

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Akzeptanz eines orodispersiblen Films im Vergleich zu Sirup bei
Neugeborenen und Säuglingen**

**Eine randomisierte, monozentrische Cross-over Studie zur Akzeptanz und
Schluckbarkeit von zwei verschiedenen oralen Placebo Formulierungen für
Neugeborene und Säuglinge**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christoph Emanuel Maitreya Pohly

2022

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Hans Martin Bosse

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jörg Breikreutz

Für meinen Großvater Wilhelm Anton Pohly
und für meinen Vater Johannes Satyam Pohly

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants: A randomized controlled trial

Viviane Klingmann, **Christoph Emanuel Pohly**, Thomas Meissner, Ertan Mayatepek, Andreas Möltner, Kathrin Flunkert, Jörg Breitzkreutz, Hans Martin Bosse.
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 151 (Juni 2020) 239-245

Poster-Präsentation, 10. Doktorandenkongress, Medical Research School Düsseldorf, 08.05.2019

Zusammenfassung

Neugeborene, Säuglinge und Kinder erhalten aufgrund der in diesen Altersklassen niedrigen Anzahl an durchgeführten Studien in großer Häufigkeit *Off-Label* bzw. unlizenzierte Arzneimittel. Evidenzbasiertes Wissen über geeignete Darreichungsformen ist für eine zuverlässige pädiatrische Pharmakotherapie unerlässlich; die Studienlage hierzu ist jedoch unzureichend. Insbesondere zur Akzeptanz der Arzneimittelformulierung in den Altersklassen der Säuglinge und Neugeborenen ist derzeit wenig erforscht. Orodispersible Filme (ODF) sind erfolgsversprechende, feste orale Arzneimittelformen, welche bei Speichelkontakt in der Mundhöhle zerfallen und über den Oro-Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden. Sie entsprechen den von der Europäische Arzneimittelbehörde festgelegten Zielkriterien für die Entwicklung geeigneter pädiatrischer Darreichungsformen: eine leicht herzustellende und stabile Arzneimittelformulierung mit einem Minimum an nicht toxischen Hilfsstoffen, welche das gesamte Spektrum pädiatrischer Patienten abdeckt. Bisher wurden ODFs nur in wenigen Studien und mit unzureichender Qualität untersucht.

Die vorliegende Studie hatte das primäre Ziel, als erste randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit genügender Power die Nichtunterlegenheit der Akzeptanz eines orodispersiblen Films (2cm x 3cm) im Vergleich zu einer altersadäquaten Sirupmenge bei 150 Neugeborenen und Säuglingen in drei verschiedenen Altersgruppen zu zeigen (Altersgruppe (AG) 1: 2-28 Tage, n = 50; AG 2: 29 Tage-5 Monate, n = 50; AG 3: 6-12 Monate, n = 50). Weitere Ziele waren die Untersuchung der Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit der beiden Darreichungsformen nach vordefinierten Evaluationskriterien. Die Schmackhaftigkeit des Sirups und des ODF wurde mittels Videoanalysen der Verabreichungen durch zwei unabhängige Ärzte ausgewertet.

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie wurde erfüllt. In der Gesamtpopulation (n = 150) konnte eine signifikante Überlegenheit des ODF sowohl in der Akzeptanz (Δ 14,7%; 95%-KI: 7,91-21,43%; $p < 0,001$) als auch in der Schluckbarkeit (Δ 21,3%; 95%-KI: 11,11-31,55%; $p < 0,0001$) nachgewiesen werden. Die Schmackhaftigkeit des ODF wurde als besser bewertet als die des Sirups, da der Sirup in ca. 30% und der ODF nur in ca. 20% der Fälle von den Neugeborenen und Säuglingen als unangenehm bewertet wurde. In der Subgruppenanalyse konnte in der AG 1 (2-28 Tage) und AG 2 (29 Tage-5 Monate) die Nichtunterlegenheit und sogar die Überlegenheit der Akzeptanz des ODF nachgewiesen werden (AG 1: Δ 18,0%; 95%-KI: 7,4-28,6%; AG 2: Δ 24%; 95%-KI: 10,9-37,1%), während für AG 3 (6-12 Monate) die Akzeptanz des ODF und die der Sirupverabreichung vergleichbar waren.

Demzufolge stellt der ODF als orale Arzneimittelform eine aussichtsreiche sichere Alternative zur flüssigen Darreichungsformen dar und ist insbesondere für Neugeborene und Säuglinge unter einem Lebensjahr geeignet.

Abstract

Neonates, infants and children frequently receive off-label or unlicensed drugs due to lack of clinical studies performed among these age classes. Evidence-based knowledge about appropriate dosage forms is essential for reliable pediatric pharmacotherapy, but only few studies have been performed to date. In particular, little research is currently available on the acceptability of drug formulations in the infant and neonatal age groups.

Orodispersible films (ODFs) are promising, solid, oral drug formulations that dissolve upon salivary contact in the oral cavity and are absorbed into the body via the oro-gastrointestinal tract. ODFs would meet the target criteria for the development of appropriate pediatric dosage forms established by the European Medicines Agency (EMA): An easily produced and stable drug formulation with a minimum of non-toxic excipients where one dosage form matches the full range of pediatric patients. So far ODFs have been investigated in only a few studies of insufficient quality.

The primary objective of the present study is to be the first randomized, placebo-controlled trial with sufficient power to evaluate the non-inferiority of the acceptability of ODFs (2cm x 3cm) compared to age-adapted amounts of syrup in children. One hundred and fifty newborns and infants in three different age groups were examined (Age Group (AG) 1: 2-28 days, n = 50; AG 2: 29 days to 5 months, n = 50; AG 3: 6-12 months, n = 50). Further objectives include investigation of the swallowability and palatability of the two dosage forms according to predefined evaluation criteria. The palatability of the syrup and the ODF was evaluated by video analysis of the administrations by two independent physicians.

The primary objective was accomplished. In the total population (n = 150) a highly significant superiority of ODF in both acceptance (Δ 14.7%; 95% CI: 7.91-21.43%; $p < 0.001$) and in swallowability (Δ 21.3%; 95% CI: 11.11-31.55%; $p < 0.0001$) was demonstrated. The results of the palatability testing fell in favor of the ODFs, as the syrup was rated as unpleasant in approximately 30% and the ODF in only about 20% of cases by the neonates and infants. The subgroup analysis AG 1 (2-28 days) and AG 2 (29 days to 5 months) demonstrated the non-inferiority and even the superiority of the acceptance of the ODFs (AG 1: Δ 18,0%, 95%-CI: 7,4-28,6%; AG 2: Δ 24%, 95%-CI: 10,9-37,1%), whereas for AG 3 (6-12 months) the acceptability of the ODFs and the syrup administration were comparable.

Therefore, according to these findings, ODFs represent a promising alternative to liquid administration as an oral dosage form with particularly suitability for newborns and infants under one year of age.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Altersgruppe
BPCA	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> der EMA
Diagr.	Diagramm
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
KI	Konfidenzintervall
EC	<i>European Commission</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> (frühere Bezeichnung der EMA)
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDAAA	<i>Food and Drug Administration Amendment Acts</i>
FDAMA	<i>Food and Drug Administration Modernization Act</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ICH	<i>The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
KKS	Koordinationszentrum für Klinische Studien
MAS	<i>Medication Acceptance Scale</i>
ODF(s)	Orodispersible(r) Film(e)
PDCO	<i>Paediatric committee der EMA</i>
PIP(s)	<i>Paediatric Investigation Plan(s)</i>
PREA	<i>Paediatric Research Equity Act</i>
REML	<i>Restricted maximum likelihood</i>
SYR	Sirup
UAW(s)	Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	<i>World Health Organization</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Herausforderungen in der pädiatrischen Arzneimittelforschung	1
1.1.1 Hintergrund	1
1.1.2 Zulassung und <i>Off-Label</i> Gebrauch von Medikamenten in der Pädiatrie	1
1.1.3 Gründe für einen Mangel an klinischen Studien	3
1.1.4 Ethik	4
1.1.5 Pharmakotherapie in Bezug auf Alter und physiologische Eigenschaften	5
1.1.6 Gesetzliche Vorgaben und Entwicklungen bei der FDA und der EMA	6
1.2 Darreichung, Applikation und Akzeptanz	11
1.2.1 Applikation und Resorption von Pharmaka	11
1.2.2 Galenische Formulierungen	11
1.2.3 Akzeptanz von Darreichungsformen	11
1.2.4 Einflussfaktoren für die Akzeptanz von Darreichungsformen	12
1.2.5 Geschmack und Schmackhaftigkeit (<i>palatability</i>)	13
1.2.6 Richtlinien für orale Darreichungsformen	14
1.2.7 Empfehlungen für orale Applikation	14
1.2.8 Vor- und Nachteile von flüssigen und festen oralen Arzneimittelgaben	16
1.2.9 Geschmacksträger	17
1.3 Orodispersible Filme	18
1.3.1 Oromukosale und orodispersible Arzneimittel	18
1.3.2 Typisierung von oralen Filmen	19
1.3.3 Vorteile und Nachteile von ODFs	20
1.3.4 Rezeption von orodispersiblen Filmen	22
1.3.5 Erste Arzneimittel auf dem Markt	23
1.4 Vorstudien	25
1.4.1 Vorstudien zur Akzeptanz von Filmmedikation	25
1.4.2 Vorstudien der Forschungsgruppe über Minitabletten	27

1.5 Rationale.....	29
1.6. Ziele der Arbeit.....	30
1.6.1 Hauptziel	30
1.6.2 Sekundäre Ziele.....	30
2. Material und Methoden	31
2.1 Material	31
2.2 Methoden.....	31
2.2.1 Studiendesign	31
2.2.2 Randomisierungsverfahren	32
2.2.3 Studienpopulation	32
2.2.4 Einschlusskriterien	32
2.2.5 Ausschlusskriterien	33
2.2.6 Studiendurchführung.....	33
2.2.7 Evaluationskriterien	36
2.2.8 Sicherheit	38
2.2.9 Statistische Auswertung.....	39
2.2.10 Qualitative und ethische Grundlagen der Studie.....	40
2.2.11 Zusammenarbeit.....	40
3. Ergebnisse	42
3.1 Studienpopulation	42
3.2 Teilnahme und Nichtteilnahme von Eltern.....	42
3.3 Gründe für die Nichtteilnahme	42
3.4 Vehikel.....	44
3.5 Akzeptanz (<i>acceptability</i>)	45
3.6 Schluckbarkeit (<i>swallowability</i>).....	48
3.7 Schmackhaftigkeit (<i>palatability</i>).....	53
3.7.1 Bewertung der Schmackhaftigkeit des ODF	53
3.7.2 Bewertung der Schmackhaftigkeit des Sirups	53
3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
3.9 Probleme während des Schluckakts und Sicherheit des ODF	56
4. Diskussion.....	57
4.1 Studienaufbau	57
4.2 Akzeptanz und Schluckbarkeit	58
4.2.1 Definition der Untersuchungskriterien.....	58

4.2.2 Akzeptanz.....	60
4.2.3 Schluckbarkeit.....	61
4.2.4 Elternperspektive	62
4.3 Schmackhaftigkeit (<i>palatability</i>).....	63
4.4 Zeitraum und <i>Carry-over</i> Effekt	65
4.5 Größe des ODF	65
4.6 Vollständiges Schlucken.....	66
4.7 Sicherheit.....	67
4.8 Ausblick.....	67
5. Schlussfolgerung	69
6. Literaturverzeichnis	70
7. Anlagenverzeichnis.....	75
7.1 Studienprotokoll	75
7.2 Elterninformation.....	106
7.3 Einverständniserklärung	109
7.4 Informationsflyer.....	111

1. Einleitung

1.1 Herausforderungen in der pädiatrischen Arzneimittelforschung

1.1.1 Hintergrund

Neugeborene, Säuglinge und Kinder erhalten in großer Häufigkeit *Off-Label* bzw. nicht zugelassene Arzneimittel. In der Europäischen Union wurden in den letzten Jahren über die Hälfte der verwendeten Arzneimittelgaben in diesen Populationen nicht hinreichend untersucht, da grundsätzlich die meisten Arzneimittel nur bei Erwachsenen getestet werden. Evidenzbasiertes Wissen über geeignete Darreichungsformen und Arzneimittel ist für eine zuverlässige pädiatrische Pharmakotherapie unerlässlich, da sonst Unterdosierungen mit fehlender Wirksamkeit oder Überdosierungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten können. Hierfür ist u.a. die Überprüfung des Arzneimittels in einer bestimmten Altersgruppe zu einer bestimmten Indikation notwendig. Mittlerweile sind Pharmaunternehmen gesetzlich verpflichtet, für eine Arzneimittelzulassung in der Kinderheilkunde entsprechende pädiatrische Studien durchzuführen und vorzulegen. (1)

1.1.2 Zulassung und *Off-Label* Gebrauch von Medikamenten in der Pädiatrie

Die Zulassung eines Arzneimittels für die klinische Anwendung erfordert in Deutschland einen durch kontrollierte klinische Studien erbrachten evidenzbasierten Beleg für die Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit in einer vorgegebenen Indikation. (2)

Die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete wird als „*Off-Label-Use*“ bezeichnet (3). Dieser „*Off-Label-Use*“ kann im klinischen Alltag aufgrund einer anderen Indikation, einer anderen Dosis, des Patientenalters, des Krankheitsverlaufs oder in einer in einem anderen Zusammenhang vorbeschriebenen Kontraindikation gegeben sein. Die Verabreichung von Medikamenten außerhalb der ursprünglich zugelassenen Indikationen ist im klinischen Alltag in vielen Fachbereichen stark verbreitet, insbesondere jedoch in der Pädiatrie, da aus ethischen Gründen die meisten Studien an erwachsenen Patienten durchgeführt werden. (4)

Im Gegensatz zum *Off-Label*-Gebrauch steht der „*unlicensed drug use*“, der unlicenzierte Medikamentengebrauch (2). Dieser wird deutlich seltener in Anspruch genommen. Der unlicenzierte Medikamentengebrauch beschreibt die Verwendung eines Medikaments,

- welches in keinem Land der Europäischen Union eine Zulassung besitzt, aber in klinischen Studien positive Ergebnisse erzielte, oder
- welches in einem anderen Land (nicht aber in Deutschland) eine Zulassung für eine bestimmte Indikation besitzt, oder

- welches eine Zulassung besaß, die aber vom Arzneimittelhersteller nicht verlängert oder aus kommerziellen Gründen zurückgezogen wurde. (2)

Pandolfini und Bonati (4) erstellten einen *Review* über die Ergebnisse von 30 Studien zwischen 1985-2004, welche sich mit dem *Off-Label*-Gebrauch sowie dem nicht lizenzierten Gebrauch von Medikamenten bei Kindern beschäftigten. Der *Review* zeigte, dass in Kinderkliniken zwischen 16% und 62% der Medikamente *Off-Label* eingesetzt wurden. Generell ist die Häufigkeit des *Off-Label*-Gebrauchs von Arzneimitteln bei Kindern ein Indikator für fehlende Belege für die Wirksamkeit aufgrund fehlender klinischer Studien sowie fehlender Alternativen in dem jeweiligen Einsatzgebiet. Auch korreliert der *Off-Label*-Einsatz mit dem Alter der Kinder und der Häufigkeit der Erkrankung. Je jünger Patienten sind oder je seltener eine Erkrankung vorkommt, desto weniger Studien werden in der Regel zu der Behandlung dieser spezifischen Erkrankung in einer bestimmten Altersgruppe durchgeführt, und desto weniger evidenzbasiertes Wissen ist daher vorhanden, auf dessen Grundlage eine arzneimittelrechtliche Zulassung und somit eine bestimmungsmäßige, altersgerechte Arzneimittelanwendung stattfinden könnte. Daher ist bei jungen Patienten und bei Patienten mit seltenen Erkrankungen die Verwendung von Medikamenten im *Off-Label* besonders hoch. Auf Neugeborenen-Stationen liegt der *Off-Label* Gebrauch von Medikamenten zwischen 55% und 80%. (4,5) Am häufigsten ist hierbei eine Änderung der Dosis oder der Einsatz in einer Altersgruppe, für die das Arzneimittel ursprünglich nicht zugelassen wurde. Die Erfahrung zeigt, dass die Wirksamkeit einer Arzneimitteltherapie nicht unbedingt mit dem Zulassungsstatus eines Arzneimittels korreliert. Der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete ist nicht notwendigerweise gefährlich, wirkungslos oder kontraindiziert. Es bedeutet lediglich, dass Pharmaunternehmen - häufig aus ökonomischen Gesichtspunkten - die Zulassung nicht beantragt oder nicht genügend studiengesichertes Wissen zur Zulassung vorgelegt haben. (4,6) Turner et al. (7) führten eine prospektive Studie durch, welche die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) von lizenzierten und nicht bestimmungsgemäßen Arzneimittelgaben bei Kindern untersuchte. Insgesamt ist das Risiko von UAWs bei Kindern deutlich erhöht. Am häufigsten traten Elektrolytveränderungen, Candidiasis, Hautausschlag oder Nausea mit Erbrechen auf. Von allen UAWs waren ca. 14,7% (17/116) schwerwiegend mit Atemdepression, Hypotonie, Leberversagen und in den schwerwiegendsten Fällen mit potenziell letalem Ausgang (7,8). UAWs sind nicht nur signifikant mit dem Einsatz von *Off-Label* Arzneimittelgaben assoziiert, sondern sie treten quantitativ mehr als 1,5-mal häufiger auf als bei zugelassenen Arzneimittelgaben. (7) Die Verabreichung von Medikamenten, ohne vorher die geeignete Dosis, die Sicherheit und die Wirksamkeit in ausreichendem Maße untersucht zu haben, stellt somit ein besonderes Risiko für Kinder dar. Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA)

stellte in einem Bericht fest, dass Schäden, welche durch den *Off-Label* Einsatz von Arzneimitteln entstehen, unterschätzt werden, da UAWs, die durch eben diese *Off-Label* Verabreichungen entstehen, nur lückenhaft dokumentiert und kaum gemeldet werden. Dementsprechend wurde das Fazit gezogen, dass Maßnahmen ergriffen werden müssen, um die Wissenslücken für den Einsatz pädiatrischer Arzneimittel zu schließen (vgl. 1.1.6). (9)

1.1.3 Gründe für einen Mangel an klinischen Studien

Hauptverantwortlich für einen Mangel an klinischen Studien sind ethische, methodische und insbesondere ökonomische Gesichtspunkte, welche im Folgenden aufgelistet sind.

- Pädiatrische Studien sind für Patienten bzw. Eltern von Kindern nicht sehr lukrativ, da restriktive wirtschaftliche Anreize gesetzt werden. Ein Grund hierfür liegt darin, dass viele Richtlinien postulieren, dass außer einer Aufwandsentschädigung oder einer Reisekostenübernahme weitere wirtschaftliche Zuwendungen für Eltern oder Kinder nicht zulässig sind (10).
- Aus der Perspektive von pharmazeutischen Unternehmen entstehen für die Entwicklung pädiatrischer Arzneimittel vermehrt höhere Kosten und gleichzeitig geringere Einnahmen. Aufgrund von kleineren Patientenzahlen im Verhältnis zum erwachsenen Patientenkollektiv und aufgrund des geringeren Konsumverhaltens bei Kindern (diese erhalten kleinere Mengen von Arzneimitteln und konsumieren diese in einem kürzeren Zeitraum) lassen sich im Gesamtschnitt kleinere wirtschaftliche Beträge durch Unternehmen realisieren. (10)
- Viele Studien, die von pharmazeutischen Unternehmen finanziert werden, zeigen zudem Forschungslücken auf, da die Priorität der Unternehmen häufig nicht in der Erforschung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikaments liegt, sondern in der Erfüllung der minimalen Erfordernisse für die Zulassung eines neuen Arzneimittels. (11)
- Des Weiteren wird berichtet, dass es an relevanten Richtlinien mangelt, welche pharmazeutischen Unternehmen Hilfestellungen für die Durchführung pädiatrischer Arzneimittelstudien geben. So zeigte ein systematischer *Review* (10) aller relevanten pädiatrischen Richtlinien, welche zwischen 1999-2009 veröffentlicht worden sind, dass es erhebliche Mängel in der Anleitung zur Durchführung von pädiatrischen Studien gibt: „Die meisten Forschungsrichtlinien beschränken sich auf ‚was man anstreben sollte‘ anstatt auf ‚wie man es durchführt‘“ (übersetzt aus 10). Durch Verordnungen oder Richtlinien wie dem „*Reflection Paper*“ der EMA 2006 (12), der Europäischen Kinderarzneimittelverordnung 2007 (8) oder der Richtlinie der EMA „*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*“ (13) 2013 wurde dieses Problem in den letzten Jahren ein wenig entschärft. Diese Dokumente geben einen Maßstab

für gute Eigenschaften, die eine Darreichungsform haben sollte, um akzeptiert zu werden (vgl. 1.2.3-1.2.6). Eine klare Anleitung für Unternehmen zur Untersuchung dieser Eigenschaften wird jedoch lückenhaft gegeben, so dass weiterhin das Bedürfnis nach eindeutigeren Kriterien bestehen bleibt.

- Methodische Probleme sind ebenfalls von hoher Relevanz in dieser Diskussion. Kinder stellen ein kleines, jedoch sehr heterogenes Patientenkollektiv im Alter von 0 bis 18 Jahren dar. Aus diesem Grund sollte eine qualitativ hochwertige Forschung in allen relevanten Altersgruppen/Entwicklungsstadien durchgeführt werden. Häufig erreichen Studien aber nicht genügend statistische Power, da zu wenig Patienten rekrutiert werden können, so dass keine zuverlässige Aussage über die klinische Bedeutung für die Gesamtpopulation einer spezifischen Altersgruppe/Entwicklungspopulation gemacht werden kann. Die Problematik des Mangels an potenziellen Studienteilnehmern verschärft sich, wenn studienskeptische Eltern eine Studienteilnahme ablehnen oder das Krankheitsbild sehr selten vorkommt. Ein weiterer Grund für die geringe Anzahl an Studienteilnehmern kann zusätzlich aufgrund vorgegebener Ein- und Ausschlusskriterien oder, wie nachfolgend erläutert, ethischer Gesichtspunkte entstehen. (10,14)

1.1.4 Ethik

Ethische Grundsätze und Forderungen sind wichtige Grundbedingungen für Studien an pädiatrischen Patienten und stellen gleichzeitig eine Herausforderung für die Durchführung von Studien an Kindern dar, weil sie die Möglichkeiten zum Forschen an dieser Population einschränken können. Das Kind soll seine Integrität bewahren, vor Leid geschützt werden und zur gleichen Zeit den häufig nicht vollständig bekannten Risiken einer Studienteilnahme ausgesetzt werden, um Fortschritte im gesundheitlich-medizinischen Wissen zu erlangen. Ethische Grundsätze sind in der Deklaration von Helsinki (15) und der „*International Conference of Harmony Guideline*“ (16) festgehalten. Sie beinhalten u.a. folgende Punkte:

Die Studienfrage sollte sinnvoll und wichtig zu beantworten sein. Die Teilnahme an der Studie sollte die Autonomie des pädiatrischen Patienten schützen, mit akzeptablen Risiken und einer minimalen Belastung einhergehen und zur gleichen Zeit mit Vorteilen für das Kind verbunden sein. (17) Deshalb sollten aus ethischen Aspekten der Einschluss von medizinisch gesunden Kindern in eine Studie (ohne Vorteil für das Kind) und der Einschluss von schwer erkrankten Kindern (erhöhtes Schaden-Risiko) gar nicht oder nur unter Vorbehalt stattfinden. Wichtig zu bedenken ist, dass das einzelne Kind von einer Studienteilnahme häufig keinen direkten Nutzen hat, jedoch die Gesamtheit der Kinder durch neue Erkenntnisse profitieren könnte, so dass die Teilnahme eines Kindes an einer Studie aufgrund des Gruppenvorteils legitimiert sein kann (18). Generell sollten

Studien zunächst an älteren und dann sukzessive an jüngeren Kindern durchgeführt werden. Dies macht zwar ggf. die Durchführung von mehreren Studien notwendig, um jegliche Altersgruppen zu untersuchen, schützt aber gleichzeitig die sehr jungen und schwer kranken Kinder. (16,19) Zum Beispiel könnte eine lebensbedrohliche Anämie bei kleinen Kindern insbesondere bei Neu- und Frühgeborenen auftreten, wenn aufgrund des Studienaufbaus eine Diagnostik mittels Blutprobenentnahmen in Mengen verlangt wird, die für ein Schulkind akzeptabel wären. Zur Verdeutlichung: Ein 600g schweres Kind besitzt ein Blutvolumen von ungefähr 50ml. (14) Des Weiteren sollten Studien an Kindern erst durchgeführt werden, wenn genügend Erkenntnisse durch Studien an Erwachsenen und anhand von Toxizitätsstudien vorliegen. Eine Einwilligung sollte in Deutschland durch beide Elternteile stattfinden, und wenn möglich sollten ebenso die Kinder in die Entscheidung miteinbezogen werden. (16,19)

1.1.5 Pharmakotherapie in Bezug auf Alter und physiologische Eigenschaften

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Diese verbreitete Aussage ist ein Grundstein pädiatrischen Wissens und stellt den generellen Irrtum in den Vordergrund, fälschlicherweise von wissenschaftlichen Erkenntnissen über erwachsene Patienten auf Kinder zu schließen. (20) Bis heute werden pädiatrische Dosen abgeleitet, indem über das Körpergewicht und die Körperoberfläche von an Erwachsenen geprüften Arzneimitteln auf die adäquate Dosis von Kindern geschlossen wird. (2) Dabei unterscheiden sich Kinder und Erwachsene in einigen wichtigen Aspekten wie in

- Pharmakokinetik, Metabolismus, Resorption, Verteilung und Ausscheidung
 - Stoffwechsel und Eliminierung durch Leber und Nieren
 - Erhöhte(r) Magen-pH und -mobilität bei Neugeborenen und Säuglingen sowie verzögerte Magenentleerung im Krankheitsfall (21)
 - Unterschiedlicher Wasser und Fettanteil
 - Proteinbindung und Enzymaktivität
- Dosierung, Verabreichungsweg, Akzeptanz und Compliance (10,22)

Neben den individuellen Unterschieden zwischen Erwachsenen und Kindern sind Kinder für sich ein sehr heterogenes Patientenkollektiv und durchlaufen verschiedene Entwicklungsphasen bis hin zum Erwachsenenalter. So teilt die *International Conference on Harmonisation* (ICH) Kinder in ihrer „*Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*“ (16) in fünf Altersstufen ein, welche physiologische Abschnitte ihrer Entwicklung berücksichtigt:

- Frühgeborene
- Neugeborene: 0 bis 27 Tage

- Säuglinge und Kleinkinder: 28 Tage bis 23 Monate
- Kinder: 2 bis 11 Jahre
- Jugendliche: 12 bis 16-18 Jahre (16)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, kurz CHMP) nimmt eine wichtige Funktion bei der Zulassung von Arzneimitteln in der Europäischen Union (EU) ein und leistet neben der Bewertung von Zulassungsanträgen einen Beitrag in der Arzneimittelentwicklung und -regulierung, indem es Unternehmen bei der Erforschung neuer Arzneimittel berät. Zur weiteren Hilfestellung erstellt es Richtlinien zur Unterstützung der Zulassung eines Arzneimittels. (23) In dem CHMP Dokument der EMA „*Formulations of choice for the paediatric population*“ (12) wird die Kategorie Kinder (2-11 Jahre) noch unterteilt in Vorschulkinder AG 2-6 Jahre und SchuldKinder AG 7-11 Jahre.

1.1.6 Gesetzliche Vorgaben und Entwicklungen bei der FDA und der EMA

Die vorliegende Problematik des unlicenzierten und *Off-Label* Gebrauchs von Medikamenten in der Pädiatrie bewirkte in den letzten Jahren eine weltweite Sensibilisierung für die damit verbundenen Risiken und die Notwendigkeit zur Forschung nach altersgerechten Medikamenten und Darreichungsformen. (5,24)

1.1.6.1 USA

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) übernimmt die „*Food and Drug Administration*“ (FDA) die Aufgabe, Lebensmittel und Arzneimittel auf Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen (24). Die FDA war weltweit ein Vorreiter für die Förderung von Forschung in der Pädiatrie. 1979 führte die FDA in den USA einen regulatorischen Rahmen für die Pädiatrie ein. In den 1990er Jahren wurden dann eine Reihe von Bestimmungen und Verordnungen eingeführt, um die Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln und klinischen Studien zu fördern (25):

- 1997 wurde der „*Food and Drug Administration Modernisation Act*“ (FDAMA) (25) verabschiedet, welcher erstmalig finanzielle Anreize für Pharmaunternehmen bot und als wichtigste Gesetzesinitiative die Forschung für Kinderarzneimittel in den USA förderte.
- 1998 trat die Verordnung „*Paediatric Rule*“ (25) in Kraft. Sie beinhaltete, dass neue und künftig absehbare, häufig angewendete pädiatrische Arzneimittel angemessen für die zugelassene Indikation gekennzeichnet werden. Weiterhin sorgte die Verordnung dafür, dass pharmazeutische Unternehmen vor der Antragsstellung auf Zulassung eines Arzneimittels die Sicherheit und Wirksamkeit in allen relevanten Altersgruppen vorlegen. (25)

- 2002 wurde der *“Best Pharmaceuticals for Children Act“* (BPCA) (25) verabschiedet. Durch diesen Beschluss wurden pädiatrische Studien intensiver subventioniert. Die im *„Food and Drug Administration Modernisation Act“* (25) beschriebene finanzielle Förderung, welche sich nur auf bestimmte Arzneimittelgruppen bezog, wurde erweitert. Weiterhin förderte der BPCA die Transparenz von Studienergebnissen und schuf ein neues System für patentierte und nicht-patentierete Arzneimittel. (25)
- 2003 wurde der *„Paediatric Research Equity Act“* (PREA) (25) verabschiedet. Durch diesen Beschluss wurde die FDA ermächtigt, pädiatrische Studien mit bestimmten Arzneimitteln und altersgerechten Applikationsformen zu fordern.
- 2007 wurden BPCA und PREA im Zuge des *„FDA Amendment Acts“* (FDAAA) (25) erneut bestätigt und sind seit einer Adaption im Jahr 2012 in den USA gesetzlich bindend.

1.1.6.2 Europa

Die Entwicklungen in den USA veränderten in den 1990er Jahren zunehmend auch die Rezeption im europäischen Raum. So erkannte ebenso die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA früher EMEA) die Notwendigkeit, einen rechtlichen Rahmen für die Entwicklung von Arzneimitteln in der Pädiatrie vorzugeben. Viele verschreibende Ärzte und Apotheker sahen sich in der Behandlung von Kindern mit der Problematik konfrontiert, dass zugelassene Arzneimittel häufig unzureichend bei Kindern untersucht worden sind. Gleichzeitig bereitete es vielen Behörden Schwierigkeiten, Informationen über neue Arzneimittel für Kinder zur Verfügung zu stellen, da in sämtlichen Anträgen zur Arzneimittelzulassung viele Patientengruppen nicht berücksichtigt wurden mit dem Ergebnis, dass ungenügende Informationen für die Anwendung vorlagen. Daher organisierte die Europäische Kommission (EC) mit der EMA 1997 einen runden Tisch mit Experten, Pharmakologen und Kinderärzten, um die aktuelle Lage von pädiatrischen Arzneimitteln in Europa zu besprechen. Es wurde beschlossen, ein neues rechtliches System mit Impulsen und Anreizen für die pädiatrische Entwicklung von Arzneimitteln zu etablieren. (26)

1998 initiierte die EC eine internationale Debatte über klinische Studien an Kindern. Infolge konferierten Vertreter der EU, der USA und Japans auf der *International Conference of Harmonisation*, welche eine ICH-Richtlinie im Jahr 2000 veröffentlichte, um die zeitnahe Entwicklung von pädiatrischen Medikamenten auf internationaler Ebene zu fördern und die neuesten Erkenntnisse zur Durchführung von Studien bei Kindern darzustellen (27). Die *ICH Guideline E11 „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population“* (16) trat im Januar 2001 europaweit in Kraft. Aufgrund des kontinuierlichen Einsatzes nicht zugelassener Arzneimittel sowie dem *Off-Label* Gebrauch von Arzneimitteln forderte Ende 2000 der Europäische Gesundheitsrat die EC auf, weitere Maßnahmen zu ergreifen. Im Februar

2002 publizierte die EC in einem Konsultationsdokument ihre Vision „*Better medicine for children - proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*“ (28), welche konkrete Strategien und Lösungsansätze skizzierte und den Anstoß für die daraufhin in den folgenden Jahren veröffentlichten Verordnungsentwürfe für Arzneimittel in der Pädiatrie gab.

Am 4. April 2001 veröffentlichten das Europäische Parlament und der Europarat die Richtlinie „*Directive (2001/20/EC) (...) to the implementation of good clinical practice (GMP) in the conduct of clinical trials*“ (29). Das Dokument beschäftigt sich im Artikel 4 mit ethischen Richtlinien bei der Durchführung von klinischen Studien an Minderjährigen (29). Es wurden erstmalig Studien an Kindern zugelassen, die mit aller Wahrscheinlichkeit einen Gruppennutzen erzielen sollten (18).

Im Januar 2007 schließlich trat die Europäische Kinderarzneimittelverordnung „*Paediatric Regulation*“ (8) in den Ländern der Europäischen Union in Kraft. Ihr zentrales Ziel war, die Gesundheit von Kindern in der EU zu fördern, indem „die Entwicklung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe“ (übersetzt aus (8)) gewährleistet wird und sicherzustellen, „dass Kinderarzneimittel von hoher Qualität sind, ethisch angemessen erforscht und zugelassen werden und die Verfügbarkeit von Informationen über die Verwendung von Arzneimitteln für Kinder verbessert wird. Dies soll erreicht werden, ohne Kinder unnötigen klinischen Studien auszusetzen oder die Zulassung von Arzneimitteln zur Verwendung bei Erwachsenen zu verzögern.“ (übersetzt aus (8)).

Für die Zulassung von Kinderarzneimitteln wurde in Folge die Durchführung von Studien in den Populationen als obligate Voraussetzung eingeführt (18). Dies veränderte maßgeblich das rechtliche Umfeld in Europa und wurde durch die Einführung von sogenannten pädiatrischen Untersuchungsplänen (*Paediatric Investigation Plans*, PIP) realisiert. Die Kinderarzneimittelverordnung führte infolge zur Gründung eines Pädiatrie Ausschusses (*Paediatric Committee*, PDCO), welcher bis heute für die EMA Aufgaben im Bereich von pädiatrischen Arzneimitteln in Europa übernimmt, u.a. die Verwaltung von PIPs. (8):

- Ein PIP ist ein Entwicklungsplan, der darauf abzielt festzulegen, welche Daten für die Zulassung eines Arzneimittels im Rahmen einer Studie erhoben werden müssen.
- Ohne die erforderlichen Daten, welche in einem PIP festgelegt wurden, wird ein Arzneimittel nicht zugelassen bzw. ohne die erforderlichen Daten werden bei schon zugelassenen Medikamenten das Hinzufügen von neuen Indikationen, Applikationsformen oder Dosierungen nicht genehmigt. Dies gilt seit 2009.
- Der PDCO legt fest, welche PIPs von Unternehmen durchgeführt werden müssen.
- Pharmaunternehmen können bei dem PDCO Vorschläge für Untersuchungspläne einreichen, welche von diesem befürwortet oder abgelehnt werden. (30)

Zusätzlich wurden für Pharmaunternehmen Anreize zur Entwicklung von pädiatrischen Arzneimitteln geschaffen, indem eine Verlängerung der Patentzeit um sechs Monate festgelegt wurde, wenn für das Arzneimittel ein PIP umgesetzt wird und die Studienergebnisse in der Produktinformation enthalten sind. Arzneimittel für seltene pädiatrische Erkrankungen erhalten zu dem zehnjährigen Patentrecht zusätzlich eine Verlängerung der Patentzeit um 24 Monate. (25)

2013 wurde von der EMA die Richtlinie „*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*“ (13) veröffentlicht, in welcher die Kinderarzneimittelverordnung von 2007 bestätigt wurde und ergänzend pharmazeutische Grundsätze in Zusammenhang mit der industriellen Durchführbarkeit und der Notwendigkeit der Arzneimittelentwicklung erörtert wurden mit dem Ziel, den *Off-Label* Gebrauch weiter zu reduzieren.

In der folgenden Tabelle 1 werden die beschriebenen Meilensteine übersichtlich dargestellt.

1997	1998	2000/2001	2002	2006/2007	2013	2017
EMA/ EC Rund-tisch	ICH: <i>International Conference of Harmonisation</i>	ICH Richtlinie E11 vereinbart/ in Kraft	Konsultations-Dokument <i>Better medicine for children</i>	Kinder-arzneimittel-verordnung vereinbart/ in Kraft	EMA Richtlinie <i>Pharmaceutical development of medicines for paediatric use</i>	EMA 10 Jahres Report

Tabelle 1: Meilensteine in der Entwicklung pädiatrischer Gesetzgebung in der Europäischen Union mit Ergänzungen. Chronologische Anordnung nach Jahren (25).

Oktober 2017 veröffentlichte die Europäische Kommission einen Statusbericht an das Europäische Parlament und den Europarat über den Fortschritt pädiatrischer Arzneimittelentwicklung in der EU seit der Kinderarzneimittelverordnung von 2007. Der Anteil an pädiatrischen klinischen Studien stieg von 2007 mit 8,30% auf 12,40% in 2016 an (31). In einem Zehn-Jahres-Report stellt die EMA die folgenden Verbesserungen zusammenfassend fest (32):

- Die Forschung in der Pädiatrie wurde intensiviert (vgl. Abb. 1).
- Es wurden mehr Arzneimittel für Kinder zugelassen - 267 neue Arzneimittel und 43 neue Darreichungsformen von 2007 bis 2016.
- Es wurden zur Aufklärung bessere Informationen für Patienten und Ärzte zur Verfügung gestellt. (32)

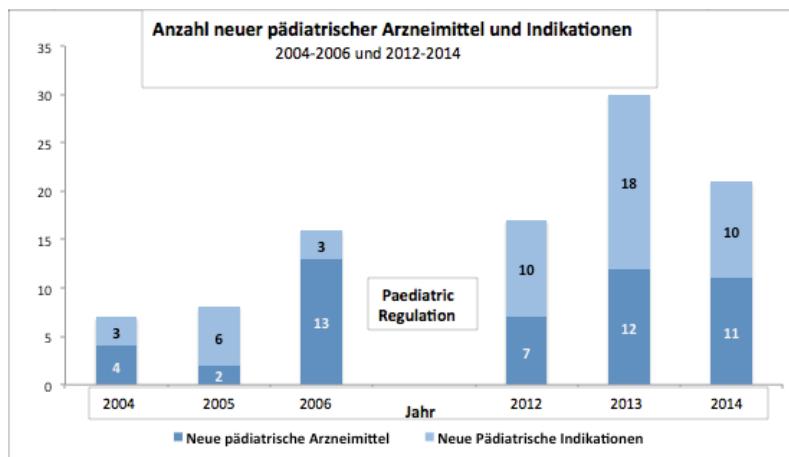


Abbildung 1: Anzahl an neuen pädiatrischen Produkten bzw. neuen Indikationen vor und nach der Kinderarzneimittelverordnung (Paediatric Regulation) von 2007. Chronologische Anordnung nach Jahren. Aus dem Englischen übersetzt. (32)

Die Forschung etablierte sich allerdings nicht in allen Bereichen der Pädiatrie, sondern fokussierte sich hauptsächlich auf Bereiche, in denen es zusätzlich einen Erkenntnisgewinn bei Erwachsenen gab. Am häufigsten wurden PIPs im Bereich der Immunologie/Rheumatologie, Infektiologie und bei kardiovaskulären Erkrankungen zugelassen, währenddessen nur wenige im Bereich Onkologie und Endokrinologie sowie bei metabolischen Erkrankungen. Am seltensten wurde geforscht in Bereichen seltener oder exklusiv pädiatrischer Erkrankungen, z.B. seltene Tumorerkrankungen, die nur im Kindesalter vorkommen. (31,32)

Seit 2007 konferieren die EMA und die FDA zehn bis zwölf Mal pro Jahr, um aktuelle Erkenntnisse im Bereich pädiatrischer Arzneimittel zu teilen und weitere Entwicklungsschritte zu erarbeiten. Ein wichtiger Fokus liegt u.a. auf der sogenannten *Orphan medicine*, der Arzneimittelentwicklung von äußerst seltenen Erkrankungen mit der Intention, mehr evidenzbasiertes Wissen zu schaffen, die Anzahl an Teilnehmern und klinischen Studien durch ein gut geplantes Studiendesign zu verringern, und eine Besserung der Nutzung von Daten aus vergangenen Studien durch z.B. Extrapolationsrechnungen anzustreben. (33)

Zuletzt wurde Oktober 2018 von der EMA und der EC ein gemeinsamer Aktionsplan vorgestellt, in welchem die Problemstellungen des Zehn-Jahres-Reports aufgegriffen wurden und ein strategisches Vorgehen erörtert wird. (34)

1.2 Darreichung, Applikation und Akzeptanz

1.2.1 Applikation und Resorption von Pharmaka

Ein Arzneimittel kann auf unterschiedlichen Wegen in den Körper eines Menschen gelangen, um dort pharmakologisch wirken zu können. Die unterschiedlichen Darreichungswege haben durch unterschiedliche Absorptionsmechanismen einen erheblichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Pharmakons. Der Begriff Applikation steht für die Art und Weise, wie das Arzneimittel verabreicht wird. In der Pädiatrie sind v.a. orale, bukkale, sublinguale, parenterale, dermale, nasale, rektale, pulmonale und okuläre Applikationen geläufig. (21)

1.2.2 Galenische Formulierungen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Akzeptanz von oralen Formulierungen, weshalb diese an dieser Stelle gesondert dargestellt werden. Bei Kindern ist die Gabe sowohl von festen als auch von flüssigen oralen Darreichungsformen häufig. Darreichungsform beschreibt die pharmazeutische (galenische) Zubereitung. Die Gesamtheit oraler Formulierungen wird von der EMA (12) unterteilt in:

- Flüssige Formulierungen
 - Lösungen
 - Emulsionen
 - Sirupe
 - Suspensionen
- Tabletten und Kapseln (mit und ohne Beschichtung)
- Orale brauseartige/brausende Formulierungen (*Oral Effervescent Dosage Forms*)
 - Brausetabletten
 - Brausepulver
- Orodispersible Formulierungen
 - Orodispersible Tabletten
 - Lipophylisierte Filme
 - Orodispersible Filme
- Kautabletten
- Kaugummi (12)

1.2.3 Akzeptanz von Darreichungsformen

Die dargestellten Darreichungsformen können von Kindern unterschiedlich akzeptiert werden. Akzeptanz bedeutet, wie gut ein Patient in der Lage ist, ein Arzneimittel an- und aufzunehmen: „Die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, das Medikament einzunehmen und seines

Versorger, es wie vorgesehen zu verabreichen“ (übersetzt aus (13)). Akzeptanz kann insbesondere bei Kindern, die aufgrund ihres Alters und ihrer psychischen Reife nicht in der Lage sind, verbal ihre Akzeptanz zum Ausdruck zu bringen, durch klinische Beobachtung annähernd evaluiert werden (21). Die in der vorliegenden Studie verwendeten klinischen Akzeptanzkriterien werden im Material und Methodenteil erläutert (vgl. 2.2.7.1)

1.2.4 Einflussfaktoren für die Akzeptanz von Darreichungsformen

Die Akzeptanz von Darreichungsformen unterscheidet sich von Kind zu Kind und ist neben individuellen Präferenzen gegenüber dem Pharmakon abhängig von Alter, körperlicher und psychischer Reife, psychosozialen Faktoren, Kooperationsfähigkeit und motorischen Einschränkungen, die durch einen schlechten Allgemeinzustand bzw. eine vorliegende Erkrankung zusätzlich verschlechtert werden können. Im Folgenden werden einige der im CHMP Dokument der EMA *„Formulations Of Choice For The Paediatric Population“* (12) und in der Richtlinie *„Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use“* (13) genannten Einflussfaktoren diskutiert und erläutert:

- Die individuellen Vorlieben des Patienten sind ein wichtiges Einflusskriterium für die Akzeptanz einer Darreichungsform. Hierbei sind Faktoren wie Aussehen, Geschmack (vgl. 1.2.5), Geruch, Form und Konsistenz des Arzneimittels entscheidend. (12)
- Geistige und körperliche Behinderungen können zu einer eingeschränkten Akzeptanz führen. Eine Unfähigkeit, Medikamente zu schlucken, schließt die Einnahme von festen oralen Arzneimitteln aus und kann zur Anlage einer Magensonde oder eines extrakorporalen Zugangs, z.B. einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie, führen, durch welche allerdings nur orale flüssige Medikamente durch Umgehung der Schluckpassage direkt in den Gastrointestinaltrakt verabreicht werden können. (12)
- Die Auswirkungen von Krankheiten auf die Akzeptanz von Darreichungsformen sind weitreichend. Kinder mit chronischen, z.B. onkologischen Erkrankungen, und damit verbundenen häufigen Medikamenteneinnahmen, können Arzneimittel besser akzeptieren als gesunde Kinder. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie keine onkologischen Patienten eingeschlossen, da diese die Akzeptanz zu stark beeinflussen könnten. Im Gegenzug zeigte sich, dass eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustands, z.B. einem viralen Infekt mit febrilen oder subfebrilen Temperaturen, zu einer geringeren Akzeptanz führen kann. (12)
- Ethnische oder kulturelle Unterschiede sind ein weiteres entscheidendes Einflusskriterium. Hierbei sind kulturelle Vorbehalte bei der Anwendung rektaler Applikationsformen zu berücksichtigen. (21)

- Eltern oder Betreuer stellen unabhängig vom Arzneimittel und dem Patienten einen weiteren wichtigen Einflussfaktor dar. (12)
- Der Kontext der Einnahme spielt ebenso eine wichtige Rolle. So ist es z.B. notwendig, dass manche Pharmaka mit kurzer Wirksamkeit den Herausforderungen gerecht werden, dass sie mehrmals täglich und somit auch während des Schulalltags eingenommen werden müssen. (12)
- Alter und Reife des Patienten sind zu berücksichtigen. Jugendliche Patienten können dazu neigen, die Einnahme aufgrund Schamgefühls zu verweigern trotz des Bewusstseins, sich selbst damit zu schaden. (12)
- Die Kooperationsfähigkeit stellt ein wichtiges Einflusskriterium dar: z.B. bei bukkalen oder sublingualen Applikationen, bei denen die korrekte Platzierung des Arzneimittels für die adäquate Absorption notwendig ist. (12)

1.2.5 Geschmack und Schmackhaftigkeit (*palatability*)

Ein wichtiger Faktor für die Akzeptanz eines Arzneimittels (vgl. 1.2.4) ist dessen Geschmack bzw. dessen Schmackhaftigkeit (*palatability*), da mit ihrer Qualität die Bereitschaft des Kindes, ein oral verabreichtes Medikament einzunehmen, zu- oder abnimmt.

Es gibt bisher keine behördlichen Richtlinien zur Testung der Schmackhaftigkeit, jedoch nennt die EMA in ihrem *Reflection paper* (12) einige Kerngedanken. Bei Kindern spielt die Kürze der Testung aufgrund ihrer geringeren Aufmerksamkeitspanne und ihrer erhöhten Ablenkbarkeit eine wichtige Rolle, weshalb es von Vorteil sein kann, dass der Test dem Kind Freude bereitet und ihm die Durchführung durch erhöhte Eigenmotivation erleichtert. Um das Kind nicht zu überfordern, sollte der Test so einfach wie möglich sein, und es sollten maximal vier verschiedene Varianten getestet werden. (12)

Als Evaluationskriterien werden die verbale Äußerung des Kindes oder die Bewertung durch eine hedonische Gesichtsskala anerkannt. Letztere zeigt meistens 3-5 Smileys mit traurigen bis glücklichen Gesichtsausdrücken, welche das Kind dann auswählen kann, um das Geschmackserlebnis zum Ausdruck zu bringen. (35)

Bei Säuglingen und Kleinkindern, welche sich nicht ausdrücken können, ist einzig die Veränderung des Gesichtsausdrucks bzw. des Verhaltens hinweisend für die Schmackhaftigkeit. Dafür werden im Vorfeld Kriterien für positive, neutrale und negative Gesichtsausdrücke festgelegt (vgl. 2.2.7.2). Wie in der vorliegenden Studie umgesetzt, kann zur Objektivierung der Ergebnisse die Applikation des Arzneimittels mit einer Videokamera aufgenommen werden und im Nachhinein von mehreren Fachpersonen ausgewertet werden.

Trotz Einhaltung dieser Kriterien ist die Evaluation der Schmackhaftigkeit in Studien bei Kindern weiterhin kompliziert. Je jünger die Kinder sind, desto schwieriger ist eine objektive Bewertung. Nach CHMP unterliegt die Bewertung verschiedenen Fehlerquellen, so dass das Ergebnis bis zu 50% verzerrt sein kann, weshalb es zur Objektivierung nützlich ist, Eltern, Erziehungsberechtigte oder Fachpersonen mit in die Bewertung einzubeziehen (vgl. 2.2.7.2 und 4.3)

1.2.6 Richtlinien für orale Darreichungsformen

Die Qualität einer Darreichungsform kann annäherungsweise unter Berücksichtigung einiger Aspekte bestimmt werden. Die Beachtung folgender Kriterien (u.a. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem CHMP der EMA empfohlen) kann zu einer höheren Akzeptanz beitragen:

- Die Einnahme des Arzneimittels ist einfach, zuverlässig und mit einer „akzeptablen Dosisgleichmäßigkeit“ (36) durchführbar und schränkt den Patienten nur minimal in seinem Alltagsgeschehen ein. Daher sollte die Dosierungshäufigkeit so gering wie möglich sein. Eine Dosierungsform sollte umfangreiche Einsatzmöglichkeiten besitzen und möglichst bei allen Patienten oder in einem großen Einsatzgebiet anzuwenden sein. (12,21)
- Das Pharmakon sollte galenisch stabil sein. Dessen Inhaltsstoffe und alle enthaltenen Hilfsstoffe sollten keinen toxischen Schaden verursachen (12,21).
- Die Produktion und Beschaffung eines Arzneimittels sollte unkompliziert und ökonomisch sein (12,21).
- Es sollten genaue Anleitungen zur Anwendung des Arzneimittels zur Verfügung stehen. Die Verpackung sollte „kindererprobt“ sein (36).
- Die Anwendung des Pharmakons sollte kulturell akzeptiert sein und nicht mit einer sozialgesellschaftlichen Ächtung einhergehen (36).

1.2.7 Empfehlungen für orale Applikation

Während die parenterale Arzneimittelgabe die erste Wahl bei Neugeborenen und Notfällen darstellt, ist der häufigste Verabreichungsweg die orale Applikation. (21,22,37) Eine genaue Empfehlung, welche oralen Darreichungsformen für welche Altersgruppen nach den Wissensstandards (Stand 2006/07 bzw. 2008) zu empfehlen sind, wurde von dem CHMP der EMA in einer präzisen Übersichtstabelle festgehalten (vgl. Tabelle 2): „*Matrix: Route of administration/dosage form vs. Age*“ (12) und durch Krause und Breitkreutz erweitert. (22)

Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA zog bereits 2006 die Schlussfolgerung, dass es vermutlich keine Darreichungsform gibt, welche für sich genommen ideal für pädiatrische Patienten jeden Alters ist, so dass ein Repertoire an möglichen Darreichungsformen zur Verfügung gestellt

werden sollte. Trotz dieser Aussage waren orale flüssige Dosierungsformen im jungen Patientenalter für lange Zeit der „unschlagbare“ Goldstandard unter den oralen Verabreichungen bei Kindern, indem ausschließlich für diese eine Empfehlung für alle Altersklassen (Frühgeborene bis Adoleszenten) ausgesprochen wurde (12). Je jünger die Kinder waren, desto weniger wurde die Gabe von festen oralen Verabreichungsformen wie z.B. Tabletten empfohlen, da man davon ausging, dass Kinder das erhöhte Risiko besitzen, sich an festen Formulierungen zu verschlucken und eine Atemnot durch Aspiration und die Verlegung der Luftwege entwickeln. (12,37)

Tabelle Erweiterte Matrix: Perorale Dosierungsform versus Alter

Dosierungsform	Frühgeborene Neugeborene Kleinkinder	Term Neugeborene Kleinkinder (0-28 Tage)	Kleinkinder (1 Monat-2 Jahre)	Vorschulkinder (2-5 Jahre)	Schulkinder (6-11 Jahre)	Jugendliche (12-16/18 Jahre)
Peroral anwendbare Formulierungen						
Lösung ^a	2	4	5	5	4	4
Emulsion/Suspension ^a	2	3	4	5	4	4
Brausetablette ^a	2	4	5	5	4	4
Pulver/multipartikulär ^a	1	2	2	4	4	5
Pulver	1	2	4	4	4	4
Granulat ^b	1	3	4	5	5	5
Pellets ^b	1	3	4	5	5	5
Tabletten ^a	1	1	1	3	4	5
Schmelztabletten ^b	1	1	3	4	5	5
Mini-Tabletten (<3mm) ^b	1	1	3	4	5	5
Kapseln ^a	1	1	1	2	4	5
Orodispersible Formulierungen ^a	1	2	3	4	5	5
Schmelzfilm/Wafers ^{ba}	1	2	3	4	4	4
Schmelzfilm/Wafers verzögerte Freisetzung ^b	1	1	2	3	4	5
Schnell lösliche Formulierungen						
Oral auflösende Tabletten ^b	1	3	4	5	5	5
Lyophilisate ^b	1	3	4	5	5	5
Unmittelbar auflösende Schmelzfilm/Wafers ^b	1	3	4	5	5	5
Kaubare Formulierungen ^a	1	1	1	3	5	5

Tabelle 2: Empfehlungen der EMA für perorale Verabreichungsformen in Bezug zur Altersgruppe.

Ergänzung der Empfehlungen durch Krause und Breitzkreutz. Aus dem Englischen übersetzt (12,22)

a Empfehlung des Europäischen Komitees für Humanarzneimittel. b zusätzliche hier diskutierte

Empfehlungen. 1 = nicht anwendbar/akzeptiert 2 = anwendbar mit Problemen/akzeptiert unter Vorbehalt 3 = möglicherweise akzeptabel/nicht präferiert/akzeptabel 4 = gute Anwendbarkeit/bevorzugte Akzeptanz 5 = beste und bevorzugte Anwendbarkeit/Dosierungsform der Wahl.

2008 äußerte die WHO hingegen, dass flexible feste Darreichungsformen wie dispergierbare Minitabletten, welche bei der Gabe durch Muttermilch zersetzt werden, möglicherweise bei Säuglingen von 0-6 Monaten angewendet werden können (38). Einige Zeit später entkräftete die WHO weiter das bestehende Paradigma über flüssige und feste Formulierungen, indem sie sich 2011 reflektierend äußerte: „Es wurde allgemein angenommen, dass selbst kleine Tabletten und Kapseln, die als Ganzes genommen werden, unter dem Alter von sechs Jahren nicht akzeptabel sind. Es gibt hier jedoch keine guten wissenschaftlichen Erkenntnisse. Aus jüngsten vorläufigen Studienergebnissen geht hervor, dass Mini-Tabletten (z. B. 2-3 mm) selbst für kleine Kinder (2–4 Jahre) akzeptabel sein können.“ (21)

Nach mehreren Studien, in denen die Akzeptanz von festen oralen Darreichungsformen (Minitabletten) im Vergleich zu flüssigen Formulierungen bei Kindern (0,6-6 Jahren) nachgewiesen wurden (39,40), kam es 2013 erstmals durch eine neue Richtlinie der EMA („*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*“ (13)) zu einem Umdenken in Europa. Während zuvor (vgl. (12)) feste Formulierungen wie Minitabletten abgelehnt wurden, liegt seit 2013 „die Hauptwahl bei der oralen Verabreichung zwischen flüssigen und festen Darreichungsformen“ (13). So können bei Neugeborenen und Frühgeborenen feste Darreichungsformen sogar bevorzugt werden, wenn z.B. die alternative flüssige Darreichungsform aufgrund von Schadstoffen wie Konservierungsstoffen belastet ist und das Früh- bzw. Neugeborene fähig ist, die feste Formulierung zu schlucken und enterale Nahrung aufzunehmen. Vor- und Nachteile einer Darreichung sollten im individuellen Fall abgewogen werden. So kann eine Darreichung von einem Kind ggf. abgelehnt werden, obwohl diese für seine Altersklasse als akzeptiert gilt: „Es kann sein, dass Kinder ein Arzneimittel nicht schlucken können oder wollen, auch wenn die Darreichungsform, die Formulierung oder das Präparat im Allgemeinen als altersgemäß betrachtet wird. Antragstellern wird daher empfohlen die Möglichkeit zu prüfen, verschiedene Darreichungsformen, Formulierungen oder Präparate auf den Markt zu bringen (z.B. orale Flüssigkeit sowie Tabletten“ (übersetzt aus (13)).

Ein Umdenken wurde infolge in der Arzneimittelzulassung sichtbar. Dementsprechend zeigt das Beispiel von pädiatrischen Untersuchungsplänen für feste orale Darreichungsformen, welche von pharmazeutischen Unternehmen bei der EMA im Bereich kardiovaskulärer Krankheitsbilder angemeldet wurden, einen deutlichen Anstieg: „Die festen Formulierungen (70%) überwiegen eindeutig die flüssigen Formulierungen (19%).“ (36)

1.2.8 Vor- und Nachteile von flüssigen und festen oralen Arzneimittelgaben

Vorteile von flüssigen Darreichungsformen sind die flexible Dosierung und die Gabe bei Aspirationsgefahr von festen Darreichungen wie von Kapseln oder Tabletten. Nachteilig an einer flüssigen Dosierform sind die mögliche erhöhte Anreicherung von schädlichen Arzneiträgerstoffen (vgl. 1.2.9), erhöhte chemische Instabilität sowie komplexere Lagerungs- und Transportbedingungen, da diese durch ihr größeren Volumina mehr Raum einnehmen und schwerer zu transportieren sind (12,21). Des Weiteren kann die Dosierung flüssiger Darreichungsform erschwert sein. So zeigte eine Studie von 2014, dass 41,1% der flüssigen Arzneimittelgaben falsch dosiert verabreicht wurden (41).

Feste Dosierungsformen hingegen haben im Allgemeinen den Vorteil, dass sie galenisch stabiler, einfacher zu transportieren, präziser in ihrer Dosierung und durch die bessere Möglichkeit der Geschmacksmaskierung häufig schmackhafter sind als flüssige Arzneimittel (12,21,22). So konnte

in den Vorstudien unserer Forschungsgruppe eine hohe Akzeptanz, Schluckbarkeit und präzise Dosierbarkeit von Minitabletten nachgewiesen werden (vgl. 1.4.2). Als wichtigster Nachteil wird die eingeschränkte Akzeptanz bei Schluckstörungen oder im jungen Alter genannt (13).

1.2.9 Geschmacksträger

Pharmakologische Arzneiträgerstoffe können möglicherweise toxische Risiken für Kinder bedeuten, obwohl sie in der Regel unter die Kategorie von inaktiven Inhaltsstoffen fallen und somit als ungefährlich angesehen werden. Die Problematik besteht darin, dass Trägerstoffe, welche für Erwachsene keine Risiken bergen, ohne erneute Prüfung bei pädiatrischen Patienten eingesetzt werden. Hierbei hat sich gezeigt, dass v.a. Arzneiträgerstoffe von flüssigen Formulierungen toxisch wirken können, während feste Formulierungen in der Regel unter Zuhilfenahme von nicht-toxischen Hilfsstoffen zusammengesetzt werden. (22) Ein Beispiel stellen Hilfsstoffe wie Benzylalkohole und Propylenglykol dar, welche bei Erwachsenen in höheren Dosen gut vertragen und bei Kindern aufgrund von UWAs als unsichere Arzneiträgerstoffe angesehen werden. Ursächlich für die Unverträglichkeit bei Kindern sind fehlende Enzyme. Infolge ist eine Anhäufung von Abbauprodukten möglich, welche die Blut-Hirn-Schranke durchschreiten und akute neurologische Krankheitsbilder mit akuten Krampfanfällen auslösen können mit potenziell letalem Ausgang. (36)

1.3 Orodispersible Filme



Abbildung 2: Links: Darstellung eines orodispersiblen Films (42). Rechts: Verabreichung eines orodispersiblen Films bei einem Säugling.

1.3.1 Oromukosale und orodispersible Arzneimittel

Während die Vorstudien unserer Forschungsgruppe die Akzeptanz von oralen Minitabletten untersuchten, beschäftigt sich diese Dissertation mit der Akzeptanz von oromukosalen Arzneimittelformen und zwar mit orodispersiblen Filmen (vgl. Abb. 2), im Folgenden als ODF bezeichnet.

Orodispersible Arzneimittel werden im Mund bukkal, sublingual, lingual oder palatinal verabreicht. Es handelt sich um feste Arzneimittelformen, welche innerhalb kurzer Zeit nach Speichelkontakt zerfallen (43,44). Je nach vorliegender Zusammensetzung der Inhaltsstoffe und verwendeten Zusatzstoffe geschieht der Zerfall innerhalb weniger Sekunden bis einiger Minuten. Im Folgenden ist eine Auswahl orodispersibler Arzneimittelformen stratifiziert nach der Zerfallszeit aufgeführt.

(22)

- < 3min zerfallend: Pellets in Tabletten, Schmelztabletten und Pastillen
- < 1min zerfallend: Lyophilisate, ODFs
- < 30 Sekunden zerfallend: schnell zerfallende ODFs (22)

Ein Gesamtüberblick über oromukosale Arzneimittelformen wird in Abb. 3 dargestellt.

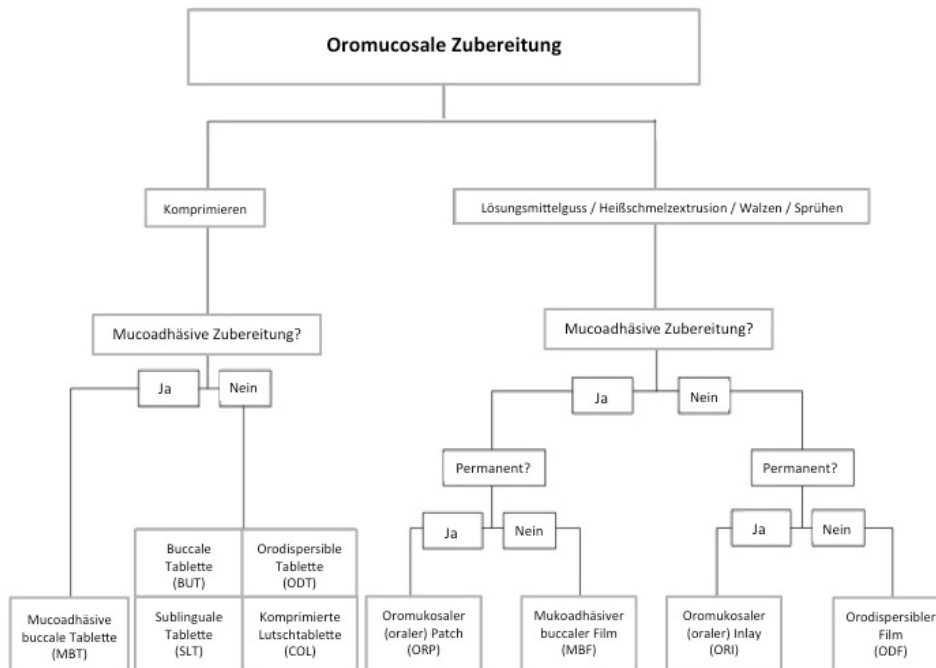


Abbildung 3: Übersichtsdarstellung von oromukosalen Arzneimitteln. Orodispersible Filme unten rechts. Aus dem Englischen übersetzt. (45)

1.3.2 Typisierung von oralen Filmen

Es existieren verschiedene orale Filmverabreichungen, die sich in der Anwendung und der Zerfallszeit unterscheiden. Die Filme, auch „*thin stripes*“, „*wafers*“ oder „*edible films*“ (45) genannt, haben häufig die Größe und Dicke einer Briefmarke (44) und können schnell oder mit Verzögerung zerfallen. Dementsprechend werden sie unterteilt in „*flash-release, melt-away and sustained-release wafers*“ (22). Zudem können sie zur lokalen und zur systemischen Therapie eingesetzt werden. Die zwei wichtigsten oromukosalen Filmtypen sind orodispersible Filme (ODFs) und mukoadhäsive bukkale Filme (MBFs). (45)

- Orodispersibel bedeutet, dass das Arzneimittel in der Mundhöhle zerfällt und dabei die Wirkstoffe freisetzt. Orodispersible Filme platziert man meist auf der Zunge oder in die Wangentasche. Sie enthalten ihren Wirkstoff in einer Matrixschicht (45).
- Mukoadhäsive bukkale Filme enthalten eine Wirkstoffschicht und eine Abdeckschicht und werden in der Regel in die Wangentasche geklebt, von wo der aktive Inhaltsstoff (API) direkt über die Mundschleimhaut in den Körper gelangt. Sie enthalten wasserlösliche Polymere, die bei Durchfeuchtung mit Speichel flexible Hydrogele bilden (45).

Einen Vergleich zwischen orodispersiblen und mukoadhäsiven bukkalen Filmen stellt Abb. 4 dar.

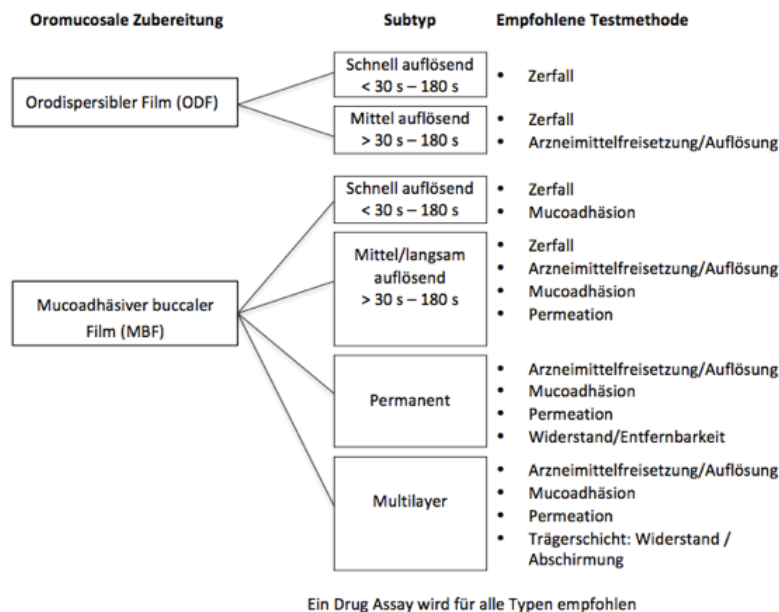


Abbildung 4: Orodispersibler vs. mucoadhäsiver bukkaler Film. Erläuterung von verschiedenen Subtypen und empfohlenen Testmethoden der beiden Filme. Aus dem Englischen übersetzt. (45)

1.3.3 Vorteile und Nachteile von ODFs

Zur Zeit gibt es aufgrund der wenigen vorliegenden klinischen Studien nur ungenügendes evidenzbasiertes Wissen über die Akzeptanz von orodispersiblen Filmen (22).

Vorteile

- Aufgrund der hohen Anwendungsbreite kann die Darreichungsform in sämtlichen Altersgruppen angewendet werden. So können die Filme nicht nur in der Pädiatrie, sondern auch bei geriatrischen Patienten eingesetzt werden, insbesondere wenn Krankheitsbildern wie z.B. Dysphagie, Morbus Parkinson, Mukositis oder Erbrechen vorliegen (22,44,46). Andere nicht orale Einsatzmöglichkeiten bestehen in der rektalen oder vaginalen Verabreichung (44).
- ODFs haben den Vorteil, dass sie ohne Wasser und damit zu jeder Zeit und überall eingenommen werden können (22,44,46).
- Die Filme sind einerseits teuer im Vergleich zu anderen Darreichungsformen (42), andererseits im Vergleich zu lyophilisierten Arzneimitteln günstiger herzustellen, da sie kosteneffektiv in einem herkömmlichen Verfahren wie dermatologische Präparate „transdermal patches“ gedruckt werden können (44).
- ODFs sind durch die Beimengungen von Hilfsstoffen wie Methylcellulose mechanisch flexibel, stabil und entwickeln dadurch eine höhere Bruchfestigkeit. Das hat zur Folge, dass sie im Vergleich zu anderen oralen Darreichungsformen (z.B. ODTs) häufig einfacher

herzustellen, zu lagern (keine Kühlung erforderlich), zu transportieren und zu verabreichen sind. (44,46)

- Orodispersible Tabletten (ODTs) z.B. haben einen höheren Bekanntheitsgrad als ODFs, obwohl letztere einige Vorteile gegenüber den Tabletten aufweisen. Im Vergleich zu ODTs besitzen die ODFs aufgrund der beschriebenen Eigenschaften häufig eine höhere galenische Stabilität. Dies liegt darin begründet, dass bei der Herstellung von ODTs eine höhere Instabilität in Kauf genommen wird, um einen schnelleren Zerfall im Mund zu erreichen. Zweitens ist im Gegensatz zu normalen bzw. orodispersiblen Tabletten das Risiko geringer, den Film auszuspucken oder sich zu verschlucken, da der Film im Regelfall sofort bei Kontakt mit Speichel an der Platzierung haften bleibt und zerfällt. (44,46)
- Der Vorteil der orodispersiblen Filme gegenüber flüssigen Darreichungsformen ist, dass sie galenisch stabiler, transportabler sind und dass sie in entsprechender Dicke und Größe in der Praxis meistens präziser dosiert werden können (44). Außerdem ergibt sich eine erhöhte Sicherheit durch das Fehlen von „riskanten Hilfsstoffen wie Konservierungsmittel, Antioxidantien oder organische Lösungsmitteln“, denen junge Patienten bei flüssigen Formulierungen häufig ausgesetzt sind (vgl. 1.2.9) (36).

Nachteile

- Der größte Nachteil von Filmen ist ihre limitierte Dosierung. So können diese in der Regel nicht mehr als 50mg bis 60mg eines aktiven Inhaltsstoffs transportieren (22,44). Demzufolge sind sie nicht für alle Wirkstoffklassen geeignet.

Das ist v.a. für das antibiotische Medikamentenspektrum von hoher Bedeutung. Antibiotika, welche im Kindesalter häufig eingesetzt werden, enthalten in den meisten Fällen eine zu hohe Menge an Wirkstoff, um sie in einem ODF zu konzentrieren. Amoxicillin wird im Kindesalter bei Otitis media, Angina tonsillaris sowie bei respiratorischen und Harnwegsinfektionen eingesetzt. Die Dosierungsempfehlung für ein Kind unter 2 Jahre beläuft sich auf 25-50mg/kg/Tag. Demnach würde ein 4 kg schweres Kind eine Mindestdosierung von 100mg/Tag benötigen, vorzugsweise jedoch 150-200mg/Tag erhalten. (47)

Bei einer Wirkstofflimitierung eines ODF auf 50-60mg kann davon ausgegangen werden, dass eine antibiotische Therapie bei den häufigen infektiologischen Krankheitsbildern in der Pädiatrie vermutlich nicht unter das Behandlungsspektrum von orodispersiblen Filmen fallen wird. Innerhalb des möglichen Dosierungsspektrums sind sie jedoch sehr flexibel einsetzbar (43).

- Die Geschmacksgestaltung durch eine Maskierung ist möglich, jedoch limitiert. Sie kann außerdem den Nachteil haben, dass durch die Maskierung die schon limitierte maximale Wirkstoffmenge ggf. reduziert werden muss oder durch diese die Pharmakokinetik so beeinflusst wird, dass die Auflösung des Arzneimittels verzögert wird. (12)
- Grundsätzlich sind orodispersible Filme eine stabile Arzneimittelform. Aufgrund ihrer erhöhten Auflösungstendenz können sie in Kontakt mit Feuchtigkeit zur Instabilität neigen und sollten daher vor Feuchtigkeit z.B. durch eine geeignete Verpackung geschützt werden. (44)
- Es entstehen höhere Kosten durch erhöhten Aufwand in der Produktion. Zudem ist die Verpackung, welche die Filme vor äußeren Einflüssen schützt, kostenintensiv (22,42,44).

1.3.4 Rezeption von orodispersiblen Filmen

Orodispersible Filme haben viele Synonyme wie „*wafer, oral film, thin strip, orally dissolving film, flash-release wafer, quick dissolve film and melt-away film*“ (44).

Bei der *Food and Drug Administration* sind sie unter einer eigenen Darreichungsform als löslicher Film „*soluble film*“ gelistet (44). Die FDA bezieht bis heute (Stand 2020) keine generelle Stellungnahme zur Anwendbarkeit und Akzeptanz von orodispersiblen Filmen bei Kindern.

In Europa werden die Filme vom CHMP der EMA als ODFs bezeichnet. (48) Generell sah die EMA schon 2006 ein hohes Potential in orodispersiblen Arzneimittelformen: „Orodispersible Dosierungsformen sind für Kinder sehr vielversprechend, da sie einfach zu verabreichen sind und kein zusätzliches Wasser benötigen. Solange die Dispersion schnell ist, ist sie schwer auszuspucken und könnte einen Dosisbereich bieten, der für jüngere Kinder geeignet ist“ (12). Trotz dieser positiven Einschätzung waren zu jenem Zeitpunkt (2006) nur orodispersible Formulierungen für Kinder älter als 6 Jahre verfügbar, davon hauptsächlich für orodispersible Tabletten und keine für orodispersible Filme (12).

Standardisierte Qualitätskriterien zur Qualitätskontrolle für orodispersible Filme als neue Arzneimittelform wurden bisher nicht publiziert und sollten definiert werden. (44) Eine separate Kategorisierung der Filme in den oralen (für ODF) oder bukkalen (für MBF) Arzneimittelformen fand lange nicht statt. In dem CHMP-Dokument der EMA „*Formulations Of Choice For The Paediatric Population*“ (12) wurden orodispersible Filme neben Tabletten und lyophilisierten Wafers aufgezählt und Vor- und Nachteile von orodispersiblen Arzneimittelformen im Allgemeinen diskutiert. Unter dem Abschnitt über bukkale Arzneimittelformen wurden mukoadhäsive Arzneimittel ohne weitere Spezifizierung aufgeführt. Dementsprechend wurde die Existenz eines mukoadhäsiven bukkalen Films nicht erwähnt (12). Die erneuerte Richtlinie der EMA von 2014 beinhaltete keine weiteren Aspekte über orodispersible Darreichungsformen. Sie ist seit ihrer

Erscheinung 2014 nicht mehr aktualisiert worden und bis heute gültig (Stand 2020) (13).

2011 äußerte sich die WHO in einem Arbeitsdokument über Entwicklungen im Bereich von Kinderarzneimitteln zu orodispersiblen Filmen und bezeichnete diese als „*thin, flat films (wafers)*“ (21), welche je nach Dicke und Material innerhalb von 30 Sekunden zerfallen können. Die WHO beschrieb, dass orodispersible Arzneimittel im Allgemeinen in ähnlichen Altersgruppen akzeptiert werden könnten wie flüssige Darreichungsformen. (21). Schon 2008 äußerte die WHO, dass dispergierbare Minitabletten, welche bei der Gabe durch Muttermilch zersetzt werden, möglicherweise bei Säuglingen von 0-6 Monaten angewendet werden können (38). Auf die Anwendung von ODFs in bestimmten Altersklassen geht die WHO weder 2008 noch 2011 ein.

Orodispersible Filme wurden ebenfalls im Europäischen Arzneibuch lange Zeit nicht aufgeführt (44). Seit dem 1. April 2012 ist der vierte Nachtrag des Europäischen Arzneibuches in Deutschland anwendbar, in welchem die Filme erstmalig erwähnt werden (49,50): „Orodispersible Filme sind ein- oder mehrschichtige Blättchen aus geeignetem Material, um in den Mund platziert zu werden, wo sie sich schnell auflösen.“ (50)

Die *Cochrane* (Organisation) veröffentlichte 2017 die Stellungnahme „*Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children*“ (51), in welcher sie ankündigte, in einem *Review* die Akzeptanz von festen und flüssigen oralen Darreichungsformen in sämtlichen Aspekten („Wirkstoff, Altersklasse, Krankheitsdauer“ und „Wirksamkeit, Sicherheit, Behandlungskosten und UAWs“ (51) zu untersuchen, wobei auch orodispersible Darreichungsformen miteingeschlossen wurden. Berücksichtigt wurden ausschließlich Studien mit einem randomisierten, kontrollierten Design, in welchem mindestens zwei verschiedene Darreichungen untersucht worden sind. Sowohl Placebo- als auch Medikamentenstudien wurden berücksichtigt (51). Bisher (Stand 2020) wurden noch keine Ergebnisse veröffentlicht.

1.3.5 Erste Arzneimittel auf dem Markt

Ein erster nicht pharmakologischer Schritt in Richtung oromukosale Filmpräparate und ein Erfolgsprodukt in Amerika im Jahr 2001 war die Einführung von Listerine Pocket Streifen. Es handelte sich um Filmstreifen, welche sich auf der Zunge auflösen und einen frischen Atem verleihen sollen. (52) Der erste nicht verschreibungspflichtige orodispersible Film enthielt den Wirkstoff Benzocain und wurde 2003 auf den Markt gebracht. Ondansetron und Risperidon gehörten zu den ersten zugelassenen verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in Form eines ODF. Ondansetron erhielt 2010 als erstes seine europäische Zulassung, Risperidon war hingegen das erste kommerziell erhältliche Arzneimittel. (44) Ondansetron wurde insbesondere gegen Erbrechen und Nausea postoperativ oder während einer Chemotherapie eingesetzt. (45)

Unter den vielen orodispersiblen Arzneimitteln, welche zugelassen worden sind, dominierte anfangs besonders die Zulassung von orodispersiblen Tabletten im Verhältnis zu ODFs. Viele pharmazeutische Unternehmen schienen anfänglich nicht an der Entwicklung von orodispersiblen Filmen als Arzneimittelform interessiert gewesen zu sein, vermutlich deswegen, da die Zulassung häufig zusätzliche klinische Studien erforderte und viele Studienergebnisse von oralen festen Formulierungen einschließlich ODTs nicht auf orodispersible Filme übertragbar waren. (44) Die Entwicklung der letzten Jahre zeigte jedoch, dass viele Firmen ihre Produktion von ODTs in Richtung ODFs wechseln. Zurzeit sind viele Unternehmen mit der Weiterentwicklung von ODFs beschäftigt. (46)

1.4 Vorstudien

1.4.1 Vorstudien zur Akzeptanz von Filmmedikation

Im Folgenden erfolgt ein Überblick über bisher durchgeführte Studien im Zusammenhang mit der Akzeptanz von orodispersiblen Filmen bei Kindern und Neugeborenen.

1.4.1.1 Kanada: Rodd et al.

Die Zahl an Kindern, welche unter den Folgen eines Vitamin D Mangels, z.B. an einer Rachitis, leiden, ist in Kanada trotz der Anreicherung von Vitamin D in Nahrungsmitteln ein beständiges Problem. In einer Studie aus Quebec in Kanada wurde herausgefunden, dass nur 58,1% der dort stillenden Mütter ihren Säuglingen eine Vitamin D-Prophylaxe verabreichten. (53)

Rodd et al. führten aus diesem Grund 2011 eine Studie (54) durch, um zu untersuchen, ob der Grund für die mangelnde Gabe einer Vitamin D Prophylaxe in Kanada an der mangelnden Akzeptanz gegenüber den normalerweise verabreichten Vitamin D-Tropfen liegt. Dies ist die erste Studie, welche sich mit der Gabe von Filmpräparaten beschäftigte, und sie wurde insgesamt an 43 gesunden Kindern im Alter von ca. 2 bis 4 Wochen durchgeführt. Den Kindern wurden zwei verschiedene orale Formulierungen im Rahmen der Vitamin D Prophylaxe verabreicht. Eine Applikation in Form von Sirup und eine in Form eines Filmstreifens.

Die Akzeptanz der beiden oralen Verabreichungsformen wurde durch zwei Verfahren überprüft. Die Bewertung fand ausschließlich durch die Eltern statt.

Die Akzeptanz des Sirups und des Films wurde durch eine validierte Akzeptanzskala, einer „*infant medication acceptance scale*“ (MAS), abgeleitet, welche sich an einer Veröffentlichung von Kraus et al. 1999 orientierte (55). Die Evaluationskriterien der MAS umfassten folgende fünf Punkte:

1. Wie war die Reaktion des Kindes, während das Arzneimittel in die Mundhöhle verabreicht wurde? „Die Verabreichung funktionierte einwandfrei“ bis „Sie wurde vollständig abgelehnt“ (54).
2. Wie wurde das Arzneimittel geschluckt? „Es wurde vollständig oder teilweise geschluckt“ bzw. „Es wurde ausgespuckt oder das Kind musste erbrechen“ (54).
3. Hat das Kind während der Einnahme geweint (54)?
4. Wie war der Gesichtsausdruck des Kindes? „Fröhlich“ bis „Unglücklich“ (54).
5. Die Beurteilung der Körperbewegung und Agitation der ursprünglichen MAS von Kraus et al. 1999 wurde in der Studie von Rodd et al. ausgelassen, da dieser bei Neugeborenen mit einem Alter von unter 30 Tagen als nicht adäquat erschien (54).

Des Weiteren wurde den Eltern ein Fragebogen („*parental preference scale*“) vorgelegt, in welchem sie Angaben zu ihren Beobachtungen während der Arzneimittelgabe machten und ihre subjektiven Präferenzen mitteilten (54).

Die Auswertungen erbrachten ein eindeutiges Ergebnis: 85,4% der Eltern präferierten den Filmstreifen mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ (95%-KI: 70,1%-93,9%). Die Verabreichung musste dreimal häufiger bei der Gabe von Sirup als bei der Gabe des Filmstreifens wiederholt werden. (54)

1.4.1.2 Großbritannien: Orlu et al.

2017 veröffentlichten Orlu et al. die Ergebnisse einer Studie mit dem Titel „*Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children*“ (56). Bei dieser Studie wurden 110 Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu einem Alter von einschließlich 5 Jahren und 11 Monaten in 6 Alterskohorten untersucht. Es wurden sowohl Patienten mit akuter als auch mit nicht akuter Erkrankung eingeschlossen. Ziel war es, neben der Untersuchung der Akzeptanz des orodispersiblen Films auch eine Methodik zu entwickeln, um Akzeptanzkriterien bei Kindern zu evaluieren. Hierbei wurde die Akzeptanz unter Berücksichtigung der Bewertung verschiedener Gruppen untersucht, u.a. der Eltern, des Fachpersonals und der Kinder, wobei letztere erst ab dem 3. Lebensjahr miteingeschlossen wurden. Die Akzeptanz des orodispersiblen Films wurde in dieser Studie anhand der folgenden drei Punkte ermittelt (56):

- Das erste Kriterium war die erfolgreiche Verabreichung des ODF (56).
- Zusätzlich wurden die Kinder, welche über 3 Jahre alt waren, anhand einer hedonischen Gesichterskala befragt, wie sehr ihnen der Film gefallen hat und ob sie diesen später wieder zu sich nehmen würden (56).
- Abschließend evaluierten die Eltern bzw. Betreuer der Kinder und die geschulten Krankenpfleger die Verabreichung des ODF mittels eines Fragebogens, in welchem anhand einer Akzeptanzskala, einer „*Medication Acceptance Scale*“ (MAS), die Akzeptanz der Darreichungsform bestimmt wurde (56). Die MAS orientierte sich wie bei der Studie von Rodd et al. (vgl. 1.4.1.1) auf eine Veröffentlichung von Kraus et al. 1999 (55). In der Studie von Orlu et al. (56) wurde der letzte Punkt der MAS (Agitation und Bewegung) miteingeschlossen (vgl. 1.4.1.2). Außerdem wurden die Eltern befragt, ob sie ihren Kindern Arzneimittel in Form von orodispersiblen Filmen verabreichen würden (56).

62% bzw. 65% der Kinder schluckten nach Auswertung der Krankenpfleger bzw. der Eltern vollständig den orodispersiblen Film. 78% der Kinder bewerteten die Einnahme des ODF mit ≥ 3 von 5 Punkten, und 62% würden den ODF ein weiteres Mal einnehmen. Die Eltern und die Krankenpfleger bewerteten die Akzeptanz anhand der Fragebögen mit einer Übereinstimmung von 0,92 (95%-KI: 0,886-0,945), wobei der MAS-Score für das Kriterium akzeptiert ≥ 5 sein musste. Bei Kindern unter 2 Jahren war der MAS Score ≥ 5 in 79% (Eltern) bzw. 83% (Pflegerkräfte) der Fälle und bei Kindern über 2 Jahren in 86% (Eltern) bzw. 91% (Pflegerkräfte). Das Forschungsteam

schlussfolgerte, dass orodispersible Filme gut akzeptiert werden, aber die Studienergebnisse in einer größeren Studie bestätigt werden sollten. (56)

1.4.2 Vorstudien der Forschungsgruppe über Minitabletten

Die Akzeptanz von bestimmten festen oralen Formulierungen wurde eingehend von unserem Forschungsteam in den letzten Jahren untersucht. Die Ergebnisse haben aktiv zu dem Diskurs beigetragen, ob feste orale Formulierungen in Europa von Kindern verschiedener Altersgruppen einschließlich von Neugeborenen akzeptiert werden und wie diese im Vergleich zu flüssigen Formulierungen anzusehen sind. Im Folgenden werden die früheren Studienergebnisse dargestellt.

Insgesamt wurden von der Forschungsgruppe in Düsseldorf seit 2010 sechs Studien an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie der Uniklinik Düsseldorf begonnen. Der Autor dieser Doktorarbeit arbeitete aktiv an der fünften Studie mit. Die ersten vier Studien wurden zwischen 2010 und 2016 durchgeführt.

Um eine Vergleichbarkeit unter den Studien zu gewährleisten und qualitative Ergebnisse zu erhalten, wurden alle Studien in einem offenen, kontrollierten, Single-Center, *Cross-over* Design durchgeführt. (39,40,57,58)

Die erste Studie (veröffentlicht 2012 von Spomer et al. (39)) war eine Pilotstudie mit 60 Teilnehmern zwischen 0,5-6 Jahren, in welcher die Akzeptanz und die Schluckbarkeit von unbeschichteten Minitabletten (\varnothing 2mm) im Vergleich zu Sirup untersucht wurden. Entgegen den Erwartungen wurde der Sirup nicht besser akzeptiert als die Minitablette. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Evaluationskriterien (vgl. Tabelle 3) ausgewertet, welche mit leichter Modifikation in allen Studien beibehalten wurden, einschließlich der vorliegenden Studie, mit welcher sich diese Dissertation befasst:

Kriterien	Minitabletten	Sirup
1	Alles geschluckt	Alles geschluckt
2	Gekaut	Kleines Rinnsal floss aus dem Mund
3	Ausgespuckt	Ausgespuckt
4	Verschluckt	Verschluckt
5	Einnahme verweigert	Einnahme verweigert

Tabelle 3: Evaluationskriterien zur Auswertung der Verabreichung von Minitabletten und Sirup. Exemplarisch aus einer vorausgegangenen Studie der Arbeitsgruppe von Klingmann et al. (57)

Klingmann et al. gaben 2012 die Ergebnisse einer Aufbaustudie (40) mit 306 Patienten von 0,5-6 Jahren bekannt, in welcher zusätzlich neben Sirup und unbeschichteten Minitabletten auch Beschichtete untersucht wurden. Es zeigte sich, dass die unbeschichteten Minitabletten mit signifikantem Ergebnis höher akzeptiert wurden als der Glukosesirup. Die Ergebnisse dieser beiden

Studien wurden von der EMA 2013 aufgenommen und in einem aktualisierten Entwurf implementiert, in welchem keine klare Empfehlung mehr für eine bestimmte orale Darreichungsform ausgesprochen wurde (13).

2015 veröffentlichten Klingmann et al. die Ergebnisse einer weiteren Studie (57) mit 151 Neugeborenen von 2-28 Tagen. Die Evaluationskriterien wurden modifiziert. So wurde das Kriterium „*swallowed*“ differenziert in „*everything swallowed*“ und „*partially swallowed*“. Als Resultat akzeptierten alle Neugeborene beide Formulierungen und zusätzlich zeigte sich, dass die Schluckbarkeit von Minitabletten im Vergleich zu Sirup nicht nur nicht unterlegen, sondern sogar überlegen war. Die Modifikation der Evaluationskriterien wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls übernommen.

In einer vierten Studie (Klingmann et al. 2018 (59)) wurden im Gegensatz zu den Vorstudien mehrere Minitabletten während einer Applikation verabreicht (zwischen 25-400 Minitabletten), so dass die Akzeptanz und Schluckbarkeit von insgesamt 372 Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren untersucht werden konnte. Die Studie zeigte, dass auch die Verabreichung einer Vielzahl an Minitabletten von den Kindern gut akzeptiert wurde und vergleichbar zu der Sirup Verabreichung war.

In Gesamtschau der vier dargestellten Studien über die Akzeptanz und Schluckbarkeit von Minitabletten im Vergleich zu Sirup konnte das Paradigma der pauschalen Unterlegenheit von festen Formulierungen gegenüber flüssigen Formulierungen aufgelöst werden. Um eine weitere kindgerechte Darreichungsform zu etablieren, hat sich die Arbeitsgruppe im weiteren Arbeitsverlauf mit den hier präsentierten orodispersiblen Filmen beschäftigt.

1.5 Rationale

Trotz der allgemein anerkannten Wichtigkeit von evidenzbasiertem Wissen über geeignete Darreichungsformen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern gibt es aufgrund der niedrigen Anzahl an durchgeführten Studien aktuell nur wenig fundiertes Wissen über die klinische Anwendung von orodispersiblen Filmen. Daher und im Hinblick auf die Nachteile von flüssigen Darreichungsformen (Stabilitäts- und Dosierungsschwierigkeiten (vgl. 1.2.8)) ist es wichtig, eine qualitativ hochwertige Studie über die Anwendung solcher Filme bei gefährdeten Populationen, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen unter 12 Monaten, durchzuführen und diese Anwendung in einem kontrollierten Design mit einer Sirup Verabreichung, der häufigsten oralen Darreichungsform, zu vergleichen (12).

Akzeptanz, Schluckbarkeit und zudem die Schmackhaftigkeit als neues Untersuchungskriterium zur Messung der körperlichen Reaktion während der klinischen Anwendung präsentieren sich unter Berücksichtigung vorheriger Studienergebnisse (vgl. 1.4.2) als geeignete Parameter zur Beurteilung einer oralen Formulierung. Des Weiteren reflektieren diese Parameter das Gedankengut des *EMA Reflection Papers: Formulations of choice for the paediatric population* zur Untersuchung festgelegter Zielsetzungen für die Wahl von geeigneten Darreichungsformen (vgl. 1.2.4-1.2.6). Ein weiterer wichtiger Fokus besteht darin, in den beschriebenen Altersgruppen das Risiko des Aspirierens oraler Formulierungen während des Schluckakts zu quantifizieren und das Risiko des Erstickens zu bewerten.

In diesem Sinne zielt die mit dieser Dissertation vorgelegte und diskutierte Studie darauf ab, Wissenslücken in der Akzeptanz von oralen Formulierungen bei Neugeborenen und Säuglingen zu schließen, um diesen künftig adäquatere und sichere Darreichungsformen auf Basis von evidenzbasiertem Wissen zur Verfügung stellen zu können.

1.6. Ziele der Arbeit

1.6.1 Hauptziel

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Akzeptanz eines orodispersiblen Films im Vergleich zu einer altersadaptierten Menge Glukosesirup bei Kindern zwischen 2 Tagen und 12 Monaten.

1.6.2 Sekundäre Ziele

- Die Akzeptanz eines orodispersiblen Films und einer altersadaptierten Menge an Glukosesirup in den drei Untergruppen von Kindern im Alter von 2 Tagen bis 28 Tagen, 29 Tagen bis einschließlich 5 Monaten und 6 Monaten bis einschließlich 12 Monaten zu vergleichen (Subgruppenanalyse).
- Die Schluckbarkeit eines orodispersiblen Films und einer altersadaptierten Menge an Glukosesirup in den drei Untergruppen von Kindern im Alter von 2 Tagen bis 28 Tagen, 29 Tagen bis einschließlich 5 Monaten und 6 Monaten bis einschließlich 12 Monaten zu vergleichen.
- Die Schmackhaftigkeit (*palatability*) eines orodispersiblen Films und Sirups zu vergleichen.
- Die Identifizierung von möglichen Problemen, welche während des Schluckakts auftreten könnten.
- Erfassung des prozentualen Anteils an Kindern, die sich während der Einnahme von einem der beiden oralen Placebo-Formulierungen verschluckt haben.
- Untersuchung der Sicherheit der oralen Placebo-Formulierungen.
- Erfassung des prozentualen Anteils an angesprochenen Eltern, die der Teilnahme ihres Kindes an dieser Studie zustimmen.
- Gründe zu eruieren, warum Eltern nicht bereit sind, ihre Kinder an dieser Studie teilnehmen zu lassen.

2. Material und Methoden

Als Vorlage für das Kapitel Material und Methoden dient das Studienprotokoll, welches von der Arbeitsgruppe verfasst und der Ethikkommission der Universität Düsseldorf vorgelegt und dort genehmigt wurde (Referenznummer 5264R) (vgl. 7.1). Die Methoden und das Studienprotokoll der vorliegenden Studie orientieren sich an den Methoden und den Studienprotokollen der vorangegangenen Studien, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten (39,40,57,59).

2.1 Material

Gemäß dem randomisierten kontrollierten Studien-Design wurden den Teilnehmern der Studie zwei Placebo-Präparate verabreicht: ein orodispersibler Film (ODF) und ein 15%iger Glukosesirup.

Der orodispersible Film hatte eine Größe von 2cm x 3cm und wurde von Tesa Labtec GmbH in Langenfeld, Deutschland, mit folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

- Hypromellose (3 mPa * s, Pharmacoat 603)
- Hypromellose (50 mPa * s, Metolose 60SH-50)
- Avicel® Mikrokristalline Cellulose PH-105
- Wasser

Der 15%ige Glukosesirup wurde in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf zu Beginn der Studie von den Untersuchern der Studiengruppe hergestellt. Der konzentrierte Glukosesirup wurden von Fagron GmbH & Co. KG in Barsbüttel, Deutschland, produziert. Die Formulierung bestand aus:

- Glukose 250g
- Wasser 37,5g

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine offene, prospektive, randomisierte, monozentrische Studie mit einem zweifachen *Cross-over* Design mit Altersstratifizierung in drei Gruppen.

Ziel der Studie ist die Untersuchung der Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit der beiden Formulierungen an 150 Neugeborenen und Säuglingen. Hierbei wurde die untersuchte Population in drei Altersgruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (im Alter von 2 Tagen bis 28 Tagen) erhielt einen orodispersiblen Film 2cm x 3cm und 0,5ml Glukosesirup in randomisierter Reihenfolge. Die zweite und dritte Gruppe (im Alter von 29 Tagen bis 5 Monaten und 6 Monate bis 12 Monate) erhielten einen orodispersiblen Film (2cm x 3cm) und 3ml Glukosesirup in randomisierter Reihenfolge.

2.2.2 Randomisierungsverfahren

Die Randomisierung anhand einer Randomisierungsnummer wurde den Patienten chronologisch vergeben. Kurz vor der Untersuchung wurden die Kinder ihrer jeweiligen Altersgruppe zugewiesen und anschließend, gemäß ihrer Randomisierung, einer Applikationsreihenfolge für die beiden Formulierungen zugeordnet. In der Randomisierungsreihenfolge 1 erhielt das Kind zunächst den ODF und anschließend den Sirup, während in der Randomisierungsreihenfolge 2 zuerst der Sirup und daraufhin der ODF gegeben wurde. Für den Fall, dass Teilnehmer hätten ersetzt werden müssen, wurde ein Randomisierungsschema für 300 Teilnehmer bereitgestellt. In der vorliegenden Studie kam es zu keinen Teilnehmerausfällen, sodass nur 150 Randomisierungen für 150 Patienten (50 Randomisierungen für jede Altersgruppe) vergeben wurden.

2.2.3 Studienpopulation

Die an der Studie teilnehmenden Kinder waren 2 Tage bis 12 Monate alt. Eine geschlechts-spezifische Quote wurde nicht eingeführt, da zwischen männlichen und weiblichen Kindern keine Unterschiede in der Akzeptanz der untersuchten oralen Darreichungsformen erwartet wurden.

Insgesamt wurden 293 Eltern bzw. Elternpaare von den Untersuchern des Studienteams angesprochen und aufgeklärt, während insgesamt 150 Kinder (50 pro Gruppe), die alle Kriterien für den Einschluss in die Studie erfüllten (vgl. 2.2.4 und 2.2.5) und bei denen das Einverständnis beider Eltern vorlag, an der Studie teilnahmen. Gründe für die Nichtteilnahme werden im Ergebnisteil analysiert (vgl. 3.3).

2.2.4 Einschlusskriterien

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.2.4 und 2.2.5) sind analog zu denen der vorangegangenen Studien (19,39,57,58) und gewährleisten dadurch eine erhöhte Vergleichbarkeit:

- **Alter**
Die Neugeborenen bzw. Säuglinge befinden sich im Alter von 2 Tagen bis 12 Monaten.
- **Compliance**
Die Eltern der Kinder sind in der Lage, die Studiendurchführung und damit einhergehende Einschränkungen zu verstehen und sind gewillt und fähig, diese einzuhalten.
- **Geschlecht**
Männlich oder weiblich.
- **Gesundheit**
An der Studie teilnehmende Kinder stehen in den genannten Kliniken unter Diagnostik und/oder befinden sich in Therapie. Hinsichtlich der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sind alle teilnehmenden Kinder in der Lage, die Präparate (Sirup oder ODF)

hinunterzuschlucken und an der Untersuchung teilzunehmen.

- **Rekrutierung**

Die Kinder sind ambulant oder stationär vorstellig und wurden in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie sowie in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Unikliniken Düsseldorf rekrutiert.

- **Zustimmung**

Die Eltern der Kinder sind in der Lage, das Untersuchungsverfahren, die Teilnehmerverpflichtungen sowie die Risiken und die Vorteile der Teilnahme an dieser Studie zu verstehen und hinterlegten schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme.

2.2.5 Ausschlusskriterien

- **Krankheit**

Jede Erkrankung, welche Ess- und Trinkstörungen verursacht:

- akutes Krankheitsbild (z.B. respiratorische/gastroenterologische Infekte mit reduziertem Allgemeinzustand (Fieber, Dyspnoe, Sepsis) oder mit quantitativer Bewusstseinsstörung)
- chronisches Krankheitsbild (z. B. kindliche Dysphagie)
- orale Deformation (z.B. Unterkiefer Deformation)

- **Pharmakotherapie**

Paralyse, Fatigue oder Nausea, welche durch Vor- oder Begleitmedikationen ausgelöst werden können (z.B. Antiepileptika/Benzodiazepine)

- **Interventionen/Behandlungsmaßnahmen**

Kurzzeitig nach operativen Interventionen. Die Teilnahme ist erst möglich, wenn das Kind wieder Nahrung zu sich nehmen darf

2.2.6 Studiendurchführung

Die Studiendurchführung wurde von den Untersuchern in einer standardisierten Form vorgenommen. 144 von 150 Patienten wurden durch den Autor dieser Dissertation und der übrige Anteil durch Dr. med. Viviane Klingmann im Zeitraum vom 21.02.2017-24.04.2017 untersucht. Die Dauer der Studie vom Erstkontakt der Untersucher mit den Eltern bis zur Entlassung aus der Studie variierte im Zeitraum von Tagen bis Wochen, wobei die größte Zeitverzögerung durch das Fehlen des Einverständnisses eines Elternteils verursacht wurde. Hingegen dauerte die reine Untersuchung pro Kind maximal zwei Untersuchungstage.

2.2.6.1 Rekrutierungsprozess

Die Eltern von geeigneten Studienteilnehmern wurden von den Untersuchern des Studienteams in der Klinik angesprochen und bei Interesse an einer Studienteilnahme in einem ca. 30 minütigen Aufklärungsgespräch sorgfältig und ausführlich über die Studie und deren Durchführung sowie über Vor- und Nachteile bzw. Risiken informiert. Die Aufklärung erfolgte sowohl in mündlicher, als auch in schriftlicher Form (Teilnehmerinformation und Aufklärungsschreiben) (vgl. 7.2 - 7.4). Nach einer ausreichenden Bedenkzeit, welche die Eltern selbstständig festlegten, mit der Möglichkeit die bereitgestellten Informationen zu lesen und bei Unklarheiten Fragen zu stellen, stimmten diese einer Studienteilnahme zu oder lehnten diese ab. Bei Zustimmung der Studienteilnahme waren beide Elternteile verpflichtet, eine schriftliche Einwilligung vorzulegen, bevor der Einschluss in die Studie erfolgen konnte. Als Ausnahmeregelung war mit der Ethikkommission der Uniklinik Düsseldorf vereinbart worden, dass im Falle der Abwesenheit eines Elternteils eine mündliche, meist telefonische Zusage dieses Elternteils in Gegenwart eines unabhängigen Zeugen eingeholt wurde. In diesem Fall wurde die Einverständniserklärung nicht von dem abwesenden Elternteil, sondern von dem unabhängigen Zeugen unterschrieben, der zum medizinischen oder pflegerischen Personal des Uniklinikums Düsseldorf gehörte und somit der Schweigepflicht unterlag. Nach der schriftlichen Einwilligung der Eltern erhielten die Teilnehmer eine Identifikationsnummer in chronologischer Reihenfolge, die mit dem Namen des Patienten in einem dafür angelegten Patienten-Identifikationsprotokoll notiert wurde.

2.2.6.2 Die Verabreichung der Studienmedikation und Dokumentation

Vor Beginn der Verabreichung achtete der Untersucher auf adäquate Untersuchungsumstände (ruhige Umgebung ohne Ablenkung) und stellte sicher, dass alle relevanten Informationen für die Teilnahme vorhanden und alle Einschlusskriterien bzw. kein Ausschlusskriterium erfüllt waren. Die Reihenfolge der Applikation orientierte sich an der jeweiligen Randomisierung. Vor der Applikation wurde geprüft, dass das Kind mindestens eine Stunde zuvor keine Nahrung oder Flüssigkeiten zu sich genommen hatte. Des Weiteren fand eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachenbereiches mit einem Holzmundspatel statt, um zu überprüfen, ob Essenreste vorhanden waren.

Während der Applikation wurde das Verhalten des Kindes vom Untersucher gründlich beobachtet, dokumentiert und mittels Videographie aufgezeichnet. Dafür trug der Untersucher eine Stirnkamera, welche die vollständige Untersuchung aufzeichnete.

Der ODF und der Glukosesirup wurden oral verabreicht. Für die Verabreichung wurde der ODF halbiert und dann zeitgleich in die rechte und linke Wangentasche gelegt, wobei das Kind unmittelbar nach der korrekten Verabreichung des orodispersiblen Films maximal vier Schlucke aus

einer vorgegebenen Auswahl (Milch, Muttermilch, Tee, Wasser, Fruchtsaft oder eine Maltodextrin-Lösung) zu trinken erhielt. Die Art des Getränks wurde von den Eltern ausgewählt. Es wurde entweder durch eine Kinderflasche verabreicht, oder das Kind wurde durch die Mutter gestillt. Die Gabe eines sogenannten „Vehikels“ wurde aus Sicherheitsgründen vorgenommen, um den Auflösungsprozess des ODF im Mund zu beschleunigen und eine mögliche Inhalation zu verhindern. Der Sirup wurde ohne zusätzliche Flüssigkeit mit einer oralen Einmalspritze in die Mundhöhle verabreicht. Im zweiten Teil des Versuchs wurde das jeweils andere Placebo-Präparat im Abstand von weniger als 15 Minuten zur ersten Gabe appliziert. Nach der zweiten Gabe wurde das Kind nach eingehender Prüfung seines Wohlbefindens aus der Studie entlassen.

Durch die gründliche Beobachtung des Untersuchers konnte 30 Sekunden nach der korrekten Gabe des Präparates in die Wangentasche die jeweilige Applikationsform anhand der genannten Evaluationskriterien (vgl. 2.2.7.1) zur Evaluierung der Akzeptanz und Schluckbarkeit ausgewertet werden. Die Schmackhaftigkeit (*palatability*) wurde anhand des Videomaterials von zwei studienexternen Ärzten, die im Fachbereich Kinderheilkunde tätig waren und der ärztlichen Schweigepflicht unterlagen, ausgewertet (vgl. 2.2.7.2).

Die bewerteten Videosequenzen waren jeweils ungefähr 45 Sekunden lang. Nicht relevantes Videomaterial wurde unwiderruflich gelöscht und relevantes wurde pseudonymisiert gespeichert. Die Videos wurden Dritten nicht zugänglich gemacht, ebenso wurden sie nicht veröffentlicht. Eine mögliche Ausnahme bestand nach gesonderter Einwilligung der Eltern für wissenschaftliche Zwecke, wie z.B. für Vorträge auf internationalen Konferenzen. Nach der Publikation der Ergebnisse in einem internationalen Journal, spätestens aber nach zehn Jahren, wird sämtliches Videomaterial unwiderruflich gelöscht. Die Eltern können unabhängig von der Teilnahme jederzeit die Löschung der Videos verlangen.

Die gesamten Ergebnisse wurden auf einem Prüfbogen (Case Report Form, CRF) als Papiervordruck und später elektronisch (elektronischer CRF) festgehalten.

2.2.6.3 Teilung des orodispersiblen Films

Dem Studienprotokoll entsprechend, wurde anfänglich der gesamte orodispersible Film 2cm x 3cm in die Wangentasche eines Säuglings gelegt. Allerdings stellte die Größe des ODF bereits bei den ersten Patienten, welche sich vorwiegend in der Altersgruppe 1 befanden, eine große Herausforderung dar. Der ODF war zu groß für den kleinen Mund bzw. die kleine Mundhöhle eines Neugeborenen oder Säuglings, sodass dieser nicht vollständig in die Wangentasche des Kindes gelegt werden konnte. Ab dem zweiten Patienten wurde durch das Studienteam beobachtet, dass der in den Mund des Säuglings applizierte ODF verklumpte, verklebte und sich nun schlechter auflöste. Das präsentierte sich insbesondere bei Kindern der Altersgruppe 1, wobei sich hier zeigte, dass sich

der ODF in jeder Verabreichung (in AG 1; n=4) nicht in der erwarteten Zeit von 30 Sekunden auflöste. Diese Beobachtungen hatten zur Folge, dass das Studienprotokoll nach Einreichung und Genehmigung eines *Substantial Amendments* durch die Ethikkommission Düsseldorf geändert wurde. Der ODF wurde nun in zwei Hälften geteilt: Eine Hälfte wurde in die linke und die andere Hälfte in die rechte Wangentasche gelegt sowie dessen Lage überprüft. Der ODF sollte nach maximal 30 Sekunden durch den Speichel des Kindes zerfallen, um dem Evaluationskriterium „alles geschluckt“ zu entsprechen (vgl. 2.2.7.1).

2.2.7 Evaluationskriterien

Die Evaluationskriterien für die Applikation des ODF und des Sirups werden in den nachfolgenden Tabellen festgehalten (vgl. Tabelle 4 und 5). Die Evaluationskriterien sind analog zu denen der vorangegangenen Studien und gewährleisteten dadurch eine erhöhte Vergleichbarkeit, da sie durch die hohe Anzahl an Patienten in den Vorstudien validiert wurden. (19,39,57,58)

2.2.7.1 Akzeptanz und Schluckbarkeit

Die Akzeptanz ist ein kombinierter Parameter. Sie wird anhand des Schluckvorgangs abgeleitet und trifft zu, wenn dieser einem der ersten beiden Evaluationskriterien entspricht („alles geschluckt“ oder „gekaut/teilweise geschluckt“). Die Schluckbarkeit entspricht lediglich dem ersten Evaluationskriterium („alles geschluckt“). Das bedeutet, dass der Säugling den ODF vor dem Schlucken weder gekaut, noch mit der Zunge manipuliert hat und nach der Applikation keine Überreste in der Mundhöhle gefunden werden.

Kriterien	Orodispersibler Film	Glukosesirup
1	Alles geschluckt: Vor dem Schlucken wird der ODF weder gekaut, noch mit der Zunge manipuliert und nach der Applikation werden keine Überreste in der Mundhöhle gefunden	Alles geschluckt: Der Sirup wird vollständig geschluckt. Das bedeutet, dass kein Sirup bei der Gabe aus der Mundhöhle läuft und/oder bei oraler Inspektion in der Mundhöhle sichtbar ist
2	Gekaut/teilweise geschluckt: Vor dem Schlucken wird der ODF gekaut und/oder mit der Zunge manipuliert. Oder es bedeutet, dass der gesamte ODF oder Teile des ODF nach der Applikation in der Mundhöhle gefunden werden	Teilweise geschluckt: Der Sirup wurde nicht vollständig geschluckt. Das bedeutet, dass Sirup bei der Gabe aus der Mundhöhle gelaufen ist und/oder nicht vollständig appliziert werden konnte, sodass z.B. Sirup in der Spritze übrig geblieben ist
3	Ausgespuckt: Es kann kein Schlucken beobachtet werden. Der Großteil des ODF wird aus der Mundhöhle ausgestoßen	Ausgespuckt: Es kann kein Schlucken beobachtet werden, weil das Kind den Sirup sofort ausstößt
4	Verschluckt: Der ODF oder Teile des ODF werden aspiriert und/oder lösen einen Hustenreiz aus	Verschluckt: Der Sirup wird aspiriert und/oder löst einen Hustenreiz aus
5	Einnahme verweigert/ Beenden der Untersuchung durch die Eltern: Es kommt zu keiner Verabreichung, da entweder das Kind sich gegen die orale Applikation des ODF wehrt oder die Eltern die Applikation des ODF verweigern, nachdem sie bereits schriftlich eingewilligt haben.	Einnahme verweigert/Beenden der Untersuchung durch die Eltern: Es kommt zu keiner Verabreichung, da entweder das Kind sich gegen die orale Applikation des Sirups wehrt oder die Eltern die Applikation des Sirups verweigern, nachdem sie bereits schriftlich eingewilligt haben. Oder das Kind schließt nach der Verabreichung den Mund nicht vollständig, sodass der gesamte Glukosesirup aus dem Mund fließt. Währenddessen kann kein Schluckvorgang beobachtet werden.

Tabelle 4: Evaluationskriterien für die Akzeptanz und Schluckbarkeit eines orodispersiblen Films und eines Glukosesirups. Akzeptanz ist definiert, wenn Kriterium 1 („alles geschluckt“) oder Kriterium 2 („teilweise geschluckt“ bzw. „gekaut“) zutrifft. Schluckbarkeit ist gegeben, wenn ausschließlich das Kriterium 1 („alles geschluckt“) zutrifft. Es darf hierbei kein Kauen beobachtet oder ein Residuum gefunden werden. Die Kriterien für Akzeptanz und Schluckbarkeit einer Darreichung sind nicht gegeben, wenn eines der Kriterien 3-5 zutrifft („ausgespuckt“, „verschluckt“, „Einnahme verweigert/ Beenden der Untersuchung durch die Eltern“). (42)

2.2.7.2 Schmackhaftigkeit (*palatability*)

Für die Bewertung der Schmackhaftigkeit haben zwei unabhängige Ärzte in pädiatrischer Weiterbildung, die nicht Teil des Studienteams sind, die Reaktion des Kindes während der Gabe nach den in der Tabelle 5 stehenden Kriterien ausgewertet. Die Verabreichung der oralen Formulierungen geschah nach Einwilligung der Eltern unter Videoaufzeichnung, welche den Untersuchern zur Auswertung der Schmackhaftigkeit zur Verfügung gestellt wurde.

Kriterium	Erklärung	Interpretation
Angenehm	Positives hedonisches Muster	Zunge herausstrecken, Schmatzen mit Mund und Lippen, Finger ablecken, Heben der Mundwinkel
Keine Änderung	Neutral	Neutrale Mundbewegungen (unregelmäßig und die Lippen einbeziehend)
Unangenehm	Negatives aversives Muster	Gähnen, Nase runzeln, Augen zukneifen, Stirnrunzeln, Grimassieren, Kopfschütteln, Armrudern

Tabelle 5: Evaluationskriterien für die Schmackhaftigkeit eines orodispersiblen Films und eines Glukosesirups. Erläuterung der Kriterien durch Erklärung und Interpretation. (42)

2.2.8 Sicherheit

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewähren, wurden im Studienprotokoll unerwünschte Ereignisse mit unterschiedlichem Schweregrad formuliert sowie das jeweilige Vorgehen beim Eintritt solcher Ereignisse definiert. Für die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen wurde innerhalb des CRFs ein Protokoll angelegt. Die Untersuchungen fanden im Uniklinikum Düsseldorf statt, sodass bei Komplikationen jederzeit ein notfallerfahrener Kinderarzt zur Verfügung gestanden wäre. Zur Minimierung von potenziellen Risiken wurde das Studienteam adäquat vorbereitet und geschult, um mit eventuellen Ereignissen fachgerecht umzugehen. Eine Einteilung erfolgte in:

- Mögliche Risiken
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Da bei den verabreichten Präparaten nur Standardbestandteile von Placebos, wie Glukose, eingesetzt wurden und damit keine Arzneistoffe enthalten waren, waren keine pharmakologischen Wirkungen und damit nur minimale Risiken für unerwünschte Ereignisse zu erwarten. Die Applikation eines orodispersiblen Films stellt allerdings ein gewisses Aspirationsrisiko dar.

Innerhalb der Studiengruppe wurde in vier vorangegangenen Studien die Gabe einer anderen oralen festen Verabreichungsform, beschichtete und unbeschichtete Minitabletten, an mehr als 880 Kindern einschließlich Kleinkinder und Neugeborene im Alter von unter einem Jahr untersucht (39,40,57,59). Hierbei wurde kein einziger Aspirationszwischenfall beobachtet. Dadurch konnte gezeigt werden, dass Kleinkinder in der Lage sind, eine feste Darreichungsform einzunehmen. Weiterhin scheint das Aspirationsrisiko eines ODF im Gegensatz zur Minitablette geringer zu sein. Der ODF wird bei Applikation in die Wangentasche gelegt, bleibt an der speichelbeschichteten Schleimhaut haften und wird neben dem Speichel des Kindes zusätzlich durch die zeitgleiche Gabe von Flüssigkeit innerhalb von 30 Sekunden aufgelöst. Dies reduziert zusätzlich das Aspirationsrisiko.

2.2.9 Statistische Auswertung

Zur Berechnung der geeigneten Fallzahl orientierte sich das Studienteam an dem Hauptziel der Studie: die Nichtunterlegenheit der Akzeptanz eines orodispersiblen Films im Vergleich zu einer altersadaptierten Menge Glukosesirup bei Kindern zwischen 2 Tagen und 12 Monaten nachzuweisen (vgl. 1.6.1). In früheren Forschungsergebnissen der Arbeitsgruppe zur Akzeptanz von Sirup und Minitabletten bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern fand das Studienteam eine Akzeptanzrate für Sirup von mindestens 0,776 (39,40,57,59) sowie eine „Korrelation von 0,336 für das Schlucken von Sirup und Minitablette“ heraus (42). Es wurde vermutet, dass die Akzeptanz des Sirups der des orodispersiblen Films vergleichbar sei, und es wurde angenommen, dass der Anteil der Probanden, die in der Lage sind, den untersuchten orodispersiblen Film zu schlucken, den Sirup-Durchschnittswert um nicht mehr als 10% unterschreiten werde (Nichtunterlegenheit bzw. *non-inferiority design*). Aufgrund des Studiendesigns (Nichtunterlegenheitsstudie und *Cross-over Design*) sowie der genannten Korrelation der beiden zu untersuchenden oralen Darreichungsformen und basierend auf der Fallzahlberechnungsformel nach Liu et al. (60) ergab sich für die Anzahl von 150 Patienten eine Power von 0,832 in der Gesamtstudie (einseitiges α bei 0,05). Dementsprechend wurden 50 Kinder je Altersgruppe eingeschlossen. Das Hauptziel der Studie wurde mit dem „*restricted maximum likelihood*“ (REML) basierten Test (Grenzwert 0,1) untersucht (42,60).

Die sekundären Ziele wurden mittels logistischer Regressionsanalyse ausgewertet einschließlich der Bestimmung von 95%-Konfidenzintervallen nach Wald (60) in Bezug auf:

- die Akzeptanz (*acceptability*) für die Gesamtpopulation sowie für die jeweiligen drei Altersgruppen sowie
- die Schluckbarkeit (*swallowability*) für die Gesamtpopulation sowie für die drei jeweiligen Altersgruppen.
- Weiterhin wurde eine deskriptive Statistik angefertigt, welche die Auswertungen über die Anzahl

der Beobachtungen, den arithmetischem Mittelwert, das Minimum, Q1, den Median, Q3, sowie das Maximum aufzeigen (42).

Der Zusammenhang der Ergebnisse der zwei Untersucher hinsichtlich der Schmackhaftigkeit wurde durch Cramérs V (berechnet aus der zugrunde liegenden 3x3-Kontingenztabelle) quantifiziert. Der Unterschied der Schmackhaftigkeit zwischen orodispersiblen Filmen und Sirupanwendungen wurde statistisch getrennt für die beiden Untersucher durch Verwendung des McNemar-Tests auf Symmetrie in 2x2-Kontingenztabelle getestet. Dies bedeutet, dass jeweils in Bezug zu allen Bewertungen einerseits das Kriterium „unangenehm“, andererseits das Kriterium „angenehm“ bewertet worden ist (42).

2.2.10 Qualitative und ethische Grundlagen der Studie

Die Studie folgt den Qualitätsstandards der Guten Klinischen Praxis (GCP) (61). Gemäß dem Studienprotokoll (2015-001) wurde die klinische Studie entsprechend der „Erklärung ethischer Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen“ (15) durchgeführt und orientiert sich an der vom Weltärztebund formulierten Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS; Nummer DRKS00011325).

Wie Artikel 22 der Deklaration fordert, wurde die „Planung und Durchführung“ der Studie in einem Studienprotokoll festgehalten, einer unabhängigen Ethikkommission vorgelegt und erhielt ein positives Votum (Referenznummer 5264R).

Pharmakologisch aktive Substanzen wurden in keinen der beiden Darreichungsformen verwendet (vgl. 2.1), weshalb das deutsche Arzneimittelgesetz an dieser Stelle nicht gültig ist (62).

Die Studienteilnehmer profitieren nicht direkt von der Studie. Jedoch besteht ein Gruppennutzen darin, dass die Probanden dazu beitragen, Wissen und damit Fortschritt und Entwicklung der beiden oralen pädiatrischen Arzneimittel zu fördern.

2.2.11 Zusammenarbeit

Für die Durchführung der Studie kooperierten verschiedene Institute der Universität Düsseldorf. Die Studie selbst wurde in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie und in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätskliniken Düsseldorf durchgeführt. Des Weiteren waren universitätsintern das Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie das Koordinierungszentrum Klinischer Studien (KKS) beteiligt.

Hauptprüferin und Hauptorganisatorin dieser Studie war Frau Dr. med. Viviane Klingmann (Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin an der Klinik für Kinderheilkunde der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf), welche auch primär für die Erarbeitung der Publikation zuständig war. Weiterhin waren beteiligt Herr PD Dr. med. Hans Martin Bosse (Doktorvater der vorliegenden

Dissertation und Oberarzt für Kinder- und Jugendmedizin und Lehrbeauftragter an der Klinik für Kinderheilkunde der Heinrich Heine Universität Düsseldorf) und Herr Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz (Co-Betreuer der vorliegenden Dissertation und Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf).

Das KKS der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf war zuständig für das Monitoring und das Datenmanagement dieser Studie. Durch Kathrin Flunkert und Dr. Manfred Wargenau, Statistiker des *Institute for Clinical Research and Statistics M.A.R.C.O.*, erfolgte die Erstellung der Randomisierungsliste sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Frau Dr. Viviane Klingmann und der Autor dieser Doktorarbeit waren gemeinsam zuständig für die Planung der Studie sowie deren Durchführung und Dokumentation.

3. Ergebnisse

Die in dieser Dissertation aufgeführten Ergebnisse sind bereits in der Publikation unserer Arbeitsgruppe über die zugrunde liegende Studie „*Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants*“ veröffentlicht worden (42).

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 150 Kinder in die Studie eingeschlossen. Von diesen waren 60% männlich und 40% weiblich. Nach dem Randomisierungsschema erhielten 74 Kinder (49,3%) eine Einteilung in die erste Randomisierungsreihenfolge (ODF gefolgt von Sirup) und 76 Kinder (50,7%) die Einteilung in die zweite Randomisierungsreihenfolge (Sirup gefolgt vom ODF).

Im Folgenden ist die Unterteilung der untersuchten Kinder in Altersgruppen aufgeführt:

- Altersgruppe 1 (2-28 Tage), n = 50
- Altersgruppe 2 (29 Tage-5 Monate), n = 50
- Altersgruppe 3 (6-12 Monate), n = 50

Alle 150 Kinder erfüllten alle Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium.

3.2 Teilnahme und Nichtteilnahme von Eltern

Über dem gesamten Zeitraum der Studie wurden die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten von insgesamt 293 Kindern angesprochen. 51,2% der Eltern (150 von 293) stimmten der Teilnahme an der Studie zu, und deren Säuglinge nahmen erfolgreich an der Studie teil.

Demzufolge haben 48,8% Säuglinge (143 von 293) aus unterschiedlichen Gründen nicht an der Studie teilgenommen. Die Abb. 5 präsentiert eine Übersicht über die Gründe der Nichtteilnahme von Kindern im ersten Lebensjahr.

3.3 Gründe für die Nichtteilnahme

In 30 von 143 Fällen (21,0%) wurden die Eltern der Säuglinge zwar angesprochen und aufgeklärt, allerdings konnten diese vor der Entlassung nicht mehr pünktlich aufgesucht werden, um eine Zu- oder Absage zu erhalten.

In 113 von 143 Fällen fand eine Ablehnung der Teilnahme entweder auf Grundlage des Studienteams, der Eltern oder anderer Gründe statt. Im Folgenden sind alle Punkte gelistet, welche mit der Ablehnung einer Teilnahme in Zusammenhang stehen:

- In 27,3% (39/143) der Fälle wurde die Teilnahme an der Studie durch die Mutter nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt.

- In 11,9% (17/143) der Fälle wurde die Teilnahme an der Studie durch beide Elternteile nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt.
- In 11,2% (16/143) der Fälle wurde die Teilnahme an der Studie durch den Vater nach ausführlicher Aufklärung abgelehnt.
- Bei 7,6% (11/143) der Fälle lag der Grund für die Nicht-Teilnahme darin begründet, dass das Kind nicht mehr während des Aufenthaltes in der Klinik getrunken hat. Meistens handelte es sich um Kinder, die ambulant in einer Sprechstunde vorgestellt und nur sehr kurze Zeit in der Klinik behandelt wurden.
- In 7,0% (10/143) der Fälle konnte das Kind nicht in die Studie eingeschlossen werden, da der Vater seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht erbracht hatte, weil er z.B. beruflich verhindert war.
- In 6,3% (9/143) der Fälle war die Sprachbarriere zwischen Prüfarzt und Eltern zu groß, sodass keine vertretbare Aufklärung stattfinden konnte.
- In 2,8% (4/143) lehnte das Studienteam trotz Zusage der Eltern die Teilnahme des Kindes ab, da die jeweilige Altersgruppe vollständig rekrutiert worden ist.
- In einem Fall (0,7%) war die aufgeklärte Mutter psychiatrisch auffällig, und ihre Mündigkeit wurde in Frage gestellt, weshalb das Studienteam eine Teilnahme des Säuglings ablehnte.
- In einem Fall (0,7%) wollten die Eltern ihrem Kind die Teilnahme nicht zumuten, da das Kind kurz vorher erbrochen hatte.
- In einem Fall (0,7%) hat der Säugling gerade gegessen und wurde kurz darauf entlassen.
- In einem Fall (0,7%) lag der Grund für die Nicht-Teilnahme darin begründet, dass die Mutter nicht volljährig und der Vater unbekannt war und der Vormund des Kindes seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht erbracht hatte, da er beruflich verhindert gewesen ist.
- In einem Fall (0,7%) lehnten die Eltern nach ausführlicher Aufklärung die Teilnahme an der Studie aufgrund der Videoaufzeichnung ab.
- In einem Fall (0,7%) musste der Säugling im Verlauf des Krankenhausaufenthalts sondiert werden. Das stellte ein Ausschlusskriterium dar. Initial erfüllte das Kind jedoch alle Ein- und Ausschlusskriterien.
- In einem Fall (0,7%) lag der Grund für die Nicht-Teilnahme darin begründet, dass das Jugendamt einen Fall wegen Kindeswohlgefährdung eröffnete und die Zusage der Mutter juristisch keine Gültigkeit mehr besaß.

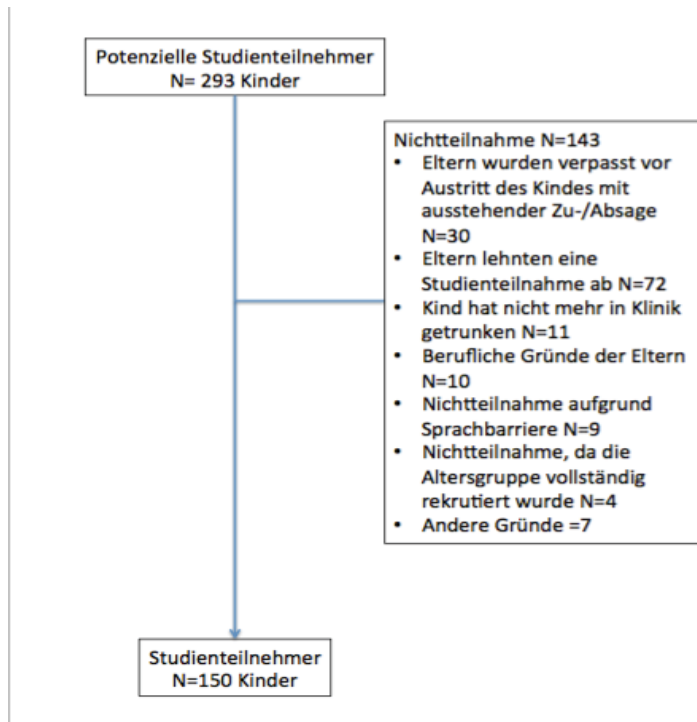


Abbildung 5: Teilnehmer- und Nichtteilnehmerzahlen und Gründe für Nichtteilnahme.

Im Hinblick auf das Lebensalter zeigte sich, dass eine Nicht-Teilnahme mehr als doppelt so häufig bei Neugeborenen, also Kindern der AG 1, gegeben war:

- AG 1: 69 → 61,1% (69/113)
- AG 2: 24 → 21,2% (24/113)
- AG 3: 20 → 17,7% (20/113)

Gründe für eine Ablehnung, v.a. in der AG 1, war die Angst/Sorge der Eltern, ihr Neugeborenes einer Studie auszusetzen. Weitere Faktoren waren die physischen und psychischen Belastungen der Eltern aufgrund der kurzzeitig zurückliegenden Geburt.

3.4 Vehikel

Das häufigste Vehikel zum Schlucken des ODF in allen Altersgruppen war Milch (80%), gefolgt von Wasser 11,3%, Saft 1,3%, Tee 0,7% und anderen Vehikeln 6,7%. Andere Vehikel als Milch wurden hauptsächlich in der Altersgruppe 3 eingenommen, während in den Altersgruppen 1 und 2 fast vollständig Milch als Vehikel genutzt wurde (AG 1 = 100%; AG 2 = 98%).

Zehn Kinder in der Altersgruppe 3 haben Kindernahrung, z.B. Brei, zu sich genommen. Dieses Vorgehen war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Es scheint jedoch nach Auswertung der Ergebnisse keinen wesentlichen Einfluss auf die Studie gehabt zu haben.

3.5 Akzeptanz (*acceptability*)

Die Akzeptanz des orodispersiblen Films über alle Altersgruppen und in beiden Perioden der Studie betrug 95,3% (143/150). Im Vergleich war die Akzeptanz der Gesamtpopulation des Sirups 80,7% (121/150).

Der Vergleich der beiden Darreichungsformen zeigt, dass mit einer Differenz von 14,7% (95%-KI: 7,91%, 21,43%; $p < 0,001$) nicht nur eine Nichtunterlegenheit des orodispersiblen Films im Vergleich zum Sirup bewiesen wurde, sondern auch eine Überlegenheit des ODF zum Sirup aufgezeigt werden konnte, da nicht nur die obere, sondern auch die untere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls oberhalb der Nulllinie lag. Hiermit wurde das Hauptziel, der primäre Endpunkt der Studie, nachgewiesen. (42)

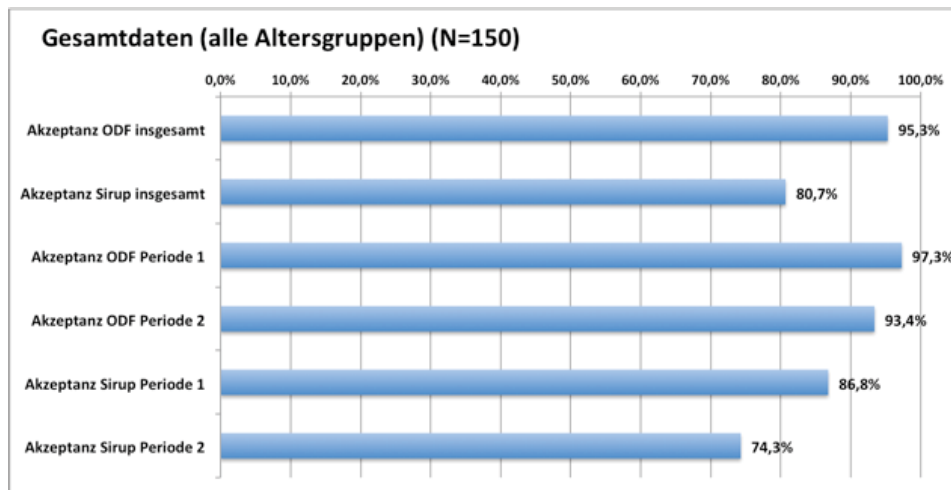


Diagramm 1: Akzeptanz des ODF und des Sirups für alle Altersgruppen (N=150). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Eine höhere Akzeptanz des ODF gegenüber dem Sirup konnte in beiden Randomisierungsreihenfolgen nachgewiesen werden (vgl. Diagr. 1, die ersten beiden Balken). Deutlicher zeigte sich das Ergebnis jedoch in der Randomisierung 1, in welcher der ODF zuerst gegeben wurde (Balken 3 und 6). Hier übertraf die Akzeptanz des ODF den Sirup mit 23% (ODF Periode 1: 97,3%, als zweite anschließende Gabe Sirup Periode 2: 74,3%, Δ 23,0%; 95%-KI: 13,39-32,56%). Bei der Randomisierung 2 (Balken 4 und 5, Sirup Periode 1: 86,8%, als zweite anschließende Gabe ODF Periode 2: 93,4%, Δ 6,6%; 95%-KI: -2,60-15,76%) wurde der ODF weiterhin höher akzeptiert, jedoch mit geringerem Unterschied zum Sirup mit 6,6%. (42)

Beim weiteren Vergleich der beiden Darreichungsformen in den jeweiligen Perioden, also in Periode 1 und Periode 2, wurde deutlich, dass der ODF in beiden Perioden gegenüber dem Sirup eine höhere Akzeptanz aufzeigte (vgl. Abb.6). In der ersten Periode zeigte sich dies mit einer 10,5%

höheren Akzeptanz des ODF (ODF Periode 1: 97,3% vs. Sirup Periode 1: 86,8%, Δ 10,5; 95%-KI: 2,0-18,9%). Bei Betrachtung der zweiten Periode wurde der Unterschied deutlicher mit (ODF Periode 2: 93,4% vs. Sirup Periode 2: 74,3%, Δ 19,1%, 95%-KI: 7,7-30,5%). (42)

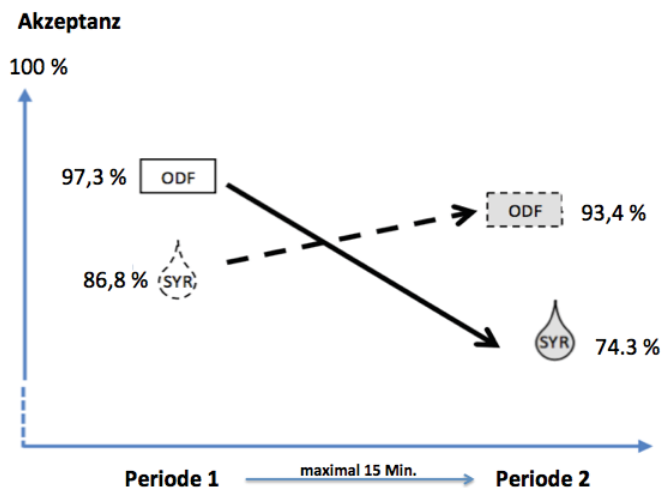


Abbildung 6: Vergleich der Akzeptanz für alle Altersgruppen. Der Vergleich erfolgte zwischen Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF → Sirup, durchgezogene Linie) vs. Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup → ODF, gestrichelte Linie) in Prozentangaben. Das Zeitintervall zwischen Periode 1 und 2 war maximal 15min. Syr = Sirup, ODF = Orodispersibler Film.

Betrachtet man die Akzeptanz in den beiden Perioden gegeneinander (Periode 1 = Gabe als erstes Studienmedikament, Periode 2 = Gabe als zweites Studienmedikament), ergibt sich kein signifikanter Unterschied für ODF (Δ 3,9%; 95%-KI: -2,81-10,56%; nicht signifikant), während sich aber ein signifikanter Unterschied für Sirup zeigte (Δ 12,5%; 95%-KI: -0,01-25,04%; $p = 0,0501$). (42) Hier kam vermutlich ein Effekt zu Tragen, welcher der „eingeschränkten Validität des Cross-over Designs“ zu Grunde lag: ein *Carry-over* Effekt. Durch diesen kam es nach der ersten Verabreichung (Periode 1) zu einem verfälschten Ergebnis in der Akzeptanz der anschließend verabreichten Darreichungsform (Periode 2). Zur Elimination des Effekts wurden ausschließlich die Ergebnisse für die Akzeptanz der ersten Periode verglichen (vgl. Diagr. 1, Balken 3 und 5, ODF Periode 1: 97,3% vs. Sirup Periode 1: 86,8%), wobei sich aufgrund einer signifikanten Differenz von 10,5% ein deutliches Ergebnis für die Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des ODF im Vergleich zu Sirup präsentierte (Δ 10,5%; 95%-KI: 2,00-18,91%). (42)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Akzeptanz altersstratifiziert dargestellt.

In der Altersgruppe 1 (Neugeborene 2-28 Tage) war die Akzeptanz des ODF 100% und die des Sirups 82% (vgl. Diagr. 2, erste beide Balken, Δ 18,0%; 95%-KI: 7,4-28,6%). Wie in Diagr. 2 gezeigt wird, war die Akzeptanz des ODF bei Betrachtung der zwei Studienperioden identisch (Balken 3 und 4, in beiden Perioden je 100%), während sich die Akzeptanz des Sirups deutlich

zwischen den beiden Perioden unterschieden hat (Balken 5 und 6, Periode 1: 92,3% vs. Periode 2: 70,8%, Δ 21,5 %; 95%-KI: 0,6-42,4%). (42)

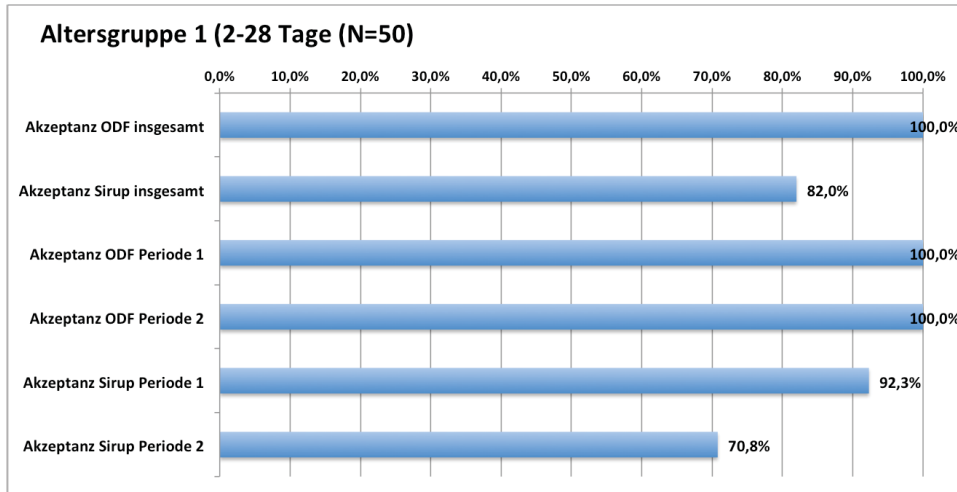


Diagramm 2: Akzeptanz des ODF und des Sirups für Altersgruppe 1 (Neugeborene 2-28 Tage). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Ebenso zeigte sich in der Altersgruppe 2 (Kinder zwischen 1-5 Monate) eine sehr hohe Akzeptanz von orodispersiblen Filmen mit 98% (vgl. Diagr. 3, Balken 1, 3 und 4, Periode 1: 100% vs. Periode 2: 96%) im Vergleich zum Glukosesirup mit durchschnittlich 74% (Balken 2, 5 und 6, Periode 1: 80% vs. Periode 2: 68%, Δ 12,0%; 95%-KI: -12,1-36,1%). Damit ergab sich ein Unterschied von 24% für die Akzeptanz in Altersgruppe 2 für die beiden Darreichungsformen (Δ 24%; 95%-KI: 10,9-37,1%). (42)

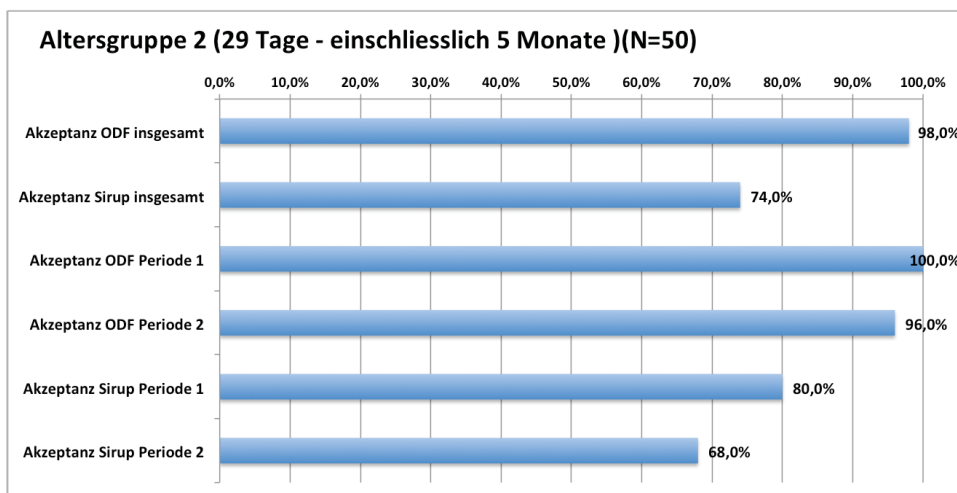


Diagramm 3: Akzeptanz des ODF und des Sirups für Altersgruppe 2 (Kinder zwischen 1-5 Monaten). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Die Altersgruppe 3 (Kinder zwischen 6-12 Monaten) zeichnete sich durch eine höhere Konkordanz der Ergebnisse sowohl in der Gesamtbetrachtung des ODF und des Sirups als auch in der Betrachtung der einzelnen Perioden aus (vgl. Diagr. 4). So war die Akzeptanz des ODF und des Sirups in der dritten Altersgruppe sehr ähnlich (erste beide Balken, ODF 88,0% vs. Sirup 86,0%, nicht signifikant). Wenn man die Periode 1 betrachtet, war der ODF höher akzeptiert als der Sirup (Balken 3 und 5, ODF Periode 1: 92% vs. Sirup Periode 1: 88%), während in der zweiten Periode beide Formulierungen mit je 84% gleich stark akzeptiert wurden (Balken 4 und 6). Sowohl bei der Untersuchung des ODF (Balken 3 und 4, Periode 1: 92,0% vs. Periode 2: 84,0%, Δ 8%; 95%-KI: -9,9-25,9%) als auch beim Sirup (Balken 5 und 6, Periode 1: 88,0% vs. Periode 2: 84,0%, Δ 4 %; 95%-KI: -15,2-23,2%) war der Unterschied zwischen Periode 1 und 2 gering, insbesondere im Vergleich zur Untersuchung des Sirups in den AG 1 und 2 und in der Gesamtbetrachtung. (42)

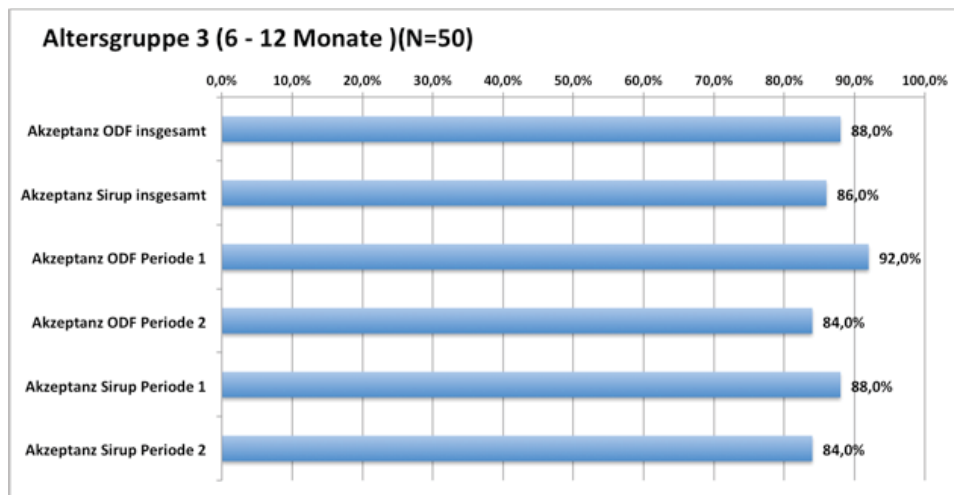


Diagramm 4 Akzeptanz des ODF und des Sirups für Altersgruppe 3 (Kinder zwischen 6-12 Monaten). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Das Geschlecht schien in der Auswertung des orodispersiblen Films nicht maßgeblich für die Akzeptanz gewesen zu sein (männlich 95,6% vs. weiblich 94,9%). Allerdings war die Akzeptanz des Sirups bei weiblichen Kindern signifikant niedriger als bei männlichen Kindern (männlich 86,8% vs. weiblich 71,2%, Δ 15,6%; 95%-KI: 2,1-29,1%). (42)

3.6 Schluckbarkeit (*swallowability*)

Die Schluckbarkeit des orodispersiblen Films über alle Altersgruppen und in beiden Perioden der Studie betrug 70% (105/150 Kinder), wohingegen die Schluckbarkeit des Sirups in der Gesamtpopulation 48,7% war (73/150) (vgl. Diagr. 5, die ersten beiden Balken). Der Vergleich der beiden Darreichungsformen zeigt, dass mit einer Differenz von 21,3% (95%-KI: 11,11-31,55%; $p < 0,0001$) nicht nur eine Nichtunterlegenheit des orodispersiblen Films im Vergleich zu Sirup

bewiesen, sondern auch eine Überlegenheit des ODF zum Sirup aufgezeigt werden konnte, da nicht nur die obere, sondern auch die untere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls oberhalb der Nulllinie lag. (42)

Wenn man zur Eliminierung des *Carry-over* Effektes die Schluckbarkeit der beiden oralen Darreichungsformen für die erste Periode isoliert betrachtete, zeigte sich eine höhere Schluckbarkeit des ODF mit 71,6% im Vergleich zu Sirup mit 57,9% (Balken 3 und 5).

Die sich ergebende Differenz von 13,7% (95%-KI: -1,4-28,85%; 90% KI:1,03%; 26,42% $p < 0,0011$) belegt die Nichtunterlegenheit des orodispersiblen Films im Vergleich zu Sirup. (42)

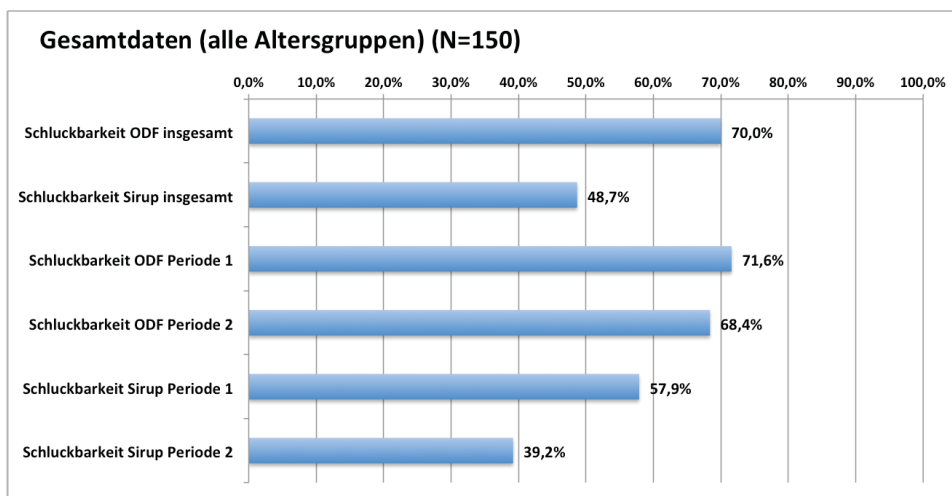


Diagramm 5: Schluckbarkeit des ODF und des Sirups für alle Altersgruppen (N=150). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Bei Betrachtung der Schluckbarkeit in den verschiedenen Altersgruppen zeigte sich eine hohe Diversität der Ergebnisse (vgl. Diagr. 6-8).

Konträr zu den vorherigen Ergebnissen war in Altersgruppe 1 die Schluckbarkeit des ODF niedriger als beim Sirup (vgl. Diagr. 6, die ersten beiden Balken, ODF: 66% vs. Sirup 76%). Der ODF wies weiterhin eine erhöhte Periodenkonkordanz auf (Balken 3 und 4, Periode 1: 66,7% vs. Periode 2: 65,4%), während die Schluckbarkeit des Sirups in der zweiten Periode deutlich abnahm (Balken 5 und 6, Periode 1: 84,6% vs. Periode 2: 66,7%, $\Delta 18,0\%$; 95%-KI: -5,5-41,4%). Um den *Carry-over* Effekt wiederum zu eliminieren, kann der Fokus isoliert auf Periode 1 gelegt werden. Hierbei schnitt der Sirup im Vergleich zum ODF besser ab (Balken 3 und 5, ODF Periode 1: 66,7%, Sirup Periode 1 84,6%), obwohl der ODF in dieser Altersgruppe besser akzeptiert wurde. Bei Betrachtung des Evaluationskriterium 2 des ODF (teilweise geschluckt oder gekaut) konnte beobachtet werden, dass insgesamt 34% (17/50) in diese zweite Kategorie eingeordnet werden konnten. Hierbei blieb ein Überbleibsel an der Trinkflasche oder Mutterbrust zurück. Kein Neugeborenes kaute den Film. (42)

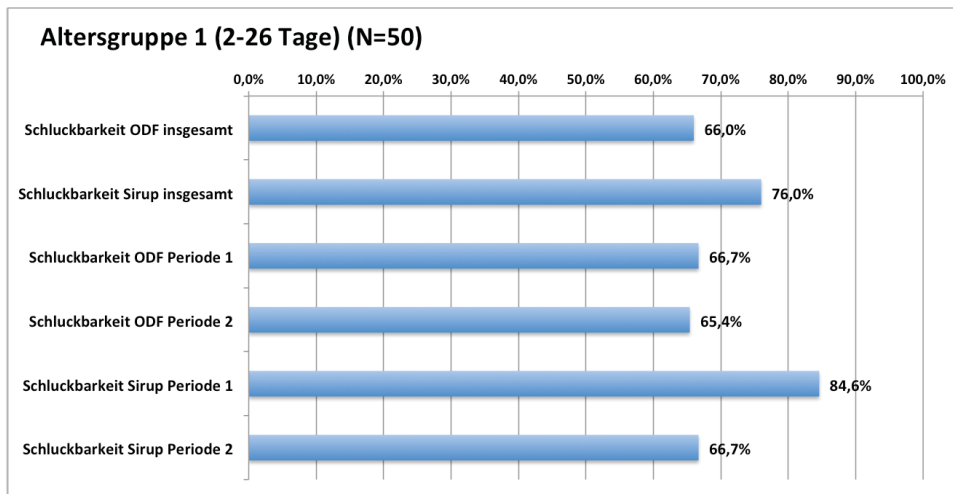


Diagramm 6: Schluckbarkeit des ODF und des Sirups für Altersgruppe 1 (Neugeborene 2-28 Tage).

Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Die Ergebnisse der nächsten beiden Altersgruppen korrelierten wiederum mit vorherigen Ergebnissen bzgl. der Nichtunterlegenheit des ODF im Vergleich zu Sirup (vgl. Diagr. 7/8).

Die Schluckbarkeit des ODF in Altersgruppe 2 war mit 86,0% sehr hoch (vgl. Diagr. 7, Balken 1, 3 und 4, Periode 1: 80,0%, Periode 2: 92,0%, Δ 12,0%; 95%-KI: -31,0-7,0%) im Vergleich zu Sirup 32,0% (Balken 2, 4 und 5, Periode 1: 48,0%, Periode 2: 16,0%, Δ 32,0%; 95%-KI: 7,7-56,3%). Der Unterschied von 54,0% in der Schluckbarkeit der beiden Darreichungsformen in AG 2 war signifikant und zeigte die Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des ODF im Vergleich zu Sirup (Δ 54%; 95%-KI: 40,2-67,8%). Markanterweise war die Schluckbarkeit für den ODF in Periode 1 niedriger als in Periode 2, während beim Sirup die Schluckbarkeit in Periode 2 rapide abgenommen hat. Bei Betrachtung des Evaluationskriteriums 2 des ODF (teilweise geschluckt oder gekaut) konnte man beobachten, dass insgesamt 12% (6/50) in diese zweite Kategorie eingeordnet werden konnten. Bei diesen verblieb ein kleines Überbleibsel des Films am Flaschenhals oder der Mutterbrust, während bei keinen dieser Kinder der ODF gekaut wurde. (42)

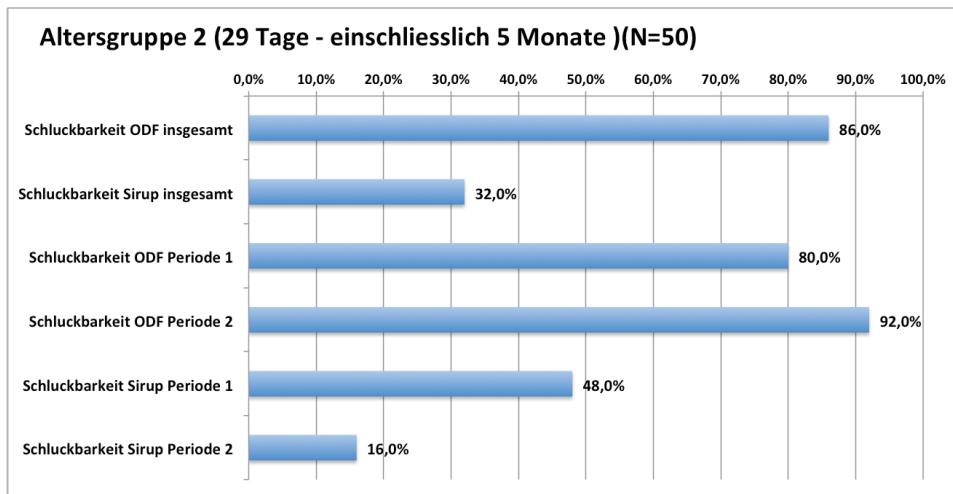


Diagramm 7: Schluckbarkeit des ODF und des Sirups für Altersgruppe 2 (Kinder zwischen 1-5 Monaten). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Die Schluckbarkeit des ODF in Altersgruppe 3 war wesentlich höher als die des Sirups (vgl. Diagr. 8, erste beide Balken, ODF: 58% vs. Sirup: 38%). Der Unterschied von 20,0% in der Schluckbarkeit der beiden Darreichungsformen in AG 3 war signifikant und zeigte die Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des ODF im Vergleich zum Sirup (Δ 20,0%; 95%-KI: 1,6-38,4%). Bei Betrachtung des Evaluationskriteriums 2 des ODF (teilweise geschluckt oder gekaut) konnte beobachtet werden, dass insgesamt 30% in diese zweite Kategorie eingeordnet wurden. 10% der Kinder (5/50) haben den ODF teilweise geschluckt, weil ein Überrest des Films am Flaschenhals oder der Mutterbrust zurückblieb. 14% (7/50) haben den ODF während der Einnahme gekaut und 6% (3/6) haben den ODF zunächst gekaut und hatten dann einen Überrest des Films an der Flasche oder an der Mutterbrust zurückgelassen. Die Schluckbarkeit des ODF und des Sirups war in der ersten Periode (Balken 3 und 5, ODF Periode 1: 68,0% vs. Sirup Periode 1: 40,0%) höher als in der zweiten (Balken 4 und 6, ODF Periode 2: 48,0% vs. Sirup Periode 2: 36,0%). (42)

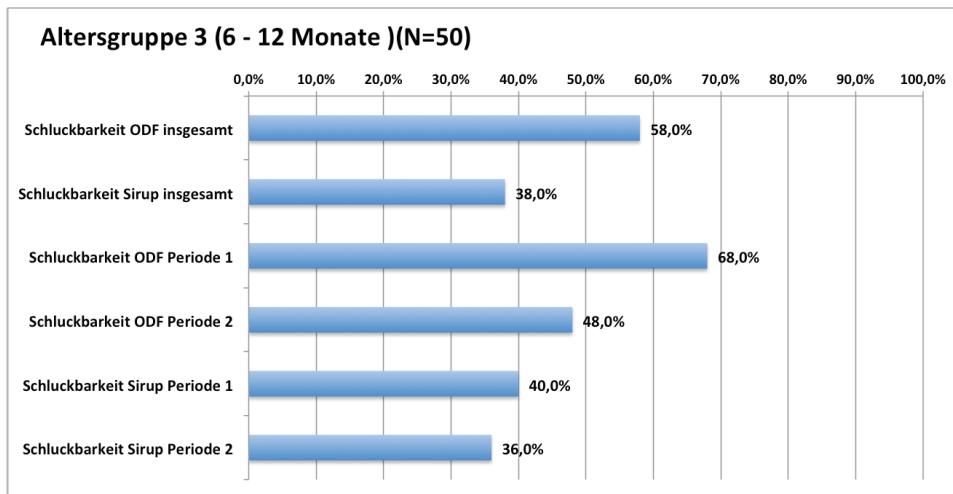


Diagramm 8: Schluckbarkeit des ODF und des Sirups für Altersgruppe 3 (Kinder zwischen 6-12 Monaten). Zusätzlich wurden die Ergebnisse in der Randomisierungsreihenfolge 1 (ODF -> Sirup) vs. der Randomisierungsreihenfolge 2 (Sirup -> ODF) in den verschiedenen Perioden in Prozentangaben dargestellt.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Schluckbarkeit zwischen den beiden Darreichungsformen zeigte sich ausgeprägt beim weiblichen Kind (ODF: 74,6% vs. Sirup 42,4%) im Vergleich zum männlichen Kind (ODF Gesamt: 67,0% vs. Sirup 52,7%).

In Tabelle 6 wurde das Evaluationskriterium 2 (teilweise geschluckt oder gekaut) nach Altersgruppen stratifiziert dargestellt. Es wird deutlich, dass alle Kinder der AG 1 und 2, bei denen das zweite Kriterium beobachtet wurde, den ODF teilweise geschluckt, aber zu keinem Zeitpunkt gekaut haben. In AG 3 haben 15 von 50 Kindern das Evaluationskriterium 2 erfüllt. 5 Kinder schluckten den ODF teilweise, 7 Kinder haben den ODF gekaut, und 3 Kinder haben den ODF zunächst gekaut und daraufhin nur teilweise geschluckt. (42)

Altersgruppen	Teilweise geschluckt	Gekaut	Teilweise geschluckt + gekaut	Total
AG 1	17	0	0	17
AG 2	6	0	0	6
AG 3	5	7	3	15
Alle AGs	28	7	3	38

Tabelle 6: Evaluationskriterium 2 des ODFs stratifiziert nach Altersgruppen. Die Tabelle listet die drei möglichen Kriterien des Evaluationskriteriums 2 (teilweise geschluckt, gekaut oder das Konglomerat von teilweise geschluckt und gekaut) auf und wie häufig diese in den jeweiligen Altersgruppen beobachtet werden konnten.

3.7 Schmackhaftigkeit (*palatability*)

Die Schmackhaftigkeit setzte sich zusammen aus der Zusammenführung der Evaluation von zwei Bewertern, welche unabhängig voneinander die per Video aufgenommenen Schlucksequenzen nach den Kriterien angenehm (*pleasant*), unangenehm (*unpleasant*) und unverändert (*no change*) bewertet haben.

3.7.1 Bewertung der Schmackhaftigkeit des ODF

Die Bewertung der Schmackhaftigkeit des ODF für beide Perioden und für das Kriterium unverändert (*no change*) war 70,4% (Bewerter A) und 70,9% (Bewerter B).

Die Evaluation des ODF für angenehm (*pleasant*) war 14,1% bzw. 6,4%, während das Kriterium unangenehm (*unpleasant*) in 15,5% bzw. 22,7% der Fälle gewählt wurde (vgl. Diagr. 9). (42)

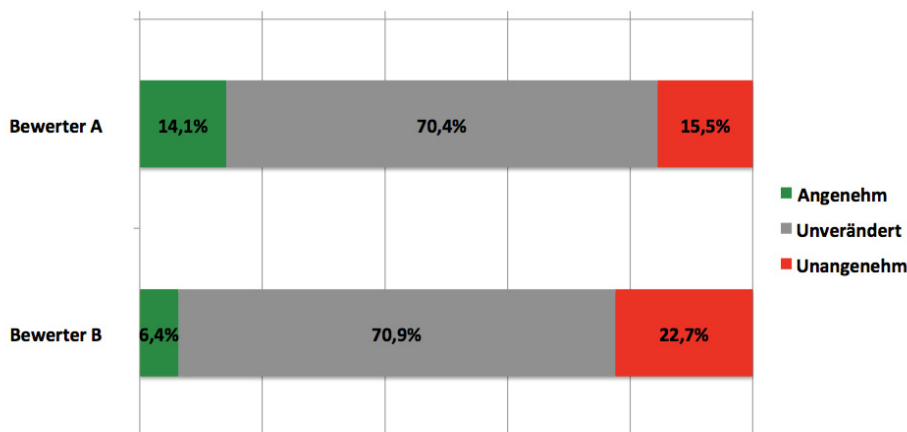


Diagramm 9: Darstellung der Schmackhaftigkeit des ODF für alle Altersgruppen (N=150) von Bewerter A und B. Einteilung der Ergebnisse in den Evaluationskriterien angenehm, unverändert und unangenehm in Prozentangaben.

3.7.2 Bewertung der Schmackhaftigkeit des Sirups

Die Bewertung des Sirups mit dem Evaluationskriterium unverändert (*no change*) war 47,8% bzw. 34,8% für Bewerter A bzw. B.

Die Bewertung des Sirups nach dem Kriterium angenehm (*pleasant*) war 26,8% bzw. 33,3% für Bewerter A bzw. B, während das Kriterium unangenehm (*unpleasant*) zu 25,4% bzw. 31,9% gewählt wurde (vgl. Diagr. 10). (42)

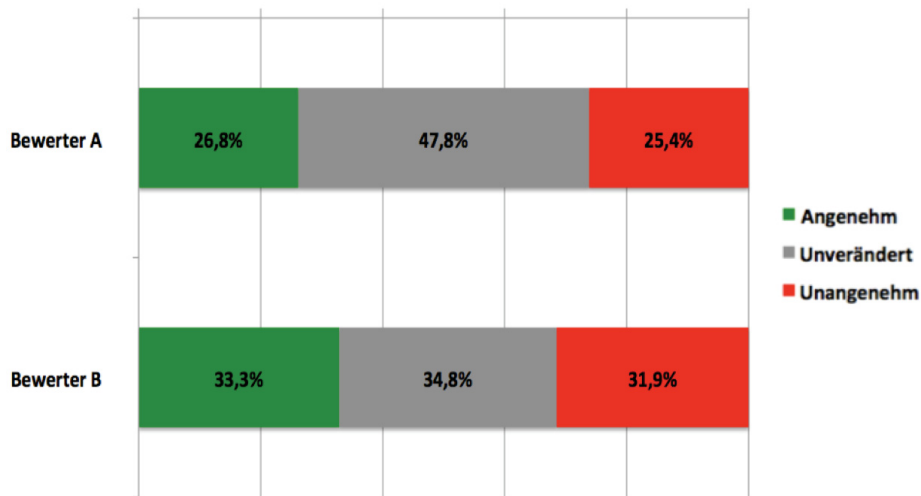


Diagramm 10: Darstellung der Schmackhaftigkeit von Sirup für alle Altersgruppen (N=150) von Bewerter A und B. Einteilung der Ergebnisse in den Evaluationskriterien angenehm, unverändert und unangenehm in Prozentangaben.

Insgesamt wurde beim orodispersiblen Film in ungefähr 70% der Fälle das Evaluationskriterium unverändert (*no change*) beobachtet, während es sich beim Sirup nur in ungefähr 40% der Fälle zeigte. D.h.: Die anderen beiden Kriterien angenehm bzw. unangenehm wurden für den Sirup mit jeweils ungefähr 30% häufiger beobachtet als für den ODF mit 10% (angenehm) bzw. 20% (unangenehm). In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wurde der ODF besser bewertet als der Sirup, da das Evaluationskriterium unangenehm seltener beobachtet wurde. (42)

Der Übereinstimmungsgrad der Gesamtergebnisse der beiden Bewerter wurde nach Cramer's V berechnet. Der Übereinstimmungsgrad liegt zwischen 0 (keine Übereinstimmung) und 1 (perfekte Übereinstimmung). Die Auswertungen von Bewerter A und B waren statistisch vergleichbar und der Übereinstimmungsindex mit $V = 0,44$ für den ODF und $V = 0,58$ für den Sirup war mittel bzw. hochgradig. In Diagramm 11 und 12 ist dargestellt, in welchen Ergebnissen die beiden Bewerter übereinstimmten und in welchen nicht. Die Einschätzungen waren bezüglich des ODF in 71,3% (107/150) der Fälle und bezüglich des Sirups in 67,3% (101/150) der Fälle kongruent. (42)

Schmackhaftigkeit des ODF bewertet von Bewerter 4

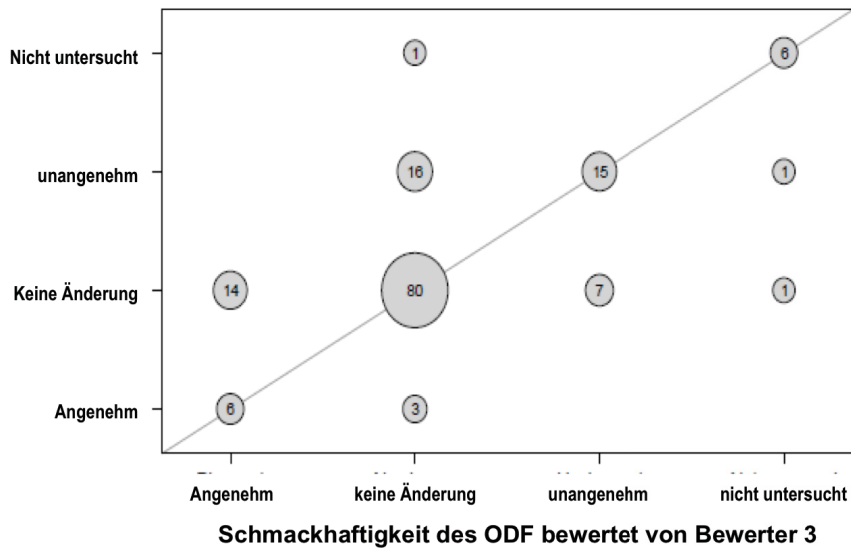


Diagramm 11: Schmackhaftigkeit des ODF für alle Altersgruppen (N=150). Vergleich der Ergebnisse von Bewerter A und B und des Übereinstimmungsgrads. Die diagonale Gerade stellt die übereinstimmenden Ergebnisse der beiden Untersucher in der jeweiligen Einteilung der Ergebnisse in den Evaluationskriterien angenehm, unverändert und unangenehm dar.

Schmackhaftigkeit des ODF bewertet von Bewerter 4

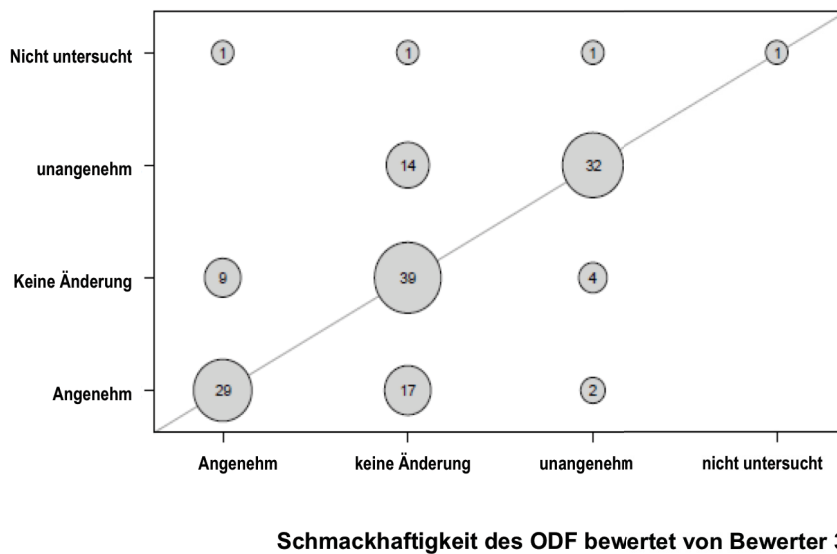


Diagramm 12: Schmackhaftigkeit des Sirups für alle Altersgruppen (N=150). Vergleich der Ergebnisse von Bewerter A und B und des Übereinstimmungsgrads. Die diagonale Gerade stellt die übereinstimmenden Ergebnisse der beiden Untersucher in der jeweiligen Einteilung der Ergebnisse in den Evaluationskriterien angenehm, unverändert und unangenehm dar.

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur besseren Vergleichbarkeit sind in Tabelle 7 die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammengefasst. Es handelt sich um die Hauptergebnisse für Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit.

Zielsetzung	Ergebnisse
Akzeptanz	ODF: 95,3% vs. Sirup: 80,7% Differenz: Δ 14,7% (95%-KI: 7,91%, 21,43%; $p < 0,001$) Nachweis der Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des ODF
Schluckbarkeit	ODF: 70% vs. Sirup: 48,7% Differenz: Δ 21,3% (95%-KI: 11,11-31,55 %; $p < 0,0001$) Nachweis der Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des ODF
Schmackhaftigkeit	ODF <ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung: ca. 71% • Unangenehm: ca. 19,1% Sirup <ul style="list-style-type: none"> • Keine Veränderung ca. 41% • Unangenehm: ca. 29%

Tabelle 7: Zielsetzungen und Ergebnisse der vorliegenden Studie Klingmann und Pohly et al.

3.9 Probleme während des Schluckakts und Sicherheit des ODF

Des Weiteren wurde die Frage nach der Sicherheit für die Applikation der beiden oralen Formulierungen untersucht.

Während der gesamten Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse (*Adverse Events*) beobachtet.

Insgesamt verschluckten bzw. husteten 1,3% (2/150) der Kinder während der Einnahme des Sirups. Beide Ereignisse erfolgten in der Sequenz Sirup \rightarrow ODF in den Altersgruppen AG 1 und AG 2. Während der Einnahme des ODF trat kein Ereignis in Form von „Verschlucken“ oder „Husten“ auf. Des Weiteren soll darauf hingewiesen werden, dass ein Sicherheitsrisiko aufgrund der Größe des ODF (2cm x 3 cm) bei Kindern in AG 1 (2-28 Tage) nicht ausgeschlossen werden kann. Wie beschrieben (vgl. 2.2.6.3), konnte der ODF nicht ohne Probleme in die Wangentasche der Neugeborenen gelegt werden, weshalb nach Anpassung des Studienprotokolls der ODF in Folge in zwei Hälften geteilt und dann in jeweils eine Wangentasche gelegt worden ist. Hierbei wurden keine Sicherheitsrisiken beobachtet, jedoch war insgesamt die Zahl an Studienteilnehmern nicht groß genug, um eine valide Aussage zur Sicherheit treffen zu können.

4. Diskussion

Der *Off-Label* und unlicenzierte Gebrauch von Arzneimitteln dominiert den klinischen Alltag in der Pädiatrie und ist mit dem erhöhten Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden (4,5,7). Daher hat das Wissen um geeignete Darreichungsformen in der Pädiatrie eine hohe Bedeutung. Orodispersible Filme sind feste orale Darreichungsformen und stellen einen neuen vielversprechenden Ansatz für die orale Gabe von Arzneimitteln neben flüssigen und anderen festen oralen Arzneimittelformen dar.

Die Akzeptanz der orodispersiblen Filme ist noch nicht eingehend untersucht worden, und der klinische Gebrauch dieser Arzneimittelform hat sich trotz Zulassung einiger Arzneimittel in den letzten Jahren noch nicht etabliert. Die hier vorgelegte Studie ist die erste Placebo-kontrollierte Studie, welche die Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit von orodispersiblen Filmen im Vergleich zu Sirup bei Neugeborenen und Säuglingen systematisch untersucht. (42)

4.1 Studienaufbau

Ein besonderes Merkmal der vorliegenden Studie ist das gewählte offene, kontrollierte, randomisierte *Cross-over* Design und die statistischen Methoden, welche evidenzbasierte Verfahren mit GCP Kriterien vereinigen. Durch die vorkalkulierte Fallzahlabstimmung wurde eine hohe statistische *Power* (82,3%) erzielt. (60)

Im Vergleich zu der vorliegenden ODF Studie steht eine Studie von Rodd et al. 2011, in welcher erstmals die Akzeptanz von Filmstreifen vs. Sirup an Säuglingen untersucht worden ist (vgl. 1.4.1.1). Das Studienteam von Rodd et al. wählte gleichermaßen ein hochwertiges kontrolliertes randomisiertes *Cross-over* Design. Im Kontrast zu der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Medikamentenstudie (Cholecalciferol als Vitamin D Prophylaxe bei Säuglingen). Die Fallzahl (n = 41) entsprach den zwischen März und Juli 2009 untersuchten Patienten und wurde im Gegensatz zu der vorliegenden Studie nicht im Vorfeld statistisch festgelegt. In einer weiteren Studie (Orlu et al., vgl. 1.4.1.2) wurde im Gegensatz zu der Methodik der vorliegenden Studie und der Studie von Rodd et al. keine Kontrollgruppe untersucht und damit auf den Vorteil von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) verzichtet. Die Ergebnisse der Studie von Orlu et al. geben einerseits eine praktische Orientierung, andererseits stellt das gewählte Studiendesign ein qualitatives Defizit der Studienergebnisse dar, da der Vergleich der neuen Darreichungsform gegenüber dem bestehenden Goldstandard nicht untersucht werden konnte (63).

	Klingmann/ Pohly et al. (42)	Rodd et al. (54)	Orlu et al. (56)
Teilnehmer	150 Patienten: AG 1: 2d-28d AG 2: 29d-5m AG 3: 6m-1j	41 Patienten: 2-4w (entspricht AG 1)	110 Kinder: 6m bis 5j11m (entspricht 8 Kinder in AG 3: 6m-1j)
Design	Kontrollierte randomisierte <i>Cross- over</i> Studie. Placebo- Studie. Fallzahl statistisch im Vorfeld berechnet	Kontrollierte randomisierte <i>Cross- over</i> Studie. Medikamentenstudie. Fallzahl zufällig, Rekrutierung innerhalb März-Juli 2009	Nicht kontrolliertes Design. Placebo-Studie Fallzahl anhand Vorstudien festgelegt
Ergebnisse	ODF besser akzeptiert als Sirup (Überlegenheit)	ODF besser akzeptiert als Siruptropfen	ODF akzeptiert, keine Kontrollgruppe

Tabelle 8: Aufbau und Ergebnisse der verschiedenen Studien im Vergleich. Vergleich der Teilnehmer, des Designs und der Ergebnisse in der vorliegenden Studie von Klingmann/Pohly et. al mit den Studien von Rodd et al. und Orlu et al.

4.2 Akzeptanz und Schluckbarkeit

Die Akzeptanz einer Darreichungsform (vgl. 1.2.3) ist „die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten das Medikament einzunehmen und seines Versorgers, es wie vorgesehen zu verabreichen“ (12).

4.2.1 Definition der Untersuchungskriterien

In den vorgestellten Studien stellte die Akzeptanz einen kombinierten Begriff dar. Dieser wurde jeweils durch unterschiedliche Kriterien gebildet. Daher war der Vergleich der dargestellten Ergebnisse mit denen von Rodd et al. und Orlu et al. vielschichtig und komplex. Eine Ursache dieser Unterschiedlichkeit lag in den unterschiedlichen Altersgruppen, welche in den drei Studien untersucht worden sind. Das Altersspektrum der drei Studien umfasste Neugeborene bis Kinder bis zum 6. Lebensjahr (vgl. Tabelle 8), sodass je nach den in den Studien behandelten Altersklassen die Kriterien angepasst wurden. Ein weiterer Grund lag u.a. darin, dass zur Untersuchung der Akzeptanz bisher weder von der EMA noch von der WHO einheitliche Untersuchungskriterien benannt worden sind, an denen sich Forschungsgruppen orientieren können (vgl. 1.1.3, 1.2.4 und 1.2.6). Die EMA konnte aufgrund fehlenden evidenzbasierten Wissens keine Empfehlungen für die Entwicklung von Darreichungsformen in bestimmten Altersgruppen geben, sondern nur allgemeine Aspekte für die Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen benennen.

In der vorliegenden Studie wurde die Akzeptanz anhand des Schluckvorgangs definiert (vgl. Tabelle 9). Der Sirup bzw. der ODF wurden als akzeptiert angesehen, wenn die Darreichung entweder vollständig oder teilweise geschluckt oder gekaut wurde. Die Schluckbarkeit war gegeben, wenn das Neugeborene oder der Säugling das Präparat vollständig geschluckt hatte.

Evaluationskriterien der Studie Klingmann und Pohly et al. (42)	Definition der Evaluationskriterien der Studie Klingmann und Pohly et al. (42)	Evaluationskriterien der Studie von Rodd et al. (54)	Evaluationskriterien der Studie von Orlu et al. (56)
Akzeptanz	Vollständig geschluckt ohne Überreste oder teilweise geschluckt und/oder gekaut	<i>Infant medication acceptance scale</i> (MAS) nach Kraus 1999: Reaktion bei Gabe Schluckbarkeit Weinen/Schreien Gesichtsausdruck.	<i>Medication acceptance scale</i> nach Kraus 1999: Reaktion bei Gabe Schluckbarkeit Weinen/Schreien Gesichtsausdruck Körperbewegung/Agitation
Schluckbarkeit	Vollständig geschluckt ohne Überrest oder Kauen	Schluckbarkeit in MAS erfragt: Wie viel ist bei der Gabe verloren gegangen?	Schluckbarkeit in MAS erfragt: Wie viel ist bei der Gabe verloren gegangen?
Schmackhaftigkeit	Gesichtsausdruck (positiv, neutral, negativ) und Körpersprache	Gesichtsausdruck Weinen/Schreien in MAS erfragt	Gesichtsausdruck Weinen/Schreien in MAS erfragt
Zusätzliche Untersuchungen	Ausgespuckt, verschluckt, Einnahme verweigert	Elternfragebogen Intention weiterzugeben, einfache/vollständige Verabreichung?	Elternfragebogen und ab 3 Jahren Kinderfragebogen mit hedonischer Gesichterskala

Tabelle 9: Evaluationskriterien der verschiedenen Studien im Vergleich. Vergleich der Evaluationskriterien der Studie von Klingmann und Pohly et al. mit den Studien von Rodd et al. und Orlu et al.

In den Studien von Rodd et al. und Orlu et al. wurde die Akzeptanz größtenteils durch eine MAS hergeleitet (vgl. 1.4.1.1 und 1.4.1.2), welche sich an einer Veröffentlichung von Kraus et al. 1999 (55) orientierte. Dabei ist die Schluckbarkeit innerhalb der MAS ein Teilaspekt der Akzeptanz, wie aus Tabelle 9 hervorgeht, in welcher die einzelnen Untersuchungskriterien der drei Studien verglichen worden sind. Zusammenfassend setzt sich der Akzeptanzbegriff in den anderen beiden Studien (Rodd et al. und Orlu et al.) überwiegend aus allen drei Untersuchungsschwerpunkten der

vorliegenden Studie (Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit) zusammen, während in der vorliegenden Studie Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit als separate Punkte verstanden und ausgewertet wurden.

Zusammenfassend ist die separierte Betrachtung in der vorliegenden Studie präziser als die drei Untersuchungsschwerpunkte unter einen Sammelbegriff zu stellen. Andererseits sind die drei Begriffe inhaltlich konvergent und nur unscharf voneinander zu trennen sind, sodass insgesamt beide Vorgehensweisen logisch erscheinen.

4.2.2 Akzeptanz

In der vorliegenden Studie konnte der finale Endpunkt, die Nichtunterlegenheit in der Akzeptanz eines orodispersiblen Films im Vergleich zu einer altersadaptierten Menge Glukosesirup bei Kindern zwischen 2 Tagen und 12 Monaten, nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte die Überlegenheit der Akzeptanz der orodispersiblen Filme nachgewiesen werden.

Die Studienergebnisse von Rodd et al. präsentierten ebenfalls eine höhere Akzeptanz des ODF gegenüber dem Glukosesirup. In jedem der untersuchten Kriterien innerhalb der MAS überstieg das Ergebnis des Filmstreifens das Ergebnis der Sirup-Verabreichung. (54)

Diese Ergebnisse entsprechen daher den Ergebnissen der vorliegenden Studie, in welcher die statistische Überlegenheit der Akzeptanz des orodispersiblen Films in der AG 1 nachgewiesen worden ist. Der Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Gruppen war sinnvoll, da die AG 1 (2-28 Tage) der vorliegenden Studie vergleichbar mit dem Alter der untersuchten Kinder in der Studie von Rodd et al. war (ca. 14-28 Tage).

Bei der Subgruppenanalyse der verschiedenen Altersgruppen zeigte sich für Säuglinge der AG 2 (29 Tage bis 5 Monate) die Überlegenheit in der Akzeptanz des orodispersiblen Films. Diese Altersgruppe wurde bisher in keiner Studie untersucht und stellt ein Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Studie dar.

Die Studienergebnisse von Orlu et al. zeigten positive Ergebnisse für die Akzeptanz des orodispersiblen Films und entsprechen den Ergebnissen der vorliegenden Studie für Akzeptanz und Schluckbarkeit. Die Bewertung der Akzeptanz nach der *Medication Acceptance Scale* für Kinder unter 2 Jahre zeigte, dass 79% (Bewertung durch die Eltern) bzw. 83% (Bewertung durch das Fachpersonal) der Kinder den ODF akzeptierten. (56) Die Subgruppenanalyse der vorliegenden Studie erbrachte für die Altersgruppe 3 (6 bis einschließlich 12 Monate) eine hohe Akzeptanz, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in der Akzeptanz für die Verabreichung des ODF (88%) im Vergleich zur Akzeptanz der Sirup Verabreichung (86%). Beide Studien zeigen die gleiche Tendenz, dass orodispersible Filme bei Säuglingen gut akzeptiert werden. Jedoch sind die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Altersgruppen nicht direkt vergleichbar, da in den

Ergebnissen von Orlu et al. Säuglinge und Kinder von 6 Monaten bis unter 2 Jahren berücksichtigt wurden und bei genauer Analyse nur 8 von 33 Kindern der AG 3 (6 - 12 Monate) der vorliegenden Studie entsprachen.

Ein Einfluss des Geschlechts auf die Akzeptanz des ODF konnte in der vorliegenden Studie nicht identifiziert werden. Bei der Verabreichung des Sirups zeigte sich hingegen, dass Kinder weiblichen Geschlechts den Sirup weniger gut akzeptiert haben. In den Studien von Rodd et al. und Orlu et al. wurden keine geschlechterspezifischen Unterschiede geschildert. Methodologisch ist ein Geschlechterunterschied nicht plausibel erklärbar, weshalb es sich am ehesten um einen Zufallsbefund handelt.

4.2.3 Schluckbarkeit

Ebenso wie für die Akzeptanz, so konnte für die Schluckbarkeit für die Gesamtpopulation von Kindern zwischen 2 Tagen bis einschließlich 12 Monaten die Nichtunterlegenheit und Überlegenheit des orodispersiblen Films nachgewiesen werden. Die Subgruppenanalyse der Schluckbarkeit in den verschiedenen Altersgruppen zeigte eine höhere Heterogenität der Ergebnisse, wie im Folgenden gezeigt wird.

In der Studie von Rodd et al. wurde im Hinblick auf die Schluckbarkeit der Film anhand der Daten der MAS besser geschluckt als der Sirup (1,9 von 2 für ODF und 1,3 von 2 für Sirup mit $p < 0,001$).

In der vorliegenden Studie korrelierten die Daten nicht mit diesem Ergebnis. Der Sirup wurde in der AG 1 der vorliegenden Studie besser geschluckt als der ODF, obgleich der ODF in der AG 1 besser akzeptiert wurde. Dieses Ergebnis könnte einerseits ein Zufallsbefund sein, oder es könnte hinweisend sein für eine verringerte Schluckbarkeit des ODF in der AG 1 im Vergleich zur Sirup Verabreichung. Andererseits sollte berücksichtigt werden, dass das strikte Studienprotokoll eine Auflösung des ODF innerhalb von 30 Sekunden mit nur vier Schlucken zu trinken vorsah. In *in Vitro* Tests wurde nachgewiesen, dass sich der ODF innerhalb von 30 Sekunden aufgelöst hatte und dass hingegen bei Formung eines Klumpens mehr Zeit für den Zerfall benötigt wurde (42). Diese Zeitspanne könnte in der Praxis zu kurz sein, sodass davon auszugehen ist, dass das restriktive Studienprotokoll in der vorliegenden Studie zu einer verringerten Schluckbarkeit besonders in den AG 1 und 2 geführt hat und dass man außerhalb eines solchen Studiensettings bessere Ergebnisse für eine vollständige Schluckbarkeit erzielen würde. Denn in der Praxis verfügen die Eltern für die Applikation über mehr Zeit (als 30 Sekunden) und können zusätzlich größere Mengen an Trinken geben. Zusätzlich könnte eine erhöhte Schluckbarkeit generiert werden, wenn die Haftung des ODF an der Wangenschleimhaut verbessert werden würde. Dies ist zudem zu empfehlen, um eine erhöhte Sicherheit zu gewährleisten.

In 62% bzw. 65% der Fälle bewerteten die Eltern bzw. die geschulten Fachkräfte in der Studie von Orlu et al., dass der Film komplett geschluckt worden ist - entsprechend unserem ersten Evaluationskriterium „alles geschluckt“. In 15% der Fälle wurde der Film teilweise geschluckt. Diese Ergebnisse stellten den durchschnittlichen Wert von Kindern zwischen 6 Monaten bis unter 6 Jahren dar und zeigten wie in der vorliegenden Studie einen positiven Trend für die Schluckbarkeit. (56) Eine direkte Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist aufgrund der Berücksichtigung unterschiedlicher Altersgruppen nicht gegeben, da in der vorliegenden Studie ausschließlich Kinder bis 12 Monaten untersucht worden sind.

4.2.4 Elternperspektive

Die Akzeptanz eines Arzneimittels ist „die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, das Medikament einzunehmen und seines Versorgers, es wie vorgesehen zu verabreichen“ (12). Es ist daher wichtig, die Perspektive der Eltern zu berücksichtigen und in die Bewertung einfließen zu lassen, da die Eltern ihre Kinder nicht nur besser einschätzen können, sondern im Regelfall die Verabreichung des Arzneimittels alleine vornehmen müssen. Die klinische Bewertung der Applikation ausschließlich durch die Eltern, wie in der Studie von Rodd et al. durchgeführt, ist aufgrund möglicher erhöhter Fehlerquellen nicht zu empfehlen (vgl. 2.2.7.2). Empfehlenswert ist jedoch ein kombiniertes Verfahren, wie in der Studie von Orlu et al. angewendet, in welcher die Bewertung durch geschulte Untersucher und durch die Eltern vorgenommen wurde.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die Perspektive der Eltern nicht objektiv untersucht wurde. Verbesserungspotenzial liegt darin, zusätzlich zu der Bewertung des Fachpersonals den Eindruck der Eltern bzw. Betreuer und der Krankenhauspflege, wie bei Orlu et al., z.B. in Form eines Fragebogens, zu dokumentieren und auszuwerten. In der Studie von Orlu et al. konnte eine hohe Korrelation zwischen den Beobachtungen des klinischen Personals und den Einschätzungen der Eltern gezeigt werden, sodass eine aussagekräftige *Interrater*-Reliabilität erreicht wurde. Diese Vorgehensweise stellt ein qualitativ hochwertiges Design dar und sollte in künftigen Studien Berücksichtigung finden. Folgende wichtige Erkenntnisse konnten durch Einbezug der Perspektive der Eltern gewonnen werden:

In der Studie von Rodd et al. ergab die Auswertung des Elternfragebogens, dass 84,5% der Eltern den Filmstreifen gegenüber dem Sirup präferierten (54).

In der Studie von Orlu et al. waren 58% der Eltern der Meinung, dass der ODF besser sei als ein Arzneimittel in flüssiger Form, während 28% der Meinung waren, dass es keinen relevanten Unterschied bedeuten würde. Des Weiteren waren 98% der Eltern bereit, ein Arzneimittel in Form eines ODF zu verwenden. Als die häufigsten Vorteile wurden die Einfachheit der Verabreichung und das geringe Risiko, dass das Arzneimittel ausgespuckt wird, wahrgenommen. (56)

4.3 Schmackhaftigkeit (*palatability*)

Die Schmackhaftigkeit wurde in der vorliegenden Studie mit einer Stirnkamera festgehalten und die Evaluation der Videos durch zwei unabhängige ärztliche Prüfer durchgeführt. Die Ergebnisse der Schmackhaftigkeit der vorliegenden Studie zeigten einen klaren Vorteil des ODF, da die Reaktion der Kinder bei der Filmverabreichung in mehr Fällen unverändert blieb und im Vergleich zur Sirup Verabreichung als weniger unangenehm bewertet wurde. Das kann a.e. auf die Geschmacksneutralität des ODF zurückgeführt werden, die dem Kind weder missfiel noch zusprach, und daher ohne sichtbare klinische Veränderungen in Mimik und Gestik beobachtet werden konnte, während der Sirup a.e. aufgrund seiner Süße in 30% der Fälle gemocht und in 30% der Fälle abgelehnt wurde. (42) Geschmacksneutralität wird als das „wünschenswerteste Geschmackserlebnis angesehen“ (36). Methodisch waren die Ergebnisse der beiden Untersucher vergleichbar, so wies der Übereinstimmungsgrad der Ergebnisse eine mittel bis hochgradige Korrelation auf, worauf der durchgeführte Cramer's V Test mit „ $V = 0,44$ für den ODF und $V = 0,58$ für den Sirup“ hindeutete. (42)

Die Studie von Rodd et al. berücksichtigte die Untersuchung der Schmackhaftigkeit innerhalb der MAS in den Fragen, ob das Kind während der Einnahme geweint und welchen Gesichtsausdruck es zum Zeitpunkt der Verabreichung hatte (fröhlich bis unglücklich). Die Ergebnisse präsentierten eine ähnliche Tendenz wie in der vorliegenden Studie. Die Neugeborenen haben weniger geweint und zeigten glücklichere Gesichtsausdrücke als während der Verabreichung des Sirups. (54)

Genau wie in der Studie von Rodd et al., so wurde in der Studie von Orlu et al. die Schmackhaftigkeit innerhalb der MAS (vgl. Tabelle 9) berücksichtigt (Gesichtsausdruck, Weinen, Maß an Agitation). Die Ergebnisse wurden nicht wie in der Studie von Rodd et al. im Einzelnen aufgelistet, sodass ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht möglich ist.

Generell ist die Evaluierung der Schmackhaftigkeit bei Kindern sehr komplex. Je jünger die Kinder sind, desto schwieriger ist eine objektive Bewertung. Der CHMP der EMA gibt vor, dass Ergebnisse von Geschmacksstudien an Kindern unter 4 Jahren nur unter Vorbehalt betrachtet werden sollten, da eine bis zu 50%ige Fehlerquote durch verschiedene Einflussfaktoren entstehen kann (12). Diese ist beispielsweise bedingt durch das Studiendesign oder die Länge der Untersuchung, unabhängig von der Schmackhaftigkeit des Arzneimittels (vgl. 1.2.5). Bezüglich des Designs gibt es die Möglichkeit, bei Kleinkindern die Schmackhaftigkeit anhand einer visuellen Analogskala mittels Smileys zu überprüfen. So wurde bei der Studie von Orlu et al. eine hedonische Skala eingesetzt, um das Empfinden der Applikation bei Kindern über 3 Jahren zu erfragen (56). Da sich hingegen Säuglinge und Neugeborene nicht verbal ausdrücken können, entfällt dieses Kriterium zur Evaluierung der Schmackhaftigkeit, sodass nur die klinische Beurteilung bleibt. Allerdings kann der Gesichtsausdruck des Kindes nicht nur aufgrund der Schmackhaftigkeit,

sondern auch aufgrund der Akzeptanz des vorliegenden Arzneimittels entstehen oder aufgrund eines Unbehagens in der vorliegenden Situation. So kann ein Kind, welches aufgrund seiner Krankheit mit reduziertem Allgemeinzustand stationär aufgenommen wurde, zum einem aufgrund seiner Krankheit und zum anderem aufgrund der fremden und ggf. lauten Umgebung des Krankenhauses vermehrt weinerlicher sein und sich unwohl fühlen. Diese Störfaktoren erschweren zusätzlich die Auswertung der Schmachthaftigkeit. Die Reliabilität dieser Beurteilung kann jedoch erhöht werden, wenn Eltern bzw. Betreuer und professionelle medizinische Fachkräfte das Verhalten und Wohlbefinden des Kindes bewerten. Besonders für die Schmachthaftigkeit ist es sinnvoll, die Eltern zu befragen, da diese am ehesten subtile Unterschiede im Verhalten des Neugeborenen oder des Säuglings wahrnehmen können. (12) In der Studie von Rodd et al. wurden die Applikationen außerhalb der Klinik bei meist gesunden Kindern über einen Zeitpunkt von drei Wochen für jede Darreichungsform durchgeführt, während in der vorliegenden Studie eine einmalige Verabreichung erfolgte und die unbekannte Umgebung im Krankenhaus, die Untersuchung durch eine ihnen fremde Person sowie ggf. der akute Krankheitszustand des Säuglings Störfaktoren darstellen können. Letztendlich ist die Untersuchung der Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmachthaftigkeit in beiden Untersuchungssettings wertvoll, da eine Arzneimittelgabe sowohl in gewohnter Umgebung Zuhause durch die Eltern als auch in einer fremden Umgebung durch fremde Menschen erfolgen kann und daher eine hohe Schmachthaftigkeit auch unter herausfordernden Momenten eine entlastende Rolle spielt. Des Weiteren kann die Gabe sowohl bei kranken sowie gesunden Säuglingen erfolgen (letztere z.B. im Rahmen der Vitamin D Prophylaxe). Es sollte daher vermieden werden, das Untersuchungskollektiv zu selektieren.

Die Fragestellungen zur Schmachthaftigkeit, welche innerhalb der MAS bei Rodd et al. bzw. Orlu et al. gestellt wurden, geben einen groben Überblick über die Schmachthaftigkeit. Sie erreichen jedoch nicht die Genauigkeit, die nach Auswertung der in der vorliegenden Studie verwendeten Evaluationskriterien für Schmachthaftigkeit (vgl. 2.2.7.2) entsteht. In Bezug zur Auswertung und Durchführung existieren aus Sicht unseres Forschungsteams aktuell keine objektiveren Mittel zur Evaluierung der Schmachthaftigkeit als die videogestützte Analyse durch geschultes klinisches Personal, wie sie im Gegensatz zu den anderen beiden Studien in der vorliegenden Studie Verwendung fand. Mittels Videographie konnte sich der Untersucher mit größerer Aufmerksamkeit auf die Evaluationskriterien für Akzeptanz und Schluckbarkeit konzentrieren und war nicht dadurch vereinnahmt, gleichzeitig auf die Schmachthaftigkeitskriterien zu achten, wodurch präzisere und damit validere Ergebnisse erzielt worden sind.

4.4 Zeitraum und *Carry-over* Effekt

Die Darreichung von Glukosesirup und dem Filmstreifen wurde in der Studie von Rodd et al. täglich und je Darreichungsform insgesamt über 3 Wochen durchgeführt, sodass die Studienlänge ungefähr sechs Wochen betrug. Der Eindruck der Eltern in Bezug zur jeweiligen Darreichungsform wurde am Ende der dreiwöchigen Einnahmeperiode festgehalten. Somit konnten im Gegensatz zu der vorliegenden Studie viele Verabreichungen in die Bewertung einbezogen werden. Da die Bewertung der jeweiligen Verabreichung am Ende der dreiwöchigen Einnahmeperiode stattgefunden hat, konnte aufgrund der längeren Einnahmeperiode ein Einfluss der Einschätzung der ersten Darreichungsform auf die Einschätzung der zweiten Darreichungsform minimiert werden, da der Abstand zwischen beiden Evaluationszeitpunkten drei Wochen betrug und somit nach Rodd et al. eine Minimierung des „*psychological carryover*“ erreicht wurde. (54)

In der vorliegenden Studie hingegen wurden beide Darreichungen innerhalb von 15 Minuten appliziert. Im Vergleich zu unseren Vorstudien mit Minitabletten war dieser zeitliche Abstand ausreichend. Die Ergebnisse bzgl. der ODF-Gabe in der ersten und zweiten Periode waren vergleichbar, sodass hier kein signifikanter *Carry-over* Effekt vorliegt. Die Akzeptanz der Sirup Verabreichungen in der zweiten Periode im Vergleich zur ersten Periode war hingegen signifikant reduziert (33), was wir als möglichen *Carry-over* Effekt der ODF Verabreichung auf die Sirup Verabreichung interpretierten. Auf das Gesamtergebnis hatte dieser Effekt jedoch keine relevante Auswirkung, da die Überlegenheit in der Akzeptanz des ODF im Vergleich zum Sirup unter ausschließlicher Betrachtung der Ergebnisse der Periode 1 (d.h. ohne möglichen *Carry-over* Effekt) nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse der ersten Periode beschreiben demnach dieselbe Tendenz wie die Gesamtergebnisse, welche alle Perioden und daher mögliche *Carry-over* Effekte miteinschließen würden (vgl. 3.5).

4.5 Größe des ODF

Anfangs war das Studienteam der Ansicht gewesen, dass die Maße eines orodispersiblen Films von 2cm x 3cm für Säuglinge unter einem Jahr gut geeignet sind. Dieselben Maße wurden ebenfalls von Orlu et. al verwendet. Der Grund für die Wahl dieser Größe lag darin, dass es sich um ein handelsübliches Format handelte und eine mögliche Größe für einen durchschnittlichen Säuglingsmund darstellte. Wie beschrieben (vgl. 2.2.6.3), waren die Maße des orodispersiblen Films von 2cm x 3cm in der Praxis zu groß für die orale Applikation bei den initial untersuchten Neugeborenen. Diese Beobachtung hatte zur Folge, dass das Studienprotokoll nach Einreichung und Genehmigung eines *Substantial Amendments* durch die Ethikkommission Düsseldorf geändert wurde und das Studienteam ab dem Neunten der 150 Patienten den ODF halbierte und die beiden Hälften zeitgleich in die rechte und linke Wangentasche legte.

In der Studie von Orlu et al. hatten die verwendeten Filme mit 2cm x 3cm die gleiche Größe wie in der vorliegenden Studie. Jedoch wurden die Filme für die Verabreichung nicht geteilt, während wir auch in der entsprechenden AG 3 (6 bis einschließlich 12 Monate) eine Teilung des ODF nach Genehmigung des *Substantial Amendments* vornahmen. Insgesamt war die Akzeptanz des nicht geteilten ODF in der Studie von Orlu et al. hoch, sodass dies hinweisend auf die Akzeptanz von orodispersiblen Filmen ist mit der Größe von 2cm x 3cm für Säuglinge mit 6 Monaten bis unter 2 Jahren. Jedoch ist das Herbeiziehen der Ergebnisse von Orlu et al. zur Bewertung der Akzeptanz für Säuglinge mit 6 bis 12 Monaten nur eingeschränkt möglich. Dies hängt mit dem von Orlu et al. gewählten Studiendesign zusammen. Die jüngste Altersgruppe war zwischen 6 Monaten und einem Jahr alt und damit vergleichbar mit der Altersgruppe 3 der vorliegenden Studie. Allerdings untersuchten Orlu et al. in dieser AG nur acht Kinder auf die Akzeptanz der Filmpräparate. (56) Es ist evident, dass aufgrund der niedrigen Anzahl an Studienteilnehmern das Ergebnis in dieser Altersgruppe keine zuverlässige Aussage über die klinische Bedeutung für die Gesamtpopulation dieser Altersgruppe treffen kann und eine Verallgemeinerung der Ergebnisse eine unzuverlässige Extrapolation wäre. (64)

Aus der Studie von Rodd et al. geht nicht hervor, welche Form, Größe und galenische Zusammensetzung der verabreichte Filmstreifen hatte, sodass hier keine weiteren Vergleiche zu der vorliegenden Studie mit orodispersiblen Filmen gezogen werden können.

Wir kommen demnach zu der Schlussfolgerung, dass für Kinder der AG 1 (2 bis 28 Tage) die Filme von 2cm x 3cm, welche als ganzer Film appliziert werden, nicht geeignet sind und dass eine Einschätzung aufgrund der mangelnden Datenlage für Kinder der AG 2 (29 Tage bis 5 Monate) und AG 3 (6 bis einschließlich 12 Monate) nicht möglich ist. Durch das Teilen der orodispersiblen Filme in der Mitte erhielten die Filme eine Größe von 2cm x 1,5cm pro Filmseite. Gemäß unseren Ergebnissen wurde der ODF mit diesen Maßen uneingeschränkt von allen Altersgruppen akzeptiert.

4.6 Vollständiges Schlucken

Das Evaluationskriterium 2 für den ODF wurde definiert als „teilweise geschluckt oder gekaut“. Bei Analyse dieses zweiten Kriteriums konnte festgestellt werden, dass alle Kinder von AG 1 oder AG 2 den ODF teilweise geschluckt, aber nicht gekaut haben. Das bedeutet, dass der ODF nach der Platzierung in der Wangentasche nicht vollständig an dieser haften blieb, sondern sich von dieser löste und als klumpige Masse entweder an der Mutterbrust oder der Trinkflasche zum Vorschein kam. Das geschah ebenfalls in AG 3, wobei im Gegensatz zu AG 1 und 2 der ODF in AG 3 zusätzlich häufig gekaut worden ist.

Für nachfolgende Studien sollte diskutiert werden, das Evaluationskriterium 2 „teilweise geschluckt oder gekaut“ zu trennen, bzw. es sollte die Frage nach der Notwendigkeit des Kriteriums „Kauen“

bei orodispersiblen Verabreichungen gestellt werden. Dieses Kriterium wurde in den vorangegangenen Minitablettenstudien eingeführt und in dieser Studie weitergeführt, um eine Vergleichbarkeit zu den Vorstudien zu gewährleisten. Bei manchen Arzneimittelformen sollen die Wirkstoffe nicht direkt mit dem Speichel der Mundhöhle bzw. der Schleimhaut in Kontakt kommen. Durch Kauen kann demnach z.B. eine beschichtete Tablette, in welcher der Wirkstoff für die anfängliche Passage des Gastrointestinaltrakts geschützt werden soll, zerstört werden. Daher war es in diesem Fall von Bedeutung zu wissen, wie viele Kinder die Tabletten gekaut haben. (39,40,59) Da im Gegensatz dazu bei orodispersiblen Filmen die Auflösung des Arzneimittels im Mund bereits erwünscht ist, ist das Kauen des Films für die Applikation unproblematisch. In den Studien von Rodd et al. und Orlu et al. fand diese Unterscheidung ebenfalls keine Verwendung.

4.7 Sicherheit

Aufgrund der Patientenzahl und des kurzen Untersuchungszeitraums der vorliegenden Studie ist es nicht möglich, abschließend über die Sicherheit des ODF zu urteilen. Während der gesamten Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Zwei Kinder haben sich an dem Sirup verschluckt und mussten Husten. Für den orodispersiblen Film wurden keine UAWs bzw. Ereignisse wie Würgen, Husten und Verschlucken beobachtet.

In der Studie von Rodd et al. wurde kein Ereignis beobachtet, in dem der ODF verschluckt oder gewürgt wurde (54). In der Studie von Orlu et al. wurde von zwei Ereignissen berichtet, bei denen Kinder gewürgt bzw. erbrochen haben, wobei die Untersucher diese Beobachtung auf die vorliegende Grunderkrankung und nicht auf die Verabreichung des Films bezogen haben (56). Es ist nicht ersichtlich, um welche genaue Altersgruppe (6 Monate bis 5 Jahre und 11 Monate) es sich bei den beiden Vorfällen gehandelt hat.

Nach aktuellem Wissensstand und im Rahmen dieser Ergebnisse stellen ODFs eine sichere Darreichungsform dar. Zur finalen Prüfung der Sicherheit sind jedoch weitere Studien notwendig.

4.8 Ausblick

Die Prüfung der Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit untersuchte verschiedene Aspekte einer Verabreichung, deren Ergebnisse miteinander korrelieren und nicht scharf voneinander zu abzugrenzen sind. Dies zeigte der Vergleich zu den anderen Studien. In Anbetracht der zu erwartenden zunehmenden Zulassungen von orodispersiblen Arzneimittelformen und der hier vorgestellten Erkenntnisse sollte der CHMP der EMA standardisierte Akzeptanzkriterien zur Untersuchung orodispersibler Filme definieren. Das „*Reflection Paper*“ (12) und die Richtlinie „*Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*“ (13) geben zwar eine Richtschnur, welche Eigenschaften eine gute Darreichungsform haben sollte (vgl. 1.2.4-1.2.6). Eine klare Anleitung für pharmazeutische Unternehmen zur Untersuchung dieser Eigenschaften wird

jedoch nur lückenhaft gegeben und im Allgemeinen gehalten, sodass weiterhin das Bedürfnis nach eindeutigeren Kriterien bestehen bleibt, insbesondere zur Beurteilung eines ODF. Diese Unklarheiten sind v.a. ursächlich für den Mangel an pädiatrischen, klinischen Studien und daraus resultierenden evidenzbasiertem Wissen (vgl. 1.1.3) und definieren daher einen Forschungsgegenstand, dem künftig durch wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn entsprochen werden sollte.

Der nächste Schritt in der klinischen Entwicklung orodispersibler Filme für pädiatrische Patienten sind Studien mit aktiven pharmazeutischen Wirkstoffen, da in der vorliegenden Studie ausschließlich Placebo-Präparate verwendet wurden. Des Weiteren sind Langzeitstudien mit mehrfachen Verabreichungen und mit Kindern sämtlicher Altersgruppen wichtig zur Bestätigung der Ergebnisse. In künftigen Studien sollten Filme unterschiedlicher Größe getestet werden, insbesondere kleinere Filmgrößen. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass orodispersible Filme mit der Größe von 2cm x 3cm für Neugeborene unter 29 Tagen nicht geeignet sind. Zur Anwendung dieser Filmgrößen an Säuglinge zwischen 29 Tagen und einem Jahr ist weiteres evidenzbasiertes Wissen erforderlich. Die Teilung eines ODF in zwei Filmhälften mit je 2cm x 1,5cm und die gleichzeitige Verabreichung in beide Wangentaschen wurden in der vorliegenden Studie untersucht und stellen gemäß unserer Studienergebnisse eine gute und sichere Verabreichungsform dar. Für Studien mit pharmakologischen Wirkstoffen sollte die optimale Filmgröße für Neugeborene und Säuglinge ermittelt werden. Wichtige Komponenten bestehen dabei in der Größe des Säuglings und der erforderlichen Wirkstoffmenge, da zu große Filme nicht verabreicht werden können, zugleich aber die bereits limitierte Wirkstoffdosis eine bestimmte Filmgröße voraussetzt. Zusammenfassend sind ODFs nicht für alle Wirkstoffklassen geeignet. Die Limitierung der Wirkstoffdosis ist für das antibiotische Medikamentenspektrum eine große Herausforderung, da die Dosierung eines orodispersiblen Films auf 50 bis 60mg eines aktiven Inhaltsstoffs limitiert ist (vgl. 1.3.3), sodass eine antibiotische Therapie bei den häufigen infektiologischen Krankheitsbildern in der Pädiatrie vermutlich nicht unter das Behandlungsspektrum von orodispersiblen Filmen fallen wird. Neben der Limitierung der Dosierung spiegelt sich eine weitere Herausforderung in den höheren Produktionskosten und in der möglicherweise erforderlichen Geschmacksmaskierung wider, da durch letztere der Wirkstoffanteil zusätzlich verringert wird. (42)

Ein weiterer noch zu erforschender Studienansatz wäre die Untersuchung der Akzeptanz von orodispersiblen Filmen bei geriatrischen Patienten. Studien in dieser Hinsicht sind von unserer Forschungsgruppe, geleitet von Frau Dr. Viviane Klingmann, in Planung.

Das Paradigma der Überlegenheit flüssiger Darreichungsformen gegenüber festen Darreichungsformen konnte durch die hier vorgestellten Ergebnisse der vorliegenden Studie erneut überwunden werden. Entsprechend stellen orodispersible Filme eine aussichtsreiche, sichere und moderne orale Applikationsform für Neugeborene und Säuglinge dar.

5. Schlussfolgerung

In der vorliegenden kontrollierten, randomisierten *Cross-over* Studie wurde die Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit eines ODF mit dem bisherigen Goldstandard der pädiatrischen Darreichungsformen (Glukosesirup) an 150 Neugeborenen und Säuglingen verglichen.

Die Studie konnte die Nichtunterlegenheit und zum Teil die Überlegenheit der Akzeptanz, Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit des ODF im Vergleich zu Sirup nachweisen. Der ODF stellt für Säuglinge und Neugeborene eine sichere und zuverlässige Darreichungsform dar. Die Ergebnisse eröffnen die Perspektive, dass ODF unter den festen oralen Applikationsformen einen mindestens gleichwertigen Stellenwert wie flüssige Medikamente haben sollten.

Es konnten bestehende Wissenslücken geschlossen werden, um künftig sichere, kind- und altersgerechte Darreichungsformen auf Grundlage von evidenzbasiertem Wissen zur Verfügung stellen zu können. Ein Alleinstellungsmerkmal dieser Studie ist die Erschließung von evidenzbasiertem Wissen über die Akzeptanz von ODF für Säuglinge von ein bis sechs Monaten, da diese Altersgruppe bisher nicht in Vorstudien berücksichtigt worden ist. Zudem werden erstmals aussagekräftige Ergebnisse für Säuglinge von sechs bis zwölf Monaten geboten.

Basierend auf den hier vorgestellten Grundlagen sollten weitere Forschungen mit aktiven pharmazeutischen Arzneistoffen durchgeführt werden. Ziel dieser Forschung ist es, den *Off-Label* und unlicenzierten Gebrauch von Arzneimittelgaben in der Pädiatrie zu minimieren, um Kindern aller Altersgruppen evidenzbasierte, sichere, zuverlässige und altersgerechte Arzneimittel zur Verfügung zu stellen.

6. Literaturverzeichnis

1. EMA: The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation.
2. Speer C. Pädiatrie. 4., überarb. Aufl. Springer; 2013.
3. Off-Label-Use - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 5. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use/>
4. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 1. September 2005;164(9):552–8.
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.* 8. Januar 2000;320(7227):79–82.
6. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson M, Lloyd BW, u. a. Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. Februar 2003;17(4):571–5.
7. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1. September 1999;88(9):965–8.
8. The European Parliament and the Council. Regulation (EC) No 1901/2006. *Off J Eur Union.* 2006. [Internet]. [zitiert 23. April 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>
9. Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children EMEA. 2004.
10. Frakking F, van der Lee J, Klassen T, Offringa M. Survey of current guidance for child health clinical trials. *Stand Res Child StaR Child Health Proj.* 2011;
11. Smyth RL. Research with children: Paediatric practice needs better evidence—gained in collaboration with parents and children. *BMJ.* 9. Juni 2001;322(7299):1377–8.
12. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/ PEG/194810/2005. 2006.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/ QWP/805880/2012 Rev. 2. 2013.
14. Smyth RL, Weindling AM. Research in children: ethical and scientific aspects. *The Lancet.* 1999;354:SII21–4.
15. Weltärztebund (WMA) Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Oktober 2013;10.
16. EMA: ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.

17. Foster C. Why do research ethics committees disagree with each other? *J R Coll Physicians Lond.* August 1995;29(4):315–8.
18. Bergander B. Stand und Entwicklung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 2007.
19. Klingmann V. Investigation of the suitability of three oral dosage forms for small children of different age groups. Universität Düsseldorf; 2014.
20. Mayatepek E (Herausgeber). Pädiatrie. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2007.
21. WHO. Development of paediatric medicines: points to consider in pharmaceutical development, QAS/08.257/Rev.3. 2011.
22. Krause J, Breitzkreutz J. Improving Drug Delivery in Paediatric Medicine. *Pharm Med.* 1. August 2008;22:41–50.
23. Anonymous. Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [zitiert 1. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
24. Magnus D. Medizinische Forschung an Kindern: rechtliche, ethische und rechtsvergleichende Aspekte der Arzneimittelforschung an Kindern. Mohr Siebeck; 2006. 356 S.
25. Zisowsky J, Krause A, Dingemans J. Drug Development for Pediatric Populations: Regulatory Aspects. *Pharmaceutics.* 29. November 2010;2(4):364–88.
26. EMA: Report on the experts round table on the difficulties related to the use of new medicinal products in children held on 18 December 1997.
27. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation - Google-Suche [Internet]. [zitiert 5. Mai 2020]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003693.pdf/+&cd=1&hl=de&ct=clnk&gl=ch&client=firefox-b-e
28. Better medicine for children. Progress Report On The Paediatric Regulation (EC) N°1901/2006. 2013.
29. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union: Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. *Abl. Nr. L 121/34* vom 01.05.2001.
30. Paediatric investigation plans | European Medicines Agency [Internet]. [zitiert 2. Januar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
31. State of Paediatric Medicines in the EU 10 years of the EU Paediatric Regulation Report

- from the Commission to the European Parliament and the Council. COM (2017) 626. 2017.
32. 10-year Report to the European Commission General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation¹.
 33. Anonymous. EMA Cluster activities. Paediatric medicinal products. [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [zitiert 23. April 2020]. Verfügbar unter:
<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/cluster-activities>
 34. European Medicines Agency and European Commission (DG Health and Food Safety) action plan on paediatrics. 2018.
 35. Busemann M. Einfluss sensorischer Sensitivität und Erfahrungen auf Lebensmittelpräferenzen in den ersten Lebensjahren. Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg Fakultät Life Sciences Department Ökotrophologie; 2007.
 36. Thabet Y, Klingmann V, Breitzkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *J Clin Pharmacol*. 58(S10):S26–35.
 37. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LTW. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Dezember 2003;92(12):1486–9.
 38. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
 39. 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*. 1. März 2012;97(3):283–6.
 40. 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*. 1. Dezember 2013;163(6):1728-1732.e1.
 41. Yin HS, Dreyer BP, Moreira HA, van Schaick L, Rodriguez L, Boettger S, u. a. Liquid Medication Dosing Errors in Children: Role of Provider Counseling Strategies. *Acad Pediatr*. 2014;14(3):262–70.
 42. Viviane Klingmann, MD, PhD; Christoph Emanuel Pohly, MD; Thomas Meissner, MD, PhD; Ertan Mayatepek, MD, PhD; Andreas Möltner, PhD; Kathrin Flunkert; Jörg Breitzkreutz, PhD; Hans Martin Bosse, MD, PhD, MME. Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants. 2020.
 43. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci*. 30. Juli 2015;75:2–9.
 44. Hoffmann EM, Breitenbach A, Breitzkreutz J. Advances in orodispersible films for drug

- delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 1. März 2011;8(3):299–316.
45. Preis M, Woertz C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Oromucosal film preparations: classification and characterization methods. *Expert Opin Drug Deliv.* 1. September 2013;10(9):1303–17.
 46. Overview on fast dissolving films; Subash Kumar, Basani Gavaskar, Guru Sharan [Internet]. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; 2010. Verfügbar unter: <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol2Suppl3/665.pdf>
 47. Augmentin Duo-Trio Forte Kompendium [Internet]. [zitiert 5. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://compendium.ch/product/1366049-augmentin-duo-plv-457-mg-f-susp/mpro>
 48. EMA: Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 2010.
 49. Europäisches Arzneibuch [Internet]. [zitiert 5. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-40-2012/europaeisches-arzneibuch>
 50. European Pharmacopoeia Commission. Oromucosal Preparations. In *European Pharmacopoeia*. 7.4 edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM); Strasbourg, France; 2012. p. 4257-9.
 51. Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children (Protocol) Lajoinie A, Janiaud P, Henin E, Gleize JC, Berlion C, Nguyen KA, Nony P, Gueyffier F, Maucourt-Boulch D, Kassaï Koupaï B. Assessing the effects of solid versus liquid dosage forms of oral medications on adherence and acceptability in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012783. DOI: 10.1002/14651858.CD012783.
 52. Best Inventions of 2002 - TIME. *Time* [Internet]. [zitiert 14. Januar 2019]; Verfügbar unter: http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1934259_1934672_1934708,00.html
 53. Lepage M-C, Moisan J, Gaudet M. What do Québec children eat during their first six months? *Can J Diet Pract Res Publ Dietit Can Rev Can Prat Rech En Diet Une Publ Diet Can.* 2004;65(3):106–13.
 54. Rodd C, Jean-Philippe S, Vanstone C, Weiler H. Comparison of 2 vitamin D supplementation modalities in newborns: adherence and preference. *Appl Physiol Nutr Metab.* 16. Mai 2011;36(3):414–8.
 55. Kraus, D.M., Stohlmeyer, L.A., and Hannon, P.R. Infant acceptance and effectiveness of a new oral liquid medication delivery system. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56(11): 1094–1101. PMID:10385456. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56(11): 1094–1101. PMID:10385456.; 1999.
 56. Orlu M, Ranmal SR, Sheng Y, Tuleu C, Seddon P. Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children. *Drug Deliv.* 1. Januar 2017;24(1):1243–8.
 57. Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitzkreutz 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.
58. Linderskamp H. Randomisierte, einfach dosierte cross-over Studie zur Untersuchung der Eignung einer Verabreichung von mehreren Plazebo-Minitabletten bei kleinen Kindern. [Düsseldorf]: Universität Düsseldorf; 2018.
59. Klingmann V, Linderskamp H, Meissner T, Mayatepek E, Moeltner A, Breitzkreutz J, u. a. Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 1. Oktober 2018;201:202-207.e1.
60. Liu J, Hsueh H, Hsieh E, Chen JJ. Tests for equivalence or non-inferiority for paired binary data. *Stat Med.* 30. Januar 2002;21(2):231–45.
61. ICH: Guideline for good clinical practice [Internet]. 2016 Nov [zitiert 5. Mai 2020] S. 66. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
62. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [Internet]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf
63. Stang A. Randomized Controlled Trials—an Indispensable Part of Clinical Research. *Dtsch Arztebl Int.* September 2011;108(39):661–2.
64. Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. *Dent Press J Orthod.* 2014;19(4):27–9.

7. Anlagenverzeichnis

7.1 Studienprotokoll

Protocol

A Randomized, Single-dose, Cross-over Study to Investigate the Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants

Protocol Number: 2015 – 001 (Version 3)

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

Investigator Initiated Trial

Principal Investigator:

Dr. med. Viviane Klingmann

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie

Universitätsklinik Düsseldorf

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

In collaboration with:

Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Heinrich-Heine Universität

Universitätsstraße 1

40225 Düsseldorf

Düsseldorf, 03.04.2017

Confidential

Summary Information

Title: A Randomized, Single-dose, Cross-over Study to Investigate the Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants

Protocol Number: 2015-001

Principal Investigator and Protocol Author: Dr. med. Viviane Klingmann
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Co-Investigator and Protocol Author: 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
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf

Statistician: Dr. phil. Andreas Möltner
Dipl.-Mathematiker, Dipl.-Psychologe
Im Neuenheimer Feld 346
69120 Heidelberg

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.....	8
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.....	14
4	Ethics.....	15
4.1	Ethics Review.....	15
4.2	Ethical Conduct of the Study.....	16
4.3	Participant Information Sheet and Informed Parental Consent Form	16
4.4	Participant Liability Insurance.....	16
5	Objectives.....	16
5.1	Primary Objectives.....	16
5.2	Secondary Objectives.....	17

6	Examination Plan.....	17
6.1	Design.....	17
6.2	Population.....	17
6.2.1	Source and Number of Participants	17
6.2.2	Inclusion Criteria.....	17
6.2.3	Exclusion Criteria.....	18
6.2.4	Participants Withdrawal Criteria.....	18
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.....	19
6.3.3	Accountability of Investigation Supplies.....	20
6.3.4	Storage and Clinical Supplies.....	20
6.3.5	Precautions.....	20
6.4	Examination Schedule.....	20
6.4.1	Selection and Screening Phase.....	20
6.4.2	Participant Numbering Procedure.....	20
6.4.3	Randomisation Procedure.....	21
6.4.4	Examination Phase.....	21
	6.4.4.1 Application and Assessment.....	21
7	Evaluation Criteria.....	22
7.1	Evaluation Variables.....	22
7.1.1	Acceptability and Swallowability	22
	7.1.1.1 Orodispersible Film	22
	7.1.1.2 Glucose-Syrup.....	22

7.1.2	Palatability	23
7.2	Safety Variables.....	24
7.2.1	Possible Risks.....	24
7.2.2	Adverse Events.....	24
7.2.3	Serious Adverse Events.....	25
8	Statistical Evaluation.....	26
8.1	Sample Size and Statistical Analysis.....	26
8.2	Populations, Demographics.....	26
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	28
13	Publication of Data and Protection of Trade Secrets	29
14	References.....	30

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

Glossary

AE	Adverse Event Adverse
AMG	Arzneimittelgesetz
CDMS	Clinical Data Management System
CRF	Case Report Form
eCRF	Electronic Case Report Form
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	Koordinationszentrum für Klinische Studien
mm	Millimetre (s)
ml	Millilitre (s)
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 Acceptability of an Orodispersible Film Compared to Syrup in Neonates and Infants

1.2 Objectives

1.2.1 Primary Objective

To demonstrate non-inferiority in acceptability of an orodispersible film in comparison to an age adapted amount of glucose-syrup in children between 2 days and 12 months.

1.2.2 Secondary Objectives

To compare acceptability of an orodispersible film and of an age adapted amount of glucose-syrup in subsets of children aged 2 days to 28 days, 29 days to 5 months inclusive and 6 months to 12 months inclusive.

To compare swallowability of an orodispersible film and of an age adapted amount of glucose-syrup in subsets of children aged 2 days to 28 days, 29 days to 5 months inclusive and 6 months to 12 months inclusive.

To compare the palatability of an orodispersible film and syrup.

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 agreeing to the participation of their child in this study.

To identify reasons why approached parents are not willing to agree to the participation of their child in this study.

1.3 Design

This study will be performed in a single-centre, open, randomised, single dose, two-way cross-over design with age-stratification into three groups. The first group (aged 2 days to 28 days) will receive one orodispersible film 2 x 3 cm and 0.5 ml of glucose-syrup in the order assigned by randomization. The second and third group (aged 29 days to 5 months and 6 months to 12 months inclusive) will also receive one orodispersible film 2 x 3 cm but 3 ml of glucose-syrup in the order assigned by randomization.

1.4 Population

The parents of approximately 350 children aged between 2 days and 12 months, inclusively, as inpatients or outpatients of the Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology and the Department of Obstetrics and Gynaecology, 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. 50 children per sub-group (150 children in total) that meet the in-/exclusion criteria will be enrolled and randomised to the order of the application of the orodispersible film and the syrup.

1.5 Formulations under Examination

Orodispersible film 2 x 3 cm (without active ingredient)
Glucose-syrup 15%, 0.5 or 3 ml (without active ingredient)

1.6 Examination Plan

After provision of detailed oral and written information about the study, its relevance, benefits and risks to the parents the signed Informed Consent Form will be obtained from the parents. 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 torch the children will receive either the orodispersible film with a drink of the parent's choice (milk, tea, water, fruit juice, Maltodextrin) or 0.5 respectively 3 ml of the glucose-syrup administered with an oral syringe without any additional drink. The process of deglutition and physical reactions will be observed and the result of swallowing assessed by oral inspection. As soon as the child is ready for the second part of the examination, the administration and assessment procedure will be repeated with the other formulations.

The following evaluation criteria will be assessed:

Acceptability and Swallowability:

Orodispersible film:

- Everything Swallowed
 - which implies that no chewing and no manipulation with the tongue took place during deglutition and no residuals of the orodispersible film were found during oral inspection
 - interpreted as accepted and swallowed
- Chewed / partially swallowed
 - which implies that chewing and/or manipulation with the tongue was observed before deglutition or that the whole or parts of the orodispersible film were found during oral inspection
 - interpreted as accepted but not swallowed
- Spat out
 - which means that no deglutition took place and that most parts of the orodispersible film are no longer in the child's mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed

- Inhaled / coughed
 - which means that the orodispersible film was inhaled or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take / termination of the examination by the parents
 - which implies that the child didn't allow the investigator to administer the orodispersible film into the mouth or that the parents didn't allow the investigator to place the orodispersible film in the child's mouth for any reason after having signed the informed consent
 - interpreted as not accepted and not swallowed

Glucose-syrup:

- Everything swallowed
 - which means that no liquid was left in the mouth and no drops left the mouth
 - interpreted as accepted and swallowed
- Partially swallowed
 - which means that the child didn't swallow completely due to a small runlet flowing out of the mouth or a leftover in the pipette
 - 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
- Inhaled / coughed
 - which means that the syrup was inhaled or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take / termination of the examination by the parents
 - which implies that the child didn't allow the investigator to place the pipette 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 or that the parents didn't allow the investigator to place the pipette in the child's mouth for any reason after having signed the informed consent
 - interpreted as not accepted and not swallowed

Palatability:

	Criterion		Interpretation
①	Pleasant	Positive hedonic pattern	Tongue protrusion, smack of mouth and lips, finger sucking, corner elevation
②	No change	Neutral	Neutral mouth movements (irregular and involving lips)
③	Unpleasant	Negative aversive pattern	gape, nose wrinkle, eye squinch, frown, grimace, head shake, arm flail

Palatability will be documented by videotaping.

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 the child will enter the study. After another verification of the in- and exclusion criteria the two 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 affects the sample size of this clinical study. Based on an acceptance rate of the syrup of 0.776 in our previous clinical studies^{1,2,3} investigating the acceptability of "uncoated 2 mm mini-tablets" and "syrup" in newborn, infants and toddlers (protocol numbers 2010-001 and 2012-001), we assume that the acceptability of the orodispersible film was comparable to that of the syrup. We assume, that the proportion of children who are able to swallow the investigated formulation "orodispersible film" will not undercut this mean value by more than 10%-points (non-inferiority design). In the previous studies we found a correlation of 0.336 for swallowing "syrup" and "uncoated 2 mm mini-tablet". Based on the sample size formula approach of Liu et al.⁴, the non-inferiority study design, a cross-over design and the correlation of the formulations under investigation a power of 0.832 was calculated for a study population of 150 children in total (one-sided set α 0.05). This results in the need for inclusion of 50 children in each of the three sub-groups.

The primary objective "acceptability" will be investigated using the restricted or residual maximum likelihood (REML)-based test for non-inferiority for paired binary data (Liu et al.)⁴.

The sub-group analyses as secondary endpoints will occur in form of logarithmic regressions and their 95%-confidence intervals (under consideration of the data clusters) regarding

- the acceptability of all three sub-groups and
- the swallowability over the total population, respectively the three sub-groups

as well as in form of descriptive statistics with number of observations, arithmetic mean, minimum, Q1, median, Q3, maximum.

1.9 Reporting

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 children⁵. So far, over 60% of drugs for children are given off-license and/or off-label⁶. 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 indication⁷. 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 relevance⁸.

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 doses⁵. 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-dosage⁹. 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 practice¹⁰.

Availability of suitable solid oral dosage forms would have huge advantages in avoiding the problems of drug stability, potentially toxic excipients, storage conditions⁶, taste-masking¹¹ and precise dosing that liquids account for. However, at present there is a paucity of 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 evidence¹¹. Krause and Breitzkreutz¹² 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.”¹²

With implementation of the new *European Paediatric Regulation* on medicinal products for paediatric use in 2006¹³ 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*¹⁰ 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 effervescent dosage forms
- oral powders and multiparticulate systems
- orodispersible 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 children¹⁴. 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*¹⁵.

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. Our group has shown the suitability of these 2 mm mini-tablets in four clinical studies with nearly 900 children aged 2 days to five years inclusive.

As a next step it is important to development the best suitable dosage form for children and to find an even easier solution to administer medication to children. Orodispersible films could be such an oral formulation. The main goal in this project now is to investigate the acceptability of orodispersible films in comparison to a liquid in neonates and infants.

To date, to our best knowledge, there are no clinical studies testing the suitability of orodispersible films in children¹⁶. Orodispersible films provide advantages over liquid formulations regarding drug stability, potentially toxic excipients, and storage conditions. These orodispersible films are single- or multilayer sheets of suitable material which rapidly disperse or dissolve in maximum 30 seconds when administered orally¹⁷. The films can be cut in suitable size dimensions for high flexibility of dosing¹⁸. To date, only a small number of orodispersible films have marketing authorization in a European member state (e.g. ondansetron and risperidone). A limitation of these films is their expensive production and packaging. Therefore these films might only be suitable for wealthy societies.

3 Rationale

Due to the lack of scientifically sound data on the suitability of an orodispersible film formulation for children in different age groups and taking into account the experiences with dosing and stability problems of liquid formulations it is important to perform a study with sufficient power in the particularly vulnerable age group, namely 2 days to 12 months, inclusively, comparing an orodispersible film with a frequently administered volume of the most commonly used route of administration, a 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 pediatric formulations for this age group. In addition, the palatability will be assessed to develop a validated method for measuring small children's physical reaction on the application.

Suitable orodispersible films would meet the targets presented in the EMA Reflection Paper *Formulations of Choice for the Paediatric Population*¹⁰: a) one dosage form fitting the full range of children, b) a minimum of or only non-toxic excipients, and c) easily produced, elegant, stable drug formulations.

The main concern with oral formulations, especially in young children, is their ability to swallow solid formulations relating to the risk of inhalation and aspiration. There is very little physiological data 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 guideline¹⁹ 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 pediatric 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, randomized, age-stratified two-way cross-over design with three age sub-groups is chosen. The four prior studies with mini-tablets 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 not be practicable.

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 and data management 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 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 acceptability of an orodispersible film in comparison to an age adapted amount of glucose-syrup in children between 2 days and 12 months.

5.2 Secondary Objectives

To compare acceptability of an orodispersible film and of an age adapted amount of glucose-syrup in subsets of children aged 2 days to 28 days, 29 days to 5 months inclusive and 6 months to 12 months inclusive.

To compare swallowability of an orodispersible film and of an age adapted amount of glucose-syrup in subsets of children aged 2 days to 28 days, 29 days to 5 months inclusive and 6 months to 12 months inclusive.

To compare the palatability of an orodispersible film and syrup.

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 agreeing to the participation of their child in this study.

To identify reasons why approached parents are not willing to agree to the participation of their child in this study.

6 Examination Plan

6.1 Design

This study will apply a prospective, single-centre, open, randomised, single dose, age-stratified two-way cross-over design with three age-sub-groups. The first group (aged 2 days to 28 days) will receive one orodispersible film 2 x 3 cm and 0.5 ml of glucose-syrup in the order assigned by randomization. The second and third group (aged 29 days to 5 months and 6 months to 12 months inclusive) will receive one orodispersible film 2 x 3 cm and 3 ml of glucose-syrup in the order assigned by randomization.

6.2 Population

6.2.1 Source and Number of Participants

The children (inpatients or outpatients) will be recruited in the Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology and the Department of Obstetrics and Gynaecology of the University Hospital Düsseldorf, Germany. For the study a total of 150 (50 per group) evaluable children will be required. To ensure 150 evaluable children it is assumed that the parents of 350 children will have to be approached.

6.2.2 Inclusion Criteria

1. Age

Children aged from 2 days to 12 months inclusive

2. Sex

Male or female

3. Recruitment

Recruiting will take place in the Department of Obstetrics and Gynaecology of the University Hospital Düsseldorf as well as 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. Neonates are healthy and are not suffering from an illness. Based on medical history, physical examination and all other appropriate diagnostic procedures they are able to swallow the two formulations and to accept the study procedures.

5. Compliance

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

6. Consent

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. Pre- and Concomitant Medication

Any drug that causes nausea, fatigue or palsy

3. 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 their child 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 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 receiving the successive randomization to the order of application of the formulations.

6.2.6 Participants Restriction

Participants are asked to avoid eating within one hour before the physiological examination.

6.3 Clinical Supplies

6.3.1 Formulations for the Study

Participants will be given the two following formulations in a randomized fashion:

A) Orodispersible film 2 x 3 cm; 1 film per child and intervention

Manufacturer: Tesa Labtec GmbH
Raiffeisenstraße 4
40764 Langenfeld
Germany

Ingredients: Hypromellose (3 mPa*s, Pharmacoat 603), Hypromellose (50 mPa*s, Metolose 60SH-50), Avicel® Microcrystalline Cellulose PH-105, Water

B) Glucose-Syrup 15%: 0.5 or 3 ml glucose-syrup per child and intervention

Manufacturer: Fagron GmbH & Co. KG
Von-Bronsart-Straße 12
22885 Barsbüttel
Germany

Ingredients: - glucose 250 g
- water 37.5 g

Children aged 2 to 28 days (age group 1) will receive 0.5 mL glucose-syrup. Children aged 29 days to 5 months, inclusively (age group 2) as well as children aged 6 to 12 months, inclusively (age group 3) will receive 3 ml glucose-syrup.

6.3.2 Packaging and Labelling

The films will be provided as one orodispersible film in suitable packaging (aluminium sachet), and with a tamper-evident seal. The material will be labeled with the product name, product identification number, expiry date and batch number. One film for each application will be provided in separate aluminium sachets and double-checked.

The glucose-syrup will be delivered in plastic bottles of 250 g. 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 250 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 two 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 and 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 Department of Obstetrics and Gynaecology of the University Hospital Düsseldorf as well as 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 parents are interested in participation they will be invited to an informed consent session during which the principal investigator or his designee will discuss the details of the examination: 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 parents choose to participate in the study, the child's both parents will be required to give written informed consent before any study-related procedures are performed.

6.4.2 Participant Numbering Procedure

Once the parents have given informed consent the participants will receive a unique identifying number in chronologic order presented in a Participant Identification Log.

6.4.3 Randomisation Procedure

150 children fulfilling all in- and exclusion criteria, will be enrolled, There will be no fixed ratio between male and female children as no sex-related differences in acceptability of galenic formulations under investigation are expected.

The children will be allocated to their age group and then randomised to an application sequence for the two different formulations according to the randomisation scheme. Randomisation will be provided for at least 250 participants as drop-outs will have to be replaced. Replacing participants will receive the next available identifying number. Recruitment and randomisation will occur until all 3 strata are complete.

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 of Study medication and Assessment of Acceptability, Swallowability and Palatability

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

The investigator will divide the orodispersible film into two halves, will contemporaneously place one half each in the child's right and left cheek pouch and control its complete adhesion with a torch. The orodispersible film dissolves within max. 30 seconds in the child's mouth through the saliva. The investigator will carefully observe the child's reaction to the application and the child's reactions will be video documented. Directly after the orodispersible film was placed in the child's cheek pouches and the correct position was checked a drink of the parent's choice will be offered to the child (milk, tea, water, fruit juice, Maltodextrin) for safety reasons and the deglutition act will be observed. With the drink the orodispersible film will dissolve faster and inhalation should be prevented.

The glucose-syrup is given with a pipette in a slightly opened mouth. The glucose-syrup has to be swallowed without any additional liquid.

The deglutition process and the child's reactions will be thoroughly observed by the investigator and video documented. 45 seconds after placing of the film or syrup into the child's mouth the mouth will be inspected by the investigator and the result as well as the results of the observation of the deglutition process and child reactions 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".

The patient's palatability will be assessed by video documenting the application and physical reactions in the following seconds. From this video sequence approximately 45 seconds from the application onwards will be cut out. The other material will be deleted irrevocably. Those two sequences per patient (application of the orodispersible film and application of the syrup) will be saved pseudonymously. The videos will not be accessible to third parties. The video material will not be published. Possible exceptions, e.g. for presentations on international conferences, must be permitted by both parents separately.

The videos will be evaluated independently by two blinded raters who are liable to the medical confidentiality. After the publication of the results in an international journal, at the latest after 10 years, the videos will be deleted irrevocably. At any time for any reason participant's parents are free to ask for the deletion of the video material, also after the above mentioned separate agreement. In the second part the process will be repeated with the other formulation within 15 minutes.

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

The total study duration will not exceed 18 months.

7 Evaluation Criteria

7.1 Evaluation Variables

7.1.1 Acceptability and swallowability

7.1.1.1 Orodispersible film:

- Everything Swallowed
 - which implies that no chewing and no manipulation with the tongue took place during deglutition and no residuals of the orodispersible film were found during oral inspection
 - interpreted as accepted and swallowed
- Chewed / partially swallowed
 - which implies that chewing and/or manipulation with the tongue was observed before deglutition or that the whole or parts of the orodispersible film were found during oral inspection
 - interpreted as accepted but not swallowed
- Spat out
 - which means that no deglutition took place and that most parts of the orodispersible film are no longer in the child's mouth
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Inhaled / coughed
 - which means that the orodispersible film was inhaled or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take / termination of the examination by the parents
 - which implies that the child didn't allow the investigator to administer the orodispersible film into the mouth or that the parents didn't allow

- the investigator to place the orodispersible film in the child's mouth for any reason after having signed the informed consent
- interpreted as not accepted and not swallowed

7.1.1.2 Glucose-syrup:

- Everything swallowed
 - which means that no liquid was left in the mouth and no drops left the mouth
 - interpreted as accepted and swallowed
- Partially swallowed
 - which means that the child didn't swallow completely due to a small runlet flowing out of the mouth or a leftover in the pipette
 - 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
- Inhaled / coughed
 - which means that the syrup was inhaled or that a cough was caused
 - interpreted as not accepted and not swallowed
- Refused to take / termination of the examination by the parents
 - which implies that the child didn't allow the investigator to place the pipette 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 or that the parents didn't allow the investigator to place the pipette in the child's mouth for any reason after having signed the informed consent
 - interpreted as not accepted and not swallowed

7.1.2 Palatability:

After placing the formulation into the child's mouth the immediate physical reactions of the child will be carefully observed by videotaping. The video material will be evaluated by two blinded third parties and the child's reaction will be rated according to the following criteria:

	Criterion		Interpretation
①	Pleasant	Positive hedonic pattern	Tongue protrusion, smack of mouth and lips, finger sucking, corner elevation
②	No change	Neutral	Neutral mouth movements (irregular and involving lips)
③	Unpleasant	Negative aversive pattern	gape, nose wrinkle, eye squinch, frown, grimace, head shake, arm flail

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.

Aspiration of the orodispersible film poses a certain level of risk, however, during the four previous studies with uncoated mini-tablets performed in 2010, 2011, 2013/2014 and 2015 with in total more than 800 children no single case of aspiration was observed, including toddlers of 6 months of age and newborns. Probably the risk of aspiration of the orodispersible film is lower than that of the mini-tablet as the orodispersible film is placed in the cheek pouch and initially sticks to the mucosa and then rapidly dissolves in contact with saliva within a maximum of 30 seconds. In addition, children may immediately drink liquids after placement of the orodispersible film in the cheek pouch. Nonetheless, all possible efforts will be made to minimize potential risks: 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.

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 any of the oral formulations and which does not necessarily have to have a causal relationship with formulation administration. 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 any unintended event (including physiological, psychological or behavioural change) from the time a participant's parents have given informed consent, including intercurrent illness, will be documented and assessed.

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.

Causal relationship of each adverse event should be assessed according to one of the following criteria by the investigator::

- 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 study staff 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 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 7 days, 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 within 15 days 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 to compare the acceptability of a fix-sized orodispersible film and an age-adapted amount of syrup. 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 affects the sample size of this clinical study. Based on an acceptance rate of the syrup of 0.776 in our previous clinical studies^{1,2,3} investigating the acceptability of "uncoated 2 mm mini-tablets" and "syrup" in newborn, infants and toddlers (protocol numbers 2010-001 and 2012-001), we assume that the acceptability of the orodispersible film was comparable to that of the syrup. We assume, that the proportion of children who are able to swallow the investigated formulation "orodispersible film" will not undercut this mean value by more than 10%-points (non-inferiority design). In the previous studies we found a correlation of 0.336 for swallowing "syrup" and "uncoated 2 mm mini-tablet". Based on the sample size formula approach of Liu et al.⁴, the non-inferiority study design, a cross-over design and the correlation of the formulations under investigation a power of 0.832 was calculated for a study population of 150 children in total (one-sided set α 0.05). This results in the need for inclusion of 50 children in each of the three sub-groups.

The primary objective "acceptability" will be investigated using the restricted or residual maximum likelihood (REML)-based test for non-inferiority for paired binary data (Liu et al.)⁴.

The sub-group analyses as secondary endpoints will occur in form of logarithmic regressions and their 95%-confidence intervals (under consideration of the data clusters) regarding

- the acceptability of all three sub-groups and

- the swallowability over the total population, respectively the three sub-groups

as well as in form of descriptive statistics with number of observations, arithmetic mean, minimum, Q1, median, Q3, maximum.

8.2 Populations, Demographics

The data of all participants enrolled in 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. defined in ICH-GCP as "Essential documents".

A paper version of the electronic CRF (eCRF) 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 the Participant Identification Log 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 Breitkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie.

Substantial amendments to the protocol will be submitted by the Principal Investigator to the local 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 Breitreutz, 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 will keep a Participant identification Log containing participants' identifying number, 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

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* [Piaggio 2006]²⁰.

14 References

1. 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
2. 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
3. Klingmann, V., Seitz, A., Meissner, T., Breitzkreutz, J., Moeltner, A., et al. Acceptability of uncoated minitables in neonates – a randomized controlled trial. *J. Pediatr.* (2015), in press
4. Liu JP, Hsueh HM, Hsieh E, Chen JJ. Tests for equivalence or non-inferiority for paired binary data. *Statist. Med.* 2002; 21:231–245
5. Sutcliffe AG. Prescribing Medicines for Children. *BMJ*. 1999; 319 (7202): 70-71
6. Schirm E. Lack of Appropriate Formulations of Medicines for Children in the Community. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1486-1489
7. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, Knoeppel 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
8. Seibert-Grafe M, Ebert U, Tuffs A. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, Klinische Zulassungsstudien von Arzneimitteln bei Kindern gefördert. "Pädiatisches Modul" am Universitätsklinikum Heidelberg. 2002. <http://www.uni-protokolle.de/nachrichten/id/1520/>
9. 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
10. EMA Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population European Medicines Agency, London, 28 July 2006 EMEA/CHMP/PEG/194810/2005; page 22
11. Thomson S, Tuleu C. Mini-tablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. *Pediatrics*. 2009;123(2): 235-8
12. Krause J, Breitzkreutz J. Improving Drug Delivery in Paediatric Medicine. *Pharmaceutical Medicine*. 2008; 22(1):41-50(10)
13. Paediatric Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of [12] December 2006, on medicinal products for paediatric use; published in the Official Journal of the European Union
14. 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

15. European Medicines Agency (EMA) CfMPfHU. 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
16. Slavkova M, Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015; 75:2-9
17. Preis, M., Wörtz, C., Kleinebudde, P., Breitzkreutz, J. Characterization of oromucosal film preparations. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2013; 10:1303–1317
18. Hoffmann, E.M., Breitenbach, A., Breitzkreutz, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2011; 8:299–316
19. 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
20. 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

7.2 Elterninformation

Teilnehmerinformation

für

„Studie zur Akzeptanz eines orodispersiblen Films im Vergleich zu Sirup bei Neugeborenen und Säuglingen“

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 soll dabei jedem Kind ein orodispersibler Film sowie altersabhängig 0,5 oder 3 ml eines Sirups verabreicht 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, geschmacks-neutrale 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 orodispersiblen Filme dar, die eine genauere 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 zwischen dem 2. Lebenstag und dem ersten Geburtstag in der Lage sind, diesen speziell für Kinder entwickelten orodispersiblen Film besser zu schlucken als einen Sirup und welche der Darreichungsformen sie eher akzeptieren.

Ablauf der Untersuchung

Wenn Sie in eine Teilnahme an dieser Untersuchung nach ausführlicher Aufklärung eingewilligt haben, wird Ihr Kind an zwei Schluckversuchen innerhalb von 15 Minuten teilnehmen. Die Reihenfolge der verabreichten Dosierungsformen wird dabei von einer von einem Computer erstellten Zufallsliste festgelegt. Die beiden Schluckversuche werden auf Video aufgezeichnet.

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

Ihrem Kind wird dann zuerst entweder altersabhängig 0,5 ml oder 3 ml eines nur Zucker enthaltenden Sirups mit einer Pipette verabreicht oder ein orodispersibler Film mit einer Größe von 2 x 3 cm. Dieser Film enthält keinen Medikamenten-Wirkstoff (Placebo), sondern besteht nur aus verschiedenen bei der Herstellung von Filmen üblicherweise verwendeten Zuckern. Dieser Film löst sich sehr schnell im Mund auf. Ihrem Kind wird der Film in die

Backentasche geklebt und dann soll es diesen Film mit einem Getränk Ihrer Wahl hinunterschlucken. Durch den Speichel und das Getränk löst sich der Film rasch auf.

Sobald das Kind bereit ist für den zweiten Schlucktest, wird die jeweils andere Darreichungsform verabreicht.

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

Der Untersucher wird alle Beobachtungen sorgfältig dokumentieren. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt am Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Universität Düsseldorf.

Warum dokumentieren wir per Video?

Wir werten aus, wie sich Ihr Kind beim und nach dem Schlucken fühlt und verhält. Weil Ihr Kind das nicht selbst beschreiben kann, möchten wir unsere Beobachtungen mit größtmöglicher Objektivität auswerten. Das geht am besten unvoreingenommen, das bedeutet, dass zwei Ärzte unabhängig voneinander das Video auswerten werden. Sie wissen auch nicht, in welcher Reihenfolge die Darreichungsformen bei Ihrem Kind verabreicht wurden.

Deswegen drehen wir Videos von ihrem Kind und schneiden die etwa 45 Sekunden heraus, die unmittelbar auf die Verabreichung folgen. Das restliche Videomaterial wird sofort unwiderruflich gelöscht.

Was machen wir mit dem Video von Ihrem Kind?

Diese Videosequenzen werden pseudonymisiert, das heißt nur unter einer zugeordneten Nummer gespeichert, nicht unter dem Namen Ihres Kindes. Eine Zuordnung zum Patientennamen oder anderen Daten etc. ist Dritten dadurch gar nicht erst möglich. Die Videos werden Dritten ohnehin nicht zugänglich gemacht, insbesondere werden sie an keiner Stelle veröffentlicht.

Zwei weitere Ärzte werden die Videos auswerten. Auch sie unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werten aus, wie Ihr Kind auf die Verabreichung der Darreichungsform reagiert.

Wenn die Videos ausgewertet sind und die Ergebnisse aller Teilnehmer in Form von Zahlen in einer Fachzeitschrift veröffentlicht sind, werden die Videos aufbewahrt und entsprechend den gesetzlichen Regelungen nach 10 Jahren gelöscht. Jederzeit und ohne Begründung können Sie darüber hinaus auch früher auf das Löschen der Videos Ihres Kindes bestehen.

Vorteile und Risiken

In einem persönlichen Gespräch werden Sie 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 zuverlässig und akzeptabel 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 Untersucher sind aber auf diese Möglichkeiten vorbereitet und können schnell helfen. Außerdem findet die Untersuchung in der Kinderklinik oder Frauenklinik 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 *folgt*) in Höhe von € XX 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 den oben genannten orodispersiblen Film und den Zucker-Sirup verabreichen zu dürfen. Dies würde an einem Tag innerhalb von 15 Minuten geschehen.

Zusätzlich bitten wir Sie, uns Ihr Einverständnis zur Videodokumentation der Schluckversuche zu geben.

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.

7.3 Einverständniserklärung

Einwilligungserklärung

Teilnahme an

**„Studie zur Akzeptanz eines orodispersiblen Films
im Vergleich zu Sirup bei Neugeborenen und Säuglingen“**

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. Für Rückfragen steht auch die Untersuchungsleiterin, Frau Dr. med. Viviane Klingmann, jederzeit zur Verfügung.

Mir ist bekannt und ich bin einverstanden, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, sowie ein Video 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, sowie ein Video erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an das Koordinierungszentrum für klinische Studien Düsseldorf weitergegeben und für die Auswertung der Studiendaten verwendet werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung der Daten und Videoaufzeichnungen meines Kindes jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten und Videoaufzeichnungen meines Kindes unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten und Videoaufzeichnungen meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten und Videoaufzeichnungen meines Kindes gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ort, Datum

Unterschrift des Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Unterschrift des Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Untersuchers

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 17687
Funk: 7150480
Fax: +49 (0) 211- 8 11 95 12
E-Mail: viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

7.4 Informationsflyer

Wir werden Sie während Ihres stationären Aufenthaltes persönlich ansprechen und aufklären. Für Fragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Ihre Ansprechpartnerin



Dr. med. Viviane Klingmann

Telefon 0211-81 17687
Funk 715 0480
Fax 0211-81 19512
viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf



„Studie zur Akzeptanz eines sofort-löslichen Films im Vergleich zu Sirup bei Neugeborenen und Säuglingen“

Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie



Sehr geehrte, liebe Eltern,

wie schaffen wir es, dass Kinder dringend benötigte Medikamente besser oder vielleicht sogar gerne einnehmen und schlucken? Wir haben keine wissenschaftlichen Daten darüber, was am besten für Kleinkinder geeignet ist und welche Darreichungsformen zuverlässig und sicher eingenommen werden: Tabletten, Sirup oder Ähnliches? Wir wissen aber, dass keine dieser Möglichkeiten für alle Kinder optimal ist. Hier in der Universitätsklinik Düsseldorf möchten wir versuchen, durch die Mithilfe Ihres Kindes, eine geeignete und altersgerechte Darreichungsform für Medikamente für Kinder zu finden.

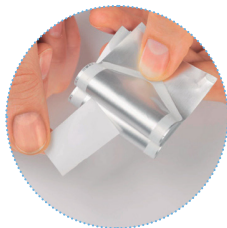
Die Schwierigkeiten

- Sirups: keine lange Haltbarkeit, keine zuverlässige Dosierung und Verabreichung, schlechter Geschmack, große Mengen
- Tabletten: kaum altersgerechte Größen und Dosierungen, schwer zu schlucken, Gefahr von Über- oder Unterdosierung durch Zerbrechen und Auflösen der Tabletten



Eine mögliche Lösung

- Neu entwickelte, kindgerechte Filmstückchen, die dem Kind in die Wangentasche gelegt werden und sich dort sofort auflösen: genauere Dosierung, zuverlässiges Schlucken



Die klinische Studie

In dieser wissenschaftlichen Untersuchung soll erforscht werden, ob Kinder im ersten Lebensjahr diesen speziell für Kinder entwickelten schnellauflösenden („orodispersiblen“) Film besser schlucken als einen herkömmlichen Sirup. Welche Darreichungsform akzeptieren sie eher?

Die Testprodukte

- enthalten keine Medikamenten-Wirkstoffe (lediglich Placebo)!
- 0,5 ml oder 3 ml Glukosesirups (je nach Alter) werden mit einer Pipette verabreicht
- Ein orodispersibler Film in einer Größe von 2 x 3 cm wird in die Wangentasche geklebt, löst sich dort auf und wird mit einem Getränk hinuntergeschluckt

Ablauf der Untersuchung

- Einmalig zwei Schluckversuche innerhalb von 15 Minuten
- Die Reihenfolge der verabreichten Dosierungsformen ist zufällig
- Die beiden Schluckversuche werden auf Video aufgezeichnet und ausgewertet

Vorteile und Risiken

In einem persönlichen Gespräch werden Sie 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 sehr geringe Belastung für Ihr Kind. Und Sie helfen damit, dass wir für viele kranke Kinder in Zukunft klarer wissen, welche Darreichungsform zuverlässig und akzeptabel ist.



Danksagung

Mit besonderem Dank an meine Betreuerin und Freundin, Dr. med. Viviane Klingmann, als wichtigste Ansprechpartnerin. Ohne ihre intellektuelle und organisatorische Unterstützung wäre die Studie nicht möglich gewesen. Vielen Dank auch an PD Dr. med. Hans Martin Bosse und Prof. Jörg Breitzkreutz für die Publikationsunterstützung und die Betreuung der Dissertation. Mein herzliches Dankeschön geht ebenso an die KrankenpflegerInnen in den verschiedenen Stationen und Ambulanzen der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, die unsere Einmischung in ihre Betreuungsaktivitäten bei der Durchführung unserer Studien akzeptiert haben. Zuletzt möchte ich mich herzlich für die Unterstützung bedanken, die ich von Virginie Piwarz und meiner Familie, insbesondere von meinem Vater, Johannes Pohly, erhalten durfte.