

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Planung einer Studie zur Etablierung des  
therapeutischen Referenzbereichs der  
Wirkstoffkonzentration eines Antidementivums

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
**Dr. rer. nat. Roland Weisser**

**2012**



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Planung einer Studie zur Etablierung des  
therapeutischen Referenzbereichs der  
Wirkstoffkonzentration eines Antidementivums

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
**Dr. rer. nat. Roland Weisser**

**2012**

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen  
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Loew

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 2013



*Meinen Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung .....	1
1.	Beschreibung und Behandlung der Alzheimer Demenz .....	1
1.1.	Epidemiologie der Demenzerkrankungen.....	1
1.2.	Die Demenz vom Alzheimer-Typ.....	2
1.2.1.	Diagnostische Abgrenzung.....	2
1.2.2.	Pathophysiologie der Demenz vom Alzheimer-Typ.....	2
1.2.3.	Hypothesenbildung für die Entwicklung von Antidementiva .....	6
1.3.	Pharmakologische Demenztherapie.....	7
1.3.1.	Nootropika.....	7
1.3.2.	Antidementiva .....	8
2.	Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) .....	10
2.1.	Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie.....	10
2.1.1.	Verbreitung und Nutzen des TDM .....	10
2.1.2.	Therapeutische Referenzbereiche von Antidementiva .....	12
2.2.	Die klinisch-pharmakologische Befundung.....	14
2.3.	Methoden zur quantitativen Bestimmung der Antidementivakonzentration .....	16
3.	Formen medizinischer Studien.....	16
4.	Problemstellung.....	17
B	Material und Methoden .....	18
1.	Verwendete Chemikalien und Ausgangsstoffe .....	18
2.	Zubereitung von Lösungen, Standards und Reagenzien .....	18
3.	Probennahme und Verarbeitung für die Routineanalyse.....	19
4.	Verwendete Geräte .....	20
5.	Durchführung der Chromatographie .....	20
C	Ergebnisse .....	22
1.	Studienprotokoll .....	22
1.1.	Einleitung.....	22
1.1.1.	Beschreibung und Behandlung der Alzheimer Demenz und Therapeutisches Drug Monitoring .....	22
1.1.2.	Ziele der Studie.....	22
1.2.	Ethische Probleme .....	23

1.3.	Prüfplan.....	23
1.3.1.	Primäre Fragestellung.....	23
1.3.2.	Sekundäre Fragestellung.....	24
1.3.3.	Art der Studie.....	24
1.3.4.	Patienten .....	24
1.3.5.	Aufklärung.....	26
1.3.6.	Begleitmedikation.....	26
1.3.7.	Studienabbrüche .....	26
1.3.8.	Ärztliche Betreuung der Patienten.....	27
1.3.9.	Entgelt für die Studienteilnehmer.....	27
1.4.	Therapie .....	27
1.5.	Methoden .....	27
1.5.1.	Tests zur Wirksamkeitsbewertung des Antidementivums.....	27
1.5.2.	Tests zur Verträglichkeitsbewertung des Antidementivums .....	28
1.5.3.	Laboruntersuchungen .....	28
1.6.	Ablauf der Studie .....	28
1.6.1.	Ort der Untersuchung .....	28
1.6.2.	Untersuchungsplan .....	28
1.7.	Dokumentation und Auswertung .....	29
1.8.	Veröffentlichung der Studienergebnisse.....	29
1.9.	Ethik-Kommission .....	29
1.10.	Auftraggeber.....	30
1.11.	Beteiligte Wissenschaftler und Prüfzentren .....	30
1.12.	Finanzierung.....	30
1.13.	Anlagen .....	31
1.13.1.	Zeitplan .....	31
1.13.2.	Dokumentationsbogen für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	32
1.13.3.	Patientenaufklärung .....	34
1.13.4.	Formular für die Einwilligungserklärung des Patienten .....	38
2.	Praktische Bestimmung der Blutkonzentration eines Antidementivums.....	40
D	Diskussion .....	42
1.	Festlegung der Studienart und ethische Fragen.....	42
1.1.	Einstufung als nichtinterventionelle Studie .....	42

1.2.	Form der Klinischen Studie .....	43
1.2.1.	Allgemeines Studiendesign .....	43
1.2.2.	Anlage als Pilotstudie .....	46
1.3.	Ethische Fragen.....	47
2.	Erstellung eines Studienprotokolls.....	48
2.1.	Stand der Forschung .....	48
2.2.	Wahl des Antidementivums .....	49
2.2.1.	Kombinationstherapie versus Monotherapie .....	49
2.2.2.	Eignung der zugelassenen Antidementiva.....	50
2.3.	Studienziel- und hypothese .....	52
2.4.	Studiendesign .....	53
2.4.1.	Generelle Konzeption .....	53
2.4.2.	Anzahl der Studienteilnehmer .....	54
2.5.	Prüfintervention und Visitenplanung .....	54
2.6.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	56
2.7.	Aufklärung und Einwilligung .....	58
2.8.	Abbruchkriterien .....	58
2.9.	Messwerterhebung .....	59
2.9.1.	Beurteilung des Krankheitsverlaufs anhand geeigneter Testverfahren .....	59
2.9.2.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Toxizität .....	63
2.9.3.	Laborwerte.....	64
2.10.	Auftraggeber.....	64
2.11.	Teilnehmende Prüfzentren und Prüfer .....	64
2.12.	Finanzierung.....	65
2.13.	Anlagen .....	65
3.	Patientenrekrutierung .....	66
4.	Durchführung der Studie.....	66
5.	Statistische Analyse und Publikation .....	67
6.	Bestimmung der Blutkonzentration von Memantin .....	67
6.1.	Methodik.....	67
6.2.	Grafische Darstellung der Messergebnisse .....	69
6.3.	Beurteilung der gemessenen Memantinspiegel .....	69
6.4.	Möglichkeiten und Grenzen der Konzentrationsbestimmung .....	70
7.	Zusammenfassung.....	71

E	Literaturverzeichnis.....	73
---	---------------------------	----

## Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	$\beta$ -Amyloid-Peptid
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AMG	Arzneimittelgesetz
APP	Amyloid-Precursor-Protein
B-ADL	Bayer - Activity of Daily Living
CDRSB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
CERAD-NP	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological battery
DRB	Dosis-bezogener Referenzbereich
EC	effective concentration
ED	effective dose
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (= Europäische Arzneimittel-Agentur)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LC	lethal concentration
LD	lethal dose
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
MMSE	Mini Mental State Examination
PET	Positronenemissionstomographie
PiB	Pittsburgh compound B
TC	toxic concentration
TD	toxic dose
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TRB	Therapeutischer Referenzbereich
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	Zentrales Nervensystem



# A Einleitung

## 1. Beschreibung und Behandlung der Alzheimer Demenz

### 1.1. Epidemiologie der Demenzerkrankungen

Als Demenz bezeichnet man eine Erkrankung, die charakterisiert ist durch den Verlust kognitiver, aber auch motorischer, emotionaler und sozialer Fähigkeiten, die über den altersbedingten und somit physiologischen Rückgang dieser Fähigkeiten hinausgeht. Es ist bekannt, dass sogar schon vor dem 30. Lebensjahr altersbedingte Veränderungen im Gehirn einsetzen, die die Leistungsfähigkeit und Plastizität des Gehirns beeinflussen und allmählich reduzieren.<sup>1</sup> Eine gewisse „Altersvergesslichkeit“ oder Schwierigkeiten beim Erlernen neuer Fertigkeiten im fortgeschrittenen Alter müssen daher keine pathologische Bedeutung haben. Fällt die Leistung des Gehirns – die durch verschiedene standardisierte Tests ermittelt werden kann – allerdings unter ein festgelegtes Niveau, spricht man von Demenz.

Die häufigste Form der Demenzerkrankung, Morbus Alzheimer, ist eine fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, bei der die Lebenserwartung nach Diagnosestellung nur mehr etwa fünf Jahre beträgt.<sup>2</sup> Relevant ist aber auch die deutliche Einschränkung der Lebensqualität, sei es durch den zunehmenden Verlust der Selbständigkeit, sei es durch häufig auftretende Begleiterscheinungen wie Depressionen oder Wahnvorstellungen.

Bei 65-jährigen liegt die Prävalenz der Demenz in der Allgemeinbevölkerung noch unter 2 %, danach ist ein kontinuierlicher Anstieg der Zahl der Betroffenen auf über 30 % bei 90-jährigen zu verzeichnen.<sup>3</sup> Das Alter muss also als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenzerkrankung angesehen werden. Männer und Frauen sind von der Erkrankung etwa in gleichem Maße betroffen, allerdings ist aufgrund des deutlichen Überwiegens des Frauenanteils bei den über 65-jährigen die Prävalenz der Erkrankung bei Frauen erheblich höher.<sup>4</sup>

Die gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Tragweite dieser stark altersabhängigen Erkrankung wird mit Blick auf die demographische Entwicklung deutlich: 2012 steht dem Anteil von 21 % der über 65-Jährigen in der Gesamtbevölkerung noch ein Prozentsatz von 61 % in arbeitsfähigem Alter gegenüber. Bis zum Jahr 2035 ist ein Rückgang des Anteils der Menschen in arbeitsfähigem Alter auf 52 % bei gleichzeitigem Anstieg der Gruppe der über 65-Jährigen auf etwa 32 % zu erwarten.<sup>5</sup> In Hinblick auf den hohen pflegerischen Aufwand,

den Demenzpatienten oft über Jahre hinweg erfordern, wird deutlich, dass die Herausforderungen an die Gesellschaft durch diese Erkrankung enorm sein werden. Die Bedeutung von Verbesserungen der bestehenden Therapiemöglichkeiten der Alzheimer Demenz (AD) ist daher nicht zu unterschätzen.

### 1.2. Die Demenz vom Alzheimer-Typ

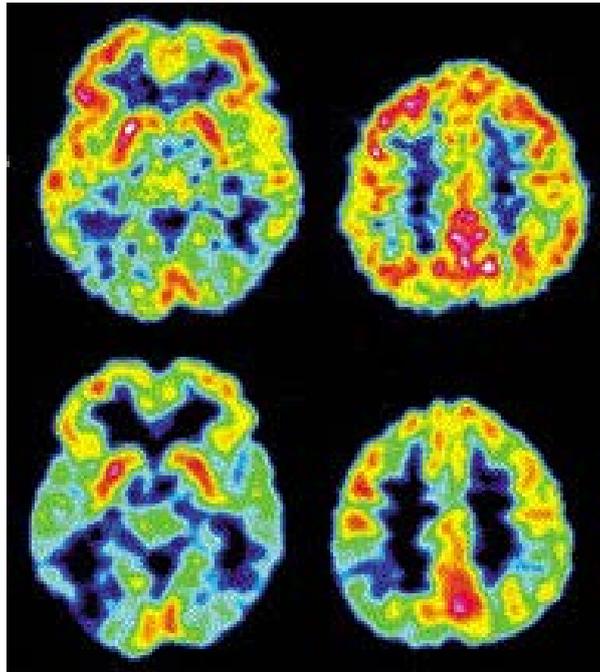
#### 1.2.1. Diagnostische Abgrenzung

Die Demenz vom Alzheimer-Typ macht mit ca. 55 % die Mehrzahl aller Demenzfälle aus. Etwa weitere 15 % entfallen auf vaskuläre Demenzen, die auf einer Sauerstoffunterversorgung kleinerer Hirnbereiche beruhen. Diese wiederum ist primär auf arteriosklerotische Prozesse zurückzuführen. Die übrigen 30 % entfallen auf Mischformen der beiden genannten Erkrankungen oder auf seltenere Formen der Demenz.<sup>6</sup> Eine zweifelsfreie Zuordnung zu einem Demenztyp ist klinisch allerdings nicht immer möglich. Sie gelingt erst post mortem anhand des pathologischen Befundes eindeutig. Die Diagnoseverfahren – darunter die Positronenemissionstomographie, die Magnetresonanztomographie und die Liquordiagnostik – wurden in den letzten Jahren allerdings deutlich weiterentwickelt und erlauben inzwischen verhältnismäßig zuverlässige Aussagen über das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ.<sup>7</sup>

#### 1.2.2. Pathophysiologie der Demenz vom Alzheimerstyp

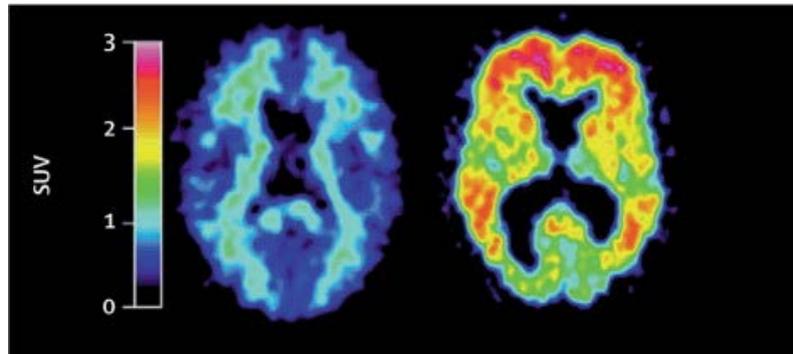
Bei der AD handelt es sich um ein sehr komplexes und bis heute nicht ganz verstandenes Krankheitsgeschehen, das Veränderungen auf anatomischer, histologischer und biochemischer Ebene einschließt.

Als gesichert gilt, dass mit der AD ein Nervenzelluntergang einhergeht, der seinen Anfang im entorhinalen Kortex nimmt und dann auf die Amygdala-Hippokampusregion übergreift. Die Hirngewebsatrophie führte in einer Untersuchung von *Laakso et. al.*<sup>8</sup> bereits in frühen Stadien zu einem deutlichen Volumenverlust des Hippokampus von im Mittel 38 %. Der Abbau grauer Hirnsubstanz schreitet im weiteren Krankheitsverlauf fort und korreliert in seinem Ausmaß auch mit dem Schweregrad der kognitiven Einbußen.<sup>9</sup> Später greift dieser neurodegenerative Prozess auch auf den Temporallappen, den Parietallappen und schließlich sogar den frontalen Kortex des Großhirns über (Abb. 1).



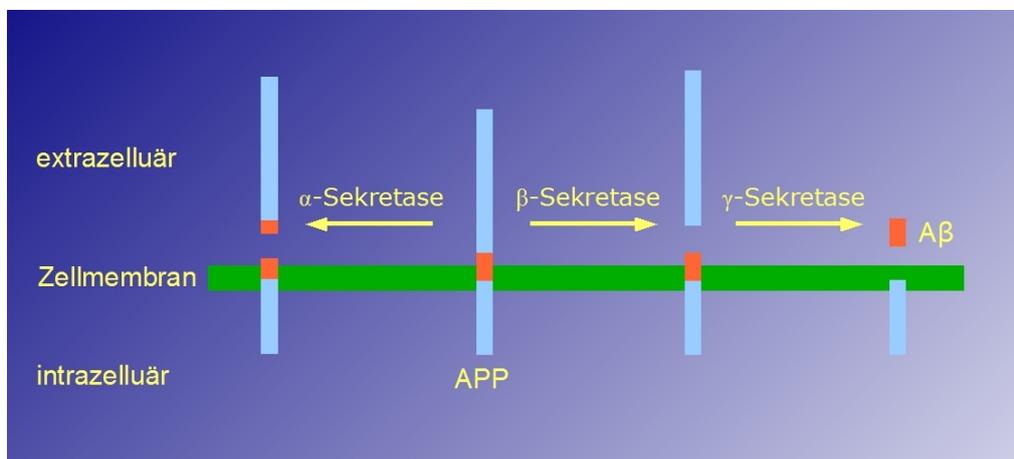
**Abb. 1** PET-Aufnahmen mit  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose: Transversalschnitte auf Höhe der Basalganglien (links) bzw. der Großhirnhemisphären (rechts) einer weiblichen Patientin mit Alzheimer Demenz vor Auftreten kognitiver Einschränkungen (oben) und – 40 Monate später – nach Auftreten kognitiver Einschränkungen (unten). Die Farbskala zeigt Bereiche hoher (rot), mittlerer (gelb) und geringer (blau) Glukosestoffwechselaktivität. Der Aktivitätsrückgang im Temporal-, Frontal- und Parietalbereich ist deutlich erkennbar. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier übernommen von Nordberg.<sup>10</sup>

Auf histologischer Ebene geht dem Gewebsuntergang die verstärkte, extrazelluläre Ablagerung eines als  $\beta$ -Amyloid bezeichneten Proteins in Form von Plaques voraus. Außerdem sind in den Neuronen fibrilläre Ablagerungen aus hyperphosphoryliertem  $\tau$ -Protein zu beobachten. Das  $\beta$ -Amyloid-Peptid ( $\text{A}\beta$ ), dessen übermäßige Ablagerung als charakteristische Begleiterscheinung der AD angesehen wird, kann seit etwa einem Jahrzehnt auch *in vivo* dargestellt werden. Dies wurde möglich durch die Entwicklung einer  $^{11}\text{C}$ -markierten Verbindung mit der Bezeichnung „Pittsburgh compound B“ ( $^{11}\text{C}$ -PiB), die eine hohe Affinität zu den  $\text{A}\beta$ -Plaques aufweist und die so eine direkte Sichtbarmachung verstärkter Ablagerungen mittels PET gestattet (Abb. 2).<sup>11</sup>



**Abb. 2** PET-Aufnahme einer gesunden Person (links) im Vergleich mit einem Patienten mit Alzheimer Demenz (rechts), beide markiert mit  $^{11}\text{C}$ -PiB. Die Darstellung zeigt eindrucksvoll die stark erhöhte Ablagerung von  $\text{A}\beta$  bei Morbus Alzheimer. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier übernommen von Nordberg.<sup>12</sup>

$\text{A}\beta$  wird durch enzymatische Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), eines Transmembranproteins, gebildet. Die durch drei verschiedene Sekretasen auf der extrazellulären Seite erfolgende Spaltung führt – je nach Sekretasetyp – zu unterschiedlichen Peptiden, wobei das pathologische  $\text{A}\beta$  durch eine Spaltung durch die  $\beta$ - gefolgt von einer Spaltung durch die  $\gamma$ -Sekretase entsteht.<sup>13</sup> Die  $\alpha$ -Sekretase spaltet das APP hingegen an einer Stelle, die innerhalb der Sequenz des  $\beta$ -Amyloid-Peptids liegt, so dass es in diesem Fall zu keiner Plaquebildung kommt (Abb. 3).



**Abb. 3** Spaltung von APP

Die physiologische Bedeutung der Spaltprodukte des APP ist bis heute nicht im Detail bekannt und auch die Funktion des APP selbst ist bislang unzureichend erforscht. Diskutiert wird eine mögliche Bedeutung bei der Zellkommunikation und -adhäsion als auch in der Bildung und Reparatur von Synapsen.<sup>14</sup>

Offenbar beeinflussen auch genetische Faktoren die Entstehung einer AD. So konnte ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für heterozygote und noch stärker für homozygote Träger des  $\epsilon 4$ -Allels des Apolipoproteins E festgestellt werden.<sup>15</sup> Der zugrundeliegende pathogenetische Zusammenhang zur AD ist aber noch nicht umfassend geklärt. Bei familiären Demenzen, die sich durch eine ungewöhnlich frühe Manifestation der Krankheit auszeichnen, wurde das Vorliegen bestimmter Mutationen in den Genen nachgewiesen, die für die Proteine Präsenilin 1 und Präsenilin 2 oder das APP selbst codieren. Die beiden Präseniline sind Bestandteile des Molekülkomplexes, aus dem die  $\gamma$ -Sekretase besteht.<sup>16</sup>

Weiterhin beobachtet man bei der AD aber auch Veränderungen im Stoffwechsel verschiedener Neurotransmitter, die vermutlich in Zusammenhang mit einer Störung des axonalen Transports stehen und die zu einer Verkümmern der Synapsen führen. Diese Transportstörung ist möglicherweise eine Folge der vermehrten Bildung von A $\beta$  bzw. des  $\tau$ -Proteins.<sup>17,18</sup> Die genauen Zusammenhänge sind aber noch nicht erforscht – denn umgekehrt konnte auch gezeigt werden, dass toxische Glutamatkonzentrationen zu einer gesteigerten Bildung von  $\tau$ -Protein führen,<sup>19</sup> so dass unklar bleibt, was Ursache und was Folge ist.

Interessant ist die Feststellung, dass sich A $\beta$ -Plaques mittlerweile auch bei einem erheblichen Teil von kognitiv nicht beeinträchtigten, älteren Menschen nachweisen lassen – mitunter in Größenordnungen, die üblicherweise mit der AD in Verbindung gebracht werden.<sup>20</sup> Dabei reichen die Ansichten von der Annahme, dass A $\beta$  eine eher unbedeutende Begleiterscheinung der AD ist und nicht deren Ursache, bis hin zu der Hypothese, dass diese Plaques als frühe Krankheitsvorläufer anzusehen sind, die die neurodegenerativen Prozesse initiieren.<sup>21</sup>

Als gesichert gilt jedoch, dass es bei der AD insbesondere zu einem Mangel an Acetylcholin kommt, aber auch zum Untergang glutamaterger Neurone. An serotonergen oder dopaminergen Neuronen werden in geringerem Umfang ebenfalls Veränderungen festgestellt. Der Rückgang der cholinergen Nikotinrezeptoren bei der AD ist ausgeprägt und liegt in der Größenordnung von etwa 50 %.<sup>22</sup> Auch die Aktivität der Cholinacetyltransferase – das Enzym, das in den Neuronen für die Bildung von Acetylcholin zuständig ist – ist dramatisch verringert. Post mortem konnte bei AD-Patienten eine Abnahme der Cholinacetyltransferasekonzentration von über 80 % im Vergleich zu Kontrollen festgestellt

werden.<sup>23</sup> Der massive Acetylcholinmangel beeinträchtigt aber nicht nur die direkte Signalweiterleitung an cholinergen Synapsen, sondern er bewirkt auch über präsynaptisch gelegene Nikotinrezeptoren, die die Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren im Hippokampus verstärken, eine indirekte Verminderung der Reizleitung.<sup>24</sup>

An glutamatergen Synapsen beobachtet man bei der AD eine verstärkte Glutamatausschüttung. Glutamaterge Neurone reagieren jedoch empfindlich auf dauerhaft erhöhte Transmitterkonzentrationen, die Dauererregung führt langfristig zur Schädigung und zum Untergang der entsprechenden Neurone, weshalb man dieses Phänomen als Exzitotoxizität bezeichnet.<sup>25</sup> Es gibt Hinweise darauf, dass A $\beta$ -Plaques die toxische Glutamatwirkung verstärken, aber auch Hinweise auf das Vorliegen einer Störung von Glutamattransportern bei der AD. Die Beeinträchtigung dieser Transporter, die für die Entfernung des Glutamats aus dem synaptischen Spalt zuständig sind, ist vermutlich mit ursächlich für die überhöhte Glutamatkonzentration an den Nervenzellkontakten.<sup>26</sup>

Letztendlich werden die komplexen Vorgänge bei der AD aber auch heute immer noch unzureichend verstanden und viele Fragen bleiben – trotz zahlreicher Erkenntnisse – bislang unbeantwortet.

### 1.2.3. Hypothesenbildung für die Entwicklung von Antidementiva

Die Fortschritte in der Erforschung der Alzheimer-Erkrankung und das wachsende Verständnis auf biochemischer bzw. zellphysiologischer Ebene lassen an eine Reihe potentieller Wirkstoffe denken, die an verschiedensten Stellen in das Krankheitsgeschehen eingreifen könnten und an denen z.T. auch intensiv geforscht wird: Inhibitoren der zerebralen Acetylcholinesterase (AChE) oder Agonisten im cholinergen System, milde Glutamatrezeptorantagonisten oder auch Statine. Die postulierte Wirksamkeit von ZNS-gängigen Statinen beruht dabei unter anderem auf der Beobachtung, dass Cholesterin die Bildung von A $\beta$  zu begünstigen scheint.<sup>27</sup>

Auch Sexualhormone sind ein Forschungsgebiet der Alzheimer-Behandlung, da festgestellt wurde, dass sowohl Östrogene als auch Androgene in die neuronale A $\beta$ -Bildung regulierend eingreifen bzw. die Amyloidablagerung verringern können.<sup>28</sup>

Als weiterer, besonders vielversprechender Ansatz galten Antikörper gegen A $\beta$ -Plaques (sog. „Alzheimer-Impfung“)<sup>29</sup> wie beispielsweise Bapineuzumab. Tatsächlich konnte damit am Menschen ein sehr deutlicher Rückgang der zerebralen A $\beta$ -Ablagerung belegt werden.<sup>30</sup> Ein signifikanter Einfluss auf den Verlust kognitiver Funktionen ging damit erstaunlicherweise

jedoch nicht einher. Zudem kam es zu unerwünschten Ereignissen wie Hirnödemen oder Mikroblutungen.<sup>31</sup> Gegenwärtig werden zwar noch verschiedene klinische Studien mit A $\beta$ -Antikörpern durchgeführt, so dass eine abschließende Bewertung heute noch nicht getroffen werden kann. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass A $\beta$ -Plaques, die man lange Zeit als Ursache der AD gedeutet hatte, möglicherweise keinen geeigneten Angriffspunkt einer Therapie sondern eher eine Nebenerscheinung der Erkrankung darstellen.

Auch erste klinische Studien mit dem  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor Semagacestat oder dem  $\gamma$ -Sekretase-Modulator Tarenflurbil führten bislang nicht zum Durchbruch.<sup>32</sup> Doch auch hier ist es wohl noch zu früh, ein endgültiges Urteil über diese Therapieansätze zu fällen.

Weitere Ansatzpunkte der Alzheimer-Forschung der letzten Jahre beinhalteten Inhibitoren der A $\beta$ -Aggregation wie Tramiprosat<sup>33</sup> sowie Substanzen, die in den Kupfer- oder Zinkstoffwechsel eingreifen. Dahinter steht die Beobachtung, dass diese Metalle vermehrt in A $\beta$ -Plaques nachgewiesen werden konnten und ihnen toxische Wirkung zugeschrieben wird.<sup>34</sup>

Trotz der Vielzahl potentieller Wirkstoffe für diese unterschiedlichen Angriffspunkte und trotz intensiver Forschungsbemühungen sind in der praktischen Alzheimer-Behandlung bisher dennoch nur wenige Substanzen etabliert. Auf diese soll nachfolgend eingegangen werden.

### **1.3. Pharmakologische Demenztherapie**

#### 1.3.1. Nootropika

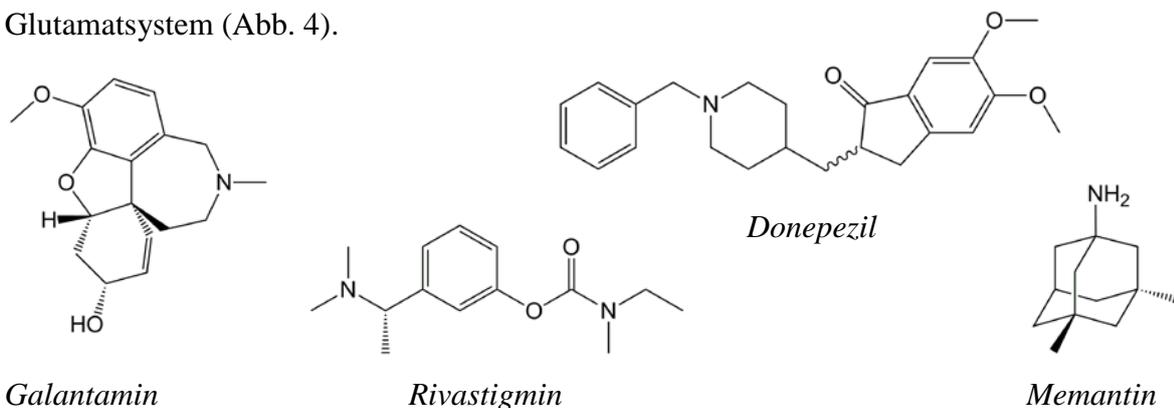
Vor der Entdeckung der im vorangegangenen Abschnitt angesprochenen Pathomechanismen kamen die Nootropika in der Behandlung der Demenz zum Einsatz. Es handelt sich dabei um eine sehr heterogene Gruppe von Arzneistoffen, denen ursprünglich unter der Vorstellung einer Verbesserung der Hirnleistungsfunktionen – heute würden wir sagen „der kognitiven Funktionen“ – ein positiver Einfluss auf den Verlauf der Demenz zugesprochen wurde. Die Begriffsabgrenzung ist heute in der Literatur nicht immer eindeutig, mitunter werden auch sie als „Antidementiva“ bezeichnet, was die Vermarktung sehr erleichtern würde. In dieser Arbeit sollen jedoch nur Donepezil, Galantamin, Memantin und Rivastigmin als Antidementiva bezeichnet werden, als Nootropika dagegen alle anderen, älteren Substanzen mit Anspruch auf Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten im Alter. Zu ihnen zählt eine ganze Reihe an Stoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, die an dieser Stelle nicht alle beschrieben werden können. Es seien daher exemplarisch nur drei wichtige Vertreter - Piracetam, Nimodipin und Extrakte von Ginkgo biloba – erwähnt.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Piracetam die Glucoseverwertung im Gehirn anregt und zu einem vermehrten Umsatz von ATP führt. Beim Menschen konnte auch eine verstärkte Hirndurchblutung und eine erhöhte Sauerstoffextraktionsrate ischämischer Hirnareale gezeigt werden. Nimodipin ist ein ZNS-gängiger Calcium-Antagonist, der am Dihydropyridinrezeptor wirkt. Man nimmt an, dass dadurch pathologischen Zuständen, die mit erhöhtem Calciumeinstrom einhergehen – beispielsweise Ischämie – entgegengewirkt werden könnte. Außerdem steigert auch Nimodipin die Hirndurchblutung.<sup>35</sup> Die Verordnung von Extrakten der Blätter von *Ginkgo biloba* bei Verwirrtheit, Erinnerungs- und Konzentrationsproblemen ist heute ausgesprochen weit verbreitet, ein positiver Effekt wird dabei insbesondere der gefäßweitenden Wirkung des Extrakts als auch seinen Eigenschaften als Radikalfänger zugeschrieben. Eine aktuelle Analyse der vorliegenden Studien zu *Ginkgo biloba* kommt jedoch zu dem Schluss, dass derzeit kein zuverlässiger und überzeugender Beleg für die Wirksamkeit des Extrakts bei Demenzerkrankungen vorliegt.<sup>36</sup>

Die Wirksamkeit der anderen Nootropika bei der Behandlung der AD ist nicht minder umstritten wie bei *Ginkgo biloba*, die vorliegenden Studien konnten insgesamt keinen klaren Nutzen bei der Therapie von Morbus Alzheimer nachweisen.<sup>37</sup>

### 1.3.2. Antidementiva

Trotz der vielen denkbaren Ansatzpunkte, in die komplexen biochemischen Ursachen der Demenentstehung pharmakotherapeutisch einzugreifen, sind derzeit lediglich vier Wirkstoffe als Antidementiva zugelassen. Nur die Pharmakotherapie mit diesen vier Substanzen gilt gegenwärtig als evidenzbasiert. Drei davon, Galantamin, Rivastigmin und Donepezil greifen als Hemmstoffe der Acetylcholinesterase in den Neurotransmitterhaushalt des Acetylcholins ein, Memantin wechselwirkt als milder NMDA-Rezeptor-Antagonist mit dem Glutamatsystem (Abb. 4).



**Abb. 4**                      Strukturen der derzeit in Deutschland eingesetzten Antidementiva

### 1.3.2.1. Cholinesterase-Hemmstoffe

Bei der älteren Gruppe der Antidementiva – bestehend aus Galantamin, Rivastigmin und Donepezil - handelt es sich um reversible Inhibitoren der Acetylcholinesterase (AChE), des Enzyms, das die Spaltung von Acetylcholin im synaptischen Spalt katalysiert. Eine Hemmung der AChE führt folglich zu einer Erhöhung der AcetylcholinKonzentration am Zellkontakt und somit zu einer verbesserten Signalweiterleitung. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Pharmaka ist ihre Plasmahalbwertszeit, die bei Donepezil bei 70 h liegt, im Falle von Galantamin 6 h beträgt, bei Rivastigmin nur 1 h.<sup>38</sup> Galantamin hat darüber hinaus die Eigenschaft, nicht nur als AChE-Inhibitor zu wirken sondern gleichzeitig auch als direkter Agonist den cholinergen Nikotin-Rezeptor zu stimulieren. Alle drei Wirkstoffe sind zugelassen zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Formen der Alzheimer Demenz. Für Donepezil wurde auch eine Wirksamkeit in der Behandlung vaskulärer Demenzerkrankungen nachgewiesen, so dass es in einigen Ländern – z.B. Indien und Thailand – auch für die Behandlung vaskulärer Demenzen zugelassen ist.<sup>39</sup>

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der drei als AChE-Hemmer wirkenden Antidementiva sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit beschrieben worden.

Für die drei genannten Antidementiva wurde eine signifikante, wenn auch nur geringfügige Milderung des Krankheitsverlaufs der AD im Vergleich zu placebo-behandelten Kontrollgruppen festgestellt. Das Wirkprofil der verschiedenen Substanzen ist dabei verhältnismäßig ähnlich, sie alle verzögern das Fortschreiten der AD im Mittel um ca. 6-12 Monate. Sie alle lindern jedoch nur die Symptome der AD, die zugrunde liegende Störung ist bis heute nicht erfolgreich behandelbar. Für alle drei Wirkstoffe gilt, dass ihre Metaboliten *in vivo* keine therapierelevante Aktivität aufweisen.

### 1.3.2.2. NMDA-Antagonisten

Memantin ist das einzig zugelassene Antidementivum, das nicht in den Acetylcholinstoffwechsel eingreift, sondern am NMDA-Rezeptor ansetzt und dadurch auf das Glutamatsystem wirkt. Seine Plasmahalbwertszeit wird mit 60-80 h angegeben.<sup>40</sup> Memantin ist ein niederaffiner, nichtkompetetiver NMDA-Rezeptorantagonist und wirkt auf diese Weise einer exzitotoxischen Nervenzellschädigung durch die bei der AD erhöhten Glutamatkonzentrationen im synaptischen Spalt entgegen. Aufgrund der geringen Affinität kann Memantin zwar eine neuroprotektive Wirkung entfalten, blockiert gleichzeitig aber die

NMDA-Rezeptoren nicht derart stark, dass es zu einer nennenswerten Beeinträchtigung der physiologisch notwendigen Reizweiterleitung käme. Die Substanz ist derzeit zugelassen für die Behandlung von mittelschweren und schweren Formen der Alzheimer Demenz.

Als UAW wurde bei Therapie mit Memantin in erster Linie über Schwindel, Obstipation, Hypertonie, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit berichtet. Das Wirkprofil ist dem der Cholinesterase-Hemmstoffe vergleichbar. Therapierelevante, aktive Metaboliten treten *in vivo* ebenfalls nicht auf.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) urteilte 2009 über den Wirkstoff in seinem Abschlussbericht über die Wirksamkeit von *Memantin* bei Alzheimer Demenz jedoch äußerst zurückhaltend: „*Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Memantin-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer Demenz gleichermaßen. Auch für die Behandlung als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Antidementiva gibt es jeweils keinen Beleg für einen Nutzen.*“<sup>41</sup>

### 1.3.2.3. Kombinationstherapie

Trotz des negativen Urteils des IQWiG über Memantin gibt es auch Studien, deren Autoren die Auffassung vertreten, dass Patienten mit einer Basistherapie durch den Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, die zusätzlich den NMDA-Antagonisten Memantin erhalten, signifikant bessere Therapieverläufe zeigen, als Patienten unter einer Donepezil-Monotherapie.<sup>42</sup> Inwiefern die Kombination der verschiedenen Wirkstoffgruppen nun doch ein sinnvoller Ansatz für die Behandlung mittelschwerer und schwerer Formen der Alzheimer-Erkrankung sein könnte, bleibt also abzuwarten.

## 2. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM)

### 2.1. Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychopharmakotherapie

#### 2.1.1. Verbreitung und Nutzen des TDM

Ein häufiges Problem jeder Pharmakotherapie besteht in der interindividuell unterschiedlichen Resorption und Metabolisierung von Arzneimittelwirkstoffen, beispielsweise aufgrund genetischer Polymorphismen oder aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Gerade bei älteren Patienten, die oft zahlreiche Präparate erhalten, sind die

Wechselwirkungen, die die einzelnen Wirkstoffspiegel beeinflussen, kaum mehr zu überschauen. Auch Alter, Geschlecht und Körpergewicht sind Einflussgrößen für die Blutkonzentration eines Pharmakons und selbst die Ernährung kann die enterale Arzneistoffresorption beeinflussen. Trotz gleicher Dosierung können so bei verschiedenen Patienten teils erhebliche Unterschiede in der Plasmakonzentration der Wirkstoffe und damit auch in der potentiellen Wirksamkeit oder Toxizität auftreten.

Um Patienten medikamentös optimal einstellen zu können ist sowohl eine Kontrolle der Wirkstoffkonzentrationen im Blut als auch die Kenntnis der therapeutischen Breite des entsprechenden Wirkstoffs wünschenswert. Routinemäßig durchgeführt wird ein derartiges Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bislang nur bei Pharmaka mit enger therapeutischer Breite wie beispielsweise Lithium oder Tacrolimus, was gern mit den dadurch entstehenden Kosten erklärt wird. Allerdings lassen sich über die individuell unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen 25-35 % der Variabilität des therapeutischen Effekts erklären,<sup>43</sup> womit die potentielle Verbesserung des Erfolgs einer Pharmakotherapie durch individuelle Dosisanpassung im Rahmen eines routinemäßigen TDM auf der Hand liegt.

Trotzdem findet TDM derzeit nur bei wenigen Medikamentengruppen umfassend Anwendung und ist bei weitem nicht für alle Pharmaka gut untersucht. Es gibt zwar Studien zum Einsatz von TDM bei der Therapie mit Proteaseinhibitoren, Herzglycosiden, Xanthinen, Immunsuppressiva, Antiepileptika, Antibiotika und einzelnen Psychopharmaka,<sup>44</sup> die Datenlage im Bereich der Antidementiva ist allerdings ausgesprochen dünn.

Auch zur Kosteneffektivität gibt es im Bereich der Psychopharmaka bisher nur aus der Gruppe der Antidepressiva einige wenige Studien zum TDM. Diesen Studien zufolge sind aber sowohl über eine Senkung der Arzneimitteldosis,<sup>45</sup> durch Vermeidung von Nebenwirkungen<sup>46</sup> als auch durch kürzere Klinikaufenthalte Netto-Einsparungen möglich.<sup>47</sup>

Für Neuroleptika liegen zur Kosteneffektivität zwar noch keine Studien vor, allerdings konnte beispielsweise für Clozapin gezeigt werden, dass ein Abfall des Wirkstoffspiegels um 40 % vom Optimum – was durch TDM vermeidbar wäre – bereits mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden ist. Der Rückfall eines schizophrenen Patienten zieht einen im Mittel fünfwöchigen Klinikaufenthalt nach sich. Von den dadurch entstehenden Kosten könnten etwa 500 Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen finanziert werden, was die Rentabilität einer routinemäßigen Bestimmung zumindest nahe legt.<sup>48</sup>

### 2.1.2. Therapeutische Referenzbereiche von Antidementiva

Der therapeutische Referenzbereich (TRB) bezeichnet das Intervall der Wirkstoffkonzentration, dessen untere Grenze überschritten sein muss, damit die erwünschte Wirkung eintritt und dessen obere Grenze nicht überschritten werden sollte, um ein Auftreten unerwünschter Wirkungen zu vermeiden.<sup>49</sup> Damit ist der TRB also derjenige Bereich, dessen Einhaltung Ziel einer evidenzbasierten Pharmakotherapie sein muss. Umso mehr erstaunt es, dass für Antidementiva bis heute therapeutische Referenzbereiche fehlen und es nicht einmal eine allgemein anerkannte Methode für die Festlegung des TRB dieser Wirkstoffe gibt. Es sind zwar zahlreiche Studien bekannt, die den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung dieser Medikamente untersuchen und belegen,<sup>50</sup> nicht jedoch den zwischen Plasmakonzentration und Wirkung, obwohl sich die Plasmakonzentrationen von Patienten trotz gleicher Dosierung teils erheblich unterscheiden können.

Es ist zu erwarten, dass auch bei Antidementiva die Einhaltung eines bestimmten Konzentrationsbereichs für den Therapieerfolg des betroffenen Patienten von entscheidendem Vorteil sein wird und ein TDM insbesondere beim Ausbleiben des gewünschten therapeutischen Effekts (z.B. aufgrund fehlender Compliance) oder auch zur Abklärung beim Auftreten von Nebenwirkungen von Bedeutung ist.

Der Behauptung, für Antidementiva würden bis heute keine TRB existieren, scheint eine Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) aus dem Jahre 2004 zu widersprechen, in der erstmals Konsensus-Leitlinien für das TDM von Psychopharmaka vorgestellt werden, die die Antidementiva Donepezil, Memantin, Galantamin und den Cholinesterasehemmer Tacrin einschließen.<sup>51</sup> Die Validität dieser Empfehlungen ist allerdings äußerst fraglich, wie weiter unten dargelegt werden soll. So „empfiehlt“ die AGNP für Donepezil und Tacrin das TDM und schlägt dabei die Einhaltung eines TRB von 30 – 75 ng/mL (Donepezil) sowie von 7 – 30 ng/mL (Tacrin) im pharmakologischen Gleichgewicht vor (jeweils Talkonzentrationen). Im Falle von Galantamin wird das TDM als „nützlich“ erachtet und die Einhaltung eines TRB von 30 – 100 ng/mL empfohlen. Das TDM für Memantin wird als „möglicherweise nützlich“ eingestuft und der TRB mit 7 – 159 ng/mL benannt. Über Rivastigmin macht die AGNP keine Aussagen. Allerdings wurde erst kürzlich in einer Studie gezeigt, dass die transdermale Applikation von Rivastigmin, bei der der Plasmaspiegel recht kontinuierlich bei etwa 3 – 9 ng/mL liegt, deutlich verträglicher ist als die orale Verabreichung, die wegen der kurzen Halbwertszeit zu starken Konzentrationsschwankungen von 0 – 22 ng/mL führt und bei

vergleichbarer Wirkung mit stärkeren Nebenwirkungen behaftet ist.<sup>52</sup> Diese Daten reichen zwar nicht aus, um daraus eindeutige Aussagen über den TRB von Rivastigmin abzuleiten, sie verdeutlichen aber den Nutzen, den die Einhaltung bestimmter Plasmakonzentrationen auch bei Antidementiva hat.

Nun scheint aber fraglich, ob die TDM-Empfehlungen der AGNP für Antidementiva wirklich verwertbar sind und ob die Daten, die für diese Empfehlungen herangezogen wurden, solche Festlegungen wirklich zulassen. Denn den TRB von Donepezil begründet die AGNP beispielsweise mit Publikationen, die selbst keine derartige Empfehlung aussprechen. Die Zielsetzung der zitierten Studien war auch nicht die Etablierung eines TRB und dementsprechend waren sie nicht so angelegt. Es konnte in ihnen lediglich ein linearer Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Plasmakonzentration im Bereich von 0 - 30 ng/mL festgestellt werden,<sup>53</sup> aber es wurde nur unzureichend untersucht, inwiefern dieser Zusammenhang auch bei höheren Konzentrationen gilt und insbesondere wurde nicht untersucht, ab welchem Bereich eine Konzentrationserhöhung zu keiner nennenswerten Wirkungssteigerung mehr führt bzw. ob ab einem definierbaren Konzentrationsbereich signifikant vermehrtes Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu beobachten ist. Diese Kriterien müssen bei der rational begründeten Festlegung eines TRB jedoch zweifelsohne berücksichtigt werden. Der empfohlene Referenzbereich von 30 – 75 ng/mL kann somit bestenfalls als plausibel, aber keinesfalls als evidenzbasiert angesehen werden.

Aber nicht nur der TRB von Donepezil muss als ungesichert gelten. Die Daten, die von der AGNP zur Begründung der TRB von Tacrin, Memantin und Galantamin herangezogen werden, erscheinen sogar noch fragwürdiger: teilweise ist hier nicht einmal nachvollziehbar, woraus die empfohlenen TRB überhaupt abgeleitet werden. So wird der mit 7 – 159 ng/mL angegebene TRB für Memantin mit einer Publikation begründet, die sich gar nicht mit Memantin sondern mit Amantadin befasst,<sup>54</sup> die Herkunft der angegebenen Grenzwerte bleibt völlig unklar. In der Literatur finden sich Hinweise, dass selbst bei einer Dosis von 30 mg Memantin über zwölf Tage hinweg – eine deutliche Überschreitung der empfohlenen Tageshöchstdosis von 20 mg – ein Serumspiegel von 100 ng/mL nicht überschritten wird.<sup>55</sup> In einer weiteren Studie ist bei einer Dosis von 5 mg Memantin auch nach täglicher Einnahme über zwei Wochen hinweg eine Konzentration von lediglich 11 ng/mL (Talwert) bis 21 ng/mL (Spitzenwert) beschrieben worden.<sup>56</sup> In keiner dieser Studien wurden jedoch Angaben zu Wirksamkeit oder Toxizität bei diesen Plasmaspiegeln gemacht.

Die Gültigkeit des unteren Grenzwerts des TRB für den Acetylcholinesterasehemmer Tacrin von 7 ng/mL belegt die AGNP mit einer Studie, die als einzigen Wirksamkeitsparameter nur den recht ungenauen MMSE heranzieht. Den oberen Grenzwert gibt die AGNP mit 30 ng/mL an, obgleich für Tacrin schon oberhalb von 20 ng/mL das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen beschrieben wurde<sup>57</sup> und die Substanz in Deutschland aufgrund seiner Hepatotoxizität sogar überhaupt nicht zugelassen ist. Erschwerend kommt bei der Festlegung eines TRB für Tacrin hinzu, dass dieser Wirkstoff in individuell unterschiedlichem Maße zu einem ebenfalls aktiven Metaboliten abgebaut wird, dessen Konzentration wegen seines Einflusses auf Wirkung und Toxizität streng genommen ebenfalls berücksichtigt werden müsste.

Für den TRB von Galantamin verweist die AGNP lediglich auf die Fachinformationen des Herstellers.

Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass für alle in Deutschland zugelassenen Antidementiva nur grobe Vorstellungen über die wirksamen und verträglichen Konzentrationen existieren, dass jedoch bisher für keinen dieser Wirkstoffe gezielt Bereiche ermittelt wurden, die den Anforderungen eines wirklich rational begründeten und evidenzbasierten TRB genügen.

### **2.2. Die klinisch-pharmakologische Befundung**

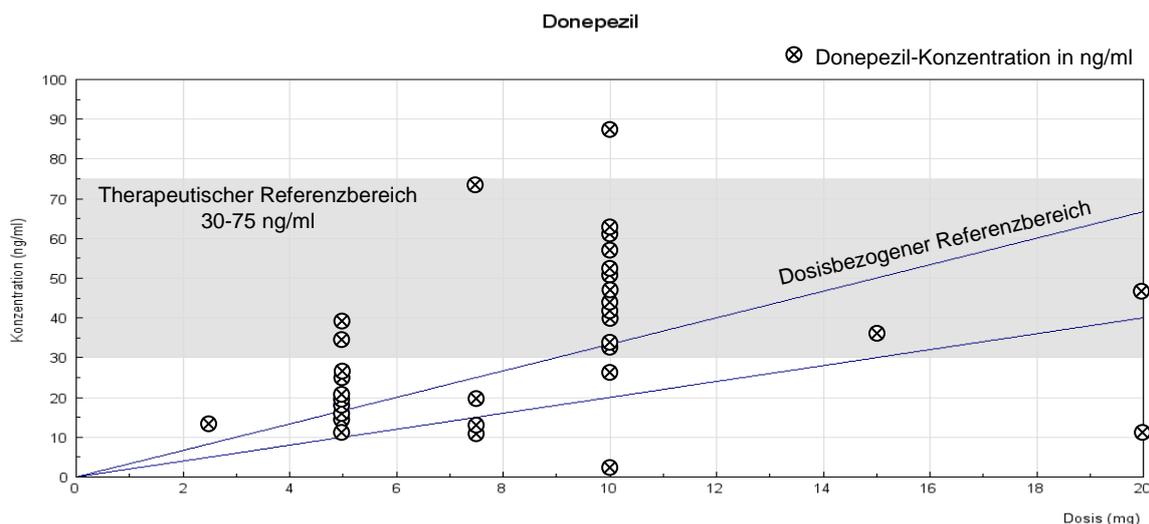
Am Bezirksklinikum Regensburg wird eine Wirkstoffkonzentration nicht nur als numerischer Wert an den Einsender einer Blutprobe zurückgeschickt, sondern der Wert wird unter Berücksichtigung Patienten-spezifischer Informationen in Beziehung zu dem Dosis-bezogenen Referenzbereich (DRB) sowie zu dem therapeutischen Referenzbereich (TRB) gesetzt und klinisch-pharmakologisch befundet.

Der DRB ist definiert als derjenige Konzentrationsbereich, der sich bei Dauermedikation für eine bestimmte Erhaltungsdosis unter Zugrundelegung der Clearance-Daten als Mittelwert ( $\pm$  einfache Standardabweichung) ergibt, und in dem sich rund 68 % der Wirkstoffkonzentrationen solcher Patienten finden, die der Grundgesamtheit entsprechen, an denen die Wirkstoffkonstante für die proportionale Beziehung zwischen Dosis und Wirkstoffkonzentration ermittelt wurde.<sup>58</sup> Dies beruht auf der Überlegung, dass die Erhaltungsdosis im pharmakokinetischen Gleichgewicht den Teil des Wirkstoffes ersetzt, der in den zurück liegenden 24 Stunden vom Körper ausgeschieden wurde. Die totale Clearance des entsprechenden Wirkstoffs ist ein Maß für diese Ausscheidung. Fällt die

Wirkstoffkonzentration eines Patienten mit einer bestimmten Erhaltungsdosis aus dem Dosisbezogenen Referenzbereich heraus, so ist dies ein Hinweis auf eine gestörte Clearance, d.h. auf individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels – beispielsweise durch pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Arznei-, Genuss- oder Nahrungsmitteln, genetische Polymorphismen, organisch bedingte Veränderungen der Arzneimittel elimination oder auch mangelnde bzw. übererfüllte Compliance. Das Vorliegen solcher Abweichungen ist selbstverständlich von Interesse für die Bewertung und eventuelle Anpassung einer Pharmakotherapie.

Studien zur evidenzbasierten Etablierung eines TRB wurden – wie im vorhergehenden Abschnitt erwähnt – nach unserem Wissen bisher weder für Donepezil, noch für Rivastigmin, Galantamin oder Memantin durchgeführt. In Ermangelung wissenschaftlich besser abgesicherter Daten wird in der klinisch-pharmakologischen Befundung daher in Regensburg vorläufig auf die von der AGNP veröffentlichten TRB zurückgegriffen.

Die Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung einerseits und die Notwendigkeit der Etablierung wissenschaftlich fundierter TRB andererseits wurden von Köber eingehend diskutiert.<sup>59</sup> Die folgende Grafik soll diese Zusammenhänge veranschaulichen (Abb. 5):



**Abb. 5** Donepezilspiegel aus Routinemessungen von 34 Patienten am Bezirksklinikum Regensburg in den Jahren 2008/2009

Grau hinterlegt ist hier der laut AGNP empfohlene TRB für den Donepezilspiegel, während der Winkel zwischen den blauen Linien den DRB umfasst, also denjenigen Bereich, in dem – bei gegebener Erhaltungsdosis – der Donepezilspiegel im pharmakokinetischen Gleichgewicht zu erwarten wäre.<sup>60</sup> Die markierten Punkte stellen dagegen die tatsächlich

gemessenen Serumspiegel von 34 Patienten aus Routinemessungen am Bezirksklinikum Regensburg bei der jeweils angegebenen Erhaltungsdosis dar.

Es ist auf den ersten Blick zu erkennen, dass der bei weitem größte Anteil der Patienten deutlich höhere Serumspiegel aufweist, als normalerweise zu erwarten wäre. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass die meisten Patienten unter Antidementivtherapie multimorbid sind und zahlreiche weitere Medikamente einnehmen, die den Abbau von Donepezil verlangsamen können. Auch altersbedingte Veränderungen des Metabolismus spielen möglicherweise eine Rolle. Ebenso wird deutlich, dass selbst die höchste derzeit zulässige Dosierung von Donepezil (10 mg/d) kaum geeignet ist, Patienten mit normaler Clearance zu dem laut AGNP empfohlenen Serumspiegel zu verhelfen. Dass dies dennoch für viele Patienten erreicht wird, scheint nur einer eingeschränkten Clearance zu verdanken. Dennoch darf angenommen werden, dass etliche Patienten unter Donepeziltherapie unterdosiert behandelt werden bzw. dass das Potential dieses Wirkstoffs durch die Beschränkung der zulässigen Höchstdosis auf 10 mg/d gar nicht voll ausgeschöpft werden kann.

### **2.3. Methoden zur quantitativen Bestimmung der Antidementivkonzentration**

Quantitative Messmethoden für die Bestimmung der Konzentration aller vier auf dem Markt befindlichen Antidementiva sind etabliert und werden derzeit in der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg eingesetzt.<sup>61</sup>

## **3. Formen medizinischer Studien**

Die medizinische Forschung kennt eine Reihe verschiedener Studienarten: Fallstudien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, prospektive oder retrospektive Studien, klinische Prüfungen oder Beobachtungsstudien, offene, geschlossene, ein- oder mehrarmige Studien sind nur einige der möglichen Unterteilungen.<sup>62</sup> Jede Studienart ist mit einem unterschiedlichen Aufwand verknüpft, teilweise auch unterschiedlichen gesetzlichen Regelungen unterworfen und hat – in Bezug auf die Fragestellung – auch jeweils eine ganz andere wissenschaftliche Eignung und Aussagekraft.

Eine sogenannte klinische Prüfung ist dabei mit einem ganz erheblichen Aufwand verbunden: Zahlreiche gesetzliche Vorgaben müssen berücksichtigt, Anträge gestellt, Prüfpläne erarbeitet und ethische Fragen diskutiert werden. Komplizierte Genehmigungsverfahren im Rahmen des

Arzneimittelgesetzes<sup>63</sup> bzw. des Medizinproduktegesetzes<sup>64</sup> müssen durchlaufen und eine Vielzahl an Bestimmungen eingehalten werden.

Unter dem Gesichtspunkt einer möglichst einfachen Durchführbarkeit stellt sich daher generell die Frage, ob die Daten, die erforderlich sind, um eine Frage von wissenschaftlichem Interesse zu beantworten – beispielsweise also die Frage nach den TRB von Antidementiva – nicht auch auf anderem Wege als dem einer klinischen Studie erhalten werden könnten. Neben der Klinischen Prüfung, die zahlreichen Regelungen und Genehmigungsverfahren unterworfen ist, existieren andere Möglichkeiten, die mit deutlich weniger Aufwand einhergehen. Von den gesetzlichen Genehmigungsverfahren ausgenommen sind etwa die nichtinterventionellen Studien, in denen kein Eingriff in die Therapie erfolgt. Da bei einer solchen Studie – auch bezeichnet als Anwendungsbeobachtungsstudie – gegen die bloße Auswertung ohnehin anfallender Daten keine ethischen Bedenken bestehen ist die rechtliche Behandlung grundsätzlich anders und bedarf keiner eigenen Zulassung. Wann immer es möglich ist, eine wissenschaftliche Fragestellung auch im Rahmen einer nichtinterventionellen Studie gut zu beantworten, ist eine solche daher aus ethischen und ökonomischen Gründen einer interventionellen Studie vorzuziehen.

### 4. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist der Entwurf einer Studie, die zur Etablierung von therapeutischen Referenzbereichen (TRB) im Bereich der Antidementiva beitragen soll. Dabei sollen alle grundlegenden Fragen der Studienplanung angesprochen werden, darunter die Wahl einer geeigneten Studienart, die Entscheidung für einen bestimmten Wirkstoff, der Zeitplan, die Methoden der Datenerhebung und der Auswertung, die Ein- und Ausschlusskriterien, sowie weitere allgemeine Fragen des Studiendesigns, stets unter Berücksichtigung des Aspekts der Durchführbarkeit und der wissenschaftlichen Aussagekraft der Studie. Auf der Basis dieser Überlegungen soll schließlich ein rational begründetes Studienprotokoll entworfen werden.

Im Rahmen dessen soll auch die Konzentrationsbestimmung des Antidementivums Memantin exemplarisch an einem Satz von Blutproben durchgeführt werden, um die Möglichkeiten und Grenzen eines solchen Verfahrens in Zusammenhang mit der geplanten Studie zu erörtern.

## B Material und Methoden

### 1. Verwendete Chemikalien und Ausgangsstoffe

Memantinhydrochlorid wird von Enzo Life Sciences GmbH (Loerrach, Deutschland) und konz. Ammoniak von Sigma-Aldrich (Seelze, Deutschland) bezogen. Essigsäure, Aceton, Dansylchlorid, Ameisensäure, Salzsäure, Methanol, Orthophosphorsäure, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat werden in höchster Reinheit von Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland) bezogen. Acetonitril wird in Ultra Gradient HPLC Reinheit von J. T Baker (Deventer, Holland) bezogen. Zur Qualitätskontrolle werden zwei Kontrollproben von Recipe GmbH (München, Deutschland) mit den Konzentrationen “niedrig” und “hoch” verwendet und für laborübergreifende Prüfungen sechs Mal jährlich Kontrollproben von Instant e.V. (Düsseldorf, Deutschland). Medikamentenfreies Humanserum wird aus Vollblut von freiwilligen Gesunden zubereitet (Bezirksklinikum Regensburg, Deutschland).

### 2. Zubereitung von Lösungen, Standards und Reagenzien

Eine Ausgangslösung von Memantinhydrochlorid wird in einer Konzentration von 0.1 mg/mL der freien Base in 40 %-igem Ethanol (V/V in dest. Wasser) zubereitet und gefroren bei -20 °C sechs Monate lang ohne messbare Zersetzung gelagert. Arbeitslösungen in den Konzentrationen 0.1, 1 und 10 µg/mL als Eichstandards werden daraus täglich frisch durch Verdünnung mit dest. Wasser zubereitet. Die Seren freiwilliger Gesunder werden unmittelbar vor der Festphasenextraktion mit entsprechenden Volumina dieser Standards versetzt und so Eichlösungen von 5, 20 bzw. 160 ng Memantin pro mL Serum zubereitet.

Als Reagenz für die Derivatisierung von Memantin wird eine Lösung von Dansylchlorid in Aceton der Konzentration 100 mg/mL hergestellt und bei -20 °C unter Lichtausschluss gelagert. Diese Lösung ist mind. 6 Monate unzersetzt lagerbar. Für die Derivatisierungsreaktion wird aus dieser Stammlösung durch Zugabe von Acetonitril eine verdünnte Lösung, bestehend aus 5 % der Stammlösung in Acetonitril (V/V), hergestellt und in der Kälte gelagert. Zur Herstellung des ebenfalls benötigten 0.1 M Carbonatpuffers (pH 10.3) werden 20 mL 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung mit 160 ml dest. Wasser verdünnt und dann bis zum Erreichen eines pH-Wertes von 10.3 mit 1 M NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt. Anschließend wird mit dest. Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 mL aufgefüllt.

Das sowohl für Standards, als auch für Puffer und mobile Phase verwendete Wasser wird mittels eines Milli-Q Gradient A10 Wasserreinigungssystems der Firma Millipore (Bedford, MA, USA) hergestellt.

### 3. Probennahme und Verarbeitung für die Routineanalyse

Den untersuchten Probanden werden 7.5 mL venöses Blut abgenommen. Hierfür werden an Serummonovetten angeschlossene Butterflynadeln von Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) verwendet.

Nach Zentrifugation (1800 x g, 15 min, 25 °C) werden die Überstände der Serumproben in Gefrier Röhrchen überführt und bis zur Bestimmung bei -20 °C gelagert. Zersetzung von Memantin ist bei Aufbewahrung bei -20 °C unter Lichtausschluss auch nach sechs Monaten Lagerung nicht festzustellen.

Für die Konzentrationsbestimmung wird für jede Probe zunächst eine Oasis-MCX<sup>®</sup> Kartusche (1 ccm Füllvolumen, 30 mg) vorkonditioniert, indem mit 1 mL Methanol und anschließend mit 1 mL Wasser gespült wird. Hierzu wird eine an eine Vakuumpumpe angeschlossene Waters Vacuum Station verwendet. Dann werden die Kartuschen mit je 1 mL Probandenserum befüllt, wobei neben den Patientenproben bei jeder Messung auch 3 x 1 mL Poolserum mitbestimmt wird, welches durch Zugabe des entsprechenden Volumens an Memantin-Standard als Eichlösung mit Konzentrationen von 5, 20 bzw. 160 ng/mL Memantin dient. Nach vollständigem Einlaufen der Proben in die feste Phase wird mit 1 mL 2 %-iger Ameisensäure (V/V in dest. Wasser) gewaschen. Anschließend wird noch mit 1 mL reinem Methanol und danach mit 1 mL einer Lösung aus 5 Teilen konz. Ammoniak in 95 Teilen 55 %-igem Methanol (V/V in dest. Wasser) gewaschen. Man lässt 2 min lang an der Vakuumpumpe trockenlaufen und eluiert dann den Rückstand in Reagenzgläser. Als Elutionsmittel verwendet man je 1 mL einer Lösung aus 5 Teilen konz. Ammoniak in 95 Teilen 95 %-igem Methanol (V/V in dest. Wasser). Erneut lässt man 2 min an der Vakuumpumpe trockenlaufen. Das Eluat wird bei 37.5 °C/10 mbar/ca. 15 min am IR-Dancer eingedampft.

Der Rückstand wird mit 80 µL 0.1 M Carbonatpuffer (pH 10.3) und 40 µL Dansylchlorid-Lösung (5 % in Acetonitril) versetzt, die weniger als 4 Wochen vor der Verwendung frisch hergestellt werden muss. Man lässt 45 min unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur auf einem Vortexer reagieren. Dann wird die Lösung bei 37.5 °C/25 mbar/ca.10 min erneut am

IR-Dancer eingengt. Der klare Rückstand wird nach Zentrifugation bei 500 x g für 3 min in Vials übertragen und dann chromatographisch an der HPLC-Anlage vermessen.

### 4. Verwendete Geräte

Die Analyse erfolgt mit einer HPLC Anlage von Dionex GmbH (Idstein, Deutschland) bestehend aus einem GINA 50T Probenwechsler, einer Niederdruck-Gradientenpumpe M580G für isokratische Messungen, einem programmierbaren Säulenofen TCC 100 und einem DAD-Detektorsystem 320S. Als Probenbehälter werden Glasvials von Varian GmbH (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Alle Messungen werden auf einer Phenomenex Security Guard Cartridge Phenyl 4 x 2.0 mm Vorsäule und einer Phenomenex Luna 3u Phenyl-Hexyl 150 x 3.0 mm Analysensäule (Phenomenex LTD, Aschaffenburg, Deutschland) durchgeführt. Die Chromatogramme werden mit der Chromeleon Software Version 6.8 SP2 Build 2284 ausgewertet und integriert.

Um Probenextrakte einzudampfen wird ein IR Dancer der Hettich AG (Bäch, Schweiz) in Verbindung mit einer Penguin Kühlfalle und einer PC2004 vario Vakuumpumpe verwendet. Zur Zentrifugation wird eine Megafuge 2.0 R von Heraeus Sepatech GmbH (Osterode, Deutschland) eingesetzt.

### 5. Durchführung der Chromatographie

Die mobile Phase besteht aus einem Gemisch von Acetonitril/Kaliumdihydrogenphosphatpuffer (40:60 V/V) mit einer Konzentration der Pufferkomponente von 0,02 mol/L  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Der pH-Wert wird durch Zugabe von Orthophosphorsäure auf einen Wert von 2.5 eingestellt.

Die Pumpe wird bei einem konstanten Fluss von 0.4 mL/min betrieben. Der Probenwechsler wird programmiert, jeweils 35  $\mu\text{L}$  Probenvolumen zu injizieren. Jeder Standard und jede Patientenprobe werden zweimal vermessen. Die UV Detektion von dansyliertem Memantin erfolgt jeweils bei Wellenlängen von 218 nm, 235 nm, 254 nm und 336 nm. Mit dem Säulenofen wird eine konstante Temperatur von 30 °C eingehalten. Die Retentionszeit für Memantin beträgt unter diesen Bedingungen etwa 17.1 min.

Der Analyt wird anhand der absoluten Signalhöhe quantifiziert. Zur Bestimmung der Standard Eichkurven werden die Serumkonzentrationen der Eichstandards gegen die Signalhöhe aufgetragen. Anhand dieser Messwerte wird eine lineare Regression für jede Eichkurve durchgeführt, wobei jeder Messpunkt gleich gewichtet wird. Darüber hinaus

erfolgen externe Qualitätskontrollen. Für die Routineanalyse geschieht dies in Zusammenarbeit mit Recipe GmbH und Instant e.V.

## C Ergebnisse

### 1. Studienprotokoll

Das nachfolgende Studienprotokoll unter dem Titel „*Pilotstudie zur Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für die Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von Demenzpatienten*“ wurde schrittweise nach verschiedenen Überlegungen entwickelt. Diese sollen im Diskussionsteil ausführlich dargelegt werden.

#### 1.1. Einleitung

##### 1.1.1. Beschreibung und Behandlung der Alzheimer Demenz und Therapeutisches Drug Monitoring

Die Einleitung des Studienprotokolls entspricht inhaltlich weitgehend der Einleitung der vorliegenden Dissertation. Die Abschnitte zur Beschreibung und Behandlung der Alzheimer Demenz sowie zum Therapeutischen Drug Monitoring können ohne Änderungen aus ihr übernommen werden. Der Abschnitt „Problemstellung“ entfällt und wird durch den folgenden Abschnitt ersetzt.

##### 1.1.2. Ziele der Studie

Untersuchungen zum Einsatz von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen bei der Therapie mit Antidementiva liegen praktisch bislang nicht vor. Es sind weitgehend weder therapeutische Referenzbereiche etabliert, noch kann etwas Konkretes zur Kosteneffektivität ausgesagt werden. Es ist aber zu erwarten, dass auch bei Antidementiva eine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration – insbesondere beim Ausbleiben des gewünschten therapeutischen Effekts (z.B. aufgrund fehlender Compliance) oder auch zur Abklärung bei Auftreten von Nebenwirkungen – für den Therapieerfolg des betroffenen Patienten von entscheidendem Vorteil sein wird.

Ziel dieser Studie ist es daher, den Bereich der optimal wirksamen Wirkstoffkonzentration (therapeutischer Referenzbereich) des Antidementivums Donepezil im pharmakokinetischen Gleichgewicht einzugrenzen (primäres Studienziel). Die Pharmakotherapie soll so an die individuell notwendige Dosis angepasst werden können um auf diesem Wege letztlich die Effizienz und die Verträglichkeit der Therapie zu verbessern. Darüber hinaus soll die Studie untersuchen (sekundäres Studienziel), wie häufig es – z.B. aufgrund von non-Compliance –

zu erheblichen Abweichungen von den zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen in dem untersuchten Patientenkollektiv kommt.

Diese Pilotstudie soll die Grundlage bilden für das optimierte Design einer Folgestudie. Anhand der erhobenen Daten sollen Verbesserungen diskutiert werden, insbesondere hinsichtlich der für aussagekräftige Ergebnisse erforderlichen Patientenzahlen, aber auch in Bezug auf die Methodik der Datenerhebung und –auswertung.

### **1.2. Ethische Probleme**

Im Rahmen dieser Studie werden ausschließlich Patienten untersucht, bei denen ohnehin bereits eine Behandlung mit Donepezil vorgesehen ist. Die geplanten Blutabnahmen im Abstand von ca. vier Wochen mit einem Volumen von jeweils höchstens 10 mL werden beim Erwachsenen als unkritisch betrachtet. Ebenso kann das bei den jeweiligen Visiten stattfindende Interview nicht als wesentliche Belastung für die Patienten angesehen werden. Ein Eingriff in die Therapie – abgesehen von der Einstellung der Erhaltungsdosis von 10 mg Donepezil täglich innerhalb von zwei statt vier Wochen und einer Festlegung auf diese Dosierung (die im Empfehlungsbereich der Fachinformation liegt) – ist nicht vorgesehen.

Aus wissenschaftlicher und klinischer Sicht ist diese Studie erforderlich, um medikamentöse Therapiemaßnahmen bei Demenzkranken künftig individuell besser anpassen zu können. Es ist sogar denkbar, dass bereits einzelne Teilnehmer dieser Studie von der Kontrolle ihrer Wirkstoffspiegel profitieren werden, da bei ihnen nach Studienabschluss eine bedarfsorientierte Anpassung ihrer individuellen Dosierung auf Basis der erhaltenen Daten möglich werden könnte.

Die Patienten sowie ggf. deren Betreuer werden über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt und haben jederzeit die Möglichkeit, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Ethische Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestehen daher nicht.

### **1.3. Prüfplan**

#### **1.3.1. Primäre Fragestellung**

Die Wirkstoffkonzentration des Antidementivums Donepezil soll bei Demenzkranken, die mit diesem Medikament behandelt werden, über ein halbes Jahr hinweg beobachtet und ihre Beziehung zu Effektivität und Verträglichkeit im Therapieverlauf untersucht werden. Der Krankheitsverlauf unter Pharmakotherapie wird dazu mit geeigneten psychometrischen und klinischen Testverfahren dokumentiert, ebenso wie unter der Pharmakotherapie eventuell

auftretende Beschwerden. Die so erhaltenen Daten werden in Zusammenhang zur gemessenen Wirkstoffkonzentration im Blut gesetzt um Informationen über die Beziehung von Arzneimittelwirkung bzw. unerwünschter Arzneimittelwirkung (UAW) und Wirkstoffspiegel zu erhalten. Diese Daten sollen als Grundlage dienen für die Planung weitergehender Studien zur Etablierung therapeutischer Referenzbereiche in der Pharmakotherapie mit Antidementiva.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Bestimmung des Konzentrationsintervalls zwischen der  $EC_{50}$  und der  $TC_{50}$  von Donepezil. Hierzu ist es erforderlich zu definieren, wann bei einem Patienten „Wirksamkeit“ bzw. wann „Toxizität“ der Medikation festgestellt werden soll und wann nicht. Die Kriterien für diese Einstufung sind im Abschnitt *Dokumentation und Auswertung* beschrieben.

### 1.3.2. Sekundäre Fragestellung

In zweiter Linie soll betrachtet werden, wie häufig und aus welchen Gründen es zu Abweichungen von den aufgrund der verordneten Dosis zu erwartenden Wirkstoffkonzentrationen in dem untersuchten Patientenkollektiv kommt.

### 1.3.3. Art der Studie

Es handelt sich um eine offene, einarmige, nicht-kontrollierte, klinisch-pharmakologische Anwendungsbeobachtungspilotstudie, die in Zusammenarbeit der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg mit dem Klinikum Nürnberg Nord durchgeführt wird.

### 1.3.4. Patienten

In diese Pilotstudie sollen 20 Patienten, bei denen Morbus Alzheimer diagnostiziert wurde, aufgenommen werden. Es wird mit einem Ausfall von höchstens 1/4 der Patienten gerechnet, so dass in die Endauswertung mind. 15 Patienten aufgenommen werden.

### **Einschlusskriterien**

In die Studie werden eingeschlossen

- Patienten im Alter > 60 Jahre
- Patienten, bei denen eine leichte oder mittelschwere Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ diagnostiziert worden ist

- Patienten, bei denen eine Behandlung mit Donepezil indiziert ist

### **Ausschlusskriterien**

In die Studie werden nicht eingeschlossen

- Patienten, die vor Studieneinschluss schon einmal Antidementiva erhalten haben
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Donepezil, Piperidinderivate oder Cholinesteraseinhibitoren
- Patienten mit Hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption
- Patienten mit schwerer Alzheimer Demenz
- Patienten mit Epilepsie oder Krämpfen in der Anamnese und/oder prädisponierenden Faktoren für Epilepsie in der Anamnese
- Patienten mit bekannten weiteren psychiatrischen oder neurologischen Auffälligkeiten, insbesondere Schizophrenie, Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken (TIAs), Synkopen, Depressionen oder Morbus Parkinson
- Patienten, die aktuell unter klinisch relevanten gastrointestinalen, renalen, hepatischen, endokrinen oder kardiovaskulären Krankheiten leiden, außer sie sind aufgrund geeigneter therapeutischer Interventionen gut unter Kontrolle
- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
- Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenabusus in der Vergangenheit
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom
- Patienten mit supraventrikulären Störungen der Erregungsleitung
- Patienten mit Asthma oder anderen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen
- Patienten mit Blasenobstruktion
- Patienten mit Magengeschwür
- Patienten mit geplanter Vollnarkose
- Patienten unter Behandlung mit anderen Acetylcholinesterase-Hemmern, Agonisten bzw. Antagonisten des cholinergen Systems sowie regelmäßiger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)
- Patienten mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen innerhalb der letzten beiden Jahre
- Patienten mit bekanntem Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäure-Mangel

- Patienten weiblichen Geschlechts, die nicht eindeutig als postmenopausal einzustufen sind
- Patienten, die bestimmte Medikamente erhalten (siehe Abschnitt *Begleitmedikation*)
- Patienten, die aufgrund von Hör- oder Sehstörungen oder anderen Defiziten nicht in der Lage sind, an den vorgesehenen Testungen adäquat teilzunehmen
- Patienten, die durch die Teilnahme an der Studie nach Ermessen des behandelnden Arztes einem medizinisch nicht zu vertretenden Risiko ausgesetzt würden

### 1.3.5. Aufklärung

Die Patienten werden vor ihrer Teilnahme an der Studie über Sinn und Zweck der Untersuchung aufgeklärt. Sie müssen ihr Einverständnis zur Teilnahme geben. Im Falle von geschäfts- oder einwilligungsunfähigen Patienten muss ein Rechtsvertreter die Einwilligung erklären. Diese Einverständniserklärung muss unter Angabe des Datums schriftlich dokumentiert werden. Ein Rücktritt des Patienten von der Teilnahme an der Studie ist jederzeit ohne Nennung von Gründen möglich. Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung sind im Anhang des Studienprotokolls aufgeführt.

### 1.3.6. Begleitmedikation

Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Antidementiva schließt die Teilnahme an der Studie aus, ebenso sind Patienten mit einer der Studie bereits vorausgegangenen antidementiven Pharmakotherapie auszuschließen.

Darüber hinaus ist die Behandlung mit zentral wirksamen Medikamenten wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Stimulantien und Medikamenten gegen Morbus Parkinson unzulässig. Anxiolytika bzw. Sedativa dürfen nicht innerhalb der 48 h vor der Erhebung der Wirksamkeitsparameter eingenommen werden.

Die Begleitmedikation richtet sich ansonsten nach den klinischen Bedürfnissen und wird vom behandelnden Arzt festgelegt, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Behandlung mit anderen Acetylcholinesterase-Hemmern, Agonisten bzw. Antagonisten des cholinergen Systems oder Dauerbehandlung mit NSAR einen Studienausschluss zur Folge hat.

### 1.3.7. Studienabbrüche

Als Studienabbruch wird bezeichnet, wenn ein Patient aus einem der folgenden Gründe vorzeitig die Studie beendet:

- Zurücknahme der Einverständniserklärung seitens des Patienten bzw. seines Betreuers

- Nachträgliche Erfüllung eines oder mehrerer der genannten Ausschlusskriterien
- Notwendig werdendes Absetzen der antidementiven Therapie (sollte dies aufgrund erheblicher UAW erfolgen, soll der Einschluss der bis dahin bereits erhobenen Daten in die Auswertung aber zulässig bleiben)

### 1.3.8. Ärztliche Betreuung der Patienten

Während der Untersuchung werden die Patienten durch den behandelnden Gerontopsychiater in Abstimmung mit dem Hausarzt ärztlich betreut.

### 1.3.9. Entgelt für die Studienteilnehmer

Ein Entgelt für die Studienteilnehmer ist nicht vorgesehen.

## 1.4. Therapie

Die Patienten werden wie üblich gerontopsychiatrisch untersucht und nach den in Nürnberg und Regensburg für die Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ gebräuchlichen Therapieansätzen medizinisch versorgt. Nach Einschluss in die Studie werden die Patienten auf 5 mg Donepezil eingestellt. Nach einer Anpassungsphase von zwei Wochen wird die tägliche Donepezildosis auf 10 mg erhöht.

Diese Dosis wird für die Dauer der Studie beibehalten, sofern dies klinisch vertragen wird.

## 1.5. Methoden

### 1.5.1. Tests zur Wirksamkeitsbewertung des Antidementivums

Entsprechend dem beiliegenden Zeitplan erfolgt regelmäßig eine Bewertung der aktuellen Entwicklung der Erkrankung anhand der folgenden Kriterien. Dabei werden die Patienten und deren Betreuer jeweils zuerst befragt und die Patienten anschließend untersucht, danach erfolgt die Blutabnahme.

#### 1.5.1.1. Psychometrische Testverfahren

Der neuropsychologische Status wird anhand der Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-cog) und der Mini-Mental State Examination (MMSE) erhoben.

#### 1.5.1.2. Tests zur Aktivitätseinschränkung im Alltag

Die Veränderungen im Bereich der Ausführung von Alltagsaktivitäten wird anhand der *Bayer - Activity of Daily Living* (B-ADL)-Skala bewertet.

### 1.5.1.3. Klinischer Gesamteindruck

Der klinische Gesamteindruck wird anhand der *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* (CDR-SB)-Skala erfasst.

### 1.5.2. Tests zur Verträglichkeitsbewertung des Antidementivums

Das ggf. mögliche Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird entsprechend dem Zeitplan regelmäßig von den Patienten sowie den Betreuern erfragt und dokumentiert. Ein entsprechendes Formular befindet sich im Anhang. Ferner sollen die Patienten angeben, ob sie sich durch ggf. aufgetretene Nebenwirkungen insgesamt „nicht“ oder nur „leicht“ belastet fühlen, oder ob die Belastung „deutlich“ ausgeprägt ist oder gar so stark, dass ein Therapieabbruch gewünscht bzw. indiziert ist.

Darüber hinaus werden jeweils die Vitalparameter Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz erfasst.

### 1.5.3. Laboruntersuchungen

Den Patienten wird in anfangs zwei-, später vierwöchigem Abstand Blut zur Bestimmung des Donepezil-Wirkstoffspiegels abgenommen. Die Proben werden zur späteren Analyse eingefroren und die Wirkstoffspiegel später in der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg bestimmt.

## 1.6. Ablauf der Studie

### 1.6.1. Ort der Untersuchung

Die Untersuchung der Patienten wird prinzipiell ambulant durchgeführt, bei stationär untergebrachten Patienten auch auf Station.

### 1.6.2. Untersuchungsplan

Beim Erstkontakt (Visite V1) mit dem Patienten werden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es erfolgt eine sorgfältige körperliche Untersuchung mit Dokumentation der Vitalfunktionen (Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung, neurologischer Status, Aufnahmelabor). Zu diesem Zeitpunkt werden auch die Ausgangswerte der Wirksamkeitsparameter (Psychometrische Testverfahren, Tests zur Aktivitätseinschränkung im Alltag, Klinischer Gesamteindruck) erhoben.

Anschließend erfolgen analoge Untersuchungen an den Tagen 14, 28, 60, 90, 120, 150, und 180 (Visiten V2-V7) gemäß dem beiliegenden Zeitplan. Am Tag 180 erfolgt die Abschlussuntersuchung (Visite V8). Um einen in der Praxis problemlosen Ablauf zu gewährleisten dürfen die Visitentage um  $\pm 3$  Tage variieren.

### **1.7. Dokumentation und Auswertung**

Die Untersuchungsbefunde und Messergebnisse werden in geeignete Formulare eingetragen. Die Auswertung der Daten erfolgt durch die beteiligten Wissenschaftler. Die Ergebnisse werden individuell für alle Patienten erfasst und als zeitliche Verläufe graphisch dargestellt.

Für die Zeitpunkte V3, V5 und V8 sollen die Veränderungen in den Wirksamkeitsparametern jeweils in Abhängigkeit von den gemessenen Wirkstoffspiegeln angegeben werden. Auch das Ausmaß der subjektiven Belastung durch die UAW soll für diese Zeitpunkte in Abhängigkeit von den gemessenen Serumkonzentrationen angegeben werden.

Aus den so erhaltenen Auftragungen sollen die  $EC_{50}$  sowie die  $TC_{50}$  von Donepezil ermittelt werden, wobei eine Verbesserung des ADAS-cog-Testergebnisses um mindestens 3 Punkte verglichen mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn als „wirksam“ und ein schlechterer Wert als „unwirksam“ gewertet werden soll. Analog soll als „toxisch“ gewertet werden, wenn ein Patient mindestens „deutliche Beeinträchtigung“ durch die Medikation beklagt, dagegen als „nicht toxisch“, wenn keine oder nur leichte Beeinträchtigung vorliegt. Diese Auswertung erfolgt separat für jede gemessene Donepezilkonzentration zu den Zeitpunkten V3, V5 und V8.

Die Gültigkeit des so erhaltenen therapeutischen Referenzbereichs soll ebenso wie die Methodik anschließend kritisch diskutiert und Verbesserungsmöglichkeiten erarbeitet werden.

### **1.8. Veröffentlichung der Studienergebnisse**

Die Veröffentlichung der Studienergebnisse durch die beteiligten Wissenschaftler ist vorgesehen im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit sowie auf internationalen Kongressen und in Fachzeitschriften.

### **1.9. Ethik-Kommission**

Das vorliegende Studienprotokoll wurde mit der Ethik-Kommission am Universitätsklinikum Regensburg abgestimmt und von dieser mit Schreiben vom 14.07.10 zustimmend bewertet. Berufsethische oder rechtliche Einwände bestünden nicht.

### **1.10. Auftraggeber**

Auftraggeber für die Studie ist die Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg.

### **1.11. Beteiligte Wissenschaftler und Prüfzentren**

*Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*

*Universitätsstr. 84*

*93053 Regensburg*

- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. **Ekkehard Haen**, Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg
- PD Dr. med. **Hans-Hermann Klünemann**, Oberarzt der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg

*Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Nürnberg Nord*

*Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1*

*90419 Nürnberg*

- Dr. med **Reinhold Waimer**, Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Nürnberg Nord
- Dr. Dr. med. **Günter Niklewski**, Chefarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Nürnberg Nord
- Dr. **Hartmut Lehfeld**, Leitender Psychologe der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Nürnberg Nord

### **1.12. Finanzierung**

Die Studie wird aus Hausmitteln der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg finanziert.

### 1.13. Anlagen

#### 1.13.1. Zeitplan

Zeitplan für die

Studie zur Etablierung therapeutischer Referenzbereiche für die  
Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von  
Demenzpatienten

	Visite 1 Tag 0	Visite 2 Tag 14	Visite 3 Tag 28	Visite 4 Tag 60	Visite 5 Tag 90	Visite 6 Tag 120	Visite 7 Tag 150	Visite 8 Tag 180
Tagesdosis Donepezil (bis zu dieser Visite)	0	5	10	10	10	10	10	10
Einverständniserklärung	X							
Vollständige körperliche Untersuchung	X							
Prüfung der Ein-/Ausschlusskriterien	X							
Erhebung demographischer Daten	X							
Krankengeschichte/Vorerkrankungen	X							
Blutentnahme	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation dokumentieren	X	X	X	X	X	X	X	X
ADAS-cog	X		X		X			X
MMSE	X		X		X			X
CDR-SB	X		X		X			X
Bayer-ADL	X		X		X			X
Dokumentation Vitalparameter/UAWs		X	X	X	X	X	X	X

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

MMSE: Mini-Mental State Examination

CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes

Bayer-ADL: Bayer - Activities of Daily Living

1.13.2. Dokumentationsbogen für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Datum: .....

Visite No.: .....

Dokumentationsbogen für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen  
im Rahmen der

**Pilotstudie zur Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für die  
Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von Demenzpatienten**

Patientencode: .....

Untersucher (Name, Vorname): .....

Vom Patienten zu erfragen:

Wie belastend waren die Nebenwirkungen des Medikaments seit dem letzten Termin?

- nicht* belastend
- leicht* belastend
- deutlich* belastend
- so deutlich belastend, dass ein Therapieabbruch gewünscht wird  
(oder ärztlicherseits indiziert scheint)

Um welche Beschwerden handelte es sich im Einzelnen?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Vom Untersucher zu erheben:

Blutdruck:            /            mm Hg

Pulsfrequenz:            pro Minute

Atemfrequenz:            pro Minute

Ferner vom Patienten zu erfragen:

Angaben des Betreuers:

Litt der Patient im Einzelnen an

Unruhe	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Schwindelgefühl	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Erbrechen	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Harnwegsinfekt	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Durchfall	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Erkältung	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Kopfschmerz	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Übelkeit	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Schlaflosigkeit	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Unfällen	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Muskelkrämpfen	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Müdigkeit	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Ausschlägen oder Juckreiz	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Ohnmachtsanfällen	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Krampfanfällen	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN	<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Halluzinationen			<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Erregungszuständen			<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN
Aggressivem Verhalten			<input type="radio"/> JA	<input type="radio"/> NEIN

Sind dem Betreuer seit dem letzten Termin weitere Beschwerden beim Patienten aufgefallen?

Wenn ja, welche?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### 1.13.3. Patientenaufklärung

## **Pilotstudie zur Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für die Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von Demenzpatienten**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Die Studie wird in Regensburg und Nürnberg durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 20 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg.

Ihre Teilnahme daran ist freiwillig. Sie werden nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht teilnehmen oder später aus der Studie ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Anschließend wird ein Arzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

#### 1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Ihrer Erkrankung wird üblicherweise eine Behandlung mit einem Medikament aus der Gruppe der Antidementiva durchgeführt. Die Konzentration des Wirkstoffs im Blut wird dabei bislang nicht routinemäßig überprüft. Das Ansprechen auf das Medikament hängt allerdings von einer ausreichenden Dosierung ab, das Ausbleiben unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) dagegen von einer nicht zu hohen Dosierung. Der optimale Bereich der Wirkstoffkonzentration, in dem eine deutliche Wirkung auftritt, Nebenwirkungen dagegen weitgehend ausbleiben, wird als therapeutischer Referenzbereich

bezeichnet. Von der Durchführung der vorgesehenen klinischen Prüfung erhoffen wir uns genauere Erkenntnisse darüber, bei welchen Wirkstoffkonzentrationen sich der therapeutische Referenzbereich für das Medikament, mit dem Sie behandelt werden sollen, liegt.

Darüber hinaus soll untersucht werden, inwiefern es zu Abweichungen von den erwarteten Wirkstoffkonzentrationen in ihrem Blut und den tatsächlich gemessenen Werten kommt und wodurch sich diese erklären lassen.

Donepezil ist ein zuverlässiges Arzneimittel, das für die Behandlung Ihrer Krankheit behördlich bereits zugelassen und seit mehreren Jahren im Einsatz ist. Es handelt sich also NICHT um die Prüfung der Wirksamkeit oder Verträglichkeit des Wirkstoffs an sich, sondern lediglich um die Beobachtung seiner Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit bei den bei Ihnen gemessenen Konzentrationen.

### 2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Bei Teilnahme an der Studie müssen Sie im Laufe eines halben Jahres etwas öfter als einmal monatlich (insgesamt achtmal) bei der Gedächtnisambulanz erscheinen, wo Ihnen dann Blut abgenommen wird (weniger als 10 mL). Darüber hinaus müssen Sie bei ca. jeder zweiten Blutabnahme zusätzlich an einer etwa einstündigen Befragung teilnehmen, die zur Beurteilung des Verlaufs Ihrer Krankheit dient. Für den Erfolg der Studie ist es von ausgesprochener Bedeutung, dass Sie diese Termine zuverlässig wahrnehmen. Sie erhalten von uns zu Beginn der Studie eine Übersicht über die Termine, die wir in Absprache mit Ihnen festlegen werden.

Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen der behandelnde Arzt noch nichts weiß, dürfen Sie während der Studie zwar einnehmen, Sie müssen den behandelnden Arzt aber im Rahmen der regelmäßigen Blutkontrollen darüber informieren.

### 3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Wenn Sie an der Studie teilnehmen, kann durch die regelmäßige Kontrolle der Wirkstoffspiegel und die individuelle Anpassung der Dosierung Ihrer Medikation nach Studienabschluss der Verlauf ihrer Erkrankung möglicherweise günstig beeinflusst werden.

Darüber hinaus liefert die Studie Daten, die dazu beitragen können, die Behandlungsmöglichkeiten ihrer Erkrankung künftig zu verbessern.

### 4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die durchzuführenden Blutentnahmen können mit Risiken behaftet sein oder zu Beschwerden führen: Selten kann es zu Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven sowie Entzündungsreaktionen kommen, üblicherweise sind diese Beschwerden (z.B. „blauer Fleck“) jedoch vorübergehender Natur. Nur in sehr seltenen Fällen kann es dabei – etwa in Folge einer Nervenverletzung – zu dauerhaften Beschwerden wie Taubheitsgefühl, Schmerzen oder Lähmungserscheinungen kommen.

Bitte teilen Sie dem behandelnden Arzt *alle* Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen zeitnah mit, die im Verlauf der Studie auftreten.

### 5. Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?

Nicht teilnehmen dürfen Sie, wenn Sie jünger als 60 Jahre sind oder wenn der Studienarzt im Rahmen der ärztlichen Voruntersuchung zu dem Entschluss gelangt, dass Ihre Teilnahme an der Studie aus ärztlicher Sicht nicht zu vertreten ist.

### 6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten, lediglich die Anfahrt zu den regelmäßigen Blutkontrollen müssen sie selbst übernehmen. Eine Aufwandsentschädigung für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist nicht vorgesehen.

### 7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

8. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden ausschließlich für diese Studie verwendet. Etwaiges Restmaterial wird bei Abschluss der Studie vernichtet.

9. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem Arzt, der sie im Rahmen der Studie behandelt.

1.13.4. Formular für die Einwilligungserklärung des Patienten

**Pilotstudie zur Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für die  
Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von  
Demenzpatienten**

**Einwilligungserklärung**

.....

Name, Vorname des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung gelesen und verstanden.

Insbesondere erkläre ich mich einverstanden mit den im Rahmen der Studie erforderlichen Blutabnahmen und der Teilnahme an den vorgesehenen Befragungen.

Ich hatte die Gelegenheit, mit dem behandelnden Arzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.



## 2. Praktische Bestimmung der Blutkonzentration eines Antidementivums

Im Rahmen dieser Dissertation wurde am Antidementivum Memantin exemplarisch die laboranalytische Konzentrationsbestimmung für einen Satz von 73 Blutproben mit unbekanntem Serumspiegeln durchgeführt.

Die Messergebnisse der 73 untersuchten Proben sind in der folgenden Tabelle einzeln aufgeführt (Tab. 1).

Probennummer	Memantin Serumkonzentra- tion (ng/mL)	Probennummer	Memantin Serumkonzentra- tion (ng/mL)	Probennummer	Memantin Serumkonzentra- tion (ng/mL)
VP01A	19	VP01B	22	VP01C	0
VP02A	0	VP02B	0	VP02C	18
VP03A	18	VP03B	0	VP03C	0
VP04A	0	VP04B	26	VP04C	0
VP05A	21	VP05B	0	VP05C	0
VP06A	0	VP06B	32	VP06C	0
VP07A	8	VP07B	0	VP07C	0
VP08A	0	VP08B	0	VP08C	21
VP09A	0	VP09B	30	VP09C	0
VP10A	0	VP10B	0	VP10C	28
VP11A	0	VP11B	0	VP11C	17
VP12A	0	VP12B	0	VP12C	0
VP13A	27	VP13B	0	VP13C	32
VP14A	0	VP14B	24	VP14C	0
VP15A	27	VP15B	kein Material	VP15C	kein Material
VP16A	30	VP16B	0	VP16C	0
VP17A	0	VP17B	0	VP17C	19
VP18A	0	VP18B	0	VP18C	21
VP19A	17	VP19B	0	VP19C	0
VP20A	0	VP20B	0	VP20C	14
VP21A	0	VP21B	23	VP21C	0
VP22A	0	VP22B	26	VP22C	0
VP23A	32	VP23B	0	VP23C	0
VP24A	0	VP24B	28	VP24C	0
VP25A	0	VP25B	31	VP25C	0

**Tab. 1** Gemessene Memantinspiegel in den Probandenserum

Die Proben stammen aus einer Studie des Max-Planck-Instituts für Neurologische Forschung (Köln), bei der 25 gesunde Probanden entweder 400 mg Amisulprid, 20 mg Memantinhydrochlorid oder ein Placebo (jeweils als Einmaldosis) erhielten. Anschließend

wurde allen Probanden zu drei festgelegten Zeitpunkten,  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$ , Blut abgenommen und zur Analyse an die Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität Regensburg eingesandt. Zwei Blutproben konnten nicht entnommen werden, so dass nur 73 statt 75 Proben zu untersuchen waren.

Nach Angaben des Einsenders sei es ursprünglich vorgesehen gewesen, die 400 mg Amisulprid bzw. 20 mg Memantinhydrochlorid nicht als Einmaldosis sondern als Erhaltungsdosis über einen längeren Zeitraum zu verabreichen. Da die zuständige Ethikkommission hier allerdings Bedenken angemeldet hätte und lediglich eine Einmalgabe der genannten Wirkstoffe genehmigt habe, sei die Studie entsprechend angepasst worden.

## D Diskussion

### 1. Festlegung der Studienart und ethische Fragen

#### 1.1. Einstufung als nichtinterventionelle Studie

Da es sich bei der Etablierung des TRB eines Wirkstoffs weder um die Prüfung eines neuartigen Arzneimittels handelt, noch eine Patientengruppe zwingend mit Placebo behandelt werden muss, ist für diesen Fall die Durchführung einer nichtinterventionellen Studie prinzipiell denkbar. Sicher besteht zwar die Notwendigkeit von Blutabnahmen, regelmäßigen neuropsychologischen Testungen und möglicherweise auch einer Anpassung der Dosierung im Sinne eines TDM. Dabei handelt es sich jedoch um geringfügige und vergleichsweise harmlose Eingriffe, die praktisch keinen Einfluss auf die Behandlung an sich haben. Insbesondere kommt nur ein für die Therapie der Erkrankung bereits zugelassener Wirkstoff zum Einsatz und das nur in der dafür auch üblicherweise vorgesehenen Dosierung. Daher stellt sich die Frage, ob ein solches Studiendesign tatsächlich als Arzneimittelprüfung zu betrachten ist oder ob es sich dabei nur um die Beobachtung einer bereits vollständig zugelassenen Therapieform handelt, die keiner weiteren Genehmigung bedarf.

Eine entsprechende Anfrage beim Zentrum für Klinische Studien der Universität Regensburg im Rahmen dieser Arbeit erbrachte zunächst keine eindeutige Auskunft, die angedachten Blutabnahmen und neuropsychologischen Testungen wurden dort aus ethischer Sicht als schwer beurteilbarer Graubereich angesehen.<sup>65</sup>

Der Gesetzgeber hat im Arzneimittelgesetz unter § 4 AMG Abs. 23 die Kriterien für die Einstufung von Studien abgesteckt:

„Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nichtinterventionelle Prüfung ist. Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein

zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“

In der Routinebehandlung von Patienten mit Alzheimer Demenz werden derzeit Wirkstoffkonzentrationen nicht regelmäßig bestimmt. Im Rahmen der geplanten Studie scheinen zusätzliche Untersuchungen – zumindest des Blutes und der Kognition – allerdings unverzichtbar. Darüber hinaus ist ein festgelegter Zeitplan für die Erhebung der Serumspiegel und der Testverfahren, die die Arzneimittelwirkung abbilden sollen, erforderlich, um vergleichbare und damit aussagekräftige Daten zu erhalten.

Bei strenger Auslegung des Gesetzestextes könnte man daher zu dem Schluss kommen, dass die gewünschten Informationen nicht auf dem Wege einer nichtinterventionellen Studie gemäß § 4 AMG erhalten werden können, sondern nur im Rahmen einer Klinischen Prüfung, da die Überwachung ja ausdrücklich einem vorab festgelegten Prüfplan folgen soll. Dies würde den erheblichen zusätzlichen organisatorischen Aufwand nach sich ziehen, den der Gesetzgeber für interventionelle Studien vorsieht.

Die Ethik-Kommission der Universität Regensburg stellte jedoch nach Beratung über das Studienprotokoll am 22.06.10 in ihrem Votum fest, dass das Forschungsvorhaben zustimmend bewertet und nicht als Studie im Sinne des AMG angesehen werde. Berufsethische oder rechtliche Einwände bestünden nicht gegen die Studie.<sup>66</sup>

Offenbar gelangte auch die Ethik-Kommission zu der Überzeugung, dass der eingereichte Prüfplan keinen relevanten Eingriff in die übliche ärztliche Praxis der Alzheimer-Therapie vorsehe – schließlich wird nur ein zugelassener Wirkstoff entsprechend seiner Indikation und in üblicher Dosierung eingesetzt – weshalb das Forschungsvorhaben lediglich als eine Anwendungsbeobachtungsstudie, nicht aber als Klinische Prüfung zu werten sei.

### **1.2. Form der Klinischen Studie**

#### 1.2.1. Allgemeines Studiendesign

Für die Beantwortung der Frage nach dem therapeutischen Referenzbereich eines Antidementivums scheint es zunächst naheliegend, die Patienten auf verschiedene Gruppen zu verteilen, die jeweils auf festgelegte Wirkstoffspiegel eingestellt werden. Anschließend könnte man die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments in diesen Gruppen beobachten und vergleichen. Wenn man dabei mit den Gruppen einen ausreichend großen Konzentrationsbereich abdeckt, geeignete Konzentrationsintervalle zwischen den Gruppen

wählt und über genügend große Patientenzahlen verfügt sollte es auf diese Weise leicht möglich sein, den Zusammenhang von Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf den Plasmaspiegel zu untersuchen.

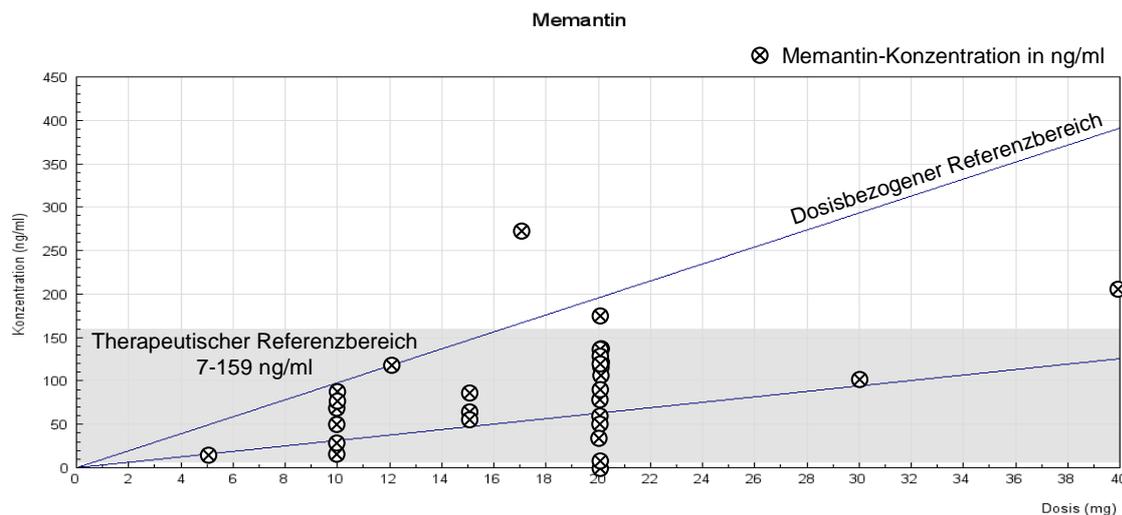
Ein solches – scheinbar „ideales“ – Studiendesign wirft allerdings eine Reihe von möglicherweise vermeidbaren Problemen auf. Zum einen würde die Verteilung der Patienten auf die genannten Gruppen eine Randomisierung erfordern. Diese stellt nicht nur einen zusätzlichen Verwaltungsaufwand sondern auch ein ethisches Problem dar, beispielsweise könnten Patienten, die man aufgrund ihres klinischen Bildes hochdosiert behandeln würde, in eine Niedrigdosis- oder gar Placebo-Gruppe gelangen. Ebenso stellt es einen erheblichen Aufwand dar, die Dosierung der Medikation bei jedem Patienten individuell und regelmäßig so anzupassen, dass er den festgelegten Konzentrationsbereich seiner Gruppe nicht verlässt. Auch ein anderes Problem ist dabei absehbar: eine vom Patienten unerwähnte, vergessene Tabletteneinnahme, die in niedrigeren Plasmaspiegeln resultiert, hätte eine Dosiserhöhung zur Folge. Bei anschließend wieder regelmäßiger Tabletteneinnahme würde der betroffene Patient dann über die gewünschte Plasmakonzentration hinausschießen.

Nicht zuletzt müsste man bei einer solchen Aufteilung der Patienten in unterschiedlich behandelte Gruppen dafür Sorge tragen, dass Erwartungen seitens der Patienten oder des Arztes nicht zu einem verzerrenden Einfluss führen. Man müsste also durch eine doppelte Verblindung dafür Sorge tragen, dass weder Arzt noch Patienten wissen, welcher Plasmakonzentration welche Gruppe entspricht. Eine solche Verblindung würde weiteren organisatorischen Aufwand mit sich bringen.

Um das Problem der Randomisierung und der Verblindung als auch der ständigen Anpassung der Dosierung zu umgehen wird daher folgendes Vorgehen favorisiert: alle Patienten sollen stets die gleiche, im Studienprotokoll festgelegte, Dosis erhalten. Diese sollte übrigens auch unter den Einschlusskriterien für die Studie berücksichtigt werden, d.h. aus ethischen Gesichtspunkten sollten nur Patienten in die Studie aufgenommen werden, für die ohnehin eine Behandlung in Höhe der festgelegten Dosierung vorgesehen bzw. sinnvoll ist.

Ein berechtigte Frage an dieser Stelle ist natürlich, wie es bei durchwegs gleicher Dosierung möglich sein soll, eine ausreichende Zahl von Patienten mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen zu erhalten – was schließlich die Voraussetzung für eine vernünftige Korrelation mit Wirksamkeit und Verträglichkeit darstellt. Die Antwort auf diesen Einwand lautet, dass aus bisherigen Studien mit Antidementiva bekannt ist, dass es trotz gleicher Dosierung in einem Patientenkollektiv aufgrund individuell unterschiedlicher

Metabolisierungs- oder Ausscheidungsgeschwindigkeiten doch immer zu einer erheblichen Streuung der Plasmakonzentrationen kommt. Verdeutlichen soll das das folgende Beispiel: in einem Kollektiv von 115 Patienten, die alle mit einer Tagesdosis von 7 mg des Antidementivums Donepezil behandelt wurden, wurden Plasmakonzentrationen gemessen, die über den weiten Bereich von 5 – 73 ng/mL verteilt waren.<sup>67</sup> Auch Abb. 5 in der Einleitung zeigt die erhebliche Streuung der Wirkstoffspiegel trotz gleicher Dosierung. Analog dazu kann auch bei anderen Antidementiva in unterschiedlicher Ausprägung eine derartige Streuung beobachtet werden, wie beispielhaft anhand der folgenden Auftragung der Memantinspiegel von 30 Patienten bei unterschiedlichen Erhaltungsdosen gezeigt ist (Abb. 6).



**Abb. 6** Memantinspiegel aus Routinemessungen von 30 Patienten am Bezirksklinikum Regensburg in den Jahren 2008/2009

Es wird bei der Wahl des Wirkstoffs für die Studie darauf zu achten sein, dass die zu erwartende Streubreite den anzunehmenden therapeutischen Referenzbereich umfasst bzw. idealerweise sogar überschreitet, denn sinnvolle Aussagen über die Grenzen des Referenzbereichs können selbstverständlich nur dann gemacht werden, wenn man diese Grenzen auch übertritt.

Zusammenfassend kann an dieser Stelle also vorläufig festgehalten werden, dass sich für eine einarmige, nichtinterventionelle Prüfung entschieden wird. Da Arzt und Patienten bekannt ist, welchen Wirkstoff und welche Dosierung sie erhalten, kann ferner von einer offenen Studie gesprochen werden. Trotzdem sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass weder Arzt noch Patienten vor Abschluss der Studie erfahren, welche Plasmakonzentrationen jeweils labortechnisch ermittelt wurden, denn auch dieses Wissen könnte auf beiden Seiten zu

Erwartungen bzw. einem verzerrenden Einfluss führen. Diese Art von „Verblindung“ lässt sich aber einfach bewerkstelligen – etwa indem das Labor diese Daten vor Abschluss der Studie einfach nicht weitergibt oder alle Proben zunächst eingefroren und erst zum Studierendende bestimmt werden.

### 1.2.2. Anlage als Pilotstudie

Eine spezielle Studienform ist die Pilotstudie. Ihr Zweck besteht in der Erprobung eines Prüfverfahrens in einem verkleinerten Maßstab mit dem Ziel der Optimierung des Verfahrens bzw. auch der Beurteilung seiner grundsätzlichen Eignung. In klinischen Prüfungen kommen Pilotstudien regelmäßig zur Anwendung – so wird beispielsweise bei der Zulassung neuentwickelter Arzneistoffe in einer Phase I-Studie zunächst an wenigen Probanden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik untersucht. Erst eine Phase II-Studie wird dann – modifiziert nach den Erkenntnissen der Vorläuferstudie – an einem größeren Kollektiv von etwa 100-500 Patienten durchgeführt. Später schließen sich Studien der Phasen III und ggf. auch IV an, die jeweils eine größere Patientenzahl umfassen als die vorangegangenen Phasen.<sup>68</sup> Auf diese Weise soll nicht nur ein unverhältnismäßiges Risiko für die Patienten vermieden werden, sondern auch ein übermäßiger Verlust von Zeit und Geld aufgrund ungeeigneter Studiendesigns.

Im Falle der hier zu planenden Studie liegen nur wenige Daten von vergleichbaren Untersuchungen vor, auf die man sich bei der Vorbereitung stützen könnte. Bislang haben sich noch keine bestimmten Studiendesigns zur Untersuchung von TDM bei der antidementiven Pharmakotherapie etabliert. Insbesondere die psychometrischen Testverfahren, aber auch anderweitige Wirksamkeitsparameter, die in Untersuchungen zum Verlauf der Alzheimer Demenz angewandt werden, variieren von Studie zu Studie teils erheblich und sind hinsichtlich ihrer Eignung auch heute noch Gegenstand reger Diskussion.<sup>69</sup> Es ist daher vernünftig, die klinische Prüfung hier als Pilotstudie anzulegen, zunächst also nur an einem kleinen Patientenkollektiv zu erproben und im Rahmen dessen die Aussagekraft verschiedener Wirksamkeitsparameter zu bewerten, die Eignung des abgedeckten Konzentrationsbereichs zu beurteilen, das Studiendesign als solches in der Praxis zu testen und die gewonnenen Erkenntnisse dann in die Planung einer weiteren, umfassenderen Studie einzubringen.

### 1.3. Ethische Fragen

Für die Beurteilung ethischer Fragestellungen durch die Ethikkommission spielt primär eine Rolle, inwiefern die Patienten im Rahmen der Studie abweichend von der ansonsten üblichen Behandlung therapiert werden sollen und inwiefern diese abweichende Behandlung mit einem Risiko oder auch einem Nutzen für den einzelnen Patienten behaftet ist, sowie in welcher Relation der zu erwartende Wissensgewinn zu den Risiken steht.

Der erhoffte Wissensgewinn würde es ermöglichen, Alzheimer Patienten künftig auf eine individuelle Arzneimitteldosierung einstellen zu können, um die volle Entfaltung der Wirkung der Medikamente zu gewährleisten und dabei gleichzeitig möglichst geringe Nebenwirkungen zu verursachen. Dies wäre eine offensichtliche Verbesserung der Patientensituation im Vergleich zur gegenwärtigen Standardtherapie. Weitere mögliche Verbesserungen – z.B. hinsichtlich der Therapiekosten – wurden in der Einleitung erwähnt.

Dem gegenüber steht die Belastung, die den Patienten durch die Teilnahme an der Studie entstände. Sie besteht voraussichtlich aus regelmäßigen Blutentnahmen geringen Volumens in mehrwöchigem Abstand, was beim Erwachsenen im Allgemeinen als unkritisch betrachtet werden kann. Schmerzen an der Einstichstelle, Blutergüsse oder eine vorübergehende Kreislaufreaktion kommen zwar vor, bedeuten üblicherweise aber keinen nennenswerten Leidensdruck. Andere Risiken der Blutentnahme wie Infektion, Thrombosen oder die Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen. Dennoch müssen die Patienten über alle Risiken aufgeklärt werden und selbstverständlich ihre freiwillige Zustimmung zur Teilnahme geben.

Die übrigen Wirksamkeitsparameter – beispielsweise der Verlauf der kognitiven Fähigkeiten oder das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen – werden im Rahmen eines Interviews bzw. geeigneter psychometrischer Testverfahren erhalten, die ebenfalls in mehrwöchigem Abstand stattfinden und kaum als riskant oder belastend gewertet werden können. Im Einzelfall mag der Zeitaufwand zwar als Einschränkung empfunden werden, eine ernsthafte Beeinträchtigung stellt er jedoch sicher nicht dar. Körperliche Untersuchungen – insbesondere die Messung der Vitalparameter – können im Rahmen der Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sinnvoll oder notwendig werden, stellen allerdings in der Regel ebenfalls keine Beeinträchtigung des Patientenwohls dar. Ethische Bedenken bestehen in dieser Hinsicht also nicht.

Ein Eingriff in die Therapie erfolgt lediglich insofern, als die Patienten auf eine bestimmte – für die Patienten allerdings ohnehin vorgesehene – Dosierung des Antidementivums festgelegt werden sollen. Eine Anpassung der Dosierung bei ungenügendem Ansprechen oder eine Dosisreduktion beim Auftreten von Nebenwirkungen ist ausdrücklich nicht vorgesehen, da ja gerade in diesen Fällen beobachtet werden soll, ob ein Zusammenhang zu abnormen Wirkstoffspiegeln besteht. Allerdings haben die Patienten jederzeit die Möglichkeit, die Studie abubrechen, wodurch sie eine Belastung durch dosisbedingte Nebenwirkungen gegebenenfalls beenden können. Auch ärztlicherseits besteht selbstverständlich die Verpflichtung, die Teilnahme eines Patienten an der Studie zu beenden, wenn die Beibehaltung der festgelegten Dosierung in Hinsicht auf das Patientenwohl nicht mehr länger zu rechtfertigen ist. Im Anschluss an die Studie sollen die Ergebnisse den Patienten zugänglich gemacht werden, so dass im Einzelfall – z.B. bei non-respondern aufgrund eines zu niedrigen Wirkstoffspiegels – bereits eine Optimierung der künftigen Behandlung möglich wird. Darüber hinaus profitieren die Patienten durch den Service einer gründlichen und regelmäßigen ärztlichen Überwachung, die bei einer Standardtherapie nicht in diesem Maße üblich ist.

Für möglicherweise auftretende Ereignisse zum Nachteil der Patienten – wie z.B. ein Unfall auf dem Weg zur Blutentnahme – ist eine Patientenversicherung abzuschließen.

Die Patienten sowie ggf. deren Betreuer werden über Sinn und Zweck der Studie ebenso wie über den Ablauf und die Risiken aufgeklärt und haben jederzeit die Möglichkeit, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Ethische Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestehen nach Abwägung von Risiko für die Patienten und wissenschaftlichem Nutzen bzw. Nutzen für die Studienteilnehmer nicht – insbesondere mit Hinblick auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, die stets bestehende Möglichkeit eines Teilnahmeabbruchs und die voraussichtlich minimale Belastung, die bei einer Studienteilnahme zu erwarten ist. Diese Einschätzung soll im Prüfplan dargelegt, der zuständigen Ethikkommission mitgeteilt und von ihr geprüft werden.

## 2. Erstellung eines Studienprotokolls

### 2.1. Stand der Forschung

Die Einleitung eines Studienprotokolls muss den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft auf dem zu untersuchenden Gebiet beschreiben. Dort muss daher kurz auf die Definition von Morbus Alzheimer, auf die Epidemiologie, die Diagnostik, die Theorien zur

Pathophysiologie, die anatomischen und histologischen Veränderungen und die Symptomatik eingegangen werden. Ein besonderer Schwerpunkt muss auf den aktuellen Stand der heutigen Therapiemöglichkeiten gelegt und die verfügbaren Pharmaka beschrieben werden.

Zweiter Schwerpunkt der Einleitung ist die Erläuterung der Bedeutung des Therapeutischen Drug Monitoring sowie seiner Anwendung und Grenzen. Dabei sollte insbesondere der aktuelle Einsatz im Bereich der Psychopharmaka und speziell der Antidementiva betrachtet werden.

Aufgrund der großen inhaltlichen Überschneidung können hierfür problemlos die entsprechenden Abschnitte aus der Einleitung dieser Dissertation verwendet werden. Lediglich der Abschnitt „Problemstellung“ in der Einleitung der Dissertation unterscheidet sich naturgemäß von den „Zielen der Studie“, die daher eigens formuliert werden müssen.

### **2.2. Wahl des Antidementivums**

#### 2.2.1. Kombinationstherapie versus Monotherapie

Die Wahl des Prüfpräparats ist eine zentrale Entscheidung bei der Planung einer Studie. Bei mittelschweren oder schweren Alzheimer Demenzen werden gelegentlich sogar zwei Antidementiva nebeneinander verabreicht, so dass grundsätzlich vorstellbar wäre, in der Studie „zwei Fliegen mit einer Klappe“ zu erschlagen, sprich den TRB zweier Medikamente parallel einzugrenzen.

Für Patienten mit einer Basistherapie durch den Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, die zusätzlich den neuartigeren NMDA-Antagonisten Memantin erhielten, wurde berichtet, dass die Kombinationsbehandlung mit beiden Wirkstoffen zu signifikant besseren Therapieerläufen führte im Vergleich zu Patienten unter einer Donepezil-Monotherapie.<sup>70</sup> Insofern scheint die Kombination der verschiedenen Wirkstoffgruppen ein möglicherweise vielversprechender Ansatz für die künftige Behandlung mittelschwerer und schwerer Formen der Alzheimer-Erkrankung. Andererseits wurde seitens des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Jahr 2009 über Memantin im Abschlussbericht über dessen Wirksamkeit bei Alzheimer Demenz äußerst zurückhaltend geurteilt: *„Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Memantin-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer Demenz gleichermaßen. Auch für die Behandlung als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Antidementiva gibt es jeweils keinen Beleg für einen Nutzen.“*<sup>71</sup>

Bemühungen um eine finanzielle Förderung der Studie durch die Firma Lundbeck, die Memantin unter dem Namen Ebixa<sup>®</sup> vertreibt, sind bei der Ausarbeitung der Studienplanung angedacht worden – schließlich hätten die hierdurch eventuell verfügbar werdenden Finanzmittel den Spielraum bei der Studienplanung bzw. -durchführung erweitert. Die Einstufung der Wirksamkeit von Memantin bei Alzheimer Demenz als „nicht nachgewiesen“ durch das IQWiG ist jedoch ein hartes Gegenargument. Zudem soll es sich bei der hier zu planenden Studie um eine Pilotstudie handeln, und da scheint es sinnvoller, sich zunächst auf die Betrachtung eines einzelnen Wirkstoffs zu konzentrieren anstatt die Studie unnötig aufzublähen. Aufgrund der berichteten synergistischen Wechselwirkung bei einer Kombinationstherapie wäre ein Rückschluss auf den TRB unter Monotherapie streng genommen sowieso unzulässig. Davon abgesehen ist unklar, wie die beobachteten erwünschten oder unerwünschten Wirkungen eindeutig auf den Wirkstoffspiegel von einem der beiden eingesetzten Präparate zurückgeführt werden sollen – ebenso gut könnte ja der andere Wirkstoff dafür verantwortlich sein. Nicht zuletzt spricht auch der deutlich höhere Aufwand – alleine die Patientenrekrutierung würde sich viel problematischer gestalten – klar gegen die Untersuchung einer Kombinationstherapie.

### 2.2.2. Eignung der zugelassenen Antidementiva

Grundsätzlich besteht zwar für alle Antidementiva ein Interesse an der Etablierung eines TRB, im Rahmen einer Pilotstudie bietet es sich allerdings an, sich zunächst für die Untersuchung desjenigen Pharmakons zu entscheiden, das in Bezug auf die Studie den geringsten Aufwand bzw. die voraussichtlich geringsten Komplikationen verursacht und zugleich die verwertbarsten Ergebnisse liefert. Dabei spielt eine Vielzahl von Faktoren eine Rolle: so wären zum einen für die geplanten Untersuchungen möglichst geringe Schwankungen der Plasmaspiegel im zeitlichen Verlauf wünschenswert. Erforderlich wäre dafür ein Präparat mit einer möglichst hohen Halbwertszeit, was üblicherweise zugleich den Vorteil eines einfachen Einnahmeschemas mit sich bringen würde. Desweiteren sollte es sich um ein Präparat handeln, das Alzheimer-Patienten häufig verschrieben wird, um keine Schwierigkeiten bei der Patientenrekrutierung zu bekommen. Ein deutlicher Wirkeffekt wäre ebenfalls wünschenswert, um klar unterscheidbare Resultate zu erhalten.

Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits erwähnt ist die Datenlage für die Wirksamkeit von Memantin unklar, die ablehnende Stellungnahme des IQWiG wiegt hier schwer und lässt den Therapienutzen des Arzneistoffs derzeit zumindest sehr fraglich scheinen. Für den Zweck

der Etablierung einer Pilotstudie ist er trotz seiner günstigen Plasmahalbwertszeit von über 60 h somit ungeeignet.

Über die Cholinesterasehemmer liegt ein abschließender Bericht des IQWiG ebenfalls vor. Darin heißt es: *„Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin haben bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz leichten bis mittleren Schweregrades einen Nutzen bezüglich des Therapieziels der kognitiven Leistungsfähigkeit. Für Donepezil gilt dies über alle eingesetzten Dosen hinweg, für Galantamin und Rivastigmin nur bei mittleren und hohen Dosen. Weiterhin gibt es für alle drei Substanzen Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf das Therapieziel der Aktivitäten des täglichen Lebens. [...] Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vorteil für eine der drei untersuchten Substanzen aus den vorliegenden Daten ableiten.“* Demzufolge kommen grundsätzlich alle drei Acetylcholinesterasehemmer für die Pilotstudie in Frage.

Bei oraler Einnahme von Rivastigmin sind aufgrund der Plasmahalbwertszeit von nur 1 h deutlich schwankende Plasmaspiegel zu erwarten. Wie bereits erwähnt ist für die Etablierung des TRB aber eine möglichst konstante Blutkonzentration unabdingbar. Bei der transdermalen Verabreichung von Rivastigmin wäre dies allerdings trotz der überaus kurzen Halbwertszeit gewährleistet, so dass der Wirkstoff bei dieser Applikationsform für die Studie unter Umständen dennoch in Frage käme.

Donepezil wird üblicherweise nur oral verabreicht und lässt wegen der langen Plasmahalbwertszeit von etwa 70 h ebenfalls recht stabile Blutkonzentrationen im pharmakokinetischen Gleichgewicht erwarten.

Im Gegensatz dazu muss bei Galantamin, das ebenfalls oral verabreicht wird, aufgrund der Plasmahalbwertszeit von etwa 6 h wiederum mit deutlichen Schwankungen der Serumspiegel gerechnet werden. Galantamin ist bei der Wahl eines geeigneten Studienpräparats damit ebenfalls als problematisch anzusehen.

Wie schon zuvor erwähnt wäre es für die Pilotstudie von Vorteil, wenn durch die natürliche Streuung der Antidementivaspiegel im untersuchten Patientenkollektiv – bedingt durch die individuell variable Clearance – ein weiter Konzentrationsbereich abgedeckt würde, der im Idealfall den gesamten, mutmaßlichen therapeutischen Referenzbereich umfasst und die Grenzwerte sogar überschreitet. Die zu erwartende Streuung der Blutspiegel im pharmakokinetischen Gleichgewicht lässt sich für eine gegebene Wirkstoffdosis anhand folgender Gleichung (Gl. 1) für den dosisbezogenen Referenzbereich errechnen.<sup>72</sup>

$$c = \frac{D_e \cdot f \cdot F}{\tau \cdot (Cl_t \pm SD)}$$

**Gl. 1** ( $c$  = erwarteter Bereich der Serumkonzentration des Wirkstoffs als freie Base [ng/mL],  $D_e$  = Erhaltungsdosis des Wirkstoffs als Salz [ng],  $f$  = Umrechnungsfaktor für den Wirkstoff als Salz in die freie Base,  $F$  = Bioverfügbarkeit,  $\tau$  = Zeitintervall der Verabreichung [h],  $Cl_t$  = totale Clearance [mL/h],  $SD$  = Standardabweichung)

Unter Verwendung der Literaturdaten für Donepezil ( $F = 0.43$ ,  $Cl_t = 6500 \pm 1600$  mL/h,  $f = 0.91$ )<sup>73</sup> ergibt sich für die höchste zulässige Tagesdosis von 10 mg Donepezilhydrochlorid – entsprechend 9.1 mg reinem Donepezil – ein dosisbezogener Referenzbereich von 20.1 – 33.3 ng/mL. Dies deckt theoretisch zwar gerade noch die Untergrenze des vermuteten TRB ab, in der Praxis werden jedoch – wie bereits in Abb. 5 gezeigt – oftmals deutlich höhere Serumspiegel beobachtet. Bei den 11 Patienten aus der Routinediagnostik, die eine Erhaltungsdosis von 10 mg Donepezil erhielten, wurden Werte zwischen 2 und 87 ng/mL gemessen. Wenn man eine ähnliche Streuung auch für die geplante Pilotstudie annimmt, würde der gesamte Konzentrationsbereich, der für die Untersuchung von Interesse ist, abgedeckt werden. Daher ist Donepezil in einer Dosierung von täglich 10 mg als ideal geeignetes Studienpräparat anzusehen.

### 2.3. Studienziel- und hypothese

Eine zentrale Stellung im Studienprotokoll nimmt die Formulierung des Studienziels bzw. der zu belegenden Hypothese ein. Es ist allerdings gar nicht so trivial, ein bestimmtes Ziel formal korrekt zu beschreiben, rational zu begründen und eindeutig - bzw. auch mit den Methoden der Statistik überprüfbar - zu definieren.

Prinzipiell soll das Ziel der Studie zwar darin bestehen, einen TRB für Donepezil zu bestimmen. Problematisch ist dabei allerdings bereits, dass es keine allgemein angewandten und klar definierten Kriterien dafür gibt, wie der TRB eines Antidementivums festgelegt sein muss. Im Gegenteil: in der Einleitung wurde bereits dargelegt, dass die bisherige Festlegung der TRB für Antidementiva ausgesprochen willkürlich und wenig praxistauglich ist.

Wie also soll der Begriff des TRB in dieser Studie verstanden werden, welche Definition ist sinnvoll?

In der Pharmakologie wird seit langem der Begriff der „therapeutischen Breite“ verwendet. Darunter versteht man im allgemeinen den Quotienten aus  $ED_{50}$  und  $LD_{50}$ , also das Verhältnis der Dosis, bei der bei 50 % der behandelten Individuen der gewünschte Effekt eintritt, zu der Dosis, bei der 50 % der behandelten Individuen versterben.<sup>74</sup> Es ist einsichtig, dass der Bereich zwischen diesen beiden Dosen trotzdem keineswegs für eine Therapieempfehlung erhalten kann – der Tod von bis zu 50 % der behandelten Patienten ist schließlich völlig inakzeptabel. Sinnvoller ist hier der im englischen Sprachgebrauch verwendete Begriff des *protective index*, bei dem statt der  $LD_{50}$  die  $TD_{50}$  verwendet wird, also die Dosis, bei der bei der Hälfte der Patienten Toxizität zu beobachten ist.<sup>75</sup> Dieses Dosisintervall wäre für eine Therapieempfehlung schon weitaus geeigneter - wobei der Begriff der Toxizität deutlich unklarer ist als der der Letalität, da definiert werden muss, was genau unter „toxisch“ verstanden werden soll, während „letal“ demgegenüber sehr eindeutig ist. Das gleiche gilt für die Effektivität: um eine  $ED_{50}$  zu ermitteln ist zuvor eine Festlegung notwendig, nach welchen Kriterien die Wirksamkeit der Therapie beurteilt werden soll.

Grundsätzlich scheint die Definition der Grenzen eines TRB für Antidementiva auf diese Weise aber vernünftig, es muss lediglich noch statt der Dosis die Wirkstoffkonzentration im pharmakokinetischen Gleichgewicht eingesetzt werden. In diesem Sinne könnte also der TRB für Donepezil verstanden werden als derjenige Konzentrationsbereich, in dem Donepezil bei mindestens 50 % der Patienten wirksam ist ( $EC_{50}$ ), in dem aber bei höchstens 50 % der Patienten toxische Wirkungen zu beobachten sind ( $TC_{50}$ ). Eine solche Festlegung erscheint für die geplante Studie zweckmäßig. Sollte sich in der Pilotstudie zeigen, dass dieses Konzentrationsintervall sehr groß ist oder die Dosis-Wirkungs-Kurven in der logarithmischen Auftragung relativ flach verlaufen, so würden die Patienten davon profitieren, diese Grenzen gegebenenfalls enger zu wählen, beispielsweise von der  $EC_{75}$  bis zur  $TC_{25}$ .

Welche Parameter geeignet sind, um die Wirksamkeit bzw. Toxizität von Donepezil zu ermitteln und wie deren Auswertung erfolgen soll, soll im Abschnitt „Messwerterhebung“ (2.9.) eingehender diskutiert werden.

## 2.4. Studiendesign

### 2.4.1. Generelle Konzeption

Wie bereits dargelegt soll die Studie angelegt werden als klinisch-pharmakologische Pilotstudie, sie soll offen und einarmig und folglich auch nicht-kontrolliert sein.

### 2.4.2. Anzahl der Studienteilnehmer

Ein entscheidender Aspekt klinischer Studien ist die Anzahl der geplanten Studienteilnehmer. Eine hohe Anzahl von Studienteilnehmern treibt Aufwand und Kosten nach oben und erschwert die Probandenrekrutierung. Eine geringe Anzahl von Studienteilnehmern kommt zwar der Durchführbarkeit entgegen, geht aber aus statistischen Gründen zu Lasten der Aussagekraft der Studie. Da es sich um eine Pilotstudie handeln soll wird die Teilnehmerzahl im niedrigen zweistelligen Bereich angesiedelt und auf 20 Patienten festgelegt. Ein Ausscheiden einzelner Patienten aus verschiedenen Gründen muss immer berücksichtigt werden, sollte aber keinesfalls ein Viertel überschreiten, so dass in die Endauswertung immer noch mindestens 15 Patienten eingehen sollten. Diese Zahl wird als ausreichend groß angesehen, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten. Die Festlegung auf eine bestimmte Zahl bleibt bis zu einem gewissen Grad zwar immer willkürlich, 20 Studienteilnehmer scheinen aber ein vernünftiger Kompromiss zwischen dem Wunsch nach einer ausreichenden Datenmenge und dem Wunsch nach einer praktikablen Studiendurchführung.

### 2.5. Prüfintervention und Visitenplanung

Ein weiterer Bestandteil des Prüfplans ist die Beschreibung der vorgesehenen Behandlung bzw. Untersuchungen als auch die Festlegung eines Zeitplans, nach der diese erfolgen sollen. Als Prüfpräparat wurde Donepezil festgelegt, dessen Wirkmaximum nach bisherigen Studien oberhalb einer Plasmakonzentration von 30 ng/mL liegen dürfte. Ein Konzentrationsbereich, oberhalb dessen verstärkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten ist bislang nicht beschrieben. Es gibt aber Hinweise, dass oberhalb von 50 ng/mL keine wesentliche Wirkungssteigerung mehr erfolgen dürfte. Die empfohlene Höchstdosis für Donepezil liegt laut Fachinformation bei 10 mg pro Tag. Bei dieser Dosierung sollten aufgrund der zu erwartenden Streuung Konzentrationsbereiche von etwa 20 ng/mL bis 34 ng/mL erreicht werden (Gl. 1). Wie bereits erwähnt wird in der Praxis jedoch eine weit stärkere Streuung festgestellt, die sowohl Untergrenze als auch Obergrenze des mutmaßlichen TRB einschließen würde. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Donepezil ist erst nach etwa zweiwöchiger Medikamenteneinnahme mit einem Erreichen des pharmakokinetischen Gleichgewichts zu rechnen. Abweichend von den Empfehlungen in den Fachinformationen, denen zufolge eine Dosiserhöhung auf 10 mg pro Tag frühestens nach einmonatiger Behandlung mit 5 mg pro Tag erfolgen sollte, ist eine Erhöhung auf eine Tagesdosis von 10 mg bereits nach zwei Wochen zweckmäßiger: da die Untersuchung der Wirksamkeit und

Verträglichkeit von Donepezil bei einer Erhaltungsdosis von 10 mg/d Gegenstand der Studie sein soll, scheint es angebracht, diesen Zustand möglichst zügig herzustellen. Eine Erhöhung erst „nach Feststellung erster Zeichen eines Behandlungserfolges“, wie in den Fachinformationen empfohlen, ist nicht erforderlich. Dies wäre sogar kontraindiziert, denn Ausgangspunkt der Studie ist ja schließlich nicht zuletzt die Hypothese, dass bei einigen Patienten ein Behandlungserfolg gerade aufgrund einer zu geringen Dosierung nicht beobachtet werden kann, so dass ein ausbleibender Therapieerfolg kein Anlass für einen Therapieabbruch sondern vielmehr für eine Dosiserhöhung sein sollte.

Der Donepezilspiegel ist der entscheidende Parameter der Studie und sollte daher relativ engmaschig überwacht werden. Sinnvoll ist eine monatliche Blutentnahme und im ersten Monat – in dem ja auch die Dosiserhöhung erfolgt – sogar halbmonatlich. Begleitmedikamente und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen sind bei jedem Blutentnahmetermin zu erfragen. Die später noch genauer festzulegenden Wirksamkeitsparameter, die die Effektivität der Medikation beurteilen lassen sollen, sollen anfangs in kürzeren, später in etwas längeren Zeitabständen erhoben werden. Dies trägt einerseits dem zeitlichen Aufwand dieser Tests Rechnung und andererseits der Erkenntnis, dass insbesondere in den ersten Wochen einer antidementiven Therapie deutliche Verbesserungen in Kognitionstests festgestellt wurden, während im weiteren Therapieverlauf wieder eine allmähliche Verschlechterung eintritt. Vor Beginn der Pharmakotherapie müssen selbstverständlich die Ausgangswerte erhoben werden, anschließend soll nach einem, drei und schließlich sechs Monaten eine weitere Erhebung der Wirksamkeitsparameter erfolgen. Eine Gesamtuntersuchungsdauer von sechs Monaten wird von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als geeignet angesehen, um ein Ansprechen auf eine antidementive Therapie beurteilen zu können.<sup>76</sup> In der folgenden Tabelle ist der nach diesen Überlegungen entworfene Zeitplan, der für jeden Patienten insgesamt acht Visiten vorsieht, dargestellt.

	Visite 1 Tag 0	Visite 2 Tag 14	Visite 3 Tag 28	Visite 4 Tag 60	Visite 5 Tag 90	Visite 6 Tag 120	Visite 7 Tag 150	Visite 8 Tag 180
Dosis Donepezil (bis zu dieser Visite)	0/d	5/d	10/d	10/d	10/d	10/d	10/d	10/d
Blutentnahme	X	X	X	X	X	X	X	X
Dokumentation UAWs	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitmedikation dokumentieren	X	X	X	X	X	X	X	X
Erhebung der Wirksamkeitsparameter	X		X		X			X

**Tab. 2** Zeitplan des Studienprotokolls

Die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme ist dafür nicht gegeben, die Patienten können ambulant betreut und zu den jeweiligen Terminen einbestellt werden.

### **2.6. Ein- und Ausschlusskriterien**

Ein weiterer bedeutender Aspekt in der Vorbereitung einer klinischen Studie besteht in der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien, d.h. der Voraussetzungen, die gegeben sein müssen, damit ein Patient an der Studie teilnehmen darf, sowie unter welchen Umständen eine Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden soll. Die Festlegung dieser Kriterien hat unter verschiedenen Gesichtspunkten zu erfolgen, darunter zunächst: welche Kriterien sind aus wissenschaftlicher Sicht sinnvoll und erforderlich, um eine möglichst hohe Aussagekraft der Studie zu gewährleisten und welche Kriterien gestatten es, denkbare Störfaktoren weitestmöglich auszuschließen. Ein weiterer Gesichtspunkt berücksichtigt die Sicherheit und das Wohl der Patienten, so dass formuliert werden muss, für welche Personen eine Studienteilnahme mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko oder einer unverhältnismäßigen Belastung einhergehen könnte. Schließlich muss auch noch beachtet werden, inwiefern die Formulierung einzelner Kriterien die praktische Durchführbarkeit der Studie beeinträchtigt. Diese verschiedenen Gesichtspunkte können nicht selten zu entgegengesetzten Aussagen führen – so wäre beispielsweise der Ausschluss älterer und gebrechlicherer Menschen unter dem Aspekt einer möglichst hohen Patientensicherheit zwar wünschenswert, stünde aber im Konflikt mit dem für eine gute Durchführbarkeit der Studie sinnvollen Wunsch nach einem möglichst großen Patientenkollektiv, ebenso wie mit dem wissenschaftlich begründeten Interesse an der ausdrücklichen Untersuchung älterer Patienten, um aussagekräftige Daten über eben jenen Personenkreis zu erhalten, der üblicherweise mit Antidementiva behandelt wird. Hier gilt es also, die einzelnen Kriterien mit Augenmaß gegeneinander abzuwägen.

Die Untersuchung von Patienten im Alter von über 60 Jahren ist sinnvoll, da nahezu alle Alzheimer-Patienten Teil dieses Personenkreises sind und auch die eingesetzten Medikamente ganz überwiegend in dieser Altersgruppe zum Einsatz kommen. Jüngere Patienten nicht einzuschließen schränkt das Kollektiv potentieller Studienteilnehmer daher kaum ein. Diese Begrenzung ist jedoch sinnvoll, da Alzheimer-Patienten, die schon vor dem 60. Lebensjahr erkranken, häufig eine deutliche genetische Veranlagung tragen, die zu dem besonders schweren Verlauf führt. Dieser Subtyp ist nicht repräsentativ für das Gros der Alzheimer-Patienten und stellt damit eine mögliche Störgröße für die Studie dar. Desweiteren erübrigen

sich durch diese Altersbegrenzung weitere Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft bei Patientinnen, da dieser Altersbereich als postmenopausal anzusehen ist. Die Diagnose einer Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ ist aus wissenschaftlichen und ethischen Gründen selbstverständlich zwingende Voraussetzung für die Behandlung mit Medikamenten gegen diese Erkrankung und soll nach den hierfür üblichen Kriterien – die Klinik, Labor und Bildgebung einschließen – erfolgen.

Dass nur Patienten eingeschlossen werden dürfen, für die ohnehin eine Behandlung mit Donepezil vorgesehen ist, soll dem ethisch bedeutsamen Punkt Rechnung tragen, dass kein Patient durch die Teilnahme an der Studie ein Medikament erhalten soll, als auch ohne eine Studienteilnahme.

Das Gebot, die Studienpatienten keinem erhöhten Gesundheitsrisiko auszusetzen bedingt eine Vielzahl weiterer Ausschlusskriterien, die sich durch die Anwendungsbeschränkungen in den Fachinformationen zu Donepezil ergeben und einzeln im Studienprotokoll aufgeführt werden müssen.

Ebenso ausgeschlossen werden müssen Patienten mit vorbekannten psychiatrischen Erkrankungen, da sich deren Symptome oftmals mit denen einer Demenzerkrankung überlagern können (z.B. Pseudodemenz bei Depressionen) und so zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

Vom wissenschaftlichen Standpunkt macht es ferner Sinn, Patienten von der Studie auszuschließen, die einen oder mehrere Schlaganfälle bzw. TIAs (transitorische ischämische Attacken) in der Anamnese aufweisen, da es das Vorliegen dieser Vorerkrankungen sehr wahrscheinlich macht, dass die Demenzsymptomatik teils bzw. erheblich vaskulär bedingt ist und keine reine Alzheimer-Erkrankung sondern bestenfalls eine Mischform vorliegt. Daher ist es sinnvoll, Patienten mit erheblichen vaskulären Schädigungen vorsorglich von der Studie auszuschließen, um zu vermeiden, dass fälschlicherweise auch an anderen Demenzformen erkrankte Patienten aufgenommen werden.

Die Einnahme zentral wirksamer Medikamente – insbesondere Neuroleptika, Antidepressiva, Medikamente gegen Morbus Parkinson und zumindest zeitlich beschränkt auch Sedativa – muss ausgeschlossen werden, um Störfaktoren bei der Erhebung der Wirksamkeitsparameter zu vermeiden.

Aus praktischen Gründen sind Patienten mit terminalen, bösartigen Erkrankungen von der Studie auszuschließen, da es bei ihnen innerhalb der geplanten Studiendauer von sechs Monaten nicht unwahrscheinlich ist, dass ein Studienabbruch nötig wird.

Der Ausschluss von Patienten aus der Studie, die aus irgendeinem Grund nicht adäquat an den vorgesehenen Testungen teilnehmen können – denkbar ist hier Analphabetismus oder ein stark eingeschränktes Sehvermögen – erklärt sich von selbst.

Der letzte Punkt schließlich, der einen Ausschluss nach ärztlichem Ermessen ermöglicht, soll der Tatsache Rechnung tragen, dass im Einzelfall die Teilnahme eines Patienten aus ethischen Gründen abzulehnen sein kann, selbst wenn keines der anderen Ausschlusskriterien erfüllt ist.

### **2.7. Aufklärung und Einwilligung**

Um die Patienten zu schützen und die beteiligten Forscher rechtlich abzusichern, ist eine umfassende Aufklärung und die Abgabe einer Einverständniserklärung seitens der Studienteilnehmer unabdingbar. Als Grundlage hierfür kann ein Musterformular genutzt werden, das vom Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg zur Verfügung gestellt wird. Der auf die hier konkret geplante Studie angepasste Aufklärungsbogen und die entsprechende Einverständniserklärung zählen zwar nicht zum Studienprotokoll im engeren Sinne, werden aber für die Vorlage bei der Ethikkommission benötigt und werden daher im Rahmen dieser Arbeit im Anhang des Studienprotokolls aufgeführt.

### **2.8. Abbruchkriterien**

Die Abbruchkriterien sind nach wissenschaftlichen als auch nach ethischen Gesichtspunkten festzulegen. Naheliegend ist ein Studienabbruch bei Rückzug der Einverständniserklärung seitens des Patienten oder seines Betreuers, ferner wenn die Notwendigkeit entsteht, das Antidementivum abzusetzen – beispielsweise bei sehr starken Nebenwirkungen – oder schließlich wenn nachträglich eines der Ausschlusskriterien erfüllt wird.

Sollte es aufgrund erheblicher Nebenwirkungen zum Studienabbruch kommen, sollten die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten dennoch in die Studie einfließen dürfen. Gerade für die Ermittlung von Konzentrations-Toxizitätsbeziehungen ist es von Interesse, welcher Donepezil-Plasmaspiegel bei solchen Patienten vorliegt. Eine letztmalige Blutabnahme zu diesem Zweck sollte zulässig sein, bedarf dennoch selbstverständlich der Einwilligung des Patienten.

### 2.9. Messwerterhebung

#### 2.9.1. Beurteilung des Krankheitsverlaufs anhand geeigneter Testverfahren

##### 2.9.1.1. Grundsätzliche Schwierigkeiten

Die objektive Beurteilung des Verlaufs einer Demenzerkrankung und dementsprechend auch der Wirksamkeit eines Antidementivums ist keineswegs trivial. Eine ganze Reihe unterschiedlicher – und nicht zwangsläufig voneinander abhängiger – Parameter käme hierfür in Frage: Gedächtnisverlust, Wesensveränderungen, Beeinträchtigung in der Alltagsbewältigung, neuroanatomische oder histologische Veränderungen, subjektives Befinden, der Eindruck auf Dritte bis hin zur Mortalität oder gar den anfallenden Pflegekosten. Jeder dieser Bereiche wird durch das Fortschreiten einer Demenzerkrankung in individuell unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst und eine antidementive Therapie strebt Verbesserungen in all diesen Bereichen an. Eine umfassende Beurteilung dieser Aspekte würde allerdings den Rahmen jeder größeren klinischen Studie sprengen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) betrachtete bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern in der Therapie der Alzheimer Demenz allerdings nicht weniger als zehn unterschiedliche Therapieziele, die in die Gesamtbewertung eingingen.<sup>77</sup> Die entsprechenden Daten wurden allerdings aus einer Vielzahl unterschiedlicher Studien zusammengetragen, die jeweils nur einzelne Aspekte des Krankheitsverlaufs untersuchten. In den vergangenen Jahren wurden Anstrengungen unternommen, eine Auswahl einiger aussagekräftiger und gut dokumentierbarer Parameter festzulegen, um eine Vergleichbarkeit von Studien, die sich mit dem Verlauf von Demenzerkrankungen befassen, zu erreichen. Ein abschließender Konsens über einheitliche Testverfahren zur objektiven Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Alzheimer-Patienten steht allerdings auch heute noch aus.<sup>78</sup> Die EMA hat 2008 jedoch Effektivitätskriterien für Demenztherapien festgelegt, die hier als wichtige Richtlinie angesehen werden können. Demzufolge sollten die symptomatischen Verbesserungen in drei Bereichen bewertet werden: im Bereich der Kognition, wie sie durch objektive Tests gemessen werden kann; in der Alltagsbewältigung („activities of daily life“) und in der Veränderung des klinischen Gesamteindrucks („overall clinical response“).<sup>79</sup> Dabei gelte es, Variablen festzulegen, anhand derer primäre Endpunkte für die Erfüllung der ersten beiden Kriterien definiert werden könnten, sowie einen sekundären Endpunkt für die Verbesserung des Gesamteindrucks.

Im Rahmen einer Studie zur Wirksamkeit von Antidementiva sollten daher diese Aspekte berücksichtigt werden. Für die Erfassung dieser drei Bereiche stehen wiederum eine Vielzahl mehr oder weniger etablierter Testbatterien zur Verfügung, am populärsten darunter wahrscheinlich die Mini-Mental State Examination (MMSE), die unter anderem auch zur Einteilung in die drei Schweregrade der Alzheimer Demenz herangezogen wird (leicht: 21-25, mittelschwer: 10-20 oder schwer: < 10 von 30 Punkten).<sup>80</sup> Für eine zufriedenstellende Beurteilung des Krankheitsverlaufs im Rahmen klinischer Studien ist sie alleine allerdings zu grob.

Wie bereits in Tab. 2 dargestellt, sollen diese Wirksamkeitsparameter insgesamt viermal je Patient erhoben werden: zu Studienbeginn werden die Ausgangswerte bestimmt, weitere Tests erfolgen dann nach einem Monat, nach drei und nach sechs Monaten.

### 2.9.1.2. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit

Für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit stehen verschiedene Tests zu Verfügung. Sowohl in der Regensburger als auch der Nürnberger Gedächtnisambulanz wird häufig die CERAD-NP-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychologische Testbatterie) verwendet, die sich aus einer Reihe von Untertests – darunter auch die MMSE - zusammensetzt und unterschiedliche kognitive Teilbereiche (Gedächtnis, Sprache, Praxie, Orientierung) erfasst.<sup>81</sup> Weitere etablierte Verfahren zur Untersuchung der Kognition sind der SKT (Syndrom Kurztest) sowie der ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale). Inhaltlich ergänzen sich diese Tests teilweise, andererseits überlappen sie auch in etlichen Punkten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Durchführung der CERAD-NP-Testbatterie, die häufig in Routineuntersuchungen zum Einsatz kommt, erlernt und erprobt. Aufgrund der leichten Durchführbarkeit wurde der CERAD-NP zunächst als Wirksamkeitsparameter in Betracht gezogen. Da er jedoch aus zahlreichen Untertests mit einzelnen Punktzahlen besteht und es – trotz gewisser Bestrebungen<sup>82</sup> – bisher keine „CERAD-Gesamtpunktzahl“ gibt, die als Wirksamkeitsparameter für den Verlauf von Alzheimererkrankungen ausreichend etabliert wurde, wären gewisse Probleme bei der Auswertung abzusehen. Hier zeigt sich der ADAS-cog überlegen, der letztlich einen einzigen Wert liefert, dessen Differenz zu seinem Ausgangswert sich bequem in Zusammenhang mit den Plasmakonzentrationen eines Wirkstoffs setzen ließe. Außerdem kommt der ADAS-cog in nahezu allen neueren Studien, die sich mit der Effizienz von Antidementiva bei Morbus Alzheimer beschäftigen, als der wesentliche Wirksamkeitsparameter zum Einsatz, obgleich er – wie andere Tests allerdings

auch – darunter leidet, nicht intervall- sondern lediglich ordinalskaliert zu sein.<sup>83</sup> Die Heranziehung von Punktwertdifferenzen zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs ist bei Patienten mit unterschiedlichen Ausgangspunktwerten daher grundsätzlich problematisch, wird aber dennoch verbreitet praktiziert. Aufgrund dieser Verbreitung bleibt der ADAS-cog dennoch die Methode der Wahl bei der Beurteilung der Kognition – insbesondere wenn eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien möglich sein soll - und ist daher dem CERAD-NP vorzuziehen.

Für die im Abschnitt *Studienziel und -hypothese* geforderte Bestimmung der Wirksamkeit von Donepezil, genauer gesagt der EC<sub>50</sub>, ist es vonnöten, ein Wirksamkeitskriterium festzulegen, bei dessen Erfüllung Wirksamkeit festgestellt wird, und bei dessen Nichterfüllung Wirksamkeit verneint wird. Diese Festlegung muss bis zu einem gewissen Grad willkürlich erfolgen. Nach Sichtung verschiedener Studien<sup>84,85,86</sup> hierzu wird aber als sinnvoll erachtet, als Wirksamkeitskriterium eine Verbesserung des ADAS-cog-Testergebnisses um mindestens 3 Punkte verglichen mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn festzusetzen. Da durch Donepezil im Mittel eine Verbesserung von maximal etwa 4 Punkten erreicht werden kann und bei einer 75 %-igen Hemmung der AChE eine Verbesserung von im Mittel etwa 3 Punkten möglich ist,<sup>87</sup> scheint es vernünftig, von einer Wirksamkeit der Pharmakotherapie zu sprechen, wenn dieser Zielbereich erreicht wird, sprich eine Verbesserung um 3 oder mehr Punkte beobachtet wird. Eine Verbesserung um im Mittel 2 Punkte – entsprechend einer Enzymhemmung von etwa 50 % – könnte zwar auch schon als eine gewisse Wirksamkeit angesehen werden. Zweck dieser Studie ist aber die Etablierung eines TRB mit möglichst optimaler Wirkung von Donepezil, und die ist bei dieser geringfügigen Verbesserung noch nicht gegeben. Eine Verbesserung von 4 Punkten zu fordern schiene dagegen ein zu strenges Wirksamkeitskriterium, denn im Mittel ist dieser Wert gerade einmal bei vollständiger Enzymhemmung zu erwarten, die sich in der Praxis nur durch die Verabreichung eines vielfachen der gängigen therapeutischen Dosis bewerkstelligen ließe.

Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung im Laufe der Zeit ist die Verbesserung der Punktzahl im ADAS-cog allerdings nur vorübergehend. Daher muss immer berücksichtigt werden, dass die Punktzahlverbesserungen nicht zeitlich unabhängig sind. Nach derzeitigem Wissensstand ist die Verbesserung aber bis zu einem halben Jahr einigermaßen stabil und fällt erst dann wieder deutlich ab, so dass bei der geplanten Studiendauer von 180 Tagen diese Form der Wirksamkeitsbeurteilung voraussichtlich angewendet werden kann.

### 2.9.1.3. Veränderungen in der Alltagsbewältigung

Für die Erfassung der Alltagsbewältigung existieren verschiedene Testverfahren, darunter sind der B-ADL (Bayer - Activities of Daily Living) als auch der ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living) etabliert, zwischen denen keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Im Rahmen der geplanten Studie wurde sich aus praktischen Gründen für den B-ADL entschieden, da dieser Test in Nürnberg regelmäßig durchgeführt wird.

### 2.9.1.4. Veränderung des Gesamteindrucks

Der globale Gesamteindruck ist ein ausgesprochen subjektiver Wirksamkeitsparameter, mit dem der Untersucher beurteilt, wie sich der Patient seit der letzten Untersuchung entwickelt hat. Dennoch hat er in der Beurteilung des Verlaufs der Alzheimer Demenz seinen festen Platz. Eine gängige Skala hierfür ist die CGI (Clinical Global Impression). Etwas umfassender und aussagekräftiger ist allerdings der CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes), dem aus diesem Grund hier der Vorzug vor dem CGI gegeben wird.

### 2.9.1.5. Statistische Bewertung der Arzneimittelwirkung

Die Auswertung soll analog zu den in der Pharmakologie gebräuchlichen Konzentrations-Wirkungskurven erfolgen: auf der Abszisse erfolgt also die logarithmische Auftragung der gemessenen Plasmaspiegel, auf der Ordinate wird lediglich angegeben, ob diese Dosis wirksam war oder nicht. In diese Beurteilung soll entsprechend der Ausführung in 2.9.1.2. zunächst nur das Abschneiden im ADAS-cog einfließen. In diese Auftragung kann dann mittels logistischer Regression eine sigmoidale Kurve gelegt werden, aus der sich dann die  $EC_{50}$  ablesen lässt. Statistische Methoden zur Ermittlung der Signifikanz bzw. des Bestimmtheitsmaßes der so ermittelten Kurve sind bekannt. Die Berechnung und Auswertung sollte unter Hinzuziehung eines Statistikers erfolgen.

Da es sich hier um eine Pilotstudie handelt, sollen aber auch noch die übrigen oben genannten und in der Alzheimerforschung etablierten Wirksamkeitsparameter (B-ADL, MMSE, CDR-SB) erhoben werden, um nach Studienabschluss beurteilen zu können, inwiefern auch sie für die Wirksamkeitsbewertung herangezogen werden können oder müssen. Außerdem wird dadurch sichergestellt, dass die erhaltenen Daten mit der gegenwärtigen Literatur vergleichbar sein werden.

### 2.9.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Toxizität

Für die Beurteilung der Toxizität von Antidementiva existiert im Gegensatz zur Wirksamkeitsbestimmung kein standardisierter Test. Daher wird für die geplante Studie ein eigenes Verfahren zur Toxizitätsbestimmung vorgeschlagen: für die Compliance und die Fortsetzung der pharmakotherapeutischen Behandlung ist von wesentlicher Bedeutung, wie belastend unerwünschte Arzneimittelwirkungen subjektiv vom Patienten empfunden werden. Deshalb soll für die Bewertung der Toxizität das Ausmaß der subjektiv wahrgenommenen Belastung durch die Patienten herangezogen werden. Toxizität soll also in diesem Sinne bei einem Patienten vorliegen, der unter den UAW deutliche Nebenwirkungen beklagt oder bei dem aufgrund der UAW ein Therapieabbruch erforderlich wird, während bei einem Patienten, der keinerlei UAW beklagt oder nur leichte Beschwerden empfindet, keine Toxizität im Sinne des TRB angenommen wird. Diese vom Patienten leicht zu erfragende Information wird dann analog zum Konzentrations-Wirkungsdiagramm in ein Konzentrations-Toxizitätsdiagramm eingetragen, aus dem mittels logistischer Regression eine sigmoidale Kurve errechnet werden kann, an deren Wendepunkt die  $TC_{50}$  abgelesen werden kann.

Inwiefern sich ein solches Vorgehen wirklich eignet, um für die Festlegung der Obergrenze des TRB herangezogen zu werden, ist nicht sicher. So ist es denkbar, dass Patienten bereits über deutliche Nebenwirkungen klagen, obwohl sich diese objektiv nicht feststellen lassen. Oder umgekehrt, dass Patienten, die „hart im Nehmen“ sind, ärztlicherseits kaum mehr zu vertretende Nebenwirkungen dennoch als „leicht“ einstufen. Da das subjektive Patientenbefinden – egal, ob es objektiv zutrifft oder nicht – für die Behandlung aber stets von entscheidender Bedeutung ist, scheint diese Form der Toxizitätsbewertung trotzdem angemessen. Zudem handelt es sich bei der geplanten Studie um eine Pilotstudie, deren Ziel nicht zuletzt darin besteht, die hier vorgeschlagene Vorgehensweise kritisch zu hinterfragen und ggf. zu verbessern.

Aus diesem Grund sollen sämtliche auftretenden UAW auch einzeln dokumentiert werden – einschließlich dem Datum des ersten Auftretens, dem Zeitraum des Andauerns der Beschwerden und deren Ausmaß sowie ihr mutmaßlicher Zusammenhang zur Medikation. Ebenso sollen zu jedem Untersuchungszeitpunkt die Vitalparameter – Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz – erhoben werden. Für diese Erfassung soll ein eigener Fragebogen zur Verfügung stehen, der eine zügige, standardisierte Befragung der Patienten ermöglichen soll und mit dem die unter Acetylcholinesterasehemmern häufig auftretenden Nebenwirkungen abgefragt werden sollen. Diese Daten sollen nicht unmittelbar zur Bestimmung des TRB

herangezogen werden, sie sind aber erforderlich, um nach Abschluss der Studie Verbesserungsmöglichkeiten der Methodik und die Praxistauglichkeit der oben beschriebenen Toxizitätsbewertung diskutieren zu können.

### 2.9.3. Laborwerte

Die zu festgelegten Zeitpunkten abzunehmenden Blutproben können eingefroren werden und zu einem späteren Termin in der Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg bestimmt werden. Hierfür wurde von *Köber* ein geeignetes, rasches und kostengünstiges Messverfahren etabliert.<sup>88</sup>

### 2.10. Auftraggeber

Die Angabe des Auftraggebers im Studienprotokoll ist ebenfalls eine formale Notwendigkeit. Sofern sich nicht doch noch ein Sponsor für die Studie findet, soll hier die Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg angegeben werden.

### 2.11. Teilnehmende Prüfzentren und Prüfer

In Studienprotokollen werden die beteiligten Wissenschaftler namentlich aufgeführt. Sofern es sich um eine multizentrische Studie handelt, werden auch alle beteiligten Prüfzentren angegeben. Die Abteilung für Klinische Pharmakologie der Klinik für Psychiatrie der Universität im Bezirksklinikum Regensburg hat in der Vergangenheit gute Erfahrungen bei Kooperationen mit der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums Nürnberg Nord gemacht. Die Frage nach dem Interesse an einer Beteiligung an der Studie wurde sowohl von der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Nürnberg Nord – ein akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg – als auch von der psychiatrischen Abteilung des Universitätsklinikums Regensburg bejaht. Die daher angedachte Durchführung als bizenrische Studie bietet den Vorteil einer zügigeren Rekrutierung der festgelegten Patientenzahl. Außerdem wurde bei der Vorbereitung dieses Studienprotokolls deutlich, dass jeder der konsultierten Wissenschaftler das Projekt aus einem anderen Blickwinkel betrachtet, andere Schwerpunkte setzt und bei der kritischen Auseinandersetzung mit Fragen des Studiendesigns unterschiedliche Standpunkte vertritt. Bestandteil der hier vorliegenden Arbeit war daher unter anderem die Integration dieser verschiedenen Meinungen in ein stimmiges Studienprotokoll, wobei es durchaus als bereichernd empfunden wurde, sehr unterschiedliche Vorschläge zu erhalten. Es wird daher

befürwortet, mit dem Klinikum Nord ein zweites Prüfzentrum – neben dem Bezirksklinikum Regensburg – an der Durchführung der Studie zu beteiligen und so von der Erfahrung und Fachkenntnis einer größeren Zahl von Wissenschaftlern zu profitieren. Dabei werden Fachärzte aus dem Bereich der Psychiatrie ebenso beteiligt sein wie Wissenschaftler aus den Bereichen Pharmakologie und Psychologie. Die Namen und Tätigkeitsfelder können im Einzelnen dem Studienprotokoll entnommen werden. Sämtliche Tätigkeiten im Rahmen der Studie werden von einem der im Prüfplan aufgeführten Wissenschaftler überwacht, die konkrete Durchführung einzelner Aufgaben – wie etwa die Blutentnahmen oder die Bestimmung der Donepezilkonzentration der Blutproben – kann aber auch von entsprechend eingearbeiteten und betreuten Studentischen Hilfskräften oder Doktoranden übernommen werden.

### **2.12. Finanzierung**

Auch die Angabe der voraussichtlichen Finanzierung ist Inhalt eines Prüfplans. In einem frühen Planungsstadium war aufgrund bestehender Kontakte eine Kooperation mit bzw. eine finanzielle Förderung durch die Firma Lundbeck, die das Antidementivum Memantin unter dem Handelsnamen Ebixa<sup>®</sup> vertreibt, angestrebt worden. Ein erweiterter finanzieller Spielraum – beispielsweise für die Bezahlung einer Studentischen Hilfskraft – würde die praktische Durchführung der Studie sehr erleichtern. Da der Pharmahersteller sich auf Anfrage jedoch zunächst zurückhaltend äußerte und Ebixa<sup>®</sup> aus bereits erwähnten Gründen ohnehin als wenig geeignetes Studienpräparat eingestuft werden musste, wurde das Vorhaben einer Zusammenarbeit wieder verworfen. Gegenwärtig ist keine Fremdfinanzierung in Aussicht, so dass entstehende Kosten aus Hausmitteln der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg finanziert werden sollen.

### **2.13. Anlagen**

Der Zeitplan für die Studie und das Formular für die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden den Anforderungen entsprechend gestaltet und sind dem Studienprotokoll beigelegt. Gleiches gilt für die Patientenaufklärung als auch für die Einwilligungserklärung, für die vom Zentrum für Klinische Studien des Universitätsklinikums Regensburg zur Verfügung gestellte Musterformulare verwendet und den Bedürfnissen der Studie entsprechend umformuliert werden konnten.

### 3. Patientenrekrutierung

Patienten mit Verdacht auf eine Demenzerkrankung werden üblicherweise zur genaueren Abklärung von niedergelassenen Ärzten in die regionalen Gedächtnisambulanzen – hier also die in Regensburg bzw. Nürnberg – überwiesen. Dort erfolgt eine umfassende Diagnostik, die bildgebende Verfahren und psychometrische Tests einschließt. Wird dort die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ gestellt, erfolgt eine Therapieempfehlung an den behandelnden niedergelassenen Arzt, der dann die Pharmakotherapie einleitet. In der Gedächtnisambulanz erfolgen Kontrollen in mehrmonatigem Abstand.<sup>89</sup>

Für die hier geplante Studie hätte die Patientenrekrutierung unmittelbar nach der Diagnosestellung in der Gedächtnisambulanz zu erfolgen. Patienten, die an Morbus Alzheimer leiden, sollten bereits bei Mitteilung der Diagnose über die Möglichkeit einer Studienteilnahme sowie deren Vorteile und Risiken informiert werden. Anschließend können sie sich für einen Eintritt in die Studie entscheiden oder für die standardmäßige Behandlung durch den niedergelassenen Arzt. Im Falle einer Studienteilnahme würde ein Zeitplan für den Patienten erstellt und ein Termin für die Eingangsvsiste und die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vereinbart. Die Einleitung der Pharmakotherapie bzw. die Verschreibung von Donepezil würde dann ab der Eingangsvsiste in der Gedächtnisambulanz gemäß dem Zeitplan im Studienprotokoll erfolgen.

### 4. Durchführung der Studie

Es wird noch zu klären sein, inwiefern bestehende Strukturen für die Durchführung der Studie genutzt werden können. Die Einbestellung der Patienten könnte möglicherweise durch das Personal der Gedächtnisambulanzen erfolgen und die Eingangsuntersuchung muss ohnehin von einem approbierten Arzt – sinnvollerweise einer der an der Studie beteiligten Fachärzte in den Gedächtnisambulanzen – durchgeführt werden. Eine Reihe anderer Tätigkeiten – darunter die Bestimmung des Donepezilspiegels im Labor, die Abnahme der Blutproben und auch die Durchführung der testpsychologischen Verfahren sowie die Auswertung der erhobenen Daten – könnte durch eine entsprechend eingearbeitete Studentische Hilfskraft durchgeführt werden. Eine kostensparende Möglichkeit wäre es, diese Aufgaben zum Inhalt einer medizinischen Doktorarbeit zu machen. Allerdings ist der voraussichtliche Aufwand erheblich: bei 20 Patienten kommt nach Berechnungen von Dr. Lehfeld, dem leitenden Psychologen der Gedächtnissprechstunde des Klinikums Nord in Nürnberg, bereits eine reine Arbeitszeit von

ca. 240 Stunden zusammen<sup>90</sup> – worin die Durchführung der Laboranalytik und die Auswertung der Daten noch nicht enthalten sind. Problematisch ist dabei auch die bizenrische Anlage der Studie, denn der finanzielle und zeitliche Aufwand der entstünde, wenn z.B. ein einzelner Doktorand alle Patienten in beiden Studienzentren betreuen müsste, wäre – aufgrund der häufigen Fahrten – nochmals um ein vielfaches höher und (wenn überhaupt) nur im Rahmen eines Freisemesters denkbar. Die praktikabelste Lösung scheint daher, einen medizinischen Doktoranden in Regensburg und einen weiteren in Nürnberg arbeitsteilig mit diesen Aufgaben zu betrauen. Dazu wäre es erforderlich, einen Professor in Nürnberg zu finden, der sich bereit erklärt, formal die Betreuung für den Doktoranden aus Nürnberg zu übernehmen. Alternativ wäre zur Durchführung der testpsychologischen Verfahren die Anstellung eines Nürnberger Psychologiestudenten als Studentische Hilfskraft denkbar, lediglich die Blutabnahmen müssten dann durch das medizinische Personal der Gedächtnisambulanzen erfolgen. Die Anleitung und Koordination der Studie soll aber zentral aus der Pharmakologischen Abteilung der Psychiatrie in Regensburg erfolgen. Der Schwerpunkt bei der Patientenrekrutierung könnte dann in Nürnberg gelegt werden, während in Regensburg eine geringere Patientenzahl gestellt wird und dafür vorrangig die Analytik und Auswertung erfolgt. Darüber hinaus steht in Regensburg eine study nurse zur Verfügung, die einen Teil der organisatorischen Arbeit übernehmen könnte.

### 5. Statistische Analyse und Publikation

Das Zentrum für Klinische Studien der Universität Regensburg bietet eine statistische Beratung bzw. Hilfestellung bei der statistischen Auswertung von Studiendaten an. Insbesondere die Durchführung der logistischen Regression in den Konzentrations-Wirkungs- bzw. Konzentrations-Toxizitätsdiagrammen sowie die Ermittlung von Signifikanz und Bestimmtheitsmaß sollten unter Einbindung eines erfahrenen Statistikers erfolgen.

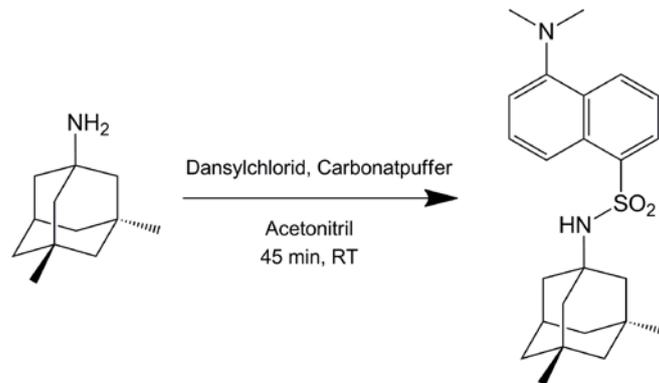
Die Studienergebnisse sollen auf Fachtagungen präsentiert bzw. in entsprechenden Fachjournalen sowie im Rahmen medizinischer Doktorarbeiten publiziert werden.

### 6. Bestimmung der Blutkonzentration von Memantin

#### 6.1. Methodik

Der analytische Nachweis von Memantin stellt eine besondere Herausforderung dar, denn das Molekül verfügt als aliphatisches Amin über keinerlei funktionelle Gruppe, die im gut

zugänglichen UV-Bereich zwischen 200 und 400 nm absorbiert, ganz im Gegensatz zu den anderen im Einsatz befindlichen Antidementiva, die alle ein aromatisches System besitzen (Abb. 4). Zur Umgehung dieses Problems entwickelte Köber ein spezielles Verfahren, das sich an einer Methode orientiert, die in der Lebensmittelchemie regelmäßig für den Nachweis von Aminen eingesetzt wird:<sup>91</sup> Das zu bestimmende Molekül wird vor der Analyse durch Dansylierung an der Aminogruppe derivatisiert (Abb. 7) und verfügt dann über einen Chromophor, der mit einem UV Detektor leicht nachweisbar ist.



**Abb. 7** Dansylierung von Memantin

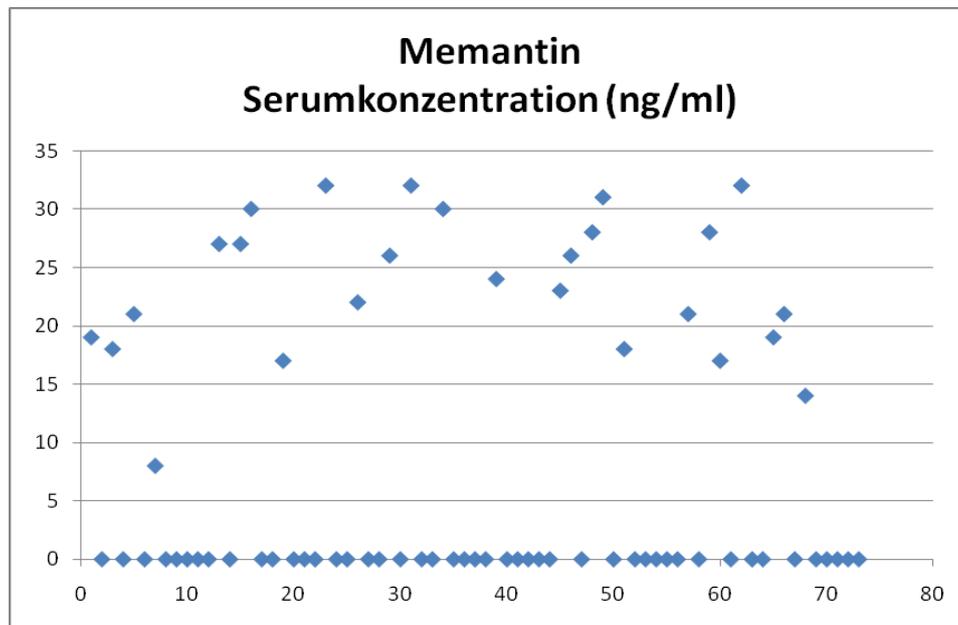
Diese Derivatisierung ist selbstverständlich nicht unmittelbar mit dem Patienten- bzw. Probandenserum möglich. Zuvor muss das Memantin über eine Festphasenextraktion von einem Großteil der übrigen Inhaltsstoffe der zu untersuchenden Seren abgetrennt werden. Das so vorgereinigte Memantin wird mit einem Überschuss des Derivatisierungsreagenzes versetzt und kann dann ohne weitere Zwischenschritte nach kurzer Reaktionsdauer und Abzug des Lösemittels direkt an der HPLC bestimmt werden.

Der Chromatographiesäule nachgeschaltet ist ein UV-Diodenarray-Detektor, der an vier verschiedenen Wellenlängen gleichzeitig misst. Dadurch wird sichergestellt, dass keine Messfehler aufgrund eventueller Überlagerung des Signals durch Verunreinigungen auftreten, denn die Kontrolle durch die übrigen Kanäle würde eine solche Überlagerung „enttarnen“, da eine Verunreinigung mit zufällig gleicher Retentionszeit wie das dansylierte Memantin zumindest ein anderes UV-Spektrum besitzen sollte.

Die Messmethode wurde für den Routineinsatz entwickelt und validiert, analoge Verfahren für den Nachweis von Rivastigmin, Galantamin und Donepezil stehen ebenfalls in der Abteilung für Klinische Pharmakologie am Bezirksklinikum Regensburg zur Verfügung. Aufgrund des Wegfalls der Derivatisierung sind diese drei Wirkstoffe sogar noch leichter zu bestimmen.

## 6.2. Grafische Darstellung der Messergebnisse

Die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung wurden für alle 73 gemessenen Blutproben in der folgenden Darstellung eingetragen (Abb. 8).



**Abb. 8** Grafische Darstellung der erhaltenen Messwerte

In 26 der 73 Proben konnte Memantin nachgewiesen werden, die Serumkonzentrationen lagen dabei im Bereich von mindestens 8 und höchstens 32 ng/mL. 47 Proben enthielten kein Memantin.

## 6.3. Beurteilung der gemessenen Memantinspiegel

Die Ergebnisse der Memantinmessungen zeigen, dass rund ein Drittel der Probanden Memantin eingenommen hatte, während die übrigen Amisulprid oder Placebo erhalten hatten. Der zu erwartende Memantinspiegel im pharmakokinetischen Gleichgewicht lässt sich bei einer gegebenen Erhaltungsdosis anhand der Formel für den dosisbezogenen Referenzbereich berechnen (Gl. 1).

Setzt man in die Gleichung die Literaturwerte für die Bioverfügbarkeit<sup>92</sup> und für die totale Clearance<sup>93</sup> von Memantin ein, so erhält man für eine Tagesdosis von 20 mg des Wirkstoffs Memantin in Form seines Hydrochlorids ( $\tau = 24$  h,  $D_e = 20$  mg,  $f = 0.83$ ,  $F = 1$ ,  $Cl_t = 7245 \pm 3726$  mL/h) einen Wert von  $c$  (Memantin, 20 mg) = 63.0 – 196.6 ng/mL.

Nun liegen die gemessenen Memantinspiegel mit Werten von 8 – 32 ng/mL deutlich unterhalb dieses dosisbezogenen Referenzbereichs. Das überrascht nicht, denn das Erreichen dieser pharmakokinetischen Gleichgewichtskonzentration wäre erst nach einer täglichen Einnahme von Memantin über 5 Plasmahalbwertszeiten hinweg zu erwarten. Damit kann – aufgrund der Plasmahalbwertszeit von 60-80 h, wie sie für Memantin angegeben wird<sup>94</sup> – frühestens nach 13 Tagen regelmäßiger Einnahme gerechnet werden.

Da die Probennummern verblindet waren ist es nicht möglich gewesen, bestimmte Wertetripel von  $t_1$ ,  $t_2$  bzw.  $t_3$  einzelnen Patienten zuzuordnen und zeitliche Konzentrationsverläufe darzustellen. Ebenso ist der zeitliche Abstand zwischen  $t_1$ ,  $t_2$  und  $t_3$  nicht bekannt. Aus den Messwerten lässt sich aber plausibel ableiten, dass zwischen  $t_1$  und  $t_3$  etwa 3 Tage – also knapp eine Plasmahalbwertszeit – vergangen sein dürften. Diese Annahme beruht auf der Beobachtung, dass die niedrigsten Serumspiegel (entsprechend dem Zeitpunkt  $t_3$ ) überwiegend im Bereich von 15-20 ng/mL liegen, während die höchsten Werte (entsprechend dem Zeitpunkt  $t_1$ ) bei 30-35 ng/mL liegen. Es hat also in der Zeit zwischen  $t_1$  und  $t_3$  im Mittel nahezu eine Halbierung der Memantinkonzentrationen stattgefunden, demnach muss knapp eine Plasmahalbwertszeit vergangen sein. Es handelt sich hier aber nur um eine ausgesprochen grobe Schätzung.

#### **6.4. Möglichkeiten und Grenzen der Konzentrationsbestimmung**

Da in der Studie des Max-Planck-Instituts nur eine Einmalgabe von Memantin erfolgte, können keine Aussagen über die Wirkung dieses Medikaments in den Konzentrationsbereichen gemacht werden, wie sie in der ärztlichen Praxis üblich und daher grundsätzlich von Interesse sind. Hierfür wäre das Erreichen einer vergleichsweise konstanten und überdies einer deutlich höheren Memantinkonzentration erforderlich gewesen, was nur durch regelmäßige Memantingabe über einen längeren Zeitraum hinweg erreicht wird. Selbst dann hätten aussagekräftige Daten über die Arzneimittelwirkung aber erst nach rund zwei Wochen – also nach Erreichen des pharmakologischen Gleichgewichts – erhoben werden können. Wenngleich die Entscheidung der Ethikkommission, im vorliegenden Fall lediglich eine Einmaldosis zu genehmigen, auf dem nachvollziehbaren Wunsch beruhte, keine unverhältnismäßige Exposition gesunder Probanden zu dulden, so sind Daten aus einer solchen Studie natürlich kaum noch auf die Realität des Therapiealltags übertragbar und dementsprechend nur schwer zu verwerten.

Ein zuverlässiges und genaues Messverfahren besteht zwar sowohl für Memantin wie auch für Donepezil. Das Beispiel der Studie des Max-Planck-Instituts zeigt jedoch, dass die Aussagekraft jeder Konzentrationsbestimmung abhängig ist von einer Vielzahl weiterer Informationen. Im Optimalfall – das heißt bei bekannter Dosierung und bekannter Einnahmedauer, bei bekanntem Gewicht des Patienten, bekannter Begleitmedikation, bekanntem Zeitpunkt der Blutabnahme und nicht zuletzt bei Kenntnis des TRB des Wirkstoffs – ist es nicht nur möglich, das Einhalten oder Abweichen von einem gewünschten Zielbereich der Blutkonzentration festzustellen, sondern auch wichtige Aussagen über die mutmaßlichen Ursachen der Abweichung – wie Überdosierung, Arzneimittelinteraktionen, mangelnde Compliance etc. – zu machen und die Pharmakotherapie entsprechend individuell anzupassen. Nicht selten werden Blutspiegelbestimmungen ärztlicherseits jedoch völlig ohne Zusatzinformationen angefordert, wodurch der Informationsgehalt der Messung sowie die Beratungsmöglichkeiten seitens des Labors sehr eingeschränkt werden.

Das Studienprotokoll für die *Pilotstudie zur Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für die Wirkstoffkonzentration von Donepezil bei der Pharmakotherapie von Demenzpatienten* wurde im Wissen um den Stellenwert dieser Informationen erstellt. Es sieht eine genaue Dokumentation der entscheidenden Einflussgrößen auf die Serumkonzentration an Donepezil vor und berücksichtigt die Forderung nach Vergleichbarkeit der Messwerte und nach Verwertbarkeit für die ärztliche Praxis.

## 7. Zusammenfassung

Die mögliche Bedeutung des Therapeutischen Drug Monitoring für die Pharmakotherapie des Morbus Alzheimer wurde einleitend diskutiert und ein Studienprotokoll zur Durchführung einer Pilotstudie erstellt, die der Etablierung eines therapeutischen Referenzbereichs für das Antidementivum Donepezil dienen soll.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls wurden umfassend und kritisch alle Aspekte betrachtet, die für das Studiendesign und die Studienplanung von Bedeutung sind. Dabei wurde sowohl nach wissenschaftlichen wie nach praktischen Gesichtspunkten vorgegangen. Insbesondere wurde ein neues, rationales Verfahren zur Ermittlung eines aussagekräftigen TRB für Antidementiva vorgeschlagen. Die auf Grundlage des so entwickelten Protokolls geplante Pilotstudie wurde bei der zuständigen Ethikkommission bereits beantragt und genehmigt. In naher Zukunft sollte die Studie anhand der im Rahmen dieser Dissertation erarbeiteten Vorschriften durchgeführt werden können.

Ferner wurden die Spiegel des Antidementivums Memantin exemplarisch in 73 Serumproben laboranalytisch bestimmt und die Messergebnisse in Zusammenhang mit der geplanten Studie diskutiert.

## E Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> L.L. Drag, L.A. Bieliauskas, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2010**, *23*(2), 75-93.
- <sup>2</sup> L. Bracco, R. Gallato, F. Grigoletto, A. Lippi, V. Lepore, G. Bino, M.P. Lazzaro, F. Carella, T. Piccolo, C. Pozzilli, *Arch. Neurol.* **1994**, *51*(12), 1213-9.
- <sup>3</sup> H. Förstl, H. Bickel, A. Kurz, *Alzheimer Demenz*, Springer-Verlag **1999**, Berlin, S. 11.
- <sup>4</sup> H. Bickel, *Z. Gerontol. Geriatr.* **2001**, *24*(2), 108-15.
- <sup>5</sup> Statistisches Bundesamt: *12. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung 2009*, Wiesbaden.
- <sup>6</sup> H.-J. Möller, G. Laux, A. Deister, *Psychiatrie und Psychotherapie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart **2009**, S. 192.
- <sup>7</sup> S. Klöppel, C.M. Stonnington, J. Barnes, F. Chen, C. Chu, C.D. Good, I. Mader, L.A. Mitchell, A.C. Patel, C.C. Roberts, N.C. Fox, C.R. Jack Jr., J. Ashburner, R.S. Frackowiak, *Brain* **2008**, *131*, 2969-74.
- <sup>8</sup> M.P. Laakso, H. Soininen, K. Partanen, E.L. Helkala, P. Hartikainen, P. Vainio, M. Hallikainen, T. Hänninen, P.J. Riekkinen Sr., *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* **1995**, *9*(1), 73-86.
- <sup>9</sup> P. Squarzoni, J. Tamashiro-Duran, F.L. Souza Duran, L.C. Santos, H.P. Vallada, P.R. Menezes, M. Sczufca, G.B. Filho, T.C. Alves, *J. Alzheimers Dis.* **2012**, *31*(1), 45-58.
- <sup>10</sup> A. Nordberg, *Lancet Neurol.* **2004**, *4*, 519-27.
- <sup>11</sup> T. Mori, J. Maeda, H. Shimada, M. Higuchi, H. Shinotoh, S. Ueno, T. Suhara, *Psychogeriatrics* **2012**, *12*(2), 106-14.
- <sup>12</sup> A. Nordberg, *Lancet Neurol.* **2004**, *4*, 519-27.
- <sup>13</sup> M.S. Wolfe, *J. Neurochem.* **2012**, *120 Suppl. 1*, 89-98.
- <sup>14</sup> H. Zheng, E.H. Koo, *Mol. Neurodegener.* **2011**, *6*(1), 27.
- <sup>15</sup> H.L. Paulson, I. Igo, *Semin. Neurol.* **2011**, *31*(5), 449-60.
- <sup>16</sup> D.H. Small, D.W. Klaver, L. Foa, *Mol. Brain* **2010**, *3*(1), 7.
- <sup>17</sup> M.J. Calkins, P.H. Reddy, *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, *1812*(4), 507-13.
- <sup>18</sup> B. Zhang, J. Carroll, J.Q. Trojanowski, Y. Yao, M. Iba, J.S. Potuzak, A.M. Hogan, S.X. Xie, C. Ballatore, A.B. Smith 3<sup>rd</sup>, V.M. Lee, K.R. Brunden, *J. Neurosci.* **2012**, *32*(11), 3601-11.
- <sup>19</sup> F. Esclaire, M. Lesort, C. Blanchard, J. Hugon, *J. Neurosci. Res.* **1997**, *49*(3), 309-18.
- <sup>20</sup> K.M. Kennedy, K.M. Rodrigue, M.D. Sevous Sr., A.C. Hebrank, G.N. Bischof, D.C. Park, *Neuroimage* **2012**, *62*(1), 1-8.
- <sup>21</sup> K.M. Rodrigue, *Neuropsychol. Rev.* **2009**, *19*(4), 436-450.
- <sup>22</sup> E.K. Perry, C.J. Smith, J.A. Court, R.H. Perry, *J. Neural Transm.* **1990**, *2*(3), 149-58.
- <sup>23</sup> E.K. Perry, P.H. Gibson, G. Blessed, R.H. Perry, B.E. Tomlinson, *J. Neurol. Sci.* **1977**, *34*(2), 247-65.
- <sup>24</sup> R. Gray, A.S. Rajan, K.A. Radcliffe, M. Yakehiro, J.A. Dani, *Nature* **1996**, *383*(6602), 713-6.
- <sup>25</sup> J.L. Molinuevo, A. Llado, L. Rami, *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* **2005**, *20*(2), 77-85.
- <sup>26</sup> K.H. Chen, E.A. Reese, H.-W. Kim, S.I. Rapoport, J.S. Rao, *J. Alzheimers Dis.* **2011**, *26*(4), 755-66.
- <sup>27</sup> G. Di Paolo, T.W. Kim, *Nat. Rev. Neurosci.* **2011**, *12*(5), 284-96.
- <sup>28</sup> C.J. Pike, J.C. Carroll, E.R. Rosario, A.M. Barron, *Front. Neuroendocrinol.* **2009**, *30*(2), 239-58.

- 29 C. Janus, J. Pearson, J. McLaurin, P.M. Mathews, Y. Jiang, S.D. Schmidt, M.A. Chisti, P. Home, D. Heslin, J. French, H.T. Mount, R.A. Nixon, M. Mercken, C. Bergeron, P.E. Fraser, P. St. George-Hyslop, D. Westaway, *Nature* **2000**, 408(6815), 979-982.
- 30 J.O. Rinne, D.J. Brooks, M.N. Rossor, N.C. Fox, R. Bullock, W.E. Klunk, C.A. Mathis, K. Blennow, J. Barakos, A.A. Okello, S. Rodriguez Martinez de Liano, E. Liu, M. Koller, K.M. Gregg, D. Schenk, R. Black, M. Grundman, *Lancet Neurol.* **2010**, 9(4), 363-72.
- 31 J. Delrieu, P.J. Ousset, C. Caillaud, B. Vellas, *J. Neurochem.* **2012**, 120(1), 186-93.
- 32 W. Xia, S.T. Wong, E. Hanlon, P. Morin, *J. Alzheimers Dis.* **2012**, electronic publication ahead of print.
- 33 P.S. Aisen, S. Gauthier, S.H. Ferris, D. Saumier, D. Haine, D. Garceau, A. Duong, J. Suhy, J. Oh, W.C. Lau, J. Sampalis, *Arch. Med. Sci.* **2011**, 7(1), 102-11.
- 34 A.I. Bush, *J. Alzheimers Dis.* **2008**, 15(2), 223-40.
- 35 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, S. 543ff.
- 36 J. Birks, J.E. Grimley, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, (1), CD003120.
- 37 J.G. Evans, G. Wilcock, J. Birks, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2004**, 7(3), 351-69.
- 38 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, S. 196.
- 39 D. Wilkinson, G. Róman, S. Salloway, J. Hecker, K. Boundy, D. Kumar, H. Posner, R. Schindler, *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2010**, 25(3), 305-13.
- 40 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, S. 197.
- 41 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Abschlussbericht über *Memantin bei Alzheimer Demenz*, IQWiG-Bericht Nr. 59/2009.
- 42 P.N. Tariot, M.R. Farlow, G.T. Grossberg, S.M. Graham, S. McDonald, I. Gergel, *J. Am. Med. Assoc.* **2004**, 291(3), 317-24.
- 43 C. Hiemke, P. Baumann, G. Laux, H.-J. Kuss, *Psychopharmakotherapie* **2005**, 12, 166-182.
- 44 D.J. Touw, C. Neef, A.H. Thomson, A.A. Vinks, *Ther. Drug Monit.* **2005**, 27(1), 10-17.
- 45 J. Lundmark, F. Bengtsson, C. Nordin, M. Reis, J. Wälinder, *Acta Psychiatr. Scand.* **2000**, 101, 354-9.
- 46 S.H. Preskorn, G. A. Fast, *J. Clin. Psychiat.* **1991**, 52, 23-33.
- 47 P.A. Thürmann, B. C. Hompesch, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **1998**, 36, 586-90.
- 48 C. Hiemke, P. Baumann, G. Laux, H.-J. Kuss, *Psychopharmakotherapie* **2005**, 12, 166-182.
- 49 P. Baumann, C. Hiemke, S. Ulrich, G. Eckermann, I. Gaertner, M. Gerlach, H.J. Kuss, G. Laux, B. Muller-Oerlinghausen, M.L. Rao, P. Riederer, G. Zernig, *Pharmacopsychiatry* **2004**, 37(6), 243-65.
- 50 J. Birks, R.J. Harvey, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, CD001190.
- 51 P. Baumann, C. Hiemke, S. Ulrich, G. Eckermann, I. Gaertner, M. Gerlach, H.J. Kuss, G. Laux, B. Muller-Oerlinghausen, M.L. Rao, P. Riederer, G. Zernig, *Pharmacopsychiatry* **2004**, 37(6), 243-65.

- 52 A. Kurz, M. Farlow, G. Lefèvre, *Int. J. Clin. Pract.* **2009**, 63(5), 799-805.
- 53 S.L. Rogers, L.T. Friedhoff, *Dementia* **1996**, 7(6), 293-303.
- 54 J. Kornhuber, G. Quack, W. Danysz, K. Jellinger, W. Danielczyk, W. Gsell, P. Riederer, *Neuropharmacology* **1995**, 34(7), 713-721.
- 55 J. Kornhuber, G. Quack, *Neurosci. Lett.* **1995**, 195(2), 137-9.
- 56 M.Y. Liu, S.N. Meng, H.Z. Wu, S. Wang, M.J. Wei, *Clin. Ther.* **2008**, 30(4), 641-653.
- 57 C.J. Roberts, J.M. Ford, C.A. Truman, M. Scott, P.M. Mäkelä, G.K. Wilcock, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1998**, 54, 721-724.
- 58 E. Haen, C. Greiner, W. Bader, M. Wittmann, *Nervenarzt* **2008**, 79, 558-566.
- 59 R. Köber, *Therapeutisches Drug Monitoring von Antidementiva* **2011**, Dissertation an der Universität Regensburg.
- 60 E. Haen, C. Greiner, W. Bader, M. Wittmann, *Nervenarzt* **2008**, 79, 558-566.
- 61 R. Köber, *Therapeutisches Drug Monitoring von Antidementiva* **2011**, Dissertation an der Universität Regensburg.
- 62 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, S. 133f.
- 63 §§40-42 AMG.
- 64 §20 Abs. 7 MPG.
- 65 Gedächtnisprotokoll: *Auskunft von Prof. Dr. Michael Koller*, Zentrum für Klinische Studien, Regensburg, am 21.09.2009.
- 66 Votum der Ethikkommission der Universität Regensburg vom 14.07.2010 für das Forschungsvorhaben von Prof. Dr. Dr. E. Haen.
- 67 S.L. Rogers, L.T. Friedhoff, *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1998**, 8(1), 67-75.
- 68 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **2008**, S. 127ff.
- 69 B. Vellas, S. Andrieu, C. Samaio, N. Coley, G. Wilcock, *Lancet Neurol.* **2008**, 7, 436-450.
- 70 P.N. Tariot, M.R. Farlow, G.T. Grossberg, S.M. Graham, S. McDonald, I. Gergel, *J. Am. Med. Assoc.* **2004**, 291(3), 317-24.
- 71 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Abschlussbericht über *Memantin bei Alzheimer Demenz*, IQWiG-Bericht Nr. 59/2009.
- 72 E. Haen, C. Greiner, W. Bader, M. Wittmann, *Nervenarzt* **2008**, 79, 558-566.
- 73 R. Köber, *Therapeutisches Drug Monitoring von Antidementiva* **2011**, Dissertation an der Universität Regensburg.
- 74 W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 6. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg; Berlin; Oxford; **1996**, S. 6f.
- 75 W. Löscher, B. Nolting, *Epilepsy Res.* **1991**, 9(1), 1-10.
- 76 *Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias*,

- London, 24 July **2008**, Doc. Ref. CPMP/EWP/554/95 Rev. 1.
- 77 Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz, *IQWiG-Berichte* **2007**, 17, Version 1.0.
- 78 B. Vellas, S. Andrieu, C. Samaio, N. Coley, G. Wilcock, *Lancet Neurol.* **2008**, 7, 436-450.
- 79 *Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias*,  
London, 24 July **2008**, Doc. Ref. CPMP/EWP/554/95 Rev. 1.
- 80 D. Mungas, *Geriatrics* **1991**, 46(7), 54-56.
- 81 T. Luck, S.G. Riedel-Heller, B. Wiese, J. Stein, S. Weyerer, J. Werle, H. Kaduszkiewicz, M. Wagner,  
E. Mösch, T. Zimmermann, W. Maier, H. Bickel, H. van den Bussche, F. Jessen, A. Fuchs, M. Pentzek,  
*Z. Gerontol. Geriatr.* **2009**, 42(5), 372-384.
- 82 M.J. Chandler, L.H. Lacritz, L.S. Hynan, H.D. Barnard, G. Allen, M. Deschner, M.F. Weiner, C.M.  
Cullum, *Neurology* **2005**, 65(1), 102-106.
- 83 J.F. Benge, S. Balsis, L. Geraci, P.J. Massman, R.S. Doody, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2009**,  
28(1), 63-69.
- 84 K. Rockwood, S. Fay, M. Gorman, D. Carver, J.E. Graham, *BMC Neurol.* **2007**, 7, 26.
- 85 T. Yoshida, S. Ha-Kawa, M. Yoshimura, K. Nobuhara, T. Kinoshita, S. Sawada, *Ann. Nucl. Med.* **2007**,  
21(5), 257-265.
- 86 A. Whitehead, C. Perdomo, R.D. Pratt, J. Birks, G.K. Wilcock, J.G. Evans, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*  
**2004**, 19, 624-633.
- 87 S.L. Rogers, L.T. Friedhoff, *Dementia* **1996**, 7(6), 293-303.
- 88 R. Köber, *Therapeutisches Drug Monitoring von Antidementiva* **2011**, Dissertation an der Universität  
Regensburg.
- 89 Gedächtnisprotokoll: *Auskunft von Dr. H. Lehfeld*, Ltd. Psychologe Gedächtnisambulanz Nürnberg,  
09.12.2009.
- 90 Gedächtnisprotokoll: *Auskunft von Dr. H. Lehfeld*, Ltd. Psychologe Gedächtnisambulanz Nürnberg,  
09.12.2009.
- 91 A.R. Shalaby, *Food. Chem.* **1999**, 65(1), 117-121.
- 92 Fachinformationen für Axura® (Memantin) von **Merz Pharmaceuticals GmbH**.
- 93 R. Köber, *Therapeutisches Drug Monitoring von Antidementiva* **2011**, Dissertation an der Universität  
Regensburg.
- 94 E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen*.  
*Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,  
Stuttgart **2008**, S. 197.

## CURRICULUM VITAE

Roland Christian Weisser

geboren am 24.03.1978 in Ingolstadt

09/1984 bis 07/1988	Besuch der Grundschule Haunwöhr in Ingolstadt
09/1988 bis 06/1997	Besuch des Apian-Gymnasiums in Ingolstadt
07/1997	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife
10/1997 bis 03/2000	Chemiestudium an der Universität Regensburg
08/1999	Ablegen der Diplomvorprüfung in Chemie
04/2000 bis 06/2003	Chemiehauptstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2002	Ablegen der mündlichen Diplomhauptprüfung
12/2002 bis 06/2003	Diplomarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München im Arbeitskreis von Prof. Dr. T. Lindel (Organische Chemie)
08/2003 bis 09/2006	Anfertigung der Dissertation an der Universität Regensburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. O. Reiser (Organische Chemie)
10/2005 bis 06/2012	Medizinstudium an der Universität Regensburg
04/2008	Ablegen des 1. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
06/2012	Ablegen des 2. Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
seit 09/2012	Assistenzarzt in Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie am Bezirkskrankenhaus Regensburg
Zusätzliche Praktika	
09/1999 bis 11/1999	Praktikum an der University of Bath im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. M. J. Williams (Organische Chemie)
08/2000 bis 11/2000	Praktikum in der Neurochemischen Abteilung des Universitäts-Klinikums München (Innenstadt) als studentische Hilfskraft

## **Publikationen**

1. M. J. Schwarz, M. Offenbaecher, A. Neumeister, T. Ewert, M. Willeit, N. Praschak-Rieder, J. Zach, M. Zacherl, K. Lossau, R. Weisser, G. Stucki, M. Ackenheil, *Neurobiology of Disease* **2002**, *11*, 434-442:

### **Evidence for an altered Tryptophan metabolism in Fibromyalgia**

2. R. Weisser, W. Yue, O. Reiser, *Organic Letters* **2005**, *7*, 5353-5356:

### **Enantioselective Synthesis of Furo[2,3-b]furans, a Spongiane Diterpenoid Substructure**

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Meinem Doktorvater, Herrn *Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen*, für das Überlassen des interessanten Themas, seine hilfreichen Anregungen und Ratschläge im Verlauf der Arbeit, seine flexible Betreuung und das angenehme Arbeitsklima.

Herrn *Prof. Dr. Thomas Loew* für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Meinem Mitbetreuer, Herrn *Dr. Ralf Köber*, für die stets hilfsbereite, kompetente und gutgelaunte Unterstützung und Anleitung.

Herrn *Dr. Hartmut Lehfeld* und Herrn *Dr. Reinhold Waimer* für den unkomplizierten und informativen Kontakt zum Klinikum Nürnberg Nord.

Frau *Michaela Nowicki* und Herrn *Achim Weigel* für ihre Hilfsbereitschaft bei der Einführung in die testpsychologische Methodik und Herrn *PD Dr. Hans-Hermann Klünemann* für die Beratung zu Fragen des Studiendesigns.

Herrn *Dr. Markus Hirschberger* für seine Anregungen bezüglich einer mathematisch fundierten Auswertung der Studiendaten.

Frau *Doris Melchner*, Frau *Monika Rupp*, Frau *Eva-Maria Outlaw* und allen anderen Mitgliedern des Arbeitskreises für Ihre freundliche Aufnahme und die gute und konstruktive Atmosphäre.

Frau *Susanne Knauer* dafür, dass sie mir den Floh ins Ohr gesetzt hat, Medizin zu studieren und Herrn *Prof. Dr. Oliver Reiser* dafür, dass er mir dieses möglich gemacht hat.

*David, Hendrieke, Elena, Derya, Afssun, Peter, Sabine* und *Andrea* für anregende Fachgespräche und das angenehme Klima in den Veranstaltungen des Studiums sowie für kurzweilige Unternehmungen und Abende außerhalb desselben.

Meiner Freundin *Verena Pär*r für ihre liebevolle Unterstützung.

Ganz besonders meinen Eltern *Helmut* und *Christel*, sowie meinen Brüdern *Jochen* und *Ulli* für den langjährigen Beistand in jeder Lebenslage.