzneimittelbedarf. Vor allem in den stationären Bereichen werden schwere, zum Teil lebensbedrohliche Erkrankungen der pädiatrischen Intensivmedizin, der Kinderkardiologie oder der pädiatrischen Krebstherapie behandelt und Operationen durchgeführt und erfordern das gesamte verfügbare Arzneimittelspektrum.

Die Arzneitherapie bei Kindern stößt dabei regelmäßig auf das Problem, dass die einzusetzenden Medikamente nicht für Kinder oder die kindliche Indikation zugelassen sind oder in einer für die Altersklasse nicht geeigneten Arzneiform vorliegen, also erst zerteilt, gelöst oder sonst irgendwie auf die Bedürfnisse des einzelnen Kindes angepasst werden müssen. Diese off-label Situationen stellen ein arzneimittelrechtliches und klinisches Problem dar. In einem aktuellen Review wurden 24 Studien, von denen 19 auch prospektiv durchgeführt wurden, zusammengestellt.²⁸ Die Studien schlossen zwischen 34 und 355.409 Kinder im Alter von einem Tag bis zu 18 Jahren ein. In der Regel wurde als off-label Einsatz die Anwendung bezeichnet, die in Bezug auf das Alter, das Anwendungsgebiet, die Dosis oder den Verabreichungsweg nicht für die Zielgruppe zugelassen war oder gar Kinder als Kontraindikation aufführte. Als »unlicensed« wurden Präparate dann bezeichnet, wenn sie entweder gar keine Zulassung hatten oder in ihrer Form zerstört und individuell zu einer Kinderarzneiform verändert werden mussten. Zwischen 36% und 100% der stationär behandelten Kinder und Jugendlichen in den prospektiven Studien erhielten während des Aufenthaltes Medikamente außerhalb des Zulassungsrahmens. Zwischen 16% und 35% der Kinder erhielten Medikamente, die in dieser Form gar nicht zugelassen waren, in den meisten Fällen durch kindgerechte Veränderungen der Arzneimittel, also zum Beispiel Lösung, Zerkleinerung oder ähnliches. Diese Veränderungen der Arzneiformen stellen ein häufiges Vorgehen bei Säuglingen und Kleinkindern dar. Bei älteren Kindern lagen die Gründe für Abweichungen eher in abweichenden Dosierungen oder Indikationen.

²⁸ Lindell-Osuagwu et al. 2009.

Für den ambulanten Bereich in Deutschland weist eine aktuelle Erhebung auf der Basis eines Datensatzes der Schwäbisch-Gmündner Ersatzkasse aus, dass für Neugeborene lediglich ein Fünftel der verordneten Wirkstoffe eindeutig zugelassen war.²⁹ Für Säuglinge lag der Anteil klar zugelassener Präparate bei 40% und im Gesamtkollektiv der bis 16 Jahre alten Kinder und Jugendlichen in Bezug auf die ambulant und auf kassenkosten verordneten Wirkstoffe bei 87%. In diesem Datensatz des Jahres 2005 konnten allerdings Abweichungen in der Indikation oder Veränderungen der Medikamente durch Teilung oder Zerstörung der Struktur nicht berücksichtigt werden. Auch wenn Kinder in den klassischen Arzneimittelkatastrophen durch Sulfonamide, Thalidomid und andere die am stärksten betroffene Patientengruppe waren und damit den Ausgangspunkt für die gesetzlichen Regelungen des Arzneimittelmarktes und der Arzneimittelzulassung bildeten, bleibt gerade diese Gruppe in hohem Maß von der Versorgung mit zugelassenen Arzneimitteln ausgeschlossen. Die Konsequenzen gehen über formale Probleme weit hinaus. Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA fasst die Belege für ein deutlich erhöhtes Risiko off-label behandelter Kinder zusammen.³⁰ Sie gibt auf der Basis verschiedener Studien das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit 3% bis 6% an. Diesen Missstand zu ändern ist das zentrale Ziel der amerikanischen und europäischen Gesetzesinitiativen der letzten Jahre. Da Kinder für klassische Kinderkrankheiten, ansteckende Krankheiten, angeborene Gesundheitsstörungen, chronische Erkrankungen, also nahezu das gesamte Spektrum bekannter Krankheitsbilder zuzüglich spezieller Erkrankungen des Kindesalters einen eindeutigen Bedarf an wirksamen Arzneimitteln haben, leitet sich ein entsprechender umfassender Forschungsbedarf ab, der zugleich die rechtlichen und ethischen Fragen der Partizipation von Kindern aufwirft und in Bezug auf Arzneimittelentwicklung in der EU-Regulation 1901/2006³¹ aufgegriffen wird.

Diese als EU-Regulation automatisch in allen Mitgliedsstaaten gültige gesetzliche Regelung verpflichtet pharmazeutische Unternehmen zur Entwicklung neuer Arzneimittel in den beantragten Indikationen auch bei Kindern, soweit dies für Kinder und Jugendliche medizinisch sinnvoll erscheint. Dafür werden Unternehmen mit einer Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikates zur exklusiven Vermarktung des Arzneimittels um sechs Monate belohnt. Auch für freiwillige Entwicklungen für speziellen

²⁹ Mühlbauer et al. 2009.

³⁰ EMEA 2004.

³¹ Amtsblatt der Europäischen Union 2006.

I. Medizinische Aspekte der Forschung mit Minderjährigen

Kinderbedarf oder die Weiterentwicklung von Altpräparaten für Kinder werden wirtschaftliche Vorteile gewährt. Über diese Regelungen hinaus sieht das Gesetz eine Reihe von Verfahren vor, um die Sinnhaftigkeit der abgeleiteten Forschungsaktivitäten für Kinder bedarfsgerecht zu sichern und Transparenz der Forschung zu ermöglichen.³²

3. Forschungsbedarf für Kinder und Jugendliche

3.1 Generelle Überlegungen zum Forschungsbedarf

Aus dem bisher Gesagten leitet sich ein umfassender Forschungsbedarf für Kinder und Jugendliche ab. Die Entwicklung von altersgerechten Medizinprodukten wie zum Beispiel Punktionsnadeln oder Pflastern, die Anpassung von diagnostischen Geräten an kindliche Voraussetzungen wie zum Beispiel von Blutdruckmessgeräten oder radiologischen und szintigraphischen bildgebenden Verfahren, die Bestimmung von Normwerten für neue diagnostische Marker in der Labormedizin, die Entwicklung von großesadaptierten chirurgischen Geräten und Operationsverfahren und die Entwicklung von bedarfsgerechten Arzneimitteln sind nur Stichworte für umfangreiche Forschungsfelder.

In der biomedizinischen Forschung hat der methodische Durchbruch der Molekularbiologie auch für Erkrankungen im Kindesalter unendliche Möglichkeiten der Neubewertung und weiterführenden Untersuchung von Mechanismen der Krankheitsentstehung eröffnet. Tieferes Verständnis von Pathomechanismen führt dann selbstverständlich auch bei Kindern zu weiterführenden Perspektiven der Klassifikation, Diagnostik und Therapie von bekannten und neu definierten oder identifizierten Krankheitsbildern.

Auf all diesen Gebieten komplizieren oder potenzieren sich die Fragestellungen durch die komplexe und auf verschiedenen Ebenen zu berücksichtigende Entwicklung der Patienten vom Früh- und Neugeborenen bis zum Adoleszenten. Anpassungen von Interventionen und Studienkonzepten an den aktuellen somatischen Reifungsstand sind daher in jedem Fall zu diskutieren, ebenso wie die Bedeutung für die aktuelle psychische Entwicklung und die langfristigen Wirkungen auf den in seiner Entwicklung befindlichen Organismus.

³² Für eine ausführliche Darstellung des Gesetzes und der Konsequenzen für Kinder siehe: Boos et al. 2008/2009 und Spielberg 2010.