

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Dosage Forms Suitability in Pediatrics – prospective monocentric sub study about
Acceptability of Antibiotics at the University Hospital Düsseldorf

Medikamentenakzeptanz pädiatrischer Patienten – prospektive, monozentrische Teilstudie zur
Akzeptanz von Antibiotika an hospitalisierten Patienten im Universitätsklinikum Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Lena Wolters

2026

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

Gez.:

Dekan: **Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker**

Erstgutachter: **PD Dr. med. Hans Martin Bosse**, Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Neonatologie und Kinderkardiologie

Zweitgutachter: **Prof. Dr. med. Stefan Wilm**, Institut für Allgemeinmedizin

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Klingmann, V., Vallet, T., Münch, J., Wolters, L., Stegemann, R., Bosse, H. M. & Ruiz, F. 2023. Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital. *Antibiotics*, 12, 1709.

Die Vielfalt antibiotischer Darreichungsformen stellt für das klinische Personal in pädiatrischen Abteilungen eine besondere Herausforderung dar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Akzeptanz einer Darreichungsform einen wesentlichen Einfluss auf die Einhaltung einer pharmakologischen Therapie (*Compliance*) hat.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Einnahme der fünf am häufigsten angewendeten Antibiotika in der Klinik für Pädiatrie der Universitätsklinik Düsseldorf beobachtet, um ein umfassendes Bild über die Akzeptanz antibiotischer Darreichungsformen zu erhalten.

In dieser monozentrischen Querschnitts- und Beobachtungsstudie haben wir insgesamt 150 Patienten aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum August 2020 bis Juni 2021 untersucht. Unser halb-standardisierter Fragebogen umfasste die Dokumentation der Patientencharakteristika, die Komplexität der Medikamentenvorbereitung und -verabreichung durch entweder die Angehörigen der Patienten oder auch durch das Pflegepersonal und die Reaktion der Patienten auf die Darreichungsform. Unterschieden wurden intravenöse und peroral zu verabreichende Darreichungsformen. Die Datenanalyse erfolgte mittels des Referenztools *ClinSearch Acceptability Score Test* (CAST). Die Ergebnisse wurden in 3D-*acceptability maps* visualisiert und so die positiven (grünes Kartenareal) und negativen (rotes Kartenareal) Akzeptanzprofile dargestellt. Lag das ermittelte Baryzentrum mit dem 90 % Konfidenzintervall im grünen Areal der Karte, bewertete das Testverfahren das Medikament als akzeptiert. Lagen Baryzentrum und/oder 90 % Konfidenzintervall im roten Areal der Karte, bewertete das Testverfahren das Medikament als nicht akzeptiert.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 6,2 Jahre, 54,7 % der Teilnehmer waren männlich. Zwischen den beobachteten Darreichungsformen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts (χ^2 : $p=0.44$), des Alters (χ^2 : $p=0.27$) und der geographischen Herkunft der Eltern (F : $p=0.67$). Obwohl die parenteralen Antibiotika zu 99 % vollständig durch die Patienten eingenommen wurden, waren deren Baryzentren ausnahmslos im roten Areal der Karte lokalisiert. Zu begründen ist dies unter anderem durch signifikant mehr negative Reaktionen (χ^2 : $p<0.001$), sowie Komplexität und Dauer der Vorbereitung und Verabreichung (F : $p<0.001$). Das oral verabreichte Antibiotikum wurde zwar signifikant besser akzeptiert, lag allerdings dennoch im roten Areal der Auswertungskarte. Insbesondere konnte hier beobachtet werden, dass die Dosis zur Einnahme geteilt werden musste (χ^2 : $p<0.001$), Essen oder Trinken zur Geschmacksmaskierung oder Schluckerleichterung eingenommen wurde (χ^2 : $p<0.001$) oder Methoden zur Erleichterung des Medikamentengebrauchs angewendet wurden (F : $p=0.001$).

Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass es einen Mangel an akzeptierten antibiotischen Darreichungsformen für Kinder gibt. Der CAST-Score ist ein neues Mittel, um das Akzeptanzniveau medikamentöser Darreichungsformen standardisiert und vergleichbar zu machen. Aus der Bewertung leitet er wichtige Erkenntnisse über relevante Akzeptanzfaktoren ab. Dies eröffnet perspektivisch die Möglichkeit, die Medikamentenentwicklung sowie die Verschreibung medikamentöser Darreichungsformen im klinischen Alltag zu verbessern.

The variety of antibiotic dosage forms poses a particular challenge for healthcare professionals in pediatrics, especially regarding the fact that the acceptance of a dosage form has a significant impact on patient compliance in pharmacological therapy.

In order to obtain a comprehensive overview about the acceptability of antibiotic dosage forms, we investigated the intake of the five most frequently used antibiotics at the University Children's Hospital Düsseldorf as part of our study.

In this monocentric cross-sectional and observational study, a total of 150 patients at the University Children's Hospital Düsseldorf were included from August 2020 to June 2021. Our semi-standardised questionnaire included the documentation of patient characteristics, the complexity of medication preparation and administration by either the patient's relatives or healthcare professionals and the patient's reaction to the dosage form. Parenteral and oral preparations were distinguished. Data analysis was performed using the acceptability reference framework *ClinSearch Acceptability Score Test* (CAST). The results were classified in 3D acceptability maps, thus visualizing positive (green area) and negative (red area) acceptability profiles. If the determined barycenter, accompanied by a 90 % confidence interval, was localized in the green area of the map, the drug was rated well accepted. If the barycentre and/or 90 % confidence interval were in the red area of the map, the test assessed the drug as not accepted.

Median age of included patients was 6.2 years, 54.7 % were male. There were no significant differences in gender (χ^2 : $p=0.44$), age (χ^2 : $p=0.27$) and geographic origin of parents (F : $p=0.67$) between the observed dosage forms. Although 99 % of the parenteral preparations were completely taken by the patients, their barycenters were invariably located in the red area of the map along with their confidence ellipses. This was partly due to significantly more negative reactions to the required intravenous access and injection (χ^2 : $p<0.001$), the complexity and duration of preparation and administration (F : $p<0.001$). The oral preparation had a significantly better level of acceptance, but still could not be rated as "well accepted". In particular, it was noted that the dose was frequently required to be divided for the purpose of ingestion (χ^2 : $p<0.001$), food or drink was taken to mask taste or facilitate swallowing (χ^2 : $p<0.001$), or methods were used to facilitate medication use (F : $p=0.001$).

The results of the study indicate a deficiency in the availability of accepted antibiotic dosage forms for pediatric patients. The CAST score is a new tool for standardizing and comparing the level of acceptability of different pharmaceutical dosage forms. It derives important findings about relevant acceptability drivers from the evaluation. This offers the prospect of an approach in formulating and prescribing better medicines for children in everyday clinical practice.

Abkürzungsverzeichnis

ABSaP Arbeitsgemeinschaft Antibiotic Stewardship ambulante Pädiatrie

AMG Arzneimittelgesetz

BfARM Bundesinstitut für Arzneimittel

CHMP *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Ausschuss für Humanarzneimittel)

DRKS Deutsches Register Klinischer Studien

EMA *European Medicines Agency* (Europäische Arzneimittel-Agentur)

EMLA *Eutectic mixture of local aneesthetics* (eutektische Mixtur von Lokalanästhetika)

Enpr-EMA *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency* (Europäisches Netzwerk für pädiatrische Forschung der EMA)

EU Europäische Union

FAO *Food and Agriculture Organization* (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen)

GAP *global action plan*

ICH *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use's* (Ausschuss für die Harmonisierung der Beurteilungskriterien von Human-Arzneimitteln)

KAKJ Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche

KiGGS Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

MAE *Medication Administration Error* (Verabreichungsfehler)

ODF Orodispersibler Film

OIE *Office Internationale des Epizooties* (Weltorganisation für Tiergesundheit)

PDCO *Paediatric Committee* der EMA (Pädiatrischer Ausschuss der EMA)

PEG Perkutane endoskopische Gastrostomie

PIP *Paediatric Investigation Plan* (Pädiatrisches Prüfkonzept)

PUMA *Paediatric Use Marketing Authorisation* (Genehmigung für pädiatrische Verwendung)

PVK Peripherer Venenkatheter

TS Trockensaft

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

WMA *World Medical Association* (Weltärztebund)

ZNS Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Entwicklung der Kinderarzneimittelverordnung	1
1.2 Medikamentenentwicklung in der Pädiatrie.....	3
1.2.1 Klinische Prüfung von Medikamenten	3
1.2.2 <i>Off-label</i> und <i>unlicensed use</i>	3
1.2.3 Problematik der Medikamentenforschung in der Pädiatrie.....	5
1.3 Altersbedingte Besonderheiten der Pharmakokinetik	6
1.4 Akzeptanz	9
1.4.1 Kindgerechte Darreichungsformen	10
1.4.2 Patienten-zentrierte Faktoren.....	11
1.4.3 Medikamenten-zentrierte Faktoren.....	13
1.4.4 Bisherige Studien der Arbeitsgruppe und Ihre Ziele	16
1.5 Antibiotika-Einsatz in der Pädiatrie	17
1.6 ClinSearch Acceptability Score Test (CAST)	18
1.7 Ziele der Arbeit	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Material.....	20
2.1.1 Amoxicillin/ Clavulansäure	20
2.1.2 Ampicillin	21
2.1.3 Ampicillin/ Sulbactam.....	21
2.1.4 Gentamicin	22
2.1.5 Ceftriaxon	22
2.2 Methoden.....	23
2.2.1 Studiendesign	23
2.2.2 Studienkohorte.....	23
2.2.2.1 Einschlusskriterien	23
2.2.2.2 Ausschlusskriterien	24
2.2.3 Durchführung	24
2.2.4 Fragebogen.....	25
2.2.5 CAST Score/ Statistik	27
2.2.6 Zusammenarbeit	29
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Teilnahme	29
3.2 Patientencharakteristika	31
3.3 Akzeptanzprofile	32
3.4 Auswertung der Fragebogen-Variablen	34
4 Diskussion.....	40
4.1 Interpretation objektiver Parameter	40
4.2 Interpretation beobachteter Parameter	42
4.3 Diskussion der PVK-Anlage als Akzeptanzfaktor	45
4.4 Schlussfolgerung	48

5	Anhang	50
5.1	Publikation	50
5.2	Informationsflyer	61
5.3	Eltern- und Patienteninformation	62
5.4	Einverständniserklärungen.....	74
5.5	Fragebogen	80
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	83

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Kinderarzneimittelverordnung

In der Pädiatrie sind Therapieadhärenz und Compliance eng mit der Akzeptanz (*Acceptability*) von Darreichungsformen verknüpft. Diese Tatsache gewinnt seit einigen Jahren an Aufmerksamkeit und hat bereits zu einer Zunahme an Forschung in diesem Themengebiet sowie zur Etablierung neuer regulatorischer Instanzen geführt.

Zur besseren Einordnung der Thematik in den Kontext wird in diesem Kapitel die Entwicklung der aktuellen Kinderarzneimittelverordnung zusammengefasst:

Eine wesentliche Rolle bei dem Ziel die medizinische und insbesondere medikamentöse Versorgung von Kindern und Jugendlichen zu verbessern spielte die Gründung des *Paediatric Committee* (PDCO, Pädiatrischer Ausschuss der EMA) durch die *European Medicines Agency* (EMA, Europäischer Arzneimittelagentur). Die Gründung erfolgte zeitgleich mit dem Inkrafttreten der *Paediatric Regulation* (Verordnung über Kinderarzneimittel) am 26. Januar 2007, welche den Rahmen für die Gründung einer neuen Arzneimittelverordnung für Kinder bilden sollte. Hauptmotiv für die Neuerung war, dass bis zum damaligen Zeitpunkt nur begrenzte Kenntnisse über die Akzeptanz und die Sicherheit der Anwendung verschiedener Darreichungsformen bei Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren vorlagen (1).

Die mangelnde Therapiesicherheit insbesondere in der Pädiatrie lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass viele häufig eingesetzte Arzneimittel für bestimmte Altersgruppen nicht zugelassen sind, mangels Alternativen aber dennoch in abgewandelter Form eingesetzt werden (*off-label use*) (2).

Darüber hinaus wurde vermutet, dass viele Medikamente aufgrund bisher unbekannter Faktoren von der Zielgruppe nicht ausreichend akzeptiert werden und sich dies negativ auf die angestrebte Therapie auswirkt. Unter dem Leitsatz „*children can not be regarded as small adults*” (3), sollte mit der neuen Kinderarzneimittelverordnung das Augenmerk auf die konsequente Steigerung der qualitativen Forschung in der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung gerichtet werden. Dazu gehört auch die Sicherstellung altersgerechter Darreichungsformen für neue und bereits zugelassene Arzneimittel sowie die Verbesserung der Information über etablierte Kinderarzneimittel und deren Akzeptanz.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen seit 2008 *Paediatric Investigation Plan(s)* (PIP(s), Pädiatrische Prüfkonzpte) für neu zugelassene pädiatrische Arzneimittel vorgelegt werden. Arzneimittelhersteller sind dazu verpflichtet dem PDCO ein Prüfkonzpt darzulegen, welches objektiv wissenschaftlich gesammelte Daten zur Markttauglichkeit des jeweiligen Medikaments im pädiatrischen Setting enthalten sollte. Dies soll für mehr Sicherheit bei der Anwendung der Produkte in der pädiatrischen Population sorgen. Als Ausgleich für den entstehenden Mehraufwand, werden den pharmazeutischen Herstellern Anreize z.B. in Form von verlängerten oder neuen Schutzfristen gewährt (4).

Um den *off-label-use* in der pädiatrischen Bevölkerung zu reduzieren, wurden die *Paediatric-use marketing authorisations* (PUMA, Genehmigung für pädiatrische Verwendung) eingeführt. Die PUMA ermöglicht die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform und Zulassung von bereits auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln. Als Anreiz erhalten die pharmazeutischen Unternehmen einen zehnjährigen Verwendungsschutz für das neu zugelassene Kinderarzneimittel.

In Zusammenarbeit mit dem *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, Ausschuss für Humanarzneimittel), erwirkte das PDCO außerdem bis zum Jahre 2013 die Veröffentlichung der *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* (3). Diese Leitlinie fasst die bisher gewonnenen Erkenntnisse über die Anwendung der verschiedenen Darreichungsformen in den unterschiedlichen Altersgruppen zusammen und nennt darüber hinaus weitere Aspekte, die die Anwendung von Arzneimitteln in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe beeinflussen. Die einzelnen Inhalte werden in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit aufgegriffen und näher erläutert.

Die ersten Erfolge lassen sich aus dem 10-Jahres Bericht, nach dem Inkrafttreten der *Paediatric Regulation*, ablesen. Sie zeigen zusammengefasst eine deutliche Steigerung der Anzahl der explizit für Kinder zugelassenen Medikamente, sowie einen kontinuierlichen Anstieg an erfolgreich beantragten PIPs. Im Zeitraum von 2007 bis 2016 konnten insgesamt 267 Medikamente und 43 pharmazeutische Darreichungsformen für die Anwendung bei Kindern in der Europäischen Union (EU) zugelassen werden. Außerdem wurde bewirkt, dass Medikamente, die bereits vor 2007 für Kinder zugelassen wurden, offiziell dem PDCO in Form von PUMAs vorgelegt wurden, wodurch ein deutlicher Zugewinn an Produktinformationen zu den einzelnen Darreichungsformen in Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen erreicht wurde. Seit der Einführung von PIPs wurde ein Anstieg von circa 3 % klinischer Studien mit pädiatrischen Studienteilnehmern <18 Jahren, innerhalb aller durchgeführten klinischen Studien, verzeichnet (5). Insbesondere im Hinblick auf die Problematik der Durchführung klinischer Studien in der Pädiatrie zeigen diese Zahlen bereits eine deutliche Verbesserung der Datenlage und geben weiterhin Anreiz zur Steigerung der Infrastruktur wissenschaftlicher Forschung an pädiatrischen Patienten. Unterstützend konnte die EMA im März 2011 das *European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency* (Enpr-EMA, Europäisches Netzwerk für pädiatrische Forschung der EMA) gründen. Der Enpr-EMA Ausschuss legt seinen Schwerpunkt darauf, die Durchführung von Studien in Hinblick auf die Testung medizinischer Produkte in der pädiatrischen Bevölkerung zu vereinfachen.

Zuletzt liegt der Fokus des PDCOs insbesondere auf der Zusammenarbeit mit anderen Ausschüssen der EMA, um konkretes Verbesserungspotential für die Zulassung kindgerechter Arzneimittel zu erwirken. Im Vordergrund stehen derzeit die Fachgebiete Onkologie und seltene Erkrankungen, die aufgrund der geringen Fallzahlen für die Arzneimittelhersteller häufig Schwierigkeiten bei der Datenerhebung und damit auch bei der Erfüllung der PIP-Kriterien für die Einreichung bei der EMA bereiten (6).

1.2 Medikamentenentwicklung in der Pädiatrie

1.2.1 Klinische Prüfung von Medikamenten

Die Zulassung von Medikamenten in Deutschland erfolgt durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes (AMG). Im Zulassungsprozess werden die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (WMA) über die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen sowie die Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP) als international anerkannter Standard für die Durchführung klinischer Studien am Menschen berücksichtigt.

Ergänzend zu der zuvor genannten Entwicklung der Kinderarzneimittelverordnung und der Einführung des pädiatrischen Prüfkonzepts PIP, ist im Jahr 2006 in Deutschland eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) eingerichtet worden. Diese stellt eine zusätzliche Instanz zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit dar und ist in §25 Absatz 7a fest im AMG verankert (4).

Bis zur erfolgreichen Marktautorisierung eines Arzneimittels müssen drei Arzneimittelentwicklungsstufen durchlaufen werden, gefolgt von einer vierten Phase, in welcher gegebenenfalls langfristige oder seltene unerwünschte Wirkungen evaluiert werden (7).

Durch die Einführung der *Paediatric Regulation* sind pharmazeutische Unternehmen verpflichtet, bereits in der präklinischen Entwicklungsphase einen PIP bei der EMA einzureichen. Hier wird entschieden, in welcher Phase der Arzneimittelentwicklung pädiatrische Patienten einbezogen werden. Grundsätzlich ist eine möglichst frühe Einbeziehung anzustreben (8). Dies birgt neben dem bereits diskutierten Mehraufwand auch die Problematik der Patientenrekrutierung im Falle einer erfolgreichen Antragstellung. Die schwierigere Durchführung evidenzbasierter Studien bei Minderjährigen führt dazu, dass Arzneimittel für Kinder häufig deutlich später zugelassen werden als Arzneimittel für Erwachsene (9). Konsequenz ist der fortgesetzte *off-label use* von Medikamenten in der Pädiatrie, bis die offizielle Zulassung erwirkt werden kann.

1.2.2 *Off-label und unlicensed use*

Off-label use wird definiert als zulassungsüberschreitender Gebrauch eines Arzneimittels, wie zum Beispiel die Anwendung für nicht zugelassene Indikationen, Altersgruppen oder Dosierungen, während *unlicensed use* den Gebrauch eines Arzneimittels ohne offizielle Zulassung beschreibt (8, 10).

Die Relevanz von *off-label use* in der Pädiatrie wurde unter anderem 2013 durch Knopf et al. mittels einer retrospektiven Datenanalyse aus der Datenbank der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert-Koch-Instituts nachgewiesen. In dieser Studie wurde festgestellt, dass mehr als 40 % der von Kindern eingenommenen Medikamente als *off-label use* eingestuft werden können (11).

Wie Geißler et al. in einem Vergleich von Daten einer neonatologischen Intensivstation aus den Jahren 2004 und 2014 herausarbeiten konnten, hat das Phänomen des *off-label use* ebenso einen

nahezu unveränderten Stellenwert in der Neonatologie. Auch hier zeigte sich, dass circa 40 % der genutzten Medikamente unter *off-label use* fallen (12).

Die verzögerte Zulassung von Arzneimitteln für Kinder ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es in der Pädiatrie an kindgerechten Darreichungsformen mangelt, die eine einfache und sichere Verabreichung der Arzneimittel für Patienten und Betreuer gewährleisten (13, 14).

Die daraus resultierende Zunahme des *off-label use* von Medikamenten hat zur Folge, dass häufig auf offiziell nur für Erwachsene zugelassene Darreichungsformen zurückgegriffen werden muss. Diese müssen für die Anwendung bei jüngeren Patienten häufig manipuliert werden, um die notwendige, meist niedrigere Wirkstoffdosis zu erreichen. Teilweise erfolgt die Manipulation auch, um die großen Darreichungsformen für Kinder schluckbar zu machen (15). Eine Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2013 von Richey et al. belegt, dass Tabletten, intravenöse Darreichungsformen und auch Brausepulver insbesondere im klinischen Setting am häufigsten modifiziert werden, um entsprechende Dosisreduktionen für pädiatrische Patienten zu erreichen (16).

Mögliche Manipulationen sind beispielsweise das Zerteilen von Tabletten oder auch das Verdünnen von Injektionslösungen, um geringere Wirkstoffkonzentrationen dosieren zu können. Solche *off-label* Anwendungen werden zusätzlich dadurch begünstigt, dass die Verwendung selbst modifizierter, aber zunächst höher dosierter Präparate in der Summe kostengünstiger ist als der direkte Erwerb adäquat dosierter Darreichungsformen für pädiatrische Patienten (16).

Für solche Modifikationen der Wirkstoffzubereitungen liegen jedoch keine gesicherten Daten vor, die eine ausreichende Wirkstoffmenge in der manipulierten Darreichungsform gewährleisten. Mögliche unerwünschte Konsequenzen bezüglich der veränderten Bioverfügbarkeit oder intrinsischen Stabilität des Wirkstoffes sobald die ursprüngliche Galenik verändert wird, werden häufig außer Acht gelassen (17, 18). Der mangels Alternativen teilweise stattfindende *off-label use* von Arzneimitteln führt zudem zwangsläufig dazu, dass bisher noch nicht ausreichend Informationen über mögliche unerwünschte Wirkungen bei bestimmten Altersgruppen gesammelt werden konnten, so dass es bei der Anwendung dieser Arzneimittel häufiger zu Nebenwirkungen kommt (10, 19).

Neben dem in der Argumentation weniger ins Gewicht fallenden erhöhten Zeitaufwand für die Manipulation einer Darreichungsform, um die gewünschte niedrigere Konzentration zu erreichen, bergen notwendige Zwischenschritte, wie die Verdünnung von Lösungen oder auch die Umrechnung von Konzentrationen, die Gefahr von Dosierfehlern (20-22). Unbemerkt können solche Fehldosierungen insbesondere bei längerfristigen medikamentösen Therapien mit Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite zu erheblichen Schäden durch toxische Überdosierung oder bei subtherapeutischer Unterdosierung zum Ausbleiben der beabsichtigten Wirkung führen (23).

Auch im häuslichen Setting werden Dosierfehler bzw. die fehlerhafte Anwendung von medikamentösen Darreichungsformen regelmäßig beobachtet (24). Als eine der Ursachen für

solche Anwendungsfehler wurde unter anderem herausgearbeitet, dass im häuslichen Umfeld selten standardisierte Messinstrumente für eine genaue Dosierung zur Verfügung stehen. Maßeinheiten wie Tee- oder Esslöffel sind weiterhin gebräuchlich in diversen Packungsanweisungen und Grund für Ungenauigkeiten. Auch die für die Verabreichung bestimmter Medikamente vorgesehenen Messinstrumente wie Messbecher oder Spritzen verhindern dies nicht vollständig (25). Allein aus dieser Tatsache sollte hervorgehen, dass bei der weiteren Durchführung von Arzneimittelstudien an Kindern immer ein besonderes Augenmerk auf die Umgebung und auch auf die für die Verabreichung des Arzneimittels vorgesehenen medizinischen Hilfsmittel gelegt werden sollte, da diese Rahmenbedingungen einen starken Einfluss auf die Ergebnisse haben können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der *off-label use* von Arzneimitteln bei pädiatrischen Patienten auch heute noch ein Problem darstellt, das vor allem auf die lückenhafte Datenlage in diesem Bereich zurückzuführen ist. Um die Situation zu verbessern, sollte weiterhin ein Schwerpunkt auf die Generierung von Daten zu kindgerechten Arzneiformen gelegt werden.

1.2.3 Problematik der Medikamentenforschung in der Pädiatrie

Die bisher erläuterten Maßnahmen bzw. Veränderungen in der Arzneimittelentwicklung zielten vor allem darauf ab, sowohl die Qualität als auch die Quantität an Medikamenten für den Gebrauch in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu erhöhen. Ein zentrales Problem stellen in diesem Zusammenhang die Umstände dar, die die Durchführung klinischer Studien mit Patienten in der Altersgruppe von 0 bis 17 Jahren erschweren (14).

Das Ausmaß der Problematik der Arzneimittelforschung insbesondere in der pädiatrischen Population wird von der Projektverantwortlichen des Digitalen Informationssystems über Kinderarzneimittel Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Antje Neubert innerhalb ihres Interviews im Deutschen Ärzteblatt 2017 zusammengefasst:

„Kinder sind bei der Versorgung mit Arzneimitteln benachteiligt, weil oft die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nachgewiesen und auch die richtige Dosis für das entsprechende Alter nicht geprüft ist. Häufig fehlen Informationen zur Anwendung von Medikamenten ohne Zulassung (*off-label*), nicht nur hinsichtlich des Arzneimittels und der Dosis, sondern auch in Bezug auf die Darreichungsform. Vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler treten im Vergleich zur Erwachsenenmedizin häufiger auf.“ (9).

Hauptgründe für den immer noch erheblichen Mangel klinischer Studien an Kindern sind neben finanziellen und ethischen Aspekten die Umstände, dass viele Erkrankungen des Kindesalters eine geringe Inzidenz haben und Krankheitsverläufe nicht vergleichbar mit denen Erwachsener sind (26). Unter diesem Gesichtspunkt stellt allein die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl, um signifikante Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ziehen zu können, eine große Herausforderung dar (27).

Mit einem Anteil von ca. 16,5 % Minderjähriger an der deutschen Gesamtbevölkerung ist die pädiatrische Population insgesamt kleiner und auch gesünder als der Anteil Erwachsener (28, 29). Zusammen mit der Tatsache, dass auch innerhalb der Bevölkerung eine größere Inhomogenität zwischen den einzelnen Altersgruppen besteht, die bei der Entwicklung neuer

Arzneiformen berücksichtigt werden müsste, wird die geringere marktwirtschaftliche Attraktivität dieser Zielgruppe für pharmazeutische Unternehmen ersichtlich. Trotz der oben genannten ökonomischen Anreize, die durch PIP und PUMA geschaffen werden sollen, sind die Kosten für PUMA-Anträge oder gar für zusätzliche umfangreiche Dosierungsstudien für Kinder für die Pharmaunternehmen zu hoch, so dass die absoluten Zahlen der Neuzulassungen für Kinder seit Einführung von PIP und PUMA nur einen geringen Anstieg zeigen (30). Hinzu kommt in Deutschland das im Arzneimittelversorgungsgesetz bis mindestens Ende 2026 festgeschriebene Preismoratorium, nach dem Preiserhöhungen für Arzneimittel, die keinem Festbetrag unterliegen, als Abschläge zu zahlen sind (31). Bei einer Kosten-Nutzen-Abwägung des zusätzlichen Aufwandes für die Zulassung von Arzneimitteln, die bereits in etablierter Form *off-label* angewendet werden, wird schnell deutlich, dass dies unter den genannten Gesichtspunkten für pharmazeutische Unternehmen wenig lukrativ ist.

Das von Wolfgang Rascher 2017 treffend beschriebene „ethische Dilemma“ in Bezug auf Arzneimittelstudien in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe beschreibt einerseits die notwendige Vorsicht beim Einschluss von Kindern in klinische Studien, andererseits aber die fatale Konsequenz, dass aufgrund der vorherrschenden Zurückhaltung bei der Durchführung von Studien zu wenig evidenzbasierte Ergebnisse über angewandte Therapien bei Kindern vorliegen (8).

Diese Vorsicht gilt bei Kindern vor allem im Hinblick auf eine mögliche Gesundheitsgefährdung oder den Einfluss einer experimentellen Studie auf ihr Wachstum und ihre Entwicklung. Selbstverständlich dürfen diese Faktoren auch bei erwachsenen Versuchspersonen nicht außer Acht gelassen werden. Bei Studien an Minderjährigen ist jedoch zusätzlich die in der Deklaration von Helsinki geforderte autonome informierte Entscheidung, auf der die Teilnahme an einer Studie beruhen sollte, nur schwer zu realisieren. Notwendig ist immer die Einwilligung der Erziehungsberechtigten, die sich jedoch in dem bereits beschriebenen ethischen Konflikt wiederfinden. Ab welchem Alter genau ein Kind als autonom einwilligungsfähig gilt und welchen Einfluss der familiäre Kontext auf diese Entscheidung hat, ist bis heute umstritten (26, 32-34).

Dieses Dilemma führt häufig dazu, dass für Therapieentscheidungen bei Erkrankungen von Kindern aller Altersgruppen extrapolierte Studienergebnisse von Erwachsenen herangezogen werden. Die Anwendung solcher Ergebnisse auf Kinder sollte jedoch aus vielen Gründen als obsolet gelten. Insbesondere sind die signifikanten physiologischen Unterschiede und deren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik bestimmter Arzneiformen in den verschiedenen Altersgruppen zu beachten, die im Folgenden näher dargestellt werden.

1.3 Altersbedingte Besonderheiten der Pharmakokinetik

Auch wenn in dieser Arbeit häufig von „pädiatrischen Patienten“ oder auch von einer „pädiatrischen Bevölkerung“ die Rede ist, darf nicht der falsche Schluss gezogen werden, dass es sich hierbei um eine homogene Patientengruppe handelt. Vielmehr müssen unterschiedliche Altersstufen definiert werden, um die einzelnen Entwicklungsstadien, die Kinder bis zum Erwachsenenalter durchlaufen, zu erfassen. Hierfür kann z.B. die Einteilung des CHMP herangezogen werden, die zwischen Frühgeborenen, Neugeborenen (1.-27. Lebenstag),

Kleinkindern (1.-23. Lebensmonat), Kindern (2.-11. Lebensjahr) und Jugendlichen (12.-16./18. Lebensjahr) differenziert. Zusätzlich kann zwischen Vorschulkindern (2.-5. Lebensjahr) und Schulkindern (6.-11. Lebensjahr) unterschieden werden. Diese Unterscheidung ist, insbesondere hinsichtlich der zunehmenden Fähigkeit verschiedene medikamentöse Darreichungsformen einzunehmen, hilfreich (1). Auch wenn eine große Variabilität innerhalb einer Untergruppe aufgrund persönlicher Faktoren wie chronische Erkrankungen, Allergien, Voroperationen usw. bestehen bleibt, kann die Einteilung hier der Einfachheit halber verwendet werden, um sich die altersbedingten Besonderheiten der Physiologie und Pharmakokinetik vor Augen zu halten (35).

Bei der Dosierung von Wirkstoffen für pädiatrische Patienten werden vier verschiedene Ansätze unterschieden. Basierend auf dem Alter, basierend auf dem Körpergewicht, angepasst an die Körperoberfläche oder angepasst an Dosierungen, die bei Erwachsenen verwendet werden (36). Warum diese Ansätze im Einzelnen oft nicht ausreichend sind, soll in den folgenden Abschnitten erörtert werden.

Unter Berücksichtigung der sich entwickelnden Physiologie des Kindes ergeben sich in jeder Stufe der Pharmakokinetik unterschiedliche Herausforderungen (s. Abb. 1). Bei der Beschreibung werden spezielle Besonderheiten der verschiedenen Patienten wie parenterale Ernährung, Mangelernährung und syndromale oder chronische Erkrankungen ausgeklammert, da diese in Verbindung mit den genannten Punkten nochmals besondere Aufmerksamkeit erfordern.



Abb.1: LADME-Modell der Pharmakokinetik (**L**iberation, **A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolisierung, **E**limination)

Liberation: Die Liberation beschreibt, wie der jeweilige Wirkstoff in Abhängigkeit von der medikamentösen Darreichungsform freigesetzt werden kann (37). Die einzelnen Eigenschaften kindgerechter Darreichungsformen werden in Kapitel 1.4.1 im Zusammenhang mit der jeweiligen Akzeptanz ausführlich diskutiert.

Absorption: Ein wesentlich beeinträchtigender Faktor von der Neonatal- bis zur Kleinkindphase ist der geringere Säuregehalt des Magensaftes (pH 5-7), der die Freisetzung bestimmter oral eingenommener Wirkstoffe stark beeinträchtigt. Erst im Alter von zwei bis drei Jahren wird eine mit Erwachsenen vergleichbare Magensäureproduktion erreicht (38). Bei der oralen Anwendung von säurelabilen Wirkstoffen kann daher der Effekt beobachtet werden, dass bei Neonaten, mit dem gleichen Dosierungsschema bezogen auf das Körpergewicht wie bei älteren Kindern höhere Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden (39).

Eine weitere Rolle bei der Absorption spielt außerdem die gastrointestinale Motilität, sowie die Entwicklung der bakteriellen Magen-Darm-Flora, die bei Kindern bis zu einem Alter von sechs Monaten deutlich reduziert ist. Auch die Darmpassage ist bei Kindern bis zu einem Alter von 12 Jahren deutlich langsamer als bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Altersabhängigkeit des *first-pass effects* hat insbesondere Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit, z. B. durch die veränderte Aktivität der Pankreasenzyme in den ersten neun Lebensmonaten und die Tatsache, dass sich die bakterielle Flora des Gastrointestinaltraktes erst zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr vollständig entwickelt (40). Dies kann unter anderem zu einer verlangsamten Absorption bestimmter Medikamente führen.

Distribution: Das Verteilungsvolumen pharmakologischer Wirkstoffe wird hauptsächlich durch den Körperwasseranteil beeinflusst, der in den einzelnen Entwicklungsstadien Schwankungen unterliegt. Während der Gesamtwasseranteil im Neugeborenenalter 70-75 % des Körpergewichts ausmacht, beträgt er beim Erwachsenen nur noch 50-55 % (41). Insbesondere das erste Lebensjahr ist von einer starken Abnahme des prozentualen Wasseranteils des Körpers gekennzeichnet (42, 43). Die pharmakologische Konsequenz lässt sich am Beispiel des Wirkstoffes Gentamicin ableiten. Dieser zeichnet sich durch eine geringe Plasmaproteinbindung aus, d.h. die Plasmakonzentration hängt hauptsächlich vom Plasmavolumen ab. Folglich werden therapeutische Konzentrationen bei gleichem Gewicht/Dosis-Verhältnis bei Neugeborenen langsamer erreicht als bei älteren Kindern (40).

Darüber hinaus ist zu beachten, dass insbesondere Neonaten eine veränderte Plasmaproteinkonzentration aufweisen, so dass unerwartet hohe Konzentrationen freier Wirkstoffe im Blut auftreten können (43, 44). In diesem Prozess sind sowohl die geringere fetale Albuminkonzentration relevant als auch die bei Neonaten häufig erhöhte Konzentration endogener Moleküle, die mit pharmakologischen Wirkstoffen um die Plasmaproteinbindung konkurrieren, wie z.B. Bilirubin. Untersuchungen mit dem Pharmazeutikum Ampicillin ergaben, dass das Verteilungsvolumen des Wirkstoffs bei Kindern größer ist als bei Erwachsenen. Dieser Effekt ist auf eine geringere Plasmaproteinbindung des Wirkstoffs zurückzuführen und führt zu höheren Wirkstoffkonzentrationen im Blut (45).

Metabolisierung: Die Metabolisierung eines pharmakologischen Wirkstoffs ist abhängig von zahlreichen intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Im Mittelpunkt stehen dabei körpereigene Enzyme, die für die Verstoffwechselung von Molekülen zuständig sind, wie z.B. die des Cytochrom P450-Systems (46). Im Neugeborenenalter ist davon auszugehen, dass diese Stoffwechselwege noch nicht vollständig ausgereift sind, während im Alter von 1-6 Jahren bereits eine tendenziell erhöhte Aktivität der metabolisierenden Enzyme bekannt ist (39). Diese einerseits körpereigene Schutzfunktion zum schnelleren Abbau toxischer Metaboliten hat andererseits zur Folge, dass die *Clearance* therapeutischer Wirkstoffe erhöht ist bzw. die Halbwertszeiten verkürzt sind. Daher ist in dieser Altersgruppe besonders auf eine gewichtsadaptierte Dosierung zu achten und gegebenenfalls eine Dosissteigerung in Abhängigkeit vom Stoffwechselweg zu erwägen. Ab dem Jugendalter ist die Metabolisierung mit der des Erwachsenen vergleichbar (36).

Zu den extrinsischen Faktoren zählen unter anderem die mütterliche Exposition gegenüber bestimmten Pharmaka während der Schwangerschaft, hormonelle Veränderungen des Körpers, der Ernährungsstatus sowie die genetische Prädisposition (47).

Elimination: Die Elimination, im Rahmen der durchgeführten Studie insbesondere mit Blick auf die Substanzklassen der Penicilline, Cephalosporine und auch Aminoglykoside, erfolgt in vielen Fällen unverändert über die Niere mittels glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion (41). Die Nierenfunktion ist erst mit zwei Jahren vollständig entwickelt (48), was einen weiteren altersabhängigen Einfluss auf die Pharmakokinetik bestimmter Wirkstoffe zeigt. Die physiologische Entwicklung Frühgeborener ist in dieser Hinsicht besonders interessant, da sich in dieser Gruppe innerhalb kürzester Zeit nach der Geburt weitere Veränderungen bezüglich der Nierenentwicklung zeigen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Organ bei Geburt in Abhängigkeit vom Gestationsalter teilweise noch nicht vollständig ausgereift ist (49).

1.4 Akzeptanz

Die konsequente Einnahme eines Medikaments bestimmt bei den meisten geläufigen Krankheitsbildern im klinischen und auch im häuslichen Umfeld oft den Erfolg, der sich von einer medikamentösen Therapie versprochen wird. Insbesondere in der pädiatrischen Bevölkerung stellt die Bedingung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme jedoch häufig eine größere Herausforderung dar als angenommen (50). Dies ist bereits Anlass dazu gewesen, dem Faktor der Akzeptanz medikamentöser Darreichungsformen einen besonderen Stellenwert zuzusprechen und näher zu analysieren, welche Charakteristika diesen beeinflussen.

Im Wesentlichen soll durch die Akzeptanz einer medikamentösen Darreichungsform dessen Gesamtprofil beschrieben werden, welches das Öffnen der Medikamentenpackung, den tatsächlichen und auch vorgesehenen Gebrauch und letztendlich die Reaktion der Zielgruppe auf das Arzneimittel beinhaltet (3).

Gemäß der Definition der EMA umfasst die Akzeptanz die allgemeine Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten, das Arzneimittel gemäß den Anweisungen einzunehmen, sowie die Bereitschaft derjenigen Person, die das Medikament zur Verfügung stellt, dieses zu verabreichen („*the overall ability and willingness of the patient to use and its care giver to administer the medicine as intended*“ (3)).

Fehlende Akzeptanz kann im Umkehrschluss die Sicherheit einer angedachten Therapie, durch Anwendungsfehler (*Medication Administration Errors*, MAE) bei der Handhabung von Medikamenten, und somit Patienten gefährden. Tritt ein solcher MAE auf, kann dies einerseits prädisponierend dafür sein, dass nur eine verminderte oder keine therapeutische Wirkung eintritt oder andererseits, dass sich das Risiko des Auftretens von UAW erhöht.

Relevante pharmazeutische Eigenschaften, die es zur Charakterisierung der Akzeptanz eines Medikaments näher zu untersuchen gilt, sind die Folgenden (3):

- Schmackhaftigkeit (*Palatability*)
- Schluckbarkeit (*Swallowability*)
- Erscheinungsbild
- Komplexität der Vorbereitung des Medikaments (bis hin zur eigentlichen Einnahme)
- Erforderliche Dosis

- Erforderliche Frequenz der Medikamenteneinnahme & insgesamt die Dauer der Behandlung mit dem Medikament
- Benötigte Hilfsmittel zur Vorbereitung oder Einnahme des Medikaments
- Eigenschaften der Medikamentenverpackung
- Reaktion des Kindes bzw. der Zielgruppe auf die tatsächliche Einnahme des Medikaments

In Verbindung mit den genannten Faktoren ergibt sich die Forderung nach der klinischen Evaluation der Akzeptanz von Pharmazeutika und deren Darreichungsformen, idealerweise an der vorgesehenen Zielgruppe selbst. Eine Erweiterung der jetzigen Datenlage um Informationen hinsichtlich der Akzeptanz diverser etablierter Arzneimittel könnte es zukünftig ermöglichen, bereits während der Entwicklung neuer Darreichungsformen oder Medikamente die Akzeptanz und somit auch die mögliche therapeutische Effizienz zu berücksichtigen.

1.4.1 Kindgerechte Darreichungsformen

Die Forschung zur Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen und Wirkstoffe in der pädiatrischen Bevölkerung wächst zunehmend und dies unter anderem mit der Intention Verabreichungswege mit der besten Akzeptanz hervorzuheben. Um einen Überblick über die Spannbreite von Darreichungsformen zu schaffen, sind diese hier noch einmal aufgelistet (3):

- Orale Administration für flüssige-, sich lösende-, orodispersible-, kaubare Darreichungsformen, sowie Pulver und Tabletten
- Bukkale und sublinguale Administration für bukkale/ sublinguale oder Lutsch-Tabletten, mukoadhäsive Darreichungsformen, Kaugummi und flüssige Präparate in Form von oro-mukosalen Tropfen oder Sprays
- Nasale Administration für Tropfen, Sprays oder Puder
- Rektale Administration für Zäpfchen oder Einläufe
- Topische und transdermale Administration für transdermale Pflaster oder topisch anzuwendende Darreichungsformen
- Parenterale Administration für intravenös zu verabreichende Wirkstoffe oder Infusionen zur Flüssigkeits-/Elektrolytsubstitution
- Subkutane/ intradermale/ intramuskuläre Administration

Die aktualisierte „*Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use*“ stellt die Bedingung, dass ein Wirkstoff in verschiedenen Darreichungsformen vorhanden sein muss, um die Akzeptanz durch die Patienten zu erhöhen (3). In Hinblick auf die in dieser Arbeit durchgeführten Studie wird im Folgenden lediglich auf die oralen und parenteralen Verabreichungswege eingegangen, da die in der nachfolgenden Darstellung erwähnten Arzneimittel ausschließlich in diesen Darreichungsformen untersucht wurden.

In einem 2018 im *Journal of Clinical Pharmacology* publizierten Artikel haben Thabet et al. die aus pharmakologischer Sicht relevanten Faktoren herausgearbeitet, die bei der Entwicklung eines kindgerechten Arzneimittels zu berücksichtigen sind (51):

- Suffiziente Bioverfügbarkeit

- Sichere Inhaltsstoffe
- Schluckbarkeit der Darreichungsform
- Gleichmäßigkeit der Dosis
- Sichere Verabreichung
- Soziokulturelle Akzeptanz
- Präzise Beschreibung des Produkts bzw. dessen Verwendung in der Packungsbeilage

Es wurde festgestellt, dass einige der genannten Aspekte, die ein kindgerechtes Arzneimittel definieren, mit den zuvor aufgelisteten Akzeptanzkriterien übereinstimmen. Daraus lässt sich ableiten, dass ein Arzneimittel, welches von der Zielgruppe akzeptiert wird, in den meisten Fällen auch als kindgerecht eingestuft werden kann.

Bei den aufgeführten Eigenschaften kann eine Differenzierung zwischen patientenzentrierten und medikamentenzentrierten Faktoren erfolgen.

1.4.2 Patienten-zentrierte Faktoren

In den vorherigen Kapiteln wurde bereits näher erläutert, weshalb die Einteilung der pädiatrischen Bevölkerung in Entwicklungsstufen aufgrund starker Inhomogenität innerhalb der einzelnen Altersgruppen unzureichend ist. Auch in Bezug auf die Akzeptanz kann nicht von einer rein altersgruppenspezifischen Akzeptanz hinsichtlich unterschiedlicher Darreichungsformen ausgegangen werden. Vielmehr sind multidimensionale Einflüsse auf das Akzeptanzprofil einzelner Arzneimittel zu berücksichtigen.

Bezüglich der Anwendung therapeutischer Maßnahmen ist festzustellen, dass pädiatrische Patienten, mit Ausnahme von Jugendlichen, in der Regel noch abhängig von ihren Sorgeberechtigten sind. So spielt nicht nur die Akzeptanz der Zielgruppe, sondern auch die einer zwangsläufig involvierten dritten Instanz eine Rolle. Das familiäre Gesamtkonstrukt gilt es mit dem jeweiligen sozial-demographischen Hintergrund zu betrachten, da die Herkunft des familiären Umfelds maßgeblich Einfluss auf die allgemeine Therapieadhärenz haben kann (52).

Neben einer möglicherweise bestehenden Sprachbarriere zwischen medizinischem Fachpersonal und den Sorgeberechtigten, welche letztendlich für die Medikamentenadministration zuständig sind, korreliert auch ein niedrigerer Bildungsstand und ein geringerer sozioökonomischer Status mit der Häufigkeit des Auftretens vermeidbarer UAW im Rahmen der Therapie (53).

Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem MAE kommt, ist außerdem stark abhängig von dem Ort der Medikamenteneinnahme. So kommt es zum Beispiel im häuslichen Setting viel häufiger zu Fehldosierungen (54). Die vorliegenden Studien zeigen, dass anwendende Personen häufig fehlerhaft oder unzureichend über die korrekte Anwendung von Medikamenten aufgeklärt sind. Zudem mangelt es ihnen häufig an Routine in der Handhabung der entsprechenden Dosierhilfen. Insbesondere bei der Erforderlichkeit der Medikamenteneinnahme in festen Zeitintervallen kann die Umsetzung, je nach Alltag, erschwert sein und im schlechtesten Fall zum Ausfallen von Medikamentengaben führen (55).

Hinzu kommt, dass ein gewohntes Umfeld für Kinder starken Einfluss auf deren Reaktion auf eine Medikamenteneinnahme haben kann. Mittels einer retrospektiv durchgeführten Studie, die auf Interviews mit den Sorgeberechtigten von chronisch erkrankten Kindern im Alter von 0-18 Jahren basiert, konnte herausgestellt werden, dass zuhause circa ein Drittel der Kinder ablehnend auf die Gabe ihrer Medikamente reagieren. Die ablehnende Haltung korreliert mit verschiedenen Faktoren, darunter das Patientenalter, der sozioökonomische Status, der Geschmack, die Textur und die Menge der einzunehmenden Medikamente (56).

Obwohl in klinischen Settings Fachpersonal anwesend ist, kommt es weiterhin zu Fehlern im Umgang mit Medikamenten. Gemäß einer im Jahr 2012 durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie von Berdot et al. bestehen solche MAEs in absteigender Häufigkeit aus der Medikamentenverabreichung zum falschen Zeitpunkt im Klinikalltag, aus inkorrektter Anwendung eines Arzneimittels oder aus der Verwendung nicht angeordneter Medikamente. Letzteres kann bei der Bewertung der Akzeptanz eines Arzneimittels nicht berücksichtigt werden (22). Bei der näheren Untersuchung dieser MAEs konnten zwei wesentliche Risikofaktoren identifiziert werden, die deren Auftreten begünstigen. Einerseits wurde eine Korrelation mit der Anzahl der Patienten festgestellt, die durch eine zuständige Pflegekraft betreut wurden. Andererseits wurde wiederholt in Studien nachgewiesen, dass der Umgang mit intravenös zu verabreichenden Darreichungsformen häufiger mit einer fehlerhafter Anwendung assoziiert ist (22, 57).

Die Fähigkeit zur Medikamenteneinnahme ist eine grundlegende Voraussetzung für dessen Wirksamkeit. Zu den häufig bevorzugten oralen Darreichungsformen von Arzneimitteln gehören unter anderem Tabletten, Kapseln oder auch Sirup (3). Gemäß den Studienergebnissen von Hommel et al. zu der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kann die mangelnde Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, die Ursache dafür sein, dass bestimmte Therapieregimes nicht eingehalten werden (58). Die Schwierigkeit der Schluckbarkeit herkömmlicher Tabletten bildete die Grundlage für die Entwicklung alternativer Darreichungsformen und damit unter anderem auch für diverse Medikamentenakzeptanzstudien der Arbeitsgruppe dieser Studie (59-64). Über längere Zeit bestand unabhängig von interindividuellen Eigenschaften pädiatrischer Patienten eine Altersgrenze von circa 6 Jahren, ab welcher Kindern das Schlucken solider oraler Darreichungsformen zugemutet wurde (1). Durch alternative Darreichungsformen, wie zum Beispiel Minitabletten, kann diese Altersgrenze mittlerweile als obsolet erachtet werden (3).

Bei pädiatrischen Patienten sind bisher zusätzlich verschiedenste Erkrankungen bekannt, welche mit Schluckstörungen (Dysphagien) einhergehen und so die orale Aufnahme von soliden und auch flüssigen Substanzen erschweren (65). Die ansteigende Inzidenz meist multifaktoriell bedingter Schluckstörungen lässt sich unter anderem durch die heutzutage erhöhte Rate an überlebenden Frühgeborenen, sowie der Zunahme chronisch erkrankter pädiatrischer Patienten erklären und sollte definitiv Beachtung bei der Entwicklung kindgerechter Medikamente finden (66).

Genauso wie die gestiegene Inzidenz von Dysphagien im Kindesalter, steigt auch die Rate der Mehrfachmedikation (Polypharmazie) in der Pädiatrie. Ein Zusammenhang besteht zum einen

durch das vermehrte Aufkommen chronischer Erkrankungen schon ab dem Kindesalter, zum anderen auch durch die erhöhte Verfügbarkeit von Medikamenten für Kinder (67-69). Im Fachgebiet der Geriatrie spielen Multimorbidität und die häufig einhergehende Polypharmazie bereits längere Zeit eine Rolle, weshalb zu dieser Patientengruppe eine dichtere Datenlage hinsichtlich der Akzeptanz in Abhängigkeit der Medikamentenanzahl vorliegt. Der Begriff Polypharmazie hat bisher ein breites und vor allem uneinheitliches Definitionsspektrum, wobei häufig von einer Medikation mit fünf oder mehr Arzneimitteln gesprochen wird (70, 71). Obwohl viele retrospektive klinische Studien an geriatrischen Patienten einen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und kritischen Krankheitsverläufen bzw. Nebenwirkungen wie Gebrechlichkeit, erhöhtem Sturzrisiko und auch gesteigerter Mortalität beschreiben, konnte eine Kausalität bisher noch nicht bewiesen werden (72). Eine weitere Schwierigkeit welche die Polypharmazie bei geriatrischen Patienten nachweislich mit sich bringt, stellt die häufig einhergehende fehlende Therapieadhärenz dar (73, 74). Auch bei Kindern konnte vereinzelt in Beobachtungsstudien festgestellt werden, dass die Ablehnungshaltung in Bezug auf Medikamente mit deren Quantität steigt (56).

1.4.3 Medikamenten-zentrierte Faktoren

Die Akzeptanz eines Medikaments kann nicht nur durch die patientenspezifischen Eigenschaften charakterisiert werden, sondern auch durch die Merkmale des Medikaments an sich. Im Folgenden sollen die Charakteristika insbesondere oraler und intravenöser Darreichungsformen beschrieben werden, um die Vor- und Nachteile bei deren Gebrauch nachvollziehen zu können.

Tabletten & Kapseln:

Vor allem mit steigenden Dosierungen ist die feste orale Darreichungsform häufig die erste Wahl, denn das Volumen alternativer flüssiger Darreichungsformen steigt proportional zu ihrer Dosierung. Der bereits genannte Aspekt der Schluckbarkeit sowie auch die Schmackhaftigkeit einer Tablette bzw. Kapsel umfasst nicht nur die Fähigkeit der Patienten eine Tablette einzunehmen, sondern auch Größe, Form, Oberflächenbeschaffenheit und Geschmack der Darreichungsform. Zusätzlich gibt es Studien dazu, dass in einzelnen Patientengruppen auch die Farbe der Tablette negative oder positive Assoziationen im Hinblick auf die Erwartung der Geschmacksrichtung hervorrufen kann (55).

Eine in Dänemark durchgeführte Studie mit Jugendlichen im Alter von 11 bis 20 Jahren, in dem die Einnahme von Tabletten gemäß der allgemeinen Erwartung keine Schwierigkeit mehr darstellen sollte, konnte nachweisen, dass die Nicht-Einnahme von Tabletten mit deren zunehmender Größe korreliert. Darüber hinaus wurden Tabletten häufig mit einem negativen Geschmack assoziiert. Die von den Studienteilnehmern entwickelten Strategien zur Überwindung dieser Problematik umfassten das Zerkleinern der Tabletten sowie die Einnahme mit Nahrung oder Wasser. In den meisten Fällen war damit ein Lernprozess verbunden, der dazu führte, dass die Tabletten schließlich vollständig geschluckt werden konnten (75).

Zur Optimierung der Schluckbarkeit gibt es neben verschiedenen Ansätzen des Verhaltenstrainings auch bereits technische Entwicklungen, die Patienten das Einnehmen fester

oralen Darreichungsformen erleichtern sollen. Ein Beispiel hierfür ist das Hilfsmittel MedCoat®, welches vor Tabletteneinnahme genutzt werden kann, um einen geschmacksmaskierenden und flüssigen Film um die Tablette herum zu bilden (76, 77).

Minitabletten, also Tabletten mit einem Durchmesser $< 4\text{mm}$, nehmen an diesem Punkt einen gesonderten Stellenwert ein, da sie aufgrund ihrer geringen Größe den Vorteil der besseren Schluckbarkeit ohne Notwendigkeit einer Manipulation bieten. Einen weiteren Vorteil stellt die Flexibilität bei der Dosierung eines Wirkstoffes bei der Nutzung von Minitabletten dar (3). Da die Akzeptanz von Minitabletten auch Forschungsgegenstand der an dieser Studie beteiligten Arbeitsgruppe der Kinderklinik in Düsseldorf ist, werden die Ergebnisse dieser Arbeiten gesondert im nachfolgenden Kapitel präsentiert.

Die Methode der Zerkleinerung von Tabletten oder des Öffnens von Kapseln zur Optimierung der Handhabung hat sich in zahlreichen Fachabteilungen etabliert und findet insbesondere bei pädiatrischen und geriatrischen Patienten Anwendung. Dabei sollte jedoch die potenzielle Beeinträchtigung der Sicherheit und Effizienz einer Therapie nicht außer Acht gelassen werden. Ein Beispiel für eine derartige Beeinträchtigung ist die Veränderung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs durch die Modifikation der Darreichungsform (78).

Sirup/ Suspensionen:

Für die Behandlung von Kindern stellen Medikamentensäfte/-sirups/-suspensionen seit Langem eine bewährte Darreichungsform dar, welche Einsatz ab der Geburt der Patienten findet (3).

Die Akzeptanz einer flüssigen Darreichungsform wird dabei maßgeblich durch die Eigenschaften des Medikaments determiniert. Zu den relevanten Faktoren zählen der Geschmack, der Geruch, die Textur und die Viskosität des Medikaments. Zudem ist das Volumen, das dem Patienten verabreicht werden soll, sowie das geplante Hilfsmittel zur Messung des Volumens und zur Verabreichung des Medikaments von Bedeutung. Faktoren wie die Verpackung und die Aufbewahrungsbedingungen beeinflussen die Schwierigkeit der Handhabung des Medikaments durch den Anwender (55).

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass Kinder medikamentöse Therapien in der Regel ablehnen. Als Hauptgrund hierfür wurde der bittere Geschmack eines Arzneimittels identifiziert (79, 80). Bei einer Vielzahl von Arzneimitteln in flüssiger Darreichungsform ist der bittere Geschmack des Wirkstoffs vorherrschend. Dieser ruft Assoziationen mit potenziell toxischen Substanzen hervor und bedingt den Schutzreflex, sich gegen die Einnahme einer bitter schmeckenden Flüssigkeit zu wehren (80, 81). Erschwerend kommt hinzu, dass Kinder sensibler auf bitteren Geschmack reagieren als Erwachsene (82).

Der bittere Geschmack des Medikaments resultiert aus der Gesamtheit der enthaltenen Medikamentenbestandteile, wobei neben dem aktiven Wirkstoff auch Hilfsstoffe wie Emulgatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe etc. eine Rolle spielen (83). Ein verbreiteter Versuch besteht darin, den bitteren Geschmack von Medikamenten durch zuckerhaltige

Zusätze zu überdecken. Zwar wird dadurch die Akzeptanz der Zielgruppe gesteigert, jedoch werden bei regelmäßiger Einnahme solcher Medikamente Zahnschäden begünstigt (84).

Diskutabel ist an diesem Punkt, ob die höhere Akzeptanz von Medikamenten mit einem besseren Geschmack auch eine zuverlässigere Einnahme begünstigt. Diese Annahme wird durch ein im Jahr 2012 erschienenes Review von Baguley et al. gestützt. In diesem Review wurde die therapeutische Adhärenz zu verschiedenen flüssigen oralen Darreichungsformen der Wirkstoffgruppe der Antibiotika untersucht. Die Ergebnisse der Studie beschreiben, dass es teilweise zu der unnötigen Verschreibung von Antibiotika mit breiterem Wirkspektrum kommt, allein aufgrund der Tatsache, dass deren Geschmack durch die Patienten besser toleriert wird und somit eine sicherere Einnahme garantiert werden kann (79).

Die Vorliebe bestimmter Geschmacksrichtung ist multifaktoriell begründet und basiert unter anderem auf der Herkunft, Kultur und auch dem sozioökonomischen Status der einzelnen Individuen (85, 86). Häufig untersucht sind Präferenzunterschiede von süßem Geschmack. Die bisherigen Beobachtungen legen nahe, dass süßer Geschmack insbesondere in Regionen bevorzugt wird, in denen die Exposition gegenüber süßen Nahrungsmitteln im Alltag signifikant höher ist (87).

Die vorliegende Evidenz deutet auf einen Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Akzeptanz von zuckerhaltigen Lebensmitteln und dem Prozess der Urbanisierung hin. Diese Korrelation wurde in einer vergleichenden Studie von Patienten-Subgruppen im Irak beschrieben (88). Weiterhin wurde der Einfluss typischer Diäten auf lokale Geschmackspräferenzen beobachtet. Beispielsweise ist die traditionelle japanische Küche durch niedrige Anteile raffinierten Zuckers und mehr durch Umami-vermittelten Geschmack gekennzeichnet (89). Interessanterweise stützt diese Hypothese auch die Beobachtung einer durch Vallet et al. durchgeführten Medikamentenstudie, in welcher sich signifikante regionale Unterschiede bezüglich der Akzeptanz oraler Antibiotika mit Erdbeergeschmack zeigten. Patienten in Frankreich und Marokko zeigten hierbei eine signifikant gesteigerte Akzeptanz im Vergleich zu Patienten aus Indien oder Japan (90).

Hinsichtlich des applizierten Volumens eines Medikaments, das im Rahmen einer Therapie zum Einsatz kommen soll, lässt sich feststellen, dass generell kleinere Mengen besser toleriert werden. Eine Ausnahme bildet die Verdünnung und somit Volumenzunahme des Arzneimittels zur Geschmacksmaskierung. Als ideale Medikamentenmenge gilt als maximales Volumen das eines „Schlucks“ (55). Bei Patienten von 15 Monaten bis zu 3,5 Jahren sollte dies zum Beispiel circa 4,5ml betragen (91).

Obwohl geringere Medikamentenmengen bei Kindern besser akzeptiert werden, stellt das Abmessen kleiner Volumina eine zusätzliche Herausforderung bei der Handhabung von flüssigen Darreichungsformen dar. Trotz der Verfügbarkeit diverser Hilfsmittel, wie Spritzen, Dosierbecher oder Dosierlöffel, konnten verschiedene Studien belegen, dass es bei deren Anwendung weiterhin zu Ungenauigkeiten bei der Dosierung kommen kann (25). Während die Verwendung oraler Spritzen zur Messung nachweislich eine präzisere Dosierungen vor allem

durch ungeschulte Personen ermöglicht, werden aufgrund der einfacheren Handhabung trotzdem häufig noch Messbecher bevorzugt (92, 93).

Neben den Anforderungen, dass die Verpackung eines Medikaments dessen chemische und physikalische Stabilität gewährleisten soll, beeinflusst die Art der Verpackung maßgeblich die Akzeptanz des Anwenders (3). In diesem Zusammenhang ist zwischen Formulierungen, die nach dem Öffnen unmittelbar gebrauchsfertig sind, und solchen, die in der weiteren Handhabung noch zusätzliche Modifikationsschritte benötigen, wie z. B. das Herstellen einer Suspension durch das Auflösen von Trockensaftpulver, zu unterscheiden (94). Mit zunehmender Anzahl an Zwischenschritten, die nötig sind ein Medikament für die Verwendung vorzubereiten, sinkt die Bereitwilligkeit der Nutzung solcher Darreichungsformen. Das Gleiche gilt für Bedingungen, die an den Verbraucher hinsichtlich der Verwahrung des Medikaments bei regelmäßigem Gebrauch gestellt werden. Muss z.B. ein Medikament, welches täglich mehrfach angewendet werden soll, gekühlt werden, erschwert dies den Gebrauch im Alltag der Patienten (55).

Parenterale Darreichungsformen:

Bis hierhin genannte Aspekte, welche die Akzeptanz oral verabreichter Darreichungsformen beeinflussen, finden sich beim Blick auf parenteral verabreichte Arzneimittel nur in begrenztem Maße wieder. Die Wahl einer parenteralen Darreichungsform sollte daher stets abgewogen werden unter Berücksichtigung der klinischen Indikation, der pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs und ebenso der subjektiven Akzeptanz der Darreichungsform durch die Patienten.

Im Gegensatz zu den zuvor geschilderten Faktoren kommt hinzu, dass die Applikation intravenöser Medikamente in den meisten Fällen mit Schmerzen durch die Anlage eines peripheren Venenkatheters (PVK) einhergeht. Da die Anwendung intravenöser Arzneimittelgaben häufig besonders kranke Patienten oder Frühgeborene betrifft, lässt sich jedoch dieser negativ behaftete Faktor selten umgehen, sobald die Indikation für eine parenterale Darreichungsform gestellt wurde.

Abgesehen davon spielt das Volumenmanagement bei den jeweiligen Patienten eine größere Rolle als bei oralen Darreichungsformen. Viele intravenös zu verabreichende Wirkstoffe erfordern eine Verdünnung, wobei die zusätzliche Gabe von Volumen insbesondere bei Neonaten die Gefahr der Volumenüberladung bergen kann (3).

1.4.4 Bisherige Studien der Arbeitsgruppe und Ihre Ziele

Durch die Arbeitsgruppe wurden bereits einige Studien hinsichtlich der Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen durchgeführt. Der Fokus lag zu Beginn auf der Untersuchung von 2 mm großen, unbeschichteten Placebo Minitabletten und deren Akzeptanz innerhalb verschiedener Altersgruppen im Vergleich zu Glukosesirup als Äquivalent einer kindgerechten flüssigen Darreichungsform. Die Ergebnisse der Pilotstudie zur Akzeptanz dieser Minitabletten bei Kindern im Alter von 0,5 – 6 Jahren zeigten, dass sogar die jüngste Altersgruppe (6 Monate – 1 Jahr) fähig war diese vollständig zu schlucken. Die

Gesamtakzeptanz der Minitabletten lag darüber hinaus bei den Patienten aller Altersgruppen im Mittel über der des Sirups (64).

Die Folgestudien an einem größeren Patientenkollektiv, sowie auch an Neugeborenen im Alter von 2-28 Tagen, konnten die Resultate der ersten Studie bestätigen. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass Minitabletten aufgrund ihrer altersübergreifend verbesserten Schluckbarkeit eine vielversprechende Alternative zu flüssigen oralen Darreichungsformen darstellen (60, 61, 63, 64).

Daraufhin weiteten sich die Ziele der Arbeitsgruppe auch auf die Untersuchung anderer oraler Darreichungsformen aus, sodass 2020 eine Publikation hinsichtlich der Akzeptanz von orodispersiblen Filmen (ODF) im Vergleich zu Glukosesirup bei Kindern im Alter von 2 Tagen – 12 Monaten durch Klingmann et al. erschien. Nach Durchführung der Studie ließ sich aussagen, dass auch ODF als Darreichungsform in ihrer Akzeptanz der des Sirups nicht unterlegen waren. Sowohl der beurteilte Parameter der Schluckbarkeit, als auch der der Schmackhaftigkeit fiel zugunsten des ODFs aus (59).

2021 veröffentlichten Münch et al. Ergebnisse einer randomisiert kontrollierten Studie mit dem Blick auf die Akzeptanz von 2,5 x 6 mm großen Oblongtabletten im Vergleich zu 2 mm großen Minitabletten und Glukosesirup bei Kindern und Kleinkindern. Genau wie für die Minitabletten, konnte auch für Oblongtabletten ein hohes Maß an Akzeptanz in Hinblick auf Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit in allen untersuchten Altersgruppen (Kinder im Alter von 1-5 Jahren) festgestellt werden (62).

Mit der nun durchgeführten Studie soll die aktuelle Datenlage um weitere Informationen zu bereits etablierten, pharmakologisch wirksamen Präparaten ergänzt werden. Die bisher von der Studiengruppe untersuchten Darreichungsformen werden um das Spektrum der parenteralen Darreichungsformen ergänzt. Die Datenerhebung zur Akzeptanz von Darreichungsformen der Wirkstoffgruppen Analgetika und Antibiotika erfolgte parallel, wobei in dieser Langfassung der Schwerpunkt auf der Akzeptanz von antibiotischen Darreichungsformen liegt.

1.5 Antibiotika-Einsatz in der Pädiatrie

Die nicht-indizierte Verschreibung von Breitspektrum-Antibiotika birgt, genauso wie die verminderte Adhärenz bei der Einnahme indizierter Antibiotika, als Konsequenz die Zunahme von Resistenzbildung bei Bakterien und stellt dadurch ein großes Problem im Gesundheitssektor dar (95). Um diesen Prozess einzugrenzen wurde 2015 der „*WHO global action plan on antimicrobial resistance*“ (GPA) durch die WHO in Zusammenarbeit mit der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) veröffentlicht. Der GPA beinhaltet fünf konkrete Ziele um die Entstehung antimikrobieller Resistenzen einzudämmen, wobei diese unter anderem das bessere Verständnis der Entstehung antimikrobieller Resistenzen und die Optimierung des Nutzens antimikrobieller Wirkstoffe umfassen (96).

Mindestens bis zum Jahr 2013 konnte ein steter Aufwärtstrend in der Verschreibungsrate antimikrobieller Wirkstoffe für Kinder in Deutschland verzeichnet werden (97). Eine aktuelle retrospektive Datenerfassung von Freudenhammer et al. über die Verschreibungsraten

antibiotischer Wirkstoffe von 2013 bis 2020 in ausgewählten deutschen Kinderkliniken, hat zusätzlich ergeben, dass es eine hohe Heterogenität der verschriebenen antibiotischen Wirkstoffe innerhalb der unterschiedlichen Kliniken gibt. Insbesondere wurde eine hohe Verschreibungsrate für Reserveantibiotika wie Cephalosporine festgestellt (98).

Weiterhin werden Antibiotika weltweit als Prophylaxe eingesetzt, auch in der Pädiatrie. So konnten Hufnagel et al. in ihrer internationalen Querschnittsstudie aus dem Jahr 2018 feststellen, dass unter den beobachteten Verschreibungen für antibiotische Wirkstoffe 73,4 % der Fälle als prophylaktische Therapie eingesetzt wurden (99).

Der Einsatz von Antibiotika in der Pädiatrie ist häufig durch z.B. Harnwegsinfekte oder Mittelohrentzündungen begründet, kann jedoch teilweise je nach klinischem Verlauf rational verhindert werden. Mit dem Ziel Antibiotikaresistenzen einzudämmen hat auch die Arbeitsgemeinschaft *Antibiotic Stewardship* ambulante Pädiatrie (ABSaP) eine standardisierte Empfehlung für eine kalkulierte Anwendung antibiotischer Therapien je nach klinischem Gesamtbild herausgegeben (100).

Gemäß eines Reviews von da Silva et al. aus dem Jahr 2018, die die Effektivität der Implementierung von *Antibiotic Stewardships* in pädiatrischen Kliniken untersucht, konnte über den Zeitraum von 2007 bis 2017 eine Reduktion des Nutzens von Breitspektrum-Antibiotika festgestellt werden (101).

Insgesamt lässt sich mittels der gesammelten Informationen aussagen, dass bereits relevante Ansatzpunkte definiert wurden, welche der Verbesserung des gezielten Einsatzes antibiotischer Therapien in der Pädiatrie dienen sollen. Dennoch zeigen die aktuellen Daten, dass in der klinischen Praxis weiterhin ein Schwerpunkt auf der sachgerechten Durchführung antibiotischer Therapien liegen sollte (102).

1.6 ClinSearch Acceptability Score Test (CAST)

Die vorangehenden Kapitel dieser Arbeit legen dar, dass die Akzeptanz eines Medikaments sowohl die Compliance der betreffenden Patienten beeinflusst als auch eine signifikante Rolle bei der Prävention von *off-label* oder *unlicensed use* spielt. Mit diesem Hintergrund publizierten Ruiz et al. 2016 eine Pilotstudie über ein universelles Mess- und Beurteilungssystem, den *ClinSearch Acceptability Score Test* (CAST). Das Testmodell basiert auf einer multivariaten Analyse einer multizentrischen Patientenkohorte von insgesamt 3.130 Patientenfällen, die seit 2015 standardisiert beobachtet wurden und in die auch die Beobachtungen unserer Studie eingeschlossen sind.

Die bisherigen Studien der Arbeitsgruppe fokussierten sich auf die Akzeptanztestung neuer Medikamente in einer frühen Entwicklungsphase. Hierbei wurden Schluckbarkeit und Schmackhaftigkeit verschiedener Darreichungsformen analysiert mit dem Ziel die bestgeeignete Darreichungsform für den weiteren Entwicklungsprozess bis zur Marktzulassung zu identifizieren. Der CAST hingegen konzentriert sich auf Produkte, die bereits für den Markt zugelassen sind.

Der CAST wurde konzipiert, um einen Vergleich verschiedener Arzneimittelpreparate und Darreichungsformen zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden die wesentlichen Akzeptanzfaktoren mittels des nachfolgend detailliert dargestellten Fragebogens durch Beobachtung erfasst. Die so gewonnenen Daten werden anschließend einer statistischen Auswertung unterzogen, um schließlich in einer grafischen Übersicht dargestellt zu werden (103). Die Bewertung der Akzeptanz durch den CAST berücksichtigt sowohl die beobachtete Akzeptanz des Patienten, der das Medikament einnehmen muss, als auch des Medikamentenanwenders (in der Regel die Sorgeberechtigten oder das medizinische Fachpersonal). Infolgedessen kann durch den *Score Test* eine allumfassende Aussage zur Akzeptanz getroffen werden.

Im Mai 2023 veröffentlichte die EMA nach der Durchführung mehrerer Beobachtungsstudien zur Arzneimittel-Akzeptanzprüfung mittels CAST ein Unterstützungsschreiben. Darin wurde der CAST als standardisierte Akzeptanztestung mittels Fragebogen und *acceptability maps* insgesamt als geeignetes Instrument zur Akzeptanztestung von oralen medikamentösen Darreichungsformen für Kinder bis zu einem Alter von 12 Jahren eingestuft. Weiterhin wurde betont, dass die bisher erhobenen Daten aufgrund der Vielschichtigkeit der Akzeptanz von Arzneimitteln als unterstützende Informationen zu betrachten sind und weitere Datenerhebungen sowie gegebenenfalls eine weitere Anpassung des Messinstruments erforderlich sind, bis allein nach Bewertung durch den CAST Rückschlüsse zur Akzeptanz eines Arzneimittels vertretbar sind (104).

Um die bisherige Datenlage über medikamentöse Darreichungsformen noch weiter zu präzisieren, konzentriert sich diese Studie explizit auf fünf am Universitätsklinikum Düsseldorf häufig verwendete Darreichungsformen der Wirkstoffgruppe der Antibiotika.

1.7 Ziele der Arbeit

Seit Inkrafttreten der *Paediatric Regulation* kam es insgesamt bereits zu einem großen Informationszuwachs durch wissenschaftliche Forschung an kindgerechten Arzneimitteln (5). Bisher wurde sich insbesondere auf die verschiedenen Faktoren, welche die Medikamentenakzeptanz bei Kindern beeinflussen, konzentriert. Die Akzeptanz verschiedener Wirkstoffe, Generika und Darreichungsformen wurden untereinander verglichen und bewertet und die Entwicklung neuer Darreichungsformen ausschließlich für die pädiatrische Population wurde thematisiert.

Primäres Ziel dieser Studie ist es, Akzeptanzprofile der Antibiotika, verordnet und verabreicht an Patienten im Alter unter 18 Jahre, mittels einer dreidimensionalen Akzeptanz-Karte (*acceptability map*) darzustellen. Die herausgearbeiteten Akzeptanzprofile bilden anschließend einen visuellen Referenzrahmen, durch welchen konkrete Ansatzpunkte zur Verbesserung der Darreichungsformen ersichtlich werden.

Ein sekundäres Ziel ist die Überprüfung der These, dass ein Großteil der zugelassenen Antibiotika für Kinder noch nicht kindgerecht verfügbar ist und dies einen negativen Einfluss auf die Compliance der Patienten hat.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde zunächst eine Analyse durch die universitätsmedizinische Apotheke durchgeführt, hinsichtlich der sechs am häufigsten verwendeten antibiotischen Darreichungsformen im stationären Bereich der Kinderklinik. Die Wirkstoffe umfassten Amoxicillinsaft, Amoxicillin/Clavulansäure-Trockensaft, Ampicillin in intravenöser Form, Ampicillin/Sulbactam in intravenöser Form, Ceftriaxon in intravenöser Form und Gentamicin in intravenöser Form. Da der Amoxicillinsaft jedoch deutlich weniger vor Ort, sondern eher im heimischen Setting eingenommen wurde, entschieden wir uns in Rücksprache mit dem Studienteam die Akzeptanz der Darreichungsform von Amoxicillin in unserer Studie nicht weiter zu untersuchen. Aus diesem Grund wird im Verlauf nicht mehr auf die Charakteristika von Amoxicillinsaft eingegangen.

Im Folgenden sollen die fünf untersuchten antibiotischen Darreichungsformen näher beschrieben werden. Aufgelistet sind jeweils die Bestandteile einer Medikamentenpackung des für die Studie ausgewählten Präparats.

Sollten für die Vorbereitung oder Verabreichung der Darreichungsform noch weitere Hilfsmittel oder Zwischenschritte notwendig gewesen sein, so sind diese durch den Fragebogen erfasst worden und werden im Ergebnisteil besprochen.

2.1.1 Amoxicillin/ Clavulansäure

Beobachtet wurde die Verabreichung von AmoClav® forte Trockensaft 250/62,5 mg/5 ml des Herstellers Hexal AG (5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten 250 mg Amoxicillin und 62,5 mg Clavulansäure.). Es handelt sich hierbei um ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zur oralen Einnahme.

In der Packung sind eine 100 ml Braunglasflasche mit Ringmarke und Schraubverschluss und Dichtungsmembran enthalten, eine 5 ml Dosierspritze mit Adapter und eine Flasche mit 12,5 g Pulver des Wirkstoffs zur Herstellung von 100 ml der Suspension. Für die Zubereitung von 100 ml gebrauchsfertiger Suspension werden zusätzlich 90 ml benötigt.

Laut Packungsbeilage erfolgt die Zubereitung des Trockensaftes wie folgt:

1. „Schütteln Sie das Pulver in der geschlossenen Flasche kurz auf. Stellen Sie nach dem Öffnen der Flasche sicher, dass die Versiegelung des Flaschenverschlusses intakt und fest mit dem Flaschenrand verbunden ist. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn die Versiegelung nicht intakt ist. Nach dem Öffnen der Flasche die Membran vorsichtig und vollständig entfernen und vor der Zubereitung der Suspension entsorgen.
2. Die Flasche mit Trinkwasser bis knapp unter die Ringmarke (Füllhöhenmarkierung) füllen, verschließen und sofort kräftig schütteln. Danach Wasser exakt bis zur Ringmarke (Füllhöhenmarkierung) nachfüllen und nochmals kräftig schütteln.
3. Flasche vor jeder Entnahme von Suspension gut schütteln.
4. Öffnen Sie die Flasche und drücken Sie den Adapter in den Flaschenhals (sofern nicht bereits geschehen).

5. Stecken Sie die Dosierspritze fest in die Öffnung des Adapters.
6. Drehen Sie die Flasche mit der aufgesetzten Dosierspritze vorsichtig um. Ziehen Sie den Spritzenkolben heraus, um die benötigte Menge der Suspension abzumessen.
7. Stellen Sie die Flasche mit der aufgesetzten Dosierspritze wieder aufrecht und ziehen Sie die Spritze aus dem Adapter heraus. Lassen Sie den Adapter auf der Flasche und schließen Sie die Flasche“ (105).

Zur Verabreichung des Trockensafts (TS) sind zusätzlich die folgenden Hinweise in der Packungsbeilage hinterlegt:

- „Vergewissern Sie sich, dass sich das Kind in aufrechter Position befindet
- Stecken Sie das Vordere der Spritze vorsichtig in den Mund des Kindes. Halten Sie die Spritze gegen die Innenseite der Wange.
- Drücken Sie langsam den Kolben der Spritze hinein: Nicht schnell herausspritzen. Das Arzneimittel tröpfelt so in den Mund des Kindes.
- Lassen Sie dem Kind Zeit, die Suspension zu schlucken“ (105).

2.1.2 Ampicillin

In die Beobachtungsstudie mit eingeschlossen wurde Ampicillin-ratiopharm® 0,5 g; 1,0 g; 2,0 g Pulver des Herstellers ratiopharm GmbH zum Herstellen einer Injektionslösung. In jeder Medikamentenpackung sind zehn Durchstechflaschen mit dem Wirkstoff enthalten.

Jede Durchstechflasche Ampicillin-ratiopharm® 0,5 g enthält 531 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 500 mg Ampicillin), Ampicillin-ratiopharm® 1,0 g enthält 1062 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 1000 mg Ampicillin), Ampicillin-ratiopharm® 2,0 g enthält 2126 mg Ampicillin-Natrium (entsprechend 2000 mg Ampicillin).

Zur Herstellung der zehnprozentigen Injektionslösung Ampicillin-ratiopharm® 0,5 g werden die 0,53 g Pulver in 5 ml NaCl, für die Injektionslösung mit 1 g werden 1,06 g in 10 ml NaCl und für 2 g werden 2,13 g in 20 ml NaCl gelöst.

Die gebrauchsfertigen Ampicillin-Lösungen sind nur kurze Zeit haltbar und müssen unmittelbar nach deren Zubereitung verwendet werden (106).

2.1.3 Ampicillin/ Sulbactam

Ampicillin/ Sulbactam PUREN 1000 mg/500 mg und 2000 mg/1000 mg ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung des Herstellers PUREN Pharma GmbH & Co. KG. In den Medikamentenpackungen sind in der Regel fünf oder zehn Durchstechflaschen enthalten. Klinikpackungen enthalten 25, 100, 250, 500 oder 1000 Durchstechflaschen. Jede Durchstechflasche enthält entweder 1062,94 mg Ampicillin-Natrium, entsprechend 1000mg Ampicillin und 547,12 mg Sulbactam-Natrium entsprechend 500mg Sulbactam oder 2125,87 mg Ampicillin-Natrium und 1094,24 mg Sulbactam-Natrium entsprechend 2000 mg Ampicillin und 1000 mg Sulbactam.

Laut Packungsbeilage ist die Vorbereitung der intravenösen Anwendung möglich mit den folgenden Verdünnungsmitteln: Isotonische NaCl-Lösung (0,9 % NaCl-Infusion); M6/Lactat-Lösung; fünfprozentige Glucoselösung; Ringerlactatlösung (107, 108).

2.1.4 Gentamicin

Beobachtet wurde auch die Verabreichung von Refobacin® 10 mg, Injektionslösung des Herstellers Merck Healthcare KGaA. Eine Ampulle der Lösung enthält 16,7 mg Gentamicinsulfat, entsprechend 10 mg Gentamicin.

Eine Medikamentenpackung enthält fünf farblose Ampullen mit 2 ml Injektionslösung. Des Weiteren existieren Klinikpackungen.

Zur Anwendung findet sich in der Packungsbeilage folgende Information:

„Refobacin wird in den Muskel (intramuskulär), in die Vene (intravenös) oder unter die Bindehaut (subkonjunktival) gespritzt oder in die Vene infundiert. Um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 30-60 Minuten. Refobacin kann, falls ärztlich angezeigt, unverdünnt direkt in die Vene gespritzt werden; die Injektion muss langsam während 2-3 Minuten erfolgen. Refobacin kann zur Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden.“ (109)

2.1.5 Ceftriaxon

Ceftriaxon 1 g Hexal oder Ceftriaxon Hikma 2 g sind Pulver des Herstellers Hikma Pharma GmbH zur Herstellung einer Infusionslösung. Eine Durchstechflasche enthält dabei 1,193 g Trockensubstanz Ceftriaxon-Dinatrium, entsprechend 1,0 g Ceftriaxon bzw. 2,387 g Trockensubstanz entsprechend 2,0 g Ceftriaxon. Es gibt Packungen mit einer oder fünf Glasdurchstechflaschen, die jeweils mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumkappe verschlossen sind.

Zur Herstellung der Lösung zur intravenösen Infusion sind im Beipackzettel Ceftriaxon 1 g Hikma die folgenden Anweisungen angegeben:

„Für die intravenöse Infusion von 1 g Ceftriaxon werden 1 g oder 2 g Ceftriaxon in 10 ml von einer der folgenden calciumfreien Lösungen gelöst: Natriumchlorid 0,9 %, Natriumchlorid 0,45 %/ Glucose 2,5 %, Glucose 5 %, Glucose 10 %, Dextran 6 %/ Glucose 5 %, Fructose 5 %, Wasser für Injektionszwecke. Der Inhalt der Flasche (10 ml) muss vor der Infusion außerdem bis zu einem Volumen von mindestens 40 ml verdünnt werden. Die intravenöse Infusion soll über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.“ (110)

„Die empfohlene Lösungsmittelmenge zufügen und gut schütteln, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig aufgelöst hat. Die Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Es dürfen ausschließlich klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, verwendet werden. Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Mengen der gebrauchsfertigen Lösung sowie Abfallmaterial muss gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.“ (110)

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign

Die Durchführung unserer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie erfolgte im Zeitraum von August 2020 bis Juni 2021, wobei die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift eine Teilstudie anhand der Daten der beobachteten Patientenkohorte bilden.

Die Studie wurde in das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) aufgenommen (No. DRKS00021800) und entsprechend den Kriterien „guter wissenschaftlicher Praxis“ des *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) durchgeführt.

Die Datenerhebung wurde ausschließlich mittels Beobachtung und Befragung der Studienteilnehmer durchgeführt. Die Planung, Durchführung und Evaluation dieser klinischen Studie unterlagen den ethischen Standards nach der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studien Nr. 2020-962, 23. Juli 2020).

2.2.2 Studienkohorte

Es wurden insgesamt 150 männliche und weibliche Patienten im Alter unter 18 Jahren, in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie Düsseldorf, auf freiwilliger Basis rekrutiert. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten war 6,2 Jahre, 54,7 % waren männlich. Alle Kinder, die in die Studie miteingeschlossen wurden, stellten sich entweder ambulant vor oder wurden stationär in der Klinik aufgenommen. Es wurde im Vorfeld weder ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Studienteilnehmern festgelegt noch eine definierte Teilnehmeranzahl pro Alter bestimmt.

Neben den Einschlusskriterien, welche erfüllt sein mussten, war eine schriftliche Einverständniserklärung beider Eltern des Kindes bzw. seiner gesetzlichen Betreuer zur Teilnahme an der Studie notwendig. Kinder, die die Einschlusskriterien (s. 2.2.2.1) nicht erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im Verlauf des Erhebungszeitraums gab es insgesamt acht Patienten, welche initial für die Beobachtung der Anwendung von Amoxicillinsaft eingeschlossen wurden. Die bei der Beobachtung erhobenen Daten wurden aus den oben genannten Gründen zum Ende der Studie jedoch wieder ausgeschlossen, sodass die erhobenen Daten nicht mit in die endgültigen Ergebnisse eingeschlossen sind.

2.2.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten im Alter <18 Jahre
- Patienten, die mindestens eines der zuvor aufgelisteten Arzneimittel zugeführt bekamen. Bei intravenöser Verabreichung, soweit die periphere Verweilkanüle im Zuge der Medikamentenerstgabe neu gelegt wurde
- Vorliegende schriftliche Zustimmung beider Eltern, bzw. die des gesetzlichen Betreuers des Kindes, nach Aufklärung über die Inhalte und Bedingungen, die mit der Studienteilnahme einhergehen. Ermöglichen des Stellens von Rückfragen an das

Studienteam. Der zweite Elternteil musste nicht persönlich präsent sein, die Einwilligung konnte auch telefonisch in Gegenwart eines unabhängigen Zeugen eingeholt werden

- Vorliegende verbale oder, je nach Alter angemessen, schriftliche Zustimmung der Patienten, soweit einholbar
- Keine Limitierung der Studienpopulation durch Nationalitäten, sozio-ökonomischen Status oder Ethnien der Patienten
- Alle Studienteilnehmer mussten fähig sein Deutsch zu lesen, sowie verstehen zu können

2.2.2.2 Ausschlusskriterien

- Patienten im Alter >18 Jahre
- Elternteil oder gesetzlicher Betreuer befand sich nicht in der Lage die Studienbroschüre zu lesen oder zu verstehen
- Erhalt eines intravenös zu verabreichenden, in der Studie enthaltenden Medikaments, wenn der Patient bereits einen peripher venösen Zugang außerhalb der Beobachtung durch das Studienteam erhalten hat
- Einverständnis von lediglich einem Sorgeberechtigten (ausgenommen nachweislich vorliegendem alleinigen Sorgerecht)
- Patienten, die von deren Untersucher als ungeeignet für die Studie erklärt wurden
- Teilnehmender Patient gab nicht, bzw. war unfähig seine verbale Zustimmung zu geben
- Eltern/ gesetzlicher Betreuer oder Studienteilnehmer waren unfähig oder unwillig Einverständnis zu erklären
- Behandelndes Klinikteam hielt es aufgrund der gegebenen familiären Umstände für unangemessen den Patienten an der Studie teilnehmen zu lassen

2.2.3 Durchführung

Durch Rücksprache mit dem Klinikpersonal aus der Ambulanz und auf den Stationen sind dem Studienteam Patienten, welche die in der Studie enthaltenen Antibiotika verordnet bekamen und somit für die Rekrutierung geeignet waren, mitgeteilt worden.

Nach ausführlicher mündlicher Aufklärung der Eltern bzw. der Sorgeberechtigten (s. Kapitel 5.4), wenn möglich auch des Kindes, über Ablauf, Relevanz und Ziele der Studie, sind den Sorgeberechtigten und dem Kind ausreichend Zeit gegeben worden Rückfragen zu stellen und anschließend eine Entscheidung über die Teilnahme an der Studie zu treffen. Waren alle Beteiligten einverstanden, wurde durch eine schriftliche Einwilligung das Einverständnis (s. Kapitel 5.5) eingeholt.

Es erfolgte die Erfassung persönlicher Daten der Teilnehmer einschließlich der (Verdachts-) Diagnose, welche die Anordnung des Antibiotikums begründete, sowie der voraussichtliche Behandlungszeitraum mit dem jeweiligen Arzneimittel.

Als Nächstes folgte die Vorbereitung des Medikaments, in der Regel durch eine Pflegefachkraft. Diese dokumentierte die zeitliche Dauer. Nach der Vorbereitung wurde die Pflegefachkraft bezüglich des Schweregrads der Zubereitung befragt.

Während der Verabreichung des Medikaments wurde dokumentiert wer das Medikament verabreicht hat, wie der Patient auf die Einnahme reagiert hat, wie viel des Medikaments eingenommen wurde, wie lange die Verabreichung gedauert hat und ob Methoden genutzt wurden, welche die Medikamentengabe erleichterten. Nach der Einnahme des Medikaments ist die verabreichende Person zusätzlich zum Schweregrad der Medikamentenverabreichung befragt worden.

Die Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten wurden außerdem gefragt, ob der Patient zum ersten Mal mit dem verabreichten Medikament behandelt worden ist. Auch wurde erhoben, ob Vorerkrankungen vorliegen bzw. ob sonst weitere Medikamente regelmäßig eingenommen würden, und falls ja, welche und wie viele.

Zur vollständigen Erfassung der für die Auswertung erforderlichen Daten wurde ein teilstandardisierter Fragebogen mit insgesamt 22 Items (siehe Kapitel 5.6) verwendet. Dieser wurde nach der parallel zur Gabe erfolgten schriftlichen Dokumentation auch für jeden Patienten online eingetragen (<https://www.accept18.org/de/index.xhtml>).

2.2.4 Fragebogen

Zur Datenerhebung wurde ein teilstandardisierter Fragebogen konzipiert, welcher während der Beobachtung der Medikamenteneinnahme des Kindes in Papierform ausgefüllt wurde. Dieser Bogen umfasste einzelne Fragen zu den Überkategorien: Patienteninformation, Krankheiten und Behinderung, Behandlung, Eindrücke bei der Vorbereitung des Medikaments, Eindrücke bei der Verabreichung des Medikaments und Zusammenhang der Verwendung.

Die Patienteninformationen sind mittels fünf Fragen erhoben worden:

- Was ist das Geschlecht des Patienten? (ausgewählt werden konnte: Junge/Mädchen)
- Wie alt ist der Patient?
- Wie viel wiegt der Patient?
- Aus welchen Regionen stammen die Eltern des Kindes?
- Wird der Patient zum ersten Mal mit diesem Medikament behandelt?

Zu der Kategorie „Krankheiten und Behinderungen“ wurde die folgende offene Frage im Bogen aufgeführt:

- Für welche Krankheit(en) wird der Patient behandelt? Und leidet der Patient an anderen Erkrankungen (z.B. Komorbiditäten, motorische oder kognitive Störungen)? Bitte spezifizieren Sie: ...

Die Spezifizierung der Behandlung des Patienten mit einem der oben genannten Antibiotika wurde durch zwei Fragen genauer untersucht:

- Wie oft soll das Medikament laut Verordnung eingenommen werden? (ausgewählt werden konnte: Täglich/ bei Bedarf/ Andere)
- Wie viele andere Medikamente nimmt der Patient ein (Zahl zwischen 0-15 konnte angegeben werden)

Um die Vorbereitung der Medikamente zu vergleichen sind folgende Informationen für die Auswertung der Daten von Relevanz:

- Wer hat das Medikament vorbereitet? (ausgewählt werden konnte: Sie selbst/ der Patient/ eine medizinische Fachperson/ ein Betreuer)
- Wie lange hat es gedauert, um die verschriebene Medikamentendosis zuzubereiten (vom Öffnen einer Verpackung bis zur Bereitstellung der erforderlichen Medikamentendosis einschließlich aller Modifikationen und Handhabungen)? (Angabe werden konnte eine Zeit bis auf 10 Sekunden genau)
- Laut der Person, die für die Präparation des Medikaments verantwortlich ist: Letzteres ist in seiner aktuellen Form (Farbe, Größe, Geschmack, Textur, Verabreichungsweg, Verpackung, Dosiergerät usw.) leicht zuzubereiten (ausgewählt werden konnte eine Antwort der Skala: Stimme überhaupt nicht zu/ Stimme eher nicht zu/ Stimme eher zu/ Stimme vollkommen zu)

Um die Verabreichung der Medikamente zu vergleichen waren folgende Informationen für die Auswertung der Daten von Relevanz:

- Wer hat das Medikament verabreicht? (ausgewählt werden konnte: Sie selbst/ der Patient/ eine medizinische Fachperson/ ein Betreuer)
- Wie hat der Patient auf die Einnahme reagiert? (ausgewählt werden konnte: positive Reaktion, neutrale bzw. keine Reaktion, negative Reaktion; die Antwortmöglichkeiten waren im Fragebogen verbildlicht mittels Smiley's dargestellt)
- Wie viel des Medikaments wurde eingenommen? (ausgewählt werden konnte: vollständig eingenommen/ teilweise eingenommen/ nicht eingenommen)
- Wie lange hat die Verabreichung der verschriebenen Medikamentendosis gedauert (ab dem Moment, in dem sie verabreichungsfertig ist)? (angabe werden konnte eine Zeit, bis auf 10 Sekunden genau)
- Welche Methoden wurden genutzt, um die Einnahme des Medikaments zu erleichtern? (es konnten keine, eine oder mehrere der folgenden Antwortalternativen ausgewählt werden, wobei der Beobachter zur Spezifizierung der einzelnen Antworten aufgefordert wird:
 - Die verschriebene Medikamentendosis musste in mehreren Teilen eingenommen werden (z.B. mehrere Löffel, mehrere Tabletten oder Tablettenstücke wurden nacheinander geschluckt)
 - Die verschriebene Medikamentendosis musste vor der Verabreichung modifiziert werden (z.B. verschriebene Dosis einer Tablette, wurde zerteilt oder zu Pulver zerstampft, Hartkapsel wurde geöffnet)
 - Die verschriebene Medikamentendosis musste mit Getränken oder Lebensmitteln gemischt werden (z.B. einem Löffel Kompott, einem Becher Joghurt, einem Glas Apfelsaft)
 - Die verschriebene Medikamentendosis musste unter Verwendung eines Geräts verabreicht werden, das nicht mit dem Medikament geliefert wurde (z.B. Spritze zur oralen Verabreichung eines anderen Medikaments, Flasche)

- Das Medikament wurde anders verabreicht als in der Packungsbeilage angegeben (z.B. orale Verabreichung einer injizierbaren Lösung, Verschlucken einer orodispersible Tablette)
- Der Patient musste etwas trinken oder essen, um den Geschmack zu maskieren oder es leichter zu schlucken (z.B. nach der Einnahme einen Keks essen, vor der Einnahme ein Glas Milch trinken)
- Der Patient musste belohnt werden
- Der Patient musste gezwungen werden, es einzunehmen
- Laut der Person, die für die Verabreichung des Medikaments verantwortlich ist: Letzteres ist in seiner aktuellen Form (Farbe, Größe, Geschmack, Textur, Verabreichungsweg, Verpackung, Dosiergerät usw.) leicht zu verabreichen (angegeben werden konnte eine Antwort der Skala: Stimme überhaupt nicht zu/ Stimme eher nicht zu/ Stimme eher zu/ Stimme vollkommen zu)

Der Zusammenhang der Verwendung des Medikaments wurde mit Hilfe von fünf Fragen konkretisiert:

- Haben Sie das Medikament (selbst) präpariert? (ausgewählt werden konnte: Ja/ Nein)
- Hat ein Apotheker oder eine Krankenschwester das Medikament gehandhabt (umgepackt, zerdrückt, verdünnt...), bevor es abgegeben wurde? (ausgewählt werden konnte: Ja/ Nein)
- Haben Sie das Medikament (selbst) verabreicht? (ausgewählt werden konnte: Ja/ Nein)
- Wo wurde das Medikament eingenommen? (ausgewählt werden konnte: Zu Hause/ im Krankenhaus/ Andere)
- Zu welcher Tageszeit wurde das Medikament verabreicht? (ausgewählt werden konnte: Morgen (Frühstück), Morgen, Mittag (Mittagessen), Nachmittag, Abend (Abendessen), Abend, Zur Schlafenszeit, Nacht)

2.2.5 CAST Score/ Statistik

Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf der Methodik des CAST.

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Vorbereitungs- bzw. Verabreichungszeit, die Medikamentenmenge, die Patientenreaktion sowie die unterschiedlichen Methoden, die erforderlich waren, um das Medikament dem Patienten verabreichen zu können, als beobachtete Variablen erfasst.

Da in Abhängigkeit des Alters subjektive Wahrnehmungen durch die Patienten teils erschwert zum Ausdruck gebracht werden konnten, aber trotzdem einen relevanten Einfluss auf das Gesamtbild der Medikamentenakzeptanz haben, wurde stellvertretend die Interpretation der jeweiligen Erfahrung bei der Medikamentenverabreichung durch einen geschulten Beobachter herangezogen.

Neben der Erfassung objektiver Daten flossen eine 3-Punkt-hedonische-Skala zur Bewertung der Reaktion der Patienten bei der Verabreichung sowie eine 4-Punkt-Likert-Skala zur Beschreibung der Komplexität der Vorbereitung bzw. Verabreichung des Medikaments in die Erhebung des Scores mit ein.

Die durch das Testverfahren erhobenen Daten wurden mittels multivariater Korrespondenzanalyse ausgewertet, einem statistischen Instrument zur Analyse mehrerer Variablen und deren Beziehungen zueinander. Das anschließende Ergebnis kommt graphisch zur Darstellung, in unserem Fall in Form einer dreidimensionalen Akzeptanzkarte (*acceptability map*). Die genauen Definitionen der einzelnen statistischen Begrifflichkeiten sowie eine Erläuterung der Interpretation der resultierenden *acceptability map* werden im Folgenden beschrieben:

Eine Evaluation beschreibt dabei die Beobachtung der Verabreichung eines Medikaments an einen Patienten, während eine Kategorie einem Test-Item einer zu messenden Variablen des Fragebogens entspricht. Wird beispielsweise durch den Fragebogen nach dem Ergebnis der Einnahme (Variable) gefragt, so entspricht das Test-Item „vollständig eingenommen“ einer Kategorie.

Der Nullpunkt der *acceptability map* repräsentiert das sogenannte Baryzentrum aller Kategorien. Je häufiger mit derselben Kategorie bei aufeinanderfolgenden Evaluationen geantwortet wurde, desto näher lag diese am Nullpunkt. Ein kleiner Abstand verschiedener Kategorien zueinander, repräsentiert auf der Karte, dass solche Kategorien häufig zusammen ausgewählt wurden. So lässt die Platzierung der Evaluationen darauf rückschließen, dass diese mit den nächsten umliegenden Kategorien auf der Karte assoziiert ist.

Nach der multivariaten Korrespondenzanalyse der gesammelten Datensätze findet die Einordnung der Evaluationen in vier Cluster statt, welche repräsentativ für unterschiedliche Akzeptanzprofile stehen (Cluster 1: *well-accepted*, Cluster 2: *accepted*, Cluster 3: *poorly-accepted*, Cluster 4: *not-accepted*). Charakterisiert sind die einzelnen Cluster durch typische Konstellationen bestimmter Kategorien.

Die final bewertete Akzeptanz lässt sich anhand der Position des Baryzentrums des jeweiligen Medikaments ablesen. Die wahre Positionierung der Evaluationen innerhalb der beobachteten Patientenpopulation wird auf der Karte ellipsenförmig dargestellt und entspricht einem Konfidenzintervall von 90 %. Eine große Ellipse um das Baryzentrum spricht dabei für eine große Varianz der Akzeptanz bei unterschiedlichen Patienten.

Die Profile zweier bewerteter Medikamente unterschieden sich signifikant, wenn keine Überlappung dieser Ellipsen stattfand.

In einem weiteren Schritt untersuchten wir Unterschiede der erfassten Patientencharakteristika bzw. der dokumentierten Variablen in den einzelnen Medikamenten, um so noch weitere Informationen über deren Akzeptanz zu erlangen. Die Unterschiede wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests (χ^2), oder, bei weniger Beobachtungen für ein Evaluationskriterium, alternativ mittels exaktem Test nach Fisher (F) ermittelt.

Der CAST ermöglicht die Positionierung jedes Medikaments innerhalb eines Clusters, sofern 30 Evaluationen in Hinblick auf die Akzeptanzfaktoren durchgeführt wurden. So erlaubt dieses Messverfahren anhand der gesammelten Daten insgesamt einen standardisierten Vergleich verschiedener Medikamente.

2.2.6 Zusammenarbeit

Die Durchführung der klinischen Studie wurde durch eine Zusammenarbeit der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie mit der französischen klinischen Forschungsorganisation ClinSearch ermöglicht, durch welche der Studienauftrag erteilt wurde. In Zusammenarbeit mit ClinSearch erfolgte die Verfassung eines Studienprotokolls, sowie die Erstellung eines teilstandardisierten Fragebogens zur Einordnung der Antibiotika in den CAST-Score.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls durch die Organisation ClinSearch, welche im permanenten Austausch mit dem Studienteam an der Universitätsklinik Düsseldorf stand.

Gemeinsam wurde ein Studienteam für die Patientenrekrutierung und die Auswertung der Studie erstellt. Dieses bestand aus Dr. Viviane Klingmann, der Hauptprüferin, PD Dr. Hans-Martin Bosse, dem Doktorvater, Dr. Juliane Münch, Mitbetreuerin der Dissertation, Robin Stegemann und Lena Wolters, Doktorandinnen an der Universitätsklinik Düsseldorf, sowie Thibault Vallet und Fabrice Ruiz der Forschungsorganisation ClinSearch.

3 Ergebnisse

3.1 Teilnahme

Es wurden insgesamt 309 Patienten bzw. deren Sorgeberechtigte auf eine Teilnahme an der Beobachtungsstudie angesprochen, von welchen 295 der Studienteilnahme zustimmten.

Durch die rekrutierten Studienteilnehmer konnten insgesamt 345 Medikamentengaben beobachtet werden. Im Rahmen der Teilstudie über antibiotische Darreichungsformen wurden hiervon insgesamt 158 Medikamentengaben beobachtet. Die zuvor bereits angesprochenen acht beobachteten Einnahmen von Amoxicillinsaft wurden nachträglich aus der Studie exkludiert.

Ablehnung einer Studienteilnahme seitens der Sorgeberechtigten stellte einen marginalen Anteil dar und beschränkte sich auf insgesamt 12 angesprochene Patienten (3,9 %). Angegebene Gründe beliefen sich dabei auf Folgendes:

- Einzelne anwesende Sorgeberechtigte zeigten sich nicht zuversichtlich bezüglich der Zustimmung des zweiten, nicht anwesenden, Sorgeberechtigten und wünschten daher keine weitere Aufklärung über die Studie (25 %)
- Erschwerte telefonische Erreichbarkeit des zweiten Sorgeberechtigten nach persönlicher Aufklärung und Einverständnis eines anwesenden Sorgeberechtigten (25 %)

- Sorge der Eltern hinsichtlich der Datenweitergabe bzw. Speicherung der erhobenen Daten (16,6 %)
- Ablehnung aufgrund der erhöhten emotionalen Belastung durch die akute Krankheitssituation innerhalb der Familie (16,6 %)
- Fehlende schriftliche Einverständniserklärung trotz mündlich zugesichertem Einverständnis (8,3 %)
- Keine angegebene Begründung (8,3 %)

Zwei weitere Patienten konnten aufgrund nachträglich festgestellter zu hoher Sprachbarriere und konsekutiv unzureichender Aufklärungsfähigkeit nicht eingeschlossen werden.

Die Altersverteilung der erfolgreich teilnehmenden Probanden lässt sich der Abbildung 2 entnehmen, während die Geschlechterverteilung in Abbildung 3 demonstriert wird.

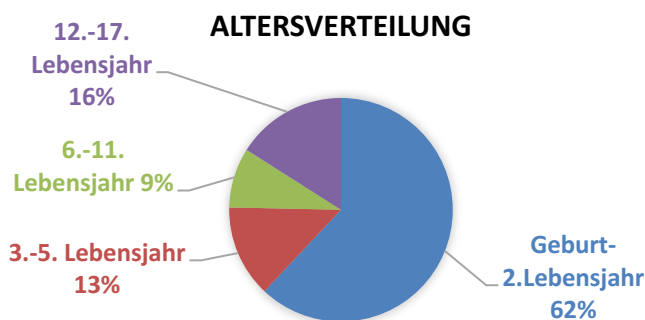


Abb.2: Altersverteilung

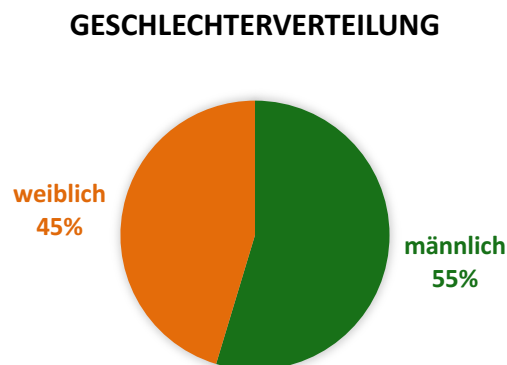


Abb. 3: Geschlechterverteilung

Drei der ausgewählten Wirkstoffe wurden in unterschiedlichen Dosierungen beobachtet. Dazu gehörten Ceftriaxon 1 g (n=18) und 2 g (n=12); Ampicillin/ Sulbactam 1 g/0,5 g (n=22) und 2 g/1 g (n=8) und Ampicillin 0,5 g (n=24), 1 g (n=4) und 2 g (n=2). Die nachfolgende Tabelle 1 veranschaulicht die erhobenen Eigenschaften der rekrutierten Patienten sortiert entsprechend der eingenommenen Medikamente.

3.2 Patientencharakteristika

Charakteristika	AmoClav, Pulver für orale Suspension (n=30)	Ceftriaxon, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Ampicillin/ Sulbactam, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Ampicillin, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Refobacin, Injektionslösung (n=30)
Geschlecht					
Weiblich	16 (53) ^{a)}	18 (60)	16 (53)	9 (30)	9 (30)
Männlich	14 (47)	12 (40)	14 (47)	21 (70)	21 (70)
Altersgruppe					
0-2 Jahre	17 (57)	13 (43)	15 (50)	24 (80)	24 (80)
3-5 Jahre	7 (23)	4 (13)	4 (13)	3 (10)	2 (7)
6-11 Jahre	3 (10)	5 (17)	2 (7)	1 (3)	2 (7)
Geographische Herkunft der Eltern					
Westeuropa	9 (30)	13 (43)	11 (37)	11 (37)	13 (43)
Zentral- oder Osteuropa	8 (23)	4 (13)	7 (23)	6 (20)	6 (20)
Gemischt, inklusive Westeuropa	5 (17)	5 (17)	4 (13)	4 (13)	3 (10)
Westeuropa (keine Information zum zweiten Elternteil)	3 (10)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Andere <5 % ^{b)}	3 (10)	3 (10)	5 (17)	4 (13)	5 (17)
Verantwortliche Personen für die Medikamentenverabreichung					
Der Patient/ Betreuer ^{c)}	6 (20) 15 (50)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	0 (0) 0 (0)
Gesundheitliches Fachpersonal	9 (30)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)

a) n (%) Zahlen und Prozentsatz
b) Andere < 5 %: Nordafrika, Subsahara, Ostasien, Indischer Subkontinent, Zentralasien
c) Betreuer: Familienangehöriger, andere erwachsene Helfer

Tabelle 1: **Patientencharakteristika.** Eigenschaften der 150 rekrutierten Patienten, sortiert anhand der eingenommenen Medikamente (111).

Die Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die eine orale flüssige Darreichungsform und diejenigen, die eine parenteral applizierte antibiotische Darreichungsform als Therapie erhielten, hinsichtlich ihres Geschlechts (χ^2 : $p = 0.44$), ihres durchschnittlichen Alters (χ^2 : $p = 0.27$) sowie der geographischen Herkunft ihrer Elternteile (χ^2 : $p = 0.27$).

Verglich man die verschiedenen intravenös verabreichten Arzneimittel untereinander, fielen erhebliche Unterschiede in der Altersverteilung (χ^2 : $p = 0.03$) und auch hinsichtlich der Geschlechterverteilung (F: $p = 0.029$) auf. Patienten, die mit den Wirkstoffen Ampicillin und/oder Gentamicin behandelt wurden, wiesen im Durchschnitt ein Alter von unter zwei Jahren auf und die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlich (70 %).

Erwartungsgemäß konnte beobachtet werden, dass die Verwendung höherer Dosierungen der Wirkstoffe Ampicillin, Ampicillin/ Sulbactam und Ceftriaxon mit einem zunehmendem Alter der Patienten korrelierte.

Ein weiterer Unterschied beider Darreichungsformen, unabhängig von den jeweiligen Patientencharakteristika, bestand darin, dass die Lösung für Injektionen immer durch professionelle medizinische Hilfskräfte vorbereitet und verabreicht wurde, während die flüssige orale Darreichungsform häufig auch durch betreuende Angehörige oder auch die Patienten selbst eingenommen wurde (F: $p < 0.001$).

3.3 Akzeptanzprofile

Die 150 durchgeführten Evaluationen erbrachten insgesamt 32 verschiedene Kombinationen an Akzeptanzprofilen, die zusammengefasst in der unten dargestellten Abbildung 4 visualisiert sind. Neun verschiedene Kombinationen aus Variablen zur Akzeptanz wurden bei der Beobachtung der parenteralen Darreichungsformen dokumentiert, wobei in circa der Hälfte der Fälle (49 %) die folgende Kombination aus Variablen angegeben wurde: *fully taken* (vollständig eingenommen), *negative reaction* (negative Reaktion), *long time* (lange Dauer), *no divided dose* (nicht geteilte Dosis), *no food/ drink* (kein Essen/ Getränk), *no alteration* (keine Abweichung), *use extra device* (Nutzen eines zusätzlichen Hilfsmittels), *no reward* (keine Belohnung) und *use restraint* (Nutzen eines Zwangs).

Bei der Verabreichung der oralen Darreichungsform Amoclav TS wurden innerhalb der 30 durchgeführten Beobachtungen sogar 25 verschiedene Kombinationen an Antwortvariablen dokumentiert. Dies repräsentiert die Variabilität der Akzeptanz eines Medikaments im echten klinischen Alltag. Die folgende Kombination wurde hier am häufigsten (10 %) beobachtet: *fully taken* (vollständig eingenommen), *neutral reaction* (neutrale Reaktion), *long time* (lange Dauer), *no divided dose* (nicht geteilte Dosis), *no food/ drink* (kein Essen/ Getränk), *no alteration* (keine Abweichung), *no extra device* (kein zusätzliches Hilfsmittel), *no reward* (keine Belohnung) und *no restraint* (kein Zwang).

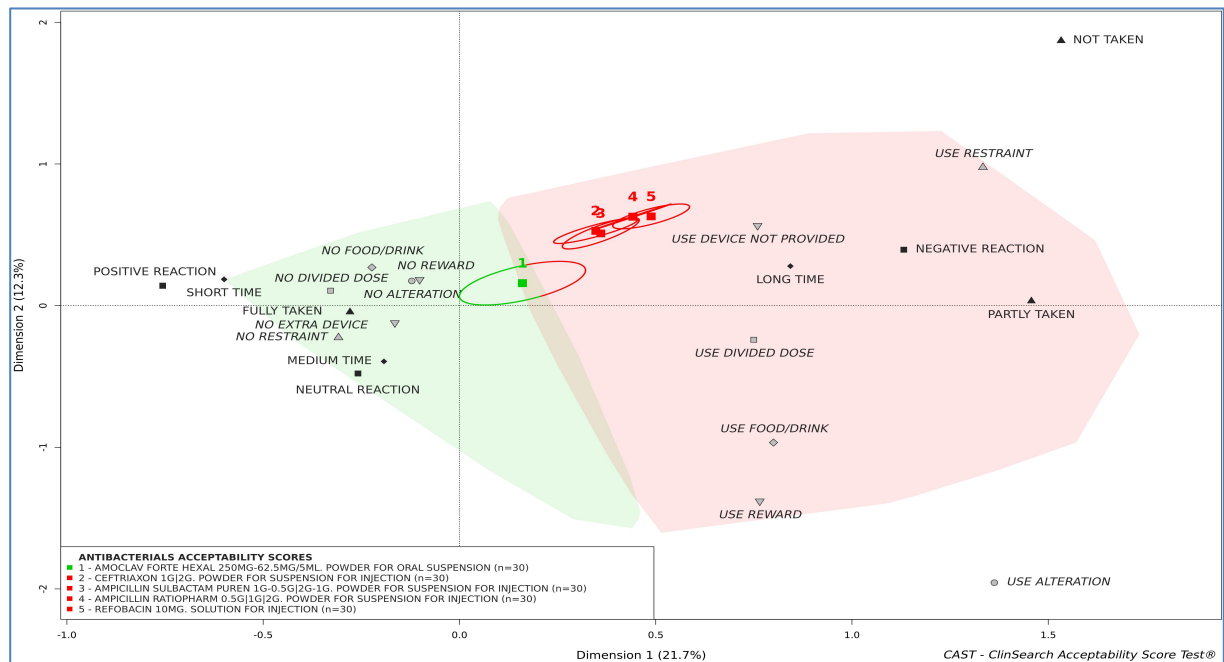


Abb.4: Acceptability map der fünf beobachteten antibiotischen Darreichungsformen (111): Jede antibiotische Darreichungsform wurde mittels des ermittelten Baryzenters der 30 durchgeführten Evaluationen auf der acceptability map platziert. Die Ellipse entspricht dem Konfidenzintervall der Evaluationen.

- Mg = Milligramm
- ml = Milliliter
- G = Gramm
- Powder for oral suspension = Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension
- Powder for suspension for injection = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- Solution for Injection = Injektionslösung

Die Baryzentren, einschließlich der Konfidenzintervalle, der vier beobachteten parenteralen Darreichungsformen liegen gleichermaßen im nicht akzeptierten Bereich der *acceptability map*. Da sich alle Ellipsen auf der Karte überlappen, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Akzeptanz.

Unsere Ergebnisse ergaben häufiger negative Reaktionen und *use of restraint* bei der Verabreichung von Ampicillin und Refobacin (Gentamicin), diese Daten sind jedoch nicht signifikant. Dies erklärt, weshalb sich diese beiden Wirkstoffe weiter abseits der anderen parenteralen Darreichungsformen auf der *acceptability map* lokalisieren.

In Bezug auf die beobachtete orale Darreichungsform des antibiotischen Wirkstoffs Amoxicillin/Clavulansäure ist festzustellen, dass das Baryzentrum sowie 62 % der Konfidenzintervalle sich im als gut akzeptiert eingestuften Bereich der *acceptability map* befinden. Da sich ein signifikanter Anteil des Konfidenzintervalls im roten Areal der Karte positioniert, kann die Darreichungsform laut den Ergebnissen des CAST insgesamt trotzdem nicht als gut akzeptiert bewertet werden.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen parenteraler und oraler Darreichungsform in den Variablen Reaktion (χ^2 : $p < 0.001$), Notwendigkeit den Patienten zur Medikamenteneinnahme zwingen zu müssen (χ^2 : $p = 0.03$), Vorbereitungs- und Verabreichungsdauer (F: $p < 0.001$), Gebrauch eines zusätzlichen Hilfsmittels (χ^2 : $p < 0.001$),

Einnahme der Dosis in mehreren Teilen (χ^2 : $p < 0.001$), Gebrauch von Essen- oder Trinken (χ^2 : $p < 0.001$) sowie Nichtvorhergesehener Einnahme des Medikaments (F: $p = 0.001$).

Eine genauere Auswertung der einzelnen Variablen bzw. der Kategorien wird im folgenden Kapitel näher erläutert.

3.4 Auswertung der Fragebogen-Variablen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die einzelnen antibiotischen Darreichungsformen einer Beurteilung unterzogen. Neben den visualisierten Akzeptanzprofilen konnten dabei weitere Ergebnisse ermittelt werden, die einen detaillierteren Einblick in die Akzeptanz einer Darreichungsform ermöglichen. Die einzelnen Variablen sind in Tabelle 2, sortiert nach beobachtetem Wirkstoff, aufgelistet.

Bei der Beobachtung der Medikamenteneinnahme wurde eine Unterscheidung in Bezug auf die vollständige, teilweise erfolgte oder nicht erfolgte Einnahme vorgenommen. Die Analyse der Ergebnisse zeigt in der überwiegenden Zahl der Fälle (98 %) eine vollständige Einnahme der vorgesehenen Medikamentenmenge und keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Darreichungsformen (F: $p = 0.51$).

Beobachtete Eigenschaften	AmoClav TS, Pulver für orale Suspension n (n=30)	Ceftriaxon, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Ampicillin/Sulbactam, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Ampicillin, Pulver für Injektionslösung (n=30)	Refobacin, Injektionslösung (n=30)
Vollständigkeit der Einnahme					
Vollständig eingenommen	28 (93) ^{a)}	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (97)
Unvollständig eingenommen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Nicht eingenommen	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patientenreaktion					
Positiv	5 (17)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutral	13 (43)	7 (23)	7 (23)	5 (17)	4 (13)
Negativ	12 (40)	22 (73)	23 (77)	25 (83)	26 (87)
Vorbereitungs- & Verabreichungszeit					
Kurz	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mittel	5 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lang	21 (70)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Geteilte Dosis					
Nicht geteilte Dosis	24 (80)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Geteilte Dosis	6 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Essen-/Getränkeaufnahme					
Keine Einnahme von Essen/Getränk	24 (80)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Einnahme von Essen-/Getränk	6 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abweichung					
Keine Abweichung	26 (87)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Abweichung	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hilfsmittel^{b)}					
Kein Hilfsmittel verwendet	16 (53)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Hilfsmittel verwendet	14 (47)	30 (100)	29 (97)	30 (100)	30 (100)
Belohnung					
Belohnung	30 (100)	29 (97)	28 (93)	30 (100)	29 (97)
Keine Belohnung	0 (0)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	1 (3)
Zwang					
Kein Zwang nötig	22 (73)	18 (60)	18 (60)	12 (40)	11 (37)
Zwang nötig	8 (27)	12 (40)	12 (40)	18 (60)	19 (63)

a) n (%) Zahlen und Prozentsatz Hilfsmittel, welches nicht mit dem Medikament geliefert wird

Tabelle 2: **Medikamentencharakteristika.** Ergebnisse des Fragebogens anhand Beobachtung der fünf ausgewählten antibiotischen Darreichungsformen im Rahmen unserer Studie (111)

In unserer Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied in den zum Ausdruck gebrachten Reaktionen auf die Verabreichung des jeweiligen Medikaments zwischen oralen und parenteralen Darreichungsformen festgestellt werden. Parenterale Darreichungsformen führten in unserer Beobachtung signifikant häufiger zu negativen Reaktionen als die Verabreichung von Amoclav TS ($\chi^2: p < 0.001$).

Reaktionen auf die Einnahme von Amoclav TS fielen zu 60 % neutral oder positiv aus, während nur 20 % der Reaktionen auf die Einnahme intravenöser Darreichungsformen neutral oder positiv waren (s. Abb. 5).

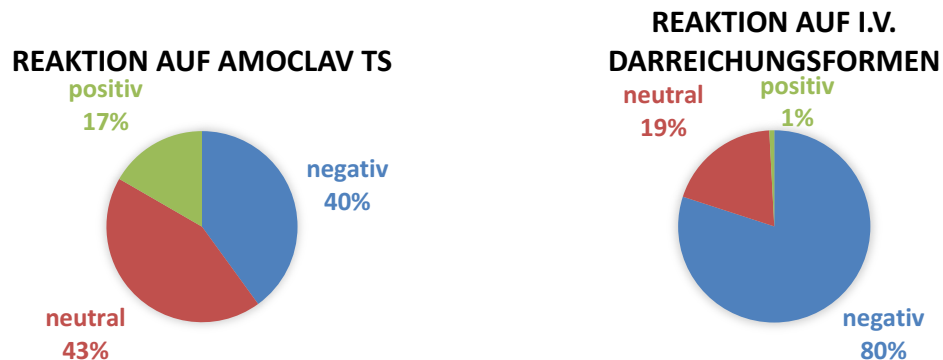


Abb.5: Reaktionen auf Verabreichung von Amoclav TS und auf intravenöse Darreichungsformen

Zur weiteren Charakterisierung dieser Variable ist in den folgenden Abbildungen 6 und 7 die Verteilung der unterschiedlichen Reaktionen auf die orale und die parenteralen Darreichungsformen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen dargestellt.

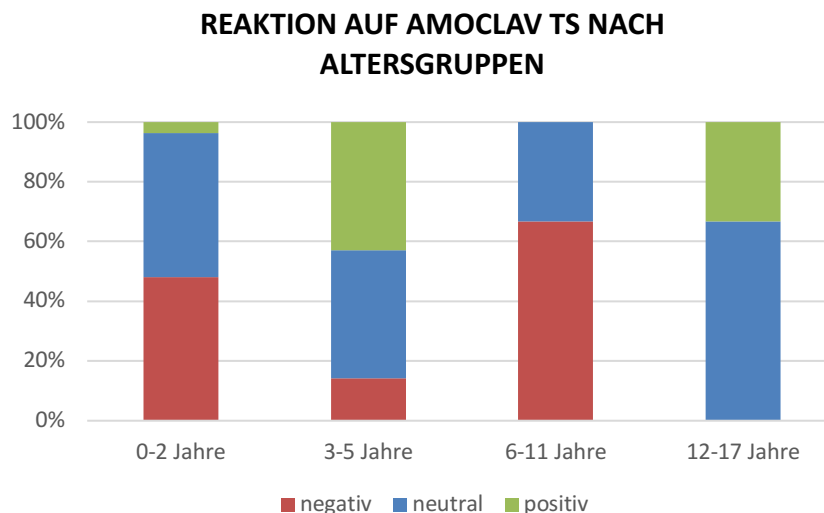


Abb. 6 Reaktion auf Amoclav TS adjustiert nach Altersgruppen

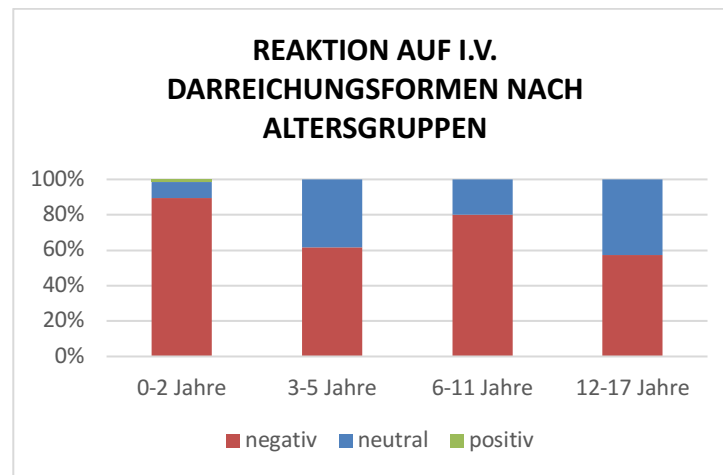


Abb. 7 Reaktion auf parenterale Darreichungsformen adjustiert nach Altersgruppen

Aufgrund der dargestellten Verteilung innerhalb der Altersgruppen erfolgte für einen weiteren Überblick auch die Adjustierung der Akzeptanzprofile der oralen (s. Abb. 8) und der parenteralen Darreichungsformen (s. Abb. 9) nach Altersgruppen.

Die alters-adjustierten *acceptability maps* betrachtend fällt hinsichtlich Amoclav TS auf, dass die Baryzentren, sowie deren Konfidenzintervalle, in den Altersgruppen 3-11 Jahre und insbesondere 12-17 Jahre, im Gegensatz zum Baryzentrum der Patienten der Altersgruppe 0-2 Jahre, in das 1. Cluster (*well-accepted*) fallen.

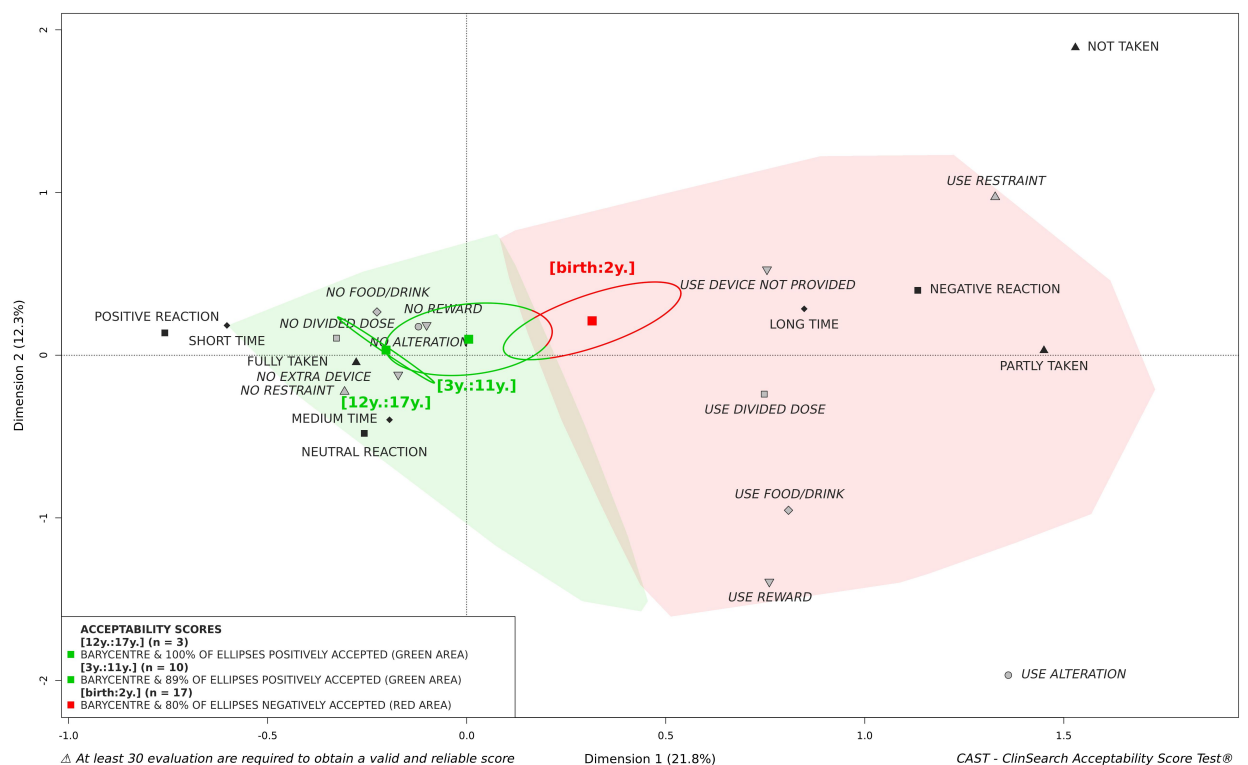


Abb.8: Acceptability map von Amoclav TS innerhalb verschiedener Altersgruppen: Amoclav TS wurde mittels des ermittelten Baryzentrums, anhand der in der jeweiligen Altersgruppe durchgeführten Evaluationen, auf der acceptability map platziert. Die Ellipse entspricht dem Konfidenzintervall der Evaluationen.

- Acceptability Scores = Akzeptanz Ergebnisse

- $Y = \text{Lebensjahr}$
- $\text{Barycentre} = \text{Baryzentrum}$
- *Ellipses positively accepted (green area) = Ellipse im gut akzeptierten Bereich (grünes Areal)*
- *Ellipses negatively accepted (red area) = Ellipse im schlecht akzeptierten Bereich (rotes Areal)*

In Bezug auf die parenteralen Darreichungsformen lässt sich ein ähnlicher Trend beobachten, jedoch befinden sich in den Altersstufen 0-11 Jahre 100 % der Baryzentren inklusive Konfidenzintervall im negativ akzeptierten Bereich. Im Alter ≥ 12 Jahre verlagert sich das Baryzentrum in der *acceptability map* nach links, und 73 % der Bewertungen liegen weiterhin im negativen Akzeptanzbereich. Insgesamt lässt sich daraus kein positives Akzeptanzprofil ableiten (s. Abb. 9).

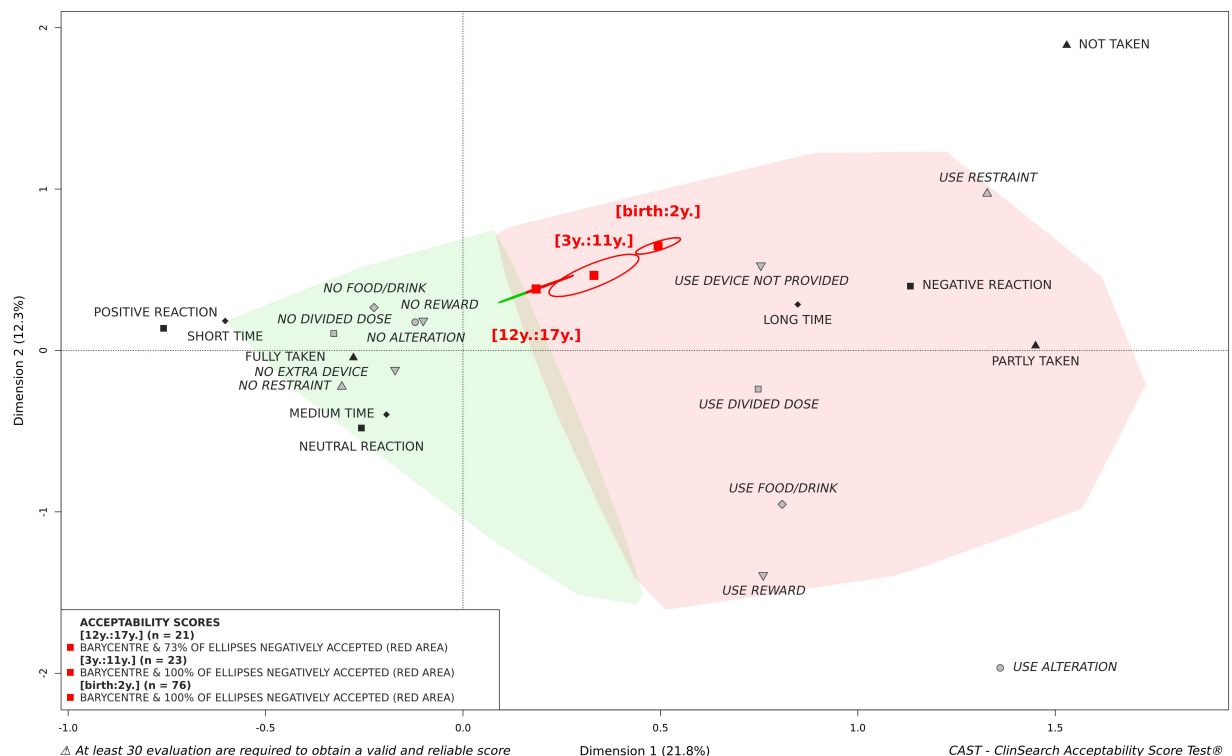


Abb.9: Acceptability map parenteraler Darreichungsformen innerhalb verschiedener Altersgruppen: Die parenteralen antibiotischen Darreichungsformen wurden mittels des ermittelten Baryzentrums, anhand der in der jeweiligen Altersgruppe durchgeführten Evaluationen, auf der acceptability map platziert. Die Ellipse entspricht dem Konfidenzintervall der Evaluationen.

- *Acceptability Scores = Akzeptanz Ergebnisse*
- $Y = \text{Lebensjahr}$
- $\text{Barycentre} = \text{Baryzentrum}$
- *Ellipses negatively accepted (red area) = Ellipse im schlecht akzeptierten Bereich (rotes Areal)*

Die Vorbereitungs- bzw. Verabreichungsdauer der Arzneimittel wurde anhand des CAST-Scores in drei Kategorien klassifiziert: als kurz (< 30 Sekunden), mittel (20 Sekunden bis 2 Minuten) und lang (>2 Minuten). In der Gesamtbewertung der einzelnen Darreichungsformen konnte die Dauer nur als positiver Akzeptanzfaktor gewertet werden, sobald diese eine Dauer von 2 Minuten unterschritt.

Sämtliche parenterale Darreichungsformen wurden in der Kategorie lange Vorbereitungs-/ Verabreichungsdauer eingeordnet und unterschieden sich somit signifikant von der oralen Darreichungsform (F: $p < 0.001$). Die genaue Einordnung der „Vorbereitungs-/ Verabreichungsdauer“ von Amoclav TS ist in Abbildung 10 veranschaulicht. Über die Hälfte der beobachteten Verabreichungen (70 %) wurden ebenfalls in der Kategorie lange Vorbereitungs-/ Verabreichungsdauer eingeordnet.

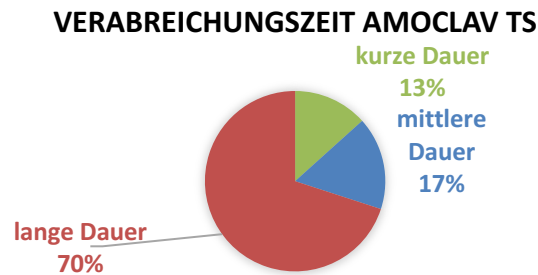


Abb.10: Vorbereitungs-/ Verabreichungszeit von Amoclav TS

Die Akzeptanz einer Darreichungsform wurde innerhalb unseres Fragebogens auch daran gewertet, ob das vorgesehene Medikament bei der Verabreichung in mehreren Teilen eingenommen werden musste. In dieser Kategorie gab es einen signifikanten Unterschied zwischen der beobachteten oralen Darreichungsform und den parenteralen Darreichungsformen (F: $p = 0.001$), denn während 20 % der Patienten, welche den Amoclav TS verabreicht bekamen, dieses Kriterium erfüllten, lag der Prozentsatz an Patienten, welche ein parenterales Medikament verabreicht bekamen, für dieses Kriterium bei < 1 %.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob ein Mischen des Medikaments mit Nahrung oder einem Getränk erforderlich war, um die Schluckbarkeit zu verbessern oder den Geschmack zu maskieren, wurde ein vergleichbares Resultat beobachtet (F: $p < 0.001$). In 20 % der Fälle wurde bei der Verabreichung von Amoclav TS auf diese Option zurückgegriffen. Bei der parenteralen Verabreichung antibiotischer Wirkstoffe konnte keine derartige Beobachtung gemacht werden.

Bezüglich der Fragestellung, ob das beobachtete Medikament gemäß der Gebrauchsanweisung vorbereitet bzw. verabreicht wurde, konnte beobachtet werden, dass 13 % der Vorbereitungen/ Verabreichungen von Amoclav TS von der eigentlich vorgesehenen Weise abwichen, während sämtliche parenteralen Medikamente (100 %) wie durch die Hersteller vorgesehen vorbereitet und verabreicht wurden (F: $p = 0.006$).

Ebenso unterschieden sich die Darreichungsformen auch signifikant darin, ob zur Vorbereitung/ Verabreichung des Medikaments medizinische Hilfsmittel verwendet werden mussten, welche nicht durch den Medikamentenhersteller selbst bereitgestellt wurden (F: $p < 0.001$). Diese umfassten in unseren Beobachtungen zum Beispiel einen intravenösen Zugang, Spritzen, MiniSpikes, Nadeln und Perfusoren, welche nicht standardmäßig mit den Arzneimitteln mitgeliefert wurden.

Nicht signifikant war die Unterscheidung der Ergebnisse zwischen den einzelnen Darreichungsformen mit Blick auf die Frage, ob die Patienten nach der Medikamenteneinnahme eine Belohnung erhielten (F: $p = 0.8$). Bei der Betrachtung der Ergebnisse, wie häufig die Patienten zur Einnahme der jeweiligen Darreichungsform gezwungen wurden, wurden signifikante Unterschiede festgestellt (F: $p < 0.001$). Von den 120 beobachteten Patienten, welche ein parenterales Medikament verabreicht bekamen, wurden 50,8 % der Patienten zur Einnahme gezwungen. Bei der oralen Darreichungsform traf dies nur auf 26,6 % der Patienten zu.

4 Diskussion

Mittels des ClinSearch Acceptability Score konnten wir die Akzeptanz fünf verschiedener Arzneimittel der Klasse der Antibiotika, welche häufig Anwendung in der Kinderklinik der Universitätsklinik Düsseldorf finden, auswerten. Wie bereits ähnliche Beobachtungsstudien aufzeigten, konnten wir feststellen, dass die Akzeptanz der beobachteten Darreichungsformen von verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel dem Alter und Geschlecht der Patienten, vorherigen Erfahrungen mit Arzneimitteln, dem Verabreichungsort, Geschmack oder Schmackhaftigkeit sowie dem pharmazeutischen Inhaltsstoff, abhängig ist (90).

Die Studiendesigns bisheriger Untersuchungen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf, jedoch ist die Standardisierung der Vergleichbarkeit solcher Studienergebnisse nach wie vor ein Defizit. Infolge der bisher erfolgten Studien hinsichtlich verschiedenster Akzeptanzfaktoren konzentrieren sich die meisten Studien lediglich auf ausgewählte Kriterien, welche erwartungsgemäß bei der Akzeptanz der untersuchten Medikamente eine Rolle spielen.

In der hier durchgeführten Studie soll das von der Firma „ClinSearch“ entwickelte standardisierte Testmodell *ClinSearch Acceptability Score Test* (CAST) dazu dienen, die Akzeptanz der fünf ausgewählten Medikamente anhand objektiver und subjektiver Parameter im klinischen Setting zu beurteilen.

4.1 Interpretation objektiver Parameter

Infektiöse Erkrankungen treten gehäuft im Kleinkindalter auf. Daher ist die Verschreibungsrate systemischer Antibiotika in diesem Alter im Vergleich zur restlichen Bevölkerung deutlich erhöht. Passend zu dieser Tatsache fand sich der Großteil (62 %) der im Rahmen unserer Studie beobachteten Patienten in der Altersklasse von 0-2 Jahren.

Dass das Alter eine wichtige Rolle bei der Akzeptanz verschiedener Darreichungsformen spielt, zeigen die Abbildungen 6-9. In Hinblick auf unsere Beobachtungen von Amoclav TS fällt zum Beispiel auf, dass nur 10 % der Patienten älter als 12 Jahre waren, in dieser Altersgruppe die Akzeptanz des Antibiotikums jedoch durchschnittlich im grünen Bereich der *acceptability map* lag (s. Abb. 8). Die in der vorliegenden Untersuchung aufgeführten heterogenen Konstellationen an Variablen, die die Einnahme von Amoclav TS in Abhängigkeit vom Patientenalter betreffen, können folglich einen Grund für das große Konfidenzintervall rund um das Baryzentrum in der *acceptability map* darstellen.

Anhand der Alters-adjustierten *acceptability maps* (Abb. 8 und 9) lässt sich ablesen, dass sowohl die beobachtete orale Darreichungsform als auch die parenteralen Darreichungsformen mit steigendem Alter besser akzeptiert sind. Nicht außer Acht zu lassen ist jedoch die Tatsache, dass innerhalb dieser Altersgruppen insgesamt jeweils weniger als 30 Beobachtungen durchgeführt worden sind, sodass weitere Beobachtungen für ein signifikantes Ergebnis nötig wären.

Auch bei der Betrachtung der intravenösen Darreichungsformen ist auffallend, dass trotz der insgesamt schlechten Akzeptanz Anwendungen von Ceftriaxon, Ampicillin und Ampicillin/Sulbactam in höheren Dosierungen näher am positiven Akzeptanzbereich lagen (siehe Abb. 9). Dieses Phänomen lässt sich mit der höheren Dosierung eines Antibiotikums erklären, die mit dem steigenden Alter der Patienten korreliert. Die geringe Anzahl an Evaluationen im Rahmen der vorliegenden Studie erlaubt es jedoch auch hier noch keine signifikanten Unterschiede zu konstatieren.

Um den genauen Zusammenhang zwischen Alter und Akzeptanz von Medikamenten besser zu verstehen, könnten noch weitere Studien zur Akzeptanz von antibiotischen Wirkstoffen in unterschiedlichen Darreichungsformen ergänzt werden, die sich insbesondere an den Altersgruppen der rekrutierten Patienten orientieren.

In vorangegangenen Studien unserer Studiengruppe konnte herausgearbeitet werden, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass das Geschlecht der Patientinnen und Patienten keine Auswirkungen auf die Akzeptanz eines Medikaments hat, insbesondere nicht in Bezug auf die flüssige orale Darreichungsform von Amoxicillin/Clavulansäure (90). In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen konnte auch in unserer Studie keine signifikante Diskrepanz in der Akzeptanz der untersuchten Medikamente zwischen männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls für die parenteralen Darreichungsformen beobachtet.

In Hinblick auf die vorliegende Feststellung muss auch das Setting der Studie berücksichtigt werden. Die Medikamentengaben wurden in dieser Studie stets im Krankenhaus beobachtet, wo qualifiziertes Fachpersonal an der Vorbereitung und Verabreichung von Medikamenten beteiligt war. Diese Tatsache muss bei der Beurteilung der beobachteten Einnahmen miteinbezogen werden. Die Auswertung der Beobachtungen ergab, dass 86 % aller Vorbereitungen und Verabreichungen von den vorgesehenen Medikamenten durch medizinisches Fachpersonal und nur 14 % durch Angehörige der Patienten oder die Patienten selbst durchgeführt worden sind. Dabei wurde der Anteil parenteraler Darreichungsformen zu 100 % durch medizinisches Fachpersonal gehandhabt. Die häufige Verabreichung der Medikamente durch Fachpersonal könnte einen positiven Einfluss auf die Akzeptanz gehabt haben, der jedoch nicht auf die Verabreichung im häuslichen Umfeld übertragbar ist. Darüber hinaus ist zu diskutieren, ob der Faktor des Settings als Einflussfaktor auf die Akzeptanz parenteraler Darreichungsformen miteinberechnet werden sollte, da parenteral verabreichte Darreichungsformen prinzipiell nicht für den Gebrauch im häuslichen Umfeld konzipiert sind.

4.2 Interpretation beobachteter Parameter

Die Vollständigkeit der Einnahme der Medikamente spielte in unserer Beobachtung eine zentrale Rolle und hatte somit Einfluss auf die Position einer Darreichungsform in der *acceptability map*. Obwohl die Beobachtung gemacht werden konnte, dass 99 % der antibiotischen Arzneimittel vollständig eingenommen wurden, fällt auf, dass sämtliche Antibiotika im roten Areal der *acceptability map* lokalisiert sind. Die ursprünglich aufgestellte Hypothese, dass eine schlechte Akzeptanz in einer schlechten Compliance resultiert, bestätigte sich in dieser Studie demnach nicht. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass jeweils nur die erste Medikamenteneinnahme jedes Patienten bewertet wurde. Dies bedeutet, dass keine Aussagen über die langfristige Vollständigkeit der Medikamenteneinnahmen anhand der Daten getroffen werden können.

Wurde das Kriterium erfüllt, dass der beobachtete Patient das Medikament in mehrfachen Dosen, anstatt in einer, eingenommen hat, galt das jeweilige Medikament als schlecht akzeptiert. Bei den durchgeführten Beobachtungen war dieses Kriterium lediglich für die orale Darreichungsform von Relevanz. Dies wirft erneut die Frage auf, ob das gewählte Kriterium für parenterale Darreichungsformen in derselben Weise wie für orale Darreichungsformen zur Bewertung der Akzeptanz anwendbar ist. So kann die Notwendigkeit, ein Medikament bei einer oralen Darreichungsform in mehreren Teilen einzunehmen, auf unterschiedliche Gründe zurückzuführen sein. Eine Differenzierung, ob die vollständige Einnahme nur durch die Zerteilung der Darreichungsform umsetzbar ist, oder ob die Einnahme des Medikaments in mehreren Teilen die Folge davon ist, dass das Medikament aufgrund des Geschmacks zwischenzeitlich verweigert oder sogar wieder ausgespuckt wird, kann anhand unserer Daten nicht vorgenommen werden.

Bei parenteralen Darreichungsformen unterscheiden sich die Gründe für die Erfüllung dieses Kriteriums jedoch und sind vielmehr technischer Natur, wie zum Beispiel die Dislokation des peripheren Venenkatheters und folglich die Notwendigkeit der Neuanlage des PVKs.

Dieselbe Problematik findet sich in der beobachteten Variablen, ob die Patienten nach der Einnahme des Medikaments ein Getränk oder eine Nahrungsaufnahme vorgenommen haben, wieder. Bei 20 % der Patienten, die Amoclav TS einnahmen, war dies der Fall. Unter dem Gesichtspunkt der Geschmacksmaskierung oder der Erleichterung des Schluckens der oralen Darreichungsform ist jedoch naheliegend, dass dieser Hintergrund bei parenteralen Darreichungsformen vernachlässigbar ist, was auch durch die Beobachtungen bestätigt wird. So wurde nach der parenteralen Medikation nie Essen oder Trinken verlangt.

Eine ähnliche Tendenz lässt sich in Hinblick auf die Fragestellung, ob das Medikament gemäß der Gebrauchsanweisung zubereitet wurde, beobachten. Dabei gab es bei 13 % der Vorbereitungen von Amoclav TS eine Abweichung von der eigentlich vorgesehenen Vorbereitungsweise. Abweichungen beliefen sich hier beispielsweise auf das Nutzen eines Dosierlöffels oder eines Plastikbechers zur Verabreichung, anstelle der mit dem Medikament mitgelieferten Dosierspritze. Die parenteralen Darreichungsformen wurden hingegen ausnahmslos nach Packungsanweisungen vorbereitet. Dies könnte auf die Korrelation zwischen oralen Verabreichungen und der Gabe durch nichtmedizinisches Personal zu erklären sein.

Ebenso kann diskutiert werden, ob der Einsatz einer Belohnung als Reizverstärkung für die Medikamenteneinnahme im häuslichen Umfeld häufiger praktiziert wird als im klinischen Kontext. Unsere Studie ergab, dass lediglich 2,6 % der Patienten eine Belohnung erhielten, nachdem sie das Medikament erfolgreich eingenommen hatten. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Darreichungsformen. Da somit nahezu alle Beobachtungen eine vollständige Medikamenteneinnahme ergaben, jedoch der Großteil der beobachteten Medikamente als schlecht akzeptiert eingeordnet wurde, könnte die Einführung einer Belohnung als Anreiz einen positiven Einfluss auf die Akzeptanz zeigen.

Die Auswertung der Frage, ob die Patienten zur Medikamenteneinnahme gezwungen werden mussten ergab ein anderes Ergebnis. Knapp über der Hälfte der Patienten, welche eine parenterale Darreichungsform erhielten, mussten zur Applikation gezwungen werden. Dies könnte ein Erklärungsansatz dafür sein, dass trotz überwiegend negativer Reaktionen die Medikamenteneinnahme vollständig erfolgte.

Die Beobachtung, dass bei der Vorbereitung und Verabreichung parenteraler Darreichungsformen in 100 % der Fälle zusätzliche, mit dem Medikament nicht mitgelieferte Hilfsmittel benötigt wurden, scheint aufgrund vorheriger Beobachtungen zunächst widersprüchlich. Bei der Vorbereitung selbst wurde nie eine Abweichung vom vorgesehenen Gebrauch der Medikamente beobachtet. Da parenteral verabreichte Wirkstoffe jedoch ausschließlich in klinischen Settings angewendet werden dürfen, ist es nachvollziehbar, dass die Hersteller parenteraler Darreichungsformen die Verfügbarkeit der erforderlichen medizinischen Hilfsmittel für die Vorbereitung und Verabreichung der jeweiligen Wirkstoffe vor Ort voraussetzen können.

Gemeinsam mit der Tatsache, dass sämtliche parenteralen Darreichungsformen ohne Abweichung vom vorgesehenen Gebrauch vorbereitet und verabreicht worden sind, lässt sich ableiten, dass insgesamt wenig Spielraum für Abweichungen bei der Vorbereitung und Verabreichung besteht und somit eine sichere Anwendung gewährleistet ist.

Eine kürzlich publizierte Studie von Vallet et al. aus dem Jahr 2021 untersuchte die verschiedenen Einflussfaktoren in Hinblick auf die Akzeptanz oraler antibiotischer Darreichungsformen bei Kindern mit dem gleichen Testmodell und kam zu dem Schluss, dass insbesondere Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren die Einnahme eines oralen Antibiotikums im Krankenhaus besser tolerierten als im häuslichen Setting (90). In unserer Studie wurden lediglich beobachtete Medikamenteneinnahmen im Krankenhaussetting erfasst, was unter anderem zu den letztendlich divergierenden Ergebnissen beider Studien beitragen könnte. Die weiteren Unterschiede sollen im Folgenden detailliert diskutiert werden:

In der vorliegenden Untersuchung wurde festgestellt, dass der Amoclav TS, welcher in der Packungsbeilage mit einer Dosierspritze ausgestattet war, in 53 % der Beobachtungen ohne zusätzliche Hilfsmittel verabreicht wurde. Analog dazu konnten auch Vallet et al. in ihrer Studie beobachten, dass zumindest bei Kleinkindern orale Darreichungsformen, welche durch eine orale Dosierspritze verabreicht wurden, besser akzeptiert wurden als solche, die mit einem

Messlöffel verabreicht wurden (90). Die Beobachtung, dass bei 47 % der Verabreichungen von Amoclav TS ein nicht in der Packungsbeilage aufgeführtes Hilfsmittel verwendet wurde, lässt die Frage offen, ob eine positivere Akzeptanz hätte erreicht werden können, wenn alle Verabreichungen mit der mitgelieferten oralen Dosierspritze erfolgt wären.

In unseren Ergebnissen kam es, wie auch im internationalen Vergleich, zu einer besseren Akzeptanz oraler antibiotischer Darreichungsformen mit zunehmenden Patientenalter. Trotz dieser Parallelen konnte entgegen der Ergebnisse von Vallet et al. das durch uns untersuchte, oral zu verabreichende, Antibiotikum interessanterweise keine positiv bewertete Akzeptanz erreichen (90).

Des Weiteren ist zu bemerken, dass in der internationalen Beobachtungsstudie Patienten einander gegenübergestellt wurden, die die untersuchten Medikamente entweder erstmals oder wiederholt einnahmen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Akzeptanz von Arzneimitteln, die bereits zuvor eingenommen wurden, signifikant höher war (90). Die vorliegende Studie konzentrierte sich demgegenüber ausschließlich auf die erstmalige Medikamenteneinnahme.

Insgesamt ist die Interpretation unseres Ergebnisses hinsichtlich der Akzeptanz von Amoclav TS im Vergleich zu den Ergebnissen von Vallet et al. zu der Akzeptanz oraler antibiotischer Darreichungsformen sehr aufschlussreich. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Vergleichsstudie die Beobachtung einer Vielzahl flüssiger und fester oraler antibiotischer Darreichungsformen anhand unterschiedlicher Akzeptanzmerkmale untersuchte, während in unserer Studie lediglich ein einzelnes oral verabreichtes Antibiotikum bewertet wurde (90).

Dieselbe Studie untersuchte den Einfluss von verschiedenen Geschmacksrichtungen auf die Akzeptanz oraler antibiotischer Darreichungsformen. Die Ergebnisse zeigen, dass Geschmacksrichtungen wie Erdbeere eine insgesamt positive Akzeptanz aufweisen. Zudem wurde festgestellt, dass der Zitronengeschmack von Jungen besser akzeptiert wird als von Mädchen und der Bananengeschmack tendenziell weniger gut akzeptiert wird (90). Die internationale Beobachtungsstudie konnte zwar zeigen, dass die Akzeptanz von Erdbeergeschmack sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen insgesamt als positiv zu bewerten ist. Es wurde jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Ländern festgestellt, in welchen die Datenerhebung stattfand. Während in Marokko und Frankreich eine gute Akzeptanz der oralen antibiotischen Darreichungsformen mit Erdbeergeschmack festgestellt wurde, fielen die Bewertungen in Japan und Indien entgegengesetzt aus (90).

In der von unserer Arbeitsgruppe zeitgleich durchgeführten Studie zur Akzeptanz von Analgetika konnte herausgearbeitet werden, dass die flüssige orale Darreichungsform von Ibuprofen in der Geschmacksrichtung Erdbeere ein besseres Akzeptanzprofil erreichte als die gleichwertige Darreichungsform von Paracetamol in der Geschmacksrichtung Orange (112).

Im Hinblick auf die Beurteilung des Akzeptanzfaktors Geschmack eines Medikaments ist anzumerken, dass auch Patienten miteingeschlossen wurden, dass auch Patienten miteingeschlossen werden durften, die die Medikamente per Magensonde oder PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) erhielten. Um den Einfluss der Geschmacksrichtung auf die

Akzeptanz oraler Darreichungsformen differenzierter beurteilen zu können, wäre es erforderlich, Patienten, die unfähig sind, Darreichungsformen oral einzunehmen, von der Patientenrekrutierung auszuschließen. Allerdings halten wir es an dieser Stelle für repräsentativ, von einem solchen Ausschluss abzusehen, um ein realitätsnahes Patientenkollektiv widerzuspiegeln.

Amoxicillin/ Clavulansäure stellt einen der am häufigsten verschriebenen oralen antibiotischen Wirkstoffe in der Pädiatrie dar. In Hinblick auf dessen Akzeptanz konnte beispielsweise durch eine Interview-basierte Studie von Mistry et al ein mittlerer Stellenwert festgestellt werden. In der Studie von Mistry et al. wurden Medikamente wie Clarithromycin, Prednisolon oder Amoxicillin positiver bewertet als Amoxicillin/Clavulansäure, wohingegen Paracetamol und Ibuprofen negativer bewertet wurden (90, 113). Die flüssige orale Darreichungsform von Amoxicillin/ Clavulansäure ist in Deutschland aktuell in verschiedensten Geschmacksrichtungen erhältlich. Den Trockensaft könnte man also mit Präparaten anderer Geschmacksrichtungen vergleichen, um einen Effekt auf die Akzeptanz nachzuweisen.

Hinsichtlich des Akzeptanzfaktors der Vorbereitungs- und Verabreichungsdauer sei darauf hingewiesen, dass die beobachteten parenteralen Darreichungsformen Wirkstoffe enthielten, die für die korrekte Anwendung in der Regel über mindestens 30 Minuten als Kurzinfusion verabreicht werden mussten (110).

Um innerhalb des CAST Scores das Akzeptanzprofil eines akzeptierten Medikaments (Cluster 2 der *acceptability map*) zu erfüllen, muss der Faktor einer mittleren Dauer für Vorbereitung und Verabreichung einer Darreichungsform zutreffen. Überschreitet diese Dauer jedoch eine Zeit von zwei Minuten, fiel dies in die Akzeptanzprofile einer schlecht (Cluster 3 der *acceptability map*) oder gar nicht akzeptierten Darreichungsform (Cluster 4 der *acceptability map*) (103). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die sachgemäße Verabreichungsdauer parenteraler Medikamente teils mindestens 30 Minuten beträgt, ist auch hier diskutabel, ob diese Einordnung den gleichen Einfluss auf die Bewertung der Akzeptanz durch Patienten oder Anwender haben sollte wie für orale Darreichungsformen.

4.3 Diskussion der PVK-Anlage als Akzeptanzfaktor

Betrachtet man in unserer durchgeführten Studie die Akzeptanzprofile der parenteralen antibiotischen Wirkstoffe, im Vergleich zu dem einzigen peroral verabreichten Wirkstoff, zeigt sich, dass die der intravenösen Antibiotika weitestgehend deckungsgleich sind. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass die intravenöse Darreichungsform von den Probanden generell schlechter akzeptiert wird als die flüssige orale Darreichungsform.

In unserer Studie konnte erfasst werden, dass die mangelnde Akzeptanz intravenös verabreichter Antibiotika in 80 % der Fälle auf die negative Reaktion der Patienten auf die Verabreichung des Arzneimittels zurückzuführen ist. Die Beobachtungen der Studienteammitglieder ergaben in dieser, sowie auch innerhalb der zeitgleich durchgeführten Studie zur Akzeptanz von Analgetika, dass die negative Reaktion insbesondere mit der Anlage des PVKs und nicht zwangsläufig mit der Verabreichung der Infusion in Zusammenhang stand (112). Obwohl das medizinische Fachpersonal häufig angab, geübt in der Vorbereitung

parenteraler Injektionslösungen zu sein, wurde die intravenöse Darreichungsform häufig als „schwierig vorzubereiten“ beschrieben. Ein Grund hierfür war teilweise, dass die Anlage des PVKs bei den betroffenen Patienten erschwert war. Diese Erkenntnis sollte in weiteren Studien zur Akzeptanz parenteraler Darreichungsformen mittels des CAST Messverfahrens berücksichtigt werden, um differenziertere Informationen zu gewinnen.

Diese Beobachtung wirft einige weitere Diskussionspunkte auf:

Die Entscheidung für die Anlage eines PVKs ist nicht nur zwangsläufig vom Krankenhaus-Setting abhängig, sondern folgt in der Regel einer strengen Indikation, die meistens begründet ist durch die Notwendigkeit der Verabreichung einer parenteralen medikamentösen Darreichungsform, aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit und des schnelleren Wirkeintritts. Parenterale Darreichungsformen finden insbesondere bei schwer kranken oder klinisch instabilen Kindern sowie bei Neugeborenen Anwendung (3).

Obwohl bereits eine Vielzahl antibiotischer Wirkstoffe in einer oralen oder alternativen Darreichungsform verfügbar sind, ist der Wirkstoff Ceftriaxon bisher lediglich in parenteraler Form auf dem Markt erhältlich. Aufgrund des breiten antimikrobiellen Spektrums, der Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Erreger sowie der guten ZNS- (Zentrales Nervensystem) Gängigkeit, findet er bei schweren bakteriellen Infektionen häufig Anwendung. Im Jahr 2017 untersuchte eine Arbeitsgruppe die Möglichkeit, Ceftriaxon in einer nicht-parenteralen Darreichungsform anzubieten (114). Die Entwicklung einer oralen Darreichungsform von Ceftriaxon, die eine zufriedenstellende Langzeitstabilität des Wirkstoffs aufweist, gestaltete sich als Herausforderung. So führten die Instabilität des Wirkstoffs bei der Lösung in Wasser oder die erschwerte Löslichkeit von Ceftriaxon in Hilfsstoffen, die in Arzneimittelsäften enthalten waren, zu signifikanten Schwierigkeiten bei der Entwicklung einer adäquaten oralen flüssigen Darreichungsform. Insgesamt verlief der Versuch der Entwicklung einer oralen Darreichungsform des Wirkstoffs Ceftriaxon in Hinblick auf die klinisch praktische Anwendung nicht erfolgreich und es sind weitere Studien erforderlich, um die aufgefallenen Schwierigkeiten der Pharmakokinetik zu überwinden.

Neben der Relevanz der Pharmakokinetik parenteraler Darreichungsformen kann außerdem von der Sicherheit, dass das Medikament vollständig eingenommen wird, profitiert werden. Außerdem wird die Problematik der Schluckbarkeit und Schmeckhaftigkeit umgangen. Wie bereits zuvor angemerkt, fällt auch bei unseren Beobachtungen auf, dass in circa 99 % der beobachteten intravenösen Anwendungen eine vollständige Applikation zu verzeichnen war.

Aus Patientensicht scheint vor allem die mit einer PVK-Anlage assoziierte Angst bzw. die Angst vor dem Schmerz einer Injektion von Relevanz zu sein. Diese tritt vor allem bei Kindern und Jugendlichen gehäuft auf und sollte bei der Anwendung parenteraler Darreichungsformen beachtet werden. Es wurde bereits untersucht, dass allein die Unterscheidung zwischen Nadel-assoziiierter Angst, Nadelphobie oder kurzzeitigem Injektionsschmerz durch einen angepassten Umgang mit dem jeweiligen Patienten zu einer besseren Akzeptanz des Eingriffs führen kann (115).

Ein weiterer Aspekt, der die negative Akzeptanz parenteraler Darreichungsformen erklären könnte, ist die Tatsache, dass die Patienten in einigen Fällen zur Medikamenteneinnahme gezwungen wurden. Patienten, die eine intravenöse antibiotische Darreichungsform erhielten, mussten signifikant häufiger zur Einnahme gezwungen werden als diejenigen, die das orale Antibiotikum erhielten. Da der Anteil der Patienten, die eine parenterale Darreichungsform erhielten, mehr als doppelt so hoch war, ist eine Assoziation mit der PVK-Anlage als möglich anzusehen. Der genaue Grund, warum die Patienten zur Einnahme des Medikaments gezwungen wurden, lässt sich mit dem Fragebogen jedoch nicht sicher ermitteln. Um den genauen Einfluss der PVK-Anlage auf die Akzeptanz intravenöser Darreichungsformen zu ermitteln, könnten zukünftige Studien die Akzeptanz eines intravenös verabreichten Medikaments im Zusammenhang mit der Notwendigkeit einer PVK-Neuanlage mit der Akzeptanz des Medikaments über einen bereits etablierten PVK vergleichen.

Eine mögliche Vorgehensweise, um die geringe Akzeptanz von Injektionen zu adressieren, besteht in der Anwendung topischer Analgetika, wie beispielsweise dem Aufkleben eines EMLA-Pflasters (*eutectic mixture of local anesthetics*), vor einer PVK-Anlage. Diese Methode kann temporäre Schmerzen lindern und somit einen positiven Einfluss auf das Stresslevel der Patientinnen und Patienten haben, der durch die notwendige Injektion entsteht (116).

Aufgrund der limitierten Anzahl an Daten bezüglich der Akzeptanz intravenöser antibiotischer Darreichungsformen, die bis zum heutigen Zeitpunkt verfügbar sind, können derzeit lediglich erste Vermutungen angestellt werden. Um eine fundierte Beurteilung des Einflusses von Angst bzw. Schmerz durch eine PVK-Anlage auf die Akzeptanz parenteraler antibiotischer Darreichungsformen zu ermöglichen, könnten in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden, die solche stressreduzierenden Maßnahmen aktiv miteinschließen.

Neben den bisher genannten negativen Aspekten, die mit einer PVK-Anlage bei Patienten assoziiert sind, sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die Entscheidung für eine Zugangsanlage häufig mit einer oder sogar mehreren zwangsläufig notwendigen Blutentnahmen einhergeht, die über die Kanüle möglich sind. Dies bedeutet, dass im Verlauf des Klinikaufenthalts die Gesamtanzahl schmerzhafter Ereignisse durch Nadelstiche für regelmäßige Blutentnahmen oder durch die Administration eines PVKs reduziert werden kann (117). Neben den Blutentnahmen bietet sich ein PVK in der Regel darüber hinaus für die mehrfache Verabreichung des Antibiotikums an. Zudem können auch andere intravenöse Arzneimittel hierüber verabreicht werden.

Sollte in Zukunft die Möglichkeit bestehen, die orale Darreichungsform eines Wirkstoffs attraktiver und vor allem aus pharmakologischer Sicht genauso therapieeffizient wie die parenterale Darreichungsform zu gestalten, ist also für die betroffenen Patienten trotzdem nicht garantiert, dass dadurch die Anlage eines PVKs und somit vermutlich einer der Hauptgründe für die beobachtete negative Reaktion oder auch den erhöhten Schwierigkeitsgrad der Verabreichung einer parenteralen Darreichungsform umgangen werden kann.

Die Anlage eines PVKs kann mit verschiedenen Komplikationen einhergehen, wie beispielsweise Infektionen, Thrombophlebitiden, Paravasation oder Gefäßokklusion. Diese Komplikationen können bei Patienten und ihren Angehörigen Bedenken hinsichtlich einer parenteralen Therapie auslösen. Glücklicherweise ist die Gesamtrate an Komplikationen nach einer PVK-Anlage in der Pädiatrie sehr niedrig, sodass die Verweildauer des PVKs im Patienten seltener durch Komplikationen begrenzt ist, sondern eher am Ende der Therapie entfernt wird (118).

Reigart et al. konnten 2012 die Beobachtung machen, dass insbesondere in der Altersgruppe der 0- bis 2-Jährigen häufig mehrere Versuche notwendig sind, um einen venösen Zugang zu legen. Dabei ist anzumerken, dass die PVK-Anlage zeitaufwändiger ist, je jünger die Kinder sind (119). Da in unserer Studie die Dauer, die benötigt wurde, um einen suffizienten venösen Zugang zu etablieren, in die Bewertung der Akzeptanz einer Darreichungsform eingeflossen ist, kann dies eine weitere Begründung dafür sein, dass in unseren Beobachtungen die Dauer der intravenösen Medikamentenapplikation in den Beobachtungen immer als „lange Dauer“ (>2min) eingeordnet wurde.

4.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das als "schlecht akzeptiert" eingestufte Akzeptanzprofil der beobachteten parenteralen Darreichungsformen insbesondere auf den folgenden vier Faktoren basiert: der negativen Reaktion des Kindes, der Notwendigkeit, die Patienten zur Einnahme des Medikaments zu zwingen, der langen Vorbereitungs- und Verabreichungsdauer und der Nutzung zusätzlicher medizinischer Hilfsmittel zur Medikamentenvorbereitung und -verabreichung, welche nicht durch den Hersteller zur Verfügung gestellt wurden.

Aus den oben näher diskutierten Variablen lässt sich insbesondere in Hinblick auf parenterale Darreichungsformen hinterfragen, ob diese tatsächlich modifizierbar sind. Insbesondere sollten sich Folgestudien darauf konzentrieren, Ansatzpunkte für eine mögliche Optimierung der Handhabung parenteraler Darreichungsformen zu finden.

Die Notwendigkeit einer PVK-Anlage wird sich bei Anwendung eines parenteralen Antibiotikums nicht umgehen lassen. Nichtsdestotrotz besteht die Möglichkeit, die Verträglichkeit durch verschiedene Maßnahmen zu erhöhen, wie beispielsweise die zuvor beschriebene topische Analgesie.

In den Kategorien Vollständigkeit der Einnahme, Notwendigkeit der Aufteilung der Einnahme, Einnahme mit Essen bzw. Trinken zur Geschmacksmaskierung oder die Patienten nach der Medikamenteneinnahme belohnen zu müssen, erzielte die parenterale Darreichungsform im Durchschnitt sogar bessere Ergebnisse als die flüssige orale Darreichungsform.

Um beurteilen zu können, wie gut etablierte Medikamente akzeptiert werden, wurden bereits viele Testmethoden im Rahmen klinischer Studien angewandt, ein international standardisiertes und etabliertes Messverfahren stand bis vor kurzem jedoch noch nicht zur Verfügung. Der CAST stellt zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich ein ergänzendes Instrument zur Einstufung der Akzeptanz eines Arzneimittels dar, könnte jedoch nach weiterer Adaption durch

fortgesetzte Datenerhebungen das Potenzial aufweisen, einen signifikanten Stellenwert in der Akzeptanzeinstufung zu erlangen (104).

Die Variabilität der bislang angewandten Methoden zur Akzeptanzbestimmung erschweren eine systematische Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse (120). Zu den in der Fachliteratur häufig verwendeten Methoden zählen hedonische Gesichtsskalen, visuelle Analogskalen sowie die Analyse deskriptiver Patientenantworten oder die Einholung der Einschätzung des Fachpersonals hinsichtlich der Akzeptanz spezifischer Darreichungsformen. Der in dieser Studie angewandte CAST schließt mehrere Messmethoden mit ein und generiert mittels der *acceptability map* eine Auswertung, die mehr als nur eine Dimension der Akzeptanz beschreibt. Dadurch entsteht erstmalig eine standardisierte Vergleichbarkeit verschiedener Medikamente in unterschiedlichen Darreichungsformen. Die Anwendung des CAST auf die untersuchten antibiotischen Darreichungsformen ermöglichte es, einen Beitrag zur Erweiterung der Datenlage über die Medikamentenakzeptanz bei pädiatrischen Patienten zu leisten.

Da sich die meisten klinischen Studien zur Akzeptanz antibiotischer Darreichungsformen bisher auf oral verabreichte Antibiotika konzentriert haben, ist die Datenlage zur Akzeptanz parenteraler Darreichungsformen insgesamt noch gering.

Auch ein Großteil der bisher mit dem standardisierten CAST erhobenen Daten konzentrierte sich auf orale Darreichungsformen. Da sich die unveränderlichen Merkmale oraler und parenteraler Darreichungsformen stark unterscheiden, stellten wir uns nach Durchführung unserer Studie die Frage, ob die bisher berücksichtigten Variablen des Scores eine valide Bewertung parenteraler Darreichungsformen erlauben.

Die praktische Anwendbarkeit des CAST für alle auf dem Markt erhältlichen Darreichungsformen ist demnach noch nicht eindeutig belegt. Ergänzende Studien könnten jedoch weitere Daten zur Anpassung des Scores an verschiedene Darreichungsformen liefern und damit ein noch präziseres Bild der Akzeptanz eines Arzneimittels zeichnen.

Der CAST ermöglicht den standardisierten Vergleich einer Vielzahl medikamentöser Darreichungsformen. Allerdings liegen hinsichtlich der Akzeptanz parenteraler Darreichungsformen nur wenige Daten vor, was eine Einordnung der diesbezüglichen Ergebnisse der vorliegenden Studie erschwert.

Zusammenfassend zeigt die von uns durchgeführte Studie, dass es nach wie vor einen Mangel an Informationen über die Akzeptanz der gebräuchlichsten Darreichungsformen von Antibiotika gibt, obwohl es sich um eine Gruppe von Arzneimitteln handelt, die im klinischen Alltag allgegenwärtig ist. Unsere Studie leistet einen Beitrag, um diese Lücke zu schließen und die Entwicklung verbesserter Arzneimittel für Kinder zu ermöglichen.

Die vorliegende Studie liefert insbesondere dem pädiatrischen Fachpersonal wertvolle Daten zur Akzeptanz verschiedener antibiotischer Darreichungsformen und trägt dazu bei, im klinischen Alltag eine patientenindividuelle Auswahl des am besten geeigneten Arzneimittel zu ermöglichen.

5 Anhang

5.1 Publikation



Article

Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital

Viviane Klingmann ^{1,*}, Thibault Vallet ², Juliane Münch ¹, Lena Wolters ¹, Robin Stegemann ¹, Hans Martin Bosse ¹ and Fabrice Ruiz ²

¹ Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical Faculty, University Children's Hospital Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany; juliane.muench@med.uni-duesseldorf.de (J.M.); lena.wolters@fhu.de (L.W.); robin.stegemann@fhu.de (R.S.); hansmartin.bosse@med.uni-duesseldorf.de (H.M.B.)

² ClinSearch, 110 Avenue Pierre Brossolette, 92240 Malakoff, France; thibault.vallet@clinsearch.net (T.V.); fabrice.ruiz@clinsearch.net (F.R.)

* Correspondence: viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de; Tel.: +49-211-81-07906

Abstract: Although drug acceptability can have a significant impact on patient adherence in pediatric therapy, data are limited, even for common therapeutic areas. We present the second part of an acceptability study conducted at the University Children's Hospital Düsseldorf, Germany. The study investigated the acceptability of most commonly used antibiotics in a pediatric hospital setting. The researchers used the acceptability reference framework to score the acceptability of five antibiotics based on 150 real-life observer reports of medicine intake. Four antibiotics assessed in this study were formulated as preparations for injection (ampicillin, ampicillin/sulbactam, ceftriaxone, and gentamicin) and one as a powder for oral liquid suspension (co-amoxiclav). All the antibiotics formulated as preparations for injection were rated negatively due to high rates of negative reactions (80%), the use of restraint (51%), the use of extra devices (99%), and long preparation and administration times (100%). The antibiotic formulated as a powder was significantly more well accepted. The study concluded that there is a lack of appropriate formulations for antibiotics for use in children. These findings are important in improving knowledge on acceptability drivers and might help in formulating and prescribing better medicines for children. The study highlights the need for healthcare professionals to have knowledge about the acceptability of different products to select the best-adapted product for each patient.

Keywords: pediatric drug formulation; drug administration; infants; toddlers; antibiotics; acceptability; swallowability; palatability



Citation: Klingmann, V.; Vallet, T.; Münch, J.; Wolters, L.; Stegemann, R.; Bosse, H.M.; Ruiz, F. Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital. *Antibiotics* **2023**, *12*, 1709. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121709>

Academic Editor: Albert Figueras

Received: 12 October 2023

Revised: 6 November 2023

Accepted: 5 December 2023

Published: 7 December 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The acceptability of dosage forms plays a decisive role in prescriptions, especially in pediatrics. Since children, depending on their age, may not yet be able to understand the rationale behind taking medication, it is important to make medications as suitable as possible for them. The active ingredient only reaches its site of action if the child accepts to take the medication. Acceptability, which is defined by the EMA (European Medicines Agency) as the “overall ability and willingness of the patient to use and its care giver to administer the medicine as intended”, is therefore a crucial criterion in drug administration in children [1].

The necessity of additional dosage forms for pediatrics, as well as the lack of pediatric studies, has already been pointed out in 2007 by the EMA's Paediatric regulation [2]. In the 2013 EMA “Guideline on pharmaceutical development of medicines for pediatric use”, the agency demanded that “evaluation of patient acceptability of a paediatric preparation should be an integral part of pharmaceutical and clinical development” [1]. Following the EMA's request, several new dosage forms for children were developed and evaluated in

clinical trial and real-world evidence (RWE) study settings, by various researchers including the authors [3–5]. Another part of this study, focusing on the acceptability of analgesics and antipyretics, has already been published in the journal *Pharmaceutics* [6].

However, there is still little knowledge about the acceptability of the drugs already on the market. Even though 25% of all prescribed antibiotics are administered to children, there has not been adequate research on their acceptability in pediatrics so far, although it is the main factor for adherence in antibiotic treatment [1,7]. Non-adherence or the incorrect dosing of antibiotics can contribute to the development of antimicrobial resistance, and therefore, optimizing the use of antibiotics is one of the five strategic objectives in the WHO (World Health organization) Global action plan on antimicrobial resistance [8].

Acceptability is not only influenced by dosage forms, but also by several other characteristics of the product, the patient, and the setting of administration. Therefore, generic products may have different acceptability rates compared to the reference product. This could be due to altered tablet size, flavors, sweeteners, or coloring agents [1,9]. It is therefore important to know the acceptability of the drugs on the market, in order to use them appropriately.

An observational multicentered international study performed by part of our research team has already revealed some acceptability drivers in commonly used oral antibiotics in children [5]. Although oral antibiotics are widely used, injectable formulations are also commonly used due to many advantages such as reliability in case of emergencies, avoiding interference by liver metabolism or overcoming individual issues such as uncooperative and vomiting patients. The acceptability of injectable drugs in pediatrics has become more significant recently. Although some aspects of acceptability, such as pain, have received substantial interest of researchers, there is a sparsity in the literature specifically addressing the assessment of injectable product acceptability [10].

In this study, acceptability of the most commonly prescribed antibiotics across all routes of administration in the Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology at the University Hospital Düsseldorf, Germany, was assessed in children aged 0–17 years. A proven data-driven approach, the CAST methodology [6,11], was used.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Setting

This monocentric, cross-sectional, and observational study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Germany (vote no. 2020-962, 23 July 2020). It was registered in the German Clinical Trial Register (No. DRKS00021800) and conducted according to the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use's standard of "Good Clinical Practice". The research was conducted in the Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology of University Hospital Düsseldorf between August 2020 and June 2021.

2.2. Subjects

Eligible subjects were children aged 0–17 years who were treated with any of the following medications, with the exception of patients receiving intravenous medications if the intravenous device was already in place, as insertion of such a device was considered as part of the acceptability assessment. The antibiotics investigated are the antibiotics currently approved in Germany and most commonly used in inpatient and outpatient hospital settings. Therefore, most of the preparations were administered intravenously:

- Amoclav forte (co-amoxiclav) 250–62.5 mg/5 mL. Powder for oral suspension (Hexal®, Holzkirchen, Germany).
- Ceftriaxone 1 g (Hexal®, Holzkirchen, Germany) or 2 g (Hikma®, London, UK). Powder for suspension for injection.
- Ampicillin/sulbactam 1–0.5 g or 2–1 g. Powder for suspension for injection (Puren®).

- Ampicillin 0.5 g, 1 g or 2 g. Powder for suspension for injection (Ratiopharm®, Ulm, Germany).
- Refobacin (Gentamicin) 10 mg. Solution for injection (Merck®, Darmstadt, Germany).

Subjects were included on a voluntary basis, without randomization. A written consent by both parents was mandatory before starting any study-related procedures. A written assent from the patient was obtained where possible.

Thirty evaluations of each medicine were necessary for gaining reliable data on acceptability using the CAST methodology and consequently, 150 evaluable administrations were observed.

2.3. Data Collection

Once enrolled in the study, a standardized questionnaire was completed by a trained researcher observing the first administration of one of the medicines under investigation.

The researcher reported the observations in Table 1.

Table 1. Observer-reported outcomes describing the many aspects of acceptability.

Observational Variables	Observed Measures (Categories)
Result intake The results of intake of the required dose	Fully, Partly, or Not taken
Patient reaction The patient's reaction to the intake on a 3-point facial hedonic scale	Positive, Neutral, or Negative reaction
Preparation and administration time The time hospital staff needed to prepare (from opening the packaging to having the required dose of medication ready to use, including all handling and modifications) and administer the required dose of medication (from the required dose of medication ready to use to the end of the intake), pooled and recoded	Short ($\leq 1'$), Medium (from 1' to 2'30"), or Long ($>2'30''$) time
Divided dose Dividing the intake of a required dose which cannot be taken as a whole (e.g., successive sips of an oral liquid preparation, several tablets or pieces of tablets swallowed successively)	No divided dose, or Use divided dose
Food/drink Using food/drink (e.g., mixing with the drug or taking before/after to mask the taste or ease swallowing)	No food/drink, or Use food/drink
Alteration Altering the use, such as modifying the dosage form (e.g., prescribed dose of tablet split into fractions or crushed into powder) or using another route/mode of administration (e.g., oral administration of an injectable solution)	No alteration, or Use alteration
Extra device Using a device not provided with the medication (e.g., disposable spoon or oral syringe provided with another medication)	No extra device, or Use extra device
Reward Promising a reward	No reward, or Use reward
Restraint The child was made to take it	No restraint, or Use restraint

Each evaluation corresponded to a specific combination of one observed measure for each of the nine observational variables. In addition to the observer-reported outcomes, information on the patient (e.g., age and sex), the prescribed treatments (e.g., the required dose, dosing frequency), and medicine use circumstances (e.g., time of administration) were collected.

2.4. Data Analysis

Acceptability scoring was performed using the CAST methodology. On May 2023, The EMA published a letter of support for CAST in relative acceptability testing for oral medicines in children under 12 years of age [12]. Herein we used the acceptability reference framework for research purposes only allowing to explore acceptability drivers. This model was based on a multivariate analysis of a large set of 3130 standardized real-life observer-reported outcomes, comprised of those collected in this sub-study and those similarly collected in various other countries since 2015. The published data analysis procedure—15 research articles between 2017 [11] and 2022 [6]—is succinctly described hereafter.

As a first step, multiple correspondence analysis was used to summarize the similarities between the ratings and the main relationships between these measures themselves in a three-dimensional map (3D map). Interpretation of the 3D map is based on distance between elements: proximities on the map express similarities. As the dimensions of the map revealed those associations and dissociations of observed measures that contributed the most to explaining variability observed in the large set of data, the map highlighted the major information in terms of medicine acceptability variation. Next, hierarchical clustering based on principal components and k-means consolidation grouped the ratings into two clusters according to Euclidean distances on the 3D map. The clusters described by the observed measures overrepresented in their subset defined two coherent and meaningful acceptance profiles. The “positively accepted” and the “negatively accepted” profiles were represented by green and red zones, respectively, on the 3D map.

All the evaluations collected in this study were plotted on the 3D map. The barycenter of the evaluations of a particular medicine defined its position on the 3D map. Confidence ellipses surrounding the barycenter for all dimension pairs (1–2, 1–3, and 2–3) defined an area containing its true position with 90% probability if the experiment were to be repeated. The final result of the algorithms was translated into a binary summary score as a first level of interpretation: if the barycenter, along with the entire confidence ellipsis surrounding it, fell within the green area of the 3D map, the medicine was classified as “positively accepted”. Using the CAST methodology, a minimum of 30 evaluations was required to obtain a reliable score with a satisfactory precision. Below this threshold, only acceptability tendency could be described.

Acceptability evaluation is relative and consequently, the comparison of antibiotic medicinal products within the reference framework is the second level of interpretation. Distinct acceptability scores were significantly different if their confidence ellipses did not overlap on the 3D-map.

To investigate what drives acceptability difference, the different components of the scores were studied as a third level of interpretation. The significance of the differences observed for the nine observational variables (e.g., result of intake, or patient’s reaction) was assessed using Pearson’s chi-squared test (χ^2) or alternatively, Fisher’s exact test (F) when there was null expectation in the contingency table or few observations for individual fields of this table (less than expectation of 5 for 20%).

The significance of the differences observed in terms of patients’ characteristics (e.g., sex, age) was similarly assessed.

Data analysis was performed using R version 1.0.136© (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA, USA). The R packages FactoMineR [13] and missMDA [14] were used to perform multivariate analysis and to handle missing data, respectively.

3. Results

3.1. Study Subject

In this study, 150 evaluations were collected: 30 for each drug of interest. For 3 drugs formulated as powder for suspension for injection, preparations with different strengths were assessed: ceftriaxone 1 g ($n = 18$) and 2 g ($n = 12$); ampicillin/sulbactam 1–0.5 g ($n = 22$) and 2–1 g ($n = 8$); ampicillin 0.5 g ($n = 24$), 1 g ($n = 4$) and 2 g ($n = 2$).

Table 2 presents the characteristics of the 150 patients stratified by drugs. Forty-five percent were girls, and the mean age of the patients was 3.8 years (SD = 5.2, range 0–17). Most of the patients (62%) were less than 3 years of age, 13% were preschoolers, 9% grade-schoolers, and 16% were aged 12 years of age or older.

Table 2. Characteristics of the 150 patients included in the study, stratified by medicinal product.

Characteristics	Amoclav Forte 250–62.5 mg/ 5 mL Powder for Oral Suspension (n = 30)	Ceftriaxone 1 g/2 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Ampicillin/ Sulbactam 1–0.5 g/2 g–1 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Ampicillin 0.5 g/1 g/2 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Refobacin 10 mg. Solution for Injection (n = 30)
Sex					
Female	16 (53) ^a	18 (60)	16 (53)	9 (30)	9 (30)
Male	14 (47)	12 (40)	14 (47)	21 (70)	21 (70)
Age group					
0–2 years	17 (57)	13 (43)	15 (50)	24 (80)	24 (80)
3–5 years	7 (23)	4 (13)	4 (13)	3 (10)	2 (7)
6–11 years	3 (10)	5 (17)	2 (7)	1 (3)	2 (7)
12–17 years	3 (10)	8 (27)	9 (30)	2 (7)	2 (7)
Parents Geographical regions of origin					
Western Europe	9 (30)	13 (43)	11 (37)	11 (37)	13 (43)
Central and Eastern Europe	7 (23)	4 (13)	7 (23)	6 (20)	6 (20)
Mixed origin including Western Europe	5 (17)	5 (17)	4 (13)	4 (13)	3 (10)
Western Europe (no information for other parent)	3 (10)	4 (13)	1 (3)	4 (13)	2 (7)
Other <5% ^b	3 (10)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Person in charge of the medicine administration					
The patient	6 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A caregiver ^c	15 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
A healthcare professional	9 (30)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)

^a n (%): number and percentages; ^b Other <5%: Northern Africa, Sub-Saharan Africa, Eastern Asia, Indian Subcontinent, Central Asia; ^c caregiver: family member, other adult helper.

There was no significant difference between the patients treated with the oral preparation and those treated with injections in terms of sex (χ^2 : $p = 0.44$), age of patients (χ^2 : $p = 0.27$), and geographical origin of both parents (F : $p = 0.67$). However, while healthcare professionals oversaw the administration of all the preparations for injection, the oral liquid preparation was mainly administered by a caregiver, and occasionally by the patient himself (F : $p < 0.001$). Considering the preparations for injection, there were significant differences according to sex (χ^2 : $p = 0.03$) and age of patients (F : $p = 0.029$), between the patients treated with the different drugs. The patients treated with ampicillin and refobacin preparations tended to be younger than the average (<2 years) and most were boys. The dosages of ceftriaxone, ampicillin/sulbactam and ampicillin used increased correspondingly to the age of the children.

3.2. Acceptability

Among the 150 evaluations collected in this study, there were 32 distinct combinations of observed outcomes. Nine different combinations were reported for the assessments of all injectables. The following combination was used in almost half the cases (49%):

"Fully taken", "Negative reaction", "Long time", "No divided dose", "No food drink", "No alteration", "Use extra device", "No reward" and "Use restraint". Twenty-five different combinations were reported for the 30 assessments of oral preparation of co-amoxiclav. This illustrates the variability of use under real-world conditions. The following combination reflecting medicine use without issue apart from preparation and administration time, was the most used (10%): "Fully taken", "Neutral reaction", "Long time", "No divided dose", "No food drink", "No alteration", "No extra device", "No reward" and "No restraint".

Figure 1 presents the acceptability scores of the medicines of interest, and Table 3 itemizes the observer-reported outcomes composing these scores.

All preparations for injection were similarly negatively accepted as their barycenters, along with their entire confidence ellipses, are fully located in the red area of the 3D-map. There is no significant acceptability difference between these preparations as confidence ellipses overlap. This results from an absence of significant difference for all the nine observational variables. More negative reactions and use of restraints were reported for ampicillin and refobacin preparations used in younger patients in this study. However, these data are not significant. Consequently, the barycenters of these preparations are located farthest from the green area on the 3D map.



Figure 1. Acceptability scores of the five antibiotic medicinal products in pediatrics. Each antibiotic medicinal product was positioned onto the acceptability reference framework at the barycenter of its 30 evaluations. If the barycenter, along with the entire confidence ellipsis surrounding it, does not belong to the green area of the map, materializing “positively accepted” profile, the antibiotic medicinal product could not be classified as positively accepted.

Table 3. Observer-reported outcomes collected in this study for the five antibiotic medicinal products.

Observer-Reported Outcomes	Amoclav Forte 250–62.5 mg/ 5 mL Powder for Oral Suspension (n = 30)	Ceftriaxone 1 g/2 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Ampicillin/ Sulbactam 1–0.5 g/2–1 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Ampicillin 0.5 g/1 g/2 g Powder for Suspension for Injection (n = 30)	Refobacin 10 mg. Solution for Injection (n = 30)
Result intake					
Fully taken	28 (93) ^a	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (97)
Partly taken	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Not taken	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patient reaction					
Positive	5 (17)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutral	13 (43)	7 (23)	7 (23)	5 (17)	4 (13)
Negative	12 (40)	22 (73)	23 (77)	25 (83)	26 (87)
Preparation and administration time					
Short	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medium	5 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Long	21 (70)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Divided dose					
No divided dose	24 (80)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	29 (97)
Use divided dose	6 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Food/drink					
No food/drink	24 (80)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Use food/drink	6 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alteration					
No alteration	26 (87)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Use alteration	4 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extra device					
No extra device	16 (53)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Use extra device	14 (47)	30 (100)	29 (97)	30 (100)	30 (100)
Reward					
No reward	30 (100)	29 (97)	28 (93)	30 (100)	29 (97)
Use reward	0 (0)	1 (3)	2 (7)	0 (0)	1 (3)
Restraint					
No restraint	22 (73)	18 (60)	18 (60)	12 (40)	11 (37)
Use restraint	8 (27)	12 (40)	12 (40)	18 (60)	19 (63)

^a n (%): number and percentages.

The barycenter of the evaluations of oral co-amoxiclav, along with 62% of the confidence ellipses surrounding it, is in the positively accepted area of the 3D map. However, this medicine cannot be classified as positively accepted due to a significant part of confidence ellipses being in the red area. Nonetheless, it was significantly better accepted than all the preparations for injection. Such acceptability variation between the oral preparation and the preparations for injection was due to significant differences for all the constituting observational variables apart from the result of the intake ($F: p = 0.1$) and using a reward ($F: p = 0.58$). There were significantly more negative reactions in patients treated with preparations for injection than in those treated with the oral preparation ($\chi^2: p < 0.001$). In addition, those patients receiving preparations for injection were more often forced to take their medication ($\chi^2: p = 0.03$). The preparation and administration time was longer for intravenous medication ($F: p < 0.001$) requiring the use of specific extra devices such as intravenous access, syringe, pump, pipe, needle, or minispikes ($\chi^2: p < 0.001$). Dividing the intake of a required dose which cannot be taken as a whole ($\chi^2: p < 0.001$), using food or

drink to mask the taste or ease swallowing (χ^2 : $p < 0.001$), or altering the medication use (F : $p = 0.001$) were the methods significantly more reported to ease or achieve administration of the oral preparation.

4. Discussion

In this study, we investigated the acceptability of the five antibiotics most often used at the University Children's Hospital Duesseldorf. According to the acceptability reference framework, although the oral preparation under investigation was better accepted than the preparations for injections, none of the investigated medicines could be classified as positively accepted.

Although the barycenter of the evaluations of the oral preparations of co-amoxiclav is in the positively accepted area of the map, a significant part of confidence ellipses is in the red area of the 3D map. The acceptability of oral antibiotics in pediatrics is likely to be driven by many factors such as the age and sex of patients, previous exposure to treatment, place of administration, administration device, flavor agent in excipients and active pharmaceutical ingredient [5]. The age of children is a key factor, as there are more acceptability issues in younger children than in older ones [5,15]. In this study, most evaluations of the oral preparation of co-amoxiclav were collected in young children aged 0 to 2 years (57%). Only 10% were collected in adolescents from 12 years of age. This could be due to the fact that common infant infections, such as otitis media, are treated with this medication [16]. Furthermore, young children are known to be the highest users of antibiotics [17–19]. This may explain the large confidence ellipse, which reflects heterogeneity in the evaluations. Considering acceptability variation in subpopulations of patients depending on age, it appeared that acceptability of the preparation of co-amoxiclav tended to improve as children grew older (see Figure S1 and Table S1). However, additional evaluations are needed to obtain robust results.

This study was conducted at a hospital. The setting might have positively impacted the acceptability of oral liquid preparations of antibiotics in children due to healthcare professional skills. This bias does not seem to apply to newborns and infants [5]. Co-amoxiclav can be considered as a mid-range medication in terms of palatability, with a better taste than antibiotics such as cefpodoxime or clarithromycin [5,20,21]. However, previous studies have demonstrated the higher palatability or acceptability of antibiotics such as azithromycin [22], cefdinir [23], or cefixime [24–27]. Co-amoxiclav was flavored with lemon, peach–apricot and orange. Other preparations available on the German market are formulated with different aromas such as “strawberry”, “caramel, strawberry”, “lemon, peach, strawberry”, and “golden syrup, orange, raspberry”. In previous studies, the strawberry flavor was accepted positively by boys and girls; lemon-flavored antibiotics had a contrasting effect on boys and girls as they were positively accepted in boys and negatively accepted in girls. Banana-flavored medication was negatively accepted by both sexes. Lemon–peach–apricot-flavored medication seemed to be less accepted than other flavors. However, we need to take into consideration that other flavors tended to be given more at home, so the setting might be a confounder [5]. It is also noteworthy that in our preliminary study on analgesics, significantly more restraints (30%) were required for the oral administration of orange-flavored paracetamol than for berry-flavored ibuprofen (10%) [6]. It is questionable whether the flavor additive or the taste of the active ingredient is the decisive factor here. As flavor is likely to be a key factor for oral medicine acceptability in pediatrics, the influence of flavoring agents' variation on acceptability of co-amoxiclav preparations should be further investigated.

Most antibiotics were administered intravenously. This is likely to be due to the setting in a hospital. In doctor's offices, oral antibiotics are prescribed more frequently. As we chose the most common administrations of antibiotics in our setting, we compared only one oral solution to four i.v. administrations. These administrations are generally common worldwide and it is widely accepted that i.v.-administration, which is an invasive and potentially painful procedure, may have little acceptability in infants and children. On the

other hand, this study is the first to quantify the burden of oral or i.v. antibiotics from the perspective of children and healthcare professionals.

In this study, all the preparations for injection were considered as poorly accepted, as their barycenter and the surrounding ellipses were fully located in the negatively accepted area of the 3D map. A likely reason for this might be the placement of the intravenous access necessary before administration of the drug. Additional to the pain during this procedure, a high needle fear prevalence in children could contribute to the negative reactions [28]. However, in our opinion, the establishment of intravenous access must also be part of the assessment of acceptability of a dosage form, as it is sometimes established exclusively for antibiotic administration. The results suggest that oral dosage forms are better accepted. It should therefore be evaluated in the individual case whether intravenous administration of an antibiotic and the associated placement of a peripheral venous access is absolutely necessary. Preparations of ceftriaxone, ampicillin, and ampicillin/sulbactam with a higher dosage tended to be closer to the positive area; however, there is a too-little number of evaluations per dosage to draw any sound conclusion. One reason for this might be that older children were mainly treated with these higher dosages (see Figures S2–S4 and Tables S2–S4). As for oral preparations, there is a tendency toward acceptability improvement as children grow older. However, preparations for injection seem to remain poorly accepted even in older patients (see Figure S5 and Table S5). Different aspects such as the formulation properties, dose volume, administration rate and duration, as well as site of injection, needle size or administration device, should be considered during development to improve the acceptability of parenteral formulations [10,29,30]. Despite a suboptimal acceptability, parenteral formulations allow drug administration for patients with serious illness or who have alteration of swallowing function. Furthermore, this route of administration allows the drug to be absorbed more rapidly, avoid the first-pass metabolism and is suitable for postoperative situations or emergency. Children who are admitted to the study hospital are often severely ill and thus require intravenous antibiotics. Due to this, mainly intravenously administered antibiotics were investigated.

5. Conclusions

The results of this study highlight the lack of appropriate formulations concerning antibiotics in children. It emphasizes the poor acceptability of intravenous dosage forms and encourages preference for other routes of drug delivery where feasible. The study contributes to the knowledge on acceptability drivers and hereby tries to improve formulations and medication for children.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/antibiotics12121709/s1>, Figure S1: Acceptability of Amoclav forte 250 mg–62.5 mg/5 mL. Powder for oral suspension depending on age of patients; Figure S2: Acceptability of Ampicillin. Powder for suspension for injection depending on strength (0.5 g, 1 g or 2 g); Figure S3: Acceptability of Ampicillin/sulbactam. Powder for suspension for injection depending on strength (1 g–0.5 g or 2 g–1 g); Figure S4: Acceptability of Ceftriaxone. Powder for suspension for injection depending on strength (1 g or 2 g); Figure S5: Acceptability of injections regardless of products depending on age of patients; Table S1: Differences observed in terms of observed-reported outcomes and patients' characteristics for Figure S1; Table S2: Differences observed in terms of observed-reported outcomes and patients' characteristics for Figure S2; Table S3: Differences observed in terms of observed-reported outcomes and patients' characteristics for Figure S3; Table S4: Differences observed in terms of observed-reported outcomes and patients' characteristics for Figure S4; Table S5: Differences observed in terms of observed-reported outcomes and patients' characteristics for Figure S5.

Author Contributions: Conceptualization, V.K. and F.R.; methodology, T.V. and F.R.; software, T.V.; formal analysis, T.V.; investigation, V.K., J.M., R.S. and L.W.; resources, V.K. and H.M.B.; writing—original draft preparation, T.V., J.M. and V.K.; writing—review and editing, V.K., T.V., J.M., R.S., L.W., H.M.B. and F.R.; visualization, T.V.; supervision, V.K. and H.M.B.; project administration, V.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf (protocol code 2020-962, 23 July 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from both parents of all subjects involved in the study. Assent was obtained where possible due to age.

Data Availability Statement: Data underlying the study cannot be made publicly available due to legal and ethical considerations. European Union (GDPR) and French (Law no. 78–17 of 6 January 1978) laws restrict the public sharing of personally identifiable data. Requests for data will be processed according to the French MR-003 Code of conduct by the data controller, ClinSearch, which allows for the use of data for the purpose of reproducing study results. Requests to access the data for this purpose may be sent to the data protection officer of ClinSearch: dataprivacy@clinsearch.net and researchers outside the European Union will need to sign a transfer agreement.

Acknowledgments: The authors would like to thank all children and their parents for their participation in the study on a voluntary basis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- EMA. *Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*; European Medicines Agency (EMA) CfMPfHU: London, UK, 2013.
- EMA. *The European Paediatric Initiative: History of the Paediatric Regulation*; EMA: Amsterdam, The Netherlands, 2007.
- Klingmann, V.; Linderskamp, H.; Meissner, T.; Mayatepek, E.; Moeltner, A.; Breitzkreutz, J.; Bosse, H.M. Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr.* **2018**, *201*, 202–207.e201. [\[CrossRef\]](#)
- Münch, J.; Meissner, T.; Mayatepek, E.; Wargenau, M.; Breitzkreutz, J.; Bosse, H.M.; Klingmann, V. Acceptability of Small-Sized Oblong tablets in Comparison to Syrup and Mini-tablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2021**, *166*, 126–134. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Vallet, T.; Bensouda, Y.; Saito, J.; Mathiesen, L.; Pokharkar, V.; Klingmann, V.; Peak, M.; Elhamdaoui, O.; Yamatani, A.; Ivanovic, I.; et al. Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in Children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1721. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Klingmann, V.; Vallet, T.; Münch, J.; Stegemann, R.; Wolters, L.; Bosse, H.-M.; Ruiz, F. Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Analgesics and Antipyretics in a German Hospital. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 337. [\[CrossRef\]](#)
- Li, G.; Jackson, C.; Bielicki, J.; Ellis, S.; Hsia, Y.; Sharland, M. Global sales of oral antibiotics formulated for children. *Bull. World Health Organ.* **2020**, *98*, 458–466. [\[CrossRef\]](#)
- WHO. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*; WHO: Geneva, Switzerland, 2015.
- Tuleu, C.; Hughes, D.A.; Clapham, D.; Vallet, T.; Ruiz, F. Acceptability of generic versus innovator oral medicines: Not only a matter of taste. *Drug Discov. Today* **2020**, *26*, 329–343. [\[CrossRef\]](#)
- Ruiz, F.; Nunn, A.; Gill, A.; Clapham, D.; Fotaki, N.; Salunke, S.; Cram, A.; O'Brien, F. A review of paediatric injectable drug delivery to inform the study of product acceptability—An introduction. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2023**, *188*, 265–270. [\[CrossRef\]](#)
- Ruiz, F.; Vallet, T.; Pense-Lheritier, A.M.; Aoussat, A. Standardized method to assess medicines' acceptability: Focus on paediatric population. *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, *69*, 406–416. [\[CrossRef\]](#)
- European Medicines Agency. Letter of Support for an Acceptability Score Test in Relative Acceptability Testing for Oral Medicines in Children under 12 Years of Age. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-acceptability-score-test-relative-acceptability-testing-oral-medicines-children-under_en.pdf (accessed on 3 February 2023).
- Le, S.; Josse, J.; Husson, F. FactoMineR: An R package for multivariate analysis. *J. Stat. Softw.* **2008**, *25*, 1–18. [\[CrossRef\]](#)
- Josse, J.; Husson, F. missMDA: A package for handling missing values in multivariate data analysis. *J. Stat. Softw.* **2016**, *70*, 1–31. [\[CrossRef\]](#)
- Vallet, T.; Elhamdaoui, O.; Berraho, A.; Cherkaoui, L.O.; Kriouile, Y.; Mahraoui, C.; Mouane, N.; Pense-Lheritier, A.-M.; Ruiz, F.; Bensouda, Y. Medicines Acceptability in Hospitalized Children: An Ongoing Need for Age-Appropriate Formulations. *Pharmaceutics* **2020**, *12*, 766. [\[CrossRef\]](#)
- Leung, A.K.; Wong, A.H. Acute otitis media in children. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* **2017**, *11*, 32–40. [\[CrossRef\]](#)
- Youngster, I.; Avorn, J.; Belleudi, V.; Cantarutti, A.; Diez-Domingo, J.; Kirchmayer, U.; Park, B.-J.; Peiró, S.; Sanfeliix-Gimeno, G.; Schröder, H. Antibiotic use in children—a cross-national analysis of 6 countries. *J. Pediatr.* **2017**, *182*, 239–244.e231. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pottegård, A.; Broe, A.; Aabenhus, R.; Bjerrum, L.; Hallas, J.; Damkier, P. Use of antibiotics in children: A Danish nationwide drug utilization study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2015**, *34*, e16–e22. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

19. Hsia, Y.; Sharland, M.; Jackson, C.; Wong, I.C.; Magrini, N.; Bielicki, J.A. Consumption of oral antibiotic formulations for young children according to the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) antibiotic groups: An analysis of sales data from 70 middle-income and high-income countries. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 67–75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Mistry, P.; Stirling, H.; Callens, C.; Hodson, J.; Batchelor, H. Evaluation of patient-reported outcome measurements as a reliable tool to measure acceptability of the taste of paediatric medicines in an inpatient paediatric population. *BMJ Open* **2018**, *8*, e021961. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Wollner, A.; Lecuyer, A.; De La Rocque, F.; Sedletzki, G.; Derkx, V.; Boucherat, M.; Elbez, A.; Gelbert-Baudino, N.; Levy, C.; Corrad, F.; et al. Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children. *Arch. Pediatr.* **2011**, *18*, 611–616. [\[CrossRef\]](#)
22. Matsui, D.; Lim, R.; Tschien, T.; Rieder, M.J. Assessment of the Palatability of β -Lactamase-Resistant Antibiotics in Children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **1997**, *151*, 599–602. [\[CrossRef\]](#)
23. Powers, J.L.; Gooch, W.M., 3rd; Oddo, L.P. Comparison of the palatability of the oral suspension of cefdinir vs. amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil and azithromycin in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2000**, *19*, S174–S180. [\[CrossRef\]](#)
24. Gooch, W.; Philips, A.; Rhoades, R.; Rosenberg, R.; Schaten, R.; Starobin, S. Comparison of the efficacy, safety and acceptability of cefixime and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **1997**, *16*, S21–S24. [\[CrossRef\]](#)
25. Toscani, M.; Dreihobl, M.; Freed, J.; Stool, S. A multicenter, randomized, comparative assessment in healthy pediatric volunteers of the palatability of oral antibiotics effective in the therapy of otitis media. *Curr. Ther. Res.* **2000**, *61*, 278–285. [\[CrossRef\]](#)
26. Angelilli, M.L.; Toscani, M.; Matsui, D.M.; Rieder, M.J. Palatability of oral antibiotics among children in an urban primary care center. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **2000**, *154*, 267–270. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Ubaka, C.M.; Udeogaranya, O.P.; Ezeugwu, N. Palatability of oral paediatric antibiotics commonly prescribed in a Nigerian specialist hospital. *Eur. J. Hosp. Pharm.: Sci. Pract.* **2013**, *20*, 122–124. [\[CrossRef\]](#)
28. Orenius, T.; LicPsych, S.; Mikola, K.; Ristolainen, L. Fear of injections and needle phobia among children and adolescents: An overview of psychological, behavioral, and contextual factors. *SAGE Open Nurs.* **2018**, *4*, 2377960818759442. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Kozarewicz, P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. *Int. J. Pharm.* **2014**, *469*, 245–248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Usach, I.; Martinez, R.; Festini, T.; Peris, J.-E. Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Adv. Ther.* **2019**, *36*, 2986–2996. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5.2 Informationsflyer

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

Ihre Ansprechpartnerin



Dr. med. Viviane Klingmann
Fachärztin für Kinder- und
Jugendmedizin

Telefon 0211-81 07906
Funk 715 0480
Fax 0211-81 19512
viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

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



UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf



„Internationale Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

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? Wahrscheinlich kennen Sie die Probleme bei der Verabreichung von Arzneimitteln an Ihr Kind.

Die Schwierigkeiten

Wir haben bisher kaum wissenschaftliche zuverlässige Daten darüber, welche Medikamente und Darreichungsformen von Kindern unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Alters akzeptiert werden. Hier in der Universitätsklinik Düsseldorf möchten wir gemeinsam mit der Firma ClinSearch und mit der Hilfe Ihres Kindes, diese Daten erweitern. Hierfür stellt die Firma ClinSearch, welche schon mit zahlreichen Kliniken auf der ganzen Welt kooperiert hat, ein computerbasiertes Beurteilungsinstrument zur Verfügung, damit die Akzeptanz von oralen, intravenösen und rektalen Medikamenten, die bereits auf dem Markt sind, beurteilt werden kann.

Eine mögliche Lösung

Die Beobachtung von Kindern und Jugendlichen bei der Einnahme bereits existierender Medikamente ermöglicht es herauszufinden, was für Kinder akzeptabel ist. Damit kann geholfen werden, zukünftig nur noch kindgerechte Arzneimittel herzustellen.

Die klinische Studie

In dieser wissenschaftlichen Untersuchung soll erforscht werden, wie Kinder und Jugendliche zwischen Geburt und dem achtzehnten Lebensjahr auf verschiedene, häufig verordnete Antibiotika und Medikamente gegen Fieber und Schmerzen reagieren.

Folgende Daten werden hierfür erhoben

- Alter, Geschlecht und Gewicht Ihres Kindes
- Ihre geographischen Wurzeln
- Vorerkrankungen Ihres Kindes
- Name des verordneten Medikaments, dessen Dosis, Häufigkeit der Gaben, sowie warum das Medikament verordnet wurde.

Ablauf der Untersuchung

- Ein Mitglied des Studienteams wird Sie ansprechen, da Ihrem Kind ein Mittel gegen Fieber oder Schmerzen oder ein Antibiotikum verabreicht werden soll.
- Ein Mitglied des Studienteams wird die Zubereitung des Medikaments durch das Klinikpersonal, sowie dessen Verabreichung an Ihr Kind beobachten.
- Anschließend wird von einem Mitglied des Studienteams ein Fragebogen zur Medikamenteneinnahme ausgefüllt und alle Beobachtungen notiert. Die Ergebnisse werden in die Computerdatenbank von ClinSearch eingespeist. Hierbei werden die persönlichen Daten Ihres Kindes nicht weitergegeben, da die Daten pseudonymisiert werden.

Vorteile und Risiken

In einem persönlichen Gespräch werden Sie über die Umstände der Studienteilnahme informiert. Ihr Kind hat keinen Vorteil durch der Teilnahme an dieser Untersuchung, da es lediglich bei der Einnahme eines verordneten Medikaments beobachtet wird und keine zusätzliche Medikation erhält. Dafür birgt diese Untersuchung auch keinerlei Risiken und bedeutet keine weitere Belastung für Ihr Kind. Sie helfen mit, in Zukunft zu wissen, welche Medikamente von Kindern in welchem Alter am besten akzeptiert werden und damit die Medikamentenverabreichung bei Kindern langfristig zu vereinfachen.

5.3 Eltern- und Patienteninformation

Elterninformation

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Einleitung

Wir laden Sie dazu ein, an einer durch ClinSearch und die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich zur Studienteilnahme entscheiden, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nehmen Sie sich deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stellen Sie dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Kindern und Jugendlichen fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie Patienten ihre Medikamente einnehmen und Gründe dafür finden, warum manche Medikamente besser akzeptiert werden als andere. Dies bedeutet, dass wir die Vorbereitung des Medikaments durch die Krankenschwester oder den Arzt beobachten sowie Ihr Kind bei der Einnahme des Medikaments selbst. Hierbei handelt es sich um das Medikament, das der behandelnde Arzt Ihrem Kind wegen seiner Erkrankung verschrieben hat. Ihr Kind bekommt durch diese Studie keine zusätzlichen Medikamente verabreicht. Das Ziel ist es also langfristig, durch die erhobenen Daten die Medikamentengabe für Kinder und Jugendliche zu erleichtern.

Warum wurden Sie angesprochen?

Ein Mitglied des Studienteams kam auf Sie zu, da Sie die Eltern oder gesetzlichen Betreuer eines unter achtzehnjährigen Patienten der Kinderklinik sind, der Medikamente einnimmt oder einnehmen wird.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht Ihnen frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität der Patientenbehandlung haben.

Was wird passieren, wenn mein Kind teilnimmt?

Nur wenn Sie und Ihr Kind mit den Studiendetails einverstanden sind, werden wir Ihnen eine Einverständniserklärung aushändigen, welche Sie bitte ausfüllen. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind. Erst wenn die Einverständniserklärung vollständig ausgefüllt ist, kann Ihr Kind an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein. Auch Sie können selbstverständlich gerne während der Durchführung der Studie dabei sein, falls Sie dies wünschen.

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben ist, wird das Studientermin notieren, wann die nächste Medikamentengabe stattfinden wird. Ein Mitglied des Studienteams wird zu dieser Zeit wiederkommen, um die Medikamentenvorbereitung und -gabe zu beobachten. Anschließend wird ein kurzer Fragebogen ausgefüllt.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Informationen über den Patienten, wie sozio-demographische Charakteristika (zum Beispiel Geschlecht etc.) und Gesundheitsstatus (zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen).
- Informationen über die Behandlung, wie der Name des Medikaments, welches verabreicht wird, die notwendige Dosis, die Frequenz der Gaben und die Dauer der Behandlung.

- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie die Patientenreaktion wenn der Patient das Medikament einnimmt, ob der Patient die gesamte Dosis eingenommen hat oder nur einen Teil davon, wie lang die Gabe dauerte und ob Essen oder Trinken zur Verschleierung des Geschmacks oder zur Vereinfachung des Schluckens verwendet wurden.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten pseudonymisiert elektronisch zu ClinSearch in Frankreich überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von ClinSearch analysiert und mit Daten aus der ganzen Welt verglichen (zum Beispiel Frankreich, England, Norwegen, Marokko, Japan, Indien). Mit dem *ClinSearch Acceptability Score Test (CAST)*, einem Model, welches von ClinSearch entwickelt wurde, können Akzeptanzprofile für jedes Medikament erstellt werden. Dies ermöglicht für jedes Medikament einen Vergleich der Akzeptanz innerhalb von verschiedenen Patientenpopulationen.

Welchen Vorteil hat mein Kind durch die Teilnahme an der Studie?

Sie und der Patient haben keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Sie ermöglichen uns allerdings, Daten zur Medikamentengabe bei Kindern aus vielen Ländern zu vergleichen und dadurch die Medikamente zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Kindern und Jugendlichen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

Ihr Kind wird durch die Teilnahme an der Studie keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt, da die Medikation, welche im Rahmen der Studie eingenommen wird, ohnehin eingenommen werden muss. Der einzige Unterschied, falls sie sich für die Studienteilnahme entscheiden, wird sein, dass das Studienteam die Einnahme des Medikaments beobachtet und anschließend einen Fragebogen ausfüllt. Die Studienteilnahme beinhaltet kein Risiko für ihr Kind.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname und Adresse des Patienten werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen. Die gesammelten Daten werden für analytische Zwecke mit den Daten von Patienten aus anderen Ländern verglichen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Die Patientenidentität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Informationen zum Datenschutz

Verarbeitete personenbezogene Daten und Zweck der Verarbeitung

Während dieser Studie werden persönliche Informationen Ihres Kind erhoben und in der Prüfstelle in seiner/ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben und elektronisch gespeichert. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist Ihre freiwillige und ausdrückliche Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a DSGVO. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass der Name Ihres Kindes oder andere Identifikationsmerkmale durch einen Code ersetzt werden, um die Feststellung seiner/ihrer Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen dem Namen Ihres Kindes bzw. der Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von den übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich Frau Dr. med. Viviane Klingmann. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz der Daten Ihres Kindes gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur bei Rücktritt von der Studie zum Zweck der Datenvernichtung.

Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre aufbewahrt. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden die Daten gelöscht. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten Ihres Kindes werden in pseudonymisierter Form an ClinSearch, Malakoff, Frankreich, weitergegeben. ClinSearch unterliegt der europäischen DSGVO und beachtet diese. Die Weitergabe dient folgendem Zweck: Auswertung der während der Studie erhobenen Daten. Hierfür wurde ein Vertrag zwischen dem Universitätsklinikum Düsseldorf und der Firma ClinSearch abgeschlossen.

Die Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten ist die Studienleiterin Dr. med. Viviane Klingmann (viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de, Tel.: +49 (0) 211 81 17687). Sie können als betroffene Person jederzeit die Ihnen durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft, ob und welche Daten von Ihrem Kind verarbeitet werden (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der Ihr Kind betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der Ihr Kind betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der Ihr Kind betreffenden Daten

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wende Sie sich bitte zunächst an die Studienleiterin (Kontaktdaten siehe oben) oder an den Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums: Dr. med. Klaus Lohmeier, klaus.lohmeier@med.uni-duesseldorf.de, +49 (0) 211 81 07020.

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stelle wenden:

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit genommen haben dieses Informationsblatt zu lesen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 17687 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Patienteninformation

16-17 Jahre

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Einleitung

Wir laden dich dazu ein, an einer durch ClinSearch und die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor du dich zur Studienteilnahme entscheidest, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nimm dir deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stelle dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Kindern und Jugendlichen fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie Patienten ihre Medikamente einnehmen und Gründe dafür finden, warum manche Medikamente besser akzeptiert werden als andere. Dies bedeutet, dass wir die Vorbereitung des Medikaments durch die Krankenschwester oder den Arzt beobachten sowie dich bei der Einnahme des Medikaments selbst. Hierbei handelt es sich um das Medikament, das der behandelnde Arzt dir wegen deiner Erkrankung verschrieben hat. Du bekommst durch diese Studie keine zusätzlichen Medikamente verabreicht. Das Ziel ist es also langfristig, durch die erhobenen Daten die Medikamentengabe für Kinder und Jugendlichen zu erleichtern.

Warum wurdest du angesprochen?

Ein Mitglied des Studienteams kam auf dich zu, da ein Patient bist in der Kinderklinik bist, der Medikamente einnimmt oder einnehmen wird.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht dir frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss auf die Qualität deiner Behandlung haben.

Was wird passieren, wenn ich teilnehme?

Nur wenn du mit der Studienteilnahme einverstanden bist, werden wir deinen Eltern und dir eine Einverständniserklärung aushändigen, welche ihr bitte ausfüllt. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass deine Eltern und du mit der Studienteilnahme einverstanden seid. Erst wenn die Einverständniserklärung vollständig ausgefüllt ist, kannst du an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein. Auch deine Eltern können selbstverständlich gerne während der Durchführung der Studie dabei sein, falls du dies wünschst.

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben ist, wir das Studientermin notieren, wann deine nächste Medikamentengabe stattfinden wird. Ein Mitglied des Studienteams wird zu dieser Zeit wiederkommen, um die Medikamentenvorbereitung und -gabe zu beobachten. Anschließend wird ein kurzer Fragebogen ausgefüllt.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Informationen über dich, wie sozio-demographische Charakteristika (zum Beispiel Geschlecht etc.) und Gesundheitsstatus (zum Beispiel Krankheiten, Behandlungen).
- Informationen über die Behandlung, wie der Name des Medikaments, welches verabreicht wird, die notwendige Dosis, die Frequenz der Gaben und die Dauer der Behandlung.

- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie deine Reaktion, wenn du das Medikament einnimmst, ob du die gesamte Dosis eingenommen hast oder nur einen Teil davon, wie lang die Gabe gedauert hat und ob Essen oder Trinken zur Verschleierung des Geschmacks oder zur Vereinfachung des Schluckens verwendet wurden.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten pseudonymisiert (das heißt statt deines Namens haben deine Daten nun eine Nummer) elektronisch zu ClinSearch in Frankreich überstellt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von ClinSearch analysiert und mit Daten aus der ganzen Welt verglichen (zum Beispiel Frankreich, England, Norwegen, Marokko, Japan, Indien). Mit dem *ClinSearch Acceptability Score Test (CAST)*, einem Modell, welches von ClinSearch entwickelt wurde, können Akzeptanzprofile für jedes Medikament erstellt werden. Dies ermöglicht für jedes Medikament einen Vergleich der Akzeptanz innerhalb von verschiedenen Patientenpopulationen.

Welchen Vorteil habe ich durch die Teilnahme an der Studie?

Du hast keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Du ermöglichst uns allerdings, Daten zur Medikamentengabe bei Kindern und Jugendlichen aus vielen Ländern zu vergleichen und dadurch die Medikamente zu verbessern, damit die Akzeptanz bei Kindern und Jugendlichen steigt.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

Du wirst durch die Teilnahme an der Studie keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt, da die Medikation, welche im Rahmen der Studie eingenommen wird, ohnehin eingenommen werden muss. Der einzige Unterschied, falls du dich für die Studienteilnahme entscheidest, wird sein, dass das Studienteam die Einnahme des Medikaments beobachtet und anschließend einen Fragebogen ausfüllt. Die Studienteilnahme beinhaltet kein Risiko für dich.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Dein Name, dein Vorname und deine Adresse werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen. Die gesammelten Daten werden für analytische Zwecke mit den Daten von Patienten aus anderen Ländern verglichen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Deine Identität wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Informationen zum Datenschutz

Verarbeitete personenbezogene Daten und Zweck der Verarbeitung

Während dieser Studie werden persönliche Informationen von dir erhoben und in der Prüfstelle in deiner persönlichen Akte niedergeschrieben und elektronisch gespeichert. Rechtsgrundlage für die Verarbeitung ist deine freiwillige und ausdrückliche Einwilligung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 S.1 lit. a, 9 Abs. 2 lit. a DSGVO. Die für die Studie wichtigen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisierung bedeutet, dass dein Name oder andere Identifikationsmerkmale durch einen Code ersetzt werden, um die Feststellung deiner Identität auszuschließen oder wesentlich zu erschweren. Dieser „Schlüssel“ (Verbindung zwischen deinem Namen bzw. deinen Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von deinen übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich Frau Dr. med. Viviane Klingmann. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz deiner Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur bei Rücktritt von der Studie zum Zweck der Datenvernichtung.

Die während der Studie erhobenen Daten werden nach Studienabschluss 10 Jahre aufbewahrt. Bei Widerruf der Studienteilnahme werden die Daten gelöscht. Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Deine im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form an ClinSearch, Malakoff, Frankreich, weitergegeben. ClinSearch unterliegt der europäischen DSGVO und beachtet diese. Die Weitergabe dient folgendem Zweck: Auswertung der während der Studie erhobenen Daten. Hierfür wurde ein Vertrag zwischen dem Universitätsklinikum Düsseldorf und der Firma ClinSearch abgeschlossen.

Die Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten ist die Studienleiterin Dr. med. Viviane Klingmann (viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de, Tel.: +49 (0) 211 81 17687). Du kannst als betroffene Person jederzeit die dir durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft, ob und welche Daten von dir verarbeitet werden (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der dich betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der dich betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der dich betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 21 EU-DSGVO.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wende dich bitte zunächst an die Studienleiterin (Kontaktdaten siehe oben) oder an den Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums: Dr. med. Klaus Lohmeier, klaus.lohmeier@med.uni-duesseldorf.de, +49 (0) 211 81 07020.

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes kannst du dich an folgende Stelle wenden:

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung hast du das Recht, dich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen
Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf
E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

Vielen Dank, dass du dir Zeit genommen hast dieses Informationsblatt zu lesen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 17687 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Patienteninformation

11-15 Jahre

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Einleitung

Wir laden dich dazu ein an einer durch ClinSearch und die Kinderklinik der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie teilzunehmen. Bevor du dich zur Studienteilnahme entscheidest, ist es wichtig verstanden zu haben, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhalten wird. Bitte nimm dir deshalb Zeit, um diese Informationen zu lesen. Stelle dem Studienteam gerne alle aufkommenden Fragen, die du hast.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Vielen Kindern fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie Patienten ihre Medikamente einnehmen und Gründe dafür finden, warum Kinder unterschiedliche Medikamente lieber einnehmen als andere. Dies bedeutet, dass wir die Vorbereitung des Medikaments durch die Krankenschwester oder den Arzt beobachten sowie dich bei der Einnahme des Medikaments selbst. Hierbei handelt es sich um das Medikament, das der behandelnde Arzt dir wegen deiner Erkrankung verschrieben hat. Du bekommst durch diese Studie keine zusätzlichen Medikamente verabreicht. Das Ziel ist es also langfristig, durch die erhobenen Daten die Medikamentengabe für Kinder zu erleichtern.

Warum wurdest du angesprochen?

Ein Mitglied des Studienteams kam auf dich zu, da du Patient in der Kinderklinik bist, der Medikamente einnimmt oder einnehmen soll.

Ist die Teilnahme verpflichtend?

Nein. Es steht dir frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen, wird keinen Einfluss darauf haben, wie du behandelt wirst.

Was wird passieren, wenn ich teilnehme?

Nur wenn du mit der Studienteilnahme einverstanden bist, werden wir deinen Eltern und dir eine Einverständniserklärung aushändigen, welche ihr bitte ausfüllt. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass deine Eltern und du mit der Studienteilnahme einverstanden seid. Erst wenn die Einverständniserklärung vollständig ausgefüllt ist, kannst du an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein. Auch deine Eltern können selbstverständlich gerne während der Durchführung der Studie dabei sein, falls du das möchtest.

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben ist, wird das Studienteam notieren, wann deine nächste Medikamentengabe stattfinden wird. Ein Mitglied des Studienteams wird zu dieser Zeit wiederkommen, um die Medikamentenvorbereitung und -gabe zu beobachten. Anschließend wird ein kurzer Fragebogen ausgefüllt.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Informationen über dich (wie z. B. deine Herkunft, dein Geschlecht etc.) und deine Gesundheit (z.B. Krankheiten etc.).
- Informationen über die Behandlung, wie der Name des Medikaments, welches du bekommst, die notwendige Dosis, die Häufigkeit der Gaben und die Dauer der Behandlung.

- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie du reagierst, wenn du das Medikament einnimmst, ob du die gesamte Menge eingenommen hast oder nur einen Teil davon, wie lang die Gabe gedauert hat und ob du dazu gegessen oder getrunken hast.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, werden die Daten pseudonymisiert (das heißt statt deines Namens haben deine Daten nun eine Nummer) und elektronisch zu ClinSearch in Frankreich geschickt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von ClinSearch analysiert und mit Daten aus der ganzen Welt verglichen (zum Beispiel Frankreich, England, Norwegen, Marokko, Japan, Indien).

Welchen Vorteil habe ich durch die Teilnahme an der Studie?

Du hast keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Du ermöglichst uns allerdings, Daten zur Medikamentengabe bei Kindern aus vielen Ländern zu vergleichen und dadurch die Medikamente zu verbessern, damit die Einnahme für Kinder leichter wird.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

Du wirst durch die Teilnahme an der Studie keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt, da die Medikation, welche im Rahmen der Studie eingenommen wird, ohnehin eingenommen werden muss. Der einzige Unterschied, falls du dich für die Studienteilnahme entscheidest, wird sein, dass das Studienteam die Einnahme des Medikaments beobachtet und anschließend einen Fragebogen ausfüllt. Die Studienteilnahme beinhaltet kein Risiko für dich.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Name, Vorname und Adresse von dir werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen. Die gesammelten Daten werden für analytische Zwecke mit den Daten von Patienten aus anderen Ländern verglichen.

Die Ergebnisse der Studie werden auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert und in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Deine Identität (das heißt dein Name, Geburtsdatum etc.) wird hierbei allerdings nie preisgegeben.

Vielen Dank, dass du dir Zeit genommen haben dieses Informationsblatt zu lesen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 17687 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Patienteninformation

6-10 Jahre

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Einleitung

Wir würden uns freuen, wenn du an einer Studie von ClinSearch und der Kinderklinik der Universität Düsseldorf teilnehmen würdest. Hier haben wir aufgeschrieben, worum es dabei geht. Du darfst uns gerne alle Fragen stellen, die du hast.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Vielen Kindern fällt es schwer Medikamente einzunehmen. Mit dieser Studie werden wir Informationen darüber sammeln, wie Patienten ihre Medikamente einnehmen und Gründe dafür finden, warum Kinder manche Medikamente lieber einnehmen als andere. Das heißt, dass du während du dein Medikament nimmst von einem Mitarbeiter der Kinderklinik beobachtet wirst. Du musst keine zusätzlichen Medikamente nehmen.

Warum wurdest du angesprochen?

Du bist ein Patient in der Kinderklinik, der ein Medikament verordnet bekommen hat.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Nein. Es steht dir frei an der Studie teilzunehmen oder nicht. Die Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen wird keinen Einfluss darauf haben, wie du behandelt wirst.

Was wird passieren, wenn ich teilnehme?

Nur wenn du mit der Studienteilnahme einverstanden bist, werden wir deinen Eltern und dir eine Einverständniserklärung aushändigen, welche ihr bitte ausfüllt. Diese Unterlagen bestätigen uns, dass deine Eltern und du mit der Studienteilnahme einverstanden seid. Erst wenn die Einverständniserklärung vollständig ausgefüllt ist, kannst du an der Studie teilnehmen. Ein Mitglied des Studienteams wird während der gesamten Zeit anwesend sein. Auch deine Eltern können selbstverständlich gerne während der Durchführung der Studie dabei sein, falls du das möchtest.

Nachdem die Einverständniserklärung unterschrieben ist, wir das Studientermin notieren, wann die nächste Medikamentengabe stattfinden wird. Ein Mitglied des Studienteams wird zu dieser Zeit wiederkommen, um die Medikamentenvorbereitung und -gabe zu beobachten. Anschließend wird ein kurzer Fragebogen ausgefüllt.

Die folgenden Daten werden gesammelt:

- Informationen über dich (wie z. B. deine Herkunft, dein Geschlecht etc.) und deine Gesundheit (z.B. Krankheiten etc.). Informationen über deine Behandlung, wie der Name des Medikaments, welches du bekommst, die notwendige Menge, die Häufigkeit der Gaben und wie lange du das Medikament nehmen sollst
- Objektive Informationen über die Medikamenteneinnahme, wie du reagierst, wenn du das Medikament einnimmst, ob du die gesamte Menge eingenommen hast oder nur einen Teil davon, wie lang die Gabe gedauert hat und ob du dazu gegessen oder getrunken hast.

Sobald die Beobachtungen abgeschlossen sind, bekommt dein Fragebogen eine Nummer und wird an ClinSearch in Frankreich geschickt.

Die Informationen, welche in dieser Studie erhoben wurden, werden von ClinSearch analysiert und mit Daten aus der ganzen Welt verglichen (zum Beispiel Frankreich, England, Norwegen, Marokko, Japan und Indien).

Welchen Vorteil habe ich durch die Teilnahme an der Studie?

Du hast keinen Vorteil durch die Teilnahme an der Studie. Du ermöglichst uns allerdings, Daten zur Medikamentengabe bei Kindern aus vielen Ländern zu vergleichen und dadurch die Medikamente zu verbessern.

Was sind die Möglichen Nachteile und Risiken durch eine Teilnahme an der Studie?

Der einzige Unterschied, falls du dich für die Studienteilnahme entscheidest, wird sein, dass das Studienteam die Einnahme des Medikaments beobachtet und anschließend einen Fragebogen ausfüllt. Die Studienteilnahme beinhaltet kein Risiko für dich.

Vertraulichkeit

Die Daten werden in einer Computerdatenbank gespeichert und streng vertraulich behandelt. Dein Name, dein Vorname und deine Adresse werden nicht auf dem Fragebogen eingetragen.

Vielen Dank, dass du dir Zeit genommen hast dieses Informationsblatt zu lesen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Viviane Klingmann
Universitätsklinik Düsseldorf
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 81 17687 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

5.4 Einverständniserklärungen

Teilnehmer -Identifikation- Nummer:

Eltern - Einwilligungserklärung

Teilnahme an

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Name des Kindes: _____

Geburtsdatum des Kindes: _____

Studienleitung: Dr. Viviane Klingmann

1. Ich bestätige, dass ich die Patienteninformation über die obenstehende Studie, datiert auf den 20.04.2020, gelesen habe. Ich hatte die Möglichkeit mich mit den Informationen auseinanderzusetzen und Fragen zu stellen, welche zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden. ☐
2. Ich willige ein, dass die Teilnahme meines Kindes freiwillig ist und, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden kann, ohne, dass dies die medizinische Versorgung oder meine Rechtsansprüche beeinflusst. ☐
3. Ich willige ein, dass die Daten, welche während der Studie erhoben werden, von Wissenschaftlern der Universitätskinderklinik Düsseldorf und von ClinSearch eingesehen werden können. Hierzu gebe ich mein Einverständnis. ☐
4. Die gesammelten Daten können für statistische Auswertungen benutzt und auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt werden. Des Weiteren können sie in Publikationen veröffentlicht werden. Die Identität meines Kindes wird dabei nicht preisgegeben. ☐
5. Ich stimme zu, an der oben genannten Studie teilzunehmen. ☐

- Einwilligungserklärung zum Datenschutz -

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

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie pseudonymisiert (verschlüsselt) aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert an die Firma ClinSearch zur wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung der Daten meines Kindes jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden die Daten meines Kindes unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden die personenbezogenen Daten meines Kindes gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ort, Datum

Name und Unterschrift des Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Name und Unterschrift des Sorgeberechtigten

Ort, Datum

Name und 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 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Teilnehmer -Identifikation- Nummer:

Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche 16-17 Jahre

Teilnahme an

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Mein Name: _____

Mein Geburtsdatum: _____

Studienleitung: Dr. Viviane Klingmann

1. Ich bestätige, dass ich die Patienteninformation über die obenstehende Studie, datiert auf den 20.04.2020, gelesen habe. Ich hatte die Möglichkeit mich mit den Informationen auseinanderzusetzen und Fragen zu stellen, welche zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden. ☐
2. Ich willige ein, dass meine Teilnahme freiwillig ist und, dass sie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden kann, ohne, dass dies die medizinische Versorgung oder meine Rechtsansprüche beeinflusst. ☐
3. Ich willige ein, dass die Daten, welche während der Studie erhoben werden, von Wissenschaftlern der Universitätskinderklinik Düsseldorf und von ClinSearch eingesehen werden können. Hierzu gebe ich mein Einverständnis. ☐
4. Die gesammelten Daten können für statistische Auswertungen benutzt und auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt werden. Des Weiteren können sie in Publikationen veröffentlicht werden. Meine Identität wird dabei nicht preisgegeben. ☐
5. Ich stimme zu, an der oben genannten Studie teilzunehmen. ☐

- Einwilligungserklärung zum Datenschutz -

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme

1

Accept18 DE - ICF V.ENG - 29 January 2020

an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- 1) Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie pseudonymisiert (verschlüsselt) aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert an die Firma ClinSearch zur wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar.
- 2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
- 3) Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ort, Datum

Name und Unterschrift des Studienteilnehmers

Ort, Datum

Name und 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 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Teilnehmer -Identifikation- Nummer:

Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche 11 - 15 Jahre

Teilnahme an

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Mein Name: _____

Mein Geburtsdatum: _____

Studienleitung: Dr. Viviane Klingmann

1. Ich habe die Patienteninformation gelesen und bin damit einverstanden, dass man mich beobachtet, während ich mein Medikament einnehme. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen und diese wurden mir auch beantwortet. ☐
2. Ich willige ein, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist. Möchte ich doch nicht mitmachen, muss ich dafür keinen Grund angeben. ☐
3. Ich willige ein, dass die Daten, welche während der Studie erhoben werden, von Wissenschaftlern der Universitätskinderklinik Düsseldorf und von ClinSearch eingesehen werden können. Hierzu gebe ich mein Einverständnis. ☐
4. Die gesammelten Daten können für statistische Auswertungen benutzt und auf wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt werden. Des Weiteren können sie in Publikationen veröffentlicht werden. Meine Identität wird dabei nicht preisgegeben. ☐
5. Ich stimme zu, an der oben genannten Studie teilzunehmen. ☐

Ort, Datum

Mein Name

Ort, Datum

Name und 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 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

Teilnehmer -Identifikation- Nummer:

Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche 6 - 10 Jahre

Teilnahme an

„Studie zur Akzeptanz von Medikamenten bei Kindern“

Mein Name: _____

Mein Geburtsdatum: _____

Studienleitung: Dr. Viviane Klingmann

1. Ich bin damit einverstanden, dass man mich beobachtet, während ich mein Medikament einnehme. Ich darf dazu so viele Fragen stellen, wie ich möchte. ☐
2. Ich weiß, dass ich nicht bei der Studie mitmachen muss. Ich kann auch sagen, dass ich das nicht möchte und es wird keine Folgen haben. ☐
3. Ich bin damit einverstanden, dass Wissenschaftler aus der Universitätskinderklinik Düsseldorf und von ClinSearch Daten, wie meinen Namen und mein Geburtsdatum, kennen. ☐
4. Die Wissenschaftler dürfen, ohne dabei meinen Namen zu nennen, die Ergebnisse der Studie auf Kongressen oder in Publikationen veröffentlichen. ☐
5. Ich stimme zu, an der oben genannten Studie teilzunehmen. ☐

Ort, Datum

Mein Name

Ort, Datum

Name und 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 (Pforte)
Funk: 715-0480
Fax: +49 (0) 211- 81 18757
Viviane.klingmann@med.uni-duesseldorf.de

5.5 Fragebogen

Source-Data

INTERNATIONAL STUDY ON MEDICINES ACCEPTABILITY
IN THE PAEDIATRIC POPULATION
Sub-study in the University Children's Hospital Düsseldorf, Germany (DE)

Teilnehmer-Identifikations-Nummer: _____

Name des Kindes: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: _____ Alter: _____ Gewicht: _____

Adresse: _____

Namen der Eltern: _____

Datum der Aufklärung: _____

Datum der Durchführung: _____

Name des Wirkstoffs: _____

Darreichungsform:

- ☐ Tablette
- ☐ Sirup / Trockensaft
- ☐ Zäpfchen
- ☐ Infusion

Konzentration: _____

Nummer des Patienten mit diesem Wirkstoff in dieser Darreichungsform: _____

Ablauf/Besonderheiten:

Unterschrift Studienteam: _____

Arzneimittelakzeptanzstudie an Patienten unter 18 Jahren

Bitte beobachten Sie ein Kind, das ein Medikament einnimmt.
Füllen Sie zuerst diesen Fragebogen aus - danach den Webfragebogen.

Patienten ID _____

Beobachter _____

Medikament _____

(Verdachts)Diagnose _____

Geschlecht _____ Alter _____ Gewicht _____

Ort der Verabreichung _____ Uhrzeit _____

Herkunft der Eltern _____

1. Wer hat das Medikament **vorbereitet**?
 - ☐ Sie
 - ☐ Der Patient
 - ☐ Eine medizinische Fachperson
 - ☐ Ein Betreuer
2. Wer hat das Medikament **verabreicht**?
 - ☐ Sie
 - ☐ Der Patient
 - ☐ Eine medizinische Fachperson
 - ☐ Ein Betreuer
3. Wie hat der Patient auf die Einnahme reagiert?
 - ☐ Positiv 😊
 - ☐ Neutral
 - ☐ Negativ ☹️
4. Wieviel des Medikamentes wurde eingenommen?
 - ☐ Vollständig
 - ☐ Teilweise
 - ☐ Nicht eingenommen
5. Wie lange hat die **Zubereitung** des Medikamentes gedauert? (bis auf 10sec)
 - ☐ Ggf. PVK Anlage _____
 - ☐ Zubereitung _____
6. Wie lange hat die **Verabreichung** gedauert? (bis auf 10sec)
 - ☐ Verabreichung _____

7. Welche Methoden wurden genutzt, um die Einnahme zu erleichtern?

Die verschriebene Dosis musste ...

- ☐ In mehreren Teilen genommen werden (z.B. mehrere Löffel, Tabletten oder Tablettenstücke nacheinander)
- ☐ Vor der Verabreichung modifiziert werden (z.B. zerteilt, zu Pulver zerstampft, Hartkapsel geöffnet, TS aufgelöst)
- ☐ Mit Getränken oder Lebensmitteln gemischt werden (z.B. mit einem Löffel Kompott, einem Becher Joghurt oder einem Glas Apfelsaft)
- ☐ Unter Verwendung eines Gerätes verabreicht werden, das nicht mit dem Medikament geliefert wurde (z.B. Spritze zur oralen Verabreichung, Perfusor)
- ☐ Anders als in der Packungsbeilage angegeben verabreicht werden (z.B. orale Verabreichung einer injizierbaren Lösung)

Der Patient musste...

- ☐ Etwas trinken oder essen, um den Geschmack zu maskieren oder es leichter zu schlucken
- ☐ Belohnt werden
- ☐ Gezwungen werden

Spezifizierung: _____

8. Eindrücke:

Laut der Person, die für die Präparation und Verabreichung verantwortlich ist:
Letzteres ist in seiner aktuellen Form (Farbe, Größe, Geschmack, Verpackung...):

Leicht zuzubereiten

- ☐ Stimme überhaupt nicht zu
- ☐ Stimme eher nicht zu
- ☐ Stimme eher zu
- ☐ Stimme vollkommen zu

Leicht zu verabreichen

- ☐ Stimme überhaupt nicht zu
- ☐ Stimme eher nicht zu
- ☐ Stimme eher zu
- ☐ Stimme vollkommen zu

Anmerkungen: _____

9. Wird der Patient das erste Mal mit diesem Medikament behandelt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

10. Für welche Krankheit wird der Patient behandelt? Hat er andere Vorerkrankungen?

11. Wie soll das Medikament eingenommen werden?

- ☐ Täglich
- ☐ Bei Bedarf
- ☐ Andere:

12. Nimmt der Patient andere Medikamente? Wenn ja, was und wie viele? (0->15)

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human USE (CHMP). Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. 2006.
2. Hart D, Mühlbauer B. Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2008;102(1):37-43.
3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human USE (CHMP), Paediatric Committee (PDCO). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. European Medicines Agency. 2013:1-24.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittel für Kinder veröffentlicht [zitiert am 14.03.2023]. verfügbar: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Arzneimittel-fuer-Kinder/_node.html;jsessionid=34BD9F7442CF9D0C2B7AC692356FB1C5.internet562.
5. European Medicines Agency, Paediatric Committee (PDCO). 10-year Report to the European Commission: General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2017.
6. Agency EM, (PDCO) PC. Work Plan 2021. 2020.
7. Studientypen der medizinischen Forschung veröffentlicht 2023 [zitiert am 25.06.23]. verfügbar: <https://next.amboss.com/de/article/1j02zf?q=arzneimittelstudie%20phasen#Z30b994449864e6c68080807bab1d561f>.
8. Rascher W. Fehlende Medikamentenzulassungen für Kinder—ein ethisches Dilemma. Pädiatrie. 2017;29(1):32-4.
9. Korzilius H. Arzneimitteltherapie: Kinder profitieren von mehr Forschung Deutsches Ärzteblattveröffentlicht 2017 [zitiert am 25.01.2022]. verfügbar: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/186345/Arzneimitteltherapie-Kinder-profitieren-von-mehr-Forschung>.
10. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The Impact of Unlicensed and Off-Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. Drug Safety. 2004;27(13):1059-67.
11. Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. BMC public health. 2013;13:1-12.
12. Geißler C, Schulze C, Botzenhardt S, Rascher W, Neubert A. Drug utilisation and off-label use on a German neonatal intensive care unit: a retrospective cohort study and 10-year comparison. Pharmacy. 2020;8(3):173.
13. Nahata MC. Lack of Pediatric Drug Formulations. Pediatrics. 1999;104(Supplement 3):607-9.
14. Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children: part of a series on pediatric pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. Pharmacological research. 2011;64(3):169-75.
15. Magalhaes J, Teixeira Rodrigues A, Roque F, Figueiras A, Falcao A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systemic review. European Journal of Clinical Pharmacology. 2015;71:1-13.
16. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE, et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. BMC Pediatrics. 2013;13(1):81.
17. Nunn AJ. Making medicines that children can take. Arch Dis Child. 2003;88(5):369-71.
18. Stubbs J, Haw C, Dickens G. Dose form modification—a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. International psychogeriatrics. 2008;20(3):616-27.
19. Wimmer S, Neubert A, Rascher W. The safety of drug therapy in children. Deutsches Ärzteblatt International. 2015;112(46):781.
20. Chua SS, Chua HM, Omar A. Drug administration errors in paediatric wards: a direct observation approach. European Journal of Pediatrics. 2010;169:603-11.
21. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Prevalence and Nature of Medication Administration Errors in Health Care Settings: A Systematic Review of Direct Observational Evidence. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(2):237-56.
22. Berdot S, Sabatier B, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P. Evaluation of drug administration errors in a teaching hospital. BMC health services research. 2012;12(1):1-8.
23. Verrue C, Mehuys E, Boussey K, Remon JP, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. Journal of advanced nursing. 2011;67(1):26-32.

24. Gualano MR, Lo Moro G, Voglino G, Catozzi D, Bert F, Siliquini R. Wrong administration route of medications in the domestic setting: a review of an underestimated public health topic. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;1-9.
25. Shonna Yin H, Mendelsohn AL, Wolf MS, Parker RM, Fierman A, van Schaick L, et al. Parents' Medication Administration Errors: Role of Dosing Instruments and Health Literacy. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2010;164(2).
26. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(3):357-69.
27. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities. *Journal of child neurology*. 2013;28(9):1142-50.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung - Zahl der Einwohner in Deutschland nach relevanten Altersgruppen am 31. Dezember 2020 veröffentlicht 2021 [zitiert am 26.01.22]. verfügbar: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1365/umfrage/bevoelkerung-deutschlands-nach-altersgruppen/>.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2021 veröffentlicht 2021 [zitiert am 26.01.22]. verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html#sprg262478>.
30. Beneker C. Bislang eher Rarität: Medikamente speziell für Kinder. *Ärztezeitung*. 2020.
31. Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. Preismoratorium veröffentlicht [zitiert am 27.01.22]. verfügbar: <https://www.bah-bonn.de/unsere-themen/preismoratorium/>.
32. Madden L, Shilling V, Woolfall K, Sowden E, Smyth R, Williamson P, et al. Questioning assent: how are children's views included as families make decisions about clinical trials? *Child: care, health and development*. 2016;42(6):900-8.
33. Nijhawan LP, Janodia MD, Muddukrishna B, Bhat KM, Bairy KL, Udupa N, et al. Informed consent: Issues and challenges. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2013;4(3):134.
34. O'Lonergan TA, Milgrom H. Ethical considerations in research involving children. *Current allergy and asthma reports*. 2005;5(6):451-8.
35. Administration USFD. Pediatric Exclusivity Study Age Group veröffentlicht 2014 [zitiert am 24.04.21]. verfügbar: <https://www.fda.gov/drugs/data-standards-manual-monographs/pediatric-exclusivity-study-age-group>.
36. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P. Specific features of pharmacokinetics in children. *Drug metabolism reviews*. 2016;48(1):70-9.
37. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, Casabo VG. Pharmacokinetics in drug discovery. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(2):654-90.
38. Rødbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1967;2(3):209-13.
39. Anderson GD, editor Developmental pharmacokinetics. *Seminars in pediatric neurology*; 2010: Elsevier.
40. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. *Clinical pharmacokinetics*. 1980;5(6):485-527.
41. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clinical chemistry*. 1997;43(1):222-7.
42. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition: Kenneth D. Blackfan memorial lecture. *Pediatrics*. 1961;28(2):169-81.
43. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(5):667-86.
44. Notarianni LJ. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clinical pharmacokinetics*. 1990;18(1):20-36.
45. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boreus L. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *European journal of clinical pharmacology*. 1971;3(4):189-93.
46. Testa B, Pedretti A, Vistoli G. Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug discovery today*. 2012;17(11-12):549-60.
47. Belle DJ, Singh H. Genetic factors in drug metabolism. *American family physician*. 2008;77(11):1553-60.
48. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci*. 2000;2(1):22-8.
49. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology*. 2013;18(3):180-2.
50. Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics*. 2005;115(6):e718-e24.
51. Thabet Y, Klingmann V, Breitkreutz J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018:26-35.
52. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action World Health Organization,; 2003 2003.

53. Zandieh SO, Goldmann DA, Keohane CA, Yoon C, Bates DW, Kaushal R. Risk factors in preventable adverse drug events in pediatric outpatients. *J Pediatr.* 2008;152(2):225-31.
54. Cassidy N, Duggan E, Williams DJP, Tracey JA. The epidemiology and type of medication errors reported to the National Poisons Information Centre of Ireland. *Clinical Toxicology.* 2011;49(6):485-91.
55. Liu F, Rannal S, Batchelor HK, Orlu-Gul M, Ernest TB, Thomas IW, et al. Patient-Centered Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. 2014.
56. Venables R, Batchelor H, Hodson J, Stirling H, Marriott J. Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population. *International journal of pharmaceutics.* 2015;480(1-2):55-62.
57. Chua S, Tea M, Rahman M. An observational study of drug administration errors in a Malaysian hospital (study of drug administration errors). *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2009;34(2):215-23.
58. Hommel KA, Baldassano RN. Brief report: Barriers to treatment adherence in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric psychology.* 2010;35(9):1005-10.
59. Klingmann V, Pohly CE, Meissner T, Mayatepek E, Möltner A, Flunkert K, et al. Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2020;151:239-45.
60. Klingmann V. Acceptability of mini-tablets in young children: Results from three prospective cross-over studies. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):263-6.
61. Klingmann V, Linderskamp H, Meissner T, Mayatepek E, Moeltner A, Breitzkreutz J, et al. Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics.* 2018(201):202-7.
62. Münch J, Meissner T, Mayatepek E, Wargenau M, Breitzkreutz J, Bosse HM, et al. Acceptability of Small-Sized Oblong tablets in Comparison to Syrup and Mini-tablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2021.
63. Klingmann V, Seitz A, Meissner T, Breitzkreutz J, Moeltner A, Bosse HM. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics.* 2015(167):893-6.
64. 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. *Archives of Disease in Childhood.* 2012:283-6.
65. Stegemann S, Gosch M, Breitzkreutz J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *International journal of pharmaceutics.* 2012;430(1-2):197-206.
66. Kakodkar K, Schroeder JW, Jr. Pediatric dysphagia. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):969-77.
67. Horace AE, Ahmed F. Polypharmacy in pediatric patients and opportunities for pharmacists' involvement. *Integrated pharmacy research & practice.* 2015;4:113.
68. Perrin JM, Anderson LE, Van Cleave J. The rise in chronic conditions among infants, children, and youth can be met with continued health system innovations. *Health Affairs.* 2014;33(12):2099-105.
69. Cox ER, Halloran DR, Homan SM, Welliver S, Mager DE. Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002–2005. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1053-e61.
70. Johnell K. The controversies surrounding polypharmacy in old age—where are we? Expert review of clinical pharmacology. 2018;11(9):825-7.
71. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. World Health Organization; 2019.
72. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *European geriatric medicine.* 2021;12:443-52.
73. Murray MD, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence: small steps on a long road. *Journal of General Internal Medicine.* 2001;16(2):137.
74. Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatrics.* 2019;19(1):15.
75. Hansen DL, Tulinius D, Hansen EH. Adolescents' struggles with swallowing tablets: barriers, strategies and learning. *Pharmacy World & Science.* 2008;30(1):65-9.
76. Uloza V, Uloziene I, Gradauskiene E. A randomized cross-over study to evaluate the swallow-enhancing and taste-masking properties of a novel coating for oral tablets. *Pharmacy world & science.* 2010;32(4):420-3.
77. Meltzer E, Welch M, Ostrom N. Pill swallowing ability and training in children 6 to 11 years of age. *Clinical pediatrics.* 2006;45(8):725-33.
78. Mercovich N, Kyle GJ, Naunton M. Safe to crush? A pilot study into solid dosage form modification in aged care. *Australas J Ageing.* 2014;33(3):180-4.
79. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Archives of Disease in Childhood.* 2012;97:293-7.

80. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clinical therapeutics*. 2013;35(8):1225-46.
81. Behrens M, Meyerhof W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cellular and Molecular Life Science*. 2006(63):1501-9.
82. Birch LL. Development of food acceptance patterns in the first years of life. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1998(57):617-24.
83. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children. *Pediatric Drugs*. 2002;4(6):371-9.
84. Al Humaid J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: A literature. *International Journal of Health Sciences*. 2018;12(3).
85. Köster EP. Diversity in the determinants of food choice: A psychological perspective. *Food quality and preference*. 2009;20(2):70-82.
86. Baharuddin AR, Sharifudin M. The impact of geographical location on taste sensitivity and preference. *International Food Research Journal*. 2015;22(2).
87. Appleton K, Tuorila H, Bertenshaw E, De Graaf C, Mela D. Sweet taste exposure and the subsequent acceptance and preference for sweet taste in the diet: systematic review of the published literature. *The American Journal of clinical nutrition*. 2018;107(3):405-19.
88. Jamel HA, Sheiham A, Cowell CR, Watt RG. Taste preference for sweetness in urban and rural populations in Iraq. *J Dent Res*. 1996;75(11):1879-84.
89. Gabriel AS, Ninomiya K, Uneyama H. The role of the Japanese traditional diet in healthy and sustainable dietary patterns around the world. *Nutrients*. 2018;10(2):173.
90. Vallet T, Bensouda Y, Saito J, Mathiesen L, Pokharkar V, Klingmann V, et al. Exploring Acceptability Drivers of Oral Antibiotics in Children: Findings from an International Observational Study. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1721.
91. JONES DV, WORK CE. Volume of a swallow. *American Journal of Diseases of Children*. 1961;102(3):427-.
92. Sobhani P, Christopherson J, Ambrose PJ, Corelli RL. Accuracy of oral liquid measuring devices: comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(1):46-52.
93. Tanner S, Wells M, Scarbecz M, McCann BW. Parents' understanding of and accuracy in using measuring devices to administer liquid oral pain medication. *The Journal of the American Dental Association*. 2014;145(2):141-9.
94. Campbell GA, Vallejo E. Primary packaging considerations in developing medicines for children: oral liquid and powder for constitution. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2015;104(1):52-62.
95. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(3):278-82.
96. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2015.
97. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(6):787-95.
98. Freudenhammer M, Hufnagel M, Steib-Bauert M, Mansmann U, de With K, Fellhauer M, et al. Antibiotic use in pediatric acute care hospitals: an analysis of antibiotic consumption data from Germany, 2013–2020. *Infection*. 2023;1-13.
99. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. High rates of prescribing antimicrobials for prophylaxis in children and neonates: results from the antibiotic resistance and prescribing in European children point prevalence survey. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019;8(2):143-51.
100. Hufnagel M, Simon A, Trapp S, Liese J, Reinke S, Klein W, et al. Antibiotische Standardtherapie häufiger Infektionskrankheiten in der ambulanten Pädiatrie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2021;169(3):258-65.
101. da Silva AA, de Almeida Dias DA, Marques A, di Biase CB, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(2):117-23.
102. Kopsidas I, Vergnano S, Spyridis N, Zaoutis T, Patel S. A survey on national pediatric antibiotic stewardship programs, networks and guidelines in 23 European countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(11):e359-e62.
103. Ruiz F, Vallet T, Pensé-Lhéritier A-M, Aoussat A. Standardized method to assess medicines' acceptability: focus on paediatric population. *Journal of Pharmacy And Pharmacology*. 2016;69:406-16.
104. European Medicines Agency. Letter of Support for an Acceptability Score Test in Relative Acceptability Testing for Oral Medicines in Children under 12 Years of Age. 2023.
105. Hexal AG. Amoclav forte Trockensaft 250/62,5mg/ 5ml: Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. 2020.

106. ratiopharm GmbH. Ampicillin-ratiopharm 0,5g/ 1,0g/ 2,0g/ 5,0g. 2019.
107. PUREN Pharma GmbH & Co KG. Ampicillin/ Sulbactam PUREN 100mg/ 500mg: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020.
108. PUREN Pharma GmbH & Co KG. Ampicillin/ Sulbactam PUREN 2000mg/ 1000mg: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2020.
109. Merck Serono GmbH. Refobacin 10mg, Injektionslösung: Wirkstoff: Gentamicinsulfat. 2019.
110. Hikma Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
111. Klingmann V, Vallet T, Münch J, Wolters L, Stegemann R, Bosse HM, et al. Dosage Forms Suitability in Pediatrics: Acceptability of Antibiotics in a German Hospital. *Antibiotics*. 2023;12(12):1709.
112. Klingmann V, Vallet T, Münch J, Stegemann R, Wolters L, Bosse H-M, et al. Dosage forms suitability in pediatrics: acceptability of analgesics and antipyretics in a german hospital. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):337.
113. Mistry P, Stirling H, Callens C, Hodson J, Batchelor H. Evaluation of patient-reported outcome measurements as a reliable tool to measure acceptability of the taste of paediatric medicines in an inpatient paediatric population. *BMJ open*. 2018;8(7):e021961.
114. Kauss T, Marchivie M, Phoeung T, Gaubert A, Désiré A, Tonelli G, et al. Preformulation studies of ceftriaxone for pediatric non-parenteral administration as an alternative to existing injectable formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;104:382-92.
115. Orenius T, LiePsych, Säilä H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE Open Nurs*. 2018;4:2377960818759442.
116. Eidelman A, Weiss JM, Lau J, Carr DB. Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials. *Annals of emergency medicine*. 2005;46(4):343-51.
117. Berger-Achituv S, Budde-Schwartzman B, Ellis MH, Shenkman Ze, Erez I. Blood Sampling Through Peripheral Venous Catheters Is Reliable for Selected Basic Analytes in Children. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. 2010;126.
118. Unbeck M, Forberg U, Ygge B-M, Ehrenberg A, Petzold M, Johannson E. Peripheral venous catheter related complications are common among paediatric and neonatal patients. *Acta Paediatrica*. 2015;104:566-74.
119. Reigart JR, Chamberlain KH, Eldridge D, O'Brien ES, Freeland KD, Larsen P, et al. Peripheral intravenous access in pediatric inpatients. *Clinical Pediatrics*. 2012;51(5):468-72.
120. Ranmal SR, O'Brien F, Lopez F, Ruiz F, Orlu M, Tuleu C, et al. Methodologies for assessing the acceptability of oral formulations among children and older adults: a systematic review. *Drug discovery today*. 2018;23(4):830-47.