

DOROTHEA MAGNUS

Medizinische Forschung an Kindern

*Max-Planck-Institut
für ausländisches und internationales
Privatrecht*

*Studien zum ausländischen
und internationalen Privatrecht*

170

Mohr Siebeck

Studien zum ausländischen und internationalen Privatrecht

170

Herausgegeben vom

Max-Planck-Institut für ausländisches
und internationales Privatrecht

Direktoren:

Jürgen Basedow, Klaus J. Hopt und Reinhard Zimmermann



Dorothea Magnus

Medizinische Forschung an Kindern

Rechtliche, ethische und
rechtsvergleichende Aspekte
der Arzneimittelforschung an Kindern

Mohr Siebeck

Dorothea Magnus, geboren 1975; Studium der Rechtswissenschaften in Hamburg und Rom; 2003/2004 Forschungsaufenthalt an der University of San Diego; Referendariat am Hanseatischen Oberlandesgericht; 2006 Promotion.

ISBN 3-16-149033-9

ISBN-13 978-3-16-149033-0

ISSN 0720-1141 (Studien zum ausländischen und internationalen Privatrecht)

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

978-3-16-158503-6 Unveränderte eBook-Ausgabe 2019

© 2006 Mohr Siebeck Tübingen.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Das Buch wurde von Gulde Druck in Tübingen auf alterungsbeständiges Werkdruckpapier gedruckt und von der Buchbinderei Held in Rottenburg gebunden.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde im Wintersemester 2005/2006 von der Fakultät für Rechtswissenschaft der Universität Hamburg als Dissertation angenommen.

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater und akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. Michael Köhler, für die Anregung des Themas, die Betreuung der Arbeit auch im Rahmen der Doktorandenkolloquien und die Erstellung des Erstgutachtens. Herrn Prof. Dr. Peter Wetzels danke ich sehr für die rasche Erstellung des freundlichen Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Reinhard Merkel möchte ich für viele fruchtbare Diskussionen zu medizinrechtlichen und bioethischen Fragen danken. Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Lawrence Alexander, der mir im Rahmen meines Forschungsaufenthalts an der University of San Diego den Weg zu sämtlichen Recherchemöglichkeiten eröffnet hat. Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Jürgen Basedow, LL.M., Direktor des Max-Planck-Instituts für ausländisches und internationales Privatrecht, für die Aufnahme in diese Schriftenreihe.

Herzlich danke ich meinen Eltern, Prof. Dr. Ulrich Magnus und Dr. med. Sabine Magnus, die mir ein Vorbild in menschlicher und akademischer Hinsicht sind.

Hamburg, Mai 2006

Dorothea Magnus

Inhaltsübersicht

Einleitung	1
§ 1 Grundlagen	
A. Problemstellung	3
B. Zweck der medizinischen Forschung	3
C. Arten der medizinischen Forschung	3
§ 2 Die medizinische Praxis der Arzneimittelforschung an Kindern	
A. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim Kind	6
B. Fehlen von kinderspezifischen Daten	11
C. Gründe für die geringe Anzahl von Arzneimittelversuchen	13
D. Folgen des Fehlens von kinderspezifischen Daten	14
E. Stellungnahme zur medizinischen Praxis	17
F. Beispiele von Arzneimittelversuchen	18
G. Bewertung	21
§ 3 Rechtslage in Deutschland	
A. Keine umfassende gesetzliche Regelung	22
B. Änderung des Arzneimittelgesetzes	23
C. Forschung außerhalb der Spezialgesetze	24
D. Richtlinien der Europäischen Union	25
E. Die Regelung im Arzneimittelgesetz	26
§ 4 Geschichtliche Aspekte der Forschung an Kindern vor und im Nationalsozialismus	
A. Anfang des 20. Jahrhunderts	86

B. Nationalsozialismus	87
§ 5 Internationale Regelwerke zur medizinischen Forschung am Menschen	
A. Nürnberger Kodex	91
B. Deklaration von Helsinki	91
C. Bioethikkonvention	93
§ 6 Ethische Aspekte der Forschung an Kindern	
A. Rechtsethische Ansätze	98
B. Ethische Lehren	102
C. Zusammenfassende Stellungnahme	125
§ 7 Die Rechtslage in den USA	
A. Entstehungsgeschichte des 45. Code of Federal Regulations	127
B. Code of Federal Regulations	130
C. Beispielsfall für die Auslegung des 45 C.F.R. § 46: Grimes v. Kennedy Krieger Institute, Inc.	163
D. Die medizinische Praxis in den 90er Jahren	168
E. Modernization Act	169
F. Pediatric Rule	174
G. Empfehlungen des National Institute of Health	180
H. Einrichtung eines Netzwerks für pädiatrische Studien	180
I. Empfehlungen der American Academy of Pediatrics	181
J. Best Pharmaceuticals for Children Act von 2002	181
§ 8 Rechtsvergleich zwischen den USA und Deutschland	
A. Voraussetzungen von Arzneimittelstudien an Kindern.....	190
B. Vergleich zu den Regelungen des Modernization Act und des Best Pharmaceuticals for Children Act	203
C. Wesentliche Ergebnisse des Vergleichs	203

§ 9 Schlussfolgerungen und Verbesserungsvorschläge	
A. Übertragung der US-Regelungen in das deutsche Recht	204
B. Zu den wesentlichen Voraussetzungen einer medizinischen Arzneimittelstudie an Kindern	209
C. Weitere Verbesserungsvorschläge	222
D. Ethische Rechtfertigungen der Arzneimittelforschung an Kindern	222
Literaturverzeichnis	227
Gesetze, Richtlinien und andere Rechtsgrundlagen	235
Anhang	237
English Summary	311
Stichwortregister	317

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
§ 1 Grundlagen	
A. Problemstellung	3
B. Zweck der medizinischen Forschung	3
C. Arten der medizinischen Forschung	3
I. Heilversuch	3
II. Rein wissenschaftlicher Versuch	4
§ 2 Die medizinische Praxis der Arzneimittelforschung an Kindern	
A. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim Kind	6
I. Pharmakokinetische Besonderheiten	6
II. Pharmakodynamische Besonderheiten	8
III. Kinderspezifische Krankheiten	9
IV. Extrapolation der Daten von Erwachsenen	10
V. Stellungnahme	10
B. Fehlen von kinderspezifischen Daten	11
C. Gründe für die geringe Anzahl von Arzneimittelversuchen	13
D. Folgen des Fehlens von kinderspezifischen Daten	14
I. „Off-label-use“ in Kliniken und freien Arztpraxen	14
II. „Unlicensed drugs“	14
III. Einsatz von Medikamenten ohne Zulassung oder anders als in der Zulassung	15
IV. Auftreten von Nebenwirkungen	16
V. Fälle von Arzneimittelschäden	16
E. Stellungnahme zur medizinischen Praxis	17
F. Beispiele von Arzneimittelversuchen.....	18
I. Beispiele für Verfahren	18
II. Beispiele für Arzneimittelversuche an Kindern	19
G. Bewertung	21

§ 3 Rechtslage in Deutschland

A. Keine umfassende gesetzliche Regelung	22
B. Änderung des Arzneimittelgesetzes	23
C. Forschung außerhalb der Spezialgesetze	24
D. Richtlinien der Europäischen Union	25
E. Die Regelung im Arzneimittelgesetz	26
I. Grundlagen zur klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz	26
1. Einordnung der Arten medizinischer Forschung	26
2. Begriff der klinischen Prüfung	27
3. Zweck der klinischen Prüfung	28
4. Klinische Prüfung als Voraussetzung der Zulassung	28
5. Phasen der klinischen Prüfung	29
a) Forschungslabors und Tierversuche	29
b) Phase I	29
c) Phase II	30
d) Phase III	30
e) Phase IV	30
f) Die Zulassung	30
6. Durchführungsarten der klinischen Prüfung	31
7. Kontrollierte klinische Prüfung unter Einbeziehung von Placebos	31
8. Einrichtung einer Kinderarzneimittel-Kommission	33
II. Voraussetzungen der klinischen Prüfung	33
1. Gute klinische Praxis	34
2. Risiko-Nutzen-Abwägung	34
a) Altes Arzneimittelgesetz	34
b) Richtlinie	34
c) Neues Arzneimittelgesetz	35
aa) Nutzen für die Heilkunde und individueller Nutzen	35
bb) Vertretbarkeit	35
cc) Verhältnismäßigkeit	36
3. Einwilligung	36
a) Altes Arzneimittelgesetz	36
aa) Zweck der Einwilligung	36
bb) Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	36
cc) Einwilligung des Minderjährigen	37
dd) Absehen von der Einwilligung in Notfallsituationen	37
b) Richtlinie	37
aa) Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	37
bb) Einwilligung des Minderjährigen	38
cc) Kein Verzicht auf die Einwilligung in Notfallsituationen	38
c) Neues Arzneimittelgesetz	38
aa) Rechtsgrundlage der Einwilligung	38
(1) Allgemeines Persönlichkeitsrecht	39
(2) Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit	39
(3) Stellungnahme	39
bb) Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	40
(1) Berücksichtigung des mutmaßlichen Willens des Minderjährigen	41

(a)	Anwendung des mutmaßlichen Willens auf Minderjährige	42
(b)	Vetorecht des Minderjährigen	43
(2)	Interessegerechtes Ergebnis	45
(3)	Berücksichtigung von natürlichen Willensäußerungen bei Versuchsmodalitäten	46
cc)	Einwilligung des Minderjährigen	46
(1)	Einwilligungsfähigkeit	46
(a)	Einwilligungsfähigkeit ab dem vollendeten 16. Lebensjahr	47
(b)	Einwilligungsfähigkeit vor dem vollendeten 16. Lebensjahr	47
(aa)	Abgrenzung der Einwilligungsfähigkeit von der Geschäftsfähigkeit	47
(bb)	Bestimmung der Einwilligungsfähigkeit anhand starrer Altersgrenzen	48
(cc)	Bestimmung der Einwilligungsfähigkeit anhand des Entwicklungs- und Reifestandes	49
dd)	Einwilligung in Notfallsituationen	51
4.	Aufklärung	51
a)	Altes Arzneimittelgesetz	51
aa)	Aufklärung des gesetzlichen Vertreters	51
bb)	Aufklärung des Minderjährigen	52
b)	Richtlinie	52
aa)	Aufklärung des gesetzlichen Vertreters	52
bb)	Aufklärung des Minderjährigen	52
c)	Neues Arzneimittelgesetz	53
aa)	Rechtsgrundlage der Aufklärung	53
bb)	Aufklärung des gesetzlichen Vertreters	53
cc)	Aufklärung des Minderjährigen	53
dd)	Inhalt der Aufklärung	54
5.	Medizinische Indikation	54
a)	Altes Arzneimittelgesetz	54
b)	Richtlinie	54
c)	Neues Arzneimittelgesetz	55
aa)	Medizinische Indikation bei der Prüfung von Diagnostika und Prophylaktika	55
(1)	Medizinische Indikation für den Einsatz von Prophylaktika	56
(2)	Medizinische Indikation für den Einsatz von Diagnostika	57
(3)	Vergleich mit § 41 Abs. 2 AMG n.F.	58
bb)	Ergebnis zur medizinischen Indikation	58
6.	Gruppennützige Forschungsversuche	59
a)	Altes Arzneimittelgesetz	59
b)	Richtlinie	59
aa)	Regelung fremdnütziger Forschung	59
bb)	Gruppennützige Forschung an Gesunden?	60
c)	Neues Arzneimittelgesetz	61
aa)	Bedeutung gruppennütziger Forschung für die Praxis	61
bb)	Enge Voraussetzungen gruppennütziger Forschung	61
cc)	Ungeeignetheit des Gruppenbezuges	62
dd)	Gruppennützige Forschung an Gesunden?	63

ee)	Vereinbarkeit des Gruppennutzenarguments mit dem Kindeswohl	64
(1)	Elterliche Sorge und Kindeswohl	64
(2)	Fremdbestimmung durch Stellvertretung bei gruppennütziger Forschung?	67
ff)	Vereinbarkeit gruppennütziger Forschung mit der Verfassung	68
(1)	Vereinbarkeit mit der Menschenwürde und dem Persönlichkeitsrecht	68
(2)	Vereinbarkeit mit dem Gleichheitsgrundsatz, Art. 3 Abs. 1 GG	70
7.	Subsidiaritätserfordernis	71
a)	Altes Arzneimittelgesetz	71
b)	Richtlinie	71
c)	Neues Arzneimittelgesetz	71
8.	Minimale Risiken und Belastungen	72
a)	Altes Arzneimittelgesetz	72
b)	Richtlinie	72
c)	Neues Arzneimittelgesetz	72
aa)	Möglichst wenig Belastungen	72
bb)	Minimales Risiko und minimale Belastung	73
cc)	Bestimmung des minimalen Risikos und der minimalen Belastung	74
dd)	Referentenentwurf und neues Arzneimittelgesetz	76
9.	Zustimmende Bewertung durch die Ethikkommission	77
a)	Votum der Ethikkommission	77
b)	Aufgabe der Ethikkommission	78
c)	Antrag an die Ethikkommission aufgrund einer Rechtsverordnung	78
d)	Versagen der zustimmenden Bewertung	79
10.	Genehmigung durch die Bundesoberbehörde	79
11.	Anforderungen an den Prüfer	80
12.	Ärztliche Versorgung	81
13.	Pharmakologisch-toxikologische Prüfung	81
14.	Keine Versuche an untergebrachten Personen	82
15.	Probandenversicherung	82
16.	Sponsor	83
17.	Angemessene Entschädigung	83
18.	Kontaktstelle	83
III.	Zusammenfassende Stellungnahme zum Arzneimittelgesetz	84

§ 4 Geschichtliche Aspekte der Forschung an Kindern vor und im Nationalsozialismus

A.	Anfang des 20. Jahrhunderts	86
B.	Nationalsozialismus	87
I.	Versuche in Konzentrationslagern	87
1.	Auschwitz	87
2.	Neuengamme	88
3.	Ravensbrück	88
4.	Sachsenhausen	88
5.	Fälle der Euthanasie	89

II. Zwecke der Versuche	89
§ 5 Internationale Regelwerke zur medizinischen Forschung am Menschen	
A. Nürnberger Kodex	91
B. Deklaration von Helsinki	91
C. Bioethikkonvention	93
I. Verbindlichkeitsstatus der Bioethikkonvention.....	93
II. Inhalt der Bioethikkonvention	94
1. Forschung an Einwilligungsfähigen	94
2. Forschung an Einwilligungsunfähigen	94
a) Art. 17 Abs. 1 BEK	94
b) Art. 17 Abs. 2 BEK	94
III. Diskussion der Bioethikkonvention	95
§ 6 Ethische Aspekte der Forschung an Kindern	
A. Rechtsethische Ansätze	98
I. Legitimation fremdnütziger Forschung über eine Solidaritätspflicht und Notstandsgesichtspunkte	98
1. Allgemeine Solidaritätspflicht	98
2. Begründung einer Solidaritätspflicht über Notstandsgesichtspunkte	99
II. Legitimation fremdnütziger Forschung über die Grundsätze des erlaubten Risikos	101
B. Ethische Lehren	102
I. Legitimation fremdnütziger Forschung über die Grundsätze des Utilitarismus.....	102
1. Klassischer Utilitarismus	104
a) Jeremy Bentham	104
b) John Stuart Mill	105
aa) Fortentwicklung des Benthamischen Utilitarismus	105
bb) Mills Versuch, das utilitaristische Prinzip zu beweisen	106
2. Übertragung des klassischen Utilitarismus auf die medizinische Forschung	106
3. Präferenzutilitarismus	107
4. Handlungsutilitarismus und Regelutilitarismus	107
a) Handlungsutilitarismus	107
b) Regelutilitarismus	108
5. Übertragung des Handlungs- und Regelutilitarismus auf die medizinische Forschung	109
a) Handlungsutilitarismus	109
b) Regelutilitarismus	110
6. Kritik am Utilitarismus	110
7. Zusammenfassende Stellungnahme zum Utilitarismus	112
II. Legitimation fremdnütziger Forschung über die Grundsätze der deontologi- schen Lehren	115

(I) Kant	115
1. Autonomie des Willens	115
2. Kategorischer Imperativ	117
3. Beachtung der Autonomie des Willens und des Zwecks an sich selbst	118
4. Moralbegründung und Begründung des Rechtsbegriffs	119
5. Abgrenzung zu konsequentialistischen Ansätzen	120
6. Was folgt daraus für die medizinische Forschung am Kind?	121
a) Sinngemäße Übertragung der Zweckformel auf die fremd-nützige Forschung	121
b) Berücksichtigung des Autonomieprinzips	122
c) Möglichkeit einer stellvertretenden Ausübung von Autonomie ..	123
(II) Ergänzung der deontologischen Lehre	124
C. Zusammenfassende Stellungnahme	125

§ 7 Die Rechtslage in den USA

A. Entstehungsgeschichte des 45. Code of Federal Regulations	127
I. Arzneimittelskandale	127
II. Entstehen und Erlass des Code	129
B. Code of Federal Regulations	130
I. Grundlagen	130
1. Rechtlicher Status des Code of Federal Regulations	130
2. Verhältnis zum Nürnberger Kodex	130
3. 45 C.F.R. § 46 und 21 C.F.R. § 50	130
4. Aufgabenbereiche des Department of Health and Human Services und der Food and Drug Administration	131
5. Anwendungsbereich des 45 C.F.R. § 46 und des 21 C.F.R. § 50	131
6. Verhältnis zwischen 45 C.F.R. § 46 und 21 C.F.R. § 50	132
II. Die Voraussetzungen der klinischen Forschung am Kind	132
1. Definition von Kindern	132
a) Einwilligungsfähigkeit nach Einzelstaatsrecht	133
aa) Emancipated Minors	133
bb) Mature Minors	134
cc) Besondere Situationen, in denen Minderjährige ihre alleinige Einwilligung geben dürfen	135
dd) „Rule of Seven“	135
b) Stellungnahme zur Definition der Kinder	136
2. Institutional Review Board	137
a) Zusammensetzung des Institutional Review Board	137
b) Aufgabe des Institutional Review Board	138
c) Überprüfung des Forschungsvorhabens durch das Institutional Review Board	138
d) Kriterien für die Genehmigung eines Forschungsvorhabens durch das Institutional Review Board	138
e) Beschleunigte Prüfung eines Forschungsversuchs	139
f) Sanktionen bei Verstoß gegen die Vorschriften	140
g) Maßnahmen gegen das Institutional Review Board in der Arzneimittelforschung	140

aa)	Weniger administrative Handlungsbefugnis	140
bb)	Disqualifikation des Institutional Review Board.....	140
cc)	Wiedereinsetzung des Institutional Review Board.....	141
dd)	Alternative Maßnahmen	141
h)	Arbeitsbelastung der Institutional Review Board in der Praxis	141
3.	Informed Consent (Einwilligung nach Aufklärung)	141
a)	Assent (Zustimmung des Kindes)	142
aa)	Definition des Assent	142
bb)	Fähigkeit, Assent zu geben	142
cc)	Verzicht auf den Assent	143
dd)	Aufklärung des Minderjährigen	144
b)	Permission (Einwilligung des gesetzlichen Vertreters)	145
aa)	Definition der Permission	145
bb)	Definition der Eltern	145
cc)	Definition des Betreuers	145
dd)	Bedeutung der Permission	145
ee)	Verzicht auf die Permission	146
c)	Voraussetzungen des Informed Consent	146
aa)	Grundvoraussetzungen des Informed Consent	146
bb)	Zusätzliche Voraussetzungen des Informed Consent	147
cc)	Grundsätzliche Möglichkeiten des Verzichts auf den Informed Consent oder Abänderung seiner Voraussetzungen	148
(1)	Erste Möglichkeit	148
(2)	Zweite Möglichkeit	149
dd)	Notfallbehandlung	149
ee)	Vorbehalt höherer Schutzstandards	149
ff)	Verzicht auf den Informed Consent in Notfallsituationen	149
(1)	Ausnahmen von der Voraussetzung des Informed Consent in Notfallsituationen	150
(2)	Ausnahmen von der Voraussetzung des Informed Consent in der Notfallforschung (emergency research)	150
gg)	Stellungnahme	152
4.	Dokumentation des Informed Consent	153
a)	Voraussetzungen der Dokumentation	153
b)	Verzicht auf die Dokumentation	153
c)	Weitere Voraussetzungen für den Verzicht auf die Dokumentation ...	154
5.	Minimal risk (minimales Risiko)	154
a)	Definition des minimalen Risikos	154
b)	Allgemeines Lebensrisiko als Grundlage der Definition	154
c)	Stellungnahme	155
aa)	Risiken des Alltags	155
bb)	Alltägliche Routineuntersuchungen	156
6.	Arten der Forschungsversuche	157
a)	Forschungsversuche mit nur minimalem Risiko	157
b)	Forschungsversuche mit mehr als minimalem Risiko, die einen direkten Nutzen für den Versuchsteilnehmer erwarten lassen, 45 C.F.R. § 46.405.....	158
c)	Versuche mit mehr als minimalem Risiko und keiner Aussicht auf direkten Nutzen für den Versuchsteilnehmer, 45 C.F.R. § 46.406	158
d)	Forschungsversuche, die nicht unter eine der ersten drei Kategorien fallen, 45 C.F.R. § 46.407	160
III.	Zusammenfassende Stellungnahme zum Code of Federal Regulations	161

1.	Grundsätzliches Risiko-Nutzen-Modell	161
2.	Grenze des minimalen Risikos	161
3.	Voraussetzung des Informed Consent	162
4.	Verfahrensrechtliche Sicherungen	163
C.	Beispielsfall für die Auslegung des 45 C.F.R. § 46: Grimes v. Kennedy Krieger Institute, Inc.	163
I.	Sachverhalt	164
II.	Das Klageverfahren vor dem Ausgangsgericht	165
III.	Die Entscheidung des Berufungsgerichts	165
IV.	Reaktionen auf die Gerichtsentscheidung	167
V.	Die Bedeutung der Gerichtsentscheidung	168
D.	Die medizinische Praxis in den 90er Jahren	168
E.	Modernization Act	169
I.	Inhalt des Modernization Act	170
1.	Verfahren für eine Patentverlängerung	170
2.	Genehmigung durch die Food and Drug Administration	170
II.	Die Wirkungen des Modernization Act in der Praxis	171
1.	Der Erfolg der Pediatric Exclusivity Provision	171
2.	Mängel der Pediatric Exclusivity Provision	172
3.	Reaktionen auf den Modernization Act	173
F.	Pediatric Rule	174
I.	Inhalt der Pediatric Rule	175
II.	Der Streit um die Pediatric Rule	176
III.	Aussetzung der Pediatric Rule	177
IV.	Zusammenfassende Stellungnahme zur Pediatric Rule	178
G.	Empfehlungen des National Institute of Health	180
H.	Einrichtung eines Netzwerks für pädiatrische Studien	180
I.	Empfehlungen der American Academy of Pediatrics	181
J.	Best Pharmaceuticals for Children Act von 2002	181
I.	Inhalt des Best Pharmaceuticals for Children Act	181
1.	Testen von nicht-patentierten Medikamenten	181
2.	Veröffentlichung der Forschungsberichte	183
3.	Nutzungsgebühr	183
4.	Anforderungen an die Arzneimittelhersteller bereits patentierter Arzneimittel und Arzneimittel mit Marktexklusivität	183
5.	Stiftung für Kinderforschung	184
6.	Verbesserung der administrativen Struktur	184
7.	Einhalten von Standards zum Schutz des Probanden	185
8.	Ergänzung bestehender Patentvorschriften	185
9.	Meldung von Nebenwirkungen	187
10.	Finanzierung pädiatrischer Studien	187
II.	Dauer des Best Pharmaceuticals for Children Act	188
III.	Zusammenfassende Stellungnahme zum Best Pharmaceuticals for Children Act	188

§ 8 Rechtsvergleich zwischen den USA und Deutschland

A. Voraussetzungen von Arzneimittelstudien an Kindern	190
I. Sponsor	190
II. Risiko-Nutzen-Abwägung	190
III. Einwilligung	191
1. Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	191
2. Einwilligung des Minderjährigen	192
IV. Aufklärung	193
V. Anforderungen an den Prüfer	193
VI. Pharmakologisch-toxikologische Prüfung	194
VII. Probandenversicherung	194
VIII. Ethikkommission	195
IX. Genehmigung der klinischen Prüfung durch eine Bundesoberbehörde	196
X. Subsidiaritätserfordernis	197
XI. Minimales Risiko	197
XII. Gruppennützige Forschung	199
XIII. Finanzielle Entschädigung	201
B. Vergleich zu den Regelungen des Modernization Act und des Best Pharmaceuticals for Children Act	203
C. Wesentliche Ergebnisse des Vergleichs	203

§ 9 Schlussfolgerungen und Verbesserungsvorschläge

A. Übertragung der US-Regelungen in das deutsche Recht.....	204
I. Übertragung eines Anreizsystems zur Förderung vermehrter Studien auf das deutsche Recht	205
1. Staffelung der pädiatrischen Daten nach Altersgruppen	205
2. Angemessene Patentverlängerung	205
3. Förderung von Studien an Medikamenten mit geringem Absatzmarkt und Medikamenten ohne Patentschutz	206
4. Öffentliche und private Finanzierung von Medikamenten gegen beson- dere Krankheiten	206
5. Erlass von Bearbeitungsgebühren	207
6. Veröffentlichung der pädiatrischen Daten	207
II. Einführung eines alternativen Pflichtprogramms zum Testen von Arznei- mitteln an Kindern	208
1. Pflicht zum Testen bestimmter Medikamente	208
2. Ausnahmen von der Pflicht zum Testen von Arzneimitteln	208
3. Ermächtigung einer offiziellen Stelle	209
III. Einführung einer Frist zur Nachprüfung	209
B. Zu den wesentlichen Voraussetzungen einer medizinischen Arznei- mittelstudie an Kindern	209
I. Zur Einwilligung nach Aufklärung	210
1. Einwilligung des gesetzlichen Vertreters	210
2. Einwilligung des Minderjährigen	210
a) Zustimmendes Einverständnis auch des jungen Kindes	210

b)	Verzicht auf das zustimmende Einverständnis	212
aa)	Bei wesentlicher Bedeutung des Versuchs für die Gesundheit des Kindes	212
bb)	Bei Unfähigkeit des Kindes, die Aufklärung zu verstehen	212
cc)	Bei minimalem Risiko eines therapeutischen Versuchs	212
c)	Kein Verzicht auf das zustimmende Einverständnis bei nichtthera- peutischen Versuchen	213
II.	Zum minimalen Risiko	213
1.	Eingrenzung der gruppennützigen Forschung auf ein minimales Risiko ...	213
2.	Bestimmung der minimalen Risiken und Belastungen	214
3.	Berücksichtigung minimaler Risiken bei der Planung und Durchführung klinischer Studien	214
a)	Berücksichtigung psychischer Risiken entsprechend den einzelnen Altersgruppen	214
b)	Anforderungen an das Versuchsdesign	215
III.	Zur gruppennützigen Forschung	215
1.	Vereinbarkeit mit dem Kindeswohl	215
2.	Ungeeignetheit des Gruppenbezuges	216
3.	Forschung an Gesunden	216
4.	Zulässigkeit der Stellvertretung	217
5.	Vereinbarkeit mit der Verfassung	217
6.	Ergebnisse aus dem Rechtsvergleich	218
IV.	Zur Risiko-Nutzen-Abwägung	218
V.	Medizinische Indikation	219
VI.	Zur Ethikkommission	220
VII.	Zu den Anforderungen an den Prüfer	220
VIII.	Zur Probandenversicherung	220
IX.	Zur finanziellen Entschädigung	221
X.	Weitere Voraussetzungen	221
C.	Weitere Verbesserungsvorschläge	222
D.	Ethische Rechtfertigungen der Arzneimittelforschung an Kindern	222
I.	Wesentliche Ergebnisse der rechtsethischen Rechtfertigungen	223
1.	Zur Solidaritätspflicht und den Notstandsgesichtspunkten	223
2.	Zum erlaubten Risiko	224
II.	Wesentliche Ergebnisse der ethischen Rechtfertigungen	224
1.	Zu den utilitaristischen Lehren	224
2.	Zu den deontologischen Lehren	226
	Literaturverzeichnis	227
	Gesetze, Richtlinien und andere Rechtsgrundlagen	235
	Anhang	
	AMG: Sechster Abschnitt – Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung	237
	§ 40 Allgemeine Voraussetzungen	237
	§ 41 Besondere Voraussetzungen	240
	§ 42 Ausnahmen.....	240

Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.....	241
AMG: Sechster Abschnitt – Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung (Stand: 6.8.2004).....	259
§ 40 AMG	259
§ 41 AMG	262
§ 42 AMG	264
§ 42a AMG.....	267
Department of Health and Human Services	
45 C.F.R. § 46: Protection of Human Subjects	268
United States Congress	
Best Pharmaceuticals for Children Act	292
English Summary	311
Stichwortregister	317

Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Arzneimittelforschung an Minderjährigen aus rechtlicher, medizinischer, ethischer und rechtsvergleichender Sicht. Dabei steht das Kernproblem im Vordergrund, ob und wie medizinische Forschung an Kindern durchgeführt werden kann und sollte, ohne einerseits die Kinder in klinischen Studien unvertretbar zu belasten, aber andererseits die Gruppe der Kinder nicht vom medizinischen Fortschritt auszuschließen, der notwendig auf klinischen Forschungen beruht.

Die Relevanz des Themas zeigt sich deutlich in der Praxis. Nur wenige Medikamente für Kinder sind ausreichend in klinischen Studien an Kindern getestet und für pädiatrische Indikationen zugelassen worden. Die Pharmakotherapie stützt sich häufig auf ungesicherte Daten, sodass die Arzneimittelsicherheit in vielen Fällen nicht gewährleistet ist. Hier muss es also darum gehen, die Möglichkeiten zu erweitern, Arzneimittelversuche an Kindern und für Kinder durchzuführen. Damit verknüpft ist dann aber auch zugleich die Notwendigkeit, Kinder als Versuchsteilnehmer in besonderem Maße zu schützen. Dabei steht der klinischen Prüfung im eigenen Gesundheitsinteresse des Versuchsteilnehmers die rechtlich problematischere fremdnützige Forschung gegenüber, bei der ein eigenes Gesundheitsinteresse des Versuchsteilnehmers fehlt. Die Arbeit setzt sich deshalb auch mit den rechtlichen und ethischen Begründungen für eine – unter Umständen ebenfalls verstärkte – fremdnützige Forschung auseinander.

Das Thema verdient noch aus einem weiteren Grund besondere Aufmerksamkeit. Die Europäische Union (EU) hatte 2001 die Richtlinie 2001/20/EG (zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln) erlassen, die im August 2004 mit der Neufassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) umgesetzt wurde. Die Umsetzung dieser Richtlinie stellte den deutschen Gesetzgeber vor die Notwendigkeit, das Arzneimittelgesetz in wesentlichen Punkten zu ändern. Die neue Fassung des AMG trat am 6. August 2004 in Kraft.

Für die klinische Prüfung eines Arzneimittels an Minderjährigen haben die neu gefassten §§ 40 und 41 AMG zum Teil neue und veränderte Voraussetzungen eingeführt. Besonders hervorzuheben ist, dass nunmehr fremdnützige Forschung in engen Grenzen zulässig ist.

Die Arbeit geht zunächst auf die tatsächliche Lage der Arzneimittelforschung an Kindern und auf die Notwendigkeit klinischer Studien im pädiatrischen Bereich ein, stellt dann vor dem Hintergrund des bisherigen AMG die Neuregelung dar und setzt sich mit ihr kritisch auseinander. Dabei wird durchgehend auch die zugrunde liegende Richtlinie herangezogen. Insbesondere ist in diesem Teil darauf einzugehen, inwieweit sich die nun zugelassene fremdnützige Forschung mit dem Gesichtspunkt des Kindeswohls und dem elterlichen Sorgerecht verträgt und auch Verfassungsvorgaben genügt. Ferner ist der Einwilligungsproblematik besonderes Augenmerk zu widmen.

Die Arbeit zeigt dann die Entwicklung in Bezug auf die medizinische Forschung an Minderjährigen auf, die sich seit dem Nürnberger Kodex von 1947 vollzogen und seither zu einer Lockerung der Voraussetzungen und damit zur Förderung vermehrter Forschung an Minderjährigen geführt hat.

In einem eigenen Abschnitt befasst sich die Arbeit mit den ethischen Implikationen des Themas. Hier lag es nahe, die ethischen Probleme der Forschung an Kindern vor allem aus der Sicht der utilitaristischen Theorien zu behandeln und diesen Theorien eine deontologische Lehre gegenüberzustellen. Die Arbeit bezieht die unterschiedlichen Ansätze des Regel- und Handlungsutilitarismus ein und stellt ihnen die moralphilosophischen Grundsätze Kants gegenüber, um die Überlegungen und Ergebnisse, soweit dies möglich ist, auf die Problematik verstärkter, auch fremdnütziger Forschung an Kindern zu übertragen.

Besonderen Raum nimmt dann der Vergleich mit dem Recht der USA ein. Die Arbeit untersucht hierzu den rechtlichen und praktischen Stand der Arzneimittelforschung an Kindern in den USA. Die Rechtslage hat sich dort in jüngster Zeit erheblich verändert. So hat der US-Kongress 1997 den Modernization Act und 2002 den Best Pharmaceuticals for Children Act erlassen. Beide Gesetze sollen ökonomische Anreize für Arzneimittelhersteller setzen, Medikamente für Kinder auch hinreichend an Kindern zu testen. Auf diesem Wege versuchen der US-Gesetzgeber und die zuständige US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde, deutlich mehr kinderspezifische Daten für den Einsatz von Medikamenten in der Kinderheilkunde zu sammeln und so die Arzneimittelsicherheit in der Kinderheilkunde erheblich zu verbessern.

Diese Regelung, über die in Deutschland bisher noch nicht berichtet worden ist, wird eingehend dargestellt und mit der deutschen Regelung verglichen. Der Vergleich zeigt, dass es möglich ist, die Anreizstruktur, die das US-Recht hier jüngst geschaffen hat, mit gewissen Einschränkungen und Modifikationen auch in das deutsche Recht zu übernehmen.

In einem Schlussvergleich werden die Vor- und Nachteile der gesetzlichen Voraussetzungen der Arzneimittelprüfung im amerikanischen und deutschen Recht gegeneinander abgewogen und Vorschläge für eine weitere Verbesserung der Arzneimittelprüfung im pädiatrischen Bereich unterbreitet.

§ 1 Grundlagen

A. Problemstellung

In der Arbeit geht es um das Grundproblem, ob und wie medizinische Forschung an Kindern durchgeführt werden kann und sollte, ohne die Kinder in klinischen Studien unvertretbar zu belasten, aber andererseits die Gruppe der Kinder nicht vom medizinischen Fortschritt auszuschließen, der notwendig auf klinischen Prüfungen beruht.

B. Zweck der medizinischen Forschung

Medizinische Forschung dient dem Zweck, neue wissenschaftliche Erkenntnisse auf dem Gebiet der Medizin zu gewinnen, die dem Wohle des Menschen dienen sollen, d.h. dem Zweck, seine Gesundheit zu erhalten oder wiederherzustellen.¹

C. Arten der medizinischen Forschung

Medizinische Forschung kann grundsätzlich in zwei Arten von Versuchen eingeteilt werden:

1. Heilversuch

Heilversuche sind therapeutische Versuche, die dazu geeignet und bestimmt sind, den Gesundheitszustand des kranken Versuchsteilnehmers (Probanden) zu verbessern und darüber hinaus allgemeine wissenschaftliche Erkenntnisse zu liefern.² Heilversuche orientieren sich maßgeblich am Behandlungs-

¹ Lexikon *Medizin Ethik Recht* unter dem Begriff „Medizinische Forschung“.

² *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, S. 385; *Laufs/Uhlenbruck*, Handbuch des Arztrechts, § 130 Rnr. 7 ff., S. 1119.

zweck im Einzelfall, wobei das Erkenntnisinteresse eine untergeordnete Rolle spielt.³

Heilversuche umfassen die Fälle der Erprobung neuer medizinischer Mittel oder Verfahren, die über die Standardbehandlung hinausgehen. Jede Verabreichung eines nicht entsprechend geprüften Medikaments stellt einen Heilversuch dar, soweit medizinische Erkenntnisse über die Verbesserung des Gesundheitszustands hinaus gewonnen werden sollen.⁴ Heilversuche sind zulässig, solange sie den Heilerfolg wahrscheinlicher machen als die bisherige Standardbehandlung oder, falls es eine solche noch nicht gibt, die Nichtbehandlung.⁵ Soweit der Heilversuch eine größere Erfolgswahrscheinlichkeit gegenüber bisherigen Therapien verspricht, ist er auch zulässig, wenn Wirkungen und Nebenwirkungen mit geringerer Sicherheit vorherzusagen sind als bei einer Standardbehandlung.⁶

An den Heilversuch grenzt das systematische Versuchshandeln im Rahmen einer therapeutischen, klinischen Prüfung an.⁷ Während bei beiden das Heilinteresse des Patienten im Vordergrund steht, basiert die klinische Prüfung im Gegensatz zum individuellen Heilversuch auf einer systematischen über den Einzelfall hinausgehenden Methode der Wissenserlangung und Wissensverwertung bei entsprechender Organisation des Versuchsdesigns.

II. Rein wissenschaftlicher Versuch

Rein wissenschaftliche Versuche sind nichttherapeutische Versuche. Sie dienen nur der Gewinnung von Erkenntnissen und verfolgen ein rein wissenschaftliches Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson.⁸ Da nichttherapeutische Forschung, auch als „Humanexperimente“, „fremdnützige Forschung zugunsten Dritter“ oder bei besonderem Gruppenbezug als „gruppennützige Forschung“ bezeichnet, nicht durch ein Heilinteresse des Versuchsteilnehmers ausgeglichen wird, ist sie vorsichtiger zu handhaben als therapeutische Forschung. Rein wissenschaftliche Versuche sind z.B. die Grundlagenforschung sowie die ausschließlich wissenschaftliche Verwendung von entnommenen Körperflüssigkeiten und Gewebeproben, ferner Placeboarme und Erprobung neuer Untersuchungsmethoden.⁹ An den rein wissenschaftlichen Versuch grenzt die nichttherapeutische klinische Studie an, die anhand einer syste-

³ Köhler, NJW 2002, S. 853.

⁴ Taupitz, JZ 2003, S. 109.

⁵ Fischer, in: Festschrift für Schreiber, S. 687.

⁶ Fischer, in: Festschrift für Schreiber, S. 687.

⁷ Köhler, NJW 2002, S. 853.

⁸ Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht, S. 385; Helle/Frölich/Haindl, NJW 2002, S. 857.

⁹ Dahl, in: Frank, S. 34.

matischen Methode, die über den Einzelfall hinausgeht, wissenschaftliche Erkenntnisse erhebt und auswertet.

In der Praxis können Studien oftmals therapeutische und nichttherapeutische Forschungsanteile enthalten, sodass die Übergänge zwischen beiden Forschungsarten fließend sind.¹⁰

¹⁰ Dahl, in: Frank, S. 34.

§ 2 Die medizinische Praxis der Arzneimittelforschung an Kindern

Im Folgenden wird auf die tatsächliche Lage der Arzneimittelforschung an Kindern eingegangen und die erhebliche Relevanz des Themas in der Praxis gezeigt. Dabei werden die Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim Kinde herausgestellt, die Situation der Arzneimittelsicherheit in der Kinderheilkunde in Deutschland dargelegt, die Gründe für den derzeitigen Zustand untersucht und die Folgen, die sich aus der Praxis ergeben, erläutert.

A. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim Kind

Kinder gehören im Hinblick auf die Pharmakotherapie zu den besonders gefährdeten Patientengruppen.¹¹ Die Arzneimitteltherapie beim Kind stellt den Arzt und Forscher vor die Frage, ob sichere und wirksame Therapieempfehlungen sich ohne Weiteres aus Erfahrungen bei Erwachsenen ableiten lassen, oder ob physiologische Unterschiede eine besondere Pharmakotherapie erfordern. Auch ist das Problem zu lösen, ob aufgrund physiologischer Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen und den Besonderheiten der Arzneimitteltherapie beim Kind eine spezielle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist. Den Ausgangs- und Schwerpunkt der Untersuchung bilden dabei die physiologischen Bedingungen, die bei Kindern die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik bestimmen.

I. Pharmakokinetische Besonderheiten

Die Pharmakokinetik ist das Teilgebiet der Pharmakologie, das sich mit dem Einfluss des Organismus auf Arzneistoffe, d.h. dem Weg der Substanz von der Einnahme bis zur Ausscheidung, befasst. Pharmakokinetische Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen und Kindern unterschiedlicher Altersklassen sind z.B.¹²:

¹¹ Heimann, in: Koletzko, S. 709.

¹² Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Arzneimittel für Kinder, S. 10.

- Früh- und Neugeborene haben im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen weniger Magensäure, weniger Gallenflüssigkeit und weniger Bakterien im Darm. Sie zeigen geringere Darmbewegungen. Zudem ist die Säureproduktion des Magens ein altersabhängiger Kapazitätsfaktor für die Aufnahme von Medikamenten aus dem Magen-Darm-Trakt. Durch beides wird die Resorption von Arzneimitteln entweder verzögert oder vermindert.¹³
- Bei Frühgeborenen ist die Haut noch unreif und für viele Stoffe noch durchlässig. Wirkstoffe aus Cremes gelangen deshalb viel schneller in den Organismus als bei Erwachsenen. Die Absorption von Pharmaka über die Haut kann gerade bei jungen Säuglingen aufgrund anatomischer Besonderheiten (hoher Wassergehalt, niedriger Kollagengehalt) und der relativ größeren Hautoberfläche ausgeprägter sein als im späteren Lebensalter.
- Früh- und Neugeborene haben eine verminderte Proteinbindung und eine verlangsamte renale Elimination (Ausscheidung). Sie haben eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Die Blut-Hirn-Schranke ist eine Barriere des Zentralnervensystems, welche die meisten Wirkstoffe ab dem Säuglingsalter nicht mehr aus der Blutbahn in das Zentralnervensystem gelangen lässt. Es besteht deshalb die Gefahr, dass bei Früh- und Neugeborenen Stoffe in das Zentralnervensystem gelangen, die schädlich sind.
- Die Umwandlung von Wirkstoffen im Körper kann bei Kindern langsamer, aber auch schneller verlaufen als bei Erwachsenen. Das ist hauptsächlich abhängig von der Lebertätigkeit. Die Entgiftung von Medikamenten in der Leber verläuft in den ersten Lebensmonaten systematisch anders als bei Erwachsenen. Erst nach drei Lebensmonaten erfolgt eine endgültige Anpassung an die Erwachsenennorm, sodass erst zu diesem Zeitpunkt Schadstoffe (Medikamente) wirksam ausgeschieden werden. Die längere Verweildauer von Medikamenten im Körper von Kindern unter drei Monaten muss bei der Dosierung berücksichtigt werden.
- Auch die Funktion der Niere, die für die Ausscheidung der Wirkstoffe oder ihrer Umwandlungsprodukte zuständig ist, braucht ca. drei Monate, um Pharmaka wirksam zu eliminieren. Vorher werden die Medikamente verzögert ausgeschieden.
- Auch der Fettanteil bei Kindern und Erwachsenen ist verschieden und variiert schon in den verschiedenen Altersstufen erheblich. Arzneistoffe wandern ja nicht direkt zu der Stelle, an der sie wirken sollen, sondern verteilen sich über den ganzen Körper. Manche Arzneistoffe sammeln sich bevorzugt im Fettgewebe an. So hat ein Frühgeborenes mit

¹³ Heimann, in: Koletzko, S. 710.

ca. 3% einen extrem geringen Fettanteil, ein Neugeborenes schon 12%, ein fünfjähriges Kind bereits 20%; und bei erwachsenen Männer macht der Fettanteil ebenfalls 20% und bei Frauen ungefähr 30% aus. Der Fettanteil hat für die Verteilung fettlöslicher Substanzen im Körper erhebliche Auswirkungen. Wirkstoffe, die sich bevorzugt im Fettgewebe sammeln, aber an anderer Stelle wirken sollen, müssen deshalb bei Früh- und Neugeborenen pro Körpergewicht niedriger dosiert werden als bei Erwachsenen.

- Ferner ändert sich die Verteilung der Körperflüssigkeit mit dem Alter. Das Körperwasser nimmt im Lauf des Lebens ab. Der Gesamtwassergehalt beträgt bei Säuglingen 75% und kann im Alter auf 53% sinken. Der Anteil des Körperwassers in den Zellzwischenräumen (extrazelluläres Wasser) liegt bei Säuglingen bei 47%, bei Kindern bei 30%, bei Erwachsenen bei 25% (Männer) bzw. 20% (Frauen) und bei Greisen bei 18%.¹⁴ Wirkstoffe, die sich vorwiegend zwischen den Zellen aufhalten, müssen deshalb bei Früh- und Neugeborenen pro Körpergewicht höher dosiert werden als bei Erwachsenen. Ein Arzneimittel, das die Blutzirkulation erreicht hat, wird sich entsprechend seiner physiko-chemischen Eigenschaften und in Abhängigkeit von der Körperzusammensetzung (Flüssigkeitsräume, Fett, Muskelmasse) im Organismus verteilen. Die Veränderungen der Körperzusammensetzung während der Entwicklung des Kindes haben Rückwirkungen auf Konzentrationsverläufe von Pharmaka im Blut und damit am Wirkort.¹⁵
- Bei Kleinkindern liegt ein erhöhter Metabolismus (stoffwechselbedingte Umwandlung zu besser ausscheidbaren Substanzen) und schnellere Elimination vor. Das hat zur Konsequenz, dass die Dosierungen pro Körpergewicht oder Körperoberfläche höher sein müssen als bei Erwachsenen.

II. Pharmakodynamische Besonderheiten

Pharmakodynamik ist das Teilgebiet der Pharmakologie, das den Einfluss von Arzneistoffen auf den Organismus untersucht, d.h. die Wirkungen der Substanz an der Zielstruktur und damit die Umsetzung in den gewünschten biologischen Effekt.¹⁶ Pharmakodynamische Unterschiede sind z.B.¹⁷:

- Bei Kindern sind die Rezeptorfunktionen noch nicht vollständig entwickelt, sodass das Ausmaß einer medikamentösen Intervention über

¹⁴ Schmidt/Thews/Lang, Physiologie des Menschen, S. 773.

¹⁵ Heimann, in: Koletzko, S. 710.

¹⁶ Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, unter „Pharmakodynamik“.

¹⁷ Boos, Vortrag vom 25.11.2000 in Köln.

Rezeptormechanismen nicht vorhersehbar ist. Arzneimittel können bei Kindern andere Wirkungen als bei Erwachsenen haben, da die Organsysteme aufgrund des kindlichen Entwicklungsstatus auf viele Arzneimittel anders reagieren. So bildet beispielsweise das Gehirn eines Säuglings Krampfleiden aus, die in der Form beim Erwachsenen nicht vorkommen. Auch unterscheiden sich die Reaktionen eines unreifen Gehirns auf entsprechende Anfallsmedikamente.

- Die Medikamentenverarbeitung ist zudem abhängig von altersabhängigen intellektuellen und körperlichen Entwicklungsphasen. So wird z.B. die intellektuelle Entwicklung des Kindes gehemmt durch psychotrope, d.h. für das zentrale Nervensystem wirksame Arzneimittel. Die körperliche Entwicklung wird gehemmt bzw. beeinflusst durch Hormone wie Kortikosteroide (z.B. Cortisol, das von der Nebennierenrinde gebildet wird) oder die Geschlechtshormone Östrogene und Androgene. Die psychomotorische Entwicklung des Kindes ist u.a. abhängig von Amphetaminen, deren Wirkung verwandt ist mit Adrenalin, das stimulierende Wirkungen hat, oder Phenytoin, welches z.B. gegen Epilepsie angewandt wird.

III. Kinderspezifische Krankheiten

Es gibt Krankheiten, die nur bei Kindern vorkommen oder solche, die bei Kindern gehäuft vorkommen. Krankheiten, die ausschließlich bei Kindern vorkommen, sind beispielsweise RDS (Respiratory Distress Syndrome, Atemnotsyndrom bei Neugeborenen) und die neonatale Apnoe (Atemstillstand) sowie der Morbus haemolyticus neonatorum, d.h. die Blutgruppenunverträglichkeit bei rhesus-negativer Blutgruppe der Mutter und rhesus-positiver Blutgruppe des Kindes oder das Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), welches der plötzliche Kindstod ist.¹⁸

Krankheiten, die gehäuft bei Kindern vorkommen, sind z.B. Otitis media (Mittelohrentzündung); akute lymphoblastische Leukämie (Blutkrankheit); zystische Fibrose bzw. Mukoviszidose (Stoffwechselstörung mit genetischem Defekt am 7. Chromosom), Meningitis (Entzündung der Hirnhaut); Diarrhoen (Durchfall); Infektionen der Luftwege und des Urogenitaltraktes.

Auch können Impfstoffe gegen typische Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps und Keuchhusten sinnvoll nur an Kindern getestet werden.

¹⁸ *Speer*, in: *Koletzko*, S. 82.

IV. Extrapolation der Daten von Erwachsenen

In der Pharmakotherapie werden im Normalfall die Daten von Erwachsenen extrapoliert, indem man zurückrechnet von dem Körpergewicht und der Körperoberfläche der Erwachsenen auf Körpergewicht und -oberfläche des Kindes. Die so ermittelte Dosis könnte zu hoch sein und dann bestünde die Gefahr einer Vergiftung. Sie könnte aber auch zu niedrig sein und das Medikament wäre dann wirkungslos.

V. Stellungnahme

Kinder weisen entwicklungsbedingt physiologische Unterschiede gegenüber Erwachsenen auf. Sie entwickeln neben dem Gewicht und Wachstum vor allem alle Organe von völliger Unreife zu voller Reife.¹⁹ Der Stoffwechsel wechselt ständig während der einzelnen Entwicklungsphasen, selbst die Körperzusammensetzung, insbesondere der Fettanteil und Wassergehalt, ändert sich.²⁰ Es bestehen pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zum einen zwischen Kindern und Erwachsenen, zum anderen zwischen den Kindern verschiedener Altersstufen, die sich auf die Vergabe von Medikamenten auswirken.²¹ Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Medikaments sind nicht ohne Weiteres vergleichbar mit den Wirkungen bei Erwachsenen oder anderer Altersgruppen. Kinder sind keine „kleinen Erwachsenen“.²² Kommen die andersgearteten Verarbeitungsprozesse zum Tragen, können die Dosierungen für Kinder nicht durch bloße Zurückrechnung der Erwachsenenwerte im Verhältnis zum Körpergewicht und zur Körperoberfläche ermittelt werden. Auch gibt es Krankheiten, die nur oder gehäuft bei Kindern vorkommen und deren Behandlung mit Arzneimitteln nur oder besser an Kindern getestet werden kann. Aufgrund der physiologischen Unterschiede lassen sich gesicherte Werte über die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Dosierung von Medikamenten nicht allein durch Analogieschlüsse aus der Erwachsenenbehandlung gewinnen.²³ Die an Erwachsenen und in anderen Altersgruppen gewonnenen Werte bilden deshalb nur einen ungefähren Anhaltspunkt bei den Mitteln, bei denen die biologischen Unterschiede der Kinder zum Tragen kommen. Sichere und wirksame Therapieempfehlungen lassen sich deshalb letztendlich nur durch entsprechende Arz-

¹⁹ Boos, Vortrag vom 25.11.2000 in Köln.

²⁰ Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Monatsschrift Kinderheilkunde 1999, S. 155.

²¹ Schwarz/Holz-Slomczyk, PharmInd 1998, S. 391.

²² Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Arzneimittel für Kinder, S. 9.

²³ Weber, Realisierung internationaler Empfehlungen für Studien mit Kindern, S. 1; Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Arzneimittel für Kinder, S. 9.

Stichwortregister

- 44 United States Code 1510 130
- 45 Code of Federal Regulations § 46 130, 158, 161, 163

- Allgemeines Persönlichkeitsrecht 39
- Altersgrenzen 47
- American Academy of Pediatrics 143, 173, 181
- Angemessene Entschädigung 83
- Anreizsystem 205
- Apnoe, neonatale 9
- Arzneimittelforschung
 - an Kindern 2, 6, 21, 36, 41, 132, 152, 203, 222
 - in den USA 191
 - Rechtslage in den USA 127
 - Rechtslage in Deutschland 22
- Arzneimittelgesetz
 - Begriff der klinischen Prüfung 27
 - Grundlagen zur klinischen Prüfung 26
 - Sonderregelung in Bezug auf Minderjährige 26
- Arzneimittelschäden 17
- Arzneimitteltests 181, 208
- Arzneimittelversuche an Kindern 13, 19, 209, 220
- Arzneimittelzulassung 15
- Assent 142, 152, 162, 193
- Aufklärung 52

- Begleitstudien 19
- Belmont Report 129
- Bentham, Jeremy 104
- Best Pharmaceuticals for Children Act 2, 127, 176, 177, 181, 188, 202, 203, 206, 209, 293
- Bestimmungen
 - Berufsordnung der Ärzte 24
 - zum Schutz der körperlichen Integrität 24
 - zur persönlichen Selbstbestimmung 24
- Bioethikkonvention 90, 93
 - Ausnahmefälle 94
 - Diskussion 95
 - Forschung 94
 - Forschung an Einwilligungsfähigen 94
 - Forschung an Einwilligungsunfähigen 94
 - Inhalt 94
 - Ratifizierung 93
- Blindversuche 31
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 16, 28, 33

- Children`s Health Act 131
- Code of Federal Regulations 130, 166
- Common Law 135
 - Emancipated Minors 133, 136
 - Mature Minors 133, 136
 - Rule of Seven 135
- Common Rule 132
- Contergan 17
- Cross-over-Versuche 31

- Deklaration von Helsinki 31, 91, 93, 166
- Deontologische Lehre 115, 124, 226
- Department of Health and Human Services 129, 130, 131
- Department of Health, Education and Welfare 129
 - Code of Federal Regulations 129
- Department or Agency Head 140
- Diagnostika 57
- Doppelblindversuche 31

- Einwilligung 36
 - Aufklärung 52, 53, 54, 141, 144, 193, 210
 - Aufklärungsinhalt 54
 - Ausnahmefälle 148, 212

- Definition 145
- der Eltern 142
- des gesetzlichen Vertreters 37, 40, 48, 145, 191, 210
- des Minderjährigen 37, 135, 192, 210
- Einzelfall 47
- Fähigkeit 43, 46, 47, 48
- freiwillige 41
- mutmaßlicher Willen 37, 41, 45
- natürlicher Willen 46
- Notfälle 42, 149
- Notfallsituationen 37, 51, 149
- schriftliche 40
- Teilnahme 40
- Unfähigkeit 42, 43
- Verzicht 38
- Vetorecht 43, 44
- Willen des Minderjährigen 46
- Zweck 36
- Einwilligungsfähigkeit 48, 133
 - Altersgrenze 48, 133, 136
 - Ausnahmen 133
 - Bestimmung 49
 - Einzelfall 49
 - Einzelstaatsrecht 133, 136
 - Emancipated Minors 133
 - Entwicklungsprozess 49
 - Mature Minors 134
 - Reifeprozess 49
- Einwilligungsunfähigkeit siehe Einwilligung, Unfähigkeit
- Einzelstaatsrecht 137
- Elterliche Sorge 65, 216
- Emancipated Minors 133, 136
- Enquete-Kommission 44
- Entschädigung 83
- Ethikkommission 19, 34, 67, 77, 78, 137, 148, 161, 166, 195, 220
- Ethische Aspekte 115, 222
- Ethische Lehren 102
- Europäische Menschenrechtskonvention 95
- Europäische Union 1, 23
 - Richtlinie 2001/20/EG 1, 22, 24, 25, 34, 93
 - Richtlinie 2001/82/EG 23, 25
 - Richtlinie 2001/83/EG 23
 - Richtlinie 2002/98/EG 23, 25
- Europarat 90, 93
- Euthanasie 89
- Federal Register** 139, 182
- Federal Regulations** 129
- Food and Drug Administration** 131
- Forschung**
 - an Gesunden 60, 63, 216
 - außerhalb der Spezialgesetze 24
 - Bioethikkonvention 94
 - fremdnützige 60
 - gruppennützige 4, 60, 96
 - nichttherapeutische 4, 200
 - Nutzen für die Person 59
 - therapeutische 60
 - Versuche an Kindern 87, 157
 - Versuche an Menschen 89
 - Versuche an Minderjährigen 159
- Forschungslabors** 29
- Forschungsversuche** 19, 49, 59, 65, 72, 84, 101, 121, 139, 152, 157, 160, 180
 - an Einwilligungsunfähigen 93
 - an Kindern 86
 - an Menschen 86, 131
- Foundation for Pediatric Research** 184
- Fremdnützige Forschung**
 - Deontologische Lehre 115
 - Legitimation 98
 - Notstandsgesichtspunkte 99
 - Solidaritätspflicht 98
- Geschäftsfähigkeit** 47
- Graue-Baby-Fälle** 17
- Grimes v. Kennedy** 164, 204
- Gruppennützige Forschung**
 - an Gesunden 60, 63
 - Bedeutung 61
 - elterliche Sorge 64
 - Fremdbestimmung 67
 - fremdnützige 62, 199, 215
 - Kindeswohl 64
 - Menschenwürde 69, 96
 - Persönlichkeitsrecht 69, 96
 - Stellvertretung 67
 - Ungeeignetheit des Gruppenbezuges 62
 - Vereinbarkeit mit Gleichheitsgrundsatz 70
 - Vereinbarkeit mit Verfassung 68, 96, 217
 - Voraussetzungen 62
- Hämatologie** 19
- Handlungsutilitarismus** 107, 109, 112, 224
- Hare, Richard** 108
- Hedonismus** 105, 106
- Heilversuch** 3, 4, 18, 39, 55, 219
 - medizinischer 19
 - nichttherapeutischer 26
 - therapeutischer 3, 26

- Informed Consent** 133, 141, 146, 152, 162, 192
Institutional Review Board 137, 140, 195
Internationale Regelwerke 91
 – **Forschung am Menschen** 91
- Kant, Immanuel** 115
 – **Abgrenzung zu konsequentialistischen Ansätzen** 120
 – **Autonomie des Willens** 115
 – **Autonomieprinzip** 122
 – **kategorischer Imperativ** 117, 121
Kategorischer Imperativ 117, 118, 121
Kinderarzneimittel-Kommission 33
Kinderheilkunde 2, 11, 17, 77, 168, 204, 205
Kinderspezifische Daten 11, 14
Kindeswohl 64, 215
Klinische Forschung
 – **an Kindern** 132
 – **Voraussetzungen** 132
Klinische Prüfung
 – **an Kindern** 209
 – **an Menschen** 194
 – **an Minderjährigen** 37, 197
 – **Anforderungen** 220
 – **Diagnostika** 55, 58, 71, 198, 219
 – **Durchführungsarten** 31
 – **Entschädigung** 83, 201, 221
 – **Genehmigung** 79, 196
 – **Gruppenbezug** 56
 – **gute klinische Praxis** 34
 – **individueller Nutzen** 35
 – **Kontaktstelle** 83
 – **medizinische Indikation** 55
 – **mit Placebos** 31
 – **Nebenwirkungen** 28
 – **Nutzen für Heilkunde** 35
 – **pharmakologisch-toxikologische** 81
 – **Phasen (I-IV)** 29–30
 – **Prophylaktika** 55, 71, 198, 219
 – **Risiko-Nutzen-Abwägung** 34
 – **Sponsor** 83, 190
 – **Teilnahme** 40
 – **Verbot** 82
 – **Voraussetzungen** 28, 33, 221
 – **Zulassung** 30
 – **Zweck** 28
Krebsforschung 19
- Lebererkrankung** 20
Leukämie 9, 19
- Marktexklusivität** 183
- Maryland Court of Appeal** 165
Mature Minors 133, 136
Medical Device Amendments 152
Medikamentenverarbeitung 9
Medizinische Forschung
 – **an Kindern** 3, 21, 103, 106, 120
 – **an Menschen** 132
 – **Utilitarismus** 109
Medizinische Indikation 54
 – **Diagnostika** 57
 – **Prophylaktika** 57
Meningitis 9
Menschenversuche 89
Menschenwürde 116
Metaphysik 115
 – **Immanuel Kant** 115
Mill, John Stuart 105
Minimales Risiko 73, 154, 157, 161, 195, 197, 198, 212, 213
Mittelohrentzündung 9
Modernization Act 127, 169, 170, 171, 181, 186, 188, 203, 206, 209
 – **Wirkungen** 171
Morbus haemolyticus neonatorum 9
Mukoviszidose 9
Mutmaßlicher Wille
 – **Begriff** 42
 – **Minderjährige** 42
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research** 129
National Institute for Children's Health and Development 180
National Institute of Child Health and Human Development 173
National Institute of Health 131, 180, 181
National Institute of Mental Health 173
National Research Act 129
Nationalsozialismus 87
 – **Auschwitz** 87
 – **Dr. Josef Mengele** 87
 – **Euthanasie** 89
 – **Konzentrationslager** 87, 88
 – **Menschenversuche** 89
 – **Neuengamme** 88
 – **Ravensbrück** 88
 – **Roma und Sinti** 88
 – **Sachsenhausen** 88
 – **sozialdarwinistisches Selektionsdenken** 87
Neisser-Fall 86
Notfälle 42

- Notfallforschung 150
 Notstandsgrundsatz 99
 Nürnberger Ärzteprozess 91, 130
 Nürnberger Kodex 2, 91, 93, 130, 166
- Office of Pediatric Therapeutics** 187
 off-label-use 14, 15, 85, 127, 169, 174
 Oncologic Drugs Advisory Committee 185
 Otitis media 9
- Patentgebühren** 207
Patentrechte 172
Patientenverfügung 42
Pediatric Advisory Subcommittee 182
Pediatric Exclusivity Provision 169, 170, 172, 205
Pediatric Pharmacology Advisory Committee 185
Pediatric Pharmacology Research Network 180
Pediatric Rule 175, 176, 177, 178, 203, 208
Permission 142, 145, 146, 152, 162
Personenbezogene Daten 37, 40, 193
Pharmakodynamik 6, 11
Pharmakokinetik 6, 11
Pharmakologisch-toxikologische Prüfung 194
Pharmakotherapie 6, 10, 18, 204
Philadelphia-Chromosom 19
Placebo-Versuche 32
Plötzlicher Kindstod 9
Präferenzutilitarismus 107
Probandenversicherung 80, 82, 194, 220
Program for Pediatric Studies of Drugs Lacking Exclusivity 181
Prophylaktika 55, 57
Prüfer
 – **Qualifikation** 80, 193
- Randomisierung** 31
Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit 39
Rechtethische Aspekte 98
Rechtsethische Aspekte 97
Referentenentwurf 23, 56, 76
Regelutilitarismus 108, 110, 112, 225
Respiratory Distress Syndrome 9
Richtlinien für neuartige Heilbehandlungen und die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen 87
Risiko
 – **erlaubtes** 101, 224
Risiko-Nutzen-Abwägung 34, 72, 75, 80, 91, 114, 190, 195, 218
 – **Verhältnismäßigkeit** 36
 – **Vertretbarkeit** 35
Risiko-Nutzen-Modell 161
Risiko-Nutzen-Profil 14
Rule of Seven 135
- Schutz der freien Willensbildung** 40
Schutz des Kindeswohls 45
Sidgwick, Henry 108
slippery slope argument 95
Solidaritätspflicht 99
Sozialdarwinismus 87
Sponsor 83
Stiftung für Kinderforschung 184
Subsidiaritätserfordernis 71, 197
Sudden Infant Death Syndrome 9
- Therapieoptimierung** 18
Tuskegee Syphilis-Fall 128
- U.S. Public Health Service** 131
United States Comptroller General 188
United States District Court 177
Unlicensed drugs 14
US-Food and Drug Administration 130, 169, 176
 – **21. C.F.R. § 50** 130, 140
 – **Genehmigung** 170
US-Kongress 2, 127, 130, 169, 173, 177, 179, 186, 187
- Utilitarismus** 102
 – **Handlungsutilitarismus** 107
 – **Henry Sidgwick** 108
 – **Jeremy Bentham** 104
 – **John Stuart Mill** 105, 108
 – **klassisch** 104
 – **Kritik** 110
 – **Präferenzutilitarismus** 107
 – **Regelutilitarismus** 107
 – **Richard Hare** 108
- Veröffentlichung von pädiatrischen Daten** 207
Versuche
 – **an Tieren** 29, 194, 196
 – **experimentelle** 194
 – **fremdnützige** 200, 213
 – **gruppennützige** 61, 215
 – **in Konzentrationslagern** 87
 – **in vitro** 194
 – **klinische** 171, 198, 207
 – **kontrollierte** 31

- medizinische 100, 122
- nichttherapeutische 4, 13, 45, 161, 166, 167, 168, 200, 213, 218
- Placebo 31
- risikoreiche 198
- therapeutische 27, 212
- wissenschaftliche 4, 13, 18, 27, 109
- Vetorecht 45
- Organentnahme 49
- uneingeschränktes 45
- Wachstumsstörungen** 21
- Waxman-Hatch Act 185
- Weltgesundheitsorganisation 11
- Willenserklärung 48
- Willowbrook-Fall 127
- Wohlfahrtsökonomie 107
- Zustimmung**
 - Definition 142
 - der Bundesoberbehörde 79, 196
 - der Ethikkommission 77, 195
 - des Kindes 142, 210
- Zystische Fibrose 9

