


Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



Nutzen und Schaden aus klinischer Forschung am Menschen:  
ethische, rechtliche und empirische Untersuchungen

**Teilprojekt 2**

**Reflektieren Publikationen  
randomisierter klinischer Studien mit  
Kindern die ethische Debatte?**


Andreas Henschel, Geza Rothenberger, Dominik Schrey

Projektleiter: Joachim Boos

1

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



**RCT**      **Hintergrund**

**Randomisierte, kontrollierte klinische Studien**

**Randomisierung**

↓

Bekannte & **unbekannte** Störgrößen  
zufallsbedingt verteilt

↓

In der wissenschaftlichen Betrachtung steht die **Methode** im  
Mittelpunkt – nicht der individuelle **Studienteilnehmer**

**Kontrolle**

↓

Vergleichbarkeit  
schaffen

↓


In der wissenschaftlichen Betrachtung steht die **Methode** im  
Mittelpunkt – nicht der individuelle **Studienteilnehmer**

**Ethische Voraussetzung**      **Equipoise**      Zufällige Zuordnung des  
Partienten fordert **ex-ante Gleichwertigkeit!**

2

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel

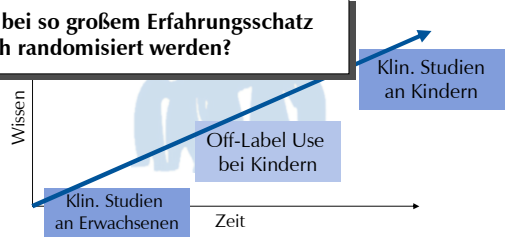
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



**Hintergrund**

**Darf bei so großem Erfahrungsschatz  
noch randomisiert werden?**

**Bisher**



**Neu**


**Kinderarzneimittelverordnung der EU**

Pharmaunternehmen müssen Daten zu Kindern präsentieren,  
um die Zulassung für ein neues Medikament zu erlangen  
⇒ Bonus: 6 Monate Patentverlängerung für Unternehmen

3

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



**Zielsetzung**

**Die Erfassung des common sense  
der ethischen Einschätzung  
in klinischer Studien mit Kindern  
durch Identifizierung von Indikatoren  
in der Publikation.**

4

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**Work-Flow**

Quantitative Erfassung des Stellenwerts von RCTs bei Kindern

Qualitative Beurteilung in Bezug auf Indikatoren ethischen Handelns

Ethik & Equipoise relevante Indikatoren

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 5

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**Randomisation bei Kindern ist ein akzeptiertes Instrument**

Neue Publikationen pro Jahr zu RCTs mit Kindern

Anzahl pro Jahr

Jahr

~ 30.000 Publikationen

~ 7.700 „Placebo“

PubMed-Suche  
Publikationstyp  
,RCT'  
Altersgruppe  
,All Child'  
1997 - 2006

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 6

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**Eingrenzung der Quantität**

1997 - 2006  
~ 30.000

2001 - 2005  
~ 16.000

**Ausgewählte Indikationsgruppen 2001-2005 nach „MeSH“**

1.	„Immune System Diseases“ [MeSH]	2109
2.	„Respiratory Tract Diseases“ [MeSH]	2036
3.	„Nervous System Diseases“ [MeSH]	2033
4.	„Bacterial Infections and Mycoses“ [MeSH]	1313
5.	„Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities“ [MeSH]	1125
...	...	...

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 7

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

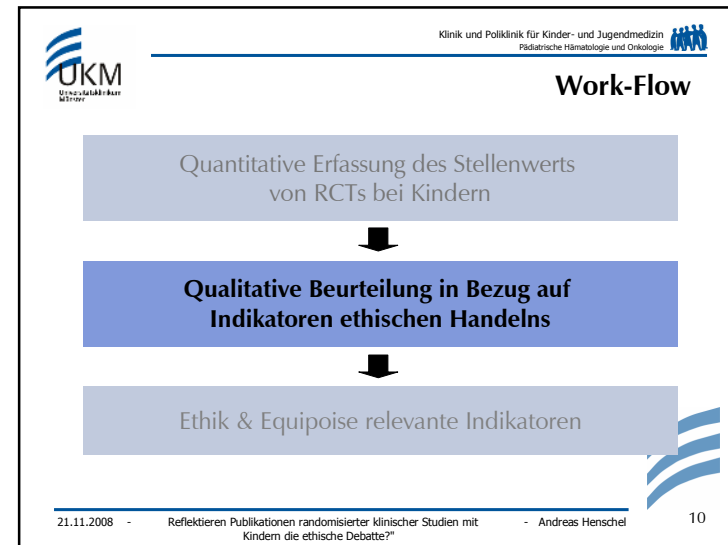
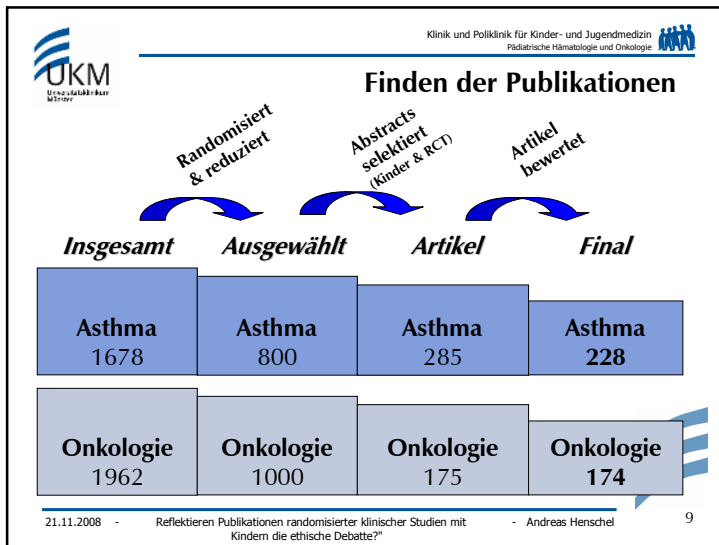
**Erfassung auch von Grenzstudien**

Suchterm ("infant"[MeSH Terms] OR infant\*) OR ("child"[MeSH Terms] OR child\*) OR ("adolescent"[MeSH Terms] OR adolescent\*) OR (newborn OR neonate\* OR kid)) AND (placebos OR double-blind OR random\* OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms]) AND ("2001"[PDAT] : "2005"[PDAT]) AND Asthma\* [bzw. AND (Lymphoproliferative Disorders OR Neoplasms)]

Asthma  
1678

Onkologie  
1962

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 8



Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

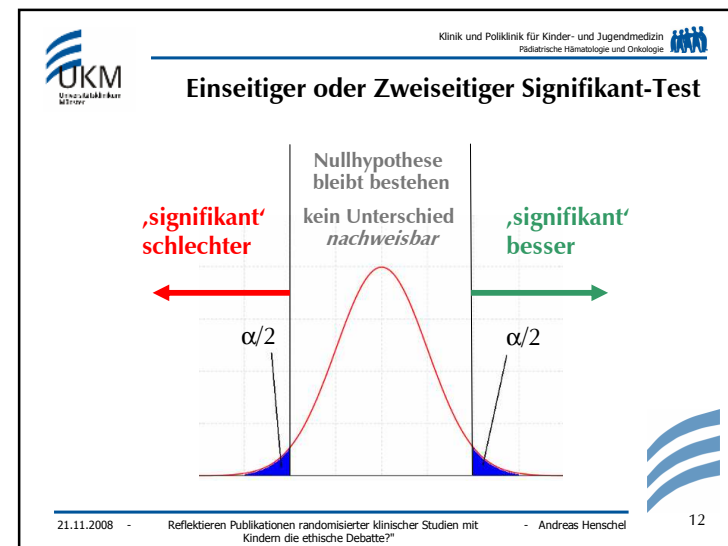
### Bewertung der Artikel-Qualität

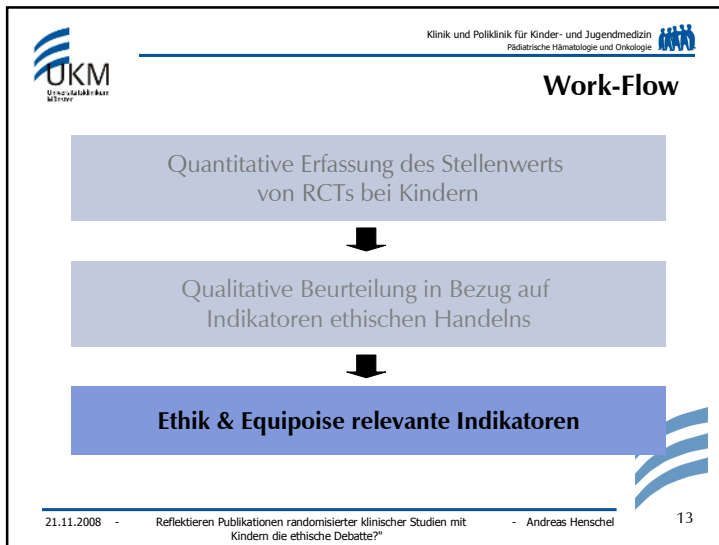
- Publikationsanweisung
- Checkliste zur Evidenzbewertung von RCTs

Indikatoren für die ethische Reflexion in den Publikationen

- Rechtfertigung für die Studie mit Kindern
- Fallzahlbestimmung
- Ethikkommissions-Votum
- Informed consent / Child assent
- Zwischenauswertungen geplant
- Ein-/Zweiseitiger Signifikanz-Test
- ...

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 11





Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**UKM**  
Universitätsklinikum  
Münster

### Themenbereich Asthma (n = 228)

#### Ethik betreffende Indikatoren im Text

<b>Ethikvotum</b>	<b>88%</b>
<b>Informed Consent</b>	<b>89%</b>
<b>Childs Assent</b>	<b>10%</b>
<b>Placebo</b> davon mit Add-On	<b>43%</b> ~60%
<b>Studienabbruchkriterien</b>	<b>1</b>
<b>Einschluß von Kindern begründet</b>	<b>sehr selten</b>

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 14

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**UKM**  
Universitätsklinikum  
Münster

### Themenbereich Asthma (n = 228)

#### Equipoise betreffende Indikatoren im Text

<b>„Equipoise“</b>	<b>0%</b>
<b>„Uncertainty“</b>	<b>3%</b>
<b>Klinischer Konflikt</b>	<b>~20%</b>
<b>Geplante Zwischenanalyse</b>	<b>3%</b>
<b>Ein-/Zweiseitiger Signifikanztest</b>	<b>5% / 30%</b>
<b>Nichtunterlegenheitsstudien</b>	<b>2%</b>

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 15

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**UKM**  
Universitätsklinikum  
Münster

### Themenbereich Asthma (n = 228)

#### Studienmethodischen Indikatoren im Text

<b>„CONSORT“</b>	<b>1%</b>
<b>CONSORT Flußdiagramm</b>	<b>19%</b>
<b>Randomisierung erklärt</b>	<b>32%</b>
<b>Primärer Endpunkt definiert</b>	<b>42%</b>
<b>Fallzahlberechnung beschrieben</b>	<b>33%</b>

21.11.2008 - Reflektieren Publikationen randomisierter klinischer Studien mit Kindern die ethische Debatte? - Andreas Henschel 16

## Themenbereich Asthma (n = 228)

### Sicherheit betreffende Indikatoren im Text

<b>Data Safety Monitoring Board</b>	<b>1%</b>
<b>Severe Adverse Events/Effects</b>	<b>23%</b>

## Zusammenfassung

- RCTs mit/ohne Placebo sind etablierte Instrumente
- Ethische Reflexion der Autoren in Publikationen selten
- Publikationsstrukturen erschweren abschließende Bewertung
- Publikation nach CONSORT-Vorgaben ist nicht die Regel
- Diskrepanz zwischen Veröffentlichung und Prüfplan oft anzunehmen

Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit