

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Randomisierte, einfach dosierte cross-over Studie zur Untersuchung der
Verabreichung von mehreren Placebo-Minitabletten bei kleinen Kindern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hannah Linderskamp

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Thomas Meissner

Zweitgutachter: Prof. Dr. Feride Kröpil

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

Klingmann V., **Linderskamp H.**, Meissner T., Mayatepek E. MD, Moeltner A., Breitkreutz J., Bosse HM., Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. J. Pediatr., October 2018, Vol. 201; 202-207

Poster-Präsentation, 9. Doktorandenkongress, Medical Research School Düsseldorf, 09.05.2018.

Zusammenfassung

Noch immer ist der Anteil an *off-label* und *unlicensed* verordneten Arzneimitteln in der Pädiatrie durch das Fehlen ausreichend evidenzbasierter Therapieoptionen und Darreichungsformen hoch. Da ein Großteil der Medikamente an Erwachsenen getestet wird, sind die Darreichungsformen oftmals weder alters- noch kindgerecht. In vorherigen Studien unserer Studiengruppe konnte gezeigt werden, dass die Akzeptanz und Schluckbarkeit einer einzelnen Minitablette bei Kindern in einem Alter zwischen 2 Tagen und 5 Jahren im Vergleich zu Sirup signifikant höher ist. Allerdings gibt es bisher nur wenige wissenschaftliche Daten über die Einnahme mehrerer Minitabletten (MTs) pro Verabreichung. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass die Akzeptanz und Schluckbarkeit einer hohen Anzahl an Minitabletten der Darreichungsform Sirup nicht unterlegen ist.

Die Akzeptanz und Schluckbarkeit mehrerer unbeschichteter Minitabletten (Durchmesser 2 mm) im Vergleich zu Glucose-Sirup wurde bei einer Gruppe von 372 Kindern in zwei verschiedenen Altersgruppen (AG 1: 6-23 Monate, N=186; AG 2: 2-5 Jahre, N=186) in einer randomisierten, einfach dosierten *cross-over* Studie verglichen. In AG 1 konnte eine Überlegenheit sowohl in der Akzeptanz (25 MTs $p<0,017$; 100 MTs $p<0,0001$) als auch in der Schluckbarkeit (25 MTs $p<0,0001$; 100 MTs $p<0,0001$) der MTs im Vergleich zum Sirup gezeigt werden. In der AG 2 war die Akzeptanz der 400 MTs ($p<0,0003$) der Akzeptanz des Sirups nicht unterlegen. Einzig die Einnahme von 100 MTs war in Akzeptanz dem Sirup unterlegen. Begründet werden konnte dies durch einen starken Periodeneffekt: Wenn MTs vor dem Sirup gegeben wurden, war die Gabe der MTs sowohl für die 100 als auch für die 400 MTs im Vergleich zum Sirup überlegen ($p<0,0001$). Die Schluckbarkeit in AG 2 der 100 MTs war der des Sirups nicht unterlegen ($p<0,01$), jedoch hat sich eine Unterlegenheit in der Schluckbarkeit der 400 MTs gegenüber der des Sirups ergeben.

Die Studie zeigt, dass die Gabe von 25 bis 100 MTs von Kindern ab 6 Monaten besser toleriert wird als Sirup. Daher sind MTs in dieser AG aufgrund ihrer Sicherheit und Zuverlässigkeit geeigneter als Sirup. Kinder zwischen 2 und 6 Jahren sind in der Lage, eine höhere Anzahl an MTs zu akzeptieren, jedoch wird mit 400 MTs die Grenze der Schluckbarkeit erreicht. Minitabletten eröffnen die Perspektive für die weltweite Einführung kleiner, fester Arzneimittelformulierungen für Kinder, wodurch das Paradigma weiter von flüssigen auf feste Arzneimittelformulierungen verschoben wird.

Abstract

There is a paucity of evidence based therapeutical options when it comes to oral dosage forms in pediatric care. The proportion of off-label and unlicensed medicines for children and adolescents is still high. As most medicines are tested in adults, these oral dosage forms are not suitable for children. In former clinical trials, our research group could demonstrate that the acceptance and swallowability of a single minitabket in children between 2 days and 5 years is higher than that of the syrup. However, there is little data on the ingestion of multiple minitabkets among young children. The objective of the author was to generate valid data to show that the acceptability and swallowability of a large number of minitabkets (MTs) is not inferior to syrup.

Acceptability and swallowability of multiple drug-free minitabkets (diameter 2 mm) administration were compared to glucose syrup in 372 children of two age groups (AG 1: 6-23 months, N=186; AG 2: 2-5 years, N=186) in a randomized, single-dose, cross-over study. Superiority was demonstrated in AG 1 (6-23 months) for acceptability (25 MTs $p<0,017$; 100 MTs $p<0,0001$) and swallowability (25 MTs $p<0,0001$ and 100 MTs $p<0,0001$) in comparison to syrup. Non-inferiority of acceptability was only found for 400 MTs ($p<0,0003$) in age group 2 (2 to 5 years). However, the acceptability of the 100 MTs was inferior to the syrup. Subgroup analysis revealed a strong sequential effect: if only comparing MTs when given as the first dose, superiority was found for 100 MTs and 400 MTs over syrup (both $p<0,0001$). The swallowability in AG 2 of 100 MTs was not inferior in comparison to syrup ($p<0,01$), however a non-inferiority could not be demonstrated for 400 MTs.

The administration of 25 to 100 MTs was better tolerated in younger children from 6 months in comparison to syrup. Therefore, based on the safety and reliability of MTs, they are more suitable than syrup in this age group. Older children aged 2 to 6 years are able to take a number of MTs. However, it seems that a limit has been reached with a number of 400 MTs. Minitabkets open the perspective for introducing small-sized solid drug formulations for all children, thus, further shifting the paradigm from liquid toward small-sized solid drug formulations.

Abkürzungsverzeichnis

ADR(s)	Adverse drug reaction(s)
AG	Altersgruppe
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPCA	Best Pharmaceuticals for Children Act
CRF	Case Report Form
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P 450
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien
KI	Konfidenzintervall
EU	Europäische Union
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FDAMA	Food and Drug Administration Modernization Act
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICH	International Conference of Harmonisation
KKS	Koordinationszentrum für Klinische Studien
MT(s)	Minitablette(n)
PDCO	Paediatric committee
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP(s)	Paediatric Investigation Plan(s)
PREA	Pediatric Research Equity Act
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation

SAE(s)	Severe adverse event(s)
SAS	Statistical Analysis System (software)
TN	Teilnehmer
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Problematik in der Arzneimittelforschung und rechtliche Rahmenbedingungen	1
1.1.1 Hintergrund.....	1
1.1.2 Gründe für den Mangel an pädiatrischen Studien	1
1.1.3 Rechtliche Reglementierungen.....	3
1.1.4 Veränderungen durch die Kinderarzneimittelverordnung.....	7
1.1.5 Prozess der klinischen Prüfung.....	8
1.2 Physiologie des Kindes.....	9
1.3 Off-label and Unlicensed Use	15
1.3.1 Datenlage	16
1.3.2 Unerwünschte Wirkungen	17
1.4 Darreichungsformen in der Pädiatrie.....	17
1.4.1 Verabreichungswege	19
1.4.2 Arzneimittelträger und Geschmacksmaskierung.....	22
1.4.3 Arzneimittelmanipulation.....	23
1.4.4 Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen.....	24
1.5 Minitabletten.....	25
1.5.1 Klinischen Studien zur Akzeptanz und Schluckbarkeit von Minitabletten anderer Arbeitsgruppen	26
1.5.2 Studien der Forschungsgruppe	27
2 Ziele der Arbeit	29
2.1 Primärer Endpunkt.....	29
2.2 Sekundäre Endpunkte	29
3 Material und Methoden	31
3.1 Material.....	31
3.1.1 Minitabletten.....	31
3.1.2 Glucose-Sirup	32

3.1.3	Verantwortung für die benötigten Materialien	33
3.1.4	Lagerung der klinischen Materialien.....	33
3.2	Methoden.....	33
3.2.1	Studiendesign	33
3.2.2	Studienpopulation.....	34
3.2.3	Durchführung und Beurteilungskriterien	36
3.2.4	Sicherheitsvariablen.....	39
3.2.5	Dauer der Studie	40
3.2.6	Statistische Auswertung	40
3.2.7	Ethische und gesetzliche Rahmenbedingungen.....	41
3.3	Zusammenarbeit	42
4	Ergebnisse	44
4.1	Teilnahme und Ablehnung	44
4.2	Akzeptanz	46
4.3	Schluckbarkeit	49
4.4	Übriglassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken.....	50
4.5	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der untersuchten Parameter	54
4.6	Sicherheit	55
4.7	Vehikel	56
5	Diskussion	58
6	Schlussfolgerung.....	65
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	66
8	Anhang.....	75
8.1	Studienprotokoll	75
8.2	Teilnehmerinformation.....	106
8.3	Einverständniserklärung	108
8.4	Komik.....	110

1 Einleitung

1.1 Problematik in der Arzneimittelforschung und rechtliche Rahmenbedingungen

1.1.1 Hintergrund

Die Population der Kinder und Jugendlichen stellt eine sehr heterogene Gruppe dar, weil sie sowohl Früh- und Neugeborene als auch Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr einschließt (1). Im Laufe der Entwicklung vom Neugeborenen zum Erwachsenen verändern sich neben dem Gesamtkörpervolumen auch der Metabolismus und damit die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Arzneimitteln. Dies stellt eine große Herausforderung für die Arzneimitteltherapie dar, denn „(...) Dosis und Wirkung verhalten sich nicht proportional zu Körpergewicht oder Körperoberfläche.“ (2). Aus diesem Grund ist es schwierig, eine Vorhersage der Dosis eines Medikaments bei einer bestimmten Alters- oder Entwicklungsgruppe zu treffen. Die Dosis kann nicht durch Linearisierung der Parameter ermittelt werden (2). Dies wird jedoch aufgrund fehlender Informationen oftmals durchgeführt, da in vielen Fällen nur Medikamenteninformationen für Erwachsene zur Verfügung stehen (3). Ebenso treten bestimmte Krankheitsbilder entweder nur bei pädiatrischen Patienten auf oder zeichnen sich durch einen abweichenden Krankheitsverlauf im Vergleich zu Erwachsenen aus. Daher wird die Mehrzahl der an Kindern verabreichten Medikamente *off-label* verordnet (3–7). Hieraus folgt, dass Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln für die pädiatrische Population zumeist fehlend sind. Durch den *off-label* Gebrauch steigt das Risiko an unbekanntem Nebenwirkungen, mangelnder Wirksamkeit und unbekanntem Interaktionen (8–10). Des Weiteren sind nicht alle Arzneimittel in kind- und altersgerechter Form verfügbar, mit dem Ergebnis, dass Tabletten zerbrochen und geteilt, aufgelöst, gemörsert oder verdünnt werden. Hierdurch kann es sowohl zu Über- und Unterdosierung als auch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen (1,11).

1.1.2 Gründe für den Mangel an pädiatrischen Studien

Der Mangel an Forschung in der Pädiatrie hat sowohl ökonomische als auch ethische Gründe (1,11–15). Zum einen ist das Patientenkollektiv kleiner im Vergleich zum Kollektiv der Erwachsenen. So lag beispielsweise im Jahre 2015 der Anteil der unter 15-jährigen in der europäischen Bevölkerung bei 15,6% (16). Dies impliziert, dass die Entwicklung und die Forschung am pädiatrischen Kollektiv bei pharmazeutischen Un-

ternehmen, die vor allem nach marktwirtschaftlichen Grundsätzen handeln, einen geringeren Stellenwert einnehmen, da sich geringere finanzielle Gewinne realisieren lassen (11,15). Die Pharmakonzerne erzielen die höchsten Umsätze mit Pharmaka gegen Krebserkrankungen sowie mit Medikamenten, die bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden. Dies sind Erkrankungen, die vor allem im Erwachsenenalter auftreten. Zum anderen kommen viele weitere Erkrankungen in der Pädiatrie selten vor, was bedeutet, dass weniger Patienten für klinische Studien zur Verfügung stehen (2,15). Die Teilnahme von einer höheren Anzahl an Ärzten und Kliniken ist nötig, um signifikante Patientenzahlen und Studienergebnisse zu erhalten. Dies ist mit erhöhten Kosten und einem großen zeitlichen Aufwand verbunden. Ebenfalls müssen bei der Rekrutierung von Probanden strenge Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden. Dabei besteht zum einen eine zusätzliche Schwierigkeit in der Rekrutierung von Probanden darin, dass die Erziehungsberechtigten überzeugt und aufgeklärt werden müssen (13,15,17,18). Viele Erziehungsberechtigte befürworten durchaus Studien für Kinder, lehnen aber die Teilnahme ihres Kindes ab. Gründe hierfür liegen vor allem darin, dass eine Vielzahl von Eltern die Sorge teilen, dass der zu testende Wirkstoff negative Auswirkungen auf die Gesundheit ihres Kindes haben könnte. Eine weitere Sorge besteht darin, dass das Kind durch die Studie zu großen Belastungen erfährt. Zudem stellt für einige Eltern der zeitliche Aufwand der Studie ein Hindernis dar. Aufgrund von Arbeit und/oder Betreuung von Geschwisterkindern sowie mangelnder Mobilität, ist die Fahrt in die Klinik zum Teil nicht möglich (18). Zum anderen wird der Bevölkerungsgruppe der Kinder in der klinischen Forschung besonderen Schutz gewährt. „Da Kinder weit über ihre ersten Lebensjahre hinaus auf Fürsorge und Betreuung angewiesen sind, sind sie besonders schutzbedürftig.“ (13). Daher gelten Kinder als vulnerable Gruppe (12,14,19). Ethisch gesehen unterscheiden sich Kinder und Jugendliche von erwachsenen Studienteilnehmern durch ihre Einwilligungsunfähigkeit. Dieser Schutz wird in Deutschland durch das Arzneimittelgesetz (AMG) (20) und ethische Empfehlungen gewährleistet. Diese ethischen Reglementierungen sind in „*The Declaration of Helsinki*“ (21) in der „*ICH Topic E11 Guideline*“ (22) und der Richtlinie der EMA „*Guideline for good clinical practice E6*“ (23) schriftlich festgehalten. Unter *Good Clinical Practice* (GCP) „(...) versteht man einen international akzeptierten, ethischen und wissenschaftlichen Qualitätsstandard für die Planung, Durchführung und Dokumentation von Arzneimittelzulassungsstudien beim Menschen.“ (24). Die Deklaration von Helsinki beispielsweise besagt in Abschnitt 17, dass Nutzen und Risiko sowie Belastungen einer

klinischen Studie regelmäßig evaluiert und Letzteres so niedrig wie möglich gehalten werden muss (21). Ein wichtiges Augenmerk wird auf die Einwilligung in die klinische Studie gelegt. Nicht nur die Einwilligung beider Eltern, sondern auch altersgerechte Informationen und die Zustimmung des Kindes sind notwendig (15,17,18,22). Entsprechend der Entwicklung des Kindes muss die Aufklärung in einer Sprach- und Wortwahl erfolgen, die es dem Minderjährigen erlaubt, die Durchführung und das Ziel der Studie sowie Nutzen und Risiko zu verstehen. „Bei Kindern ab 7 Jahren erfolgt sie in Form einer schriftlichen Patienteninformation (mit Schaubildern für Kinder) und einem Gespräch mit dem Arzt, der dem Kind erklärt, was passieren soll. Dieses Gespräch findet zusammen mit den Eltern statt. Bei Kindern unter 7 Jahren erfolgt ein Gespräch mit dem Arzt, der dem Kind erklärt, was passieren soll.“ (17).

1.1.3 Rechtliche Reglementierungen

In den letzten Jahren hat die Sensibilität für die Problematik des hohen *off-label* Gebrauchs und des Fehlens an kind- und altersgerechten Arzneiformen weltweit zugenommen (25). Daher wurden sowohl in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) als auch in Europa neue Gesetzesentwürfe und Richtlinien verabschiedet und eingeführt.

In den USA ist die „*Food and Drug Administration*“ (FDA) u. a. für die wissenschaftlichen Zusammenhänge und Qualitätsaspekte der Medikamentenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich (15,25). Sie prüft die Herstellung, Kennzeichnung und Sicherheit von Arzneimitteln und biologischen Produkten und setzt seit 1979 die regulatorischen Rahmenbedingungen in der Pädiatrie fest. „Die US-Regierung unterstütze die Entwicklung hin zu einer rationalen Arzneimitteltherapie bei Kindern durch eine Reihe von Gesetzen, denn Appelle an die pharmazeutische Industrie, ihre Firmenpolitik freiwillig zu ändern, waren nicht auf fruchtbaren Boden gefallen.“ (26). Daher schaffte die FDA im Jahre 1983 mit dem „*Orphan Drug Act*“ erstmals Anreize für die Arzneimittelhersteller bei der Durchführung von Arzneimittelstudien für Patienten mit seltenen Erkrankungen. Zudem wurde 1994 die „*Pediatric Labeling Rule*“ veröffentlicht. Sie verpflichtete Pharmaunternehmen dazu, gezielt Studien durchzuführen, die zu einer Erhöhung der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie beitragen sollten. Auch ermöglichte sie die Kennzeichnung von Arzneien für den pädiatrischen Gebrauch – basierend auf Erkenntnissen der Wirksamkeit des Arzneimittels bei Erwachsenen und zusätzlich durch klinische Studien bei Kindern. Durch diese konnten Aussagen sowohl

über die Pharmakodynamik als auch über die Pharmakokinetik eines Pharmakons getroffen werden (27). Da das Konzept der „*Pediatric Labeling Rule*“ allerdings auf freiwilliger Basis beruhte und die Anzahl an Arzneien für Kinder nicht wie gewünscht stieg, wurde von der FDA die „*Pediatric Rule*“ (28) im Jahr 1997 beantragt und schließlich 1998 in Kraft gesetzt (27,28). Hierdurch wurde die Einführung einer pädiatrischen Kennzeichnung von neuen Medikamenten, die in der Pädiatrie bereits genutzt wurden oder die einen therapeutischen Nutzen für die Kinder und Jugendliche besitzen, von der FDA angestrebt. Weiter wurden durch diese Regelung Arzneimittelhersteller aufgefordert, Anträge auf Zulassung einzureichen und es sollten Standards für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Arzneimitteltherapie bei Kindern und Jugendlichen entwickelt werden. Im gleichen Jahr wurden mit dem „*Food and Drug Administration Modernization Act*“ (FDAMA) weitere Anreize für pädiatrische Arzneimittelstudien geschaffen. Die „*Pediatric Exclusivity Provision*“ gewährte die Verlängerung des Patentschutzes eines Medikamentes um sechs Monate, falls der Arzneimittelhersteller durch klinische Studien das Medikament an Kindern testet und zulässt (29). Seit 2000 ist es zudem verpflichtend für pharmazeutische Unternehmen, pädiatrische Daten vorzulegen, sobald ein Antrag auf Neuzulassung oder eine Indikationserweiterung gestellt wurde (30). Weitere finanzielle Mittel für pädiatrische Studien wurden Anfang 2002 durch Inkrafttreten des „*Best Pharmaceutical for Children Act*“ (BPCA) zur Verfügung gestellt. Ein Jahr später wurde mit dem „*Pediatric Research Equity Act*“ (PREA) von der FDA gefordert, dass Firmen klinische Studien nach Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln für Kinder beurteilen und kindgerechte Formulierungen entwickeln (13,27). „Die FDA wurde ermächtigt, bei Neuzulassungen, Indikationserweiterungen und neuen Darreichungsformen, die Durchführung von klinischen Studien an Kindern zu verlangen.“ (30). Durch diese Reglementierungen konnte die Anzahl an Zulassungen kindgerechter Arzneimittel in den USA erhöht werden und ein Anstieg an klinischen Studien von Kindern und Jugendlichen war zu verzeichnen (31).

Analog zu den Veränderungen von Gesetzen und Richtlinien in der Arzneimittelforschung in der Kinder- und Jugendmedizin in Amerika änderte sich auch die Sichtweise auf diese Thematik in Europa. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sah die Notwendigkeit in der Entwicklung von Arzneimitteln und Durchführung klinischer Studien in der Pädiatrie gegeben. Nachdem 1997 Experten der Europäischen Kommission über die Mängel der Arzneimittelenwicklung in der Pädiatrie diskutierten, wurden neue

Ideen, Anreize und Gesetze für die Pharmaindustrie diskutiert (26,31). Im Jahr 2000 veröffentlichte die internationale „*Conference of Harmonisation*“ (ICH) die E11-Richtlinie „*Clinical Investigation of medicinal product in the paediatric population*“ (32), die 2001 europaweit eingeführt wurde und den aktuellen Wissensstand in Bezug auf Durchführung und Planung von klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen darstellte. Im Dezember 2000 forderte der europäische Gesundheitsrat die europäische Kommission dazu auf, ein Augenmerk besonders auf die Probleme des Gebrauchs von ungenehmigten Arzneimitteln im Kindesalter zu legen. Im selben Jahr wurde daher das Dokument „*Better medicines for children-proposed regulatory action in paediatric medicinal products*“ veröffentlicht und in der EU die GCP-Richtlinie 2001/20/EG eingeführt (25). Diese Richtlinie erlaubte erstmals klinische Studien an Kindern, wenn diese einen Nutzen für die gesamte Gruppe generieren (30). 2002 wurde zudem das Konsultationspapier „*Better Medicines for Children*“ der Europäischen Kommission veröffentlicht. Es beinhaltet „(...) ein verlängertes Schutzrecht für neue Arzneimittel, Unterlagenschutz für Kinderarzneimittel mit älteren Wirkstoffen sowie ein Netzwerk für pädiatrische Studien (...)“ (30). Weiter gab es 2004 eine Änderung im Arzneimittelgesetz, welches von nun an die Teilnahme von Kindern an Placebo-Studien erlaubte und die Voraussetzung für klinische Studien mit Minderjährigen verbesserte (17). Schließlich wurde am 12.12.2006 in Europa die Verordnung für Kinderarzneimittel (Nr. 1901/2006) (33) des europäischen Parlamentes und Rates verabschiedet, die 2007 in Kraft trat. Dadurch wurden die Versorgungslücken in der Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche verbessert und die Zugänglichkeit von Kinderarzneimitteln erhöht. Übergeordnetes Ziel dieser Verordnung war die Sicherung von Qualität, Effizienz und Wirksamkeit von Medikamenten für Kinder. Zudem sollten hierdurch Anreize für die Forschung geschaffen werden, um die Entwicklung von kindgerechten Arzneimitteln voranzutreiben. „Im Einzelnen verpflichtet sie die pharmazeutischen Hersteller, neue Medikamente, deren Indikationsbereiche auch Kinder betreffen, pädiatrischen Tests zu unterziehen und bei entsprechend positiven Ergebnissen eine Zulassung auch für Kinder anzustreben.“ (34). Dementsprechend muss für jede Substanz, für die die Marktzulassung beantragt wird, ein pädiatrisches Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan*; PIP) vorgelegt werden (2). Mittels dieser pädiatrischen Prüfpläne soll erreicht werden, dass neue Arzneimittel für Kinder und Jugendliche so früh wie möglich für die entsprechende Therapie zugelassen und die Zugänglichkeit kindgerechter Arzneimittel in Europa erhöht wird. Dabei müssen die Prüfpläne festgelegte Informationen, wie bei-

spielsweise eine Beschreibung der geplanten klinische Studie oder Modellierung, Überblick über die verfügbaren medizinischen Daten, vorgeschlagene Daten, etc. enthalten (35). Die detaillierte Bearbeitung dieser Prüfpläne wird durch den Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee*; PDCO) der EMA geregelt (37,38). Das PDCO setzt sich aus je einem Mitglied und einem Vertreter pro EU-Mitgliedsstaat zusammen. Dabei werden fünf Mitglieder mit ihren Vertretern direkt vom Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)) bestimmt. Des Weiteren sind je drei Vertreter aus der Ärzteschaft sowie von Patientenorganisationen im Pädiatrieausschuss vertreten (39). Im Gegenzug zur Beantragung des PIP erhalten die Pharmaunternehmen einen Anspruch auf verlängerte Zeiten der Marktexklusivität. Patentgeschützte Arzneien erhalten eine Verlängerung des Patentschutzes von sechs Monaten für die Vermarktung des Arzneimittels – unabhängig davon, ob die Kinderstudie zu einer Zulassung für Kinder führt oder nicht (2). Für nicht patentrechtlich geschützte Wirkstoffe erhalten Pharmaunternehmen im Rahmen der sogenannten „*Paediatric Use Marketing Authorization*“ (PUMA) einen Vermarktungsschutz von zehn Jahren, „(...) wenn sie Daten in der Kinderpopulation im Rahmen eines Kinderprüfplans erheben.“ (18). Die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (*Paediatric use marketing authorisation*; PUMA) ist eine neue Form der Arzneimittelzulassung. „Diese besondere, zusätzliche Genehmigung kann für jedes Arzneimittel erteilt werden, welches bereits für Erwachsene zugelassen ist, und für das eine weitere Zulassung ausschließlich für die Verwendung in der pädiatrischen Bevölkerung beantragt wird. Diese Genehmigung muss nicht alle pädiatrischen Altersgruppen umfassen, sondern kann sich gezielt auf die Entwicklung einer spezifischen Darreichungsform konzentrieren.“ (40).

Die Änderungen in Amerika und Europa reflektieren eine neue Denkweise der medizinischen Wissenschaft in Bezug auf die Teilnahme von Kindern und Jugendlichen in klinischen Studien und die Möglichkeit von alters- und kindgerechten Formulierungen. Es setzte sich mehr und mehr die Erkenntnis durch, dass durch die Forschung in der Pädiatrie eine bessere, effizientere, kindgerechtere und sicherere Therapie für die verschiedenen Altersgruppen möglich ist. Unterstrichen wird diese Entwicklung durch folgende Aussage: „Bis 2007 galt: Kinder sollen vor klinischen Studien geschützt werden. Ab 2007 gilt: Kinder sollen durch klinische Studien geschützt werden.“ (17).

1.1.4 Veränderungen durch die Kinderarzneimittelverordnung

Die EMA veröffentlichte im Mai 2016 einen Bericht über Änderungen, die seit dem Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung erkennbar sind (41). Ausgewertet wurden neben der Anzahl der Anträge an pädiatrischen Prüfkonzepten, die Anzahl der zugelassenen Medikamente, die Anzahl der pädiatrischen Studien, die PUMA-Zulassungen sowie Probleme in der Entwicklung altersgerechter Formulierungen.

Die Anzahl der Anträge von Pädiatrischen Prüfkonzepten ist im Vergleich zu 2013 mit 480 Anträgen und 2014 mit 485 Anträgen im Jahr 2015 auf 515 gestiegen (41). Von diesen fielen im Jahr 2015 99 Prüfungen positiv aus. Insgesamt waren 2015 60% aller Prüfpläne abgeschlossen. Zwischen den Jahren 2007 und 2015 haben „(...) 238 neue Medikamente für die Anwendung bei Kindern und 39 kindgerechte Darreichungsformen (...)“ (2) innerhalb der EU die Zulassung für die Behandlung in der Pädiatrie erhalten. Ebenfalls erhöhten sich der Anteil klinischer Studien und die Anzahl der teilnehmenden Kinder. Vor der Zulassung der Kinderarzneimittelverordnung wurden 340 klinischen Studien im Jahr 2006 in der Pädiatrie durchgeführt. Von Jahr zu Jahr stieg die Studienanzahl bis auf 763 im Jahr 2015 (41). Dabei kam es vor allem zu einer Erhöhung der Anzahl an teilnehmenden Früh- und Neugeborenen, die vor 2008 normalerweise gar nicht in Studien einbezogen wurden. Nahmen 2006 insgesamt 3.648 Kinder an Studien teil, erhöhte sich die Anzahl auf über 200.000 im Jahr 2015 (41).

Trotz dieser positiven Veränderungen, die durch die Kinderarzneimittelverordnung hervorgerufen worden sind, ist die Pharmaindustrie primär noch immer an der Erwachsenenmedizin orientiert. Exemplarisch hierfür steht der Fachbereich der pädiatrischen Onkologie. In einem Bericht des deutschen Ärzteblattes, in dem der PDCO-Vorsitzende und Kinderarzt Dr. Mentzer (3) interviewt wurde, erläutert dieser Veränderungen, die seit 2006 eingetreten sind. „Nachholbedarf gibt es (...) vor allem in den Bereichen pädiatrische Onkologie und Neonatologie. Die dort auftretenden Erkrankungen oder Tumorformen kämen bei Erwachsenen kaum oder gar nicht vor. Damit spielten sie auch in der Arzneimittelentwicklung nur eine sehr untergeordnete Rolle. Denn die Forschung und Entwicklung von Medikamenten orientiere sich nach wie vor primär an Erwachsenen.“ (3). Aufgrund dieser Tatsache wurde im EU-Parlament im Dezember 2016 eine Forderung von höheren finanziellen Anreizen für die Pharmaindustrie gestellt, damit Lücken in der Versorgung von Neu- und Frühgeborenen sowie onkologischer Patienten

verbessert wird. Weiterhin gab es bis 2016 insgesamt drei PUMA-Zulassungen (3,42). Midazolam (Buccolam[®]), Propranolol (Hemangirol[®]) sowie Glycopyrronium (Sialanar[®]) erhielten Marktzulassung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (42).

1.1.5 Prozess der klinischen Prüfung

Bevor die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen erteilt werden darf, muss eine klinische Prüfung durchgeführt werden. Regularien dieser klinischen Prüfung sind für Deutschland im Arzneimittelgesetz (20), in der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (21) und in den Richtlinien für eine „*Good Clinical Practice for Trials on Medical Products*“ (GCP-Richtlinien) (23) zusammengefasst. Im Vorfeld einer jeden klinischen Studie ist es notwendig, die Durchführung dieser durch eine unabhängige Ethikkommission sowie von der Arzneimittelbehörde genehmigen zu lassen (3). In Deutschland ist die Arzneimittelbehörde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (18). Während das BfArM für die Zulassung und Kontrolle von niedermolekular hergestellten Arzneimitteln und Medizinprodukten zuständig ist, ist das PEI für die Zulassung biologischer Arzneimittel (z. B. Impfstoffe) verantwortlich. Bis zur endgültigen Marktzulassung müssen vier Arzneimittelentwicklungsstufen durchlaufen werden (3,18,43). Am Ende dieses für jedes Medikament verpflichtenden Prozesses entstehen die für die Produktlizenz relevanten Informationen zu Indikation, Kontraindikation, Dosierempfehlung, möglichen Nebenwirkungen und Applikationsform. In Phase I-Studien wird der zu testende neue Wirkstoff an gesunden, freiwilligen Erwachsenen getestet. Es wird geprüft, wie die Verstoffwechslung des zu testenden Wirkstoffs verläuft und ab welcher Dosis Nebenwirkungen auftreten (3). Eine Festlegung eines Kinderstudienplans durch die Zulassungsbehörde, erfolgt nach Abschluss der Phase I-Studie für Erwachsene (3). Somit beginnen Studien an Kindern in den meisten Fällen erst im Anschluss an denen von Erwachsenen. In Phase II-Studien werden erstmals Patienten mit entsprechender Erkrankung einbezogen (18). Hier werden sowohl die Verträglichkeit und die Wirkungsweise als auch potentielle Nebenwirkungen sowie die optimale Dosierung des Wirkstoffs untersucht (3,43). In Studien der Phase III wird der Probandenkreis um mehrere tausend Patienten erweitert, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei einer höheren Anzahl an Patienten und über einen längeren Zeitraum darzulegen. Außerdem wird die Wechselwirkung zu anderen Medikamenten betrachtet (3,18,43). Nach der Zulassung schließt sich die Phase IV an, in der das Arzneimittel spezifisch hinsichtlich seltener

Nebenwirkungen, Zwischenfällen und Interaktionen mit anderen Mitteln untersucht wird (3). In der Regel werden, wie bereits oben genannt, klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen erst begonnen, wenn die zweite Phase bei Erwachsenen abgeschlossen ist. Eine Ausnahme stellen lebensbedrohliche Erkrankungen dar, bei denen es erforderlich sein kann, dass neue Wirkstoffe zeitgleich mit Erwachsenen erprobt werden (18). Arzneimittel für Erkrankungen, die nur im Kindesalter auftreten, werden ab Phase II entwickelt. Wenn alle Phasen erfolgreich durchlaufen worden sind, kann die Beantragung der Zulassung bei der EMA erfolgen. In einigen Fällen kann dieser Antrag auch beim BfArM und PEI erhoben werden. Die Bearbeitung der Zulassungsunterlagen eines neuen Arzneimittels bei der EMA erfolgt durch zwei nationale Zulassungsbehörden in der EU. Nachdem die Bearbeitung abgeschlossen ist, wird das Ergebnis zurück an die EMA geleitet. Das wissenschaftliche Gremium CHMP (*Committee for Medicinal products for Human Use*) der EMA empfiehlt im Verlauf entweder die Zulassung oder die Zurückweisung des Arzneimittels (18). Die Erteilung der endgültigen Zulassung wird schließlich durch die Europäische Kommission durchgeführt. Nach der Marktzulassung eines neuen Medikaments können weitere Phase II- und III-Studien folgen, „(...) z. B. wenn erprobt werden soll, ob das Präparat auch gegen eine andere Krankheit eingesetzt werden kann oder wenn eine neue Anwendungsart für den Wirkstoff entwickelt wird.“ (18).

1.2 Physiologie des Kindes

Sowohl in anatomischer als auch physiologischer und pathophysiologischer Hinsicht gibt es große Unterschiede zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen. Kinder durchwandern mindestens fünf Entwicklungsphasen (44), wobei es in jeder Phase zu Veränderungen der Körperreife kommt.

Auf internationaler Ebene wurden für die Arzneimittelwirkung folgende Stadien der Entwicklung definiert (44):

- das Frühgeborene mit der Phase des reinen Überlebens aufgrund seiner extremen Unreife,
- das Neugeborene mit der Anpassungsphase nach der Geburt,
- das Kleinkind mit der Phase der Proliferation und Wachstum,
- das Schulkind mit der Phase des Differenzierens und Trainierens,

- der Adoleszent mit dem Gewinn der Reproduktionsfähigkeit und endgültigen Körpergröße.

Ähnlich zu diesen Entwicklungsstadien werden Kinder gemäß der ICH in fünf verschiedenen Altersgruppen eingeteilt (22):

- *preterm newborn infants*,
- *term newborn infants* (0 bis 28 Tage),
- *infants and toddlers* (> 28 Tage bis 23 Monate),
- *children* (2 bis 11 Jahre),
- *adolescents* (12 bis 16 bzw. 18 Jahre, regionale Unterschiede).

Im Verlauf dieser Entwicklungsstufen verändern sich die physiologischen Prozesse. Es ergeben sich Veränderungen in der Aufnahme, der Verteilung, der Absorption und der Ausscheidung von Medikamenten (1,44-55). Da diese Prozesse einer starken interindividuellen Schwankung unterliegen und nicht linear verlaufen, kann die Dosisberechnung nicht auf Basis der Daten der Erwachsenentherapie erfolgen (2,44). Dies muss in der Dosierung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen beachtet werden. „Lange Zeit ist versucht worden, allein über lineare Extrapolationen aus für Erwachsene verwendeten Schemata die für Kinder korrekten Dosierungen zu bestimmen. Ein schon als historisch zu bezeichnendes Beispiel für die Unzulänglichkeit dieser Methoden ist das durch das Antibiotikum Chloramphenicol verursachte Grau-Syndrom, das im Jahr 1959 bei Neugeborenen beobachtet wurde.“ (31). Dieses Krankheitsbild wurde durch eine extrapolierte Dosierung, die eine massive Überdosierung darstellte, verursacht (31). Klinisch präsentierten sich die Patienten mit einer gräulichen Verfärbung der Haut, Hypothermie, Zyanose, Atemdepression und Kreislaufkollaps. Dieser Fall zeigt, dass die verschiedenen Entwicklungsprozesse eines Kindes in der Arzneimitteltherapie beachtet werden müssen, um Nebenwirkungen, beispielsweise durch Akkumulation von Metaboliten, zu vermeiden und die Sicherheit in der Arzneitherapie zu erhöhen. Im Folgenden werden Veränderungen der Verteilung, der Elimination sowie der Re- und Absorption von Arzneimitteln während der Entwicklung erläutert.

Verteilung

Der Wasseranteil am Gesamtkörpergewicht beträgt beim Neugeborenen 80-90%, während er beim Erwachsenen einen Anteil von 55-60% ausmacht (49). Dabei beträgt der Wasseranteil extrazellulär bei einem Neugeborenen etwa 45% und bei Erwachsenen 20% (49). Aufgrund des erhöhten Wasseranteils weicht die Verteilung von Arzneistoffen bei Kindern von der eines Erwachsenen deutlich ab. Erst mit zunehmendem Alter verteilt sich das Wasser vom Extra- in den Intrazellularraum, wobei der Gesamtkörperwasseranteil abnimmt (1). Deshalb sind das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit hydrophiler Pharmaka vergrößert bzw. verlängert und die Plasmakonzentration erniedrigt. Ein Großteil, der an Kindern verabreichten Arzneistoffe sind hydrophil und haben dementsprechend eine hohe Verteilung im Extrazellularraum (1,31,47). Um einen wirksamen Plasmaspiegel zu erreichen, müssen solch hydrophile Substanzen bei Früh- und Neugeborenen höher dosiert werden als bei Erwachsenen (48). Im Gegensatz zur hohen Hydrophilie des Körpers des Neugeborenen, besitzt dieser einen geringen Muskel- und Fettanteil. Der Fettanteil eines Frühgeborenen beträgt 3% des Körpergewichts, wohingegen dieser bei Neugeborenen 12% beträgt (48). Im Vergleich hierzu besitzen Kinder in einem Alter von 5 Jahren einen knapp doppelt so hohen Fettanteil wie Neugeborene. Der Fettanteil bei Erwachsenen beläuft sich auf 20% bis 30% (48). Dies führt zu einer Verringerung des Verteilungsvolumens lipophiler Arzneien (46). Der Grad der Hydrophilie eines Stoffes bestimmt neben der Verteilung in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers auch die Wechselwirkung mit Plasmaproteinen. „Neugeborene und Säuglinge verfügen über weniger Albumin im Blut, so dass die Plasmakonzentration [sic] von Wirkstoffen mit starker Plasmaproteinbindung generell höher ist.“ (48). Zudem weist das Albumin Neugeborener eine reduzierte Bindungsaffinität für schwache Säuren auf (31,48,49).

Elimination

Aufgenommene Arzneimittel werden durch die Leber metabolisiert und teilweise über die Niere ausgeschieden. Im Vergleich zu Erwachsenen ist sowohl die metabolische Kapazität der Leber als auch der Niere vor allem in den ersten zwei Lebensmonaten reduziert (50).

Mit der Reifung der Leber kommt es auch zu einer Veränderung der Aktivität der Leberenzyme: die meisten hepatischen Metabolisierungsprozesse entwickeln sich im

Verlauf der ersten drei Monate. „In der Fetalperiode ist der Bedarf an Enzymen der Bio-transformation geringer als nach der Geburt, weil der Großteil des Fremdstoffmetabo-lismus von der Mutter übernommen wird.“ (51). Somit erhält das Neugeborene nur eine geringe Anzahl an funktionsfähigen Enzymen (1,31,51). Oxidationsvorgänge finden im Verlauf der ersten und zweiten Lebenswochen statt, wohingegen sich Konjugationsre-aktionen erst ab dem dritten Lebensmonat bis zum endgültigen Erreichen der Erwach-sennorm entwickeln (52). Dabei haben die unterschiedlichen Enzyme der Phase I- und II-Reaktion des Arzneimittelmetabolismus verschiedene Reifungszeitpunkte (45,49,51). Besonders deutlich wird dies bei der entwicklungsabhängigen Aktivität der arzneistoffabbauenden Cytochrom P450-Enzyme (CYP 450) (2,3). Es existiert bei-spielsweise das CYP 3A4 nicht in der fetalen Leber und entwickelt seine volle Funkti-onfähigkeit erst am Ende des ersten Lebensjahres (47). Ebenfalls kommt CYP 2D6, welches die Metabolisierung von Codein zu Morphin veranlasst, nicht in der Leber Neugeborener vor und entwickelt sich bis zum 3. Lebensjahr (47). Weiter ist die Fähig-keit zur Glucuronidierung von Substanzen verzögert und erst im dritten Lebensjahr vollständig ausgeprägt (46). Aus diesem Grund verläuft beispielsweise die Glucuronidierung von Morphin bei Neugeborenen langsamer als bei Erwachsenen. „Die Glucuronyltransferase ist beim Neugeborenen sehr stark eingeschränkt, so dass sie z. B. Morphin 10x langsamer glucuronidiert als beim Erwachsenen, was zu einer deutlichen Verlängerung der Wirkungsdauer von Morphin führt.“ (47).

Postnatal besitzen auch die Nieren noch nicht ihre volle Funktionsfähigkeit. Sie errei-chen nach der Geburt nur 20% der vollen Nierenleistung (46). Die renale Elimination ist abhängig von der glomerulären Filtrationsrate (GFR), der tubulären Sekretion sowie der Reabsorption. Bei Neugeborenen beträgt der renale Blutfluss 5-6% des Herzzeitvolu-mens. Im Verlauf des ersten Lebensjahres steigt der Anteil des renalen Blutflusses am Herzzeitvolumen auf 15-25% und erreicht erst im zweiten Lebensjahr das Niveau eines Erwachsenen (49). Die glomeruläre Filtrationsrate ist aufgrund des verminderten renalen Blutflusses und des erhöhten renalen Gefäßwiderstandes bei Geburt sehr nied-rig. Sie verdoppelt sich in den ersten zwei Wochen und steigt bis zum Erreichen der Erwachsenennorm in den ersten Lebensmonaten stetig an (31). Dies wird durch Tabelle 1 veranschaulicht.

Age	Creatinineclearance (mL/min/m ²)
Preterms	5-10
1-2 weeks preterms	10-12
Neonates	10-15
1-2 weeks of age	20-30
6 months	73
Adults	73

Tabelle 1: Age related Creatinin-Clearance (49).

Auch die tubuläre Sekretion ist nach der Geburt noch nicht mit der Leistung eines Erwachsenen vergleichbar. Diese steigt in den ersten Lebensmonaten zunehmend an und erreicht etwa ab dem 7. Lebensmonat die Erwachsenennorm (49). Die vollständige Nierenfunktion wird ab einem Alter von einem Jahr erreicht (46). Diese Entwicklungen müssen bei der Dosierung von Medikamenten beachtet werden, um Überdosierungen durch eine verminderte renale Clearance und eine verminderte tubuläre Sekretion zu vermeiden. Daher gibt es beispielsweise für das Antibiotikum Tobramycin, das vor allem über die Niere ausgeschieden wird, ein spezielles Dosierungsschemata: „Während das Antibiotikum bei Neugeborenen täglich appliziert wird, darf die Gabe bei Frühgeborenen nur alle zwei Tage erfolgen, da es ansonsten durch die altersbedingt beschränkte renale Elimination zu Überdosierungen kommt.“ (31).

Re- und Absorption

Während der Entwicklung finden Veränderungen im Wachstum, in der Funktion und der Differenzierung des Gastrointestinaltraktes statt. Diese Veränderungen beeinflussen die Bioverfügbarkeit oral eingenommener Arzneimittel (45,49,50,53,54,55). Während und kurz nach der Geburt weisen Neugeborene einen pH-Wert im Magen von 6-8 auf. Dieser sinkt innerhalb des ersten Lebenstages ab und steigt nach etwa zehn Tagen langsam wieder an (49). Das Magenmilieu ist in den ersten Lebensmonaten neutral und erst ab einem Alter von drei Jahren mit denen von Erwachsenen vergleichbar (56). Gründe hierfür sind zum einen eine geringere Produktion an Magensäure und zum anderen eine verringerte Gesamtsekretion (31). Säureinstabile Pharmaka, wie beispielsweise das An-

tibiotikum Penicillin G oder Ampicillin, haben somit bei Neugeborenen eine höhere Bioverfügbarkeit als bei älteren Kindern, wohingegen säureschwache Arzneimittel, wie Phenytoin, zum Teil höhere Dosierungen benötigen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen (1,31,49,54). Des Weiteren ist im Neugeborenenalter die Magenentleerung meist bis zum 6. Lebensmonat vermindert und die Darmmotilität unregelmäßig, sodass die Absorption von Arzneimitteln verlangsamt abläuft und Plasmaspitzenkonzentrationen erst mit einer Verzögerung erreicht werden (45,49,50). Ebenso ist die Produktion von Gallensäuren und Pankreasenzymen im Neugeborenenalter zunächst herabgesetzt. Hieraus resultiert eine verschlechterte Resorption fettlöslicher Arzneimittel und es wird von der Gabe peroraler Medikamente mit verzögerter Wirkstofffreisetzung abgeraten (46). Die Resorption der Haut ist aufgrund anatomischer Besonderheiten höher als die eines Erwachsenen. Dies ergibt sich aus einem höheren Wassergehalt, einem niedrigeren Kollagengehalt und einer stärkeren Durchblutung der Haut (55). Des Weiteren ist das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpermasse vergrößert (52). Dadurch ist das Risiko der transkutanen Resorption topischer Wirkstoffe, wie Kortikosteroide oder Antiseptika erhöht und die Gefahr der Intoxikationen steigt. Bei Frühgeborenen kommt es durch das sehr dünne Stratum corneum zu einer zusätzlichen Steigerung der Absorption. Weiter ist die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke von Neugeborenen größer als die eines Erwachsenen, sodass Arzneistoffe diese besser passieren und ins zentrale Nervensystem gelangen können (14,46). Die Freigabe eines Pharmakons nach intramuskulärer Injektion ist abhängig von der Durchblutung, der Muskelmasse und dem Injektionsvolumen (57). Durch eine erniedrigte Muskeldurchblutung, die vor allem in den ersten zwei bis drei Wochen variiert, durch eine erniedrigte Muskelmasse und einem erhöhten Wasseranteil, ist das Ausmaß der Geschwindigkeit der Absorption des Pharmakons schlecht vorhersehbar (49,57). „Somit ist die intramuskuläre Verabreichung beim jungen Säugling problematisch, solange die Wirkung des Arzneimittels nicht unmittelbar klinisch erfasst werden kann.“ (57).

In Abbildung 1 werden die Veränderungen der metabolischen Kapazität, der gastrointestinalen Funktion, der Körperzusammensetzung sowie der Nierenfunktion graphisch veranschaulicht.

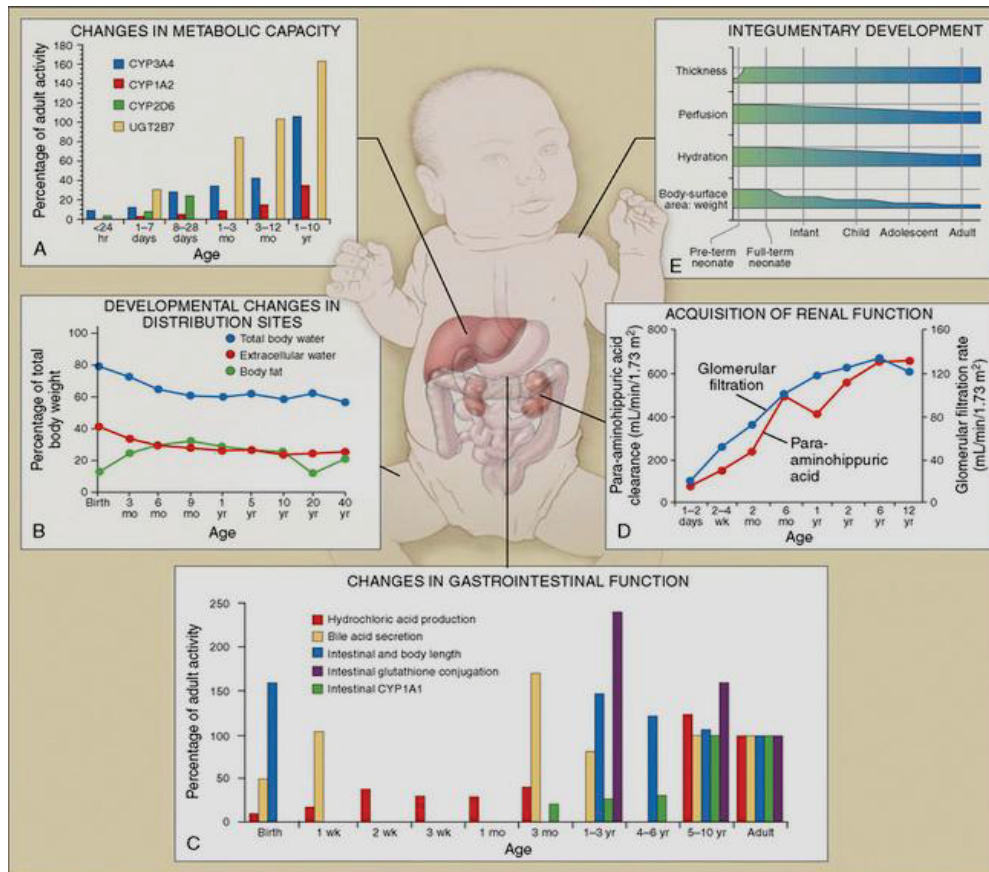


Abbildung 1: "Developmental Changes in Physiologic Factors that influence drug disposition in infants, children and adolescents" (50)

Die dargestellten physiologischen Besonderheiten der Aufnahme, Re- und Absorption sowie Verstoffwechslung und Elimination von Arzneistoffen verdeutlichen, wie wichtig es ist, nicht nur klinische Studien für Erwachsene, sondern auch für Kinder durchzuführen, um die pharmakologische Therapie in der Pädiatrie sicherer zu gestalten.

1.3 Off-label and Unlicensed Use

Die Zulassung eines Arzneimittels in Deutschland gilt immer für konkrete Altersgruppen, Dosierungen, Anwendungsgebiete, Anwendungsdauer sowie Darreichungsformen. Werden zugelassene Medikamente außerhalb dieser in der Zulassung vorgegebenen Parameter verordnet, spricht man von *off-label Use* (58). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte definiert den *off-label Use* folgendermaßen: „Unter Off-Label Use versteht man die Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außer-

halb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebieten (Indikationen).“ (59). Von *unlicensed use* hingegen spricht man, wenn Arzneimittel verordnet werden, die nie eine Zulassung als Pharmaka beim Menschen erhalten haben (15,58,60).

1.3.1 Datenlage

Stationär erfolgen etwa 45-60% aller Arzneimittelverordnungen (61) bei Kindern und Jugendlichen außerhalb („*off-label*“) oder ohne eine formale Zulassung (*unlicensed*). Bei den Neugeborenen ist der Prozentsatz an *off-label* und *unlicensed* verabreichten Medikamenten mit 90% wesentlich höher (62). 1998 führten Turner et al. (63) eine klinische Studie in einem regionalen Kinderkrankenhaus in England durch. Diese führt auf, dass 25% der dort eingesetzten Medikamente entweder *off-label* oder *unlicensed* verordnet werden. In den folgenden Jahren wurden viele weitere internationale klinische Studien zu dieser Thematik veröffentlicht, wobei sowohl der stationäre als auch der ambulante Bereich beleuchtet wurden (4,5,8,64–70). Die meisten *off-label* Verordnungen betreffen Adoleszente, während *unlicensed* Verordnungen vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern unter zwei Jahren durchgeführt werden (70). In einer Studie von Bücheler et al. (4) kann zudem demonstriert werden, dass der *off-label* und *unlicensed* Gebrauch im ambulanten Sektor wesentlich geringer ist als im stationären Sektor. Dabei ist der *off-label* Gebrauch bei jüngeren Patienten und selteneren Erkrankungen (4,71,72) sowie in der intensivmedizinischen Versorgung und auf onkologischen Stationen erhöht (31,70,72). Der hohe *off-label* und *unlicensed* Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen resultiert aus fehlenden Überprüfungen von Dosierung, Einnahmefrequenz, Verabreichungsweg sowie Indikation im Kindesalter (73). Dies wird durch eine Studie von Bücheler et al. (4) gestützt. Die erhöhte Anzahl an *off-label* verordneten Arzneimitteln in der Pädiatrie basiert zu 75% auf fehlenden bzw. unzureichenden Angaben über Dosierung oder Anwendung des Arzneimittels für eine bestimmte Altersgruppe (4). Die am häufigsten verabreichten Medikamente im Kindesalter sind Arzneimittel für den Respirationstrakt und antibakteriell wirksame Pharmaka. Eine Vielzahl der Medikamente dieser Gruppe sind für den Gebrauch an Kindern und Jugendlichen zugelassen und der *off-label* Anteil in diesem Sektor gering (69). Arzneimittel mit der höchsten Anzahl an *off-label* Verordnungen finden sich in der Gruppe der Externa für Augen und Ohren, Dermatika und Sexualhormone, hier vor allem die hormonellen Kontrazeptiva (69). Dies wird durch eine Studie von Bücheler et al. (4) untermauert. Eine weitere hohe An-

zahl an Arzneien, die außerhalb ihrer Zulassung verordnet werden „(...) were found among cardiovascular and psychiatric (antidepressants, hypnotics, e.g. melatonin) drugs as well as among drugs for the musculoskeletal system (mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs).“ (69).

1.3.2 Unerwünschte Wirkungen

Ausgangspunkt weiterer Studien ist die Frage ob der *off-label* und *unlicensed* Gebrauch von Arzneimitteln in der Pädiatrie mit unerwünschten Wirkungen (*Adverse Drug Reactions*, ADRs) einhergeht. Bei einigen dieser Studien (8,9) wurde festgestellt, dass das Risiko einer ADR durch die Gabe von *off-label* verordneten Arzneimitteln signifikant erhöht ist. Dabei korreliert das Risiko von ADRs mit der *off-label* Verordnung von antiinfektiösen Medikamenten sowie systemisch hormonellen Präparaten. Bei der Gabe von nicht lizenzierten Medikamenten für das respiratorische System ist das Risiko dagegen erniedrigt (9). Allerdings kann in anderen Studien keine Korrelation zwischen der Anzahl von ADRs und dem Gebrauch von *off-label* und *unlicensed* verordneten Arzneien demonstriert werden (74). Als häufigste unerwünschte Wirkung treten Fieber sowie Diarrhoen und erythematöse Hautveränderungen auf (68). Das Risiko von Nebenwirkungen korreliert hierbei mit den Faktoren: Alter des Kindes, Anzahl der verabreichten Medikamente und Gabe von Anästhetika. Die Faktoren Geschlecht und onkologische (Vor-)Erkrankungen spielen keine Rolle (8).

1.4 Darreichungsformen in der Pädiatrie

Noch immer gibt es begrenzte Kenntnisse über die Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen, die Größe, die Dosierung, den Geschmack und vor allem über die Sicherheit von Arzneimitteln in der Pädiatrie. Neben der Art der Darreichungsformen spielen sowohl das Alter des Kindes und die Erkrankung, aber auch motorische Fähigkeiten und psychosoziale Faktoren eine große Rolle (75). Daher gibt es für Kinder nicht eine einzelne „richtige“ Darreichungsform.

In Bezug darauf führt die EMA in ihrem „*Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population*“ (75) verschiedene Faktoren, die die Anwendung von Arzneimitteln beeinflussen, auf:

- Fähigkeit: Die Fähigkeit verschiedene Arzneiformen einzunehmen, unterscheidet sich sehr zwischen den verschiedenen Entwicklungsstufen, welche Kinder

durchlaufen. Die Fähigkeit ist abhängig von Alter, physiologischer Entwicklung und Koordination, aber auch vom Verständnis und dem psychologischen Entwicklungsstand des Kindes.

- Erkrankung: Kinder, die an einer akuten Erkrankung leiden, fühlen sich meist unwohl, haben Angst und verweigern oftmals die Einnahme von Nahrung und Medikamenten. Hier werden flüssige Darreichungsformen bevorzugt, da unruhige Kinder sich schneller als üblich an festen Darreichungsformen verschlucken können. Leidet das Kind an Übelkeit oder Erbrechen, werden rektale oder intravenöse Darreichungsformen nötig.

Bei chronischen Erkrankungen müssen die Kinder zumeist täglich über einen langen Zeitraum oder lebenslang Medikamente einnehmen. Hier können bereits 3-5 jährige Kinder feste Darreichungsformen schlucken.

- Behinderung: Einige Patienten leiden an einer geistigen und/oder körperlichen Behinderung. Hier muss bedacht werden, dass diese oft nicht in der Lage sind, die Medikamente selbstständig einzunehmen. Daher erfolgt die Versorgung in vielen Fällen durch eine Magensonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) und Medikamente werden parenteral verabreicht. Hierfür eignen sich flüssige Arzneimittel oder Medikamente, die durch Manipulation über die PEG gegeben werden können.
- Eltern oder andere Personen, die die Medikamente verabreichen.
- Kulturelle Unterschiede: Jedes Land hat andere kulturelle Hintergründe, Einstellungen und Religionen, die bei der Anwendung verschiedener Darreichungsformen beachtet werden müssen.

Die ideale Darreichungsform in der Pädiatrie sollte die im Folgenden genannten Kriterien erfüllen: Zum einen sollte eine Darreichungsform für alle Altersgruppen zugänglich und schmackhaft sein bzw. gut akzeptiert werden. *„Palatability is the overall acceptance of the taste, flavour, smell, dose volume or size, and texture of a medicine to be administered by mouth or to be swallowed.”* (76). Die Abwesenheit giftiger Stoffe sowie die Sicherheit von Arzneistoffträgern, eine zuverlässige Verabreichung und einfache Handhabung sind weitere wichtige Kriterien. Dementsprechend sollten Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden, die sicher und effektiv für das jeweilige Lebensalter sind (77). Nach dem *„Reflection Paper: Formulation of choice for the paediatric population“* (75) der EMA werden Darreichungsformen bevorzugt, die nicht mehrmals am

Tag verabreicht werden müssen. Daher ist es von Vorteil, dass die Frequenz der Einnahme eines Arzneimittels so niedrig wie möglich gehalten wird, um einerseits die Compliance, aber gleichzeitig auch die Lebensqualität des Kindes oder des Jugendlichen zu erhöhen. Die Frequenz der Einnahmen ist abhängig von der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikamentes, die wiederum von der Darreichungsform beeinflusst werden (78). Außerdem sollten kindgerechte Arzneimittel leicht zu transportieren und zu lagern sein (79). Ebenso spielt die soziokulturelle Akzeptanz sowie die Produktinformation über Verabreichung, Verträglichkeit und Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen eine wichtige Rolle (53,77). Eine Interaktion zwischen Wirkstoff und Nahrung, die die Bioverfügbarkeit herabsetzt, sollte vermieden werden. Wenn die gemeinsame Gabe von Arzneimitteln mit einer Nahrung oder Flüssigkeiten erlaubt ist, sollten Informationen, die durch evidenzbasierte Studien zur Verträglichkeit gesammelt worden sind, in der Medikamenteninformation aufgeführt werden (80). Die WHO hob in ihrem *“Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children”* (81) als weitere Kriterien eine unkomplizierte Produktion, Klimabeständigkeit und Bezahlbarkeit hervor.

1.4.1 Verabreichungswege

Übliche Verabreichungswege im Kindesalter beinhalten den oralen, parenteralen, dermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen und okulären Gebrauch von Arzneien (62,78). Diese verschiedenen Wege werden von der WHO in der *„WHO Drug Information“* (80) aufgeführt und beschrieben. Dabei ist die Verabreichung von Arzneimitteln über den oralen Weg die meist gebräuchlichste Art im Kindesalter (78). Hier werden flüssige und feste Darreichungsformen unterschieden.

1.4.1.1 Flüssige Darreichungsformen

Flüssige Darreichungsformen umfassen Suspensionen, Emulsionen, Tropfen und Säfte (56). Diese werden vor allem bei jüngeren Kindern eingesetzt, da man lange Zeit der Annahme war, dass diese nicht in der Lage sind Tabletten aufgrund ihrer Größe und Konsistenz zu schlucken (78).

Vorteilhaft an flüssigen Arzneien sind die hohe Dosiergenauigkeit und -konstanz und die Gabe variabler Volumina (76). Ebenso sind bereits kleine Kinder und Neugeborene in der Lage diese Formulierung einzunehmen und zu schlucken. Nachteile ergeben sich dadurch, dass die flüssigen Formulierungen akkurat abgemessen werden müssen, damit

das Kind die vorgesehene Menge erhält und die gewünschte Wirkung eintreten kann. Hierbei kommt es aufgrund der Anwendung verschiedener Hilfsmittel, wie z. B. Teelöffel, Suppenlöffel, beigelegten Messhilfen etc. zu einer ungleichen Verabreichung und somit zu einem erhöhten Risiko von Über- oder Unterdosierungen, was von Yin et al. (82) in einer durchgeführten Studie beobachtet werden konnte. Weitere Fehlerquellen ergeben sich in einem falschen Ablesen der Dezimalstellen durch eine falsche Umrechnung sowie die Verwechslung von Milligramm- und Milliliterangaben (83). Bei der Gabe einer Suspension muss zudem darauf geachtet werden, dass der Inhalt der Flasche zuvor durchgemengt werden muss, damit sich die Arznei gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt (84). Des Weiteren kommt es nach der Gabe flüssiger Formen, vor allem bei kleinen Kindern und Säuglingen, gehäuft zu einem Herausfließen der Medikation aus dem Mund. Da eine genaue Abmessung des herausfließenden Arzneimittels unmöglich ist, kann keine genaue Angabe über die aufgenommene Medikamentenmenge gemacht werden. Das Nachgeben des Arzneimittels kann dabei zu einer Überdosierung führen, wohingegen durch ein fehlendes Nachgeben Unterdosierungen entstehen können. Das Ausbleiben der gewünschten Wirkung des Arzneimittels ist die Folge (82,84). Eine weitere Problematik stellt die Lagerung von flüssigen Formulierungen dar. Die Behältnisse müssen trocken und vor Sonne geschützt gelagert werden. Denn flüssige Darreichungsformen sind chemisch weniger stabil als feste Darreichungsformen, weshalb sich Wirk- und Hilfsstoffe unter warmen Klimabedingungen schneller zersetzen (85). Diese Anforderung lässt sich in vielen südlichen und tropischen Ländern nicht realisieren (86). Auch ist der Transport von großen Glasflaschen, in der die flüssigen Medikamente enthalten sind, umständlich und die Haltbarkeit des Pharmakons nach Anbruch der Flaschen limitiert.

Die EMA beschreibt in ihrer Richtlinie *“Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use”* (87) eine Zieldosis für flüssige Darreichungsformen in verschiedenen Altersgruppen. *„Typical target dose volumes for paediatric liquid formulations are <5ml for children under 5 years and <10ml for children of 5 years and older.”* (87). Diese Zieldosis wurde von der WHO in dem Report von 2011 *„Points to consider in pharmaceutical development”* aufgenommen (78). Dabei korreliert die Aufnahme erhöhter Dosen eines Pharmakons mit dem Geschmack. Hierbei zu berücksichtigen ist, dass höhere Dosen zu einer erniedrigten Compliance sowohl auf Seiten des Kindes als auch der Eltern/des Betreuers führen.

1.4.1.2 Orale feste Darreichungsformen

Orale feste Darreichungsformen fassen eine Vielzahl verschiedener Formulierungen zusammen: Tabletten, Kapseln, Granulate, Kautabletten, orodispersible Tabletten und Tabletten mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung (88).

Der Vorteil fester gegenüber flüssiger Darreichungsformen resultiert aus einer hohen Stabilität und einer besseren Genauigkeit in der Dosierung und Einnahme (89–91). Dies gewährleistet eine akkurate Verabreichung und vereinfacht die Gabe verschiedener Dosierungen (76). Durch orale Darreichungsformen kann zudem die Einnahmefrequenz minimiert werden, was indirekt zu einer erhöhten Compliance auf Seiten des Kindes und der Eltern/Betreuer führt (91). Des Weiteren gestaltet sich sowohl die Entwicklung und Produktion als auch der Transport und die Lagerung kostengünstiger als die von flüssigen Darreichungsformen (91). In einer Studie von Lajonie et al. (91) konnte die Kostenminimierung durch den Ersatz von flüssigen Darreichungsformen durch Minitabletten dargelegt werden. Limitierungen dieser Darreichungsform ergeben sich aus der Schwierigkeit des Schluckvorgangs fester Darreichungsformen bei jungen Kindern, aber auch Adoleszenten. Dadurch kann keine Sicherheit in Bezug auf das Risiko der Inhalation und des Erstickens gewährleistet werden (91). Außerdem müssen einige feste Formulierungen, vor allem Tabletten und Kapseln, in ihrer Form und Konsistenz verändert werden, damit sie für Kinder schluckbar sind (78). Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko an Über- und Unterdosierungen durch Veränderungen der Bioverfügbarkeit und durch Abmessen der benötigten Menge der aufgelösten Tablette.

Lange Zeit galt in Europa die Auffassung, dass kleine Tabletten und Kapseln nicht von Kindern unter 6 Jahren akzeptiert und geschluckt werden können (1,75,76). Die von der EMA im Jahr 2011 herausgegebene Richtlinie (87) führte auf, dass kleine Tabletten mit einem Durchmesser von 3-7 mm nicht von Kinder unter zwei Jahren akzeptiert werden. Ebenso konnten größere Tabletten mit einem Durchmesser von 5-10 mm nicht von Kindern unter sechs Jahren, große Tabletten mit einem Durchmesser von 10-15 mm nicht von Kindern unter 12 Jahren und sehr große Tabletten mit einem Durchmesser über 15 mm erst von über 18-Jährigen akzeptiert und eingenommen werden. Diese Empfehlung wurde jedoch durch eine Erneuerung der Richtlinie im Jahr 2013 (92) aufgehoben. In dieser wird deutlich, dass die Fähigkeit, kleine Tabletten zu schlucken nicht vom Alter des Kindes, sondern auch mit der individuellen Vorliebe, der Erfahrung und

mit der Unterstützung durch das medizinische Personal, der Eltern und/oder Betreuer abhängt. Einige Studien (93–99) konnten zudem belegen, dass bereits Kleinkinder und Säuglinge in der Lage sind Minitabletten sicher schlucken zu können. Das 2006 von der EMA herausgegebene „*Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population*“ (75) wies darauf hin, dass die Größe der Tabletten und Kapseln so klein wie möglich gehalten werden soll. Ebenso wurde die Einnahme mehrerer Minitabletten gegenüber einer einzigen großen Tablette bevorzugt.

1.4.2 Arzneimittelträger und Geschmacksmaskierung

Der Gebrauch von Arzneimittelträgern ist ein primäres Anliegen in der Entwicklung von pädiatrischen Formulierungen. Sie werden genutzt als Lösungsmittel, als Süßungsmittel zur Geschmacksmaskierung, als Puffer und als Antioxidans gegen andere Stoffe sowie zur Verbesserung der Solubilisierung (100). Häufig verwendete Arzneimittelträger sind beispielsweise Aspartam, Benzylalkohol, Diethylenglycol, Laktose, Polysorbate, Mandel- und Erdnussöl sowie Natriumbenzoat (53). Hierbei müssen die Nebenwirkungen dieser verschiedenen Arzneimittelträger beachtet werden (53,55,56). Trägerstoffe, die mit erhöhten Risiken für Kinder- und Jugendliche einhergehen, sind vor allem Benzylalkohole, Ethanol, Propylenglycol und Aluminiumsalze (56,57). Ethanol wird als gebräuchliches Lösemittel in oralen, flüssigen Arzneiformen verwendet, kann jedoch zu akuten Intoxikationen bei Überdosierung oder bei dauerhaftem Gebrauch führen (77). „Die Toxizität von Propylenglykol wird für Kinder noch höher bewertet. Neben dem laxierenden Effekt durch die Hyperosmolarität solcher Produkte ist bei Kindern unter vier Jahren die geringe Aktivität der Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen von Bedeutung, was zu einer Kumulation von Propylenglykol im Körper führt. Krampfanfälle, Herzarrhythmien, Leberschäden und sogar der Tod können die Folge sein.“ (56). Daher wird der Zusatz mit Propylenglykol bei Kindern unter vier Jahren nicht empfohlen (101). Ein weiteres Beispiel einer Nebenwirkung, ist das Gaspig-Syndrom. Dieses Syndrom wurde 1981 erstmals beschrieben und wird durch die Einnahme von Benzylalkohol ausgelöst. Durch die Unreife des Metabolismus des Neugeborenen akkumulieren die Metabolite des Benzylalkohols im Blut und Gehirn und können hierdurch zu Enzephalopathien und zu einer schweren Atmungsbeeinträchtigung führen (1,56). Eine Vielzahl weitere Trägerstoffe mit den verbunden Nebenwirkungen wurden von Ernest et al. (53) aufgeführt und diskutiert.

Geschmacksmaskierung

Kinder haben ein sehr gut entwickeltes sensorisches System für die Ermittlung von Geschmack, Geruch und chemischer Irritation. Geschmack spielt in der Akzeptanz von Arzneimitteln eine sehr große Rolle. Deshalb kommt der Geschmacksmaskierung von Kinderarzneimitteln eine große Bedeutung zu. Maßnahmen zur Geschmacksmaskierung flüssiger Arzneien wurden von Breitzkreutz (102) und Ernest et al. (53) ausführlich untersucht. Bereits postnatal können Kinder sauer und süß schmecken, voneinander unterscheiden und den Grad der Süße in oralen Flüssigkeiten erkennen (102). „Nach der Geburt bleibt die Präferenz von süßen Substanzen zunächst erhalten. Die Muttermilch schmeckt süß und wegen der enthaltenen Proteine leicht nach umami.“ (102). Daher bevorzugen Kinder einen süßen (76) und salzigen Geschmack und hegen Abneigungen gegen einen bitteren und Pfefferminz-Geschmack (62). Die Geschmacksmaskierung ist bei festen Formulierungen zumeist leicht durch einen funktionellen Überzug zu erzielen. Bei flüssigen Darreichungsformen gestaltet sich dies wesentlich schwieriger und aufwendiger (102). Zur Geschmacksverbesserung flüssiger Arzneiformen werden drei pharmakologisch-technologische Methoden angewendet: Maskierung durch kognitive Täuschung, Maskierung durch Konzentrationserniedrigung freier Arzneistoffmoleküle sowie Maskierung durch Senkung der Rezeptorkontaktzeit (102).

1.4.3 Arzneimittelmanipulation

Aufgrund des Mangels an kind- und altersgerechten Darreichungsformen, stellt die Verabreichung akkurater Dosierungen von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen eine große Herausforderung dar. Daher bleibt den Medizinern, dem medizinischen Personal und Eltern in einem Großteil der Fälle keine andere Möglichkeit als Medikamente zu manipulieren, um die verordnete Dosierung zu erreichen. „So werden beispielsweise Tropfen oder Salben weiter verdünnt, Kapseln geöffnet und entleert oder Tabletten zerrieben.“ (77). Folgen können inakurate Dosierungen sowie Veränderungen der Bioverfügbarkeit und Stabilität des Wirkstoffs sein (1,78,103). Richey et al. (103) führten eine Studie in England durch, in der sie sich mit der Thematik der Arzneimittelmanipulation auseinandersetzten. In dieser kommen sie zu dem Ergebnis, dass zumeist Tabletten als Darreichungsform manipuliert werden, um kindgerechte Dosierungen zu erhalten. Die WHO veröffentlichte 2007 das Manuskript „*Promoting safety of medicines for children*“ (1), welches das erhöhte Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen durch Arzneimittelmanipulationen thematisiert.

1.4.4 Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen

Die Entwicklung kindgerechter Darreichungsformen wurde durch die Verabschiedung des Kindersarzneimittelgesetzes (33), neue Richtlinien und Berichten der EMA (22,23,41,61,75,87,104) sowie der WHO (1,19) geprägt. Der größte Fortschritt betrifft vor allem die oralen Darreichungsformen (62). Lange Zeit wurde die Verabreichung von oralen Arzneimitteln aufgrund ihrer einfachen Dosierung in den verschiedenen Altersgruppen in flüssiger Form bevorzugt.

In dem bereits erwähnten *“Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population”* (75) hebt die Kommission hervor, dass es nicht eine einzige Darreichungsform gibt, die ideal für Kinder ist. Die Akzeptanz einer Darreichungsform wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Somit ist die Verabreichung von Tabletten abhängig von persönlicher Vorliebe *“(…) and the training and support that they receive from healthcare professionals and caregivers. Anecdotal evidence suggest that with support and training, children aged < 6 years can learn to take solid dosage forms (…)”* (75). Weiter werden für flüssige Formulierungen Dosierungsvolumen für die verschiedenen Altersgruppen festgelegt (75). Im Jahr 2008 veröffentlichte die WHO den Report *“Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children“* (81). In diesem Report empfiehlt sie den Paradigmenwechsel von flüssigen Darreichungsformen zu festen Darreichungsformen. Gründe hierfür sind Stabilitätsprobleme sowie hohe Transport- und Lagerungskosten auf Seiten der flüssigen Formulierungen. In der Richtlinie der EMA von 2011 *“Draft Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use”* (87) wird zum einen die Akzeptanz oraler, flüssiger Formulierungen auf das Neugeborenenalter erweitert. Zum anderen werden für orale, feste Darreichungsformen Altersgrenzen und Tablettengrößen definiert und beschrieben. Tabletten mit einem Durchmesser von 3 bis 5 mm können nicht von Kindern unter 2 Jahren geschluckt werden, wobei Tabletten mit einem größeren Durchmesser von 5 bis 10 mm erst ab einem Alter von 6 Jahren eingenommen werden können. Auch in diesem Bericht wird verdeutlicht, dass die Einnahme durch Training und wiederholte Gabe von Tabletten beeinflusst werden kann. Die Höhe der Akzeptanz wird dabei von der Größe der Tablette beeinflusst (87). Die Richtlinie der EMA wurde 2013 aufgrund von neuen Daten und Expertenkommentaren revidiert (104). Die Altersgrenzen für die Verabreichung von Tabletten wurden aufgehoben und es wurde betont, dass es noch immer limitierte Daten über die Akzeptanz von Tabletten sowie die Größe

und Anzahl verabreichter Tabletten gibt. Neue Studien zur Verbesserung der Datenlage wurden gefordert. Außerdem wurden für die oralen flüssigen Darreichungsformen zusätzlich Frühgeborene eingeschlossen. Im „*Development of paediatric medicines: points to consider in formulation*“ der WHO von 2012 (76) wandelt sich die Annahme, dass die Einnahme von kleinen Tabletten und Kapseln vor allem bei jungen Kindern nicht möglich ist. In diesem Bericht wird hervorgehoben, dass es keine evidenzbasierten Daten gibt, die besagen, dass Kinder unter 6 Jahren nicht in der Lage sind Tabletten einzunehmen. „*Recent preliminary evidence indicates that mini-tablets (with a diameter of less than 4 mm) may be acceptable even by the majority of small children (2–4 years old).*“ (76). Zur Bekräftigung dieser Aussage wurden in den letzten Jahren vermehrt Studien zur Akzeptanz von Minitabletten im Kindesalter (91,93-99) durchgeführt, mit dem Ziel, wissenschaftliche Daten zu dieser Thematik zu sammeln.

1.5 Minitabletten

In wissenschaftlicher Literatur ist die Größe von Minitabletten definiert als „(...) *equal or smaller than 2-3 mm.*“ (105). Keerthi et al. (106) beschreiben Minitabletten als flache, leicht gekrümmte Tabletten mit einem Durchmesser von 1-3 mm. Es existieren verschiedene Minitabletten, wobei der Wirkstoff je nach Wirkspektrum und -ort direkt, verspätet oder kontrolliert freigesetzt werden kann. Minitabletten haben viele Vorteile gegenüber Kapseln und Pellets, die von Keerthi et al. (106) aufgeführt werden. Zum einen gestaltet sich die Produktion von Minitabletten trivial. Die Minitabletten verfügen über eine regelmäßige, einheitliche Form und eine glatte Oberfläche, weshalb sie in einem reproduzierbaren und kontinuierlichen Verfahren hergestellt werden können. Außerdem ist durch die Form der Tabletten eine unkomplizierte Beschichtung möglich. Das Risiko der unkontrollierten Wirkstofffreisetzung ist sehr gering und die Minitabletten bieten trotz der kleinen Größe eine große Wirkstoffmenge (106). Die Autoren stellen weiter dar, welche Möglichkeiten zur Prozessformulierung sowie zur Beschichtung von Minitabletten zur Verfügung stehen. Aus der Beschichtung von Minitabletten resultieren einige Vorteile (106). Sie dient sowohl zur Farb-, Geruchs-, als auch Geschmacksmaskierung eines Arzneimittels. Außerdem gewährleistet die Beschichtung einen physikalischen und chemischen Schutz (56,106). Durch eine säurestabile Beschichtung, wird der Wirkstoff vor dem im Magen herrschenden, sauren Milieu geschützt, wodurch eine zu rasche Wirkstofffreisetzung verhindert wird. Weiter dient die Beschichtung dazu, „(...) *to control the release rate of the drug or to provide sequential*

drug release from the formulation.“ (106). Ein wichtiger Nachteil der Minitabletten besteht jedoch darin, dass eine Minitablette je nach Durchmesser nur eine gewisse Menge eines aktiven Wirkstoffs enthalten kann. „*Depending on the mini-tablet’s diameter, the MTs may weigh only 6mg, which limits the drug load capacity per tablet.*“ (25). Somit sind für die meisten Wirkstoffklassen mehrere Minitabletten notwendig, um eine altersentsprechende und gewichtsadaptierte Dosis zu verabreichen.

1.5.1 Klinischen Studien zur Akzeptanz und Schluckbarkeit von Minitabletten anderer Arbeitsgruppen

Lange Zeit galt die Auffassung, dass vor allem Kleinkinder und Neugeborene nicht in der Lage sind, feste Darreichungsformen zu schlucken. Daher wurden flüssige Darreichungsformen bevorzugt. Verschiedene Studien konnten jedoch belegen, dass selbst Kleinkinder sicher Tabletten einnehmen und schlucken können. In einer 2009 durchgeführten Studie mit 100 Kindern im Alter von 2-6 Jahren kann von Thomson et al. (93) erstmals gezeigt werden, dass Kinder in dieser Altersgruppe in der Lage sind, eine unbeschichtete Minitablette mit einem Durchmesser von 3 mm komplikationslos zu schlucken. Dabei stieg die Akzeptanz der Minitabletten mit dem Alter des Kindes. Diese Studie demonstriert, dass Minitabletten eine sichere Alternative zu flüssigen Formulierungen für Kinder zwischen 4 und 6 Jahren darstellen. Von van Riet Nales et al. (95) wurde eine Studie mit 183 Kindern zwischen 1 und 4 Jahren durchgeführt, bei der vier verschiedene Darreichungsformen mit Hilfe von Fragebögen verglichen wurden. Verwendet wurden größere Tabletten mit einem Durchmesser von 4 mm, eine Suspension sowie Pulver und Sirup. Es zeigt sich, dass alle Formulierungen von den Kindern gut akzeptiert wurden, die Akzeptanz für Minitabletten jedoch am höchsten war. Jüngere Kinder wurden in einer im Jahr 2001 publizierten Studie von Van de Vijver et al. (96) eingeschlossen. In der prospektiv randomisierten Studie mit 16 Kindern im Alter von 6-30 Monate, die an Cystischer Fibrose erkrankt waren, erhielten die Kinder eine Minitablette mit einem Durchmesser von 2 mm über 5 Tage. Auch hier erfolgten die Einnahmen problemlos. Somit demonstriert diese Studie, dass bereits Kinder unter 2 Jahren prinzipiell in der Lage sind Minitabletten einzunehmen. Kluk et al. (94) konnten schließlich nachweisen, dass Kinder im Alter zwischen 2 und 3 Jahren problemlos einzelne Minitabletten (5 bzw. 10 Stück) mit einem Durchmesser von 2 bis 3 mm mit weicher Nahrung schlucken können. Dabei beeinflusst weder die Anzahl noch der Durchmesser der Minitablette die Fähigkeit des Schluckens. Weitere Studien

belegen, dass Minitabletten sowohl in der Akzeptanz als auch im Handling gleich gut oder sogar dem Sirup überlegen sind (90,107,108). Jedoch wurde bisher noch nicht untersucht, wie eine höhere Anzahl an Minitabletten von Kindern geschluckt und akzeptiert wird. In einer Studie von Ansa et al. (90) wurde bei Kindern, die an Malaria erkrankt waren, die Adhärenz zwischen Tabletten (Chloroquin) und Sirup untersucht. Dabei stellt sich heraus, dass bei der Gabe des Sirups nur 20% der Eltern oder Betreuer die richtige Dosierung von 5 ml benutzten. Somit war die Adhärenz des Sirups im Vergleich zu den Minitabletten erniedrigt. Nahirya-Ntege et al. (108) demonstrierten in einer weiteren Studie, dass Kinder ab 3 Jahren Tabletten einnehmen können und die Gabe von Sirup mit erhöhten Problemen behaftet ist. Neben Problemen, die durch Gewicht und Transport der Flaschen verursacht werden, gibt es weitere Probleme, die durch den Geschmack, die Schluckbarkeit sowie Erbrechen durch die Einnahme des Sirups hervorgerufen werden.

1.5.2 Studien der Forschungsgruppe

Die Studiengruppe der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kinderkardiologie und Neonatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf hat bereits drei Studien veröffentlicht, die sich mit der Akzeptanz und Schluckbarkeit von Minitabletten bei Kindern und Neugeborenen befassen und die Erkenntnisse der zuvor genannten Studien untermauern (97–99). Spomer et al. (97) führten 2010 erstmals eine Pilotstudie mit 60 stationären und ambulanten Kindern im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 5 Jahren durch. Dabei wurden die Kinder in sechs Untergruppen eingeteilt und die Akzeptanz und Schluckbarkeit von unbeschichteten Placebo-Minitabletten (Durchmesser 2 mm) mit 3 ml Glucose-Sirup verglichen. Es zeigte sich, dass die Akzeptanz der Minitabletten höher oder genauso gut war wie die Akzeptanz des Sirups. 2013 wurde von Klingmann et al. (98) eine konfirmatorische Studie veröffentlicht, die diese Ergebnisse bestärken. Bei dieser Studie wurde ein größeres Patientenkollektiv gewählt. 306 Kindern im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 5 Jahren wurden jeweils eine einzelne, unbeschichtete Placebo-Minitablette (Durchmesser 2 mm), eine beschichtete Minitablette (Durchmesser 2 mm) und 3 ml Glucose-Sirup verabreicht. Auch hier war die Akzeptanz der Minitabletten höher als die des Sirups. Zwei Kinder der jüngsten Altersgruppe husteten bei der Einnahme der beschichteten Minitablette. Diese Ereignisse waren jedoch ohne klinische Relevanz. In einer weiteren Studie von Klingmann et al. (99) wurde die Akzeptanz einer einzelnen unbeschichteten Minitablette (Durchmesser 2 mm) bei 151 stationären

Neugeborenen im Alter von 2-28 Tagen untersucht. Auch hier war die Akzeptanz der Minitabletten mit der des Sirups gleichzusetzen. Die Schluckbarkeit der Minitabletten war höher als die des Sirups. Diese drei Studien belegen, dass Minitabletten prinzipiell eine gute und sichere Alternative zu flüssigen Formulierungen darstellen und sowohl Neugeborene als auch Kinder bis 6 Jahre in der Lage sind, diese Darreichungsform komplikationslos zu schlucken.

2 Ziele der Arbeit

2.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der hier vorgestellten Studie ist es, zu zeigen, dass bei Kindern im Alter zwischen sechs Monaten und einschließlich einem Jahr die Akzeptanz von 25 unbeschichteten Minitabletten nicht der Akzeptanz von 5 ml Glukose-Sirup unterlegen ist.

2.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte dieser Arbeit sind es,

- zu zeigen, dass bei Kindern zwischen sechs Monaten und einschließlich einem Jahr die Akzeptanz von 100 unbeschichteten Minitabletten nicht der Akzeptanz von 5 ml Glukose Sirup unterlegen ist,
- zu belegen, dass bei Kindern zwischen zwei und einschließlich fünf Jahren im Vergleich die Eignung von 100 unbeschichteten Minitabletten, die auf einmal verabreicht werden, nicht der Eignung von 10 ml Glukose Sirup unterlegen ist,
- zu demonstrieren, dass bei Kindern zwischen zwei und fünf Jahren die Eignung von 400 unbeschichteten Minitabletten, die auf einmal verabreicht werden, nicht der Eignung von 10 ml Glukose Sirup unterlegen ist,
- die Schluckbarkeit von 25 und 100 unbeschichteten Minitabletten mit 5 ml Sirup bei Kindern zwischen sechs Monaten und einschließlich einem Jahr zu vergleichen,
- die Schluckbarkeit bei Kindern zwischen zwei und einschließlich fünf Jahren von 100 und 400 unbeschichteten Minitabletten mit 10 ml Sirup zu vergleichen,
- die Anzahl an Minitabletten zu identifizieren, die kleine Kinder schlucken können,
- die Anzahl an Minitabletten zu identifizieren, die kleine Kinder in der Lage sind zu akzeptieren,
- die Unterschiede in der Schluckbarkeit von mehreren Minitabletten und Sirup zu untersuchen,
- die Unterschiede in der Eignung von mehreren unbeschichteten Minitabletten im Vergleich zu Sirup zu untersuchen,
- zu beweisen, dass kleine Kinder in der Lage sind, mehrere feste Darreichungsformen genauso gut zu schlucken wie eine Flüssigkeit,

- mögliche Probleme zu identifizieren, die während des Schluckakts auftreten können,
- den Prozentsatz an Kindern zu identifizieren, die bei der Einnahme einer der oralen Placebo-Formulierungen aspiriert oder hustet,
- die Sicherheit der oralen Placebo-Formulierungen zu untersuchen,
- den Prozentsatz an angesprochenen Eltern zu identifizieren, die in die Teilnahme der Studie einwilligen,
- Gründe zu identifizieren, warum angesprochene Eltern nicht in die Teilnahme der Studie einwilligen.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Zur Durchführung der Studie verwendeten wir unbeschichtete Placebo-Minitabletten sowie einen 15%igen Glucose-Sirup. Sowohl die Minitabletten als auch der Sirup enthielten keine aktiven Wirkstoffe.

3.1.1 Minitabletten

Die unbeschichteten Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und einem Gewicht von 7,5 mg wurden von der PHARBIL Waltrip GmbH, Deutschland hergestellt. Die Produktion wurde gemäß der Arbeitsanweisung A-BF-004 und A-TF-004 überprüft sowie auf Formblatt TF 003 dokumentiert. Zur Herstellung wurden folgende spezielle Geräte benötigt: Patterson-Kelley Blendmaster 3,75 I und Rundläufertablettenpresse Kilian LX15D. Die Minitabletten enthielten folgende Inhaltsstoffe:

- Milchzucker Flowlac 100 (Lactose monohydrate, 100 mesh)
- Zellulose Mikrok Avicel PH 101 (Microcrystalline Cellulose)
- Aerosil 200 Pharma (Anhydrous colloidal silicon dioxide)
- Magnesiumstearat pflanzlich (Magnesium stearate)

Für eine Minitablette wurden folgende Sollvorgaben definiert:

- Sollgewicht: 7,5 mg
- mittleres Gewicht: 7,13-7,88 mg
- Höhe: 2 mm \pm 0,2 mm
- Aussehen: weiße, runde, bikonvexe Tabletten

Nach der Produktion und Prüfung wurden die Minitabletten in Kunststoffbehälter mit zwei innen befindlichen Polyethylenbeuteln abgefüllt. Die Beutel wurden anschließend luftdicht verschlossen. Die Gebinde wurden innen und außen mit Materialbezeichnung, Chargennummer, Gewicht, Datum und laufender Nummer gekennzeichnet. Die angeforderte und für unsere Studie benötigte Anzahl an Minitabletten (25, 100, 400 MTs) wurde durch unser Studienteam mit Hilfe spezieller Dosierlöffel abgezählt und in kleine Glasbehälter mit Plastikkappe gefüllt, die mit der jeweiligen Anzahl an MTs beschriftet wurden. Diese Prozesse unterlagen einer Doppelkontrolle.

Die Größe der Minitabletten im Vergleich zu einer 1 Dollar-Münze sowie die abgefüllten Minitabletten und der in Einwegspritzen gefüllte Glucose-Sirup sind in nachfolgenden Abbildungen dargestellt.



Abbildung 2: Dimension der Minitabletten (Durchmesser 2 mm) im Vergleich zu einer Dollar-Münze.



Abbildung 3: Minitabletten (25 und 100 Stück) im Vergleich zu 5 ml Sirup.



Abbildung 4: Minitabletten (100 und 400 Stück) im Vergleich zu 10 ml Sirup.

3.1.2 Glucose-Sirup

Der Glucose-Sirup wurde in der Caesar&Loretz GmbH in Hilden, Deutschland produziert. Der Sirup wurde in 500 g Behältnisse geliefert und bestand aus 40%iger Glucose. Die Lieferung erfolgte in Glasflaschen. Die Herstellung einer 15%igen Glucose-Lösung erfolgte durch die Untersucher der Studiengruppe in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Hierfür wurden 500 g des Sirups mit 75 ml heißem Wasser vermischt und in große Glasflaschen abgefüllt. Der Prozess wurde schriftlich dokumentiert und datiert. Die Untersucher der Studiengruppe haben mithilfe einer handelsüblichen Spritze, die entsprechend der Altersgruppe benötigte Menge an Glucose-Sirup (5 oder 10 ml) entnommen.

3.1.3 Verantwortung für die benötigten Materialien

Alle benötigten Materialien wurden ausschließlich für die Studie „Randomisierte, einfach dosierter *cross-over* Studie zur Untersuchung der Verabreichung von mehreren Placebo-Minitabletten bei kleinen Kindern“ verwendet. Die Untersucher übernahmen die Verantwortung für ein vollständiges Verzeichnis aller benötigten Materialien. Ein Protokoll für die verwendeten Materialien wurde stets aktualisiert und enthielt folgende Informationen:

- Identifikation des Teilnehmers, der die Formulierung eingenommen hat sowie
- Datum und Typ der Formulierung, die an den Teilnehmer abgegeben wurde

Die Reihenfolge der Verabreichungen wurde durch den Untersucher in einem Erhebungsbogen (*Case Report Form*; CRF) erfasst. Die Durchführung der Einnahme der drei oralen Placebo-Formulierungen wurde durch den Untersucher kontrolliert. Dieser stellte zudem sicher, dass die Minitabletten und der Sirup geschluckt wurden. Dafür beobachtet er den Vorgang und führte nach Einnahme eine Inspektion des Mundraumes durch. Am Ende der Untersuchung wurde das verbliebene Material gezählt, dokumentiert und vernichtet.

3.1.4 Lagerung der klinischen Materialien

Sowohl die Minitabletten als auch der Glucose-Sirup wurden unter Beachtung der Lagerungsanforderung an bestimmte Licht- und Temperaturverhältnisse bei einer Raumtemperatur zwischen 15°C und 25°C an einem verschlossenen, trockenen und sonnengeschützten Ort gelagert. Täglich wurde die Raumtemperatur zur Qualitätssicherung gemessen und dokumentiert.

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Diese Studie wurde monozentrisch, offen, randomisiert, einfach dosiert, im dreifachen *Cross-over* mit zwei parallelen Altersgruppen durchgeführt.

- Altersgruppe 1: sechs Monate bis einschließlich ein Jahr
- Altersgruppe 2: zwei Jahre bis einschließlich fünf Jahre

Gegenstand der Studie war die Nicht-Unterlegenheit als primärer Endpunkt sowie die Überlegenheit in der Akzeptanz und Schluckbarkeit von unbeschichteten Placebo-Minitabletten in zwei verschiedenen Mengen im Vergleich zu Glucose-Sirup zu demonstrieren. Dabei erhielten Kinder der ersten Altersgruppe (AG 1) 25 und 100 unbeschichtete Minitabletten sowie 5 ml Sirup in randomisierter Reihenfolge. Die zweite Altersgruppe (AG 2) erhielt 100 und 400 unbeschichtete Minitabletten und 10 ml des Glukose-Sirups in randomisierter Reihenfolge. Die Randomisierung der drei Formulierungen erfolgte durch SAS, Version 9.1 (109), wodurch Bias der Reihenfolge vermieden wurden. Die Studie wurde gemäß der „*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*“ (ICH) E6 Richtlinie für gute klinische Praxis (23) mit einer risikoadaptierten Überwachung und einem adäquaten Probanden-Versicherungsschutz durchgeführt. Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität, Deutschland (No. 5044R) und wurde im deutschen Register klinischer Studien (DRKS; No. DRKS00008843) registriert. Da die verwendeten Placebo-Minitabletten und der Glucose-Sirup keinen Wirkstoff enthielten, fiel die Studie nicht unter das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) und musste daher nicht durch die zuständige Behörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, geprüft und genehmigt werden.

3.2.2 Studienpopulation

Es wurden 501 Kinder mit ihren Eltern zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Von diesen lehnten 127 Eltern die Teilnahme der Studie ab. Gründe hierfür werden unter Kapitel 4.1 erläutert und graphisch dargestellt. In die Studie wurden insgesamt 374 weibliche und männliche Kinder im Alter von sechs Monaten bis einschließlich fünf Jahren in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf eingeschlossen. Dabei wurden zwei Kinder nach der Teilnahme von unserer Studie ausgeschlossen, da sie der falschen Altersgruppe zugeordnet worden sind. Dementsprechend wurden insgesamt 372 Kinder nach ausführlicher körperlicher Untersuchung und unter Einhaltung der Einschlusskriterien in unsere Studie aufgenommen. Es wurde kein Verhältnis von männlichen und weiblichen Teilnehmern festgelegt. Die Rekrutierung der Teilnehmer fand im Zeitraum von Juni 2015 bis Januar 2016 statt. Die Studienpopulation wurde je nach Alter auf zwei Untergruppen unterteilt. Kinder, die die

Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden von der klinischen Studie ausgeschlossen, ebenso wenn sie die Ausschlusskriterien erfüllten (siehe Kapitel 3.2.2.2).

Alle Kinder waren in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Uniklinik Düsseldorf stationär aufgenommen oder stellten sich ambulant vor. Neben den Einschlusskriterien, die jedes einzelne Kind erfüllen musste, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung beider Elternanteile benötigt. Insgesamt wurde für 450 Teilnehmer eine Randomisierung entwickelt.

3.2.2.1 Einschlusskriterien

Zur Teilnahme an der Studie mussten folgend aufgeführte Kriterien erfüllt sein.

- **Alter:** Kinder zwischen sechs Monaten und einschließlich fünf Jahren,
- **Geschlecht:** weiblich oder männlich,
- **Rekrutierung:** Die Rekrutierung fand in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie Düsseldorf, Deutschland statt (sowohl stationäre als auch ambulante Patienten),
- **Gesundheit:** In Hinblick auf Krankengeschichte und körperlicher Untersuchung, waren die Kinder in der Lage sowohl die Minitabletten und den Sirup zu schlucken als auch die Studiendurchführung zu akzeptieren,
- **Compliance:** Die Eltern der Teilnehmer und ggfs. die Teilnehmer selbst hatten verstanden, waren gewillt und glaubhaft fähig, die Studienprozedur und die Studieneinschränkungen einzuhalten,
- **Einwilligung:** Die Eltern der Teilnehmer waren fähig die Studiendurchführung, die Verpflichtung sowie die Risiken und das Benefit des Teilnehmers zu verstehen und eine Einwilligung in Form einer unterschriebenen Einwilligungserklärung zu geben.

3.2.2.2 Ausschlusskriterien

- **Erkrankung/en:** Eine Erkrankung, die es nicht ermöglicht, feste oder flüssige Darreichungsformen zu schlucken, wie
 - a) chronische Erkrankungen (z. B. Zerebralparese),
 - b) akute Erkrankungen (z. B. Sepsis, Atemnot, Gastroenteritis, Infektion der Atemwege) oder
 - c) orale Deformationen,

- **Intoleranz:** Gesicherte Laktoseintoleranz,
- **Medikamente:** Verabreichung von Medikamenten vor oder während der Studierendurchführung, die Erbrechen, Müdigkeit oder Lähmungen verursachen,
- **Interventionen:** Keine Durchführung der Studie kurz nach operativen Eingriffen, solange der Teilnehmer nicht in der Lage ist selbstständig zu trinken.

3.2.3 Durchführung und Beurteilungskriterien

3.2.3.1 Durchführung

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Eltern (Anhang 8.2 und 8.3) – und sofern möglich des Kindes – über den Ablauf, Wichtigkeit und Ziele der Studie, den Nutzen der Studie sowie möglicher Risiken, bekamen die Eltern und das Kind ausreichend Zeit Fragen zu stellen und eine Entscheidung zu treffen. Waren beide Elternteile einverstanden, wurde von beiden durch eine schriftliche Einwilligung das Einverständnis eingeholt. Im Anschluss wurden die Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und die Daten des Teilnehmers erfasst. Die für die klinische Studie geeigneten Kinder wurden der jeweiligen Altersgruppe zugeordnet und die Placebo-Formulierung entsprechend der Randomisierungsliste für die Reihenfolge der Placebo-Formulierungen vorbereitet. Nach einer körperlichen Untersuchung erfolgte eine orale Inspektion mittels Spatel und Taschenlampe durch einen Untersucher des Studienteams. Im Anschluss erhielt das Kind je nach Randomisierung entweder die geringere Anzahl an unbeschichteten Minitabletten (AG 1: 25 MTs, AG 2: 100 MTs) mit weicher Kost auf einem Teelöffel oder mit einem Getränk der Wahl oder die höhere Anzahl an unbeschichteten Minitabletten (AG 1: 100 MTs, AG 2: 400 MTs) mit weicher Kost oder einem ausgewählten Getränk oder 5 bzw. 10 ml des Glukose-Sirups in einer Spritze ohne zusätzlich Brei oder Getränk. Der Schluckvorgang wurde beobachtet und das Ergebnis des Schluckens durch eine standardisierte, orale Inspektion bewertet und schriftlich auf dem Paper-CRF dokumentiert. Falls Minitabletten im Brei bzw. Joghurt übrig geblieben waren, weil das Kind die vollständige Einnahme verweigerte, wurden die übrig gebliebenen Minitabletten gezählt und notiert. Sobald das Kind für den zweiten bzw. dritten Teil der Untersuchung bereit war, wurde der Verabreichungs- und Beurteilungsvorgang mit den anderen Formulierungen wiederholt.

Insgesamt wurden die drei Formulierungen innerhalb von 15 Minuten verabreicht. Die Einnahme der Minitabletten konnte mit weicher Kost (maximal vier Teelöffel) oder ei-

nem Getränk nach Wahl (maximal 4 Schlücke) erfolgen. In Tabelle 2 ist die Liste an Trägermöglichkeiten dargestellt.

Breie	Getränke
Pudding	Wasser
Quarkspeisen	Tee
Joghurt	Fruchtsaft
Obstbrei	Limonade
-	Milch

Tabelle 2: Liste der Trägermöglichkeiten zur Verabreichung der Minitabletten.

Nach der Durchführung wurden die Anzahl der eingenommenen und/oder nicht eingenommenen Minitabletten und die Milliliterzahl des akzeptierten und/oder nicht akzeptierten Sirups in einem Prüfbogen schriftlich erfasst. In diesem Prüfbogen wurden zudem die Evaluationskriterien, die Einschlusskriterien, die genutzte Trägersubstanz und mögliche Zwischenfälle notiert. Im Falle eines medizinischen Problems während der Durchführung wäre zu jeder Zeit ausreichend medizinisches Fachpersonal der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Uniklinik Düsseldorf verfügbar gewesen.

3.2.3.2 Evaluationskriterien

Die Einnahme der Darreichungsformen wurde nach den folgenden Evaluationskriterien untersucht. Hierbei wurde die Einnahme als „akzeptiert“ gewertet, wenn die ersten beiden Evaluationskriterien erfüllt waren. Dementsprechend, wenn die Minitabletten „geschluckt“ und „gekaut und/oder übrig gelassen wurden“ bzw. wenn der Sirup „komplett geschluckt“ oder „zum Teil geschluckt“ wurde. Das Ergebnismaß „Schluckbarkeit“ wurde anhand der validierten Evaluationskriterien als „geschluckt“ für Minitabletten und „alles geschluckt“ für den Sirup definiert.

Unbeschichtete Minitabletten

Geschluckt

- Kein Kauen hat während des Schluckvorgangs stattgefunden, keine Überreste der Festkörper wurden während der oralen Inspektion gefunden
- Interpretation: akzeptiert und geschluckt

Gekaut und/oder übrig gelassen

- Kauen wurde vor dem Schluckakt beobachtet oder ganze oder Teile der zerbrochenen Festkörper wurden während der oralen Inspektion oder im Brei gefunden
- Interpretation: akzeptiert, aber nicht geschluckt

Ausgespuckt

- Kein Schlucken hat stattgefunden und die meisten Festkörper haben sich nicht länger im Mund des Kindes befunden
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

Verschluckt

- Festkörper sind in die Luftröhre gelangt oder ein Hustenreiz wurde durch diese ausgelöst
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

Einnahme verweigert

- Das Kind hat dem Untersucher nicht erlaubt die Festkörper mittels Brei oder Getränk in den Mund zu geben
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

Glucose-Sirup

Alles geschluckt

- Keine Flüssigkeit ist im Mund übriggeblieben und keine Flüssigkeit ist aus dem Mund herausgelaufen
- Interpretation: akzeptiert und geschluckt

Kleines Rinnsal floss aus dem Mund oder ein Rest des Sirups ist übrig geblieben

- Das Kind hat nicht vollständig geschluckt

- Interpretation: akzeptiert aber nicht geschluckt

Ausgespuckt

- Kein vollständiger Schluckakt hat stattgefunden, weil das Kind den Glucose-Sirup direkt ausgestoßen hat
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

Verschluckt

- Der Sirup ist in die Luftröhre gelangt oder hat einen Hustenreiz ausgelöst
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

Einnahme verweigert

- Die Einnahme des Glucose-Sirups wurde verweigert
- Interpretation: nicht akzeptiert und nicht geschluckt

3.2.4 Sicherheitsvariablen

Für die Sicherheit unserer Studie wurden mögliche Risiken definiert sowie das Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen festgelegt.

Mögliche Risiken

Da die Placebo-Formulierungen keine aktiven Substanzen enthielten und nur aus üblichen Inhaltsstoffen, wie beispielsweise Zucker bestanden, wurde nur ein minimales Risiko an unerwünschten Ereignissen erwartet. Als mögliche Probleme, die während der Studie auftreten könnten, wurden allergische Reaktionen gegen Bestandteile der Formulierungen sowie klinische Symptome einer Laktoseintoleranz formuliert. Weiter bestand für das Kind während der Einnahme der Formulierungen das Risiko, sich an dieser zu verschlucken.

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events; AEs)

Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als unerwünschter Vorfall, der im Rahmen der klinischen Studie bei einem Probanden auftritt. Ein unerwünschtes Ereignis kann hierbei ein ungünstiges und unbeabsichtigtes Zeichen, Symptom oder eine Krankheit sein, die mit der oralen Einnahme in zeitlichem Zusammenhang steht, jedoch der kausale Zusammenhang offen ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden wie folgt aufgliedert:

- **Mild:** Minimales Unwohlsein. Die Alltagstauglichkeit wird nicht beeinträchtigt.

- **Moderat:** Unwohlsein. Beeinträchtigung der normalen Alltagstauglichkeit.
- **Schwer:** Behinderung der normalen Alltagsaktivitäten.

Festgeschrieben wurde, dass alle auftretenden AEs im CRF detailliert dokumentiert werden müssen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events; SAEs)

Als schwerwiegend unerwünschtes Ereignis wird jegliches Ereignis definiert, das

- den Tod eines Probanden zur Folge hat,
- lebensbedrohlich ist,
- bleibende oder schwerwiegende Invalidität zur Folge hat oder
- einen Aufenthalt im Krankenhaus notwendig macht oder einen klinischen Aufenthalt verlängert.

Auch hier wurde festgeschrieben, dass alle SAEs im CRF dokumentiert werden müssen. Weiter muss der Untersucher innerhalb von 24 Stunden das Ethikkomitee des Uniklinikums Düsseldorf kontaktieren und über das Ereignis Bericht erstatten.

3.2.5 Dauer der Studie

Die Dauer der Untersuchung pro Kind belief sich auf maximal zwei Untersuchungstage. Die an einer Teilnahme an der klinischen Studie interessierten Eltern und deren Kinder, die laut behandelndem Arzt im Krankenhaus die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zu einem Aufklärungsgespräch, das zwischen 30 und 45 Minuten dauerte, eingeladen. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch die Sorgeberechtigten und – soweit möglich – durch das Kind, wurde das Kind in die Studie eingeschlossen. Nach erneuter Sicherstellung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die drei Formulierungen innerhalb von 15 Minuten verabreicht. Nach Auswertung der Einnahme der drei Formulierungen und Überprüfung des Wohlbefindens des Kindes wurde das Kind aus der physiologischen Untersuchung entlassen.

3.2.6 Statistische Auswertung

Das primäre Ziel wurde durch einen „*restricted maximum likelihood*“ REML-basierten Test für Nichtunterlegenheit für gepaarte, binäre Daten (110) untersucht.

Die Berechnung der Fallzahl basierte auf dem Fallzahl-Formel-Ansatz (110) in einem Nicht-Unterlegenheitsdesign unter Berücksichtigung eines *cross-over Designs*. Basie-

rend auf den Daten der vorausgegangenen Studien der Studiengruppe der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie (95-97), war der geschätzte Anteil an jungen Kindern, die in der Lage sind den Sirup oder die unbeschichteten Minitabletten einzunehmen, vergleichbar mit denen aus den vorherigen Studien: die Schluckbarkeit in den vorherigen Studien lag bei 72,1% für Sirup und 82,1% für Minitabletten. Die Korrelation der Schluckbarkeit der beiden Vehikel lag bei 0,212. Um eine Unterlegenheit in der Schluckbarkeit der Minitabletten im Vergleich zum Sirup von mehr als 10 Prozentpunkten auszumachen, wurde eine Fallzahl von 186 Kindern pro Altersgruppe unter Berücksichtigung einer Power von 0,8 berechnet. Der einseitige Alpha-Fehler wurde mit 0,05 festgelegt (110).

Die Beurteilung der sekundären Ziele erfolgte durch deskriptive Statistik unter Bestimmung arithmetischer Mittel, Minimum-Werte, Q1, Median, Q3 und Maximum-Werte. Zusätzlich wurden die Ergebnisse durch einen REML-basierten Test analysiert. War das Ergebnis signifikant, wurde eine zweiseitige Testung (McNemar-Test) durchgeführt. Für Akzeptanz und Schluckbarkeit wurde ein Clopper-Pearson-Konfidenzintervall berechnet. Wenn ein signifikanter Periodeneffekt detektiert wurde, wurde eine Post Hoc-Analyse innerhalb der beiden Gruppen (geringe Anzahl an Minitabletten als erste Dosis, die höhere Anzahl an Minitabletten im Anschluss und höhere Anzahl an Minitabletten zuerst und geringere Anzahl an Minitabletten im Anschluss) durchgeführt. Wenn ein signifikanter Periodeneffekt der Verabreichung der verschiedenen Anzahlen der Minitabletten innerhalb weniger Minuten detektiert worden ist, wurde eine nachträgliche Evaluation dieses Periodeneffekts vorgenommen.

3.2.7 Ethische und gesetzliche Rahmenbedingungen

Die Planung, die Durchführung und die Evaluation dieser klinischen Studie unterlagen den ethischen Standards nach der Deklaration von Helsinki (21) und den Qualitätsstandards der ICH-GCP (23). Da nur Placebo-Formulierungen verabreicht wurden, fiel die Studie nicht unter das deutsche Arzneimittelgesetz (20) das in §4 Abs. 23 definiert ist. Demnach unterliegen nur klinische Studien, die ein „zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel“ (20) erforschen, dem AMG. Voraussetzung für die Genehmigung sowie die Durchführung der klinischen Studie war jedoch eine positive Stellungnahme des unabhängigen Ethikkomitees. Die ethischen Anforderungen verlangen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mit minimalem Risiko

und einer minimalen Belastung für das an der Studie teilnehmende Kind. Das Risiko und die Belastung für die teilnehmenden Kinder wurden anhand folgender Gründe bei dieser Studie als sehr gering eingeschätzt:

- Es waren keine pharmakologischen aktiven Substanzen in den Formulierungen enthalten.
- Flüssigkeiten sind in allen Altersgruppen ohne Risiko einnehmbar.
- Die soliden Formulierungen besitzen eine Partikelgröße, die deutlich unter den Partikeln von Breien, beispielsweise Gemüsestücken, liegt.

Zudem wurde die physische und psychische Belastung der Kinder auf Grund der kurzen Zeitdauer der Intervention als minimal eingeschätzt.

Die Durchführung der Studie fand im Beisein der Eltern statt und das Risiko des Verschluckens und Hustens wurde ebenfalls als sehr gering bewertet. Im Falle eines Notfalls wären stets ein oder mehrere qualifizierte Ärzte/innen in unmittelbarer Umgebung verfügbar gewesen. Die Untersuchung fand in einer ruhigen Umgebung statt und die Prüfer waren auf die Möglichkeit des Auftretens einer Aspiration vorbereitet und geschult, adäquat zu handeln. Ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor war die Tatsache, dass sich die unbeschichteten Minitabletten innerhalb von Sekunden in feuchtem Milieu auflösten. Somit wurde gemäß dem §17 der Deklaration von Helsinki „(...) eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen für die an der Forschung beteiligten Einzelpersonen und Gruppen im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für sie und andere Einzelpersonen oder Gruppen.“ (21) berücksichtigt.

3.3 Zusammenarbeit

Die Durchführung dieser klinischen Studie wurde durch die Zusammenarbeit dreier verschiedener Einrichtungen der Universität Düsseldorf ermöglicht: die Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Universitätsklinik Düsseldorf, das Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie das Koordinierungszentrum Klinischer Studien (KKS). Diese Einrichtungen ermöglichten die schnelle und reibungslose Durchführung dieser Studie und erklärten sich mit dem Studiendesign, den Zielen, der Durchführung sowie den Evaluationskriterien, die von der Ethikkommission überprüft wurden, einverstanden.

Hauptprüfer dieser Studie und verantwortlich für die Studienorganisation war Herr Dr.

Hans Martin Bosse, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie. Mitorganisator der Studie war Herr Prof. Dr. Thomas Meissner, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie. Frau Dr. Viviane Klingmann, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie war hauptverantwortlich für die Vorbereitung, Koordination und Durchführung der Studie. Herr Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, stellte die Studienmedikation sowie die Haftpflichtversicherung für die Studienteilnehmer zur Verfügung. Das KKS stellte durch die Durchführung eines regelmäßigen Monitorings und durch die Unterstützung bei dem Trial Master File die GCP Compliance sicher. Des Weiteren erstellte das KKS den CRF sowie die Datenbank, in die die Ergebnisse eingetragen wurden. Die Erstellung der Randomisierungsliste und die Durchführung der statistischen Auswertung wurden durch Herrn Dr. phil. Andreas Möltner, Dipl. Mathematiker und Dipl. Psychologe, Kompetenzzentrum für Prüfungen in der Medizin, Medizinische Fakultät Heidelberg ausgeführt. Die Autorin dieser Arbeit war neben Frau Dr. Klingmann vor allem für die Studienplanung, -durchführung und -dokumentation zuständig. Die Studie wurde 2018 im Journal of Pediatrics publiziert. Die Erstellung der Publikation wurde dabei federführend von Frau Dr. Viviane Klingmann übernommen. Herr Dr. Hans Martin Bosse sowie Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz trugen durch ihre langjährige Erfahrung und Expertise zur Erreichung des hohen Qualitätsniveaus der Publikation bei.

4 Ergebnisse

4.1 Teilnahme und Ablehnung

Im Rahmen der klinischen Studie wurden insgesamt 501 Kinder respektive ihre Eltern auf eine Teilnahme an der Erhebung angesprochen. Hiervon konnten 374 Kinder (Stichprobengröße) für eine Teilnahme an der Studie rekrutiert werden. Von diesen 374 Kindern wurden zwei Kinder der falschen Altersgruppe zugeteilt, weshalb diese aus der Evaluation herausgenommen wurden. Die restlichen 127 der 501 angesprochenen Kinder bzw. deren Eltern konnten aus zwei zentralen Gründen nicht für die Teilnahme an der Studie gewonnen werden. So trat erstens bei 31 Kindern der Fall ein, dass eine Einbindung in die Studie dadurch verhindert wurde, dass der stationäre bzw. ambulante Aufenthalt der Kinder aufgrund von frühzeitiger Entlassung oder weitergehender Untersuchungen beendet oder ausgeweitet wurde und sie sich somit nicht mehr im definierten Umfeld der Studie befanden. Als zweiten zentralen Grund für die Nichtteilnahme an der Studie ist der Umstand zu berücksichtigen, dass 96 Eltern die Teilnahme ihres Kindes an der Studie per se ablehnten. Dabei lassen sich die von den Eltern angegebenen Gründe für eine Nicht-Teilnahme in neun Kategorien gliedern:

1. In 46,9% der Fälle war eine Nicht-Teilnahme dadurch begründet, dass der Vater, als zweiter Erziehungsberechtigter, seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht erbringen konnte, da er z. B. aus beruflichen Gründen verhindert war.
2. In 16,7% der Fälle lehnte der Vater die Teilnahme des Kindes an der Studie generell ab.
3. In 10,4% der Fälle wurde eine zu stark ausgeprägte Krankheit des Kindes bzw. eine kurz bevorstehende Operation als Ablehnungsgrund genannt.
4. In 6,3% der Fälle konnte die Mutter, als zweite Erziehungsberechtigte, ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht erbringen.
5. In 4,2% der Fälle lehnte die Mutter die Teilnahme des Kindes an der Studie generell ab.
6. In 3,1% der Fälle wollten Eltern ihrem Kind die Teilnahme an der Studie nicht zumuten.
7. In 2,1% der Fälle wollten Eltern vermeiden, dass ihr Kind als Testperson benutzt wird.

8. Sonstige Gründe, wie z. B. Angst vor Risiken, schlechte Erfahrungen durch vorherige Studien, wurden in 7% der Fälle als Ablehnungsursache genannt.

9. In 3,1% der Fälle gaben die Eltern keinen Grund für Ihre Ablehnung an.

Die anteilsbasierte Verteilung der Ablehnungsgründe der Eltern für eine Teilnahme der Kinder an der klinischen Studie werden von Diagramm 1 zusammenfassend dargestellt.

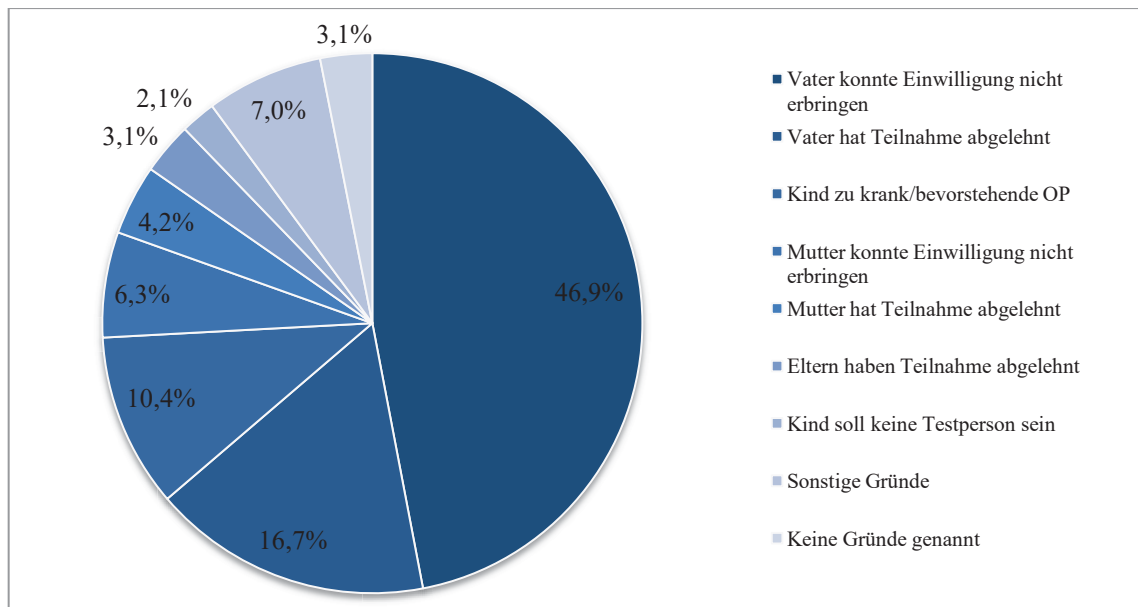


Diagramm 1: Verteilung der Ablehnungsgründe der Eltern für eine Studienteilnahme.

Die tiefere Analyse der Gründe für eine Ablehnung der Studienteilnahme durch die Eltern (insgesamt 96 Fälle) zeigt, dass es Unterschiede je nach betrachteter Altersklasse, in der sich die angesprochenen Kinder befinden, gibt. Dabei wird vor allem deutlich, dass die höchste Anzahl an Ablehnungen durch Elternteile dann zu beobachten ist, wenn sich das Kind in einem Alter von 6 bis 23 Monaten befindet. Insgesamt fallen in diese junge Altersklasse 43,8% der beobachteten Ablehnungen (42 Kinder). Eine Aufteilung dieser Altersklasse ergibt, dass 59,6% (25 Kinder) der Ablehnungen Kinder in einem Alter von einem halben Jahr bis 12 Monate und 40,4% (17 Kinder) der Ablehnungen Kinder in einem Alter ab 12 Monate bis 24 Monate betreffen. Die restlichen Ablehnungen verteilen sich relativ gleichmäßig auf die verbliebenen Altersgruppen. Die Ablehnungsrate in der Altersklasse der Kinder zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr beträgt 18,8% (18 Kinder) und ist mit der Ablehnungsrate in der Altersklasse der 3- bis 4-jährigen Kinder mit 17,7% (17 Kinder) beinahe identisch. 13,4% der Eltern, deren Kinder zur Altersgruppe der 4- bis 5-Jährigen gehören, lehnten eine Teilnahme an der Studie ab. Bei den älteren Kindern von 5 bis 6 Jahren lag die Ablehnungsrate bei lediglich 6,3% (6 Kinder). Es wird ersichtlich, dass die Ablehnungsrate mit zunehmender

dem Alter des Kindes abnimmt. Die prozentuale Verteilung der Ablehnungen innerhalb der verschiedenen Altersklassen wird in Diagramm 2 graphisch dargestellt.

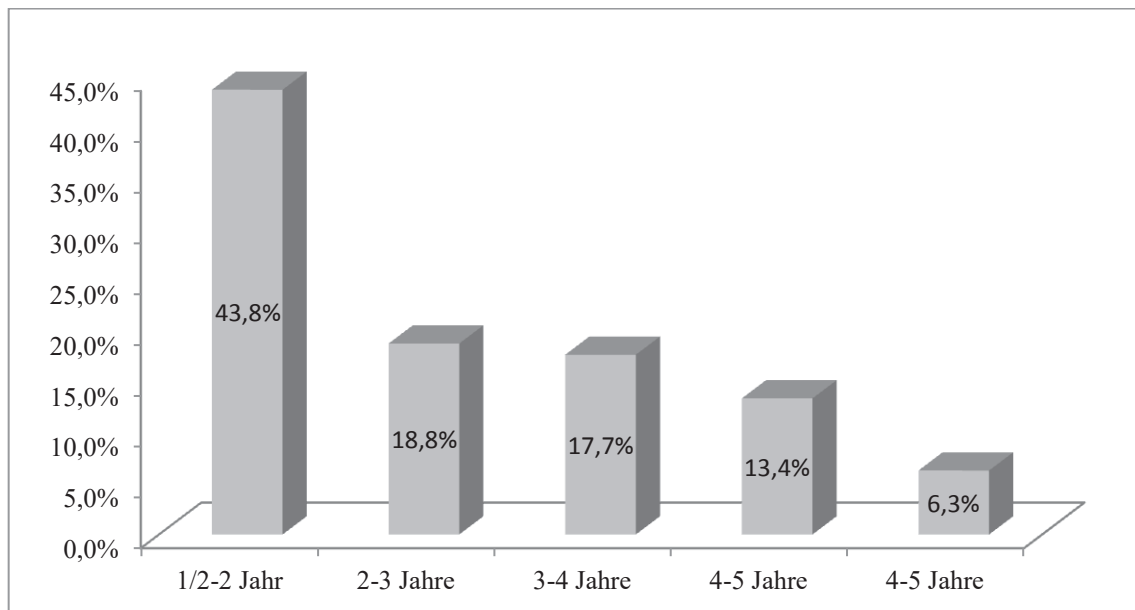


Diagramm 2: Ablehnungsrate nach Alter der Patienten.

4.2 Akzeptanz

In unserer Studie wurde die Akzeptanz sowohl der Minitabletten als auch die des Glucose-Sirups in zwei verschiedenen Altersgruppen eruiert und verglichen. Dementsprechend wird das Ergebnis nach Altersgruppen getrennt erläutert.

Altersgruppe 1

In der Altersgruppe 1 (6 Monate bis 2 Jahre) war die Akzeptanz der 25 Minitabletten mit 86,6% [95%-KI: 80,8%-91,1%] sowie die Akzeptanz von 100 Minitabletten mit 94,6% [95%-KI: 90,3%-97,4%] nicht der Akzeptanz des Glucose-Sirups (5 ml; 79% [95%-KI: 72,5%-84,6%]) unterlegen. Somit konnte das primäre Ziel dieser Studie, die Nicht-Unterlegenheit der 25 MTs gegenüber Sirup, nachgewiesen werden. Weiter war die Akzeptanz der 25 Minitabletten signifikant höher als die des Sirups ($\Delta 7,6\%$ [95%-KI 0,0%-85,5%]; $p=0,017$). Ebenso überlegen war die Akzeptanz der 100 Minitabletten im Vergleich zu der des Sirups ($\Delta 15,6\%$ [95%-KI 0,0%-36,7%]; $p<0,0001$). Das Ergebnis der Akzeptanz von Minitabletten und Sirup bei Kindern im Alter von einem halben Jahr bis zwei Jahren wird zusammenfassend von Diagramm 3 dargestellt.

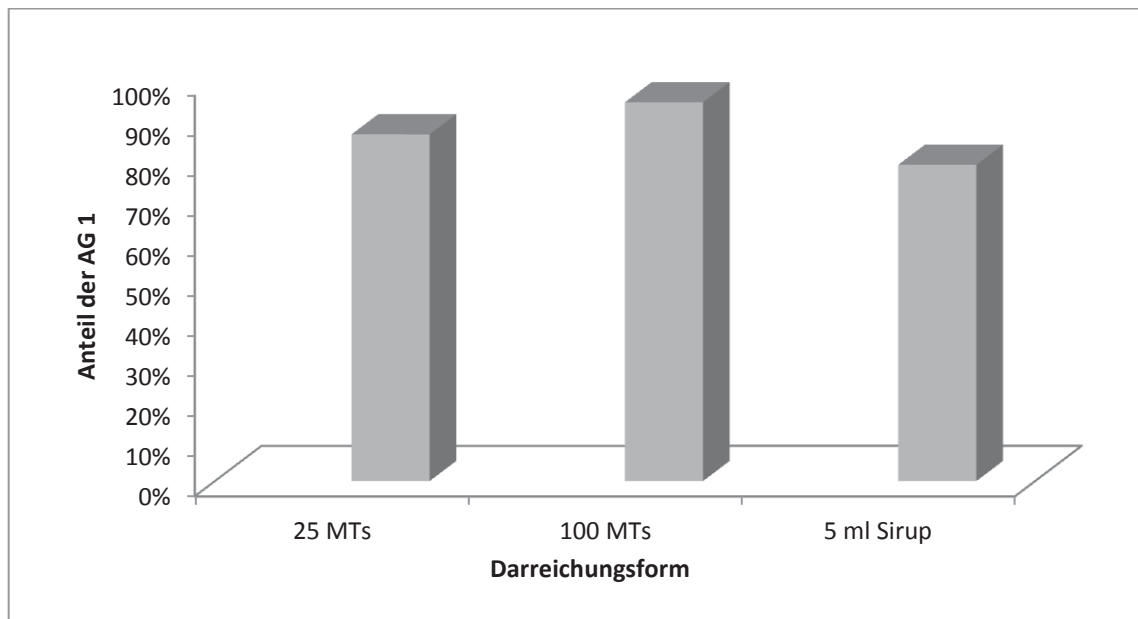


Diagramm 3: Akzeptanz der Minitabletten im Vergleich zu der des Sirups in AG 1 (6 bis 23 Monate). AG=Altersgruppe.

Obwohl die Akzeptanz der Minitabletten für beide Dosierungen höher war als die des Sirups, war die Akzeptanz der niedrigeren Anzahl an Minitabletten geringer als die der höheren Anzahl. Insgesamt 161 Kinder in der Altersgruppe 1 akzeptierten die 25 Minitabletten, während 176 Kinder die höhere Anzahl an Minitabletten einnahmen. Dies begründet sich zum Teil in einem signifikanten Periodeneffekt mit dem Ergebnis eines Rückgangs der Akzeptanz zum zweiten Zeitpunkt der Verabreichung. Während der Verabreichung der zwei verschiedenen Anzahlen an Minitabletten innerhalb kurzer Zeit, ist ein Rückgang der Anzahl an eingenommenen Minitabletten während dem zweiten Zeitpunkt der Verabreichung zu verzeichnen. Beim ersten Zeitpunkt der Verabreichung zeigte sich höhere Akzeptanz beider Dosierungen der Minitabletten im Vergleich zu der des Sirups (25 MTs $p < 0,0001$; 100 MTs $p = 0,0002$). Wenn zum ersten Zeitpunkt die 25 Minitabletten gegeben wurden und zum zweiten Zeitpunkt die 100 Minitabletten, war die Akzeptanz der 100 Minitabletten signifikant höher als die des Sirups ($p < 0,0001$) beim dritten Zeitpunkt. Allerdings wurde die Überlegenheit der 25 Minitabletten nicht mehr erreicht, sobald diese Anzahl zum zweiten Zeitpunkt verabreicht wurde. Die Auswirkung der Reihenfolge der höheren und niedrigeren Anzahl der MTs auf die Akzeptanz wird in Tabelle 3 veranschaulicht.

	25 MTs	100 MTs
1. Gabe	Überlegenheit	Überlegenheit
2. Gabe	Keine Überlegenheit	Überlegenheit

Tabelle 3: Auswirkung der Reihenfolge der Darreichungsformen auf die Akzeptanz der Minitabletten im Vergleich zu Sirup. MTs=Minitabletten

Altersgruppe 2

In der Altersgruppe 2 war die Akzeptanz der 400 Minitabletten im Vergleich zu der Akzeptanz des verabreichten 10 ml Glucose-Sirups nicht unterlegen (400 MTs 84,9% [95%-KI: 79%-89,8%]; Sirup 82,8% [95%-KI 76,6%- 87,9%]; $p=0,0003$). Allerdings konnte keine Überlegenheit in der Akzeptanz von 400 Minitabletten gezeigt werden. Die Akzeptanz von 100 Minitabletten (73,1% [95%-KI: 66,1%-79,3%]) war geringer als die des Sirups. Während 154 Kinder den Sirup akzeptierten, nahm eine geringere Anzahl an Kindern (136) die 100 MTs ein. Die Akzeptanz der Darreichungsformen wird durch Diagramm 4 veranschaulicht.

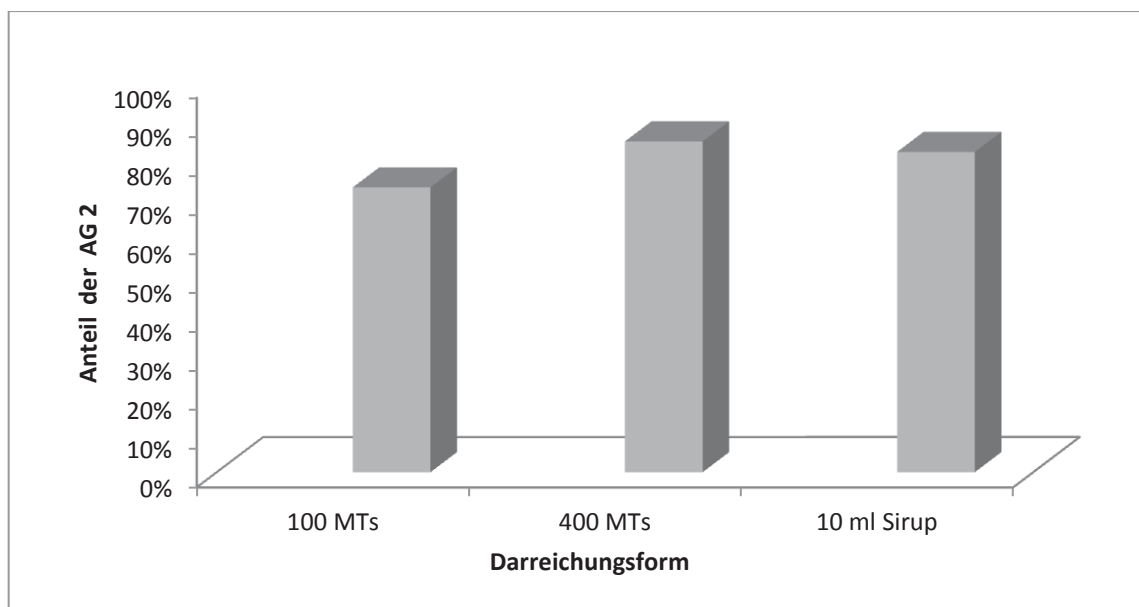


Diagramm 4: Akzeptanz der Minitabletten im Vergleich zu der des Sirups in AG 2 (2-5 Jahre). AG=Altersgruppe.

Dieses Ergebnis begründet sich ebenfalls in einem starken Periodeneffekt: Erfolgte die Gabe der niedrigen Anzahl an Minitabletten zum ersten Zeitpunkt, konnte die Überlegenheit gegenüber Sirup mit statistischer Signifikanz ($p<0,001$) demonstriert werden. Ebenso verhielt es sich bei der Gabe der höheren Anzahl an Minitabletten als erste

Dosis ($p < 0,001$). Allerdings waren die Minitabletten beider Dosen dem Glucose-Sirup unterlegen und die Akzeptanz erniedrigt, wenn sie zum zweiten Zeitpunkt verabreicht wurden. Tabelle 4 verdeutlicht die Kausalität zwischen der Reihenfolge der verabreichten Minitabletten und der Akzeptanz der MTs im Vergleich zum Glucose-Sirup.

	100 MTs	400 MTs
1. Gabe	Überlegenheit	Überlegenheit
2. Gabe	Keine Überlegenheit	Keine Überlegenheit

Tabelle 4: Auswirkung der Reihenfolge der Darreichungsformen (1. und 2. Gabe) auf die Akzeptanz im Vergleich Sirup in der Altersgruppe 1. MTs = Minitabletten.

4.3 Schluckbarkeit

Ein weiterer zu untersuchender Parameter dieser Studie ist die Schluckbarkeit der Minitabletten im Vergleich zu der des Sirups. Das Ergebnis wird erneut nach Altersgruppen getrennt erläutert.

Altersgruppe 1

In der Altersgruppe 1 war die Schluckbarkeit sowohl für die 25 als auch für die 100 Minitabletten im Vergleich zur Gabe des 5 ml Glucose-Sirups signifikant besser. Während die Schluckbarkeit bei der Einnahme von 25 MTs 80,6% [95%-KI 74,2%-86,1%] und bei der Einnahme von 100 MTs 73,7% [95%-KI 66,7%-79,8%] betrug, fiel die Schluckbarkeit bei der Einnahme des Sirups mit 35,5% [95%-KI 28,6%-42,8%] wesentlich geringer aus ($p < 0,0001$ für Nicht-Unterlegenheit sowohl von 25 als auch von 100 MTs; $p < 0,001$ für Überlegenheit sowohl von 25 als auch von 100 MTs).

Altersgruppe 2

In der Altersgruppe 2 konnte die Schluckbarkeit sowohl der 100 Minitabletten als auch des Sirups in 31,2% der Patienten (95%-KI 24,6%-38,4%) erreicht werden. Dabei waren die MTs dem Sirup nicht unterlegen ($p = 0,01$). Eine Überlegenheit der MTs gegenüber dem Sirup konnte allerdings nicht belegt werden. Im Vergleich dazu wurde bei der Einnahme der höheren Anzahl an Minitabletten (400 MTs) nur eine Schluckbarkeit von 16,1% [95%-KI 11,1%-22,2%] erreicht. Das Schlucken der 400 MTs war der Einnahme des Sirups 31,2% [95%-KI 24,6%-38,4%] unterlegen. Das Verhältnis der Schluckbar-

keit der Darreichungsformen der beiden Altersgruppen wird durch Diagramm 5 dargestellt.

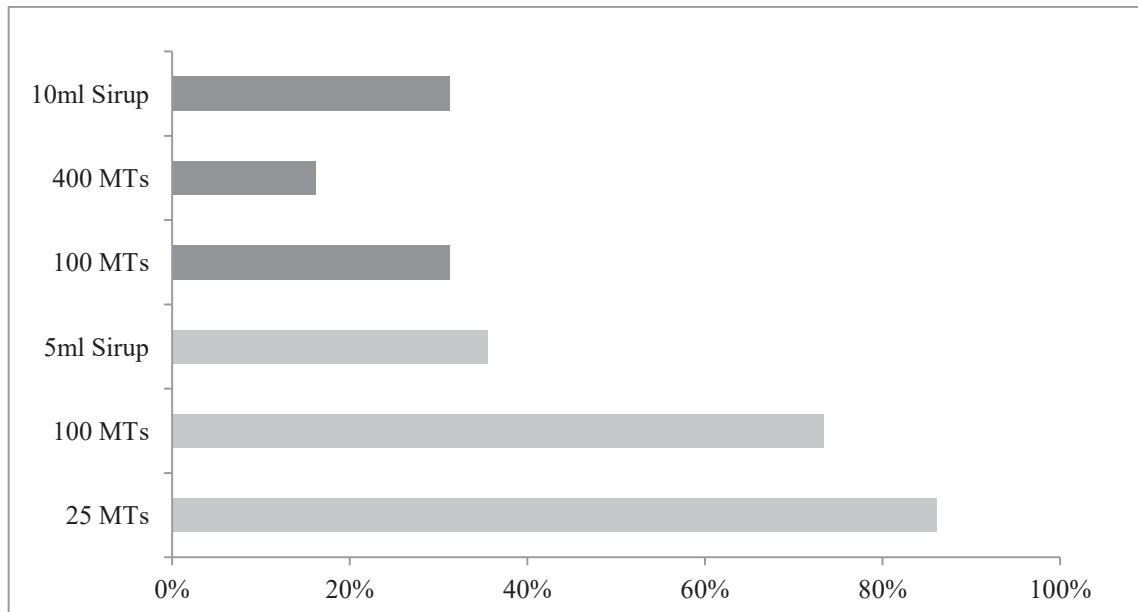


Diagramm 5: Vergleich der Schluckbarkeit von MTs und Sirup in AG 1 (6-23 Monate; hellgrau hinterlegt) und AG 2 (2-5 Jahre; dunkelgrau hinterlegt). AG=Altersgruppe; MTs=Minitabletten.

Des Weiteren fanden wir in Altersgruppe 2 erneut einen signifikanten Periodeneffekt: wurden zunächst die 100 MTs verabreicht, waren diese im Vergleich zum Sirup nicht unterlegen ($p < 0,004$). Jedoch war die Einnahme der Minitabletten nicht der des Sirups überlegen. Wurden zum ersten Zeitpunkt 400 Minitabletten verabreicht, waren die Minitabletten dem Sirup sogar unterlegen. Wurden die Minitabletten (100 und 400 MTs) zum zweiten Zeitpunkt verabreicht, konnte in beiden Fällen keine Überlegenheit belegt werden. Dieses Verhältnis wird in Tabelle 5 graphisch dargestellt.

	100 MTs	400 MTs
1. Gabe	Keine Unterlegenheit	Unterlegen
2. Gabe	Keine Überlegenheit	Keine Überlegenheit

Tabelle 5: Auswirkung der Reihenfolge der Darreichungsformen (1. und 2. Gabe) auf die Schluckbarkeit von Minitabletten im Vergleich zu Sirup in der Altersgruppe 2. MTs = Minitabletten.

4.4 Übriglassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken

Als weitere Parameter wurde „Übriglassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ in unserer Studie untersucht. Auch hier sind die Ergebnisse in Altersgruppen getrennt aufgeführt.

Altersgruppe 1

Nach der Gabe der 25 Minitabletten in Altersgruppe 1 wurden 11 der insgesamt 186 Reaktionen der Kinder (5,9%) unter die Kategorie „gekaut und/oder übrig gelassen“ eingeteilt. Von diesen 11 Patienten kauten 8 Patienten (4,3%) die Minitabletten, aber schluckten sie letztendlich komplett herunter. Die übrigen 3 Patienten (1,6%) ließen weniger als 50% der Minitabletten übrig. Bei keinem der Patienten in Altersgruppe 1 wurden mehr als 50% der Minitabletten übrig gelassen. Durch Diagramm 6 wird die Aufgliederung bei der Einnahme von 25 Minitabletten graphisch dargestellt. In verschiedenen Kategorien werden hierbei die verschiedenen Parameter (gekaut, dann geschluckt/ >50% der MTs übrig/ <50% der MTs übrig) in unterschiedlichen Blautönen abgebildet.

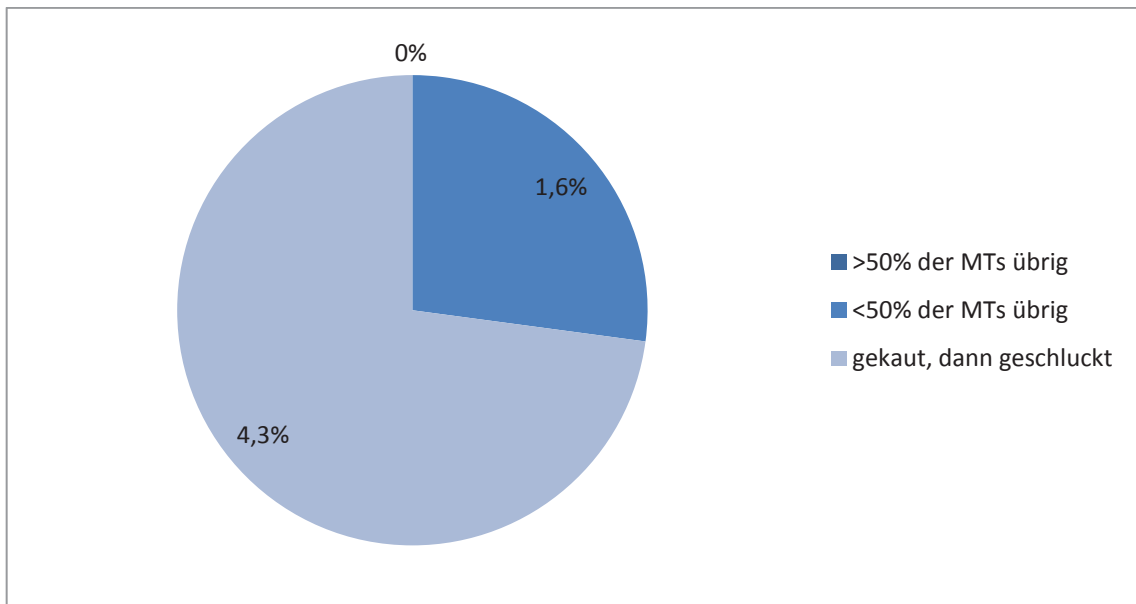


Diagramm 6: Aufgliederung der 11 Individuen mit einer Reaktion während der Gabe von 25 MTs in AG 1 (6-23 Monate). Prozentuale Angaben im Diagramm bezogen auf die Gesamtkohorte der Altersgruppe 1 (n= 186). MTs = Minitabletten.

Während der Gabe der höheren Anzahl an Minitabletten (100 MTs) kauten und/oder ließen 39 (20,9%) der 186 Patienten Minitabletten übrig. Von diesen 39 Patienten nahmen 5 Patienten (2,7%) die Minitabletten vollständig ein, nachdem sie gekaut wurden. 22 Patienten (11,8%) schluckten mehr als 50% der Minitabletten und nur 12 Patienten (6,4%) ließen mehr als 50% übrig. Im Vergleich dazu ließen 81 Kinder (43,5%) einen Teil vom Sirup übrig. Das Verhältnis der Reaktionen bei der Einnahme der 100 Minitabletten wird in Diagramm 7 aufgeführt.

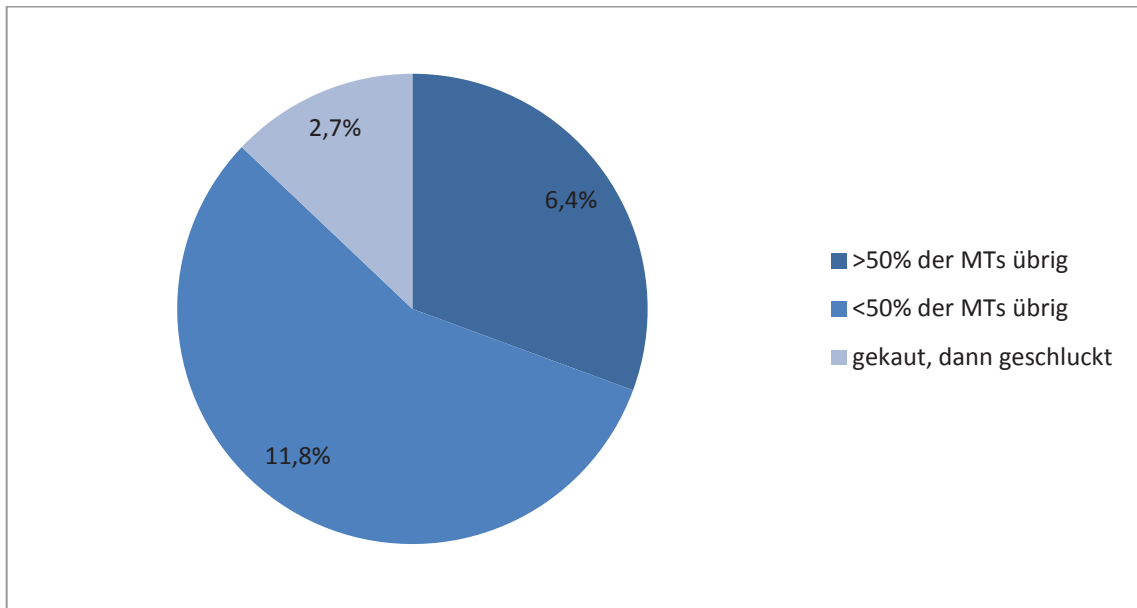


Diagramm 7: Aufgliederung der 39 Individuen mit einer Reaktion während der Gabe von 100 MTs in AG 1 (6-23 Monate). Prozentuale Angaben im Diagramm bezogen auf die Gesamtkohorte der Altersgruppe 1 (n= 186). MTs=Minitabletten.

Altersgruppe 2

Die Schluckbarkeit von 400 Minitabletten war der Schluckbarkeit des Sirups unterlegen. Nur 30 Patienten (16,1%) der gesamten 186 Patienten in Altersgruppe 2 schluckten die gesamten 400 Minitabletten, wohingegen 58 Patienten (31,2%) den gesamten Sirup einnahmen. 128 Kinder (68,8%) dieser Altersgruppe kauten und/oder ließen Minitabletten übrig. Im Vergleich dazu ließen 96 Kinder (51,6%) etwas von dem Glucose-Sirup übrig. Jedoch kauten von den 128 Kindern 69 Kinder (37%) die 400 Minitabletten und schluckten sie im Anschluss herunter. 21 Patienten (11,3%) ließen weniger als 50 Prozent der Minitabletten übrig und nur 38 (20,4%) hatten ein Problem mit der Anzahl der einzunehmenden Minitabletten und ließen mehr als 50 Prozent übrig. Diese Reaktionen werden durch Diagramm 8 abgebildet. Auch hier werden die verschiedenen Kategorien (gekaut, dann geschluckt/ >50% der MTs übrig/ <50% der MTs übrig) in verschiedenen Blautönen dargestellt.

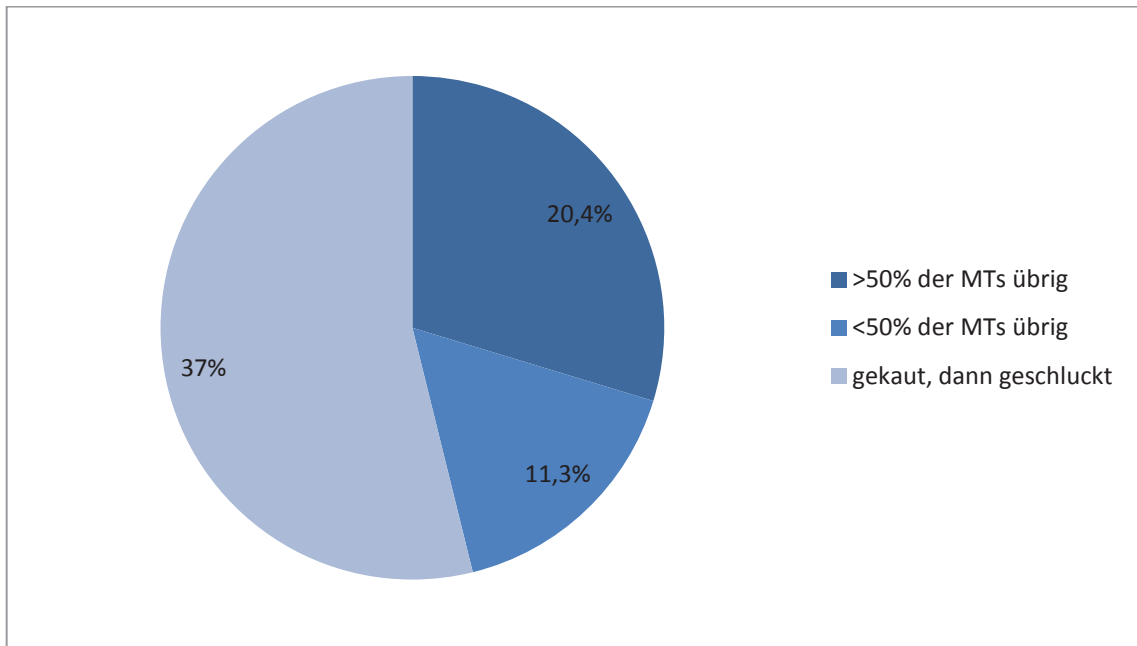


Diagramm 8: Aufgliederung der 128 Individuen mit einer Reaktion während der Gabe von 400 MTs in AG 2 (2-5 Jahre). Prozentuale Angaben im Diagramm bezogen auf die Gesamtkohorte der Altersgruppe 2 (n= 186). MTs=Minitabletten.

Bei der Einnahme von 100 Minitabletten ließen 78 Kinder (41,9%) Minitabletten übrig und/oder kauten diese. Von diesen 78 Kindern kauten 72 Kinder (38,7%) die Minitabletten und schluckten sie im Verlauf komplett herunter. 3 Patienten (1,6%) ließen weniger als 50 Prozent der Gesamtanzahl an Minitabletten übrig und nur weitere 3 Patienten (1,6%) ließen mehr als 50 Prozent übrig. Diese Aufgliederung der Einnahme der Minitabletten wird in Diagramm 9 veranschaulicht.

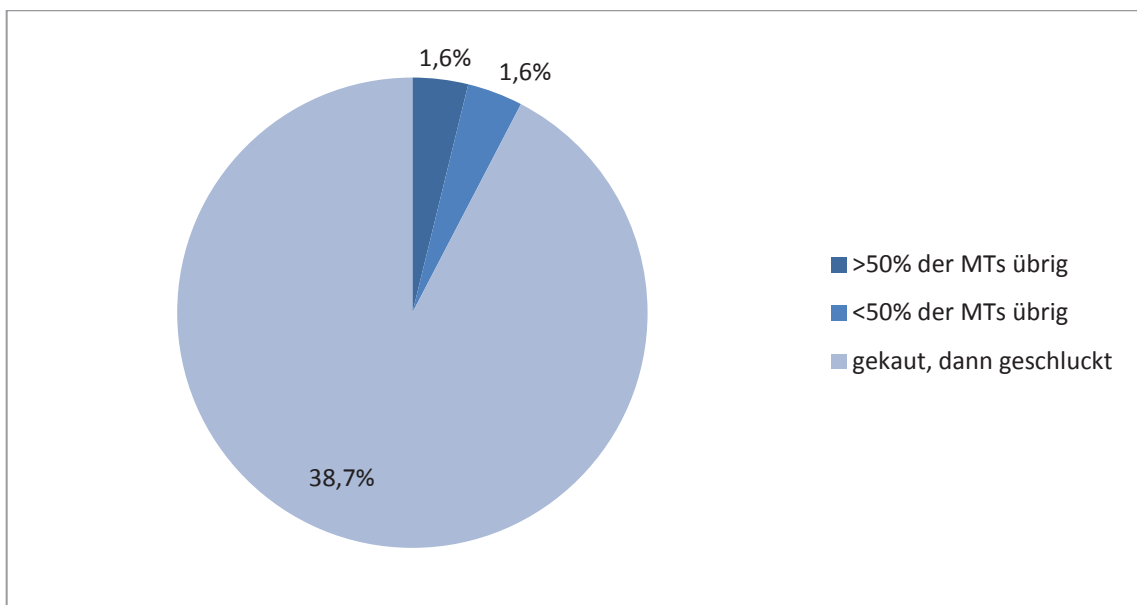


Diagramm 9: Aufgliederung der 78 Individuen mit einer Reaktion während der Gabe von 100 MTs in AG 2 (2-5 Jahre). Prozentuale Angaben im Diagramm bezogen auf die Gesamtkohorte der Altersgruppe 2 (n= 186). MTs=Minitabletten.

4.5 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der untersuchten Parameter

Zur besseren Übersicht werden im Folgenden die oben beschriebenen Ergebnisse nach Altersgruppen getrennt in zwei verschiedenen Graphiken dargestellt.

In Diagramm 10 sind die Ergebnisse der untersuchten Parameter „Schluckbarkeit“, „Akzeptanz“ sowie „Übriglassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ für jede einzelne Darreichungsform (25 MTs, 100 MTs und Sirup) der Altersgruppe 1 graphisch aufgeführt.

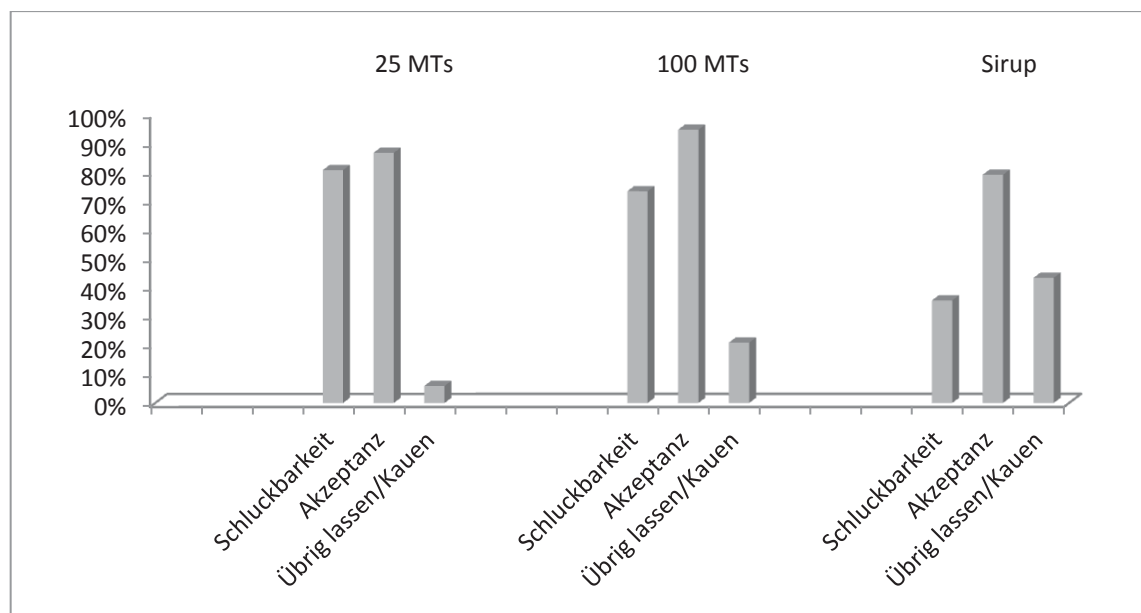


Diagramm 10: Ergebnisse der Reaktionen „Schluckbarkeit“, „Akzeptanz“ und „Übrig lassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ der 25 MTs, 100 MTs und des Sirups in Altersgruppe 1 (6-23 Monate). MTs= Minitabletten

Diagramm 11 veranschaulicht die Ergebnisse von „Schluckbarkeit“, „Akzeptanz“ und „Übrig lassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ der Altersgruppe 2 (2-5 Jahre).

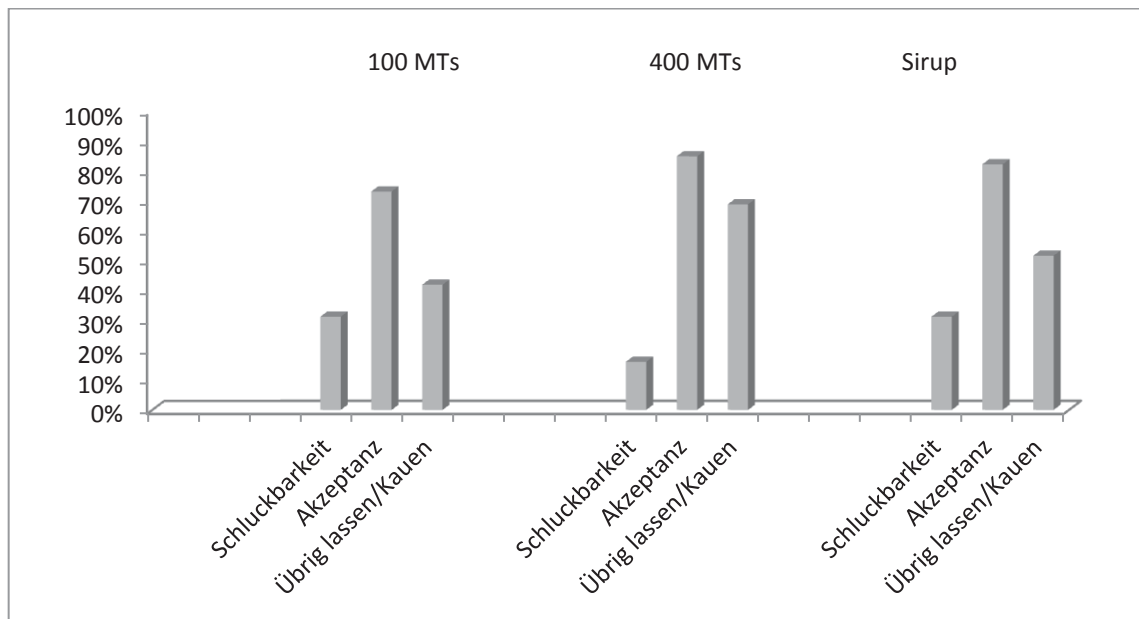


Diagramm 11 Ergebnisse der Reaktionen „Schluckbarkeit“, „Akzeptanz“ und „Übrig lassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ der 100 MTs, 400 MTs und des Sirups in Altersgruppe 2 (2-5 Jahre). MTs= Minitabletten

4.6 Sicherheit

Weiter wurde der Parameter Sicherheit in der Einnahme der verschiedenen Darreichungsformen in unserer Studie untersucht. Ebenfalls wird dieser in den beiden Altersgruppen getrennt dargestellt.

Altersgruppe 1

Bei der Einnahme des Sirups husteten 11 Kinder (5,9%) während bei der Einnahme der geringeren oder höheren Anzahl an Minitablette je 2 Kinder (1,1%) husteten.

Altersgruppe 2

In dieser Altersgruppe gab es bei der Einnahme der Minitabletten keinerlei Schluckprobleme. Während der Einnahme des Sirups hustete ein Kind (0,5%) kurz nach der Einnahme. In Tabelle 6 ist der Anteil der Kinder in AG 1 und 2 dargestellt, die während der Einnahme der Darreichungsformen das Symptom „Husten“ zeigten.

	AG 1	AG 2
Sirup	5,9%	0,5%
MTs	1,1%	0%

Tabelle 6: Anteil der Kinder in Prozent, die das klinische Symptom Husten während der Einnahme der Darreichungsformen zeigten.

Es traten keine unerwünschten Ereignisse während der Gabe der drei Placebo-Formulierungen auf.

4.7 Vehikel

In der Studie konnte identifiziert werden, welche Vehikel zur Einnahme der Minitabletten bevorzugt wurden und ob die Vehikel die Einnahme beeinflussen. Auch hier erfolgt die Ergebnisdarstellung separat nach Altersgruppe.

Altersgruppe 1

Zu der Gabe der Minitabletten bevorzugten die Kinder der Altersgruppe 1 bzw. deren Eltern ein Getränk gegenüber der Gabe weicher Kost. Die Einnahme der 25 Minitabletten erfolgte in 127 Fällen (68,3%) mit der gleichzeitigen Einnahme von einem Getränk, während in den restlichen 59 Fällen (31,7%) für die Einnahme weiche Kost, wie Joghurt oder Brei, gewählt wurde. Ähnlich verhielt es sich bei der Einnahme der 100 Minitabletten. 119 Kinder bzw. deren Eltern (64%) wählten ein Getränk für die Einnahme. 36% (59 Kinder) nahmen die 100 Minitabletten mit weicher Kost ein. Eine Auswirkung auf die Akzeptanz der MTs durch die Auswahl der verschiedenen Vehikel konnte nicht detektiert werden.

Altersgruppe 2

Des Weiteren ergab die statistische Auswertung, dass zu der Einnahme der Minitabletten in der Altersgruppe 2 durch Kinder und Eltern – analog zu der Altersgruppe 1 – vor allem Getränke gewählt wurden. Während der Einnahme der 100 Minitabletten wurde durch die Kinder bzw. deren Eltern in 114 Fällen (61,3%) ein Getränk gewählt. Die restlichen 38,7% (72 Kinder) entschieden sich für die Einnahme der Minitabletten mit Hilfe von weicher Kost. Beinahe identisch verhielt es sich bei der Einnahme der höheren Anzahl an Minitabletten (400 MTs). 60,8% (113) der Teilnehmer nahmen die Minitabletten mit einem Getränk ein, während 49,2% (73) der Teilnehmer sich für die Einnahme mit weicher Koste entschieden. Allerdings war die Akzeptanz der 400 Minitab-

letten mit Hilfe von weicher Kost, wie z. B. Joghurt und Brei, signifikant besser ($p < 0,003$). Für die geringere Anzahl an Minitabletten konnte keine statistische Differenz hinsichtlich Getränke und Nahrung festgestellt werden.

5 Diskussion

In ihrer Entwicklung von der Geburt bis zum Erwachsenen durchlaufen Kinder unterschiedliche Entwicklungsstufen. Der Arzneimittelbedarf in jeder einzelnen Entwicklungsstufe ist aufgrund von Veränderungen des Körpervolumens und der Körpermasse sowie der Nieren- und Leberfunktion heterogen (31,44). In Abhängigkeit von der Alters- und Gewichtsklasse ist demnach eine variable, schrittweise gestufte Dosierung der Arzneimittel notwendig. Eine effektive Therapie mit Arzneimitteln bei Kindern erfordert das Wissen über diese Veränderungen, weshalb die Therapie mit Pharmaka und die Forschung in diesem Bereich eine große Herausforderung darstellt. Noch immer gibt es Defizite in der Verfügbarkeit von evidenzbasierten Therapien in der Pädiatrie und ausreichend getesteten, kindgerechten Formulierungen. Daher findet der Gebrauch von Medikamenten, die nur für Erwachsene zugelassen sind, in der klinischen Praxis bei der Behandlung von Kindern Anwendung. Diese Tatsache resultiert in einer hohen Verwendung an *off-label* und *unlicensed* verordneten Medikamenten (63-66). Zudem sind viele Formulierungen nicht kind- und altersgerecht, sodass ein Vielzahl an Medikamenten beispielsweise geteilt, zermörsert oder aufgelöst werden müssen (1,103). Dies führt zu einem erhöhten Risiko der Unter- oder Überdosierungen, wodurch vermehrt Nebenwirkungen hervorgerufen werden können. Obwohl sich die EMA für effektive pädiatrische Studien und wissenschaftlich altersgerechte Formulierungen ausgesprochen hat und durch Inkrafttreten der Kinderarzneimittelverordnung 2007 (33) Anreize für die Pharmabranche geschaffen wurden, gibt es noch immer erhebliche Defizite in der Verfügbarkeit von evidenzbasierten Therapien und getesteten, kindgerechten Formulierungen.

In der vorgelegten Studie können wir eine höhere Akzeptanz und bessere Schluckbarkeit von Minitabletten als von Sirup bei Kindern zwischen sechs Monaten und zwei Jahren (AG 1) demonstrieren. Nur eine kleine Anzahl in dieser Altersgruppe kaute oder ließ einige Minitabletten übrig (25 MTs 6%, 100 MTs 21%). Im Vergleich dazu konnte eine höhere Anzahl an Kindern verzeichnet werden, die den Sirup nicht ganz einnahmen (44%). Somit sind bei Kindern in dieser Altersgruppe die Darreichung von Minitabletten aufgrund ihrer Sicherheit und Zuverlässigkeit geeigneter als Sirup. Bei den älteren Kindern zwischen zwei und fünf Jahren (AG 2) ist die Akzeptanz der 400 Minitabletten dem Sirup nicht unterlegen. Allerdings ist die Einnahme der geringeren Anzahl an Minitabletten dem Sirup unterlegen. Dies ist durch einen Periodeneffekt, also durch die

Abfolge der Gabe der verschiedenen Formulierungen, zu begründen. Bei der Gabe der Minitabletten innerhalb weniger Minuten sank die Akzeptanz mit der Gabe der zweiten Dosis. Wir schreiben diesen Effekt dem strikten Studienprotokoll zu, da innerhalb von 15 Minuten alle drei Formulierungen gegeben und die 400 Minitabletten mit nur maximal vier Teelöffeln eingenommen werden mussten. Diese strenge Reglementierung könnte ein Grund für die geringere Akzeptanz der Minitabletten sein. Jedoch ist es auch möglich, dass der Periodeneffekt bedeutet, dass sequentielle Gaben von Minitabletten eine zunehmend schlechtere Einnahme zur Folge haben. Selbiges ist für die Einnahme des Sirups zu bedenken und sollte bei Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dies werden wir in zukünftigen Studien weiter untersuchen.

Die Gabe weicher Kost, wie Joghurt und Quark, anstelle von Getränken erleichterte die Aufnahme einer höheren Anzahl an Minitabletten in der zweiten Altersgruppe. Die prinzipielle Eignung von weicher Kost wird dabei in einer Studie von Kluk et al. (94) belegt. In dieser wurden Minitabletten mit Hilfe von Fruchtgelee verabreicht.

Während unserer Studie traten im Rahmen der Einnahme der Minitabletten keine unerwünschten Ereignisse, wie Verschlucken, Aspirieren oder Luftnot, auf. Dieses Erkenntnis wird durch vorherige Studien unserer Studiengruppe, die die Einnahme einer einzigen Minitablette im Kindesalter untersuchten, untermauert (97–99). Es kamen demnach in den verschiedenen Studien unserer Arbeitsgruppe bei insgesamt 891 Patienten im Alter von 2 Tagen bis einschließlich 5 Jahren keine unerwünschten Ereignisse vor. Weiter ergaben sich in Studien von Thomson et al. (93) mit einem Patientenkollektiv von 100 Kindern sowie von Kluk et al. (94) mit einem Kollektiv von 50 Kindern ebenfalls keine *Serious Adverse Events*. Dies hebt hervor, dass Minitabletten eine sichere Variante im Vergleich zu herkömmlichem Sirup darstellen. Allerdings ist die Fallzahl dieser Studien nicht umfangreich genug, um eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Minitabletten zu ermöglichen.

Bereits in anderen Studien (93-96,105-108) wurde der Einfluss der Größe von Minitabletten auf die Akzeptanz und Schluckbarkeit untersucht. In einer Studie von Thomson et al. (93) wurden Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm verwendet. Je älter die Kinder waren, desto höher war die Akzeptanz der Minitabletten. Kluk et al. (94) verwendeten Minitabletten von 2 und 3 mm Größe, die sowohl von zwei Jahre alten Kindern als auch von dreijährigen Kindern gleichermaßen gut geschluckt wurden.

Der Durchmesser der Minitabletten in einer Studie von Van de Vijver et al. (96) lag bei 2 mm und wurde ebenfalls gut eingenommen. In einer durchgeführten Studie von Van Riet Nales et al. (96) wurden größere Minitabletten mit einem Durchmesser von 4 mm gewählt. In dieser ergab sich eine erhöhte Akzeptanz in der Einnahme der Minitabletten im Vergleich zu drei anderen Formulierungen in allen gewählten Altersklassen. In vorherigen Studien unserer Studiengruppe (97-99) wurde jeweils eine Minitablette mit einem Durchmesser von 2 mm verabreicht, die bereits ab dem Säuglingsalter gut eingenommen wurde. In der vorliegenden Studie wurden ebenfalls Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm verwendet, wobei hier eine höhere Anzahl an Minitabletten gewählt wurde. Wir konnten in unserer Studie bestätigen, dass Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm von Kindern in einem Alter von einem halben Jahr bis 6 Jahren problemlos eingenommen werden können. Auch wenn in der Studie von Thomson et al. (93) die Akzeptanz der Einnahme der Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm mit Höhe der Altersklasse stieg, kann aus den Ergebnissen der anderen Studien geschlossen werden, dass die Einnahme von Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 und 4 mm von Kindern gut akzeptiert und eingenommen wird. Dieses Ergebnis wird durch unsere Studie gestützt.

In den zuvor genannten Studien wurden verschiedene Anzahlen an Minitabletten gewählt. Während Thomson et al. (93), Van Riet Nales et al. (95) sowie die vorherigen Studien unserer Studiengruppe, Spomer et al. (97) und Klingmann et al. (98,99), die Einnahme einer einzigen Minitablette untersuchten, wurden bei Kluk et al. (94) erstmals ermittelt, wie eine Anzahl von mehreren Minitabletten (5 und 10 MTs) bei Kindern angenommen wurde. Hierbei zeigte sich eine gute Schluckbarkeit sowohl bei der Einnahme einer einzigen Minitablette als auch bei der Einnahme von bis zu 10 Minitabletten. In unserer Studie wurde zum ersten Mal die Einnahme einer weitaus größeren Anzahl an Minitabletten untersucht. Es wurden je nach Altersklasse 25 und 100 Minitabletten bzw. 100 und 400 Minitabletten verabreicht. Trotz der hohen Anzahl an Minitabletten konnten wir eine gute Schluckbarkeit und Akzeptanz verzeichnen. Hinsichtlich des Parameters „Akzeptanz“ waren die Minitabletten dem Glucose-Sirup sogar überlegen. Allerdings nahm die Schluckbarkeit mit Höhe der Minitablettenanzahl ab. Mit zunehmender Anzahl an verabreichten Minitabletten wurden vermehrt Minitabletten durch die Kinder gekaut und/oder übrig gelassen und nicht mehr die gesamte Anzahl eingenommen. Somit konnten wir mit unserer Studie demonstrieren, dass Kinder weitaus mehr

Minitabletten einnehmen können als zuvor angenommen. Jedoch ist mit der Anzahl von 400 Minitabletten die Grenze in Bezug auf die Parameter „Schluckbarkeit“ und „Übrig lassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ erreicht. Ab welcher Menge die Schluckbarkeit nicht mehr gegeben ist und ab welcher Anzahl an Minitabletten vermehrt Minitabletten verweigert werden, sollte Gegenstand nachfolgender Studien werden.

Es wurden verschiedene Altersklassen sowie verschiedenen Stichprobengrößen gewählt. Während Kluk et al. (94) sowie Thomson et al. (93) Kinder ab 2 Jahren einschlossen, umfasste die Studie von Van Riet Nales et al. (95) bereits Kinder ab einem Alter von 1 Jahr bis 4 Jahren. Sie konnten demonstrieren, dass selbst Kinder ab einem Jahr in der Lage sind, Minitabletten sicher einzunehmen. In der Studie von Van de Vijver (96) sowie in zwei Studien unserer Studiengruppe wurden bereits Kinder ab einem halben Jahr eingeschlossen (97,98). Nachdem in diesen belegt werden konnte, dass auch Säuglinge Minitabletten einnehmen können, wurde auf Grundlage deren im Jahr 2015 durch unsere Studiengruppe eine Studie mit Neugeborenen im Alter von 2 bis 28 Tagen durchgeführt (99). In dieser konnte belegt werden, dass Minitabletten nicht nur für Kleinkinder, sondern auch für Neugeborene eine gut akzeptierbare Darreichungsform darstellen. In unserer Studie wurde ein breites Patientenkollektiv in einem Alter von einem halben Jahr bis 6 Jahre gewählt. Wir konnten bestätigen, dass Kinder dieser Altersgruppe in der Lage sind nicht nur eine einzige Minitablette, sondern mehrere Minitabletten einzunehmen. Im Vergleich zu den Studien von Kluk et al. (94), Thomson et al. (93) und Van Riet Nales et al. (95) wählten wir somit eine deutlich größere Altersklassenvarianz (6 Monate bis 6 Jahre), wodurch Aussagen über die Eignung von Minitabletten sowohl im Säuglings- und Kleinkindalter als auch im Schulalter getroffen werden können.

Während Van Riet Nales et al. (95) 148 Kinder und Thomson et al. (93) 100 Kinder in oben genanntem Alter einschlossen, war das Patientenkollektiv von Kluk et al. (94) mit 50 Kindern sowie von Van de Vijver (96) mit 16 Kindern weitaus kleiner. Durch die geringen Studienpopulationen der genannten Studien, ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Im Vergleich hierzu verwendeten wir mit 372 Kindern eine umfangreichere Stichprobengröße mit ausreichender Power, wodurch die Repräsentativität der Ergebnisse erhöht ist.

Sowohl in der Studie von Thomson et al. (93) als auch von Van Riet Nales et al. (95) wurde die Beurteilung der Akzeptanz und Eignung von Minitabletten durch die Eltern der Patienten im häuslichen Setting durchgeführt. Van Riet Nales et al. (95) verwendeten hierfür einen VAS Analogskala, während bei Thomson et al. (93) Outcome-Parameter festgelegt wurden, die durch die Eltern beurteilt werden sollten. Da die Eltern die Beobachtung der Einnahme der Minitabletten und die abschließende Beurteilung nach individueller Einschätzung vornahmen, erscheint es fraglich, ob ein hoher Grad an Objektivität gewährleistet ist. Ein Vorteil der gewählten Verfahren ist die Einnahme der Darreichungsformen in einem für das Kind bekannten Setting durch eine bekannte Person. Hierdurch steigt möglicherweise zum einen die Motivation der Teilnahme der Kinder, zum anderen entspricht dies dem klinischen Alltag, in dem die meisten Medikamente verabreicht werden. Wir führten unsere Studie in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kinderkardiologie und Neonatologie der Uniklinik Düsseldorf durch, wobei zwei Untersucher des Studienteams nach striktem Protokoll die Durchführung, Beobachtung und anschließende klinische Untersuchung leiteten. Die Auswertung der Einnahme wurde nach festgelegten Evaluationskriterien durch die Untersucher durchgeführt. Durch diese Rahmenbedingungen wurde versucht einen möglichst hohen Grad an Objektivität sicherzustellen.

Die beiden Parameter *Akzeptanz* und *Schluckbarkeit* haben sich als gute Evaluationskriterien für die Einnahme mehrerer Minitabletten erwiesen. Diese wurden in unseren vorherigen Studien an 517 Kindern im Alter von 2 Tagen und einschließlich 5 Jahren validiert (97–99). Als akzeptiert wurde die Einnahme gewertet, wenn die Teilnehmer die Minitabletten geschluckt oder gekaut und/oder übrig gelassen haben. Das Ergebnismaß „Schluckbarkeit“ wurde anhand der validierten Evaluationskriterien als „geschluckt“ für Minitabletten definiert.

In den Studien von Thomson et al. (93), Kluk et al. (94) und Van de Vijver et al. (96) wurde einzig die Einnahme der Minitabletten ausgewertet. In unserer Studie wurde, anders als die zuvor genannten Studien, die Schluckbarkeit und Akzeptanz von Minitabletten mit der Schluckbarkeit und Akzeptanz vom bisherigen Goldstandard Sirup verglichen. Hierdurch konnten direkt Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede zwischen beiden Darreichungsformen herausgearbeitet werden.

Zusammenfassend verwendeten wir, im Vergleich zu den bereits durchgeführten Studien über Minitabletten, ein umfangreicheres Patientenkollektiv mit einer hohen Varianz an Altersklassen und verglichen erstmals die Akzeptanz und Schluckbarkeit einer höheren Anzahl an Minitabletten mit der Akzeptanz und Schluckbarkeit des Goldstandards Sirup.

Bei der Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse sind diverse Einschränkungen zu berücksichtigen, die im Folgenden erläutert werden. Zum einen wurden nur zwei Dosen von Minitabletten innerhalb eines fest definierten, kurzen Zeitraums verabreicht. Dies erlaubt keinerlei Aussage darüber, wie sich die Akzeptanz und Schluckbarkeit der Minitabletten über einen längeren Zeitraum und bei mehrmaliger Gabe am Tag verhält. Zum anderen muss bedacht werden, dass die Minitabletten den Kindern in einer für das Kind meist neuen Umgebung durch eine fremde Person verabreicht worden sind. Dementsprechend kann nicht beurteilt werden, ob die Gabe von mehreren Minitabletten durch die Eltern im häuslichen Setting gleich gut toleriert wird. Da die Altersgruppe 2 Kinder im Alter von zwei Jahren bis einschließlich fünf Jahren einschließt und keine weitere Unterteilung getroffen worden ist, kann nicht auf die Akzeptanz der Minitabletten in den verschiedenen Altersgruppen geschlossen werden. Somit ist es auch nicht möglich, präzise Empfehlungen über die Maximalanzahl von Minitabletten für jedes Lebensjahr zu geben. Zudem wurden sowohl Kinder aus dem stationären als auch aus dem ambulanten Setting eingeschlossen. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob das Kind akut oder chronisch erkrankt war. Dies könnte eine Auswirkung auf die Toleranz der Minitabletten haben, da chronisch erkrankte Kinder oftmals gewohnt sind verschiedene Medikamentenformen einzunehmen. Auch ist die Einnahme von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter stark vom Geschmack, vom Aussehen und von der Präferenz eines Kindes abhängig (100). Da der Geschmack von Minitabletten (neutral bis mehlig plus Geschmack des gewählten Vehikels) und Sirup (süß) nicht identisch war, kann allein dieser Unterschied dazu geführt haben, dass Minitabletten zwar in Form und Größe gut eingenommen und akzeptiert werden können, aber der Geschmack die weitere Einnahme verhindert hat. Dieses Kriterium spielt vor allem dann eine Rolle, wenn die Minitabletten ohne ein Vehikel, wie u. a. Brei, Joghurt eingenommen wurden. Weiter erfolgte die Einnahme der Formulierungen nach unserem Studienprotokoll innerhalb von 15 Minuten. Dabei durften die 400 Minitabletten mit nur maximal vier Löffeln Beikost oder vier Schlücken eines Getränks verabreicht werden. Diese strikte Reglementierung

kann dazu geführt haben, dass die Kinder zu viel Nahrung in zu kurzer Zeit eingenommen haben und der Appetit sowie die Motivation zur Einnahme der Darreichungsformen hierdurch verringert wurde. Außerdem wurden verschiedene Vehikel, die durch Eltern und Kind ausgesucht wurden, verwendet. In unseren Ergebnissen zeigte sich, dass 400 Minitabletten mit Nahrung besser eingenommen wurden als mit einem Getränk. Dementsprechend wäre es interessant zu sehen, ob die Ergebnisse anders ausgefallen wären, wenn es strikte Reglementierungen des Vehikelgebrauchs gegeben hätte. Auch muss beachtet werden, dass Minitabletten ohne Wirkstoff verwendet wurden. Somit kann kein Nachweis der Wirksamkeit von aktiven Substanzen in Minitabletten-Form erbracht werden.

6 Schlussfolgerung

Diese randomisierte *cross-over* Studie mit insgesamt 372 Kindern im Alter von 6 Monaten bis einschließlich 5 Jahren verglich die Akzeptanz und Schluckbarkeit von mehreren unbeschichteten Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm mit der Akzeptanz und Schluckbarkeit 5 ml bzw. 10 ml Sirup in zwei verschiedenen Altersgruppen.

Mit unserer Studie konnte die Lücke in der aktuellen wissenschaftlichen Forschung über die Verabreichung mehrerer fester, oraler Darreichungsformen weiter geschlossen werden. Wir zeigen zum einen, dass Kinder ab sechs Monaten bis einschließlich fünf Jahren in der Lage sind, zahlreiche Minitabletten zu akzeptieren und einzunehmen. Dies waren bis zu 100 Minitabletten für die Altersgruppe 1 (6 Monate bis 2 Jahre) bzw. bis zu 400 Minitabletten für die Altersgruppe 2 (2 bis 5 Jahre). Zum anderen demonstrieren wir, dass die Minitabletten hinsichtlich des Parameters „Akzeptanz“ nicht dem Sirup unterlegen sind. Die jüngeren Kinder (Altersgruppe 1) haben sowohl die 25 als auch die 100 Minitabletten besser akzeptiert und geschluckt als den Glucose-Sirup. In der zweiten Altersgruppe nimmt zwischen 100 und 400 Minitabletten die „Schluckbarkeit“ deutlich ab und es kommt vermehrt zu einem „Übriglassen und/oder Kauen mit anschließendem Schlucken“ der Minitabletten. Ab welcher Anzahl an Minitabletten die Schluckbarkeit konkret abnimmt sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Zudem sind Studien wünschenswert, die Kinder unter 6 Monaten einschließen, um Aussagen über die Eignung von einer größeren Anzahl an Minitabletten bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Säuglingen treffen zu können.

Unsere Daten bieten eine Basis für die weitere Entwicklung fester Darreichungsformen für Kinder, mit dem Ziel die Medikation im Kindesalter sowohl kindgerechter als auch altersentsprechender dosieren zu können. Hierdurch wird weiter der *off-label-* und *unlicensed-*Gebrauch von Medikamenten in der Pädiatrie reduziert und gleichzeitig die Arzneimitteltherapie in der Pädiatrie sicherer gestaltet. Minitabletten eröffnen die Perspektive für die weltweite Einführung kleiner, fester Arzneimittelformulierungen für alle Kinder, wodurch das Paradigma weiter von flüssigen auf kleine feste Arzneimittelformulierungen für Kinder verschoben wird.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. WHO. Promoting safety of medicines for children. Frankreich 2007;9-10, 12-15, 16-17, 19-20, 22, 25-27, 30-31. URL: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf?ua=1
2. Gensthaler BM., Hohmann C., Morck H., Siebenand S. Pharmacon Meran 2009: Tumorthherapie, Haut und Arzneimitteltherapie im Kindesalter. EU Verordnung regelt Anforderungen. Pharm. Ztg. Online. Juni 2009; (25). URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30108#c58968>
3. Korzilius H. Arzneimitteltherapie: Kinder profitieren von mehr Forschung. Dtsch Ärztebl. Februar 2017; 114(7). URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/186345/Arzneimitteltherapie-Kinder-profitieren-von-mehr-Forschung>
4. Bücheler R., Schwab M., Mörike K., Kalchthaler B., Mohr H., Schröder H., u. a. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. BMJ. Juni 2002; 324(7349):1311–2.
5. Conroy S., Choonara I., Impicciatore P., Mohn A., Arnell H., Rane A., u. a. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ. Januar 2000; 320(7227):79–82.
6. Cuzzolin L., Atzei A., Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. Expert Opin Drug Saf. September 2006; 5(5):703–18.
7. Drugs CO. Off-Label Use of Drugs in Children. Pediatrics. März 2014; 133(3):563–7.
8. Bellis JR., Kirkham JJ., Thiesen S., Conroy EJ., Bracken LE., Mannix HL., u. a. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. BMC Med. November 2013; 11:238.
9. Horen B., Montastruc J-L., Lapeyre-mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br J Clin Pharmacol. Dezember 2002; 54(6):665–70.
10. Ufer M., Kimland E., Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. Pharmacoepidemiol Drug Saf. März 2004; 13(3):147–52.
11. Brochhausen C. Kinder in klinischen Studien - Grenzen medizinischer Machbarkeit? LIT Verlag Münster; Juli 2005; 37-55, 67-99, 145-65.
12. Morales-Olivas F.J., Morales-Carpi C. Clinical Trials in Children. Bd. 1. Oktober 2006; 251-8.

13. Sprecher F. Medizinische Forschung mit Kindern und Jugendlichen: nach schweizerischem, deutschem, europäischem und internationalem Recht. Springer-Verlag; August 2007. Bd. 29; 54-6; 181-97.
14. European Commission. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. 2008. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
15. Magnus D. Medizinische Forschung an Kindern: rechtliche, ethische und rechtsvergleichende Aspekte der Arzneimittelforschung an Kindern. Mohr Siebeck. Dezember 2006. 13-16, 131-32, 166-79.
16. Eurostat Statistics Explained. Bevölkerungsstruktur und Bevölkerungsalterung. Mai 2018. URL: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing/de
17. Eckstein, N. Klinische Prüfung von Arzneimitteln in Kindern aus regulatorischer Sicht. Januar 2014. URL: http://www.kks.ovgu.de/unimagdeburg_mm/Bilder/Zentrale+Einrichtungen/KKS/Downloads/Literatur/Klinische+Pr%C3%BCfungen+von+AM+an+Kindern+aus+regulatorischer+Sicht+DZKF_1_2014-p-30792.pdf
18. Kindernetzwerk e.V. Knuf M., Ruppert T, Mentzer D, Breitenstein St, Reif-Wittlich M., Lär St, Breikreutz J. Sind Arzneimittel kindgerecht? - Eine neue Handreichung von Kindernetzwerk e.V. Januar 2016. URL: https://www.kindernetzwerk.de/downloads/aktiv/2019/2018_Sind_Arzneim_Kindernetzwerk.pdf
19. WHO. Vulnerable groups. 2002. URL: http://www.who.int/environmental_health_emergencies/vulnerable_groups/en/
20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz Arzneimittelgesetz. 24.08.1976, Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005 I 3394; zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 18.7.2017 I 2757
21. World Medical Association. Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Juni 1964 Helsinki, zuletzt revidiert Oktober 2013, Fortaleza
22. EMA. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Januar 2001 CPMP/ICH/2711/99. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
23. EMA. Guideline for good clinical practice E6(R2). July 2015 2 EMA/CHMP/ICH/135/1995. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/08/WC500191488.pdf
24. Michael N. Forschung an Minderjährigen: Verfassungsrechtliche Grenzen. Springer-Verlag; Januar 2011. Band 19; 66-9.

25. Preis M. Orally Disintegrating Films and Mini-Tablets - Innovative Dosage Forms of Choice for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech*. März 2015; 16(2):234–41.
26. Seyberth HW. *News Arzneimittelforschung*. Arzneimittel in der Pädiatrie: Ein Paradigmenwechsel bahnt sich an. *Dtsch Ärztebl*. Juli 2008; 105(27):1497.
27. Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics*. November 2010; 2(4):364–88.
28. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Recommendations for Complying With the Pediatric Rule 21 CFR 314.55(a) and 601.27(a). November 2000. URL: https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3927B1_06_GFI-Complying%20with%20the%20Pediatric%20Rule.pdf
29. Conroy S. Paediatric pharmacy - Drug therapy. *Hosp Pharm*. Februar 2003; 10.
30. Bergander, B. Stand und Entwicklung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie [Dissertation]. Bonn: Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität; Juni 2007.
31. Lärer S. Arzneitherapie von Kindern soll sicherer werden. *Dtsch. Apothekerzeitung Online*. Januar 2007; (5):50.
32. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. Juli 2000. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
33. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. *Amtsblatt der Europäischen Union*; 27.12.2006
34. Deutsch E, Duttge G, Schreiber H-L, Spickhoff A, Taupitz J. Die Implementierung der GCP-Richtlinie und ihre Ausstrahlungswirkungen. Springer-Verlag. Januar 2011. Band 37; 125.
35. Europäische Patientenakademie. Kinder- und Jugendmedizin: pädiatrisches Prüfkonzept. Januar 2016; A2-1.18.4-v1.1. URL: <https://www.eupati.eu/de/klinische-entwicklung-und-studien/kinder-und-jugendmedizin-paediatrisches-pruefkonzept/>
36. *Dtsch. Apothekerzeitung*. 5-Jahres-Bilanz zu Kinderarzneimitteln. Juli 2013; (28):23.
37. Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics*. November 2010; 2(4):364–88.
38. Riedel C., Lehmann B., Broich K., Sudhop T. Arzneimittelzulassung für Kinder und Jugendliche verbessern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Dezember 2016; 59(12):1587–92.

39. European Medicines Agency - Committees - Paediatric Committee (PDCO). Mai 2006, letztes Update Dezember 2010. URL:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580028e9d
40. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - EU-Kinderverordnung. 2013 URL:
https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittel_fuer_Kinder/EU-Verordnung/_node.html
41. EMA. Report to the European Commission. Mai 2016 EMA/795830/2015. URL:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2015_annual_report.pdf
42. Müller C. EMA erteilt dritte PUMA-Zulassung. DAZ.online. Oktober 2016. URL:
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2016/10/06/ema-erteilt-dritte-puma-zulassung>
43. Messerle R. Risikoteilung durch innovative Finanzierungsformen in der Forschung und Entwicklung der pharmazeutischen Industrie. GRIN Verlag München; Juli 2009; 3-4.
44. Speer CP., Gahr M. Pädiatrie. Springer-Verlag; Juli 2013. Auflage 4; 1040-54.
45. Bartelink I.H., Rademaker C.M., Schobben AF., van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. November 2006; 45(11):1077–97.
46. Langguth P., Fricker G., Wunderli-Allenspach H. Biopharmazie. John Wiley & Sons; Mai 2012; 404 S.
47. Diener H-C. Klinische Pharmakologie. Georg Thieme Verlag; März 2005; 648-50 S.
48. Fellermeier M. Untersuchungen zum off-label-Use bei Kindern und Jugendlichen unter Nutzung von Daten des ifap therapieREPORT. GRIN Verlag; Juli 2011; 4-7.
49. Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics. Februar 2011; 3(1):53–72.
50. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.L., Kauffman, R.. Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. The new england journal of medicine. September 2003, 349(12): 1157-1167-
51. Freissmuth M., Offermanns S., Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Springer-Verlag; 2. Auflage. Mai 2016; 62-63.
52. Koletzko B. Kinderheilkunde. Springer-Verlag; Januar 2013. 14. Auflage; 722-23.

53. Ernest TB., Elder DP., Martini LG., Roberts M., Ford JL. Developing paediatric medicines: identifying the needs and recognizing the challenges. *J Pharm Pharmacol.* August 2007; 59(8):1043–55.
54. Frobel A.K., Läer St. Besonderheiten der Pharmakotherapie bei Kindern. *Pharmazeutische Wissenschaft.* Juli 2006; 24(07-08)168-175.
55. Breitzkreutz J., Boos J. Drug delivery and formulations. *Handb Exp Pharmacol.* Juli 2011; 205:91–107.
56. Breitzkreutz J., Kleinebudde P., Boos J. Pharmazeutische Zeitung online: Arzneimitteltherapie für alle. *Pharm Ztg PZ Online.* August 2002; (32). URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=24346>
57. Lentze MJ., Schaub J., Schulte F-J., Spranger J. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer-Verlag; September 2014; 1711-17, 1619-85.
58. Richter S. Häufigkeit von Off-Label-Use-Verordnungen auf Krankenhausstationen und in ambulanten Kinderarztpraxen [Dissertation]. Berlin: Freie Universität Berlin; Juni 2017
59. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Expertengruppen Off-Label. Oktober 2017. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/_node.htm
60. Novak, S. Medikamentöse Epilepsiebehandlung von Kindern und Jugendlichen – Aspekte zur Off-label- und Unlicensed-Anwendung. *Epileptologie.* März 2007. Jahrgang 24; 36-44.
61. EMA. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. Dezember 2010,EMA/794083/2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf
62. Ivanovska V., Rademaker CMA., Dijk L van, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics.* August 2014; 134(2):361–72.
63. Turner S., Longworth A., Nunn AJ., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* Januar 1998; 316(7128):343–5.
64. Conroy S., McIntyre J., Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* März 1999; 80(2):F142–5.
65. Jong GW., Eland IA., Sturkenboom MCJM., Anker JN van den, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ.* 1. Juni 2002; 324(7349):1313–4.
66. Kimland E., Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* Mai 2012; 91(5):796–801.

67. McIntyre J., Conroy S., Avery A., Corns H., Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. Dezember 2000; 83(6):498–501.
68. Palmaro A., Bissuel R., Renaud N., Durrieu G., Escourrou B., Oustric S., u. a. Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients. *Pediatrics*. Januar 2015; 135(1):49–58.
69. Olsson J., Kimland E., Pettersson S., Odling V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care – a nationwide study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. September 2011; 100(9):1272–5.
70. Lindell-Osuagwu L., Korhonen MJ., Saano S., Helin-Tanninen M., Naaranlahti T., Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*. 1. Juni 2009; 34(3):277–87.
71. Mühlbauer B., Janhsen K., Pichler J., Schoettler P. Off-label-Gebrauch von Arzneimitteln im Kindes- und Jugendalter. Januar 2009. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/63002/Off-label-Gebrauch-von-Arzneimitteln-im-Kindes-und-Jugendalter>
72. Boos J. Off label use - label off use? *Ann Oncol*. Januar 2003; 14(1):1–5.
73. Corny J., Bailey B., Lebel D., Bussi eres J-F. Unlicensed and off-label drug use in paediatrics in a mother-child tertiary care hospital. *Paediatr Child Health*. M arz 2016; 21(2):83–7.
74. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M., Rascher W., u. a. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf*. 2004; 27(13):1059–67.
75. EMA. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. London. Juli.2006, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
76. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations . Development of paediatric medicines: points to consider in formulation .Oktober 2012, No. 970. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19833en/s19833en.pdf>
77. Kleinebudde P. Pharmazeutische Zeitung online: Mehr Arzneimittelsicherheit f ur Kinder. *Pharm Ztg Online*. September 2005; (36). URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28193>
78. WHO. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development. August. 2008; QAS/08.257/Rev.3. URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Rev3-PaediatricMedicinesDevelopment_QAS08-257Rev3_17082011.pdf
79. WHO Drug Information. Vol. 25, No. 3, 2011

80. WHO Drug Information. Vol. 26, No. 1, 2012
81. WHO. Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. Schweiz, Dezember 2008. URL: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage_form_reportDEC2008.pdf
http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/paediatric/Dosage_form_reportDEC2008.pdf
82. Yin HS., Mendelsohn AL., Wolf MS., Parker RM., Fierman A., Schaick L van, u. a. Parents' Medication Administration Errors: Role of Dosing Instruments and Health Literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1. Februar 2010; 164(2):181–6.
83. Schillie SF., Shehab N., Thomas KE., Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med.* September 2009; 37(3):181–7.
84. Zajicek A., Fossler MJ., Barrett JS., Worthington JH., Ternik R., Charkoftaki G., u. a. A Report from the Pediatric Formulations Task Force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. *AAPS J.* August 2013; 15(4):1072–81.
85. WHO. Orubu E, Tuleu C. Medicines for children: flexible solid oral formulations. März 2017; 95:238–240. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/3/16-171967/en/>
86. Gayathri P. A mini Review on oral dosage forms. *Research and Reviews: Journal of chemistry.* Juli 2016; 130-37.
87. EMA. Draft Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Mai 2011 EMA/CHMP/QWP/180157/2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107908.pdf
88. Batchelor HK., Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol.* März 2015; 79(3):405–18.
89. Nunn T., Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol.* 1. Juni 2005; 59(6):674–6.
90. Ansah EK., Gyapong JO., Agyepong IA., Evans DB. Improving adherence to malaria treatment for children: the use of pre-packed chloroquine tablets vs. chloroquine syrup. *Trop Med Int Health TM IH.* Juli 2001; 6(7):496–504.
91. Lajoinie A., Henin E., Kassai B., Terry D. Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *Br J Clin Pharmacol.* November 2014; 78(5):1080–9.
92. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. Januar 2013. 2 EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137023.pdf

93. Thomson SA., Tuleu C., Wong ICK., Keady S., Pitt KG., Sutcliffe AG. Minitablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. *Pediatrics*. Februar 2009; 123(2):e235–8.
94. Kluk A., Sznitowska M., Brandt A., Sznurkowska K., Plata-Nazar K., Mysliwiec M., u. a. Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study. *Int J Pharm*. Mai 2015; 485(1):1–6.
95. van Riet-Nales DA., de Neef BJ., Schobben AFAM., Ferreira JA., Egberts TCG., Rademaker CMA. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child*. September 2013; 98(9):725–31.
96. Van de Vijver E., Desager K., Mulberg AE., Staelens S., Verkade HJ., Bodewes FAJA., u. a. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juli 2011; 53(1):61–4.
97. Spomer N., Klingmann V., Stoltenberg I., Lerch C., Meissner T., Breikreutz J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child*. März 2012; 97(3):283–6.
98. Klingmann V., Spomer N., Lerch C., Stoltenberg I., Frömke C., Bosse HM., u. a. Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. *J Pediatr*. Dezember 2013; 163(6):1728-1732.e1.
99. Klingmann V., Seitz A., Meissner T., Breikreutz J., Moeltner A., Bosse HM. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates—A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. Oktober 2015; 167(4):893-896.e2.
100. Rajabi-Siahboomi AR. *Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing*. Springer; Mai 2017; 95-119 S.
101. Bruns C. Individuell für Kinder. *Dtsch Apothzeitunge Online*. Mai 2014; (20):58.
102. Breikreutz J. Pharmazeutische Zeitung online: Geschmacksmaskierung: Bittere Arzneistoffe gut kaschiert. *Pharm Ztg Online*. Juni 2008; (6). URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5210>
103. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, u. a. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatr*. Mai 2013; 13:81.
104. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use 1 August 2013 EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2 . WC500147002.pdf. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf
105. Lennartz P., Mielck J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol mixtures. *International journal of pharmaceutics* 1998; 173(1): 75-85.

106. Keerthi M.L., Kiran R. S., Maheshwar Rao V. U., Sannapu A., Dutt AG., Krishna KS. Pharmaceutical mini-tablets, Its advantages, Formulation possibilities and general evaluation aspects: A review. *Int J Pharm.* Oktober 2014; (40):214–21.
107. Bagenda A., Barlow-Mosha L., Bagenda D., Sakwa R., Fowlermg., Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr.* 2011; 31(3):235–45.
108. Nahirya-Ntege P., Cook A., Vhembo T., Opilo W., Namuddu R., Katuramu R., u. a. Young HIV-Infected Children and Their Adult Caregivers Prefer Tablets to Syrup Antiretroviral Medications in Africa. *PLOS ONE.* Mai 2012; 7(5):e36186.
109. Chunqin Deng and Julia Graz, PPD, Inc., Research Triangle Park, North Carolina . Generating Randomization Schedules Using SAS Programming. Paper 267-27
110. Liu F., Ranmal S., Batchelor HK., Orlu-Gul M., Ernest TB., Thomas IW., u. a. Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children. *Int J Pharm.* August 2015; 492(1):341–3.

8 Anhang

8.1 Studienprotokoll

Protocol

(Dokument 3.1.1)

A Randomized, Single-dose, Cross-over Study to Investigate the Suitability of Multiple Placebo Mini-tablet Administration in Small Children

Protocol Number: 2015 – 001 (Version 2)

Register Number: will be registered in *Deutsches Register Klinischer Studien*

Investigator Initiated Trial

Principal Investigator:

Dr. med, Hans Martin Bosse
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

In collaboration with:

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Heinrich-Heine Universität
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Düsseldorf, 07.04.2015

Confidential

Summary Information

Title:	A Randomized, Single-dose, Cross-over Study to Investigate the Suitability of Multiple Placebo Mini-tablet Administration in Small Children
Protocol Number:	2015-001
Principal Investigator:	Dr. <u>med.</u> Hans Martin Bosse Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie Universitätsklinik Düsseldorf Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf
Protocol Authors and Co-Investigators:	Viviane Klingmann <u>Varnhagenstraße 38</u> 40225 Düsseldorf Hannah Linderskamp <u>Oberbilkler Allee 305</u> 40227 Düsseldorf
In Collaboration with:	Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz Heinrich-Heine Universität Düsseldorf Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie <u>Universitätsstraße 1</u> 40225 Düsseldorf
Statistician:	Dr. <u>phil.</u> Andreas Möltner <u>Dipl.-Mathematiker, Dipl.-Psychologe</u> <u>Im Neuenheimer Feld 346</u> 69120 Heidelberg

Placebo Formulations

Manufacturers: Mini-tablet ø 2mm uncoated
Manufacturer: PHARBIL Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop

Glucose-Syrup
Manufacturer: Caesar & Loretz GmbH
Herderstraße 31
40721 Hilden

Signatures:
Dr. Hans Martin Bosse Principal Investigator	Date
.....
Viviane Klingmann Protocol Author & Co-Investigator	Date
.....
Hannah Linderskamp Co-Investigator	Date
.....
Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz Co-Investigator	Date
.....
Dr. phil. Andreas Möltner Statistician	Date

Table of Contents		Page
Summary Information		2
Glossary		7
1	Study Synopsis	8
1.1	Title.....	8
1.2	Objectives.....	8
1.2.1	Primary Objectives.....	8
1.2.2	Secondary Objective.....	8
1.3	Design.....	9
1.4	Population.....	9
1.5	Formulation under Examination.....	9
1.6	Examination Plan.....	9
1.7	Duration and Timings.....	11
1.8	Statistical Evaluation.....	11
1.9	Reporting.....	11
2	Introduction	12
3	Rationale	15
4	Ethics	16
4.1	Ethics Review.....	16
4.2	Ethical Conduct of the Study.....	16
4.3	Participant Information Sheet and Informed Parental Consent Form	16
4.4	Assent.....	16
4.5	Participant Liability Insurance.....	17
5	Objectives	17
5.1	Primary Objectives.....	17

6	Examination Plan.....	18
6.1	Design.....	18
6.2	Population.....	18
6.2.1	Source and Number of Participants	18
6.2.2	Inclusion Criteria.....	18
6.2.3	Exclusion Criteria.....	19
6.2.4	Participants Withdrawal Criteria.....	19
6.2.5	Participants Replacement.....	19
6.2.6	Participants Restriction.....	19
6.3	Clinical Supplies.....	19
6.3.1	Formulations for the Study.....	19
6.3.2	Packaging and Labelling.....	20
6.3.3	Accountability of Investigation Supplies.....	20
6.3.4	Storage and Clinical Supplies.....	20
6.3.5	Precautions.....	21
6.4	Examination Schedule.....	21
6.4.1	Selection and Screening Phase.....	21
6.4.2	Participant Numbering Procedure.....	21
6.4.3	Randomisation Procedure.....	21
6.4.4	Examination Phase.....	21
	6.4.4.1 Application and Assessment.....	22
7	Evaluation Criteria.....	22
7.1	Study Variables.....	22
	7.1.1 Mini-tablet.....	22
	7.1.2 Glucose-Syrup.....	23
7.2	Safety Variables.....	23

	7.2.1 Possible Risks.....	23
	7.2.2 Adverse Events.....	24
	7.2.3 Serious Adverse Events.....	25
8	Statistical Evaluation.....	26
	8.1 Sample Size and Statistical Analysis.....	24
	8.2 Populations, Demographics.....	25
9	Documentation, CRFs, and Record Keeping	27
	9.1 Investigator's Files/Retention of Documents.....	27
	9.2 Case Report Form (CRFs).....	27
	9.3 Data Handling.....	28
10	Conditions for Substantial Amendments	28
11	Conditions for Terminating the Study	28
12	Confidentiality of Examination Documents and Participant Records	29
13	Publication of Data and Protection of Trade Secrets	29
14	References.....	30

Appendix A: Participant Parental Information Sheet and Informed Parental Consent Form

Appendix B: Child information sheet (Comic) and Assent Form

Glossary

AE	Adverse Event Adverse
AMG	<u>Arzneimittelgesetz</u>
CDMS	Clinical Data Management System
CRF	Case Report Form
ø Report Form	<u>Diameter</u> eCRF Electronic Case
EDC	Electronic Data Capture
EMA	European Medicines Agency
°C	Grad Celsius
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IEC	Independent Ethics Committee
ICH	International Conference on Harmonisation
KKS	<u>Koordinationszentrum für Klinische Studien</u>
mm	Millimetre (s)
ML	Millilitre (s)
N	Number
SAE	Serious Adverse Event
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

1 Synopsis

1.1 Title

A Randomized, Single-dose, Cross-over Study to Investigate the Suitability of Multiple Placebo Mini-tablets in Small Children

1.2 Objectives

1.2.1 Primary Objective

To demonstrate non-inferiority in suitability of 25 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 5 ml glucose syrup in children between 6 months and 1 year inclusive.

1.2.2 Secondary Objectives

To demonstrate non-inferiority in suitability of 100 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 5 ml glucose syrup in children between 6 months and 1 year inclusive.

To demonstrate non-inferiority in suitability of 100 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 10 ml glucose syrup in children between 2 and 5 years inclusive.

To demonstrate non-inferiority in suitability of 400 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 10 ml glucose syrup in children between 2 and 5 years inclusive.

To compare the capability of children between 6 months and 1 year inclusive to swallow 25 and 100 uncoated mini-tablets in comparison to 5 ml syrup.

To compare the capability of children between ~~between~~ 2 and 5 years inclusive to swallow 100 and 400 uncoated mini-tablets in comparison to 10 ml syrup.

To identify the number of mini-tablets that young children are able to swallow.

To identify the number of mini-tablets that young children are able to accept.

~~To investigate the differences in the deglutition of multiple uncoated mini-tablets and syrup.~~

~~To investigate the differences in the suitability of multiple uncoated mini-tablet versus the syrup.~~

To prove that small children are able to swallow multiple solid formulation as well as a liquid.

To identify any possible problem that could occur during deglutition.

To identify the percentage of children who inhaled or coughed during ingestion of any of the oral placebo formulations.

To investigate the safety of the oral placebo formulations.

To identify the percentage of approached parents willing to participate in this study.

To identify reasons why approached parents are not willing to participate in this study.

1.3 Design

This study will be performed in a single-centre, open, randomised, single dose, three-way cross-over design with two parallel groups. The first group (aged 6 months to 1 year inclusive) will receive 25 uncoated mini-tablets and 100 uncoated mini-tablets and 5 ml of glucose-syrup in the respective order assigned to by randomization. The second group (aged 2 years to 5 years inclusive) will receive 100 uncoated mini-tablets and 400 uncoated mini-tablets and 10 ml of glucose-syrup in the respective order assigned to by randomization.

1.4 Population

The parents of approximately 800 children aged between 6 months and 5 years inclusive as inpatients or outpatients of the Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Düsseldorf, Germany will be approached. Those children who satisfy all in-/exclusion criteria according to the judgement of the treating physician will be scheduled for the study. 186 children per parallel group (372 children in total) that meet the in-/exclusion criteria will be enrolled and randomised to the order of the application of the two respective dosages of mini-tablets and the syrup.

1.5 Formulations under Examination

Mini-tablet ø 2mm uncoated
Glucose-Syrup 15%

1.6 Examination Plan

After provision of detailed oral and written information about the study, its relevance, benefits and risks to the parents and as far as possible to the children the signed Informed Consent Form will be obtained from the parents and the Assent Form will be obtained from the children. The in- and exclusion criteria will be assessed and those children suitable for enrolment into the study will be randomised to the sequence of placebo formulations according to the randomisation scheme. After an oral inspection using a tongue depressor and a penlight the children will receive either the lower number of uncoated mini-tablets with a soft food on a tea-spoon or a drink of the child's choice or the higher number of uncoated mini-tablets with a soft food or a drink of the child's choice or 5 respectively 10 ml of the glucose-syrup administered with an oral syringe without any food or drink. The process of deglutition will be observed and the result of swallowing assessed by oral inspection. If there is a leftover of mini-tablets in the soft food refused by the child to take the number of mini-tablets left will be counted. As soon as the child is ready for the

second, and respectively the third part of the examination, the administration and assessment procedure will be repeated with the other formulations.

List of vehicles offered for administration of mini-tablets:

Soft foods: pudding, junket or curd (different flavours), yoghurt, mashed fruit mousse (e.g. banana)

Drinks: water, tea, fruit juice, lemonade, milk

The following evaluation criteria will be assessed:

Uncoated Mini-tablets:

- Swallowed
 - which implies that no chewing took place during deglutition, no residuals of the solids were found during oral inspection and no left over of the soft food
 - interpreted as accepted and swallowed
- Chewed
 - which implies that chewing was observed before deglutition or that the whole or parts of the solids were found during oral inspection or in a left over of the soft food
 - interpreted as accepted but not swallowed
- Spat out
 - which means that no deglutition took place and that most parts the solids are no longer in the child's mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Choked on
 - which means that the solids were swallowed the wrong way or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take
 - which implies that the child didn't allow the investigator to administer the solids in the soft food or with a drink into the mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed

Glucose-syrup:

- Everything was swallowed
 - which means that no liquid was left in the mouth and no drops left the mouth
 - interpreted as accepted and swallowed
- Small runlet was flowing out of the mouth or leftover on the tea-spoon or the pipette
 - which means that the child did not swallow completely
 - interpreted as accepted but not swallowed
- Spat out
 - which means that no deglutition took place because the child disgorged the glucose-syrup directly
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Choke on
 - which means that the syrup was swallowed the wrong way or that a cough was caused

- o interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take
 - o which implies that the child didn't allow the investigator to place the pipette or the tea-spoon in the mouth or that the child didn't close the mouth correctly and that all glucose-syrup was leaking out of the mouth because no deglutition took place
 - o interpreted as not accepted and not swallowed

1.7 Duration and Timings

The duration per child will comprise maximally 2 days of activity: parents interested in participating in the study and whose child fulfilled the inclusion and exclusion criteria according to the treating physician at the hospital will be invited to a participant information and Informed Consent session. After signing the Informed Consent Form and the Assent Form the child will enter the study. After another verification of the inclusion and exclusion criteria the three formulations will be applied within 15 minutes. After complete assessment and verification of the child's wellbeing, the child will be released from the study.

1.8 Statistical Evaluation

The primary objective is investigated using the restricted or residual maximum likelihood (REML)-based test for non-inferiority for paired binary data (Liu et al.)¹. Sample size calculation is based on the sample size formula approach (Liu et al.)¹ in a non-inferiority design considering a cross over design.

Based on the results of prior studies of our research group^{2,3} the average proportion of young children able to swallow either the control vehicle "syrup" or the intervention vehicle "uncoated 2 mm mini-tablet" in the current study was estimated to be comparable to results of our prior studies: swallowability was 72.1% for syrup and 82.1% for mini-tablets, respectively (mean 77.2%). The correlation of swallowability of both vehicles was .212 for children. To detect a potential inferiority in swallowability of mini-tablets compared to that of syrup of greater than 10 percentage points a sample size of 186 children per age group was calculated considering a power of .8. The one-sided α was set at .05 (Liu et al.)¹.

1.9 Reporting

The results of this study will be presented in the "Deutsches Register Klinischer Studien". The results will be reported in form of a publication in a well established journal and in form of a poster or a presentation at a scientific congress.

2 Introduction

The disposition of drugs in children varies from that in adults because pharmacokinetics and pharmacodynamics differ as compared to adults with huge implications on the development and use of medicines for children⁴. So far, over 60% of drugs for children are given off-license and/or off-label⁵. This has been confirmed in a recent study enrolling five European paediatric hospitals: Two thirds of the paediatric in-house patients received a medication that had no marketing authorisation in this country or in this indication⁶. Paediatric data was provided for only 15 of 110 new drugs centrally authorised by the *European Medicines Agency* in 2000 despite the fact that 49 of them involved indications of paediatric relevance⁷.

Before marketing a new medicinal product for human use extensive studies are required including preclinical tests and clinical trials to ensure that it is safe, of high quality, and effective for use in the target population. The lack of trials in children and thus the lack of evidence for treatments in this population results in the administration of potentially inadequate substances and doses⁴. This leads to an increased risk of potential insufficient treatment, or adverse reactions including death, and deprives children from the full benefit of therapeutic advances. The pharmaceutical industry has so far shown little interest to counteract this problem as the costs involved in obtaining a licence may never be recovered.

~~The current practice of administering liquids or syrup in children results in a surprisingly unreliable dosing with substantial under- or over-dosage⁸. Thus, it is not only necessary to investigate the efficacy and optimal doses of pharmaceutical substances for different paediatric age groups but also to develop adapted galenic formulations for the most suitable routes of administration.~~

For these reasons, treatment of paediatric patients with drugs in hospitals is impeded by a shortage in the availability of licensed drugs in an appropriate formulation. In clinical practice, the specific paediatric requirements for adequate dosing depend on the age and physical development stage of the child, but the major deficiencies involve the availability of the required strength of formulation, the child's ability to ingest standard-size solid dosage formulations, and the taste of oral medicines. This often results in a choice of an alternative formulation e.g. liquid or suppository. Despite the importance of appropriate formulations in pharmacotherapy for children there is little factual knowledge about the use of dosage forms in current practice⁹.

Availability of suitable solid oral dosage forms would have huge advantages in avoiding the problems of drug stability, potentially toxic excipients, storage conditions⁵, taste-masking¹⁰ and precise dosing that liquids account for. However, at present there is little scientifically sound data on suitability of different formulations in children of different age groups and there are concerns and uncertainties amongst the clinicians about the age at which young children can safely swallow orally administered solids, such as conventional tablets and capsules. The understanding of the ability of children to swallow orally administered solids still seems to be based on perception rather than evidence¹⁰. Krause and Breitzkreutz¹¹ published an overview of the current stage of paediatric formulation development and state: "A major challenge in drug development is paediatric drug delivery; however, the problems associated with drug administration in this population are manifold. Because of the highly heterogeneous nature of the patient group, ranging from

newborns to adolescents, there is a need to use suitable excipients and dosage forms for different age groups and suitable delivery devices for certain formulations. So far, there is a lack of suitable and safe drug formulations for children, especially for the very young and seriously ill. Current advances in paediatric drug development include interesting new drug delivery concepts such as fast-dissolving drug formulations, including buccal films and wafers, and multiparticulate dosage forms. Parenteral administration is likely to remain the first choice for children in the neonatal period and for emergency cases. Alternative routes of administration also under investigation include transdermal, pulmonary and nasal drug delivery systems. A few products are already available on the market, but others are still under development and will need further investigation and clinical proof."

With implementation of the new *European Paediatric Regulation* on medicinal products for paediatric use in 2006¹² the European and national legislators intended to create an environment for research on paediatric treatments and thus to improve the health of children in Europe by:

- facilitating the development and availability of medicines for children aged 0 to 17 years,
- ensuring that medicines for use in children are of high quality, ethically researched, and authorised appropriately,
- improving the availability of information on the use of medicines for children, without:
 - subjecting children to unnecessary trials,
 - or delaying the authorisation of medicines for use in adults.

With a system of obligations and rewards for pharmaceutical industry this *Paediatric Regulation* has dramatically changed the regulatory environment for paediatric medicines in Europe: it determines that European marketing authorisation for new medications may be granted only if the sponsor company also provides data on use of the respective medication in children. In such a *Paediatric Investigation Plan* the paediatric development strategy needs to be outlined and approved by the *Paediatric Committee* at the *European Medicines Agency* (EMA) in an early clinical development stage and its completion is verified before a marketing authorisation dossier is accepted for submission to the respective competent authority. The *Paediatric Regulation* also encourages the generation of paediatric data for drugs already registered for indications in adults and calls for developing suitable paediatric formulations to ensure adequate dosing and administration of the drugs.

The EMA Reflection Paper *Formulations of Choice for the Paediatric Population*⁹ published in 2006 provides a summary of the current stage of knowledge on paediatric formulations and comes to the conclusion: "There may be no single formulation, which is ideal for paediatric patients of all ages such that a range of dosage forms in the portfolio will be preferred. The following will be important considerations:

- minimal dosage frequency
- one dosage form fits all or a full range
- minimal impact on life style
- minimum, non-toxic excipients
- convenient, easy, reliable administration
- easily produced, elegant, stable
- cost and commercial viability"

The Reflection Paper then provides recommendation for aspects to be considered when developing new oral paediatric formulations like

- liquid formulations
- oral everescent dosage forms
- oral powders and multiparticulate systems
- orodispersable dosage forms
- chewable tablets
- chewing gum
- tablets and capsules

and describes advantages of buccal/sublingual administration (buccal and sublingual tablets or muco-adhesive preparations) as well as nasal administration (drops, spray, or powder), rectal, trans-dermal, pulmonary and parenteral administration.

It concludes that very little data is available on the suitability of the different formulations for children of different age groups but based on evidence from prescriptions for different dosage forms in relation to age, anecdotal reports of very young children being trained to manage oral solid dosage forms for chronic illness such as leukaemia and HIV and a questionnaire to 40 experts, the Reflection Paper provides a table of recommended dosage forms per age group.

As conclusion the *World Health Organization (WHO)* recommended the use of solid multiparticulates in children¹³. In contrast, the EMA questioned their applicability at an age below two years in their new draft *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*¹⁴.

Thus there now is a need for scientifically sound data to compare different oral paediatric administration routes referring to suitability and capability of children (particularly in young age) to ingest different galenic formulations to increase the safety and reliability of drug administration. In paediatric practice syrup is the most frequently used formulation. In addition, specially designed mini-tablets have advantages as they are easy in handling and a cheap alternative. Moreover they provide advantages over liquid formulations regarding drug stability, potentially toxic excipients, and storage conditions. Thomson et al. demonstrated the suitability of 3 mm diameter mini-tablets in 5-year old children, whereas less than half of the preschool-aged children were capable of swallowing them¹⁰.

In our pilot study on the administration of a little smaller mini-tablet of 2 mm diameter in children performed at the Paediatric Clinic of the University Hospital of Düsseldorf in 2010 with 10 children in each age group² we provided sufficient data to calculate the sample size of the following confirmatory study³. The cut-off age chosen in our study was at the age of five years as by the age of six years children have adult-like control during swallowing¹⁵. In our second study² enrolling a total of 306 children with 51 children per age group we demonstrated the suitability ("swallowed" or "chewed") of the uncoated mini-tablet in all age groups. The suitability was even superior to the syrup in most of the investigated age groups. As this superiority was also identified in children between 6 and 12 months the question aroused whether solid dosage forms could also be suitable for newborns between 2 and 28 days. Therefore we performed a third study with 151 new-borns where we demonstrated that the suitability of mini-tablets is significantly higher than that of the syrup. As a next step it is important to demonstrate that a large number of uncoated mini-tablets can be administered to

small children to achieve the application of higher doses of different medications with this dosage form, and therefore the investigation of suitability of multiple mini-tablets per application is necessary. The goal of this study is to find out, how many whether 25, 100 or 400 uncoated mini-tablets are acceptable and swallowed by the children of the respective age groups.

3 Rationale

Due to the lack of scientifically sound data on the suitability of oral formulations for children of different age groups and the experiences with dosing and stability problems with liquid formulations it is important to perform a study in a sufficiently large number of patients of the particularly vulnerable age group, namely 6 months to 5 years inclusive, comparing different amounts of uncoated mini-tablets with a frequently administered volume of the current standard, the syrup. Acceptability and swallowability have proven to be suitable parameters to objectively assess the suitability of oral formulations for children and will allow the provision of recommendations for the most suitable oral paediatric formulations for this age group.

Furthermore, mini-tablets would contribute the target of the EMA Reflection Paper *Formulations of Choice for the Paediatric Population*⁹ to deliver a) one dosage form fitting all or the full range of children, b) a minimum of or non-toxic excipients, and c) easily produced, elegant, stable drug formulations.

The main concern with oral formulations, especially in small children, is their ability to swallow solid formulations because of the danger of inhalation and aspiration as very little physiological knowledge exists on the development and maturation of the deglutition act in small children. This study is supposed to assess the frequency of choking on solid and liquid formulation of small children as a parameter for the maturity of the deglutition act.

The ICH E 11 guideline¹⁶ has provided an age classification based on general considerations of developmental biology and pharmacology. However, its recommendations include the request to adapt the age categories to the current knowledge of paediatric pharmacology. This study will help to define the most suitable age categories that would have to be considered in future clinical trials with oral formulations.

To reduce the variability of data and the number of children required in this study an open, randomised 2 parallel groups with three-way cross-over design is chosen. The three prior studies have shown that repeated administration of only placebo-containing oral formulations is acceptable for children of all age groups investigated. As no active drug is administered, blinding is not necessary to avoid observation bias and would technically not be possible.

4 Ethics

4.1 Ethical Review

The final study protocol, including the final version of the Participant Information and Consent Form, requires a favourable opinion in writing by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Heinrich Heine University Düsseldorf before the enrolment of any participant into the study. The Principal Investigator will also be responsible for seeking favourable opinion from the IEC in case of a need for any substantial amendment to the protocol.

4.2 Ethical Conduct of the Study

The study will be performed in accordance with the ethical principles which have their origin in the Declaration of Helsinki and which are consistent with Good Clinical Practice and applicable regulatory requirements. However, this study does not fall under the German Drug Act (*Arzneimittelgesetz, AMG*) because it does not include the application of an active investigational medicinal product as defined in the AMG. Paediatric patients participating in this study will have no direct benefit from their participation but their participation will help future children requiring adequate dosing and application of medical treatment ("group benefit").

The monitoring of this study is performed by the *Koordinierungszentrum für Klinische Studien* (KKS), Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

4.3 Participant Information Sheet and Informed Parental Consent Form

The Principal Investigator will ensure that the potential participant's parents are given full and adequate oral and written information about the nature, purpose, and possible risks and benefits of the study. Parents must also be notified that they are free to withdraw their child from the examination at any time. The parents will be given an opportunity to ask questions and get time for consideration. The participant's signed Informed Parental Consent will be obtained prior to any activity related to the study. The original must be stored by the Principal Investigator. A copy of the Parent Participant Information including the signed Parental Consent Form should be given to the parents of the participant. The investigator, or designee, should note the date and time of consent completion in the participant's records. Major amendments to the protocol that affect the scope of the examination at the participant level and/or updates to the safety profile for the examination should be reflected in a revised participant information sheet and consent form.

A sample Participant Parental Information Sheet and Informed Parental Consent Form is enclosed (Appendix A).

4.4 Assent

The children will be informed about the clinical study procedures, risks and benefits of their participation as far as the comprehension of the child allows, using a comic explaining the procedure. Their assent will be sought and documented by the investigator.

Appendix B provides an example of the child information sheet.

4.5. Participant Liability Insurance

Adequate participant liability insurance coverage is provided by Zurich Versicherung AG, Poppelsdorfer Allee 25-33, 53115 Bonn.

5 Objectives

5.1. Primary Objective

To demonstrate non-inferiority in suitability of 25 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 5 ml glucose syrup in children between 6 months and 1 year inclusive.

5.2. Secondary Objectives

To demonstrate non-inferiority in suitability of 100 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 5 ml glucose syrup in children between 6 months and 1 year inclusive.

To demonstrate non-inferiority in suitability of 100 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 10 ml glucose syrup in children between 2 and 5 years inclusive.

To demonstrate non-inferiority in suitability of 400 uncoated mini-tablets administered at a time in comparison to 10 ml glucose syrup in children between 2 and 5 years inclusive.

To compare the capability of children between 6 months and 1 year inclusive to swallow 25 and 100 uncoated mini-tablets in comparison to 5 ml syrup.

To compare the capability of children between 2 and 5 years inclusive to swallow 100 and 400 uncoated mini-tablets in comparison to 10 ml syrup.

To identify the number of mini-tablets that young children are able to swallow.

To identify the number of mini-tablets that young children are able to accept.

To investigate the differences in the deglutition of multiple uncoated mini-tablets and syrup.

To investigate the differences in the suitability of multiple uncoated mini-tablet versus the syrup.

To prove that small children are able to swallow multiple solid formulation as well as a liquid.

To identify any possible problem that could occur during deglutition.

To identify the percentage of children who inhaled or coughed during ingestion of any of the oral placebo formulations.

To investigate the safety of the oral placebo formulations.

To identify the percentage of approached parents willing to participate in this study.

To identify reasons why approached parents are not willing to participate in this study.

6 Examination Plan

6.1 Design

This study will apply a prospective, single-centre, open, randomised, single dose, two parallel groups with a three-way cross-over design. The first group (6 months – 1 year inclusive) will receive either 25 uncoated mini-tablets or 100 uncoated mini-tablets or 5 ml of glucose-syrup in a randomized order. The second group (2 years – 5 years inclusive) will receive either 100 uncoated mini-tablets or 400 uncoated mini-tablets or 10 ml of glucose-syrup.

6.2 Population

6.2.1 Source and Number of Participants

The children will be recruited in the Paediatric Clinic of the University Hospital Düsseldorf. For the study a total of 372 (186 per group) evaluable children will be required. To ensure 372 evaluable children it is assumed that the parents of 800 children will have to be approached.

6.2.2 Inclusion Criteria

1. Age

Children aged from 6 months to 5 years inclusive

2. Sex

Male or female

3. Recruitment

Recruiting will take place in the Paediatric Clinic of the University Hospital Düsseldorf, Germany (in-house patients and outpatients).

4. Health

Children are under diagnostic procedures and/or treatment. Based on medical history, physical examination and all other appropriate diagnostic procedures they are able to swallow the three formulations and to accept the study procedures.

5. Compliance

Participant and participant's parents understand and are willing, able and likely to comply with examination procedures and restrictions.

6. Consent

Participant and/or participant's parents are capable of understanding the examination procedures, participant obligations as well as risks and benefits of participation in this physiological examination and have given written informed consent.

6.2.3 Exclusion Criteria

1. Disease/Illness

Any impairment of swallowing either solids or glucose-syrup as a consequence of

- a) chronic illness (e.g. cerebral palsy)
- b) acute illness (e.g. sepsis, respiratory distress, gastroenteritis, respiratory tract infection)
- c) oral deformation

2. Intolerance

Lactose-Intolerance in family history

3. Pre- and Concomitant Medication

Any drug that causes nausea, fatigue or palsy

4. Intervention

No examination shortly after surgical intervention until child is allowed to drink

6.2.4 Participants Withdrawal Criteria

Participant's parents have the right to withdraw from the examination at any time for any reason. The investigator also has the right to withdraw participants from the examination in the event of intercurrent illness or adverse events, after a prescribed procedure, protocol deviations, administrative or other reasons. It is understood by all concerned that an excessive rate of withdrawals can render the examination uninterpretable; therefore, unnecessary withdrawal of participants should be avoided. Should a participant's parent decide to withdraw, all efforts will be made to complete and report the observations as thoroughly as possible. A complete final evaluation at the time of the participant's parent's withdrawal will be made with an explanation of why the participant's parent is withdrawing from the examination.

If the reason for the withdrawal of a participant from the examination is an adverse event, the adverse event will be recorded in the case report form (CRF) and marked as reason for withdrawal.

6.2.5 Participants Replacement

Randomised participants who withdraw from the examination at any stage will be replaced.

6.3 Clinical Supplies

6.3.1 Formulations for the Study

Participants will be given the three following formulations in a randomised fashion:

A) Mini-tablet ø 2mm uncoated: 25, 100 or 400 mini-tablet per child and intervention;

Manufacturer: PHARBIL Waltrop GmbH; ingredients:

- lactose	61.577%	5.1454 mg/unit
- cellulose	31.145%	2.6025 mg/unit
- magnesium stearate	.939%	.0785 mg/unit
- anhydrous colloidal silicone dioxide	.235%	.0196 mg/unit

B) Glucose-Syrup 15%: 5 or 10 ml glucose-syrup per child and intervention;
Manufacturer: Caesar & Loretz GmbH; ingredients:

- glucose	250 g
- water	37.5 g

6.3.2 Packaging and Labelling

The uncoated mini-tablets will be provided as bulk material in suitable packaging, tamper evident sealed. The bulk material will be labeled with the product name, product identification number, expiry date and batch number. The requested number of mini-tablets for each application will be counted and filled in glass bottles with a plastic cap and double-checked. Each glass bottle will be labeled with the number of mini-tablets and the corresponding age group.

The prepared and labeled glass bottles will be packed per age group and delivered to the study site.

The glucose-syrup will be delivered in glass bottles. The investigators will remove the required volume using an oral syringe of appropriate size. The content of the oral syringe will be administered directly into the mouth of the participants. Medication for 400 children will be prepared.

6.3.3 Accountability of Investigation Supplies

All material supplied will be for use only in this study and will not be used for any other purpose.

The investigator or designee will maintain a full record of formulation accountability. A Formulation Dispensing Log must be kept current and will contain the following information:

- the identification of the participant to whom the formulation was dispensed;
- the date and type of the formulation dispensed to the participant.

The order of administration will be recorded in the CRF by the investigator. Administration of the three oral placebo formulations will be supervised by the investigator, who will ensure that the formulations have been swallowed via observation of the deglutition and a visual inspection of the mouth. The Formulation Dispensing Log will be signed attesting that the formulations were administered correctly.

At the end of the examination, the amount of the remaining supplies will be verified and then destroyed.

6.3.4 Storage of Clinical Supplies

Clinical supplies must be stored in compliance with the label requirements at room temperature between 15°C and 25°C in a secure, locked, dry area away from direct sunlight.

6.3.5. Precautions

No special precautions are necessary, provided the examination is conducted according to this protocol.

6.4. Examination Schedule

6.4.1. Selection and Screening Phase

Potential participants and their parents will be contacted in the Paediatric Clinic of the University Hospital Düsseldorf during their inhouse or outpatient stay based on a referral from their treating physician in the hospital. If the children and/or their parents are interested in participation the children and their parents will be invited to an informed consent session during which the principal investigator or his designee will discuss the details of the examination: potential participants and their parents will be provided with written and oral information about the examination as well as the risks and benefits of participation. They will be given adequate time to read and consider the information provided and to ask questions. If the participant and the parents wish to participate in the study, the child's both parents will be required to give written informed consent and the children their assent as far as possible before any study-related procedures are performed.

6.4.2 Participant Numbering Procedure

Once the parents have given informed consent the participants will be allocated a unique identifying number consisting of the sequence of enrolment presented in a Participant Identification Log.

6.4.3 Randomisation Procedure

372 children, male and female, aged from 6 months to 5 years inclusive will be recruited. There will be no fixed ratio between male and female children.

The children will be allocated to their age group and then randomised to an application sequence for the three different formulations according to the randomisation scheme. Randomisation will be provided for at least 450 participants as drop-outs will have to be replaced. Replacing participants will receive the next available randomisation number.

6.4.4 Examination Phase

The child and the parents will be seated in a quiet, distraction-free area. The Investigator will review all provided information and the judgement on the child's suitability for the study provided by the referring physician. Parents will be asked detailed information about the child's medical history to ensure that all inclusion and exclusion criteria are fulfilled and an oral inspection will take place using a tongue depressor.

All information and instructions will be given in a standardised manner by the investigator.

6.4.4.1 Application and Assessment

The solid formulations and the glucose-syrup are to be taken by mouth. The placebo formulation requested by the randomisation scheme will be applied:

The mini-tablets will be placed on a tea-spoon together with one tea-spoon of a soft food of the child's choice and then in the child's mouth. The child has to swallow the mini-tablets together with the soft food. If the child prefers to swallow the mini-tablets with a drink of its choice (milk, water, tea, juice, lemonade) instead of a soft food it is allowed to do so with maximum three mouthful.

The glucose-syrup is given with a syringe in a slightly opened mouth. The glucose-syrup has to be swallowed without any additional food or drink.

The deglutition process will be thoroughly observed by the investigator. After deglutition the mouth of the participant will be inspected by the investigator and the result as well as the result of the observation of the deglutition process assessed according to the criteria described in Section 7.1 "Evaluation Variables" and recorded in the CRF. Any adverse events observed and reported will be assessed and documented as well according to the criteria described in Section 7.2 "Safety Variables".

In the second and the third part the process will be repeated with the other formulation within 15 minutes.

List of vehicles offered for administration of mini-tablets:

Soft foods: pudding, junket or curd (different flavours), yoghurt, mashed fruit mousse (e.g. banana)

Drinks: water, tea, fruit juice, lemonade, milk

In case of any possible medical problems during deglutition, a physician will be available in short delay as the study will take place in Paediatric Department of the University Hospital Düsseldorf.

The total study duration will not exceed 12 months.

7 Evaluation Criteria

7.1 Evaluation Variables

7.1.1 Uncoated Mini-tablets:

- Swallowed
 - which implies that no chewing took place during deglutition, no residuals of the solids were found during oral inspection and no left over of the soft food
 - interpreted as accepted and swallowed
- Chewed
 - which implies that chewing was observed before deglutition or that the whole or parts of the solids were found during oral inspection or in a left over of the soft food
 - interpreted as accepted but not swallowed

- Spat out
 - which means that no deglutition took place and that most parts the solids are no longer in the child's mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Choked on
 - which means that the solids were swallowed the wrong way or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take
 - which implies that the child didn't allow the investigator to administer the solids in the soft food or with a drink into the mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed

7.1.2 Glucose-syrup:

- Everything was swallowed
 - which means that no liquid was left in the mouth and no drops left the mouth
 - interpreted as accepted and swallowed
- Small runlet was flowing out of the mouth or leftover on the tea-spoon or the pipette
 - which means that the child did not swallow completely
 - interpreted as accepted but not swallowed
- Spat out
 - which means that no deglutition took place because the child disgorged the glucose-syrup directly
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Choke on
 - which means that the syrup was swallowed the wrong way or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take
 - which implies that the child didn't allow the investigator to place the pipette or the tea-spoon in the mouth or that the child didn't close the mouth correctly and that all glucose-syrup was leaking out of the mouth because no deglutition took place
 - interpreted as not accepted and not swallowed

7.2 Safety Variables

7.2.1 Possible Risks

As the formulations do not contain any active ingredient but only standard ingredients of placebo formulations, respectively a pure glucose solution, there will only be minimal risks of adverse events to be expected. Only lactose intolerance or allergic reactions related to any of the other standard ingredients might become a problem in children not known to suffer from this intolerance.

Aspiration poses a certain level of risk, however, during the three previous studies performed in 2010, 2011 and 2013/2014 with in total 517 children no single case of aspiration has been observed, including toddlers of 6 months of age and newborns.

Yet, all possible efforts will be made to minimise this risk: the study will take place in the University Hospital Düsseldorf where all emergency treatment options will be available on short notice. The investigators are prepared and trained to handle the situation adequately. An additional safety factor is the fact that the uncoated mini-tablet is soluble in the mouth within seconds.

7.2.2. Adverse Events

All adverse events encountered during the study, whether spontaneously reported by the participant at any time during the examination or elicited by the investigator in a standard manner, will be reported in the CRF.

The investigator or designee must ask the participant's parents the following question after each examination: *"Does your child feel unwell or has your child experienced any symptoms?"*

All adverse events encountered during the study will be reported in the CRF. An Adverse Event (AE) is any untoward medical occurrence in a participant administered an oral formulation and which does not necessarily have to have a causal relationship with this application. An AE can therefore be any unfavourable and unintended sign, symptom, or disease temporally associated with the use of an oral formulation, whether or not considered related with the application. Furthermore, an AE can be any unintended change (including physiological, psychological or behavioural) from the time a participant's parent has given informed consent, including intercurrent illness, which occurs during the course of a study.

Clinical adverse events will be described by diagnosis and not by symptoms when possible (e.g. cold, seasonal allergies, etc. instead of runny nose).

Adverse events will be graded on a three-point scale and reported in detail as indicated in the CRF:

- mild – easily tolerated, causing minimal discomfort and not interfering with normal everyday activities
- moderate – sufficiently discomforting to interfere with normal everyday activities
- severe – incapacitating and/or prevents normal everyday activities.

Examination relationship for each adverse event should be determined by the investigator using the following explanations:

- Not related – The event is clearly related to other factors such as the participant's clinical state, therapeutic interventions, or concomitant medications administered to the participant
- Unlikely – The event was most likely produced by other factors such as the participant's clinical state, therapeutic interventions, or concomitant medications administered to the participant; **and** does not follow response pattern to the oral formulation
- Possible – The event follows a reasonable temporal sequence from the time of administration; **and/or** follows a known response pattern to the oral formulation; **but** could have been produced by other factors such as the participant's clinical state, therapeutic interventions, or concomitant medications administered to the participant

- Probable – The event follows a reasonable temporal sequence from the time of administration; **and** follows a known response pattern to the oral formulation; **and** cannot be reasonably explained by other factors such as the participant's clinical state, therapeutic interventions, or concomitant medications administered to the participant.
- Highly Probable – The event follows a reasonable temporal sequence from the time of administration; **and** follows a known response pattern to the oral formulation; **and** cannot be reasonably explained by other factors such as the participant's clinical state, therapeutic interventions, or concomitant medications administered to the participant; **and** either occurs immediately following administration, **or** improves on stopping oral formulation, **or** reappears on repeat exposure, **or** there is a positive reaction at the application site.

7.2.3. Serious Adverse Events

Any clinical adverse event, that is serious (as defined below) occurring during the course of the study, irrespective of the formulation treatment received by the participant, must be reported to the Principal Investigator within 24 hours (or sooner if possible) of the investigator or designee becoming aware of the situation.

A serious adverse event is any adverse experience occurring that results in any of the following outcomes:

- Death
- Life threatening (places the participant, in the view of the initial reporter, at immediate risk of death from the adverse experience as it occurred, i.e., it does not include an adverse experience that, had it occurred in a more severe form, might have caused death)
- Persistent or significant disability/incapacity (disability is a substantial disruption of a person's ability to conduct normal life functions);
- Participant hospitalisation or prolongation of hospitalisation;

Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalisation may be considered a serious adverse event when, based upon appropriate medical judgement, they may jeopardise the participant and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in the definition.

The term 'severe' is a measure of intensity; thus a severe adverse event is not necessarily serious. For an example, nausea of several hours duration may be rated as severe, but may not be clinically serious.

For all suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs), the investigator must inform the Ethics Committee of the University of Düsseldorf within 24 hours, assessed and documented by the following details: date of onset, date ceased, frequency, intensity, action taken, and outcome to date.

Such preliminary reports will be followed by detailed descriptions later which will include copies of hospital case reports, autopsy reports and other documents when requested and applicable.

The Principal Investigator will decide which SAE's have to be considered SUSAR's and will ensure the report of the SUSAR to the Ethics Committee.

8 Statistical Evaluation

This study is designed as a non-inferiority study aiming at demonstrating the capability of small children to swallow several mini-tablets at once. The confirmatory part addresses the primary study objective; the investigation of all secondary study objectives will be considered as exploratory and interpreted accordingly. The statistical analysis will be carried out by Andreas Möltner, Dipl.-Math., Dipl.-Psych. (University of Heidelberg), using the software packages R and Stata.

8.1 Sample Size and Statistical Analysis

The primary objective is investigated using the restricted or residual maximum likelihood (REML)-based test for non-inferiority for paired binary data (Liu et al.)¹ Sample size calculation is based on the sample size formula approach (Liu et al.)¹ in a non-inferiority design considering a cross over design.

Based on the results of prior studies of our research group^{2,3} the average proportion of young children able to swallow either the control vehicle "syrup" or the intervention vehicle "uncoated 2 mm mini-tablet" in the current study was estimated to be comparable to results of our prior studies: swallowability was 72.1% for syrup and 82.1% for mini-tablets, respectively (mean 77.2%). The correlation of swallowability of both vehicles was .212 for children. To detect a potential inferiority in swallowability of mini-tablets compared to that of syrup of greater than 10 percentage points a sample size of 186 children per age group was calculated considering a power of .8. The one-sided α was set at .05 (Liu et al.)¹.

The evaluation of the secondary objectives will occur in form of descriptive statistics with number of observations, arithmetic mean, minimum, Q1, median, Q3, maximum. Additionally, they will be analysed by estimating the respective success proportions and their 95%-confidence intervals.

8.2 Populations, Demographics

The data of all participants who will be enrolled into the study will be presented and discussed (full analysis set). The statistical analysis will be performed as a valid case analysis including all participants who have no major protocol deviations (per protocol set). The number of participants randomised, administered, had the assessments and completed the examination will be displayed by age group. Similarly, all protocol deviations will be listed and their possible influence on the results will be discussed. If a participant is to be excluded from the statistical evaluation, this decision has to be justified in the final report. The analysis of safety will be based on the full analysis set.

Drop-outs will be replaced. Missing values will not be imputed.

9 Documentation, CRFs, and Record Keeping

9.1 Investigator's Files/Retention of Documents

The Investigator must maintain adequate and accurate records to enable the conduct of the examination to be fully documented and the examination data to be subsequently verified. These documents should be classified into two different separate categories (1) study master file, and (2) participant clinical source documents.

The study master file will contain the protocol/amendments, case report and query forms, IEC, informed consent, staff curriculum vitae, and authorisation forms and other appropriate documents/correspondence, etc.

The paper CRF will be used as source document as far as possible. Other source documents would include /participant hospital/clinic records, physician's and nurse's notes, appointment book and special assessment reports, physician's letters, screening and enrolment logs, etc. These two categories of documents must be kept on file by the Principal Investigator according to the requirements of the Paediatric Clinic of University Hospital Düsseldorf (for 10 years). The Principal Investigator is also required to keep participant identification codes on file for at least 10 years after completion or discontinuation of the examination.

No document should be destroyed without a prior written approval of the Principal Investigator. Should the Principal Investigator wish to assign the examination records to another party or move them to another location, the Paediatric Clinic of University Hospital Düsseldorf must be notified in advance.

If the Principal Investigator cannot guarantee this archiving requirement at the investigational site for any or all of the documents, special arrangements must be made between the Principal Investigator and Paediatric Clinic of University Hospital Düsseldorf to store these in a sealed container(s) outside of the site so that they can be returned sealed to the Principal Investigator. Where source documents are required for the continued care of the participant, appropriate copies should be made for storing outside of the site.

9.2 Case Report Forms (CRFs)

For each participant who has given informed consent, a paper CRF must be completed with black ball-pen and signed by the Principal Investigator to certify that the data within each CRF are complete and correct. If a participant is withdrawn from the examination because of an adverse event, thorough efforts should be clearly made to document the outcome.

All forms should be filled out during (or immediately after) a participant assessment, and must be complete and legible. Errors should be crossed out, but not obliterated or covered with correction fluid, the correction inserted, and the change initialled and dated by the investigator or his/her designee.

9.3 Data Handling

The data management will follow a Remote Data Entry approach. The electronic Case Report Form (eCRF) will be implemented in a modern Clinical Data Management System (CDMS) with Electronic Data Capture functionality (EDC) available at the KKS Düsseldorf. The system complies with the relevant international standards and provides the capability to perform the major data management activities within a consistent, auditable and integrated electronic environment (query management, data entry, data validation). The data will be collected primarily on paper CRFs, which will be transcribed to the eCRF by the site personnel (investigator or assistant personnel). The query management is performed electronically. Any queries arising from data entry will be checked with the investigator and amendments approved. Databases will be checked for internal consistency and critical data compared with original CRF's.

The collected data that are transferred to the coordinating centre will only include pseudonymized data. The connection is secured by SSL-technology. Archiving of the clinical database including the audit trail can be provided by the coordinating centre in a machine independent format. Sites can be provided with an electronic CRF of their participants if necessary at study termination. After database lock data can be immediately imported into standard statistical software systems.

10 Conditions for Substantial Amendments

Modifications to the protocol which could potentially adversely affect the safety of participants or which alter the scope of the investigation, the scientific quality of the examination, the experimental design, frequency of administration, assessment variables, the number of participants enrolled, or participant selection criteria must be made only after appropriate consultation between the Principal Investigator and Professor Dr. Jörg Breitzkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie.

Substantial amendments to the protocol will be submitted by the Principal Investigator to the Ethics Committee for favourable opinion. Non-substantial amendments will be filed in the Study Master File.

11 Conditions for Terminating the Study

The Principal Investigator reserves the right to terminate the study at any time. Should this be necessary, the procedures will be arranged after review and consultation by the Principal Investigator and Professor Dr. Jörg Breitzkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie. In terminating the examination, the Principal Investigator will assure that adequate consideration is given to the protection of the participant's interests.

12 Confidentiality of Examination Documents and Participant Records

The investigator must assure that the participant's anonymity will be maintained. On CRFs or other documents submitted to the KKS Düsseldorf, participants should not be identified by their names, but by an identification code.

The investigator should keep a separate log of participants' codes, names and addresses. Documents not for submission to KKS Düsseldorf, e.g. participants' written consent forms, should be maintained by the Principal Investigator in strict confidence.

13 Publication of Data and Protection of Trade Secrets

The results of this study will be presented in the "Deutsches Register Klinischer Studien". The results will be reported in form of a publication in a well established journal and in form of a poster or presentation at a scientific congress. We will report our data in accordance to the *Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials – An Extension of the CONSORT Statement* [Puggio 2006]¹⁷.

14 References

1. Liu JP, Hsueh HM, Hsieh E, Chen JJ. Tests for equivalence or non-inferiority for paired binary data. *Statist. Med.* 2002; 21:231–245
2. Spomer N, Klingmann V, Stoltenberg I, Lerch C, Meissner T, Breitzkreutz J. Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study. *Arch Dis Child.* 2012; 97(3): 283-6
3. Klingmann V, Spomer N, Lerch C, Stoltenberg I, Frömke C, Bosse HM, Breitzkreutz J, Meissner T. Favorable Acceptance of Mini-Tablets Compared with Syrup: A Randomized Controlled Trial in Infants and Preschool Children. *J Pediatr.* 2013; 163: 1728-32
4. Sutcliffe AG. Prescribing Medicines for Children. *BMJ.* 1999; 319 (7202): 70-71
5. Schirm E. Lack of Appropriate Formulations of Medicines for Children in the Community. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 1486-1489
6. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, Jong G, de Hoog M, van den Anker J. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ.* 2000;320(7227):79-82
7. Seibert-Grafe M, Ebert U, Tufts A. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, Klinische Zulassungsstudien von Arzneimitteln bei Kindern gefördert. "Pädiatrisches Modul" am Universitätsklinikum Heidelberg. 2002. <http://www.uni-protokolle.de/nachrichten/id/1520/>
8. Yin HS, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, Bazan IS, Kline MD, Dreyer BP. Parents' medication administration errors: role of dosing instruments and health literacy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010; 164(2):181-6
9. EMA Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population European Medicines Agency, London, 28 July 2006 EMEA/CHMP/PEG/194810/2005; page 22
10. Thomson S, Tuley C. Mini-tablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. *Pediatrics.* 2009;123(2): 235-8
11. Krause J, Breitzkreutz J. Improving Drug Delivery in Paediatric Medicine. *Pharmaceutical Medicine.* 2008; 22(1):41-50(10)
12. Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of [12] December 2006, on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004; published in the Official Journal of the European Union
13. World Health Organisation (WHO) EB. Campaign "Make medicines child size". Progress Reports, Reports by the Secretariat 2008 [cited 2012 May 4]; Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB124/B124_33Add1-en.pdf
14. European Medicines Agency (EMA) CHMP/HU. Draft: Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use.

EMA/CHMP/QWP/180157/2011. European Medicines Agency 2011 [cited 2012 May 4]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107908.pdf

15. Bolus Consistency and Swallowing in Children and Adults; Ruark JL, McCollough GH, Peters RL, Moore CA; published in *Dysphagia*. 2002; 17 (1): 24-33
16. EMA ICH Topic E11 Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, European Medicines Agency, London, January 2001, CPMP/ICH/2711/99
17. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: An extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006;295:1152-1160

Teilnehmerinformation

für

„Studie zur Akzeptanz und Schluckbarkeit von mehreren Plazebo-Minitabletten im Vergleich zu Sirup bei Kindern in zwei verschiedenen Altersgruppen“

Sehr geehrte Eltern,

Für viele Medikamente, die kranken Kindern helfen, haben die Ärzte keine wissenschaftlichen Informationen darüber, welche Dosen eigentlich die richtigen für Kinder verschiedener Altersgruppen sind, weil das nie untersucht wurde. Daher gibt es auch meistens keine Darreichungsformen speziell für Kinder. Das muss dringend geändert werden, um die Behandlung von Kindern zuverlässiger und sicherer zu machen. Hier in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Universitätsklinik Düsseldorf möchten wir versuchen, durch die Mithilfe Ihres Kindes eine altersgerechte Darreichungsform für Medikamente für Kinder zu finden. Es sollen dabei, je nach Alter, 25, 100 oder 400 Minitabletten und ein Sirup (5 oder 10ml) an insgesamt 372 Kindern untersucht werden.

Die Probleme

Ein Problem ist, dass Sirups keine lange Haltbarkeit haben, wenn die Flasche mal geöffnet wurde und damit dann nicht mehr sicher abgeschätzt werden kann, welche Dosis des Medikaments Ihr Kind wirklich bekommt. Außerdem werden Sirups von Kindern oft wegen des Geschmacks abgelehnt. Daher sollte versucht werden, geschmacksneutrale und besser haltbare Darreichungsformen für Kinder zu entwickeln. Ein weiteres Problem ist, dass viele heute in der Behandlung von Kindern eingesetzte Tabletten nicht in altersgerechten Größen und Dosierungen hergestellt werden können. Dadurch müssen herkömmliche Tabletten gebrochen werden, um kleinere, für Kinder geeignete Mengen, zu erhalten. Dieses Vorgehen birgt die Gefahr, dass die gewünschte Dosis nicht korrekt ist, d.h. es kommt zu einer Über- oder Unterdosierung. Außerdem sind diese Partikel vor allem für kleine Kinder schwierig zu schlucken. Eine mögliche Lösung stellen die neu entwickelten kindgerechten Minitabletten dar, die eine genaue Dosierung erlauben, zuverlässig geschluckt werden können und die den bisher eingesetzten Sirup ablösen könnten.

Die klinische Studie

In dieser wissenschaftlichen Untersuchung soll nun erforscht werden, ob Kinder unter 6 Jahren in der Lage sind, mehrere solcher speziell für Kinder entwickelten unbeschichteten Minitabletten besser zu schlucken als einen Sirup, welche der Darreichungsformen sie eher akzeptieren und welche Darreichungsform für welche Altersgruppe am geeignetsten ist.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Sie und Ihr Kind, soweit es das schon kann, in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt haben, wird Ihr Kind an drei Schluckversuchen innerhalb von 15 Minuten teilnehmen. Die Reihenfolge der verabreichten Dosierungsformen wird dabei von einer von einem Computer erstellten Zu-

fallsliste festgelegt. Ihr Kind sollte eine Stunde vor Beginn der Untersuchung nichts gegessen haben.

Ihrem Kind wird dann entweder 5 oder 10ml eines nur Zucker enthaltenden Sirups mit einem Teelöffel oder einer Pipette (je nach Alter des Kindes) verabreicht oder zwei für sein Alter entsprechende Mengen der Minitabletten mit einem Durchmesser von 2mm (50, 100 oder 400). Diese Minitabletten enthalten keinen Medikamenten-Wirkstoff (Placebo), sondern bestehen nur aus verschiedenen bei der Herstellung von Tabletten üblicherweise verwendeten Zuckern. Die Minitabletten lösen sich schnell im Mund auf, müssen aber trotzdem geschluckt werden. Ihrem Kind werden die Minitabletten auf einem Löffel zusammen mit einem Brei/Pudding/Quark/Joghurt verabreicht. Falls Ihr Kind die Minitabletten lieber mit einem Getränk der Wahl hinunterschlucken möchte, kann es dieses gerne mit max. 3 Schlucken tun.

Sobald das Kind bereit ist für den zweiten bzw. dritten Schlucktest, werden die jeweils anderen Darreichungsformen verabreicht.

Vor und nach jedem Schlucktest wird die Untersucherin Ihrem Kind in den Mund schauen, um zu überprüfen, ob der Mund leer ist.

Die Untersucherinnen werden alle Beobachtungen sorgfältig dokumentieren. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt am Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Universität Düsseldorf.

Vorteile und Risiken

In einem persönlichen Gespräch werden Sie und Ihr Kind über die Vorteile und möglichen Risiken sowie den genauen Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Ihr Kind hat keinen Vorteil von der Teilnahme an dieser Untersuchung, da ja kein Wirkstoff in den beiden Darreichungsformen enthalten ist, aber dafür birgt diese Untersuchung auch nur minimale Risiken und bedeutet nur eine ganz geringe Belastung für Ihr Kind. Aber Sie helfen damit, dass wir für Millionen kranker Kinder in Zukunft klarer wissen, welche Darreichungsform zuverlässiger und akzeptabler ist. Zu den möglichen Risiken zählt, dass sich Ihr Kind verschlucken und dabei sogar Atemnot entwickeln könnte oder dass es zu einer allergischen Reaktion auf einen der Inhaltsstoffe kommen könnte. Die Untersucherinnen sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Kinderklinik statt, sodass im Notfall auch sofort spezielle ärztliche Hilfe sichergestellt werden kann. Für alle Fälle wurde für die Kinder in dieser Untersuchung eine Versicherung bei der Zurich Gruppe (Poppelsdorfer Allee 25-33, 53115 Bonn, Nr. des Versicherungsscheins: 800.540.008.368) in Höhe von € 250 000 pro Kind abgeschlossen, die mögliche Kosten von erforderlichen Behandlungen solcher sehr seltenen Notfälle abdeckt.

Ihr Einverständnis

Wir bitten Sie, uns Fragen zu Vorerkrankungen Ihres Kindes zu beantworten, um die Eignung Ihres Kindes für die Teilnahme an dieser Untersuchung beurteilen zu können.

Des Weiteren bitten wir Sie um Ihr Einverständnis, Ihrem Kind die oben genannten Minitabletten und den Zucker-Sirup verabreichen zu dürfen. Dies würde an einem Tag innerhalb von 15 Minuten geschehen.

Sämtliche personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Wenn Sie sich für die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Untersuchung entscheiden, bestätigen Sie durch Ihre Unterschrift unter der Einverständniserklärung schriftlich, dass Sie in die Teilnahme Ihres Kindes einwilligen.

8.3 Einverständniserklärung

Einwilligungserklärung

Teilnahme an

„Studie zur Akzeptanz und Schluckbarkeit von mehreren Plazebo-Minitabletten im Vergleich zu Sirup bei Kindern in zwei verschiedenen Altersgruppen“

Name des Kindes:

Geburtsdatum des Kindes:

Nach umfassender Information über die Untersuchung willige(n) ich / wir ein, dass mein / unser Kind daran teilnimmt. Über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung wurde(n) ich / wir informiert. **Untersuchungsbezogene Teilnehmerdaten werden verschlüsselt und nur anonymisiert veröffentlicht und niemand ausser dem in die Untersuchung eingebundenen Personal wird Einblick in die Originaldaten erhalten.**

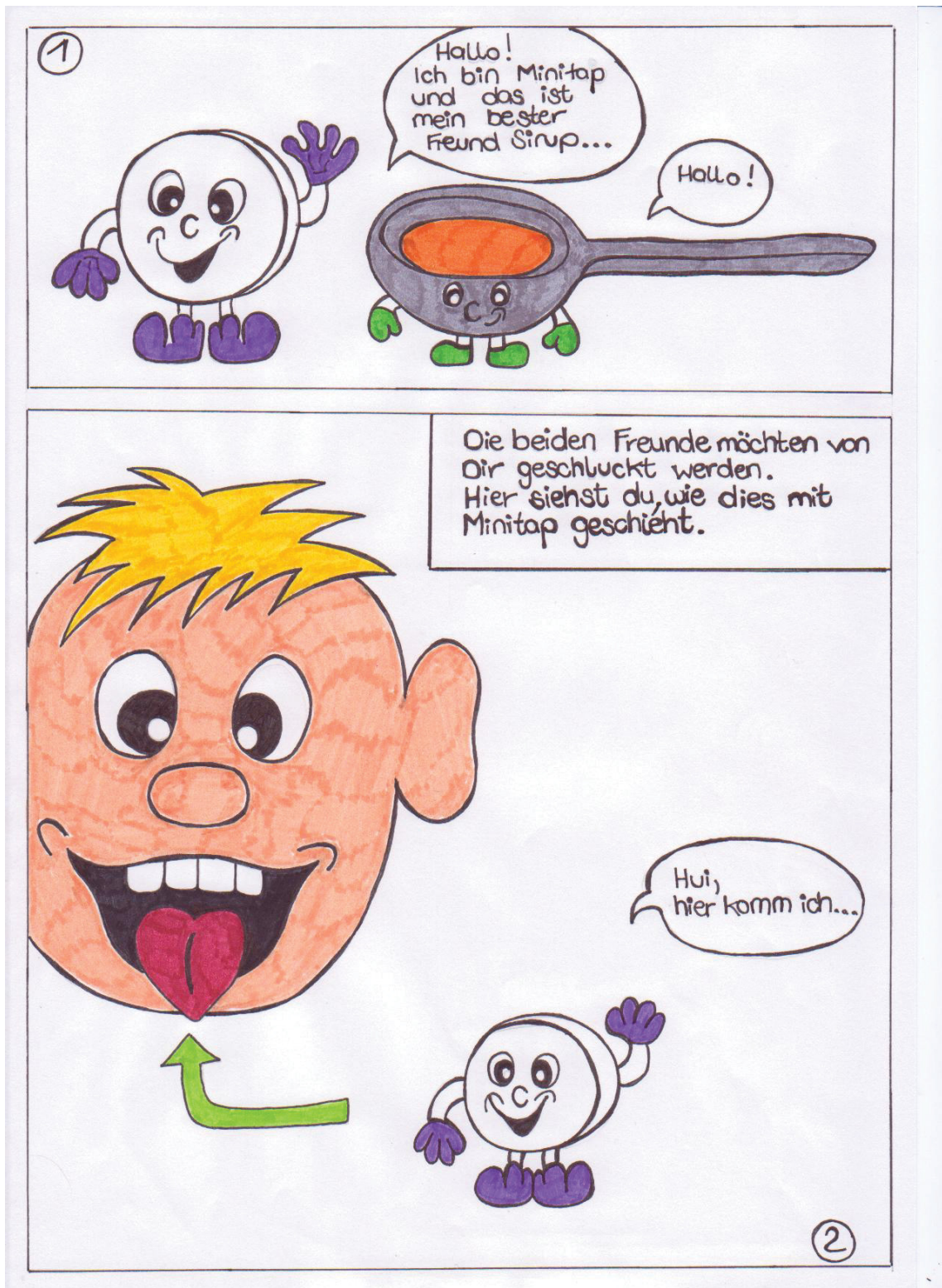
Die Entscheidung zur Teilnahme an der Untersuchung beruht auf Freiwilligkeit und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen beendet werden. Dies gilt auch dann, wenn ich / wir bereits die Unterschrift auf dieser Einwilligungserklärung geleistet habe(n). Wir Eltern erhalten eine Kopie des Aufklärungsschreibens, unser Kind eine Kopie des Aufklärungs-Comics. Für Rückfragen steht auch der Untersuchungsleiter, Herr Dr. med. Hans Martin Bosse, jederzeit zur Verfügung.

Mir ist bekannt und ich bin einverstanden, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der

8.4 Komik



Nun darfst du auch etwas Leckereres trinken

③



Schluck Schluck

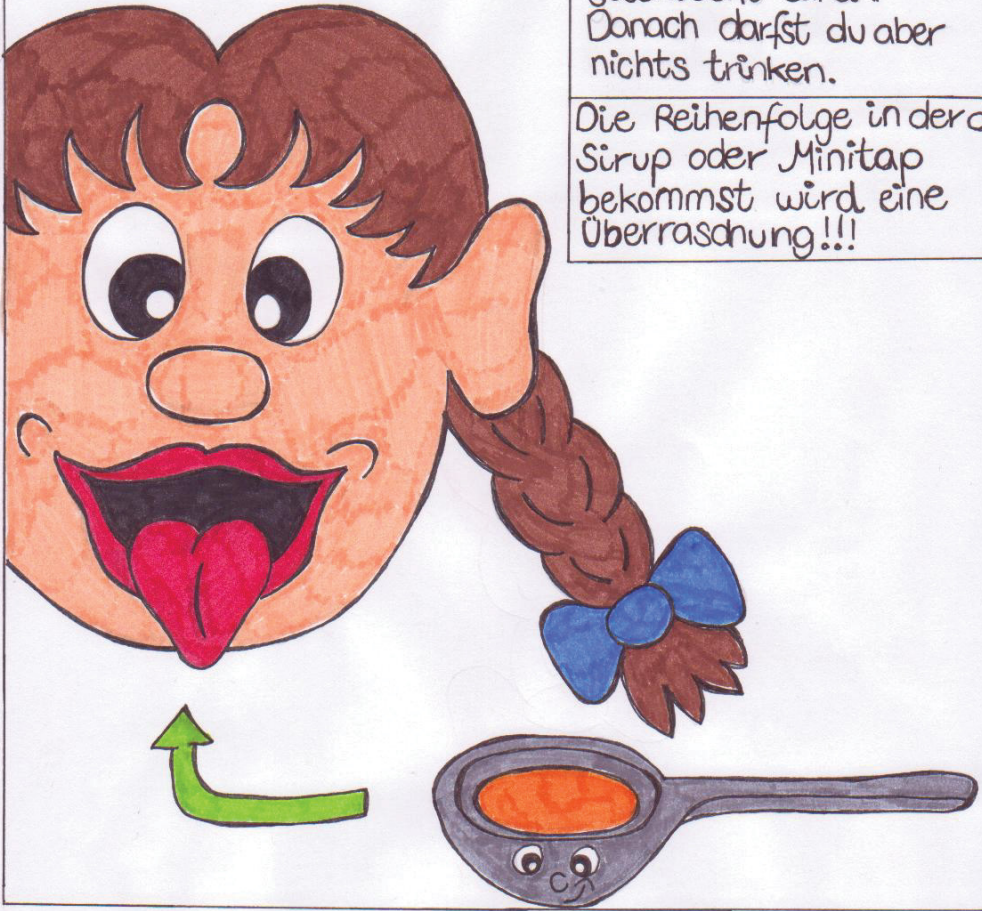


Nein!



Wenn du das nicht möchtest, dann sag : "Nein!"

⑥



Hier siehst du, wie Sirup geschluckt wird. Danach darfst du aber nichts trinken.

Die Reihenfolge in der du Sirup oder Minitap bekommst wird eine Überraschung!!!

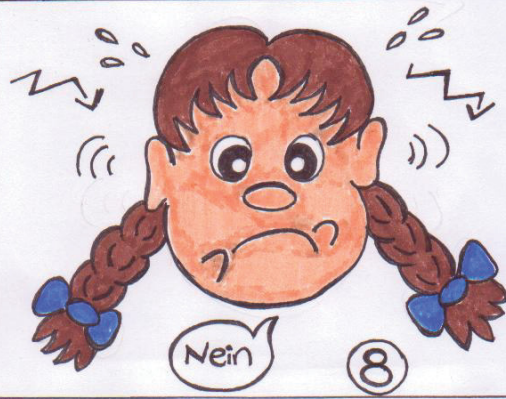
Schluck

⑦

Schluck



Wenn du das nicht möchtest, dann sag: „Nein!“



⑧



10

Wenn du nicht mehr willst, dann sag: „Stop!“

DANKE

dass du
mitmachst!



Tschüss!



11

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Zunächst gilt mein Dank Frau Dr. Viviane Klingmann, meine Betreuerin, die mich bei der Anfertigung der Dissertation, aber vor allem auch während der klinischen Durchführung, zu jeder Zeit hilfreich unterstützt und motiviert hat. Eine bessere Betreuerin hätte man sich nicht wünschen können.

Weiter gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Thomas Meissner für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und die Unterstützung während dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie bedanken, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht, die mich in allen Situationen während des Studiums unterstützt und immer an mich geglaubt hat.

Besonders danken möchte ich meinem Partner, Fabian Kammering, der nicht nur während meines gesamten Studiums, sondern auch während der Anfertigung dieser Dissertation immer an meiner Seite stand. Mit seinen konstruktiven Anregungen, seiner kritischen Durchsicht und seiner Motivation hat er zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen.