

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

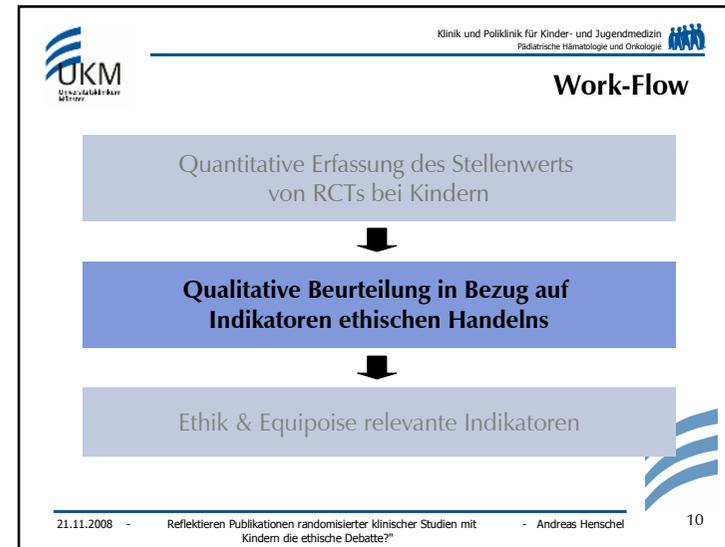
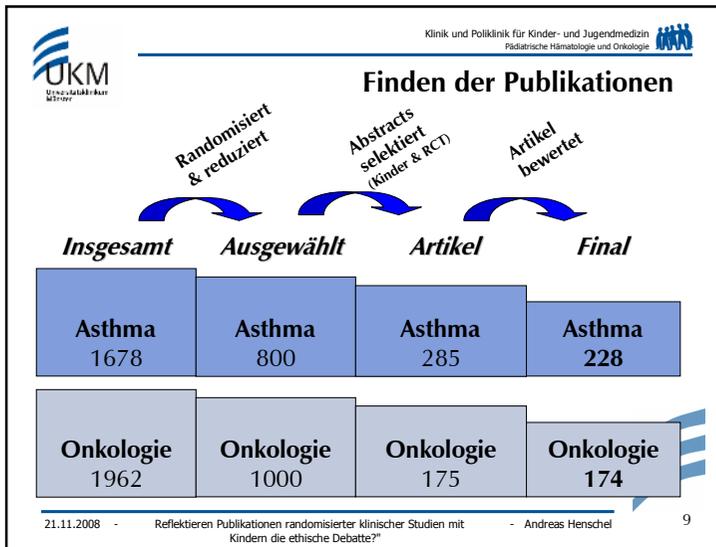
Erfassung auch von Grenzstudien

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

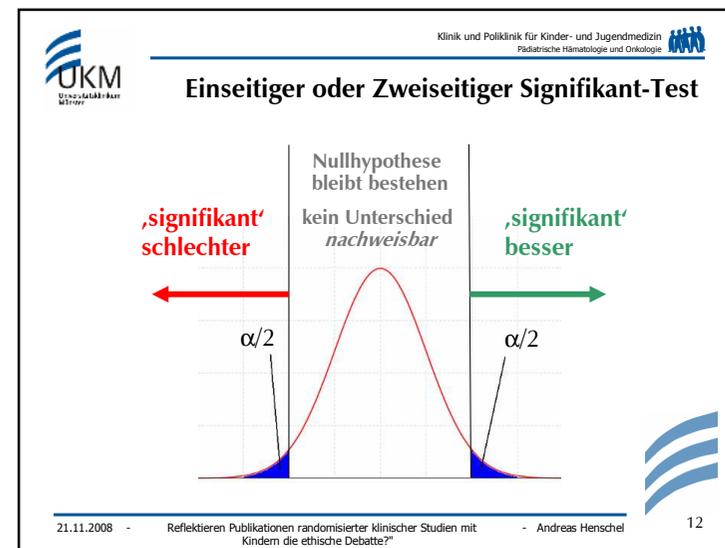


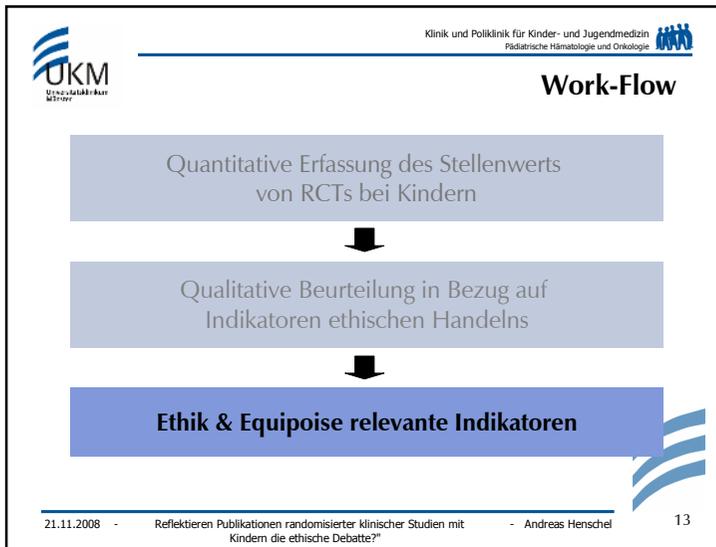
Checkliste zur Evidenzbewertung von RCTs

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

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

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

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

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

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

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

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

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