

Allergologische Studien in der Pädiatrie

Wie firmenlastig sind sie, dürfen sie sein?

Bernhard Sandner¹, Albrecht Bufe²

¹ Pädiatrische Gemeinschaftspraxis mit allergologisch-pneumologischem Schwerpunkt, Aschaffenburg,

² Experimentelle Pneumologie der Ruhr-Universität Bochum, Klinikum Bergmannsheil

Einführung

Für ihre praktische Arbeit wünschen sich Pädiater in ihrem Alltag oft nichts dringender, als neben EBM (Evidence-, bisweilen auch Eminence-Based Medicine) – Leitlinien auch auf versierte klinische Studien zurückgreifen zu können, die sich Fragestellungen mit effektiver Alltags-Relevanz widmen.

In Wirklichkeit jedoch können wir aufgrund oftmals „fremder“ Klientel (andersartige soziokulturelle Umstände etc. bei ausländischen Studien) – somit fehlende externe Validität dieser Studien – sowie mitunter „falscher“ im Sinne von für die Praxis mäßig relevanter Fragestellungen die Ergebnisse dieser Studien nur wenig auf unsere Alltagsarbeit anwenden.

Darüber hinaus werden viele KollegInnen von folgenden Fragen bewegt:

- Orientieren sich aktuelle Arzneimittelentwicklungen und Fortschritte in der pädiatrischen Allergologie eigentlich an den Patienten-Bedürfnissen
- oder reflektieren sie die Kräfte des Marktes?
- Lassen sich in der Pädiatrie überhaupt noch „Investigator initiated trials“ (IIT) durchführen
- oder werden wir in Zukunft ausschließlich Firmen-gesponserte Studien haben?

Wir wollen hier einige Antworten auf diese und weitere Fragen versuchen.

Aktuelle Situation medizinischer Studienlandschaften

„Investigator initiated trials“ (IIT) wie sie früher vor allem von Universitäten und öffentlichen Einrichtungen durchgeführt wurden, sind heute eine echte Seltenheit. Das hat zahlreiche Gründe: die zu untersuchenden Patienten (dies gilt gerade für die pädiatrische Allergologie und Pneumologie) sind in den Universitäten nicht mehr zu finden; wissenschaftlich hochrangige und methodisch einwandfreie Untersuchungen sind sehr teuer geworden und sind sinnvoll nur noch mit mehreren Zentren zu machen. Studien für Testung und Registrierung von Medikamenten unterliegen zunehmend hohen Qualitätsanforderungen und bedürfen allein für die vorklinischen Untersuchungen und die Planung der Studien einen Aufwand, den einzelne Untersucher ohne sicheres Sponsoring nur noch schwerlich leisten können.

Nicht erst seit der Einführung des novellierten Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), welches bekanntlich auf Direktive der Europäischen Union (2004) zustande kam, sind IIT's faktisch von der Bildfläche verschwunden. Dies hat auch Prof. Seyberth schon 2005 auf einem internationalen Paed-Net-Mee-

ting kritisch angemerkt (siehe Kipra Nr. 6, Seite 344).

Griechische Autoren haben soeben bei den meist zitierten Studien der Jahre 1994 bis 2003 überprüft, welche Sponsoren hinter den jeweiligen Studien stehen [4]. Bei 77 der 289 ausgewerteten Arbeiten handelt es sich um therapiebezogene randomisierte klinische Studien. 84 % davon (65 von 77) entstanden mit Sponsorengeldern aus der Pharmaindustrie. Werden nur die jüngeren Studien des Fünfjahreszeitraumes ab 1999 berücksichtigt, steigt das Firmensponsoring auf 97 % (31 von 32).

Schon rein rechtlich gesehen gehören dem Sponsor einer Studie die Daten. Wie sich die Sponsoren das Recht sichern, auf Studienverlauf und Veröffentlichungen Einfluß zu nehmen, veranschaulicht jetzt die Auswertung von jeweils 44 firmeninitiierten Studien, welche die Ethikkommissionen von Kopenhagen und Frederiksberg (Dänemark) genehmigt haben, und zwar in den Jahren 1994/95 -tatsächlich veröffentlichte Studien- und in 2004.

Fast immer handelt es sich um Projekte multinationaler Firmen. Bei mehr als 90 % der Studien schaffen sich die Firmen die Möglichkeit der Einflußnahme: Hierzu sichern sie sich bei mindestens jeder zweiten Untersuchung den Besitz der Daten bzw. das Recht, das Manuskript vor Veröffentlichung zu ge-



Wesentliches für die Praxis...

- Forschung für Kinder an Kindern ist unverzichtbar, aber sollte sich zwingend daran orientieren, was für das Kind relevant ist.
- Dringend gewarnt werden sollte vor Untersuchungen, die in der Praxis mitunter angeboten werden, um die bessere Positionierung eines Produktes zu erzielen (versteckte AWB).
- Somit sind für den praktisch tätigen Kinderarzt Kenntnisse der Arzneimittelforschung keineswegs überflüssig:
 - er hat eigene Gestaltungsmöglichkeiten für Studien mit Praxisrelevanz (www.netstap.de) und ist sich Qualitätskriterien bewußt.
 - er muß gewissen Marketingstrategien der Industrie nicht hilflos ausgeliefert sein.
 - ihm ist das Problem der Off-label-Medikation im Alltag stets gegenwärtig; dies kann nur mit Hilfe Kind-gerechter Forschung angegangen werden.
 - er kennt gewisse Schief lagen unserer Studienlandschaften (Publikations-, Indikations-, Selektionsbias).
 - er vermeidet (auch juristisch allzu oft bedenkliche!) Studien-Offerten in der Praxis, die er viel besser „lesen“ kann nach Kenntnis-Zugewinn durch GCP-Kurse.

nehmigen, wie aus der Tabelle hervorgeht (Tab. 1).

In 16 (36 %) Protokollen des Jahrgangs 1994/95 erhielten Sponsoren sogar das Recht, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen stoppen zu können [2].

Eine kaum zu bestreitende Dominanz der Pharmaindustrie über Finanzierung und Gestaltung hat Folgen für Qualität und Themenwahl der Forschungsaktivitäten. Arzneimittelhersteller sind primär **nicht** dazu verpflichtet, ihre Forschungen am Bedarf des Allgemeinwohls auszurichten. Sie können allerdings durch Ethikkommissionen und Zulassungs-Behörden dahingehend kontrolliert werden, daß ein Schaden des Allgemeinwohls möglichst vermieden wird.

Auf Studien bei Kindern ist jahrelang weitgehend verzichtet worden. Allerdings würdigen die aktuellen EMEA-Richtlinien und auch das neue AMG in spezieller Weise die Belange von Kindern: zum Beispiel werden künftig neue Arzneimittel erst zugelassen, wenn diese ebenso bei Kindern (und

explizit für eine jeweilige Altersgruppe geprüft sind. Es gilt als offenes Geheimnis: mit pädiatrischen Untersuchungen ist – verglichen mit der Erwachsenenmedizin – kein Geld zu verdienen, und die Anforderungen sind hoch; der jetzt um ein halbes Jahr verlängerte Patentschutz für neu entwickelte Präparate in der Pädiatrie mag vielleicht wichtige Impulse geben. Zusätzlich haben mittlerweile sowohl FDA als auch europäische Behörden versucht, die Pharmaindustrie von der Notwendigkeit von Kinderstudien zu überzeugen. Da die behördlichen und ethischen Standards aber sehr hoch sind, werden die vielen notwendigen Studien in der Pädiatrie generell noch auf sich warten lassen.

Aus all dem wird verständlich: die IIT's als klassisch unabhängige Untersuchungen werden immer schwieriger.

Der stets anzustrebende Balanceakt zwischen Produktentwicklung einerseits und medizinisch wissenschaftlicher Arbeit andererseits gelingt in den Konzernen sehr schwer. Von daher werden Studien gefördert, die vorrangig Firmeninteressen nachgehen und nicht

der gezielten Klärung wichtiger klinischer Fragen. Insofern dient bereits das Design von Studien nicht selten eher wirtschaftlichen Zielen als wissenschaftlichen (MOSES-Studie bzw. [5]).

Firmenfinanzierte Studien fallen viermal so häufig zu Gunsten des Prüfpräparates aus wie Studien mit anderen Geldgebern [3].

Die Veröffentlichung von Negativergebnissen unterbleibt häufig, hingegen werden für den Sponsor positive Daten durch Mehrfachveröffentlichung nicht selten über Gebühr verstärkt. Daraus resultieren Schief lagen, die dann natürlich in eine Publikationsbias münden können.

Trotz alledem: ohne die interessen-gesteuerten Forschungs-Aktivitäten der Pharmaindustrie wäre die Datenlage noch weit schlechter, als sie ohnehin ist. Dies sollten Fundamentalkritiker, die vorhandene Forschungsbemühungen von Unternehmen grundsätzlich radikal ablehnen, stets mit bedenken.

Praktisch umsetzbare Mechanismen, Instrumente zeitgemäßer Forschung

Weitere Schief lagen ergeben sich beispielsweise auch im Zusammenhang mit einem Indikations- oder auch Selektions-Bias, wie ihn die Autoren bisweilen bei Studien-Designs beobachten mußten, welche an das „Netzwerk Kinder- und Jugendärzte für klinische Studien in der Allergologie und Pneumologie“ in den Jahren seit Gründung dieser Initiative im Jahre 2001 (siehe www.netstap.de) herangetragen wurden. In diesen Fällen kam es dann auch nicht zur Durchführung dieser Studien mit NETSTAP; aus Vertraulichkeitsgründen kann dies hier verständlicherweise nicht näher erläutert werden.

Seit 2001 besteht die Initiative „Netzwerk Kinder- und Jugendärzte für klinische Studien in der Allergologie und Pneumologie“ (siehe www.netstap.de).

Mit seinen über ganz Deutschland verteilten Mitgliedern aus Klinik und Praxis verfolgt NETSTAP neben der Vernetzung von Kinder- und Jugendärzten zur Durchführung von klinischen Studien als wichtigstes Ziel, aus der Praxis heraus unabhängige und alltagsrelevante Untersuchungen auf den Weg zu bringen (siehe auch Kipra 1/2006, S.7–8 sowie 6/2005 S. 344). Ferner werden von der Vereinigung auch regelmäßige Fortbildungskurse (siehe Termin-Hinweis auf Seite 58) angeboten, um den Anforderungen gut ausgebildeter Prüfärzte gemäß GCP-Kriterien gerecht zu werden.

Vorgeschlagene Studiendesigns werden in dem eigens geschaffenen, geschützten Intranet unter anderem auf Praxistauglichkeit diskutiert, nicht zuletzt aber die Machbarkeit einer Untersuchung (feasibility) unter - allgemein üblichen - strengen Vertraulichkeitskriterien im vorhinein geprüft.

Da sich aus der Initiative im Sinne einer „Side Management Organisation“ (SMO) eine eigenständig organisierte Forschungs-GmbH entwickelt hat, existiert eine verlässliche Partnerschaft zur Industrie, für die es über diesen Weg viel leichter gelingen kann, den schon erwähnten Balanceakt zwischen Marketing und wissenschaftlichem Anspruch in der Realität auch zu vollziehen. Somit kann sich für alle Seiten der angestrebte medizinische Fortschritt auszahlen:

- 1) die Pädiatrie erhält – nicht zuletzt durch strenges Einhalten von GCP-Kriterien – Studien quasi mit einem Gütesiegel aus den eigenen Reihen,
- 2) die Industrie kann sicher kalkulieren, daß in dieser Weise initiierte Untersuchungen für die pädiatrische Praxis Relevanz haben.

Diese Vorgehensweise und weitere Zielsetzungen sollen anhand von Beispielen erläutert werden.



Studien für Kinder, mit Kindern müssen nicht bitter sein.

Beispiele aktueller Forschungsaktivitäten in der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie

Beispiele für die Forschungsaktivitäten von NETSTAP sind die Arbeiten im Zusammenhang mit sublingualer Immuntherapie (SLIT). Hervorgehoben seien die Ergebnisse einer großen SLIT-Untersuchung, bei der gezeigt werden konnte, daß die Anwendung bei Kindern erfolgversprechend sein kann [1]; für eine generelle Praxisempfehlung ist die Studienlage aber noch zu dünn, zumal Daten für einen soliden Vergleich SLIT versus SCIT (subcutane Applikation) noch ausstehen. Bemerkenswert an obiger Pollen-Studie ist, daß sie von einer Grup-

pe allergologisch tätiger Kinderärzte initiiert wurde, bevor ein Sponsor zur Verfügung stand. NETSTAP ist ebenfalls beteiligt bei der Einführung einer SLIT-Tablette und den entsprechenden Früh-Phase-Untersuchungen im Kindesalter (GT-11). Außerdem geht auf die Organisation die Konzeption eines praxistauglichen Designs zurück für die Prüfung der „Toleranz/Akzeptanz und Ernährungseffektivität extensiv hydrolysiertes Molkenproteinformula mit präbiotischen Oligopeptiden und probiotischen Bifidobakterien bei Säuglingen“ (ATOS-Studie) -siehe Veröffentlichung in der GPA-Zeitschrift (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie) 2006.

Tab. 1: Auswertung von jeweils 44 Firmen-initiierten randomisierten Studien aus 1994/95 und 2004, die von den Ethikkommissionen Kopenhagen u. Frederiksberg (DK) genehmigt wurden.

| Beurteilung der Einflußnahmen | 1994/95 | 2004 |
|---|------------------|------------------|
| Sponsor besitzt die Daten und/oder muß das Manuskript genehmigen | 22 (50 %) | 27 (61 %) |
| Andere Einflußnahmen (z.B. Review durch Sponsor vor Veröffentlichung) | 18 (41 %) | 14 (32 %) |
| Erkannte Einflußnahmen insgesamt | 40 (91 %) | 41 (93 %) |
| Einfluß unklar | 4 (9 %) | 2 (5 %) |
| Keine Einflußnahme | | 1 (2 %) |



Im übrigen verweisen wir ausdrücklich auf unsere Web-site (www.netstap.de), in der man die Aktivitäten des gemeinnützigen Vereins öffentlich verfolgen kann.

Zusammenfassend sei nochmals herausgestellt: das Ziel der am Kinde tätigen Ärzte ist es, eine qualifizierte Therapieempfehlung geben zu können. Dazu bedarf es einer Kind-gerechten klinischen Forschung, die an den aus der Praxis resultierenden Fragen orientiert sein sollte.

Ethische, behördliche und ökonomische Aspekte spielen diesem Ziel nur teilweise in die Hände, zumal eigentlich unabhängige Datenerhebung immer schwerer wird. Organisationen wie NETSTAP versuchen, die Balance zwischen kommerziell umsetzbaren und wissenschaftlich annehmbaren Studien zu erhalten und unterstützen diejenigen Kräfte, die den Interessen der oben genannten Ziele zuarbeiten. Gleichzeitig ist all das nur durch kooperative und qualifizierte Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie und den in der Allergologie zumeist eher kleineren Unternehmen zu erreichen.

Vielleicht gelingt es ja, die Industrie zusammen mit den europäischen Regulierungen von der Einrichtung von Fonds zu überzeugen, mit denen IIT's gesponsert werden, die mehr dem Allgemeinwohl dienen und doch am Ende Gewinn abwerfen: die klassische win-win-Situation.

Glossar

- AMG** Arzneimittelgesetz
- AWB** Anwendungsbeobachtung
- EMA** Europäische Zulassungsbehörde
- FDA** Amerikanische Zulassungsbehörde
- GCP** „Good Clinical Practice“ (Kriterium für klinische Studien – gute klinische Praxis)
- IIT** Investigator initiated trial (vom Forscher selbst auf den Weg gebrachte Untersuchung, i.d.R. Universitäten oder unabh.Institutionen wie NETSTAP)
- SMO** „Side management organisation“: obligatorisch für optimierten Ablauf einer Studie, von Machbarkeit (feasibility) bis Dokumentation und Monitortätigkeit

Literatur

1. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gelhar K, et al. (2004) Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 59:498-504
2. Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan AW (2006) Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA* 295: 1645-6
3. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 326: 1167-70
4. Patsopoulos NA, Ioannidis JP, Analatos AA (2006) Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ* 332: 1061-4
5. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD (2006) Recent trials in hypertension: compelling science or commercial speech? *JAMA* 295: 1704-6

Korrespondenzadresse

*Prof. Dr. med. Albrecht Bufe
Kinder-/Jugendarzt und Allergologe
Experimentelle Pneumologie der
Ruhr-Universität Bochum
Klinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
D-44789 Bochum
Tel./-Fax: 0234-3074-510 /-682.
E-mail: albrecht.bufe@ruhr-uni-bochum.de*

Fundsachen

Forschungsförderpreis 2006

- Pädiatrische Infektiologie-

Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) schreibt im Jahre 2007 erneut den DGPI-Forschungsförderpreis für ein Forschungsvorhaben auf dem Gebiet der „Pädiatrischen Infektiologie“ in Höhe von € 10.000,00 aus.

Gefördert werden insbesondere pädiatrisch-infektiologische Forschungsvorhaben mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Pathogene, Diagnostik, Therapie oder Prophylaxe von infektiösen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen zu gewinnen.

Bewerber/Bewerberinnen sollen nicht älter als 40 Jahre sein. Über die Vergabe des Preises entscheidet eine unabhängige Gutachterkommission. Die Verleihung des Preises erfolgt anlässlich der 15. Jahrestagung der DGPI in Zusammenarbeit mit der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS) vom 10.-12. Mai 2007 in Basel.

Der Antrag, der das geplante Vorhaben im Detail beschreibt und nicht mehr als 15 Seiten einschließlich Literatur umfassen sollte, ist zusammen mit dem Lebenslauf in 5-facher Ausfertigung bis spätestens zum 01.03.2007 einzusenden an:

*Herrn Prof. Dr. med. R. Berner
1. Vorsitzender der DGPI
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg*